

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR ANABİLİM DALI**

**ALP DİSİPLİNİ KAYAKÇILARINDA YETENEK
SEÇİMLERİNİN BAZI GENETİK MARKERLARLA
BELİRLENMESİ**

**Hazırlayan
Metin POLAT**

**Danışman
Prof.Dr. Bekir ÇOKSEVİM**

Doktora Tezi

**Ağustos 2012
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR ANABİLİM DALI**

**ALP DİSİPLİNİ KAYAKÇILARINDA YETENEK
SEÇİMLERİNİN BAZI GENETİK MARKERLARLA
BELİRLENMESİ**

**Hazırlayan
Metin POLAT**

**Danışman
Prof.Dr. Bekir ÇOKSEVİM**

Doktora Tezi

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
TSD.10.3304 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

**Ağustos 2012
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

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

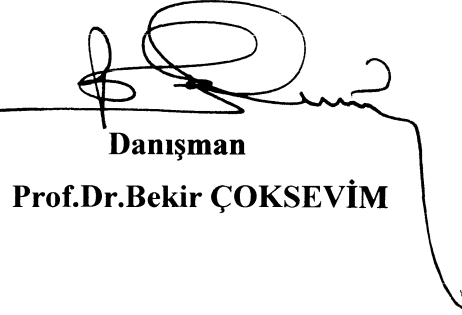
Adı-Soyadı: Metin POLAT

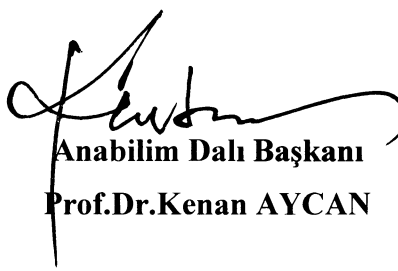
İmza :

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Alp Disiplini Kayakçılarında Yetenek Seçimlerinin Bazı Genetik Markerlarla Belirlenmesi” adlı **Doktora** Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.


Tezi Hazırlayan
Metin POLAT


Danışman
Prof. Dr. Bekir ÇOKSEVİM


Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Kenan AYCAN

Prof. Dr. Bekir ÇOKSEVİM danışmanlığında **Metin POLAT** tarafından hazırlanan “**Alp Disiplini Kayakçılarında Yetenek Seçimlerinin Bazı Genetik Markerlarla Belirlenmesi**” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalında **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

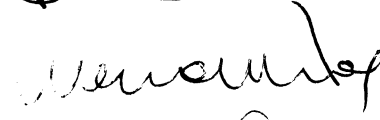
01 /08 / 2012

JÜRİ:

Danışman : Prof. Dr. Bekir ÇOKSEVİM



Üye : Prof. Dr. Neriman İNANÇ



Üye : Prof. Dr. Mehmet GÜNAY



Üye : Prof. Dr. Munis DÜNDAR



Üye : Yrd. Doç. Dr. Nazmi SARITAŞ

**ONAY**

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulununtarih ve.....sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof.Dr. Saim ÖZDAMAR
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın tüm aşamalarında hiçbir desteğini esirgemeyen ve doktora eğitimim boyunca bana sağlamış olduğu her türlü akademik katkılarından dolayı danışmanım Sayın Prof. Dr. Bekir ÇOKSEVİM'e

Tez çalışmamın genetik analizlerinin gerçekleştirilmesinde her türlü desteği sağlayan Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Munis Dündar'a ve Tıbbi Genetik Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Serpil Taheri'ye

Çalışmamın istatistik analizi aşamasında yardımlarını esirgemeyen Niğde Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksek Okulu öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Serkan Hazar'a

Tez çalışmama maddi destek sağlayan Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine

Doktora eğitimim süresince benden sabır ve fedakârlıklarını esirgemeyen eşim Fitnat Öztürk Polat ve aileme

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ALP DİSİPLİNİ KAYAKÇILARINDA YETENEK SEÇİMLERİNİNİN BAZI GENETİK MARKERLARLA BELİRLENMESİ

Metin POLAT

**Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı
Doktora Tezi, Ağustos 2012
Danışman: Prof.Dr. Bekir ÇOKSEVİM**

KISA ÖZET

Bu çalışmanın amacı ACE, NOS3 ve HBB genlerinin polimorfizm ve ekspresyon sonuçlarının, elit seviyedeki Kayak Alp Disiplini Sporcularının performansları üzerindeki etkisi ve bu genlerin yetenek seçiminde kullanılıp kullanılmayacağını değerlendirmesidir.

Çalışmaya katılan 91 gönüllüden, alp kayağı performanslarına göre; Elit Milli Erkek Gurup, Elit Milli Bayan Gurup, Milli Erkek Gurup, Milli Bayan Gurup, Bölgesel Erkek Gurup, Bölgesel Bayan Gurup, Kontrol Erkek Gurup ve Kontrol Bayan Gurup olmak üzere 8 farklı gurup oluşturuldu. Gönüllü guruplardan alınan kan örneklerinden PCR metotları kullanılarak ACE I/D polimorfizm, NOS3 -786 T/C polimorfizm ve HBB -551 C/T polimorfizmleri ile bu genlerin ekspresyon sonuçları elde edildi. Polimorfizm sonuçları ki-kare testi ile, ekspresyon sonuçları ise Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Anlamlılık düzeyi ki-kare testinde $p<0.05$, Mann-Whitney U testinde ise Bonferroni düzeltmesi yapılarak $p<0.0062$ olarak kabul edildi.

Elit Milli Erkek Gurupta ve Milli Bayan Gurupta ACE D/D genotipi anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu ($p<0.05$). NOS3 -786 T/C polimorfizm sonuçları guruplarda anlamlı bir farklılık göstermemesine rağmen, tüm sporcu guruplarda C/C genotipi en az oranda bulundu. HBB -551 C/T genotipi ise gönüllü guruplarda anlamlı bir farklılık göstermedi. ACE geni ekspresyon sonuçları tüm sporcu guruplarda anlamlı bir şekilde kontrol bayan grubundan daha düşük düzeyde bulundu ($p<0.0062$). NOS3 geni ekspresyon sonuçlarında ise kontrol bayan gurup, kontrol erkek guruptan ve bölgesel bayan guruptan anlamlı bir şekilde daha yüksekti ($p<0.0062$). HBB geni ekspresyon değerleri ise tüm gönüllü guruplarda anlamlı bir farklılık göstermedi.

Elde edilen veriler çalışmamıza katılan guruplarda ACE I/D ve özellikle D/D genotipi varlığının, ayrıca NOS3 C/C genotipi yokluğunun alp kayağı performansı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, ACE ve NOS3 genlerinin ekspresyon seviyelerinin, kontrol guruplarına oranla daha düşük seviyelerde olması bu genlerin aktivasyonunun alp kayağı performansı üzerinde önemli etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Ulaşılan ACE ve NOS3 genlerinin polimorfizm ve ekspresyon sonuçları, bu genlerin yetenek seçiminde kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Alp Kayağı, Genotip, Yetenek Seçimi, Polimorfizm, Ekspresyon

**THE DETERMINING OF TALENT IDENTIFICATION OF ALPINE SKIERS
WITH SOME GENETIC MARKERS**

Metin POLAT

Erciyes University, Graduate School of Health Sciences

Department of Physical Education and Sport

Phd. Thesis, August 2012

Supervisor: Prof.Dr. Bekir ÇOKSEVİM

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the effects of ACE, NOS3 and HBB gene polymorphism and expression results on performance of elite alpine skiers, and to assess whether these genes may be used in the talent identification for alpine skiing.

A total of 91 volunteer that participated to the study were divided into 8 different groups according to their performance in alpine skiing as the Elite National Male Group, Elite National Female Group, National Male Group, National Female Group, Regional Male Group, Regional Female Group, Control Male Group and Control Female Group. Using PCR methods on the blood samples obtained from the volunteers, the ACE I/D polymorphism, NOS3 -786 T/C polymorphism and HBB -551 C/T polymorphism results as well as the expression results for these genes were obtained. Polymorphism results were analyzed with the chi-square test, while the expression results were analyzed using the Mann-Whitney U test. The significance level was $p < 0.05$ for the chi-square test, while the significance level for the Mann-Whitney U test was accepted as $p < 0.0062$ with the Bonferroni correction.

ACE D/D genotype was found significantly higher in the Elite National Male Group and the National Female Group ($p < 0.05$). Although NOS3 -786 T/C polymorphism results didn't differ in groups significantly, C/C genotype was found at lower level in the all skier groups. HBB -551 C/T genotype had no significant difference in the voluntary groups. Expression results of ACE gene were significantly lower in the all skier groups than Control Female Group ($p < 0.0062$). The NOS3 gene expression results, on the other hand, were significantly higher ($p < 0.0062$) in the Control Female Group in comparison to the Control Male Group and Regional Female Group. HBB gene expression levels had no significant differences among the all groups.

The results obtained within the context of our study show that the presence of the ACE I/D and especially of the D/D genotype, also the absence of the NOS3 C/C genotype is associated with alpine skiing performance. In addition to this, the lower levels of ACE and NOS3 gene expression in comparison to the control groups suggest that the activation of these genes may have significant effects on alpine skiing performance. The ACE and NOS3 polymorphism and expression results that were obtained indicate that these genes may be used for the talent identification for alpine skiing.

Keywords: Alpine Skiing, Genotype, Talent Identification, Polymorphism, Expression

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
İÇ KAPAK	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI	iii
KABUL VE ONAY SAYFASI	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	xii
TABLolar LİSTESİ	xiv
ŞEKİLLER LİSTESİ	xv
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. ATLETİK PERFORMANS VE GENETİK YAPI İLE İLİŞKİSİ	4
2.1.1 Spor Performansında Etnik Farklıklar	4
2.1.1.1. Atletik Performans ve Etnik Köken	5
2.1.1.2. Sprint ve Dayanıklılık Performansının Etnik Köken Yönünden İncelenmesi	6
2.1.1.3. Atletik Performans Üzerinde Etkili Olan Etnik Farklılıkların Genetik Yaklaşımlarla Açıklanması	8
2.1.1.4. Atletik Performans Üzerinde Etkili Olan Etnik Farklılıkların mtDNA ile İncelenmesi	10
2.1.1.5. Atletik Performans Üzerinde Etkili Olan Etnik Farklılıkların Y Kromozom Haplogrupları ile İncelenmesi	11
2.1.1.6. Atletik Performans Üzerinde Etkili Olan Etnik Farklılıkların Genetik Dışı Yaklaşımlarla Açıklanması	12
2.1.2. Genler ve Antrenmana Verilen Yanıt	14
2.1.2.1. Egzersiz Fenotiplerine Etki Eden Genleri Belirleme Yaklaşımları	17
2.1.2.2. Antrenmana Verilen Yanıt ile İlgili Deneysel ve Gözlemsel Çalışmalar	18
2.1.3. Dayanıklılık Performansı Üzerinde Etkili Olan Genler	20
2.1.3.1. Vaka – Kontrol Çalışmalarından Elde Edilen Bulgular	23
2.1.3.2. Kesitsel Çalışmalardan Elde Edilen Bulgular	24

Sayfa

2.1.3.3. Antrenmanların Fenotip Üzerindeki Etkilerinden Elde Edilen Bulgular.....	24
2.1.3.4. Genetik Bağlılık Çalışmalarından Elde Edilen Bulgular	25
2.1.4. Güç ve Kuvvet Performansı Üzerinde Etkili Olan Genler	25
2.1.4.1. Güç ve Kuvvet Fenotiplerini Etkilediği Düşünülen Aday Genler	26
2.2. YETENEK SEÇİMİ VE GENETİK ÖZELLİKLER.....	27
2.2.1. Yetenek Seçiminin İlkeleri.....	29
2.2.2. Atletik Performans ve Kalıtım	31
2.2.3. Genetik Taramanın Mevcut Durumu	34
2.2.4. Genler ve Yetenek Seçimi Konusunda Tartışmalar.....	35
2.3. ALP KAYAĞININ FİZİKSEL VE FİZYOLOJİK GEREKSİNİMLERİ.....	37
2.3.1. Alp Kayakçılarının Fiziksel Özellikleri	37
2.3.2. Aerobik Metabolizma	39
2.3.3. Anaerobik Güç	42
2.3.4. Kas Kuvveti ve Esneklik.....	43
2.3.5. Kas Fizyolojisi ve Mekanığı	45
2.3.6. Kas Lif Tipleri.....	46
2.4. ACE GENİ VE ATLETİK PERFORMANS.....	47
2.4.1. ACE I/D Polimorfizmi ve Kardiyovasküler Performans	49
2.4.2. Deniz Seviyesinde ACE I/D Polimorfizmi ve İnsan Performansı.....	52
2.4.3. Yüksek İrtifada ACE I/D Polimorfizmi ve İnsan Performansı.....	54
2.5. NOS3 GENİ VE ATLETİK PERFORMANS	54
2.5.1. NOS İzofomları.....	55
2.5.2. Endotel Nitrik Oksit Sentaz (eNOS).....	56
2.5.3. Endotellerden Nitrik Oksit Salınımı	56
2.5.4. Nitrik Oksitin Fizyolojik Etkileri	57
2.5.5. Endotel Nitrik Oksit Sentaz ve Atletik Performans.....	59
2.6. HBB GENİ VE ATLETİK PERFORMANS.....	60
2.6.1. Hemoglobin Yapısı ve İşlevi.....	60
2.6.2. Hemoglobin Türleri	63
2.6.3. Beta Globin Gen Ailesi.....	64

Sayfa

3.GEREÇ VE YÖNTEM	66
3.1. ÇALIŞMA GRUBU.....	66
3.1.1. FIS Puanı	67
3.2. ARAŞTIRMAYA KATILAN GÖNÜLLÜ GURUPLARIN ÖZELLİKLERİ.....	68
3.3. ÇALIŞMADA KULLANILAN CİHAZ VE MALZEMELER.....	69
3.3.1. Cihazlar	69
3.3.2. Sarf Malzemeler	70
3.4. VERİLER VE ÖLÇME YÖNTEMLERİ.....	71
3.4.1. Fizik Profil Ölçümleri.....	71
3.4.2. Kan Örneklerinin Toplanması	71
3.4.3. Gen Polimorfizm Çalışmaları.....	72
3.4.3.1. ACE Geni (I/D) Polimorfizmi.....	72
3.4.3.2. NOS3 Geni -786 (T/C) Polimorfizmi	73
3.4.3.3. HBB Geni -551(C/T) Polimorfizmi.....	74
3.4.3.4. PCR ve RFLP Ürünlerinin Elektroforezi.....	76
3.4.3.4.1. Agaroz Jel Hazırlanması.....	76
3.4.3.4.1.1. Kullanılan Solüsyonların Hazırlanması	76
3.4.3.4.1.2. PCR ve RFLP Ürünlerinin Agaroz Jele Yüklenmesi	77
3.4.4. Ekspresyon Analizi.....	77
3.4.4.1. RNA İzolasyonu	77
3.4.4.2. cDNA (Komplementer DNA) Sentezi	77
3.4.4.3. Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu.....	79
3.4.4.3.1. Real-Time PCR Reaksiyon Protokolü.....	79
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	80

Sayfa

4.BULGULAR	81
4.1. GÖNÜLLÜ GURUPLARIN FİZİK PROFİL BULGULARI	81
4.2. POLİMORFİZM BULGULARI.....	82
4.2.1. Erkek Guruplar ACE Geni I/D Polimorfizm Bulguları	82
4.2.2. Bayan Guruplar ACE Geni I/D Polimorfizm Bulguları.....	85
4.2.3. Erkek Guruplar NOS3 Geni -786 T/C Polimorfizm Bulguları.....	88
4.2.4. Bayan Guruplar NOS3 Geni – 786 T/C Polimorfizm Bulguları	92
4.2.5. Erkek Guruplar HBB Geni -551 C/T Polimorfizm Bulguları	94
4.2.6. Bayan Guruplar HBB Geni -551 C/T Polimorfizm Bulguları.....	97
4.3. EKSPRESYON BULGULARI	100
4.3.1. ACE Geni Ekspresyon Bulguları.....	100
4.3.2. NOS3 Geni Ekspresyon Bulguları.....	102
4.3.3. HBB Geni Ekspresyon Bulguları	104
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	107
6.KAYNAKLAR	123
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

KISALTMALAR VE SİMGELER

ACE	: Anjiyotensin Konverting Enzim
ACTN3	: Alfa Aktinin 3
ADP	: Adenozin di Fosfat
ADRB2	: Adrenerjik Reseptör Beta 2
AGT	: Anjiyotensinojen
ANG II	: Anjiyotensin II
APOE	: Apolipoprotein E
ATP	: Adenozin tri Fosfat
BBG	: Bölgesel Bayan Gurup
bç	: Baz Çifti
BEG	: Bölgesel Erkek Gurup
BH4	: Tetrahidrobiyopterin
BMI	: Beden Kitle İndeksi
Ca ⁺²	: Kalsiyum
cDNA	: Komplementer DNA
CP	: Kreatin Fosfat
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DNASCO	: DNA Polymorphism and Carotid Atherosclerosis (DNA Polimorfizmi ve Karotid Aterosklerozis)
dNTP	: Deoksiribonükleozid Trifosfat
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
EMBG	: Elit Milli Bayan Gurup
EMEG	: Elit Milli Erkek Gurup
eNOS	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
FAD	: Flavin Adenin Dinükleotid
FAMuSS	: Functional Single Nucleotide Polymorphisms Associated with Muscle Size and Strength (Kas Kuvveti ve Boyutu ile İlişkili Fonksiyonel Tek Nükleotid Polimorfizmi)
FIS	: Uluslararası Kayak Federasyonu
FMN	: Flavin Mononükleotid
GPO	: Glutasyon Peroksidaz
GTP	: Guanosin tri Fosfat
GWAS	: Genome Wide Association Study (Genom Boyu Bağlantı Analizi)

G γ	: Gama
HBA	: Hemoglobin Alfa
HBB	: Hemoglobin Beta
HERITAGE	: HEalth, RIsk factors, exercise Training And GENetics (Sağlık, Risk faktörleri, Egzersiz ve Genetik)
HR	: Kalp Atım Sayısı
K ⁺	: Potasyum
KBG	: Kontrol Bayan Gurup
KEG	: Kontrol Erkek Gurup
LCR	: Lokus Kontrol Bölgesi
MBG	: Milli Bayan Gurup
MEG	: Milli Erkek Gurup
MgCl ₂	: Magnezyum Klorür
mtDNA	: Mitokondriyal DNA
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NO	: Nitrik Oksit
NOS3	: Nitrik Oksit Sentaz
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
QTLs	: Kantitatif Trait Lokus
RAS	: Renin Angiotensin Sistemi
RFLP	: Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi
RNA	: Ribo Nükleik Asit
RT	: Ters Transkriptaz
SOD	: Süper Oksit Dismütaz
Taq	: Thermus Aquaticus
TBE	: Tris-Borik asit
TNP	: Tek Nükleotid Polimorfizmi
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
α	: Alfa
β	: Beta
δ	: Delta
ϵ	: Epsilon
ζ	: Zeta
$\psi\eta$: Psödo

TABLOLAR LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 3.1. RNA Örneği İçin Reaksiyon Karışımı	78
Tablo 3. 2. RT (Ters Transkriptaz) Reaksiyon Karışımı.....	78
Tablo 1.3. Ekspresyon Analizleri İçin qPCR Karışımı	79
Tablo 3. 2. Ekspresyon Analizleri İçin Real Time PCR Protokolü	80
Tablo 4.1. Erkek Gurupların Fiziksel Özellikleri	81
Tablo 4.2. Bayan Gurupların Fiziksel Özellikleri.....	82
Tablo 4.3. Erkek Gurupların ACE Geni I/D Polimorfizm Sonuçları.....	82
Tablo 4.4. Erkek Gurupların ACE Geni Polimorfizm Değerlerinin Karşılaştırılması	85
Tablo 4.5. Bayan Gurupların ACE Geni Polimorfizm Değerleri	86
Tablo 4.6. Bayan Gurupların ACE Geni Polimorfizm Değerlerinin Karşılaştırılması	88
Tablo 4.7. Erkek Gurupların NOS3 Geni Polimorfizm Değerleri	89
Tablo 4.8. Erkek Gurupların NOS3 Geni Polimorfizm Değerlerinin Karşılaştırılması	91
Tablo 4.9. Bayan Gurupların NOS3 Geni Polimorfizm Değerleri	92
Tablo 4.10. Bayan Gurupların NOS3 Geni Polimorfizm Değerlerinin Karşılaştırılması	94
Tablo 4.11. Erkek Gurupların HBB Geni Polimorfizm Değerleri	94
Tablo 4.12. Erkek Gurupların HBB Geni Polimorfizm Değerlerinin Karşılaştırılması	97
Tablo 4.13. Bayan Gurupların HBB Geni Polimorfizm Değerleri	97
Tablo 4.14. Bayan Gurupların HBB Geni Polimorfizm Değerlerinin Karşılaştırılması	99
Tablo 4.15. Gönüllü Gurupların ACE Gen Ekspresyonu Değerlerinin Karşılaştırılması	100
Tablo 4.16. Gönüllü Gurupların ACE Gen Ekspresyonu Çoklu Karşılaştırma Sonuçları.....	101
Tablo 4.17. Gönüllü Gurupların NOS3 Gen Ekspresyonu Değerlerinin Karşılaştırılması	102
Tablo 4.18. Gönüllü Gurupların NOS3 Gen Ekspresyonu Çoklu Karşılaştırma Sonuçları.....	103
Tablo 4.19. Gönüllü Gurupların HBB Gen Ekspresyonu Değerlerinin Karşılaştırılması	105

ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 3.1. GAPDH real time görüntüsü.....	79
Şekil 4.1. Elit Milli Erkek Gurup ACE Polimorfizm Değerleri	83
Şekil 4.2. Milli Erkek Gurup ACE Polimorfizm Değerleri.....	83
Şekil 4.3. Bölgesel Erkek Gurup ACE Polimorfizm Değerleri	83
Şekil 4.4. Kontrol Erkek Gurup ACE Polimorfizm Değerleri	83
Şekil 4.5. Erkek Gurupların ACE Geni Polimorfizm Değerleri	84
Şekil 4.6. ACE geni I/D polimorfizmi agaroz jel görüntüsü	84
Şekil 4.7. Elit Milli Bayan Gurup ACE Polimorfizm Değerleri.....	86
Şekil 4.8. Milli Bayan Gurup ACE Polimorfizm Değerleri	86
Şekil 4.9. Bölgesel Bayan Gurup ACE Polimorfizm Değerleri	87
Şekil 4.10. Kontrol Bayan Gurup ACE Polimorfizm Değerleri.....	87
Şekil 4.11. Bayan Gurupların ACE Geni Polimorfizm Değerleri	87
Şekil 4.12. Elit Milli Erkek Gurup NOS3 Geni Polimorfizm Değerleri.....	90
Şekil 4.13. Milli Erkek Gurup NOS3 Geni Polimorfizm Değerleri	90
Şekil 4.14. Bölgesel Erkek Gurup NOS3 Geni Polimorfizm Değerleri.....	90
Şekil 4.15. Kontrol Erkek Gurup NOS3 Geni Polimorfizm Değerleri	90
Şekil 4.16. Erkek Gurupların NOS3 Geni Polimorfizm Değerleri	90
Şekil 4.17. NOS3 786(T/C) polimorfizmi agaroz jel görüntüsü	91
Şekil 4.18. Elit Milli Bayan Gurup NOS3 Geni Polimorfizm Değerleri	93
Şekil 4.19. Milli Bayan Gurup NOS3 Geni Polimorfizm Değerleri.....	93
Şekil 4.20. Bölgesel Bayan Gurup NOS3 Geni Polimorfizm Değerleri	93
Şekil 4.21. Kontrol Bayan Gurup NOS3 Geni Polimorfizm Değerleri.....	93
Şekil 4.22. Bayan Gurupların NOS3 Geni Polimorfizm Değerleri	93
Şekil 4.23. Elit Milli Erkek Gurup HBB Geni Polimorfizm Değerleri.....	95
Şekil 4.24. Milli Erkek Gurup HBB Geni Polimorfizm Değerleri	95
Şekil 4.25. Bölgesel Erkek Gurup HBB Geni Polimorfizm Değerleri	95
Şekil 4.26. Kontrol Erkek Gurup HBB Geni Polimorfizm Değerleri.....	95

	<u>Sayfa</u>
Şekil 4.27. Erkek Gurupların HBB Geni Polimorfizm Değerleri	96
Şekil 4.28. HBB geni -551(C/T) polimorfizmi agaroz jel görüntüsü	96
Şekil 4.29. Elit Milli Bayan Gurup HBB Geni Polimorfizm Değerleri	98
Şekil 4.30. Milli Bayan Gurup HBB Geni Polimorfizm Değerleri	98
Şekil 4.31. Bölgesel Bayan Gurup HBB Geni Polimorfizm Değerleri.....	98
Şekil 4.32. Kontrol Bayan Gurup HBB Geni Polimorfizm Değerleri	98
Şekil 4.33. Bayan Gurupların HBB Geni Polimorfizm Değerleri	99
Şekil 4.34. Gönüllü Gurupların ACE Geni Ekspresyon Değerleri	101
Şekil 4.35. ACE Geni Ekspresyonu Real Time PCR Görüntüsü	102
Şekil 4.36. Gönüllü Gurupların NOS3 Geni Ekspresyon Değerleri	103
Şekil 4.37. NOS3 Geni Ekspresyonu Real Time PCR Görüntüsü.....	104
Şekil 4.38. Gönüllü Gurupların HBB Geni Ekspresyon Değerleri.....	105
Şekil 4.39. HBB Gen Ekspresyonu Real Time PCR Görüntüsü	106

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan atletik yeteneği sosyokültürel, psikolojik, anatomik ve fizyolojik faktörler gibi pek çok etken tarafından belirlenmektedir (1). İnsan performansının farklılıklarını anlamak için, hem genetik materyali hem de çevresel faktörleri göz önüne almak gereklidir (2). Seçtikleri spor branşında ulusal ve uluslar arası düzeyde mücadele eden elit sporcular, genetik faktörler ve çevresel faktörlerin nadiren bulunduğu grubu temsil etmektedirler (3). Yetenekli atletlerin hem maruz kaldıkları çevresel faktörler hem de çok sayıda gen kombinasyonunun etkileşimi ile pek çok karmaşık özelliklere ve atletik bir fenotipe sahip oldukları aşıkardır. Antrenman gibi bazı dış faktörlerin etkileri, belirgin bir şekilde ortadadır. Örneğin, Fransa Bisiklet Turu gibi oldukça zorlu bir yarışmayı uzun bir fiziksel hazırlık programı olmadan kazanmak kesinlikle imkânsızdır. Diğer çevresel faktörlerin etkileri ise dolaylıdır ve çok azı anlaşılmıştır. Örneğin, çocukluk dönemindeki şiddetli fiziksel aktivitenin, yetişkinlik dönemindeki elit atletik fenotipin gelişimi için gerekli olup olmadığı bilinmemektedir (1). Genetik yönden, genetik yapının etkileri kavramsal olarak açıktır fakat pek çok genetik etki ya az miktardadır ya da gen-gen etkileşimi (epiptasis) veya gen-çevre etkileşimini dolaylı olarak yansıtmaktadır. Son çalışmalarda farelerde epiptasis ve fiziksel aktivite özellikleri ispatlandığından dolayı bu etkileşimin etkileri göz ardı edilmemelidir (4). Dahası, elit atletlerin gen-çevre etkileşiminin ürünü olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır. Bu yüzden, insan atletik performansının tam olarak açıklanması önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (1).

Yaygın olarak kabul edilen hipotez, özellikle antrenman gibi dış faktörlerle etkileşim içerisinde olabilen atletik performansın, kalıtım unsurları tarafından etkilendiği yönündedir. Bu yüzden, atletik performansın biyolojik yönden tamamen anlaşılabilmesi için genlerin oynadığı rolleri anlamak oldukça önemlidir. Son zamanlarda fiziksel egzersiz alanında yapılan bilimsel araştırmalar, fizyoloji, biyokimya ve genetik materyal arasındaki muhtemel ilişkiye odaklanmıştır. 1990'lara kadar, yapılan çalışmalar ise neredeyse tamamen ikiz ve aile çalışmalarına dayanarak, spor karşılaşmaları arasındaki korelasyon, morfolojik ve fizyolojik parametreler ve antrenman modlarını incelemiştir (5).

Elit atletler uygun genetik yapıyla doğabilir, fakat atletik potansiyellerini fark etmek yıllar gerektirir. Antrenman bir çeşit çevre etkilerine kendini empoze etmektir ve yetenekli atletlerin eğitimleri, gen – çevre ilişkisinin bir örneği olarak göz önüne alınabilir. Antrenmanın performans üzerine etkisi değişken olabilmektedir. Örneğin, bayanlar dünya maraton rekoru, antrenman metotlarının gelişimine bağlı olarak, 1960'lardan beri 1 saatten daha fazla bir seviyede gelişim göstermiştir. Araştırmacılar arasında antrenman kendi başına, gen-çevre etkileşiminin çok önemli bir bölümü olarak görülmektedir (2). Antrenman ve beslenme gibi dış faktörler elit sporcuların gelişimi için temeldir. Ancak bu faktörler tek başına yeterli değildir. Çok sıkı antrenman programlarına rağmen birçok atlet elit sporcu olmayı başaramamaktadır. Genetik yapı, kanser ve diyabet gibi çok faktörlü hastalıkların belirlenmesinde önemli rol oynamakta ve elit atletik performans, genetik potansiyel tarafından belirlenmektedir (3). Atletik performansın geliştirilmesinde çevresel etkiler geniş bir şekilde göz önüne alınmalıdır (2).

Hopkins'e göre genler, antrenmana verilen cevabın ve fiziksel performanstaki farklılıkların yaklaşık %50'sinden sorumludur (6). Bu yüzden genler, atletik performanstaki farklılıkların açıklanmasında oldukça önem taşımaktadırlar. Uygulanan herhangi bir antrenman programında bireylerin tamamının aynı seviyede performansa ve sonuca ulaşamadıkları aşikârdır. Bunun nedeni ailelerinden aldıkları kalıtsal özelliklerdir. Uygun genetik analizler, genç atletlerin seçilmesinde ve antrenörlerin onlar için hangi disiplinin en uygun olduğunu belirlemelerine yardımcı olabilecektir (5).

Tek bir genetik polimorfizm atletik başarıdan sorumlu tutulamaz fakat fiziksel kapasitenin ayarlanmasında rol alabilir (7). Bunun yanı sıra uygun genotiplerin tamamı

aynı sporcuda bulunmayabilir ve performans farklılığı uygulanan antrenman metotları gibi çevresel faktörler ve genetik kombinasyonu tarafından belirlenir. Fiziksel nitelik, insan performansı ve motor yetenekleri etkileyebilen genlerin belirlenmesi için sistematik araştırmalar son zamanlarda başlamıştır. Bu tarz aday genlerin tanımlanması için birkaç strateji kullanılmaktadır. Aday genlerin belirlenmesinde kullanılan stratejilerden birisi, fizyolojik ve biyokimyasal sistemler üzerindeki etkileri bilinen genlere odaklanmaktır (5).

Atletik performansı oldukça güçlü bir şekilde etkileyen genetik varyantların keşfedilmesi ve tanımlanmasıyla var olan fizyolojik, biyokimyasal ve psikolojik test bataryalarına genetik analizlerin ilave edilmesi yetenek seçimi sürecinde bir devrim niteliğinde olabilir. Bununla birlikte, potansiyel elit atletlerin tanımlanmasında bu genetik varyantların herhangi önemli bir öngörü değerinin bulunduğu dair hala bir kanıt bulunmamaktadır. Genetik testler sadece tek izole belirleyicileri incelerken, fizyolojik parametrelerin detaylı analizleri ise çoklu genlerin ve çevresel faktörlerin fenotip üzerindeki etkilerini belirlemede kullanılmaktadır. Bu durum, genetik testlerin yetenek seçiminde paha biçilemez bir değer sağlıyor olabileceğini göstermektedir. Sporcuların gelecekteki performanslarının tahmin edilmesinde genetik ve spor bilimcilerin işbirliği içerisinde çalışmalarlarıyla birlikte, genetik testlerin faydaları çok daha iyi değerlendirilebilecektir (3).

Bugüne kadar atletik performansla ilişkili toplam 239 gen tespit edilmiştir (8). Yapılan çalışmalarla atletik performans üzerinde etkili olduğu belirlenen genlerin sayısı günden güne artış göstermektedir. Spor bilimcilerin bu alana olan ilgilerinin artması ile atletik performansa etki eden genlerin tamamının tespit edilebilmesi, yetenek seçimleri gerçekleştirilirken aday sporcuların genotip özellikleriyle değerlendirilmesini sağlayarak, başarılı şampiyon sporcular yetiştirmek için zaman ve ülke kaynaklarının doğru adaylar üzerinde daha bilinçli bir şekilde harcanmasını sağlayacaktır. Bununla birlikte Alp Disiplini Kayak sporu için hiçbir genotip çalışması bulunmamaktadır. Yapılan bu çalışma, bu alanda ilk olma özelliği taşımaktadır. Yapmış olduğumuz bu çalışmada Kayak Alp Disiplini için oldukça önemli olduğunu düşündüğümüz ACE, NOS3 ve HBB genlerinin polimorfizm ve ekspresyon sonuçları değerlendirilerek, elit seviyedeki Kayak Alp Disiplini Sporcularının performansları üzerindeki etkisi ve bu genlerin yetenek seçiminde kullanılıp kullanılmayacağını belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ATLETİK PERFORMANS VE GENETİK YAPI İLE İLİŞKİSİ

2.1.1 Spor Performansında Etnik Farklıklar

Olimpiyat tarihinde hangi ülkelerin hangi branşlarda çok başarılı olduğu incelenerek, atletik performansa etki eden çevresel ve kalıtsal faktörleri tespit etme imkanı vardır. XXIX Pekin olimpiyat oyunlarında hafızalarda en çok kalacak olan Kenya ve Etiyopyalı uzun mesafe koşucuları ile Jamaikalı sprinterların elde ettiği başarılarıdır. Bu üç ülke, oyunlarda toplam madalyaların çeyreğini kazanmışlardır. Bu ülkelerin sportif başarıları sadece atletizm branşı göz önüne alındığında daha da öne çıkmaktadır. Etiyopya, Kenya ve Jamaika erkekler ve bayanlarda tüm atletizm madalyalarının %36'sını kazanmışlardır (9).

Pekin olimpiyatlarının sonuçları, çeşitli etnik gurupların baskın olmasından sorumlu olan biyolojik mekanizmaların tanımlanabilmesi konusunda bilim adamlarının, medyanın ve genel halkın ilgisini harekete geçirmiştir. Etiyopyalılar ve Kenyalılar benzer genetik soyu paylaşmamaktadırlar, fakat yüksek seviyede fiziksel aktiviteye olduğu kadar orta derecede yükseklik gibi benzer çevresel faktörlere günlük yaşamları içinde devamlı maruz kalmaktadırlar. Jamaikalılar potansiyel olarak Kenyalı'lar ve Etiyopyalı'lardan daha fazla genetik çeşitliliğe sahiptirler. Bu yüzden, doğu Afrika ve

Jamaika'dan öne çıkan bu atletlerin, dünyanın diğer bölgelerindeki atletlerle eşleşmeyen eşsiz bir genotipe sahip olmaları muhtemel değildir. Ancak avantajlı bir genotiple bu bölgelerden çıkan atletlerin kendi genetik/biyolojik potansiyellerini gerçekleştirmeleri oldukça olasıdır (9).

2.1.1.1. Atletik Performans ve Etnik Köken

Üst düzey atletik performanslarına zemin hazırlayarak “Siyah atletik üstünlüğü” fikrini sağlayan kalıtsal genetik avantajlara sahip etnik gruplar olan Doğu Afrikalı atletlerin mesafe koşularında ve Jamaikalı Atletlerin sprint koşularındaki başarısı bariz bir şekilde ortadadır. Benzer deri rengine sahip kişilerin benzer genetik yapıya sahip olduğu inancı oldukça yaygındır ve bu tarz düşünceler yeni değildir. Bu görüşlerin gerçekliği, spor performansında etnik farklılıkları inceleyen bilim adamları tarafından güçlendirilmiştir. Bir çalışmada farklı etnik yapıya sahip sedanter gönüllülerin iskelet kas özellikleri karşılaştırılmış ve Kamerun, Senegal, Zaire, Ivory Coast ve Burundi’li öğrencilerin beyaz öğrencilere oranla %8 daha düşük tip I ve %6,7 daha yüksek tip IIa kas fibril yapılarına sahip oldukları rapor edilmiştir (10). Buna ek olarak, Afrikalıların %30–40 daha yüksek fosfojenik enzim aktivitelerine (kreatin kinaz gibi) ve glikolitik metabolik yollara (hexokinaz, fosfofruktokinaz, laktat dehidrojenaz vb) sahip olduklarını rapor etmişlerdir. Bu yazarlar fibril tipleri ile enzim aktivitelerinde ve metabolik yollarda gözlenen bu farklılıkların kalıtsal varyasyonların bir sonucu olabileceğini bildirmişlerdir. Bu veriler, sedanter erkek siyah bireylerin iskelet kas özellikleri bakımından kısa süreli sporlara yatkınlığı fikrini oluşturmaktadır. Bununla birlikte, bu sonuçların 23 beyaz ve 23 siyah gönüllü olan küçük örneklem grubuna dayandığını da belirtmek gerekir (10). Başka bir çalışmada farklı etnik kökene sahip sedanter gönüllülerin çalışma kapasiteleri karşılaştırılmıştır. 1941 yılının başlarından beri performans çalışmalarını inceleyen bu derlemede, etnik gruplar arasında maksimal aerobik güç açısından bir anlamlılık olmadığı bildirilirken, submaksimal çalışma verimliliği ve dayanıklılık performansında küçük farklılıklar olduğu rapor edilmiştir (11). Bu yazarlar “çalışma kapasiteleri ve gücü bakımından net bir şekilde ırksal farklılıkların olduğuna dair geçerli ve güvenilir kanıtların bulunmadığı” sonucuna ulaşmışlardır.

Sedanter bireyler arasında spor performansı bakımından hemen hemen hiç etnik /ırksal fark bulunmamasına rağmen, siyah sprinterların ve doğu Afrikalı koşucuların olağanüstü başarıları, bilim adamları arasında bu başarının sorumlusu olduğu farz edilen biyolojik faktörleri keşfetme isteğini giderek artırmaktadır. Bir takım çalışmalar siyah ve beyaz atlet gurupları arasında koşu ekonomisi, laktat birikimi, maksimal aerobik kapasitesi (MaksVO₂) ve iskelet kası özellikleri gibi fizyolojik özellikleri karşılaştırmıştır. Aynı egzersiz şiddetinde siyah Güney Afrikalı atletlerin, beyaz atletlere oranla daha düşük laktat seviyelerine sahip oldukları bulunmuştur (12, 13, 14). Yazarlar, siyah atletlerin aynı zamanda daha iyi koşu ekonomisine sahip olduklarını ve “eğer sub-elit siyah Afrikalı mesafe koşucularının fizyolojik özellikleri elit Afrikalı koşucularda mevcutsa, bu durum bu etnik gurubun mesafe koşusundaki başarısını açıklamaya yardımcı olabilir” şeklinde bir sonuca ulaşmışlardır (15). Bununla birlikte, bu savı “siyah erkeklerin kısa süreli spor uygulamalarına yatkın olduğu” (10) fikriyle bağdaşan daha önceki çalışma sonuçlarıyla bağdaştırmak oldukça zordur. Bilimin bu alanı, mesafe koşucusu olan etnik grubun başarısını açıklayan çalışma sonuçlarında olduğu gibi (15), farklı renkteki gönüllülerle yapılan çalışmaların sonuçlarına bakıldığında da oldukça karmaşıktır ve diğer yandan bu sonuçlar kısa süreli sporlarda çalışılan siyah atletlerde elde edilen sonuçlarla (10) bağdaşmaktadır. Bu tarz çelişkiler sporcuların renklerine dayalı guruplandırılmasıyla ilgili problemin altını çizmektedir ve bu tip küçük örneklem guruplarının temel ırksal/etnik özellikleri hakkında sonuçlar vermektedir.

2.1.1.2. Sprint ve Dayanıklılık Performansının Etnik Köken Yönünden İncelenmesi

Dünyanın en iyi mesafe koşucularının pek çoğu Etiyopya ve Kenya'nın farklı bölgelerinden çıktığı bir gerçektir (16, 17). Bu durum belirli etnik gurupların, üstün atletik performanslarına zemin hazırlayan bazı kalıtımsal genetik avantajlarına sahip oldukları fikrini daha da desteklemektedir. Benzer bir fenomen, başarılı sprinterların büyük bir kısmının Jamaika'nın kuzey bölgesi olan Trelawny'den çıkmasıdır (9). Atletlerin yetiştiği yerlerdeki coğrafik farklılıkların, bu bölgelerdeki popülasyonlar arasında genetik benzerliği yansıttığı öne sürülmüştür (18). İzole edilmiş popülasyonlarda genetik kayma belirli alellerin sıklığında azalmaya veya artmaya neden olabilir ve eğer varyantlar sprint ya da dayanıklılık yeteneğine faydalı ise, o tip bir performansa popülasyonun zeminini hazırlayabilir. Alternatif olarak, bu tarz çevresel

şartlara maruz kalmanın tercih edilmesi, sprint ya da dayanıklılık gibi belirli fenotiplere sahip olunmasını sağlayabilir. Aslında bazıları, Kenya’da ki Nandi kabilesinin yüzyıllardır sığır sürme gibi kültürel uygulamaları yoluyla dayanıklılık fenotiplerini kendi kendilerine seçmiş olduklarına inanmaktadır (18). Bu yüzden literatürde Kenyalıların uzun mesafe koşuları için uygun genlere sahip olduğuna dair savların bulunması şaşırtıcı değildir (19). Benzer bir şekilde, Köle ticareti döneminde batı Afrika’dan yeni Dünya’ya yerleşen Afrika merkezli insanların üç yüzyıldan fazladır doğal seleksiyona uğrayarak sahip oldukları uygun biyolojilerinden dolayı (kas fibril özellikleri, metabolik yollar, pulmoner fizyoloji gibi) batı Afrika kökenli bu Afrikan-Amerika’lıların üstün sprint performanslarına sahip oldukları belirtilmektedir (20). Morrison ve Cooper (20) Afrikalı ve Afrika soyundan gelen popülasyonlar ile diğer siyah Afrikalıları da içeren diğer guruplar arasında biyokimyasal farklılıklar olduğunu da belirtmişlerdir. Afrikalı ve Afrika kökenli popülasyonda hemoglobin molekülünün oraklaşmaya başladığını ancak tamamlanmadığını bildirmişlerdir. Yazarlar, orak-hücre anomalisi bulunan bireylerin batı Afrika da öldürücü sıtma ortamında önemli bir seçici avantaja sahip olduklarını, bu sıtma ortamını telafi etmek için organizmada bir seri fizyolojik mekanizmaların tetiklendiğini ve bu mekanizmaların sprint performansı için uygun sonuçlar oluşturduğunu ileri sürmüşlerdir (20). Bu hipotez daha test edilme süreci içerisindeyken, Morrison ve Cooper tarafından test edilmeyen başka bir hipotez ile batı Afrikalıların biyolojilerinin uygunluğu öne sürülmüştür. Başka bir hipotezde ise, göç sürecinde ve zorlu yaşam koşullarında en uygun ve sağlıklı kölelerin hayatta kaldıklarına odaklanılmıştır. Bütün köle ticareti periyodu döneminde, yaklaşık 10 milyon batı Afrikalı köle edilmiş ve 10 milyondan fazlası ise bu yakalanma ve taşınma sırasında ölmüştür. Atlantik ötesi bu yolculuk haftalarca oldukça acımasız bir şekilde zalimce geçmiş ve bu yolculukta Afrika’dan götürülen en az 4 kişiden 1’i daha gidilecek yere ulaşmadan ölmüştür. Bu test edilmeyen hipotezler teorik olarak desteklenmesine rağmen, şu an için, Jamaikalıların ya da aslında doğu Afrikalıların atletik başarılarının genetik yapılarından kaynaklandığını kabul etmek oldukça zordur. Bu fenomeni kabul etmek için, başarıdan sorumlu genlerin tanımlanması zorunludur. Bununla birlikte, bu hipotez deneysel olarak gerek doğrulamaya gerekse de çürütmeye son derece yatkındır. Bilim adamları atletik performansın etnik farklılıklarını biyolojik / genetik yönden açıklarlarken sosyoekonomik ve kültürel faktörleri de göz ardı etmemelidirler (21).

2.1.1.3. Atletik Performans Üzerinde Etkili Olan Etnik Farklılıkların Genetik Yaklaşımlarla Açıklanması

Afrikalılar arasında Afrikalılar ve Avrasyalılar arasında olduğundan daha fazla genetik varyasyon vardır (22). Irk genetiği tartışmalıdır ve özellikle hastalıkların tanı ve tedavisi konusunda araç olarak kullanılan kalıtım yaklaşımında gittikçe artan sayıda bakış açısı bulunmaktadır. Biyotıp alanındaki araştırmalarda, hastalıkların tanı ve tedavisi açısından elde edilecek olan potansiyel faydalar ve kalıtımın rolünün belirlenmesi için etnik ya da kalıtım çalışmalarının sosyal maliyetinin ağır bastığına dair bazı tartışmalar bulunmaktadır (23). Bununla birlikte başka yazarlar, hastalık genotiplerinin yaygınlığının değerlendirilmesinde kalıtımın bir araç olarak kullanılmasından vazgeçilmesi gerektiğini ve kalıtımın hastalık risklerinin ve tedavinin etkilerinin değerlendirilmesinde genetik yapının vekil olarak kabul edilmemesi gerektiğini belirtmişlerdir (24). Biyotıp araştırmalarına dâhil edilen kalıtım argümanları sıklıkla tek bir gen bozukluğunun tanımlanması ve bu genlerin medikal sonuçları üzerine odaklanmıştır. Atletik performans gibi karmaşık fenotiplerin genetik temelleri ise çok az anlaşılmıştır ve çalışmak için daha fazla zorluklar içermektedir. Pek çok araştırmacı tarafından genetik varyasyonunun tüm insanlar tarafından paylaşıldığı tahmin edilmektedir (25). İnsan genom projesinden elde edilen sonuçlardan yapılan tahminler ve haplotip sıklıkları analizi, pek çok haplotip'in üç büyük coğrafik popülasyonun ikisi arasında (Avrupa, Asya ve Afrika) paylaşıldığını göstermektedir (26). İnsan popülasyonları arasında genetik çeşitliliğin seviyesinin ırk (soy) teriminin kullanılabilmesi için yeteri kadar geniş olmadığı tahmin edilmektedir (9). Sonuç olarak, guruplar arasında sadece cilt renginden kaynaklı olarak tanımlanan anatomik, biyokimyasal ve fizyolojik herhangi bir farklılık ve bu farklılıkların genetik olarak belirlenen özelliklerden kaynaklandığı ispatlanmış olsa bile, direkt olarak onların popülasyonlarına mal edilemez. Bu konu yakın zamanda yayınlanan bir literatürde kullanılan örnekle oldukça iyi bir şekilde betimlenmiştir. Bejan ve arkadaşları (27), siyahların ağırlık merkezinin beyazların ağırlık merkezinden %3 daha yukarıda olduğunu bulmuşlar ve buradan da siyahların koşuda %1,5 hız avantajına, beyazların ise yüzmede %1,5 hız avantajına sahip oldukları sonucunu çıkarmışlardır. Yazarlar ayrıca "Aynı boy uzunluğundaki atletler arasında Asyalılar yüzmede beyazlardan daha favori olsalar bile yeteri kadar uzun olmadıkları için rekor kıramazlar" şeklinde sonuca ulaşmışlardır.

Guruplar arasında sadece cilt renginden kaynaklanan fizyolojik karakteristiklerin karşılaştırılması yaklaşımı, bazı sporlarda neden bazı gurupların diğerlerine oranla daha başarılı oldukları konusunda yeterli bilgi sunmamaktadır. Aynı cilt rengine sahip bireylerden oluşan gurup içinde bile pek çok etnik ve kabile gurupları bulunmaktadır. Etiyopya'da her gün 70'in üzerinde farklı dil konuşulmaktayken, Kenya'da 50'nin üzerinde farklı etnik topluluk 80'e yakın farklı lehçe konuşmaktadır. 16. Yüzyılın başlarında başlangıç gösteren ve 1807 yılında Köle Ticareti Yasası ile sonlanan transatlantik köle ticareti süresince Batı Afrika kökenli insanlardan oluşan ve bugün yaklaşık 2,8 milyon kişi olduğu tahmin edilen Jamaika popülasyonunda da aynı benzerlik görülmektedir. Bu periyot süresince geniş bir coğrafik alandan, özellikle Senegal, Gambiya, Gine, Sierra Lenoe, Fildişi Sahili, Gana, Benin (Dahomey), Nijerya, Kamerun ve Angola'dan yakalanan insanlar köle edilmişlerdir. Karayipler bölgesine nakledilen kölelerin etnik yapıları bu yüzden pek çok ana etnik grubu kapsamış ve oldukça çeşitlilik göstermiştir (Mandinka, Fulani, Wolof, Dyula (jola), Mande, Dan, Kru, Asante (Cromanti), Fante, Ewe, Ga (dialect of ewe), Yoruba, Igbo, Nziani, Agni, Fula, ve Bantu gibi). Dahası, köle ticareti döneminde pek çok beyaz Avrupalı köle sahipleri, kölelerinden çocuk sahibi olmuşlar ve böylelikle gen havuzunun daha da fazla artması gerçekleşmiştir. Cilt rengi gibi özelliklere dayalı gönüllülerin guruplandırılmasındaki yetersiz sınıflandırma hiç şüphesiz belirsiz sonuçlara neden olacak ve yalnızca genetik olarak avantajlı siyah atletlerin mevcut biçimlendirilmelerinin artmasına hizmet edecektir. Beyaz ve siyah atletlerin karşılaştırılmasını yapan çalışmalar, elit performansın fizyolojik belirleyicilerine bazı açılımlar sunmasına rağmen sporda çeşitli etnik gurupların üstün başarıları üzerine genetik etkilerin iç yüzünün anlaşılmasında şu ana kadar çok az katkı sağlamışlardır (9).

İnsan popülasyonlarının Afrika dışına yeni çevrelere yayılması 70.000 yıl öncesine dayanmaktadır (28). Bu yüzden, insan popülasyonlarının diğer çevrelere, kıtalara yayılması ile maruz kaldıkları coğrafi özelliklerden dolayı çeşitli derecelerde adaptasyonların gerçekleşmiş olması, dayanıklılık ya da diğer fenotiplerinin buldukları çevresel şartlara göre özelleşmiş olması muhtemeldir. Coğrafik yönden izole edilmiş popülasyonların dayanıklılık performansıyla ilişkili olabilecek hipobarik hipoksiye karşı gerçekleşen adaptasyon değişkenlerinin iyi çalışılmış örnekleri bu konuyu oldukça iyi temsil etmektedir. And dağlarında yaşayan kişiler Tibetli'lerle aynı yükseklik seviyesinde karşılaştırıldıklarında daha yüksek seviyede hemoglobin ve

oksijen saturasyonu değerleri göstermişler, Etiyopya dağlarında yaşayan kişiler ise bu çalışmada tipik deniz seviyesindeki koşullarda sahip oldukları hemoglobın seviyeleri ve saturasyonlarına rağmen oksijen dağıtımını düzeylerini sürdürmüşlerdir (29). Yüksekliğe bu tarz adaptasyonlar ve bu adaptasyonların rolleri ile ilgili oldukça fazla varsayım bulunmaktadır (30). Kökeni Doğu Afrika'ya dayanan modern insanların ataları, yükseklik toleransına ve böylelikle, yükseklik performansı fenotipleri dayanıklılık performansı fenotipleri ile benzer olduğu için, muhtemelen dayanıklılık performansına da iyi adapte oldukları belirtilmiştir (30). Eğer Doğu Afrika'nın dağlıklarında gelişen ankestral form aslında yükseklik / dayanıklılık fenotipleri şeklinde olsaydı, doğu Afrikalılar daha yüksek bir kapasiteye sahip olarak gelişebilirdi (30). Diğer popülasyonlar farklı çevrelere g döneminde coğrafik şartlara uygun olarak diğer fenotiplerin daha düşük kapasitelerde gelişim göstererek Andean ve Tibetan popülasyonları gibi ankestral fenotipe sahip olmuş olabilirler (30).

2.1.1.4. Atletik Performans zerinde Etkili Olan Etnik Farklılıkların mtDNA ile İncelenmesi

Elit Doğu Afrikalı koşucuların genetik soyu ilk olarak mitokondriyal DNA (mtDNA) gibi tek aileli kalıtsal genetik markerler kullanılarak test edilmiştir. mtDNA'nın mitokondrial protein sentez sisteminin unsurlarında olduğu kadar oksidatif fosforilasyon enzim kompleksinin farklı alt ünitelerini kodlayarak mtDNA'daki polimorfizmlerin insan fiziksel performansı varyasyonlarını etkilediği belirtilmiştir. Mitokondrial DNA tümüyle anneden geçmektedir. Sadece gerçekleşen yeni mutasyonlarla değişim gösterir ve gerçekleşen bu mutasyon yeni nesle aktarılır. Gerçekleşen mutasyonların takibi sonucunda tek bir ebeveynden farklı kollara ayırım yapılabilir. Kalıtımın bu lineer modeli bireylerin ya da popülasyonların kökenlerinin izinin sürülmesinde de kullanılabilir ve filogenetik ağaçların izimi Mitokondriyal Havva'ya kadar dayandırılabilir (ağacın her bir kolu haplogrup olarak bilinmektedir). Bu haplogrupların frekansı popülasyon hareketleri ve yayılmaları ile ilgili izlerin sürülmesinde kullanılabilir (31). Etiyopyalı mesafe koşucuları için uygulanan mtDNA haplogrup çeşitliliği (32), onların başarılarında mtDNA polimorfizmlerinin bir rolünü desteklememektedir.

Bazı Etiyopyalı atletlerin son zamanlarda daha yaygın olarak pek çok Avrupalı ile mtDNA soyunu paylaştıkları belirtilmektedir. Bu bulgular, doğu Afrika'da genetik olarak izole edilerek çizilen atlet profilinden oluşan Etiyopyan Profili hipotezine destek olmamaktadır fakat gerçekleşen göç hareketlerini ve sonrasında soyların gelişimi üzerine sağladığı katkıları göstermektedir. Bu durum Etiyopyalı atletlerin doğu Afrika'nın dağlık arazilerine maruz kalarak ankestral dayanıklılık fenotiplerini geliştirdiği ihtimaline karşı çıkmaktadır. Son birkaç bin yıl önce Afrika içerisinde gerçekleşen popülasyon hareketlerinin Bantu göçlerinin doğu yolu aracılığıyla doğu Afrika insanlarının atletik performanslarına katkı sağlamış olması muhtemeldir (9). Bununla birlikte, linguistik veriler Bantu dillerinin Etiyopya'da bulunmadığını (17) fakat Kenya'da yoğun bir şekilde kullanıldığını (16) göstermektedir. Bu durum komşu bölgelerin oldukça geniş bir göç hareketinin konusu olduğunu işaret etmektedir. Kenya popülasyonu ve Kenya koşucularının mtDNA haplogurup frekanslarıyla ilgili son veriler (33) Kenya'da bulunan mtDNA haploguruplarının Etiyopya'da bulunan haploguruplardan oldukça farklı olduğunu ortaya çıkarmaktadır ve Avrasya haploguruplarının daha düşük sıklıkta olduğunu göstermektedir. İlginç bir şekilde mesafe koşularında aynı başarıyı paylaşan bu iki bölgenin kendi gen havuzlarına farklı ankestral katkıların sağlandığı belirtilmektedir. Atletler ve kontrol grubu arasında mtDNA haplogurup dağılımında anlamlılık bulunmayan Etiyopya topluluğunun aksine Kenyalı uluslar arası sporcular yüksek düzeyde haplogurup farklılığı sergilemişlerdir. Aynı zamanda Kenyalı ulusal atletler kontrol grubuna oranla da haploguruplarda farklılık göstermiştir. Kenyalı atletlerin farklılık gösterdiği mtDNA haplogurupların, dayanıklılık performansı veya antrene edilebilirliğini etkileyen polimorfizmleri içerdiğini ortaya koymaktadır. Hangi polimorfizmlerin etkili olabildiğinin belirlenmesi için yüksek çözünürlükte analizlere ihtiyaç bulunmaktadır.

2.1.1.5. Atletik Performans Üzerinde Etkili Olan Etnik Farklılıkların Y Kromozom Haplogurupları ile İncelenmesi

Günümüzde elit doğu Afrika koşucularıyla yapılan çalışmalar Etiyopyalı koşucuların Y kromozom haplogurup dağılımlarının analizleri ile desteklenmektedir (34). Y kromozomu erkek mtDNA ile eş olarak düşünülebilir. Y kromozom haplogurup dağılımları ile ilgili yapılan çalışmalarda Etiyopyalı koşucular hem genel popülasyondan hem de fazla sayıda elit koşucunun yetiştiği Arsi bölgesinden anlamlı

bir şekilde farklılık göstermektedir (17,34). Etiyopyalı elit atletlerle ilişkilendirilen Y Kromozom haplogurup bulguları ya atletik performansı etkileyen Y kromozom genetiğinin bir unsuru ya da Y kromozom haplogurup dağılımları popülasyon katmanlaşmasından etkilendiği belirtilmektedir. Bununla birlikte, Arsi bölgesinin haplogurup dağılımı Etiyopya bölgesinin geri kalanından farklı değildir. Günümüzde bu haplogurup sıklıkları geniş Kenya topluluklarında değerlendirilmektedir (16). Eğer aynı haploguruplar belirtilenin altında ya da üzerinde olduğu bulunursa bu durum koşu performansı üzerine Y kromozomunun biyolojik etkilerinin olduğu bazı kanıtları sağlayacaktır. Bununla birlikte, Y kromozomunun dayanıklılık performansı üzerine potansiyel etkilerinin bulgularına rağmen, Y kromozom sonuçları mtDNA kullanılarak bulunan çeşitliliğin benzer seviyelerini göstermektedir. Y kromozom ve mtDNA çalışmalarından elde edilen veriler en azından genetik bakış açısından, doğu Afrika koşu fenomeninin, Etiyopya ve Kenya başarısından kaynaklandığını ön plana çıkarmaktadır.

2.1.1.6. Atletik Performans Üzerinde Etkili Olan Etnik Farklılıkların Genetik Dışı Yaklaşımlarla Açıklanması

Doğu Afrikalı mesafe koşucularının başarılarının genetik olmayan yönden açıklamaları, onların çocukluk dönemlerinde okul mesafelerine koşarak ulaşmaları daha sonraki dönemde atletik performansları artırmalarına neden olduğu şeklindedir. Scott ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (17) Etiyopyalı mesafe koşucularının çocukluk dönemlerinde okullarına çoğunlukla koşarak ulaştıklarını bulmuşlardır. Bu çocukların günlük ev ve okulları arasında koşarak kat ettikleri mesafenin 20km den fazla olduğunu bildirmişlerdir. Saltin ve arkadaşlarının (35) daha önce yapmış oldukları bir çalışmada okul ve ev arası ulaşımını koşarak sağlayan çocukların koşmadan sağlayanlara oranla %30 daha fazla MaksVO₂ ye sahip olduklarını, bu nedenle okullarına ulaşmak için kat edilen bu mesafenin doğu Afrikalı koşucuların başarılarının bir belirleyicisi olduğu işaret edilmiştir. Diğer çalışmalar Etiyopyalı ve Kenyalı mesafe koşucularının yetiştiği bölgesel farklılıkları göstermektedir (16, 17). Etiyopyalı koşucuların demografik özelliklerini inceleyen bir çalışma, maraton koşucularının %38'inin toplam Etiyopya nüfusunun %5'inden daha az olan Arsi bölgesinden çıktığını göstermektedir (17). Bu bulgular Kenya ile benzerlik göstermektedir. Kenya'da uluslararası atletlerin %81'inin toplam Kenya nüfusunun %25'inden daha az olan Rift-

Valley bölgesinden çıktığı belirtilmektedir (16). Bazılarının bu coğrafik eşitsizliğin genetik fenomen tarafından düzenlendiğine inanmasına rağmen (18), bu her iki bölgeninde yüksek irtifaya sahip olduğu (16, 17) ve atletlerin uzun süre yükseklik antrenmanlarını kullandığı ve bu durumun ileri adaptasyonlara neden olduğu fikri düşünmeye değerdir.

Jamaikalıların sprint dalındaki başarıları genetik olmayan faktörlerle de açıklanmaktadır. Jamaika'da, atletik yeteneğin belirlenmesi ve yetiştirilmesi için mükemmel ve eşsiz bir model bulunmaktadır (9). Bu model "Sistemin sıra dışı başarısının gerçek açıklaması, tüm aktörlerin Jamaikan sportif başarısının sağlanması için tek bir ruh olarak birleşmesidir" şeklinde açıklanmaktadır. Bu tablo Etiyopya ve Kenya'da neler bulunduğu yankısıdır (9).

Başka yazarlar, Afrikalı ya da siyah atletlerin klişeleşmiş tehdit aracılığıyla sahip oldukları psikolojik avantajın keyfini sürmekte olduklarını belirtmektedirler (36). Beyaz atletlerin, Afrikalı ya da siyah atletleri spor müsabakalarında favori olarak görmeleri sonucu beyaz atletlerin sportif rekabetten kaçındıklarını belirtmektedirler. Beyaz atletlerin sportif rekabetten kaçındıkları zararlı döngünün sonucu olarak, Afrikalı ve siyah atletlerin ispatlanmamış biyolojik üstünlüğü düşüncesi daha da kuvvetlenerek dogmalaşması sağlanmaktadır. Bunun tam tersi olarak da Afrikalı ve siyah atletlerin yüzme ve kayak gibi sporlardan kaçındıkları gözlenmektedir. Sporun bu kendi seçim formu şaşırtıcı bir şekilde bu klişeleşmiş düşünceye destek olacak bilimsel kanıtlardan yoksundur.

Pekin olimpiyatlarının sonucu belirli etnik gurupların üstün atletik performanslarına zemin hazırlayan genetik avantaja sahip olduğu düşüncesini daha da ileri götürmektedir. Günümüzde bu düşüncelyi ispatlayacak genetik kanıt bulunmamasına rağmen araştırmalar devam etmektedir. Elit dayanıklılık ve sprinterlerle yapılan genetik çalışmalar bu atletlerin eşsiz genetik profile sahip olduklarını bulamamıştır fakat bu atletler arasında yüksek seviyede genetik çeşitliliğin olduğunu vurgulamaktadır. Doğu Afrikalı mesafe koşucularının ve siyah sprinterlerin başarılarında genetik katkıların rolü hariç tutulamamasına rağmen, şu andaki sonuçlar ağırlıklı olarak çevresel faktörleri işaret etmektedir.

2.1.2. Genler ve Antrenmana Verilen Yanıt

Düzenli fiziksel aktivitenin etkileri ve sedanter yaşam tarzının yaygın hastalıklar üzerindeki risk faktörlerine etkisi konusunda fikir birliğine ulaşılmış ve bu konular halen derinlemesine incelenmektedir (37). Bununla birlikte, düzenli egzersiz ve fiziksel aktivite alışkanlıklarının etkileri, grup farklılıkları ve ana etkileri bakımından hemen hemen sürekli incelenmiş ve rapor edilmiştir. Sonuç olarak, yapılan yorumlar ve ulaşılan sonuçlar gönüllü guruplarda gözlenen ortalama etkiler göz önünde bulundurularak yapılmıştır. Tüm gönüllülerin aynı şiddetteki egzersize maruz kaldıklarında ve kendi tolerans seviyeleri ayarlandıktan sonra bile, düzenli fiziksel aktiviteye karşı oluşan risk faktörlü cevaplarda önemli bireysel farklılıklar bulunmaktadır (38).

Fiziksel aktivite, sağlıkla ilişkili uygunluk ve sağlıkla ilişkili faydalar üzerine moleküler genetik araştırmaları hala başlangıç aşamasındadır ve egzersizle ilişkili fenotipleri etkileyen genler tam anlamıyla bulunmamıştır (39). Düzenli egzersizlerle elde edilebilecek faydalarda önemli bir rol oynayabilecek anahtar genlerdeki bazı alellerin erken tanımlanmasına ihtiyaç vardır. Bu aleller ne kadar çabuk tespit edilirse ve moleküler epidemiyoloji araştırma yönünde hareket edilirse, sedanter bir yaşam tarzı ve hastalık riski arasındaki doğru ilişki o kadar çabuk anlaşılacaktır. Bu yolda ilerlemenin, bireyselleşme döneminde er ya da geç ihtiyaç duyulacak bazı yapı taşlarını ve daha etkili koruyucu tıp önlemleri ve halk sağlığı önerilerini sağlayacağı umut edilmektedir (37).

Egzersiz programlarının standartlaştırılmasında heterojenlik kavramı ile ilk kez 1980'lerin başlarında tanışılmıştır (37). Genç ve sağlıklı yetişkin gönüllüler ile yapılan dikkatlice ayarlanmış ve standartlaştırılmış egzersiz antrenmanı çalışmalarında, antrenmanın neden olduğu sağlıkla ilgili uygunluk fenotiplerinde ve fiziksel performans değişikliklerinde bireysel farklılıklar gözlenmiştir (40-43). Antrene edilebilirlikteki bireysel farklılıklar üzerine en kapsamlı veri, oldukça standartlaştırılmış 20 haftalık laboratuvar temelli dayanıklılık antrenman programı uygulanan 742 sağlıklı sedanter grup ile yapılan HERITAGE (HEalth, Risk factors, exercise Training And GEnetics = Sağlık, Risk faktörleri, Egzersiz ve Genetik) aile çalışmasından elde edilmiştir. Uygulanan antrenman programı kardiyorespiratuar fitness, diğer kardiovasküler ve tip 2 diyabet risk faktörü fenotiplerinde yararlı değişikliklere neden olmuştur. Bununla

birlikte, bu değişiklikler kişiler arası farklılıklarla karakterize edilmiştir. Örneğin, MaksVO₂ deki ortalama artış 384 ± 202 ml O₂ olarak tespit edilmiştir (37). Literatürde antrenman cevaplarının dakikada 1000 ml O₂ den daha fazla bir artış değişikliği arasında gözlenmediği belirtilmiştir (38, 44, 45). Egzersiz antrenmanına cevap verilebilirlikteki benzer heterojenlik diğer popülasyonlarda da rapor edilmiştir (46, 47).

Genetik epidemiyoloji çalışmalarından elde edilen kanıtlar, egzersiz antrenmanlarına yanıt veren fenotipleri etkileyen genetik unsurların olduğunu göstermektedir. Aslında, HERITAGE aile çalışmalarında antrenmana verilen cevaplarda kişiler arası varyasyon olduğuna dair çok kuvvetli kanıtlar bulunmaktadır. Bununla birlikte, bu özellikler doğası gereği çok faktörlü ve kompleks oldukları için, genetik düzenlemeden sorumlu genler ve mutasyonların araştırılması sadece birkaç ailesel fenotipi değil aynı zamanda egzersiz antrenmanına cevap veren fenotipleride içermelidir. Egzersizle ilgili fenotiplerin moleküler genetik yönden araştırılmasının hala başlangıç döneminde olduğu aşikârdır (37).

361 hakemli dergide yayınlanan makalelerin incelenmesiyle raporlanan “Performans ve Sağlıkla İlgili Fitnes Fenotipleri İnsan Gen Haritası” çalışmasının en son güncellemesinde 214 otozomal gen ile X kromozomu üzerinde ilave 7 kantitatif trait lokus (QTLs) bulunmaktadır (8). Bununla birlikte, fitnes ve performans fenotipleri ile ilgili 18 mitokondriyal gen bulunmaktadır. Toplamda 49 eşsiz gen, egzersiz antrenmanının hemodinamik (17 gen, 23 rapor), vücut kompozisyonu (19 gen, 22 rapor), plazma yağ, lipoprotein ve hemostatik (15 gen, 20 rapor) fenotiplerinde neden olduğu değişikliklerle ilişkili 81 çalışmanın incelenmesinden elde edilmiştir. Ek olarak, mitokondrial DNA tarafından kodlanan fiziksel performans fenotipleriyle ilişkili 1 gen ve 15 otozomal gen rapor edilmiştir. 12 gen dayanıklılık fenotipleri ile ilişkili iken 5 gen ise hız ve kas kuvveti ile özellikleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (8).

İnsan fitnes gen haritasında belirtilen vücut kompozisyonu, plazma yağ ve hemostatik fenotipleri ile ilişkilendirilen genlerin tamamı sadece tek bir çalışmadan elde edilen bulgulara dayandırılmaktadır. Benzer bir şekilde, ACE (Anjiyotensin konverting enzim) ve APOE (Apolipoprotein E) genleri haricinde, atletik performansla ilişkilendirilen genlerin çoğu tek bir çalışmaya dayandırılarak listelenmiştir. Bununla birlikte, MaksVO₂ ve APOE genotipi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların bulgularını yorumlamak oldukça zordur. Çünkü bir çalışmada epsilon 2 (E2) ve epsilon 4 (E4)

genotiplerinin MaksVO₂ antrenmanına cevaplarının sırasıyla en düşük ve en yüksek olduğu rapor edilirken (48), başka bir çalışmada E2 alel taşıyıcıların E3/3 homozigotlara oranla anlamlı oranda daha yüksek antrenman gelişimi gösterdikleri rapor edilmiştir (49). Bununla birlikte, hemodinamik fenotiplerle ilgili bazı aday genlerin bulguları en azından iki çalışmada aynı sonucu vermiştir. Bu genler renin-anjiyotensin sisteminin ana unsurları olan ACE ve AGT (Anjiyotensinojen)'dir. Kan basıncının antrenmana cevabı ve AGT M235T polimorfizmi arasında ilişki olduğu hem HERITAGE aile çalışmasında hem de DNASCO (DNA Polymorphism and Carotid Atherosclerosis = DNA Polimorfizm ve Karotid Aterosklerozis) çalışmasında rapor edilmiştir (50, 51). Beyaz erkeklerde yapılan HERITAGE çalışmasında AGT M235M homozigotlular 20 haftalık dayanıklılık antrenman programı sonrasında submaksimal egzersiz diastolik kan basıncında en fazla azalmayı gösterirlerken (50), 6 yıldır egzersiz uygulamalarına katılan orta yaşlı doğu Finli erkeklerde dinlenik sistol ve diastol kan basıncında en olumlu değişiklikleri M235M homozigotlular göstermişlerdir (51).

Benzer şekilde, egzersizin neden olduğu sol ventrikül büyümesi ve ACE I/D polimorfizmi arasındaki ilişki iki çalışmada rapor edilmiştir (52, 53). Montgomery ve arkadaşları İngiliz ordu mensuplarında 10 haftalık fiziksel antrenman sonrasında sol ventrikül ile septal ve posterior duvar kalınlığında gerçekleşen artışla ACE D alelin ilişkili olduğunu 1997 yılında rapor etmişlerdir (52). Aynı grup 2001 yılında başka ordu mensuplarıyla yapmış oldukları çalışmada antrenmandan kaynaklı sol ventrikül kitlesindeki artışın D/D genotiplilerde I/I homozigotlularla karşılaştırıldığında 2,7 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, ACE genotipi ve sol ventrikül kitlesi arasında ilişkinin anjiyotensin II tip 1 reseptörünün inhibe edilmesi ile etkilenmediği de rapor edilmiştir (53).

ACTN3 (Alfa aktinin 3) geni egzersiz performans özellikleri için oldukça popüler bir aday gen olmuştur. ACTN3 geninin kodon 577 deki C/T transisyonu kodonu erken durdurarak (X577) arjinin kalıntısını tekrar yerine koyar (R577) ve fonksiyonsuz gen üretimi gerçekleşir. Kodon varyantının durması insanlarda oldukça yaygındır. Afrika popülasyonunda %10'larda, beyaz ırkta ve Asyalılarda %50 oranında görülmektedir. Kesitsel çalışmalar ACTN3 R577X varyantı ve fiziksel performans özellikleri arasındaki ilişkinin bazı kanıtlarını sağlamış olmasına rağmen egzersiz antrenmanı çalışmalarından elde edilen sonuçlar karışıktır. Yetişkin 352 beyaz ve Asyalı kadında

X577X homozigotunun düşük değerlerde olduğunu fakat 12 haftalık kuvvet antrenmanından sonra dinamik kas gúcünde önemli miktarda artış gerçekleştiğini ama 247 erkekte bu şekilde antrenmana cevap gözlenmediği rapor edilmiştir (54). Ancak, yaşlı erkek ve kadınlarda yapılan kuvvet antrenmanı çalışmasında bu sonuçların tam tersi bulunmuştur. Kadınlarda (n=86), X577X homozigotlular başlangıç seviyesinde diz ekstensör konsantrik pik gúcünde heterozigotlular ve R577R homozigotlulardan anlamlı oranda daha yüksek olarak rapor edilmiştir. Bununla birlikte, R577R homozigotlular kodon durdurulan homozigotlulara oranla (X577X) kuvvet antrenmanında daha fazla gelişim gösterme eğiliminde oldukları belirtilmiştir (55). Kuvvet antrenmanının kas gücü üzerindeki etkilerini ACTN3 geninin modifiye edip etmediğinin netleşmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.1.2.1. Egzersiz Fenotiplerine Etki Eden Genleri Belirleme Yaklaşımları

Egzersizle ilgili genetik çalışmalarının büyük çoğunluğu fizyolojik aday gen yaklaşımına dayanmaktadır. Bu stratejinin en büyük zayıflığı ilgili konunun fizyolojik düzenlemeleri konusundaki sahip olunan güncel bilginin aday gen seçimi için sınırlı olmasıdır. Aday genlerin tanımlanmasında böyle bir yaklaşımın optimal düzeyden daha düşük seviyede olduğunu söylemek yanlış olmaz. Asıl problem, fenotip düzenlemesi için gerekli olan ilgili protein seçilen aday gen tarafından kodlansa bile, gen lokusundaki DNA sekans varyasyonunun ilgili özelliğin genetik varyasyonuna katkı sağlamasının garantisi yoktur. Aslında, anahtar proteinin fonksiyonunu değiştiren mutasyon / sekans varyasyonlarının sıklığı fenotipi belirgin bir şekilde tehlikeye sokmaktadır (37).

Gen tanımlanması için alternatif bir yaklaşım, ilişkili ya da bağlantılı genomik bölgeler ve genler için tüm genomun sistematik bir şekilde taranmasıdır. Genomik tarama ya DNA sekans varyantlarında ya da gen ekspresyonunda kullanılabilir. Genomik tarama yaklaşımlarının avantajı özel hipotezlere gerek duyulmaması ve böylelikle biyoloji / fizyoloji bilgilerimizdeki eksiklikler tarafından kısıtlanmamış olmasıdır (37).

Genom boyu bağlantı analizi (GWAS) monojenik ve mendeliyen hastalıklarına neden olan genlerin belirlenmesinde güçlü bir metot dur. Tip 2 diyabette önemli bir etken olan TCF7L2 genini içeren genomik bölgenin orijinalinde genetik bağlantı analizi ile tanımlanmasına rağmen çok faktörlü ve oligojenik/polijenik özelliklerdeki elde edilen başarı daha az dikkat çekicidir (56, 57).

HERITAGE Aile çalışmasında egzersize yanıt veren fenotiplerden sorumlu genlerin belirlenmesi için genom boyu bağlantı analizi kullanılmaktadır. Submaksimal egzersizde (50 watt) antrenmanın neden olduğu stroke volüm (SV50) ve kalp atım hızındaki (HR50) değişikliklerin QTLs'si sırasıyla kromozom 10p11 ve 2q33.3-q34 üzerinde bulunmuştur (58, 59). 10p11 üzerindeki SV50 QTL yoğun mikrosatellit haritalama kullanılarak 7-Mb bölgesine daraltılmıştır. Gen lokusu içerisindeki TNPs'nin (Tek Nükleotid Polimorfizm) yoğun panel genotiplemesiyle ilişkilendirilmesi için genler bölge içerisinde test edilmiştir. Genetik bağlantı pozitif aileler arasında (aile-özel LOD skoru $>0,025$) en kuvvetli ilişki kinesin ağır zincir (KIF5B) gen lokusunda TNPs ile bulunmuştur (60). KIF5B geninin yeniden sekanslanması özellikle aktifleştirici farz edilen bölgede birkaç DNA sekans varyantını açığa çıkarmıştır. TNP analizi en kuvvetli ilişkiyi SV50'de göstermiştir. KIF5B düzenleyici aktivitenin modifiye edilmesi ile SV50'deki değişiklikler arasında ilişki bulunmuştur. Dahası, anolojik inhibisyon ve overekspresyon çalışmaları KIF5B ekspresyon seviyesindeki değişimlerin mitokondrial lokalizasyon ve biyogeneze değişikliklere neden olduğunu göstermektedir. KIF5B inhibisyonu mitokondrinin biyogenetik ve perinükleer birikimde azalmaya neden olurken, overekspresyon mitokondrial biyogeneze artışa neden olmaktadır (60).

HR50'nin QTL'si kromozom 2q33.3-q34 üzerinde 10-Mb bölge içerisinde lokalize edilmiştir. İlişkinin en kuvvetli kanıtı CREB1 gen lokusunun 5 bölgesinde iki TNPs bulunması ile belirlenmiş (pik P-değeri = $1,6 \times 10^{-5}$) ve çoklu testler göz önünde bulundurulduğunda bile ilişkiler anlamlı olarak gözlenmiştir. HR50 de en anlamlı TNP hemen hemen %5 varyansla açıklanmış ve yaygın alel homozigotlar ve heterozigotlar sırasıyla %57 ve %20 olarak bildirilmiştir. Dahası CREB1'in ilk ekzonunun yaklaşık 2,6 kb yukarısında yer alan aynı TNP in vitro ortamda promoter aktiviteyi düzenlediği gösterilmiştir (61). Kardiyak bellek oluşumunda CREB1 geni HR50 için mükemmel bir aday gen olarak görülmektedir (62).

2.1.2.2. Antrenmana Verilen Yanıt ile İlgili Deneysel ve Gözlemsel Çalışmalar

Antrenmanlara verilen yanıt ile ilgili genetik çalışmalarındaki belli başlı problemler, yetersiz örneklem büyüklüğü, uygulanan antrenman programlarının oldukça dikkatli takip edilme zorunluluğu ve çalışmaların maliyetinin oldukça fazla olmasıdır. Bu yüzden, geniş epidemiyolojik guruplarla yapılan fiziksel aktivite-genotip etkileşim

çalışmalarında daha az maliyetli alternatif çalışmaların yapılması gerektiği öne sürülmektedir. Etkileşim çalışmaları, düzenli fiziksel aktivitelerin çeşitli sağlık çıktıklarına genetik yatkınlığı nasıl etkileyebildiği konusunda değerli veriler sağlamaktayken, antrenmana verilen yanıtların genetiği üzerine sahip olduğumuz bilgilere çok az katkı sağlamaktadır. İyi bir örnek, vücut kompozisyonu ve vücut ağırlığı üzerine fiziksel aktivite - FTO gen etkileşimi ile ilgili son çalışmalardan elde edilmiştir. FTO yüksek yoğunluklu GWAS (Genome Wide Association Study = Genom Boyu Bağlantı Analizi) yöntemi kullanılarak tanımlanan obeziteyle ilgili ilk gendir (63, 64). Genin ilk intronunda konumlanan obezite risk TNP'nin (Tek Nükleotid Polimorfizm) minor alelleri homozigot konumunda, obezite riski ile %65 oranında ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Minör alelin homozigotları, yaygın alel homozigotlardan, 3-4 kg daha fazla ve heterozigotlular 1-2 kg daha fazla vücut ağırlığına sahip oldukları belirtilmiştir. FTO'nun obezite için Popülasyon-atfedilebilir riski %20 büyüklüğünde olduğu tahmin edilmektedir. Bu bulgular birkaç geniş gönüllü grubunda yapılan çalışmalarla desteklenmiştir (65).

İki çalışmada FTO gen-obezite ilişkisi gönüllülerin fiziksel aktivite seviyeleriyle ilişkilendirilerek rapor edilmiştir (66, 67). Andreasen ve arkadaşları geniş bir popülasyonda yapmış oldukları çalışmada özellikle sedanterlerde FTO geni risk-alel homozigotluların daha yüksek BMI (Body Mass Index = Beden Kitle İndeksi) seviyesine sahip olduklarını rapor etmişlerdir. Bununla birlikte, fiziksel olarak aktif bireyler arasında BMI deki farklılıklar, risk-alel ve yaygın alel homozigotlarda anlamlı bir farklılık göstermemiştir (66). Benzer bir etkileşim, Old Order Amish'lerde (Eski Düzen Amish'lerde) rapor edilmiştir (67). Amish'li gönüllülerde Danish'li gönüllülerden daha farklı olan vücut ağırlığı ve yağlılık ile en kuvvetli ilişkiyi FTO TNP göstermesine rağmen (rs1861868 vs. rs 9939609; $r^2 = 0,11$ in the HapMap CEU data), etkileşim şablonu şu şekilde tanımlanmıştır. Günlük fiziksel aktivite seviyesi ve BMI arasındaki ters ilişki yüksek yağlılık alel homozigotlarda diğer genotiplerden daha anlamlıdır (67). Her iki çalışmada uygulanan kesitsel yöntemin doğası gereği, bu bulgular en azından iki şekilde yorumlanmaktadır. Ya fiziksel aktivite kilo almayı engellemekte ya da risk-alel homozigotlarda kilo kaybı hızlanmaktadır. İkinci yorumlama özellikle popüler medyada oldukça sık bir şekilde yer almıştır.

Kilo verme hipotezi, bu güne kadar yürütülen en kapsamlı egzersiz çalışması ve antrenmana verilen yanıtın genetik incelenmesi için tasarlanan tek deneme olan bir çalışmada HERITAGE Aile Çalışmasıyla test edilmiştir (68). HERITAGE sonuçları kilo verme hipotezini desteklememiştir. Aslında, elde edilen veriler risk alel homozigotluların adipozitede antrenmanın neden olduğu değişikliklere karşı direnç gösterdiğini bildirmektedir. Çok dikkatli denetlenen ve %100 oranında tamamlanan 20 haftalık dayanıklılık antrenmanından sonra, FTO risk alel homozigotların yağ kitlesinde kayıp gerçekleşmediği, risk olmayan alel homozigotlarda toplam adipozitede anlamlı bir azalma olduğu bildirilmiştir. Böylece, deneysel veriler düzenli fiziksel aktivitenin FTO risk alel taşıyıcılarının kilo vermelerinde yardımcı olmadığını ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, kilo almayı önleme hipotezi oldukça ilginçtir fakat kontrollü klinik çalışmalarda test edilmemiştir. Yukarıda tanımlanan FTO örneği aynı zamanda gereğine uygun olarak tasarlanan çalışmalarda egzersiz antrenmanına verilen yanıt ile ilgili genetik hipotezlerinin önemini vurgulamaktadır.

2.1.3. Dayanıklılık Performansı Üzerinde Etkili Olan Genler

Dayanıklılık performansının belirlenmesinde genlerin önemli bir rol oynadığı belirtilmektedir (69). Dayanıklılık performansını etkileyen genlerin tespiti ile ilgili yapılan çalışma türleri;

- 1- Vaka – Kontrol çalışmaları,
- 2- Kesitsel çalışmalar,
- 3- Antrenmanların fenotipler üzerindeki etkileri ile ilgili çalışmalar,
- 4- Genetik bağlılık çalışmalarıdır.

Konu ile ilgili yapılan ilk çalışmalarda, aile çalışmaları MaksVO₂'nin kalıtım ile %50 seviyelerinde artırılabilceğini göstermiştir (70, 71). Ek olarak, ikiz çalışmaları kalıtımın daha yüksek oranda etkisinin olabileceğini ileri sürmüştür (72). Farklı dayanıklılık performans fenotiplerinin antrene edilebilirlik seviyeleri, başlangıç seviyelerinden yaklaşık %5 ila %60 aralığında bir artış gösterdiği belirtilmiştir (71). Uygulanan antrenmanların antrene edilebilirlik seviyelerini etkilemesi kadar, genlerin antrenmanlara başlamadan önceki farklılıklarının da antrene edilebilirlik seviyeleri üzerinde etkili olması konusunda hiç kuşku yoktur. Moleküler genetik tekniklerindeki ilerlemeler, özel genlerin moleküler markerlerini, polimorfik varyasyonları ve

dayanıklılık ile diğer performansla ilgili fenotiplerin belirlenme imkânını sağlamıştır. Genetik markerlerin tanımlanmasında, sedanter popülasyonda bireysel farklılıkların incelenmesi yerine, antrenmanlara verilen yanıtın belirlenmesinin başarı olasılığını daha fazla artırdığı belirtilmektedir. Son 20 yılda bilim insanları birkaç farklı strateji kullanarak bu soruların cevabını araştırmaktadırlar. Birinci strateji; elit dayanıklılık sporcuları ile sedanter kontrol guruplarının karşılaştırılmasını yapmak, ikincisi; sedanter gönüllüler arasında aerobik performansın bireysel farklılıklarının belirlenmesi, üçüncüsü ise; aerobik antrenmanlara verilen yanıtın şeklini tahmin etmek biçimindedir (69).

Genetik farklılıkların belirlenmesi için, birkaç marker ve teknik kullanılmıştır. Çeşitli aday genlerin nükleer DNA ve mtDNA üzerinde kodlanması için ilk olarak RFLP (Restriction fragment length polymorphisms = Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi) tekniği kullanılmıştır. Daha yakın zamanda, tek nükleotid polimorfizm (TNP) tekniği kullanılmıştır. Daha iyi istatistiksel güce ve büyük kohortlara sahip olmasından dolayı, markerler haplotip analizlerinde ve istatistik-temelli genetik modellerinde eşleştirilmiştir. Genetik bağlılık analizleri ve eğer genin özellikleri biliniyorsa aday gen yaklaşımı çalışmaları için mikrosatellit markerler yakın geçmişte oldukça yaygın bir şekilde kullanılmıştır (69).

Özel markerlerin tanımlanması üzerine çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır. Çalışmaların çoğunda, dayanıklılık performansının biyokimyası ve egzersiz fiziolojisi konusunda güncel bilgilerimize dayanarak, aday gen seçimleri üzerinde durulmuştur. Potansiyel aday genlerin listesi hemen hemen her gün artmaktadır. Şimdiye kadar, aday genler aşağıda belirtilen şekilde bir ya da daha fazla gurupta listelenmiştir (8);

-Hormon düzenleyiciler (EPO, EPOR, ADR),

-Kas metabolizması (CKMM, mtDNA),

-Yağ metabolizması (LPL, CPT, LDLR),

-Büyüme faktörleri (GH, GHR, IGF) ve diğerleri (ACE, HSP70, TNFA vb).

Bir dayanıklılık fenotipinin tanımlanmasında tek bir gen lokusunun veya birkaç polimorfik sekansın yeterli olmayacağı açıktır (73). Performans yeteneğinin heterojenite gösterdiği dekatletlerde kanıtlanmıştır. Dünya klasmanı dekatlon atletlerinden elde edilen veriler, kısa süreli disiplinlerdeki performans ile (100m sprint, gülle atma, uzun

atlama, 110m engelli) orta mesafeli (400m) ve 1500m gibi daha uzun mesafeli disiplinler arasında negatif bir korelasyon olduğunu göstermiştir (74). Bu durum performansları birbiri arasında (sprint, dayanıklılık gibi) ayırmamız gerektiğini göstermektedir. Bununla birlikte, dünya klasmanı atletleri göz önünde bulundurduğumuzda, aynı performans seviyeleri ile sonuçlanan sıra dışı yetenekleri gözlemlenebilir (75). Örneğin, 1500m koşucularına bakıldığında dünya rekoruna yakın seviyelerdeki performanslarda bile aynı mesafeyi aynı zamanda koşabildikleri görülmektedir (76). Dayanıklılık performansları ile ilgili genlerin tanımlanmasının oldukça karmaşık olduğu aşikârdır. Özellikle her bir markerin ya da genin, performans fenotiplerinin tüm kalıtımı üzerinde sadece çok küçük bir katkısının olması bu karmaşıklığı göz önüne sermektedir (73, 75). Buna ek olarak, teknik açıdan bakıldığında, genetik markerin sadece bir vekil olabileceği ve gerçek genetik belirleyicilerin başka bir gen tarafından gizlenmiş olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (69).

Bouchard ve arkadaşlarının olimpiik atletlerle yapmış oldukları çalışma ile bu alanın geçmişi yaklaşık 30 yıl öncesine dayanmaktadır. O zamanlar sunulan ilk raporlardan birisinde markerlerle ilgili olarak, kırmızı kan hücre antijeni ve enzim polimorfizmlerinin elit dayanıklılık sporcuları ile arasında bir ilişkisinin olmadığı rapor edilmiştir (77). Dahası, iskelet kasının trikarboksil asit döngüsünün 9 enzimi ve glikolitik yolağın 11 enzimi, geniş katımlı gönüllü grubunda hiçbir varyant göstermemişlerdir. Bu yüzden, bu genlerin sekanslarının kodlanma varyasyonlarının, aerobik performans ya da antrene edilebilirliği ile ilişkili olmadığı vurgulanmıştır (78). Daha sonra, MaksVO₂ ve onun antrenmana verilen yanıtında bireysel farklılıklara mitokondrial DNA da ki sekans varyasyonlarının etkili olabileceği rapor edilmiştir (7). Bununla birlikte, GENATHLETE kohortu kullanılarak yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında, yazarlar birkaç mtDNA polimorfizmi ile elit atletlerin dayanıklılık durumları arasında bir ilişki bulamamışlardır (79).

Dayanıklılık performansı ve markerleri üzerine yapılan ilk çalışmadan on yıldan fazla bir süre sonra Nature dergisinde oldukça gelecek vadeden başlığıyla “Human Gene for Physical Performance” adlı bir çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmada Montgomery ve arkadaşları ACE geninin insan fiziksel performansı üzerinde kuvvetli bir etkiye sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir (80). Yapmış oldukları çalışmada, ACE insertion / deletion

(I/D) polimorfizmi ve iki farklı performans ile ilgili fenotip arasında ilişki bulmuşlardır. Çalışmalarını, geçmişlerinde oksijen desteği almadan 7000 m yüksekliğin üzerine çıkmış olan dağcılar üzerinde yapmışlardır. Bu özelliklere sahip 25 dağcı ile 1906 İngiliz erkek kontrol grubunun ACE I/D polimorfizminin alel frekansı ve genotip dağılımlarını karşılaştırmışlardır. Alel frekansı için; dağcı gurupta alel taşıyıcıdaki delesyonda anlamlı bir eksiklik ve alel taşıyıcı insersiyonda anlamlı bir fazlalık ($P = 0.003$) bulmuşlardır.

2.1.3.1. Vaka – Kontrol Çalışmalarından Elde Edilen Bulgular

Aday gen yaklaşımı olarak da isimlendirilen vaka-kontrol çalışmaları, dayanıklılık performansı alanında genetik çalışmalarda en yaygın olarak kullanılan bilimsel tekniklerdir.

Şimdiye kadar en yaygın incelenen aday gen ACE genidir. Konu ile ilgili en son çalışmalar, elit maratoncular ve diğer dayanıklılık sporcularını sedanter kontrol gurupları ile karşılaştırarak istatistiksel olarak farklı genotip ve alel dağılımlarını rapor etmektedir (81). İsrail’li dayanıklılık sporcularının, elit sprinterlerle karşılaştırıldıklarında bile, kontrol guruplarına karşı yüksek miktarda D-alel taşıyıcı ve DD genotipine sahip oldukları rapor edilmiştir (82). AMPD1 geni C34T mutasyonunun 104 İspanyol bisiklet ve koşucuda, 100 İspanyol sedanter kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük T alel sıklığına sahip olduğu bildirilmiştir (83).

PPARGC1 geni Gly482Ser genotip dağılımı 164 İspanyol atlet ve 100 Birleşik Krallık mensubu kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada her iki gurup arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Ser482 alel sıklığı atletlerde kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (%29,1’ e karşı %40, $P = 0.001$) (84). ADRB2 geni Arg16Gly polimorfizmi 300 elit dayanıklılık sporcusunda ve aynı sayıda sedanter kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Sedanter gurupta Gly taşıyıcıları oranının daha yüksek olduğu, bu alelin dayanıklılık performansı ile negatif bir ilişkiye sahip olduğu rapor edilmiştir (85). Başka bir vaka-kontrol çalışmasında NOS3 geninde bir mikrosatellite markerin özel bir aleli ve elit dayanıklılık durumu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (86). NOS3 lokusunun başka iki çalışmada dayanıklılık fenotipleri ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmaların bir tanesi triatletlerin yarışma performansı ile diğeri ise antrenman uygulamaları sonrası MaksVO₂ ölçümleri ile gerçekleştirilmiştir (87, 88).

Vaka-kontrol çalışmalarında istatistiksel sonuçların güçlü olması için örneklemin yeterince büyük olması ve fenotiplerin güvenilir bir şekilde ölçülmesinin gerekliliği belirtilmektedir (69).

2.1.3.2. Kesitsel Çalışmalardan Elde Edilen Bulgular

Adrenergic receptor beta 2 (ADRB2) geninin, kalp hastaları (89) ve postmenoposal bayanları (90, 91) içeren üç farklı çalışmada MaksVO₂ fenotipi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Bu bulgularla paralel olarak, elit dayanıklılık sporcularında benzer sonuçlar elde edilmiştir (85). Diğer taraftan Saunders ve arkadaşları NOS3 polimorfizmi ile Triatlon sporcularının performansları arasında bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (88). Vaka-kontrol ve genetik bağlılık çalışmalarından elde edilen sonuçlar (87, 86), aynı polimorfizmler olmamasına rağmen aynı bölgedeki markerler olmasından dolayı, bu kromozomal bölgenin ileri araştırmalar için oldukça fazla ilgi çektiği belirtilmektedir. Ruiz ve arkadaşları optimum dayanıklılık polijenik profili tanımlamak için yapmış oldukları çalışmada dayanıklılık ile ilgili olduğuna inandıkları altı genin polimorfizmini düşük bir örneklem (46 deney, 123 kontrol) grubunda çalışmışlardır. “Toplam Genotip Skoru” olarak adlandırdıkları yaklaşım ile optimum dayanıklılık poligenetik profili elde edilmesi üzerinde çalışmışlardır. Atletlerden hiçbirisi optimal profile sahip olmamıştır. Bu yaklaşım ileri çalışmalarda polijenik dayanıklılık performans fenotiplerinin açıklanmasında bir yön olabilir (73).

2.1.3.3. Antrenmanların Fenotip Üzerindeki Etkilerinden Elde Edilen Bulgular

Birkaç antrenman uygulaması ile ilgili çalışma özel genlerin anlamlı ilişkisini göstermiştir. HERITAGE aile çalışmasında, kreatin kinaz (CKMM) polimorfizminin, beyaz ebeveynlerde ve çocuklarında MaksVO₂'nin antrenmana cevabı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (92). Benzer şekilde, ATPaz, NA⁺/K⁺ taşınımı, alfa 2(+) polipeptid (ATP1A2) markeri ve hem MaksVO₂ hem de maksimal güç çıktısı (Wmaks) ile arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir (93). Ayrıca yine HERITAGE çalışmasında, AMPD1 C34T genotipi, 400 den fazla beyaz gönüllü ile uygulanan 20 haftalık kontrollü dayanıklılık antrenmanından sonra yapılan ölçümlerde gözlenen değişiklikler ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (94). Benzer bir çalışmada Hautala ve arkadaşları (95) Afrikan-Amerikan gönüllülerde peroksisom proliferat aktivated reseptör delta (PPARD) polimorfizminin, MaksVO₂ ve Wmaks'ta gerçekleşen değişimler ile ilişkili olduğunu

bulmuşlardır. 102 Çin ordu mensubu askerlerde 18 haftalık antrenman uygulamasından sonra antrenmanın koşu ekonomisi üzerindeki olumlu etkileri ile 11p15 kromozomu üzerindeki hemoglobin beta (HBB) geninde yerleşmiş olan iki polimorfizm arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (96).

2.1.3.4. Genetik Bağlılık Çalışmalarından Elde Edilen Bulgular

Dayanıklılık performansı fenotipleri ile ilgili gerçekleştirilen tüm genetik bağlılık analizleri HERITAGE aile çalışmalarından mevcuttur. İlk genetik bağlılık çalışması 1997'de yayınlanmış ve 22. Kromozom üzerinde bir takım bilinmeyen markerlerin, MaksVO₂ ya da onun antrenmana olan yanıtını incelenmiş (97) ve araştırmacılar aralarında bir ilişki bulamamışlardır. İlk HERITAGE çalışmalarından MaksVO₂ ölçümleri için gerçek genom taraması Bouchard ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (98). Yapmış oldukları çalışmada başlangıç seviyesinde 4, 8, 11 ve 14. Kromozom üzerinde, uygulanan antrenmanlar sonrasında 1, 2, 4, 6 ve 11. Kromozom üzerindeki markerlerle bağlantı rapor etmişlerdir. Bu lokuslardan 11p15 üzerinde HBB polimorfizminin daha önce belirtilen çalışmada koşu ekonomisi ile ilişkisinin olduğu rapor edilmiştir (96). Yine başka bir çalışma, 14q21 lokusunda bulunan HIF1A geninin 125 beyaz ırkta hem antrenmanlara başlamadan önceki seviyede hem de antrenmanlara verilen yanıt seviyesinde MaksVO₂ değerleri ile ilişkili olduğu belirtilen çalışmada olmuştur (99). Sonrasında, daha fazla markerlerle aynı genom tarama yaklaşımı kullanılarak, maksimal egzersiz kapasite fenotipleri ve bu fenotiplerin 20 haftalık dayanıklılık antrenmanına cevapları ile ilgili birkaç QTLs bulunmuştur. Kromozom 7q32-26 QTL üzerinde LEP ve NOS3 genlerini de içeren üç marker rapor edilmiştir (87).

2.1.4. Güç ve Kuvvet Performansı Üzerinde Etkili Olan Genler

Genetik bağlılık çalışmaları, aday gen çalışmaları ve son zamanlarda sıklıkla kullanılan tek nükleotid polimorfizmi (TNP) çalışmalarından elde edilen verilere göre, gen varyantlarının bireyler arası maksimal izometrik, dinamik güç ve kuvvet varyasyonlarına neden olduğu belirtilmektedir. Günümüzde, bu üç çalışma arasındaki uyum nispeten küçük miktardadır ve elde edilen farklı sonuçlar replikasyon eksikliği, çalışılan popülasyondaki farklılıklar (yaş, cinsiyet, etnik köken), fenotipteki farklılıklar ve bireysel gen polimorfizmlerinin nispeten küçük etkilerinden kaynaklanıyor olabilir. Kuvvet ve kuvvet antrenmanlarına cevabın genetiğini tanımlamak için longitudinal

çalışmaların geniş kapsamlı (>300 gönüllü) yapılması gerekmektedir. Bir milyon ya da daha fazla TNPs'nin böyle bir geniş gönüllü katılımlı grupta genotiplenmesi, temel kuvvet ve antrenmana verilen yanıtta katkıda bulunan anahtar gen polimorfizmlerin tanımlanmasına muhtemelen imkân sağlayacaktır. Bu tarz geniş katılımlı çalışmalar gerçekleştirilene kadar, elit kuvvet performansının herhangi bir potansiyel geninin kullanımı ve şekillendirilmesi oldukça zor olacaktır. Bireysel gen varyantları kuvvet fenotiplerinin bütün varyasyonuna, IGF2 varyantında gözlenen %10 kadarlık varyans haricinde, yaklaşık sadece %1-2 oranında katkı sağlamaktadır. Gen-gen etkileşiminin etkilerini inceleyen çalışmalar sınırlı sayıdadır. Küçük çalışma örneklemelerinde düşük alel frekansları bu etkileşimlerin belirlenmesine sıklıkla engel olmaktadır (100).

2.1.4.1. Güç ve Kuvvet Fenotiplerini Etkilediği Düşünülen Aday Genler

Dayanıklılık performansının aday genleri aynı zamanda güç ya da kuvvetle ilgili fenotiplerin adayları da olabilmektedir. Vaka-kontrol çalışmalarıyla elit güç sporcuları, kontrol gurupları ile veya elit dayanıklılık sporcuları ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar sporcuların düzeyi ve uygulanan disiplinin tipi değişkenlik göstermektedir. Güç, çok kısa süreli patlayıcı performanstan (halter gibi) 1000m sprint patenine kadar anaerobik enerji ihtiyacını içeren faaliyetlerle ilgilidir. Popülasyon temelli ilişki çalışmaları da yaş, cinsiyet, örneklem genişliği gibi çalışılan popülasyona göre değişiklik göstermektedir. Aynı zamanda kuvvet antrenmanlarına verilen yanıtta sorumlu olan özel alellerin ilişkilerini inceleyen çalışmalar da sınırlı sayıdadır (100).

Bir bütün olarak iskelet kası veya sarkomerin yapısal unsurları bileşenleri ve kontraktil içerisinde alpha-actinin 3 (ACTN3) R577X polimorfizmi ilk olarak rapor edildiği Yang ve arkadaşlarının çalışmasından (101) sonra oldukça yaygın bir şekilde çalışılmıştır. XX homozigotu hızlı kasılan Z çizgisinin önemli bir aktin-ankraj (aktin-demirleme) unsuru olan ACTN3 proteininden yoksundur. Bir gurup elit Avustralyalı sprinterde ACTN3 577 XX homozigotu eksik olarak rapor edilmiştir (102). Diğer araştırmacılar, bu sonuca istinaden farklı çalışmalar yapmışlar ve karma sonuçlar elde etmişlerdir (103-106).

ACTN3 eksikliği elit sprint / kuvvet performansı için zararlı görünürken, diğer çalışmalarda kuvvet (107-110), kontraktil özellikler (109, 111) ve anaerobik performans testleriyle (109) ya zayıf bir korelasyon ya da bir ilişki bulunamamıştır.

FAMuSS (Functional Single Nucleotide Polymorphisms Associated with Muscle Size and Strength = Kas Kuvveti ve Boyutu ile İlişkili Fonksiyonel Tek Nükleotid Polimorfizmi) çalışmasında 12 haftalık kuvvet antrenman programı uygulanarak ACTN3 R577X genotip-antrenman etkileşimi incelenmiştir (112). Bayanlarda homozigot R-alel ile karşılaştırıldığında, homozigot X-alelli bayanlarda kol fleksiyonu maksimum 1 tekrar kazanımı en yüksek olmuştur. Fakat erkeklerde anlamlı bir sonuç vermemiştir. Bu durum, XX bayanların antrenmanlara başlamadan önce daha düşük izometrik kuvvete sahip olmalarından kaynaklanıyor olabilir. 10 haftalık tek taraflı diz ekstensör programı uygulayarak yapılan daha eski bir çalışmada tam tersi bir etki bulunmuştur (113). Bu çalışmada, XX homozigotlu bayanlar hem RX hem de RR genotipli bayanlara oranla antrenmanlara başlamadan önce daha yüksek relatif pik gücü sergilemişlerdir (maksimum 1 tekrarın (1RM) % 70'i) ve antrenmanlar sonrasında relatif pik güçte çok az bir değişim olmuştur. Erkeklerde ise başlangıç düzeyinde genotip farklılığı gözlenmemiştir. Fakat antrenmanlar sonrasında XX genotipi ile karşılaştırıldığında RR genotipinde mutlak pik gücünde daha yüksek olma eğiliminde değişim olmuştur. Clarkson ve arkadaşları (114) ACTN3'ün eksantrik egzersizlerin neden olduğu kas hasarına engel olması konusunda bir kanıt bulamamışlardır. Bununla birlikte, miyozin hafif zincir kinaz (MYLK) geninin başlangıç seviyesindeki kas gücü ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Yaşlılarda, kollojen alfa 1 zincir tip I (COL1A1) SpI polimorfizmi üst kol kas kuvveti ile ilişkili bulunmuştur. S-alelin varlığının düşük biceps ve el kavrama kuvveti ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (115).

Temel kuvvet ve antrenmanlara verilen yanıtlarda gerçekleşen bireysel farklılıkların genetik temellerinin net bir biçimde anlaşılabilmesi için geniş katılımlı GWAS çalışmalarının sonuçları beklenmektedir. Günümüzde, pek çok gen varyantının gen üretimi üzerinde sadece hipotetik etkiye sahip olduğu ya da doğru bir varyantla bağlantı dengesizliğinde bulunduğu belirtilmektedir (100).

2.2. YETENEK SEÇİMİ VE GENETİK ÖZELLİKLER

Atletik potansiyel ve performans üzerinde genetik etkilerin rolü uzun zamandır bilinmektedir. Ancak yakın zamanda hem bilimsel bilgiler hem de teknolojik alanda gerçekleşen ilerlemeler atletik yeteneğin seçiminde doğrudan genetik materyalin kullanılması yönünde bir fırsat sunmaya başlamıştır. Yetenek seçiminin, spor dalına

özgü antrenmanlara erken yaşta maruz bırakılmaları için büyük sıklıkla çocuklar üzerinde seçim prosedürlerinin uygulanmasından dolayı oldukça zor olduğu yönünde bir anlayış hakimdir. Atletik performansın kısmen genetik faktörlere bağlı olduğu düşünüldüğünden dolayı, genetik testler yetenek seçim sürecinin iyileştirilmesi hedefiyle birlikte, yetişkin dönemdeki performans özelliklerini tahmin etmek için de bir yol sunmaktadır. Ancak, atletik performansa yapılan genetik katkılar son derece karmaşıktır. Bu karmaşıklığa her bir atlete özgü gen-çevre etkileşimleriyle birlikte, fizyolojik, motor ve psikolojik özellikler üzerindeki etkiler dâhildir. Normal gönüllüler ve atletlerden oluşan geniş gönüllü gurupları ile yapılan çalışmaların, genetik rapor kartı repertuarını hızla genişletmesi olasıdır (116).

Uygulanan antrenmanların önemi, elit spor performansında bir gereklilik olarak tanınmaktadır, ancak atletik başarıya katkı sağlayan doğuştan gelen yeteneklerin önemi de göz önünde bulundurulmalıdır. “İyi genlere” sahip atletler ya da doğuştan yeteneği olduğu algılanan atletlerin varlığı uzun zaman öncesinden beri fark edilmiştir ve uzun nesillerden bu yana aynı aileden gelen başarılı atletler de sayısız spor dallarında görülebilmektedir. Galton 1869 yılında “*Hereditary Genius*” (Kalıtsal Deha) adlı eserini yayınlamış ve kürek ile güreş sporundaki atletik performans dâhil olmak üzere, çeşitli alanlarda doğuştan gelen son derece yüksek yetenek seviyesinin varlığı konusunda ilk kanıta dayalı savı sunmuştur (116). Yirminci yüzyılın ortalarında başlayan kalıtsal çalışmalar, performans ve fitness ile bağlantılı çeşitli özelliklere olan genetik katkılar konusunda kuvvetli kanıtlar sunmuş ve 1980’lerin sonlarından itibaren de belirli genler potansiyel katkı sağlayanlar olarak incelenmiştir (116). De la Chapelle ve meslektaşları (117) 1993 yılında, kayak kros sporuna 1960’larda hâkim olan Finli kayakçı Eero Mäntyranta’nın eritropoietin reseptöründeki özgün ve nadir mutasyonunu belirleyerek, genetik mutasyonun atletik performansa katkı sağladığına dair ilk kanıtı sunmuştur. Yakın zamanda yayınlanmış olan Performans ve Sağlıkla İlgili Fitness Fenotipleri İnsan Gen Haritası (8) adlı yayında belirlenmiş 239 genle birlikte, araştırma alanındaki ilerlemeler ve teknolojik gelişmeler, atletik performans ve genetik materyal ilişkisi üzerine daha fazla çalışma yapılmasını sağlamıştır. Buna göre, belirli branşlarda geleceğin atletlerinin belirlenmesi ve seçiminde genetik teknolojilerin kullanımının ebeveynler, antrenörler ve spor organizasyonlarının talep etmesi için kuvvetli bir sebep sunarak, senelerdir atletik yetenek üzerindeki genetik faktörlerin önemini savunan hem anekdotsal hem de deneye dayalı kanıtlar ortaya çıkmıştır.

Yetenek seçimi belirlenmesinde kullanılan çeşitli fizyolojik, psikolojik ve performansa dayalı testlerin uzun bir geçmişi bulunmaktadır. Buna göre, antrenörlerin ve yetenek avcılarının yetenek seçimi kıstaslarına genetik bilgiyi dâhil etmeleri mantıklıdır. Ancak daha yakından bakıldığında, pek çok dikkat edilmesi gereken husus ortaya çıkmaktadır. Muhtemelen bunlardan en önemlisi performansa olan genetik katkının büyük orandaki karmaşıklığının, mevcut olarak kullanılan genetik bilgi dışındaki seçim kriterlerini takdir edilir düzeyde geliştirebilecek şekilde belirleyip belirleyemeyeceğidir. Ayrıca sporcu anatomisi genetik mahremiyet ve ayrımcılık hususları göz önünde bulundurulduğunda, sporcu seçimi için genetik tarama daha zor bir konu haline gelmektedir. Sporcu seçimindeki gelişmelerin sağladığı potansiyel faydalarla yetenek seçimi araçlarına genetik testlerin ilave edilmesiyle ortaya çıkan etik çelişkilerin ağır basıp basmadığı belirsizdir (116).

2.2.1. Yetenek Seçiminin İlkeleri

“Yeteneğin” belirlenmesine yönelik araçların geliştirilmesi bir yana, bunun tanımlanması bile kendi içerisinde zordur. Howe ve arkadaşları (118) yeteneğin kısmen doğuştan gelen, nispeten alana yönelik, sadece sınırlı bir birey azınlığında bulunan ve kısmen erken gelişme döneminde belirlenebilen istisnai bir performans olduğunu savunmuştur. Önemli şekilde, başlıca yetenek özelliklerinden biri, yeteneğin erken dönemde ortaya çıkan belirtilerinin gelecekteki başarıyı tahmin etmede bir dayanak sağladığı fikridir. Şayet yetenek belirli bir düzeyde çocuklarda belirlenebilirse, o zaman yetenek belirleme programları da doğuştan gelen yeteneklere en uygun belirli branşlar üzerine rehberlik sunarak ve özel eğitime daha fazla zaman ayırmayı mümkün kılarak, potansiyel atletleri daha önceden belirleyip gelecekteki performanslarına yetenek belirleme programları katkı sağlayabilir. Yetenek ve atletik performans üzerine yapılan tartışmalarda açık ve net bir husus da belirli bir spor branşında doğuştan gelen fiziksel, psikolojik ya da motor yeteneklerinin, spor branşına özgü bir eğitim olmaksızın başarısı getirmesinin olası olmadığı kritik önemdir. Gerekli olgunluk seviyesi için kabaca 10000 saatin eşik olarak kabul edildiği, pek çok spor branşındaki tüm atletler için elit seviyelere ulaşmada senelerce verilen özel eğitimin gerekli olduğu fikrine sayısız kanıt işaret etmektedir (119).

Yeteneğin erken dönemde belirlenmesi ve seçimi tüm dünyada pek çok spor branşı için kurumsallaşmıştır. Atletik performansın ulusal veya kültürel gurur içerisindeki önemiyle birlikte, geleceğin atletlerinin eğitiminde mevcut sınırlı kaynaklarla beraber, sporu yöneten pek çok kurum, sponsor ve antrenörler belirli bir spora yönelen ilgiyle beraber büyük guruplar halindeki gençler arasından en yüksek potansiyeli belirlemeye zorlanmaktadır. Avustralya Ulusal Yetenek Belirleme ve Geliştirme programlarından ABD Olimpiyat Komitesinin Olimpiyat Gelişim programlarına kadar geleceğin şampiyonlarını ortaya çıkarma umuduyla genç atletleri belirleme ve bunları geliştirme yolları mevcuttur (116).

Yeteneğin belirlenmesi, çoğunlukla morfolojik ve motor özelliklere, psikolojik faktörlere ve belirli spor dallarındaki aktivitelerde sergilenen performansa dayanmaktadır. Pek çok yayın, çeşitli spor dallarında birçok strateji bildirmiştir. Bununla birlikte araştırmacılar belirli bir disiplinin mükemmel olmayan doğasını kabul etmektedir (120). Erken yaşta yetenek seçiminin, belirli aktivitelerde geleceğin atletlerine uygun eğitimin sağlanması için gerekli olduğu düşünülmekte, ancak çocukların lineer olmayan fiziksel ve psikolojik gelişimi yetenek belirleme programlarının başarısına başlıca zarar veren noktalardan birisi olmaktadır (121). Çeşitli yaşlar da incelendiğinde, yaş uyumlu akranlarına göre bir bireyin özellikleri, lineer olmayan gelişim yollarına göre farklılık gösterecektir. Buna göre, vücut profili, psikolojik davranışlar, motor becerileri vs. gibi pek çok seçim kriterleri uygulandığında, özellikle ergenlik çağına yakın, belirli bir bireydeki özelliklerin ölçüldüğü zamana bağlı olarak farklı yetenek seçimi sonuçlarını verecek olan bağımsız ve tutarsız bir gidişatın gelişmesini sağlayacaktır. Bundan dolayı, yetenek belirleme programlarındaki “yanlış-negatif” ve “yanlış-pozitif” kararlar riski özellikle tek bir ayırım ölçütüyle belirlendiğinde oldukça yüksektir. Buna göre, en iyi programlar bir genci geniş bir zaman diliminde takip etmeli ve fiziksel faktörler kadar psikolojik faktörlere de odaklanılmalıdır (121).

Bu tipik yetenek belirleme programlarındaki zorluklar genetik teknolojilerin seçim sürecine ilave edilmesine bir olanak sağlamaktadır. Şayet başarılı bir yetişkin atletin özelliklerinden en azından bazıları belirlenirse, o zaman genç atletlerdeki başlıca genetik faktörlerin belirlenmesi de belirleme sürecindeki yanlış negatif kararların azaltılmasını mümkün kılabilir. Morfolojiye ya da çeviklik testlerindeki performansa vs.

göre yapılan seçimler, genetik teknolojiler uygulanarak yapılan seçimlerden tartışma götürür şekilde farklı değildir. Bu her iki seçim kriteri de gelecekteki başarının olasılığını tahmine teşebbüs etmektedir. Aile öyküsü şeklindeki kaba genetik bilgi potansiyel atletlerin belirlenmesinde zaten göz önünde bulundurulmaktadır ve daha yeni teknolojiler de aile geçmişi, morfoloji vs. dayalı atlet seçimi “sanatını” daha ölçülebilir kılmaya teşebbüs etmektedir (122). Buna göre, kritik öneme sahip olan konu, elit atletik performansın belirlenebilir genetik faktörlerle ne kadar ilişkili olduğudur.

2.2.2. Atletik Performans ve Kalıtım

Yetenek avcılarını sıklıkla geliştirilen ve özel eğitimle yıllar boyunca işlenen özellikleri yani genç yetişkin atletler olarak başarıyla sonuçlanması olası olan çocuklardaki özellikleri belirlemeye çalışmaktadır. Yetişkin elit atletteki pek çok özellik eğitilmemiş çocukta doğrudan gözlemlenemeyeceğinden dolayı, gelecekte ortaya çıkacak özelliklerin ve bunların geliştirilme potansiyelinin tahmin edilmesi bir genetik seçim programında başlıca fikirleri oluşturmaktadır (116).

İlgi dâhilindeki bir özelliğe olan genetik katkının standart ölçütü kalıtsallıktır. Bu da genetik faktörlerin bir özelliğe olan öneminin nicel olarak tahminini sunmaktadır. Araştırmacılar ikiz ve diğer aile çalışmaları yoluyla, genetik ve paylaşılan çevresel faktörlerin önemi konusunda tahmin yürütebilmektedirler. Bu bağlamda, bir özelliğin kalıtsal olarak ebeveyninden çocuğuna doğrudan geçebilirliği fikriyle karıştırılmamalıdır. Kalıtsallık, daha çok bir popülasyonda belirli bir özelliğin genetik ve paylaşılan (ailevi) çevresel faktörlerinin genel önemini ölçen bir istatistiktir ve geri kalan etkiler de paylaşılmayan (özgün) çevresel faktörlerden gelmektedir. Kalıtsallık değerleri, teorik olarak %0'dan %100'e değişiklik gösterebilmekle beraber, performansla bağlantılı özelliklerin büyük bir çoğunluğu %15 ile %60 arasında değişmektedir. Bu da düşük seviyeden orta seviyeye genetik ve paylaşılan çevresel etkilere işaret etmektedir (123).

Önemli şekilde, orta düzey kalıtsallık değerleri, bir dizi motor becerisi ve performansla bağlantılı özellikler (örneğin, kas kütlesi, maksimal oksijen tüketimi vs.) için gözlemlenmiş olsa da, araştırılması çok daha zor bir özellik olan performansın kalıtsallığı üzerine çok az bilgi bulunmaktadır (124). Elit seviyedeki performans, tanımı gereği sadece az sayıdaki üstün yetenekli atletlerle sınırlıdır ve performans, çeşitli fizyolojik, motor ve psikolojik başarıyı gerektirmektedir. Bu nedenler konu ile ilgili çalışmaları zorlaştırmaktadır. Spor performansı ve genetik üzerine pek az kapsamlı

araştırmadan biri, Luigi Gedda tarafından 1950’li yıllarda gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, Gedda 350’den fazla atlet ikiz çiftin karakteristik özelliklerini bildirmiştir. Basit düzeyde olsa da, çalışmalar spora katılım ve spor dalları dâhilinde uzmanlaşmayla bağlantılı olarak monozigotik ve dizigotik ikizler arasındaki farklılıkları incelemiş, genetik bir bileşenin “bir insandaki spor aktivitesinde” önemli olduğu sonucuna varmıştır (125). Klissouras ve meslektaşları (126), antrenman ve müsabaka geçmişleri eşleştirilmiş fakat farklı atletik başarı seviyelerine sahip Olimpik seviyedeki tek yumurta ikizi atlet çiftini incelemiştir. İkizler, ilgi çekici bir şekilde elit seviyeye erişimde kritik bir öneme sahip olan fizyolojik karakteristiklerde neredeyse benzer özellikler göstermiş, ancak müsabaka başarılarındaki farklılıklarla ilişkili olan başlıca psikolojik özelliklerde farklılıklar ortaya koymuşlardır. Bundan dolayı, psikolojik özelliklerin kısmi genetik kontrol altında olmasına rağmen, araştırmacılar yine fiziksel, motor ve ruhsal özelliklerin karmaşık katkılarına vurgu yaparak elit atletik performansa hem genetik hem de eşsiz çevresel katkıların önemini belirtmişlerdir. Genetik çalışmaların büyük çoğunluğunun atletik performansın kendisinden ziyade bireysel katkı sağlayan özelliklere odaklanmış olmasına rağmen, bu alandaki varsayıma göre genel atletik performansın önemli bir bileşeni genetik faktörlere dayanmaktadır (116).

Tanımı gereği, atletik performans pek çok gene ve çoklu çevresel faktörlere bağlıdır ve başarılı bir sonuca katkı sağlayan birden çok vücut sistemindeki en karmaşık özelliklerden biridir. Bunun anlamı, pek çok (muhtemelen yüzlerce) farklı etki seviyelerindeki genlerin, performansın ardında yatan özelliklere ve böylelikle de performansın kendisine ilave bir katkı sağlamasıdır. Bu tür bir karmaşıklık, performans için belirli genlerin belirlenmesinde bir sınırlılık teşkil etmektedir, ancak olanaksız bir engel demek değildir. Belirli özellikler, belli bazı performans alanları için daha önemli olabilir ve bu kalıtsal özelliklerde önem teşkil eden genler bir yetenek belirleme programında (örneğin, laktat eşiği ya da maksimal oksijen tüketimi ve aerobik performans) genetik tarama için hedef olabilir (116).

Williams ve Folland dayanıklılık performansının fizyolojik yönleriyle bağlantılı gen polimorfizmleri üzerine mevcut verileri kullanmış ve 23 tanımlanmış genotipin çeşitli fraksiyonlarını taşıyan bir gurup insan üzerinde hesaplamalar yapmıştır. Şayet bu belirli genler sonuç itibarıyla bir kişinin başarıya meyilli olduğunu belirleyebiliyorsa, o zaman belirli bir genetik tarama da bu taşıyıcıların belirlenmesi için kullanılabilir (116).

sürülmüştür. Ancak, araştırmacıların hesaplamaları pek az bireyin hedefledikleri 23 genetik faktörleri taşıdığını göstermiştir ve “mükemmel” profili taşımaya yönelik eşitsizlik oranı da 1000 trilyonda 1’den daha fazla olarak belirtilmiştir. Bu sonuçların geleceğin elit atletlerinin çarpıcı genetik profillerle nadiren ortaya çıkacağını işaret ettiği bildirilmiştir (127).

Günümüze dek yapılan çalışmalar, büyük oranda atletik performansı oluşturan fizyolojik özelliklerin ardında yatan genleri belirlemeye odaklanmıştır, ancak davranış, motivasyon, stratejik düşünme gibi psikolojik özelliklerin de performansa katkısı olacağı barizdir. Atletik performansta psikolojik faktörlerin rolünün belirlenmesi, spor bilimi araştırmacıları için süregelen bir zorluktur ve bu faktörlerin ne dereceye kadar etkili olduğu karmaşık yapılarına bağlı olarak açık ve net değildir (128). Bu psikolojik özelliklerin pek çoğu kendi içlerinde kalıtsal olmasına rağmen, bu özelliklerin farklı bağlamlarda başarılı performansı nasıl gösterdiğine dair bariz bir tanımlama eksikliği de bunların genetik profil çıkarma alanındaki tahmin edici değerlerini sınırlamaktadır. Buna göre, motivasyon ve azimliliği tahmin eden psikolojik özelliklerin genetik profilinin çıkarılması bir yetenek seçimi programında başarı getirmesi daha mümkün olsa da (121,129), ilgili genlerin fizyolojik özelliklerle bağlantılı genlerle karşılaştırıldığında karmaşık gen-çevre etkileşimlerinden daha fazla etkileniyor olması muhtemeldir.

Bu karmaşıklığın daha ileri düzeyine, gelişimin kendi doğasında olan rastgeleliği katkı sağlamaktadır. Genler, her birinin kendi doğasında sonucun öngörülemezliğine sahip olduğu sinyal yolları ve biyokimyasal süreçlerle etkileşim içerisindeki ağlarla düzenlenir. Gen transkripsiyonu ve translasyonu süreçleri, her ne kadar belirli bir hücre sinyal olayında tahmin edilebilir sonuçlar olsa da, böylesi bir olayın belirli bir zamanlaması ve nihai sonucu tahmin edilebilir değildir. Bu durum, biyolojik sistemleri kendi doğası gereği “gürültülü” ve homeostazideki sapmalara yanıt verecek şekilde etkileşimde bulunan çeşitli hücresel süreçleri dalgalanmalara karşı hassas hale getirmektedir (128, 130). Buna göre, hücre çoğalmasının rastgeleliğine bağlı olarak, “doğru genler” ve doğru çevre bile optimal gelişimle sonuçlanmak için yeterli olmayabilir. Anekdotsal şekilde bu durum, kendileri mükemmeliyete doğru ilerlemeyen atletlerin çocukları için geçerli olabilir (116).

2.2.3. Genetik Taramanın Mevcut Durumu

Genetik teknolojilerin kullanımı belirli spor dallarındaki başarıya uygun genotip kombinasyonlarını taşıyan bireylerin tespit edilmesinde bir yol olarak öngörülmektedir. Sporcunun belirlenmesine yönelik genetik tarama, potansiyel ebeveynlerin taranması ya da fetüslerin test edilmesi yoluyla doğumdan önce gerçekleşebilir (122, 131). Her ne kadar bu tür aşırı durumlar mümkün olsa da, daha muhtemel bir senaryo belirli bir performans alanındaki başarıya meyilli (ya da alternatif şekilde, bunu elde edemeyecek) olan bireylerin (örneğin, çocukluk döneminde) erken tespitidir. Bir kere belirlendikten sonra seçilen çocuklar, her bir bireyin genomuna uygun ilerisindeki dönemde azami performans elde etmek için tasarlanmış, bireyselleştirilmiş çevresel faktörlere sahip spor dalına odaklı erken eğitimi hedeflemektedir (116).

Doğum öncesi seçim fikri yeni değildir. Yetenekli atletler, geçmişte zorlama evliliklere maruz kalmışlardır. Brook Larmer'in tartışma yaratan biyografisi *Operation Yao Ming*'de (Yaho Ming Operasyonu), Çinli basketbol yıldızı Yao Ming'in doğumuna değinilmiştir. Yao Ming'in büyük anne ve büyük babasının çarpıcı boy uzunluklarından dolayı, ikisi de başarılı profesyonel basketbol oyuncusu olan ebeveynlerinin zorlama evliliklerinden bahsedilmiştir. Bununla birlikte, yetenekli atletler çocuk sahibi olduğunda, bu çocukların ebeveynlerden her hangi birine avantaj sağlayan genetik kombinasyonların aynısına sahip olacakları garanti değildir. Üreme biyolojisinin süreçleri, pek çok yönden bu tür bir "klon" sonucuna doğrudan karşıt konumdadır. Bundan dolayı da bireylerin doğrudan genetik profil çıkarımına ilgi daha fazladır (116).

Doğrudan genetik test (ya da genetik tarama), modern sağlık hizmetlerinde köklü bir yere sahiptir. Tüm dünyada çeşitli genetik bozukluk için yeni doğan taraması yaygın görülen bir uygulamadır; ancak bu uygulama tipik şekilde DNA testiyle değil, biyokimyasal yöntemlerle gerçekleştirilmektedir. Genetik test, yetişkinlerde bir teşhisin doğrulanması ve hastalığın tedavisine yardımcı olmak için tanı testi, hamilelik öncesi test gibi pek çok durumda kullanılmaktadır. Pek çok testin sadece köklü tıbbi kaynaklar yoluyla elde edilebilir olmasına rağmen, çoğu test de doğrudan tüketicilere yönlendirilmektedir. Çok sayıdaki doğrudan tüketiciye hedeflenen genetik testler, bireylerin bir DNA örneğini bir şirkete verip sonrasında da sıklıkla sağlık hizmetlerini sağlayan kurumlar dahil olmadan tüketiciye genetik test sonuçlarını sunmasıyla elde edilebilir hale gelmektedir. Pek çok ülkede bu tür genetik testlere sıklıkla İnternet

üzerinden ulaşılabilmektedir. Mikrodizi tabanlı genotipleme teknolojilerinin ortaya çıkışı, genom boyunca genlerin kapsamlı olarak taranması olasılığını sunmuştur. Bazı şirketler, anne ve baba tarafından köklerle ilgili bilgiyle beraber, yüzlerce hastalığa yatkınlık hakkında sunulan bilgilerle binlerce genotipin tam genom testine imkân vermektedir (116).

Atletler, ebeveynler, antrenörler ve spor takımları, ardında yatan bilimin belirsizliklerine rağmen bu tür testlere yönelmeye başlamıştır. Atletik performans dünyasında, genetik tarama teknolojisi performans özelliklerinin ardında yatan genetik faktör anlayışından oldukça daha ileridedir. Pek çok genin performansla ilişkili özelliklerle şüpheli şekilde bağlantısı kurulmuş olsa da, şayet varsa pek azı nihai olarak adlandırılacak bir seviyeye erişmiştir (116).

Bu sınırlamalara rağmen, pek çok kurum gelecekteki atletik başarı hakkında önemli bilgiler sunduğunu iddia ettikleri genetik testleri pazarlamaktadır. Alfa-aktinin-3 (*ACTN3*) R577X polimorfizm testi, pek çok kurum tarafından birkaç yıldır yapılmaktadır ve birçok genin (örneğin, *ACE*, *APOE* ve *VDR vb.*) genotip profillerini çıkaran “Optimum Atletik Performans” olarak adlandırılan bir testi pazarlamaktadır. Tüketicilere dayanıklılık ya da güç gerektiren spor dallarında başarıya yatkınlık, sakatlanmalara karşı hassasiyet, vs. şeklinde sonuçların neyi gösterdiğini anlatan tanımlamalarla birlikte teste tabi tutulan tüm genlerde kişisel sonuçları sunulmaktadır. Bu tür tavsiyelerin bilimsel geçerliliği, ardında yatan bilimin erken safhalarda olduğu düşünülürse tartışma götürür konumdadır, ancak atletik potansiyele yönelik bu tür testlerinin sayısının gelecekte daha da artacağına dair şüphe yoktur (116).

2.2.4. Genler ve Yetenek Seçimi Konusunda Tartışmalar

S.F. Galton’un döneminden beri, doğuştan gelen yeteneğe karşın motivasyon ve başarı için sebat etmenin önemi konusunda kuvvetli tartışmalar yapılmaktadır. Kimileri elit yetenek üretmek için yalnızca yıllarca ve binlerce saat antrenman süresince kararlılık ve özel çaba sarf etmenin gerekli olduğunu savunmuş olsa da, kalıtım çalışmaları ve çoklu nesil aile görüntüleri, atletik girişimlerde bazı bireylere doğuştan özellikler verdiğine dair çok güçlü kanıtlar sunmaktadır (129). Burada önemli olan bazı soruların doğru cevaplarının ne olduğudur. Örneğin; birincisi genetik tarama tekniklerinin doğuştan gelen avantajı yetenek belirleme programlarının bir parçası olarak ne kadar tanımlayabildiği, ikincisi ise genlerin belirli fizyolojik, motor ve psikolojik özellikleri

ileriki yıllarda tespit etmesi mümkün olmasına rağmen, bu faktörlerin çocuklukta saptanması başarılı atlet tespitine katkı sağlayabilirlik düzeyidir.

Tabii ki uygun ve uyumlu bir antrenman ortamıyla etkileşim içerisinde olan uygun genetik profilli bu atletlerin daha yüksek performans seviyelerine erişmesi mümkündür. Ancak elit seviyede performans ile sonuçlanan genetik ve çevresel faktör kombinasyonlarının muazzamlığı ve genellikle tahmin edilemez olması varlığını korumaktadır. Williams ve Folland'un (127) belirttiği gibi, yalnızca az sayıda bireyin herhangi belirli bir önemli genetik faktörü taşıyacak olduğu tahmini, yanlış-negatif riskini asla yenemeyebilir. 10000 kişide yalnızca 1 bireyin kaderinde yüksek seviyeli spor başarısı olabilmesine rağmen, genetik taramanın mevcut yetenek belirleme stratejilerimizden daha iyi şekilde o bireyi tespit edeceği olasılığı şimdilik oldukça zor görünmektedir.

Genetik tarama düşüncesi, doğuştan yeteneğin, ebeveyn desteğinin ve antrenman ile performans fırsatlarının birbiriyle arasındaki alışılmış bağlantısından ayırma yetisidir (132). Ebeveynler, antrenörler, sponsorlar ve düzenleyici kurumlar, başarının sonuçta kaliteli antrenman ve ilgili kaynaklara erişime bağlı olmasından dolayı doğal olarak bu başarılı olabilecek atletleri mümkün olduğunca erken tespit etmenin peşinde olacaktır (128). Fakat atletler ve onların sponsorları, belirli ve spor dalına odaklı antrenmana erken erişimin kesin olarak atletin gelecekteki başarı şansını artırdığı yönünde yanlış bir varsayım bulunmaktadır (116). Bu tür bir erken uzmanlaşma yalnızca negatif sonuçlar doğurmakla kalmaz, aynı zamanda da bu tür bir uzmanlaşmanın ileriki başarı için gerekli olup olmadığı da tartışmaya açılmıştır (128, 133, 134).

Genetik testin belki de en mümkün kullanımı, birden çok alana transfer edilebilecek psikolojik ya da motor becerilerindeki doğuştan gelen bazı özelliklere sahip bireylerin tespiti olacaktır (135, 136). Bu bireyleri eğlenceli ve motive edici aktiviteleri yapmaya teşvik etmek hem fiziksel hem de duygusal olarak başlıca fırsatları geliştirtmeyi sağlayacaktır. Atletler, zevk veren bir katılım olmadan çöküş riskiyle karşı karşıya gelebilir ve sonunda spor dalını bırakmaları mümkün olabilir (128, 129). Kişisel ilgi ve zevk almak kişinin çaba ve motivasyonuna önemli katkılar sağlayabilir ve muhtemelen de kişisel tatmin ve hoşlanma konuları spor dalına ve çocuklukta maruz kalınan özgün çevreye göre değişecektir. Sporla bağlantılı eğitim ve müsabaka faaliyetlerine yardımcı

olan belirli psikolojik davranışlar ya da mizaç, yetenek belirleme programlarında genetik tarama için en fazla fayda sağlayabilecek faktörlerdir (116).

Bir spor karşılaşmasında öylesine fazla dış faktör bir araya gelir ki bir yarışmacının diğerine göre üstün sayıldığına bile sonuç neredeyse her zaman şüphe götürür. Atletlerin yetenek seviyesi ve hazırlık açısından birbirinin dengi olduğunda dahi, bu tür çevresel tutarsızlıklar ve rastgele olaylar çoğu zaman sonucun oluşmasına katkı sağlar. “İyi genlerin” bir atleti mükemmeliyete götüreceği kabul edilmektedir, ancak bu iyi genlerin başarılı bir sonucu garanti etmeyeceği de bilinmektedir. Antrenman ve motivasyon gibi çevresel faktörler mükemmeliyet kavramı içinde yer alır. Atletik performansın fevkalade karmaşık yapısı ve yıllarca süren yoğun ve spor dalına yönelik antrenman gerekliliğinden dolayı, genetik bilgiler en iyi ihtimalle bir bireyin ileriki performans başarı olasılığının yalnızca bir kısmına açıklık getirebilir. Fizyolojik, motor ve psikolojik özellikler üzerine genetik ve çevresel etkilerin karmaşıklığı, başarılı genetik profil çıkarımının kapsam olarak son derece sınırlı olacağını veya alışılmış yetenek seçimi yaklaşımlarının ötesinde pek az fayda sağlayacağından böylesi genel performans özelliklerini hedef alacağını ortaya koymaktadır (116).

2.3. ALP KAYAĞININ FİZİKSEL VE FİZYOLOJİK GEREKSİNİMLERİ

Alp kayağı, hız, denge pozisyonunun sürekli değişimi, kısa süreli-yüksek şiddetli efor gerektiren, hipobarik, hipoksik ve soğuk ortamda gerçekleştirilen bir spor dalıdır (137). Alp Kayağı yarışmaları, dönüş yarıçapı, hız ve pist uzunluğu ile farklılaşan iki hız ve iki teknik kategoriden oluşmaktadır. Hız kategorisi, iniş ve süper büyük slalom (süper G) müsabakalarından oluşmaktadır. İniş yarışması dağın doğal eğimini takip eder ve ~130km/s hız'a kadar ulaşılabilir. Bir iniş yarışı 2-3 dk da sonlanır. Süper G, iniş ve büyük slalomun bir kombinasyonudur (138) ve daha kısa bir pistte yapılarak daha fazla dönüş içerir (139). Bununla birlikte süper G yarışı 1-2 dk'da sonlanmaktadır. Teknik kategori içerisinde slalom ve büyük slalom yarışmaları bulunmaktadır. Büyük slalom 60-90s arasında sonlanırken, slalom 45-60s kadar sürer ve oldukça dar, kısa dönüşlerden oluşmaktadır (139).

Alp kayağı üzerine yapılan araştırmalarda, atletlerin seviyeleriyle birlikte (Kulüp, Bölgesel, Milli, Uluslararası ve Elit) branşlar arası farklılıklar da göz önünde bulundurulmaktadır. Her branş ayrı fiziksel ve fizyolojik özellikleri gerektirmektedir. Fakat tüm elit kayakçılar orta dereceden yüksek dereceye kadar aerobik ve çok yüksek

düzye anaerobik güce gereksinim duymaktadırlar (140). Aerobik ve anaerobik gücün yanı sıra hız, çeviklik, denge ve koordinasyon gibi karmaşık motor yeteneklerde gereklidir (141). Bacharach ve Duvillard'a (142) göre, Alp disiplini yarışmacısının başarı potansiyelini değerlendirmek için sadece tek bir özellik kullanılmamalıdır. Pek çok yazar antrenman ve yetenek belirlemesi göz önünde bulundurulduğunda bu sporun çok yönlü doğasının hesaba katılmak zorunda olduğunu belirtmişlerdir (143, 144, 145,146, 147).

2.3.1. Alp Kayakçılarının Fiziksel Özellikleri

Kış sporcularının fiziksel özelliklerini araştıran bir çalışmada Orvanova, elit alp kayakçılarının zaman içerisinde değişen antropometrik profillerini incelemiştir (148). İlk araştırmalar kayakçıların, oldukça gelişmiş uyluk kaslarına sahip olduğunu bildirmiştir. White ve Johnson yapmış oldukları çalışmada (138), Kornexl'in elit iniş kayakçılarının büyük slalom ve slalom kayakçılarından daha fazla vücut ağırlığına sahip olduklarını rapor ettiğini bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada başarılı alp kayakçılarının geçmiş zamanlara göre daha uzun boylu ve daha fazla vücut ağırlığına sahip oldukları bildirilmiştir (149). Buna ek olarak, daha yakın zamanda yapılan çalışmalarda, elit kayakçıların kendilerinden daha başarısız olan kayakçılara oranla yüksek vücut ağırlıklarına sahip oldukları gözlenmiştir. Yarışmalarda birbirinden farklı başarı düzeylerini elde etmiş alp kayakçılarının karşılaştırıldığı iki farklı çalışmada elit kayakçıların vücut ağırlığı bölgesel veya kulüp düzeyindeki kayakçıların vücut ağırlığından daha fazla bulunmuştur (141, 150).

ABD Ulusal Alp Kayak Takımı ile yapılan bir çalışmada, skinfold analizi sonucunda vücut yağ değerleri, bayanlar için % 20,6 ve erkekler için % 10,2 olarak bulunmuştur (151). Başka bir çalışmada yine ABD kayak takımı üyelerinin hidrostatik ölçüm ile belirlenen vücut yağ oranları erkekler için % 6,1 bayanlar için ise % 13,1 olarak bildirilmiştir (150). Bu sonuçlara bakarak daha fazla vücut ağırlığına sahip olmalarına rağmen, elit kayakçıların vücut orantısının büyük bir bölümünün yağsız kitleden oluştuğu söylenebilir. Yani daha fazla vücut ağırlığına sahip olan kayakçıların başarısı, yağsız kitlenin fazlalığına da bağlanabilir (138).

2.3.2. Aerobik Metabolizma

Gerek laboratuvar ölçümleri gerekse saha testleri ile yapılan ölçümler aerobik performansın alp kayakçıları için oldukça önemli olduğunu göstermiştir (138). Yüksek aerobik uyum sürekli olarak gerçekleştirilen anaerobik egzersizlerden kaynaklanan yorgunlukla başa çıkmaya yardımcı olmaktadır. Ayrıca, birçok alp disiplini yarışması 10.000 feet ve üzerinde gerçekleştirildiğinden dolayı aerobik gücün yeterli bir düzeyde olması gereklidir (138). Birçok çalışmada alp kayakçıların yüksek MaksVO₂ değerlerine sahip olduğu belirtilmesine rağmen, bazı çalışmalarda ise çeşitli yetenek düzeylerine sahip kayakçılar arasında MaksVO₂ açısından bir fark olmadığı rapor edilmiştir (138)

Alp kayağında aerobik ve kuvvet parametreleri üzerine elde edilen sonuçların, yağsız vücut kitlesindeki farklılıkları göz önünde bulundurmadığını belirtmek gereklidir (152). Kuvvete dayalı pek çok sporda performans karşılaştırması yapılırken atletin vücut ağırlığının hesaba katılması oldukça önem taşımaktadır. Örneğin, Haymes ve Dickinson (152) mutlak MaksVO₂ ile vücut ağırlığıyla oranlanan MaksVO₂ ve anaerobik gücü karşılaştırdıklarında, bayanların erkeklere daha benzer değerlere sahip olduklarını bildirmişlerdir (>%23 fark). Aerobik kapasite ya da kas kuvveti gibi fizyolojik ölçütlerin anlamlı bir karşılaştırmasını sağlamak için, araştırmalar vücut boyutları açısından kayakçılar arasındaki farkları göz önünde bulundurmalıdır (153).

Önceleri yapılan bazı araştırmalarda (143), elit kayakçılar için %80-90 MaksVO₂ ve performans düzeyi daha düşük kayakçılar için %60 MaksVO₂ değerleri bildirilmiştir. Eşit sürelerdeki maksimal bisiklet testlerinde genellikle %175'e kadar MaksVO₂ değerleri elde edilmesinden dolayı, büyük slalom kayağı bir submaksimal aktivite olarak düşünülmüştür (145). Bu çalışmalardan elde edilen bulgularla çelişkili olacak bir şekilde, Veicsteinas ve arkadaşları (144) eşit seviyedeki kayakçıların VO₂'sinin %200, slalom ve büyük slalomda ise %160 MaksVO₂ civarında olduğunu, yeteneksiz kayakçılarda bile VO₂'nin %130 MaksVO₂ olduğunu rapor etmişlerdir. Bu çalışmada bildirildiği şekilde her bir gönüllü pistin sonuna doğru azami kalp atım hızına (HR) erişmiş ve aktivite kesildikten sonra kalp atımında düşüş başlayana kadar 30 sn bu değerlerde kalmışlardır ve bu durumun anlamlı bir aerobik katkıya işaret ettiği bildirilmiştir. Oldukça düşük VO₂ katkısı ölçen bu çalışmalar, aktivite sırasında sadece O₂ tüketimini ölçmüş (yalnızca aerobik sistemin bir ölçümü), anaerobik kaynakların

oksijen tüketimini içeren toplam oranı dışarıda bırakmıştır (144). Bu durum, söz konusu çalışmalarda gözlenen farklılıklara karşılık gelebilir.

Kayak yarışı sırasında aerobik sistemin kullanılması karmaşıktır. Aerobik metabolizma, kayak yarışının izometrik kasılmaları sırasında oluşan vasküler oklüzyon ile engellenmektedir (143, 154). Bu oklüzyon, yüksekliğin hipoksik ortamında olduğu gibi artan laktat üretimi oluşturur. Örnek olarak, Saibene ve arkadaşları (145) Gladden ve Welch'in deniz seviyesinden yaklaşık 2000 m yükseklikte %120 MaksVO₂ bisiklet egzersizi sırasında anaerobik laktat sisteminde %15'lik ek bir artış belirlediklerini bildirmişlerdir. Soğuk ve hipobarik hipoksik ortam (1500-2000m irtifada tipik olarak görülür) azalmış alveolar ve arteriyel oksijen basıncı ile sonuçlanmakta, sonrasında da aynı egzersizin daha ılıman sıcaklıkta, düşük seviyeli iklimde gerçekleştirilmesiyle karşılaştırıldığında glikolitik oranda artış ve glikojen depolarında azalma ile anaerobik sistemi daha fazla zorladığı bildirilmektedir (147, 155, 156).

Koistinen ve arkadaşları (157), yüksek aerobik kapasiteye sahip hem kuvvet hem de dayanıklılık atletleri ile yapmış oldukları çalışmada yüksek aerobik kapasiteye sahip olanların yüksek irtifada daha fazla aerobik işe ve daha yüksek düzeyde laktatı tolere etme yeteneklerine sahip olduklarını bildirmişlerdir. Bununla birlikte, daha verimli ST liflerinin çokluğu, bacak kaslarında hipoksi, hipobari ve hipoterminin neden olduğu periferik sınırlamaları azaltabilir ve böylelikle anaerobik yük azalarak bu çevresel şartlarla başa çıkmaya yardımcı olabilir (147, 156).

Farklı kayak disiplinlerinin fizyolojisi ve enerji sistemlerinin katkılarının net olarak anlaşılması gerekmektedir. Basit şekilde teknik müsabakalar anaerobik metabolizmaya daha fazla bağımlı görünürken, daha uzun süreli hız müsabakaları aerobik metabolizmadan daha fazla katkı sağlamaktadır (158). Veicsteinas ve arkadaşları (144), slalom ve büyük slalom için benzer toplam enerji harcamasını bildirmiştir. Büyük slalomun slaloma kıyasla 15 sn ya da daha fazla sürdüğü düşünüldüğünde, enerji sağlama oranı buna göre büyük slaloma kıyasla slalom için daha fazladır (sırasıyla %200 MaksVO₂'ye karşı %160 MaksVO₂). Bu da anaerobik kaynaklardan daha fazla enerji gereksinimini yansıtmaktadır (144).

Neumayr ve arkadaşları (137) erkek ve bayan kayakçılarda kombine/tüm disiplinler ve hız disiplinleri (Süper Büyük Slalom / İniş) ya da teknik disiplinlerin (Slalom / Büyük Slalom) fitness seviyeleri arasında küçük farklılıklar bulmuşlardır. 1997-2003

World-Cup sonuçlarına göre, Erkek ve bayan kayakçılar arasında, aerobik kuvvetin yarış performansı ile pozitif olarak korelasyona sahip olduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar bu durumun müsabakanın asıl fizyolojik gereksiniminden ziyade, slalom kayakçılarının yapmış olduğu özel kar üstü antrenmanlarının yüksek volümlerinden kaynaklanıyor olabileceğini ileri sürmüşlerdir (137). Literatürde diğer disiplinler arası direkt karşılaştırmalar nadirdir. Bunlardan bir tanesi Haymes ve Dickinson'un (152) yapmış olduğu elit slalom ve iniş kayakçılarının karşılaştırılmasıdır. Bu çalışmada, slalom kayakçılarını kıyasla iniş kayakçıları için daha fazla vücut yağ % ve vücut boyutları gözlemlenmiştir.

Araştırmacıların çoğu, kayak yarışmaları için aerobik gücün etkisini bildirmiş olmalarına rağmen, bu kapasitenin nasıl ve neden önemli olduğuna dair bir anlaşmazlık mevcuttur (142). Örneğin Tesch (146) maksimal aerobik gücün ya da aerobik kapasitenin alp disiplini yarışmalarında başarı için belirleyici olamayacağını bildirmektedir. White ve Johnson (159) anaerobik gücün önemli olmasına rağmen sporcuları çeşitli kategorilere ayırmada bir öneminin olmadığını bildirmektedir. Bu erken dönemde yapılan araştırmaların tersine, dünya çapında baskın olan Avusturya Milli Takımı üzerine yakın zamanda yapılan bir çalışma, aerobik gücün uluslar arası kayak başarısıyla kuvvetli bir ilişkisi olduğunu göstermiştir (137). Bununla birlikte, aerobik enerji katkısının kayak yarışı için önemli olup olmadığı ya da bazı ulusların uyguladığı geniş çaplı antrenman yükünün bir sonucu olup olmadığı açık ve net değildir (137, 146).

Aerobik sistemin önemi üzerine karmaşa göz önünde bulundurulduğunda, kayak yarışmacılarının aerobik gücündeki gelişmelerinin literatürde açık ve net olmadığı şaşırtıcı değildir. Aslında aerobik güç üzerine bazı varyanslar günümüze dek yayınlanmış çalışmalar arasında bildirilmiştir. Örneğin, Saibene ve arkadaşları (145) ile Brown ve Wilkinson (141) milli seviyedeki erkek kayakçıların MaksVO₂ değerlerini sırasıyla 58.9±2.2 mL/kg/dk ve 63.1±1.3mL/kg/dk belirlemiştir. Andersen ve Montgomery (140) çok daha yüksek değerler bildirirken (67mL/kg/dk), Veicsteinas ve arkadaşları daha düşük değerler (52mL/kg/dk) bildirmiştir (144). Dünya şampiyonu Avusturya takımı üzerine yakın zamanda bulunan veriler sırasıyla 1999 ve 2000 sezonları için 59.5±4.7 ve 58.7±3.7mL/kg/dk olarak belirlenmiştir (137). Bu veriler yaklaşık 20 yıl öncesinde bildirilen verilerle benzerlik göstermektedir. Ölçümler arası

gözlenen bu farklılıkların bir kısmı, daha önceleri aerobik gücün tespit edilebilmesi için koşu bantları kullanırken, yakın zamandaki çalışmalarda bisiklet ergometresi kullanılması gibi farklı test metodolojilerinin kullanılması ile açıklanabilir (137, 144, 145.).

Aerobik antrenman açısından bakıldığında, literatürün büyük bir kısmı enerji sağlamasından ziyade toparlamadaki rolüyle ilgili olarak aerobik kuvvetin etkisini kabul etmektedir. Verimli bir aerobik sistemi, her bir iniş arasındaki toparlanma için ve aynı zamanda da uzun ve yorucu müsabakalar ile kar üstü antrenman sezonlarında devamlılık için temeldir. (137). Örneğin, 5-7 gün boyunca kayak yapıldığında, kendi form durumlarına göre yüksek iş yüklerinde çalışan gönüllülerin nadiren maksimal seviyeleri aşmalarına rağmen, tahmin edilen HRmaks'ın %75'ine eşdeğerde HR'yi devam ettirdikleri görülmüştür (160, 161). Karvonen ve arkadaşları (162) nispeten yoğun slalom antrenmanında geçen üç ay sonrasındaki tek anlamlı değişimin anaerobik kapasite ve laktat toleransında artış olduğunu bulmuş, slalomun gereksinimlerinin daha fazla aerobik kuvvet geliştirmek için yetersiz olduğu sonucuna ulaşmıştır.

2.3.3. Anaerobik Güç

Duvillard (158) anaerobik kuvvet testlerinin özellikle de vücut kütesine göre ayarlandığında, aerobik kuvvet testlerine kıyasla çok daha fazla kayak başarısıyla bağlantılı olduğunu bildirmiştir. White ve Johnson (159) kayak performansının en iyi işaretçisi olarak dikey sıçramaları bildirmiş, Haymes ve Dickinson (152) dikey sıçramanın FIS puanlarıyla anlamlı şekilde ilişkili olduğunu bulmuştur. Andersen ve arkadaşları (163) High Box Test ve Hexagonal Obstacle Testinin ağırlık merkezinin altından bacakları hareket ettirme gereksiniminden dolayı kayak performansı ile en iyi şekilde korele olduğu sonucuna ulaşmıştır.

Veicsteinas ve arkadaşları (144) ile Saiebene ve arkadaşları (145) kayağa relatif enerji katkısını araştırmışlardır. Her iki grup da kayak yarışının anaerobik sistemden %65 oranında bir katkı olduğu sonucuna ulaşmış ve kuvvet üretimi ile nöromusküler koordinasyonun antrenmanda odak noktası özelliğini koruması gerektiğini önermiştir. Hem Veicsteinas ve arkadaşları (144) hem de Saiebene ve arkadaşları (145) 1mmol/L kan laktatının 3,15 mL O₂/kg ile ilişkili olduğu varsayımına dayanarak enerji metabolizmasına laktat katkısının çıkarımını sağlamak için kan laktat ölçütleri kullanmıştır. Yazarlar bu durumun bazı hataları içerdiğini, yüksek irtifa ve daha yüksek

şiddette egzersiz gibi değişkenlerin ilave edilmesiyle hata oranının daha da artabildiğini bildirmişlerdir.

Veicsteinas ve arkadaşları (144) ile Saibene ve arkadaşlarının (145) yapmış olduğu araştırmaların her ikisi de Alp disiplininde aeroşiğe kıyasla anaerobik katkının daha fazla olduğuna işaret etmektedir. Buna göre, daha fazla aerobik katkının nöromüsküler sistemdeki yükü daha fazla azalttığı böylelikle de anaerobik ve kuvvet üretim/antrenmana olan bağımlılığı azalttığı savunulabilir (158, 164). Aeroşiğe karşı anaerobik sistemin nispi katkısının net bir şekilde anlaşılması, fiziksel antrenman sırasında bu sistemlerden her birine yapılan vurguyu belirleyecektir (165).

2.3.4. Kas Kuvveti ve Esneklik

Kayakçuların önemli düzeyde bacak kuvvetine sahip oldukları bilinmektedir (166). Erken dönemde yapılan araştırmalar, hem izometrik hem de izokinetik tekniklerle ölçülen kuvvetin ABD kayak takımı üyelerinin kayak performansının en iyi belirleyicisi olduğunu ortaya koymuştur (143, 152). Kuvvet antrenmanlarına ve vücut ağırlığı daha fazla olan kayakçılara bir geçiş olmasına rağmen, yakın zamanda elde edilen bulgular kuvvet değerleri ve Dünya Kupası sıralamaları arasında bir korelasyon bildirmemiştir (137, 140). İniş kayakçularının diğer disiplinlerdeki kayakçılara kıyasla daha fazla kuvvet ortaya koyduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, araştırma Teknik Kategori, Hız Kategori ya da Kombine Kategori kayakçuları arasındaki kuvvet farklılıklarını bulamamıştır (137, 167). Kayakçular, yavaş hareket hızlarında (örneğin, 30°/s) test edildiklerinde oldukça yüksek bacak kuvveti göstermektedirler. Bununla birlikte, Serbest stil ya da inişlerdeki (180°/s) gibi daha yüksek hızlarda teste tabi tutulduklarında, kayakçular diğer atletik popülasyonlardakine benzer kuvvet değerleri ortaya koymaktadır (159, 167). Berg ve Eiken yapmış oldukları çalışmada, diğer disiplinlerde çok daha yavaş olmakla birlikte, slalom için maksimal açısız diz hızını 69°/s olarak rapor etmişlerdir (167). Buna benzer veriler araştırmacıları kayak yarışmaları için yaygın olarak kullanılan hız antrenman yöntemlerinin uygunluğunu sorgulamaya yöneltmiştir (166, 167).

Neumayr ve arkadaşları, vücut ağırlığı ve vücut ağırlığının eğim açısı ve hızla etkileşimine bağımlı belirli bir eşğin ötesinde uygulanan daha fazla kuvvetin kayak yeteneğinin bir belirleyicisi olmadığını bildirmişlerdir (137). Bununla birlikte, söz konusu eşğin sayısal değeri açıklanamamaktadır ve konu ile ilgili daha fazla

araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Metabolik olarak daha yüksek maksimal kuvvet, sporcuların maksimum istemli kasılmalarının düşük yüzdesinde çalışabilmesini mümkün kılmakta, böylelikle de yüksek yoğunluklu aktivitenin metabolik sonuçlarını da azaltmaktadır (139, 154).

Kayak yarışında yetersiz kuvvet, bir sporcunun yüksek kuvvetlere ve eksantrik yüklere karşı gelebilme yeteneğini sınırlayabilmektedir. Sert bir kayak botu ve bağlama sistemi, bununla birlikte süper kenar kesimli kayakların üretimi, karving kayak dönüşünün yarıçapını azaltmıştır. Bu da diz eklemi içerisindeki valgus subluksasyon kuvvetlerinde anlamlı düzeyde artışlarla sonuçlanmıştır (168). Kas sistemi üzerindeki yük, kayakçının vücut ağırlığı ve hızıyla orantılı ama dönüş yarıçapına ters orantılı şekilde, akserelasyon gücünün bir işlevidir (167, 169). Yakın zamanda yayınlanan raporlar, karving dönüş yarıçapının yakında kayakçının fizyolojik kapasitesini aşabileceğini öne sürmektedir (137, 168, 170).

Kayakta yaşanan sakatlanmalarla bağlantılı olarak çeşitli faktörler bulunsa da, eğer quadriseps fazla gelişip hamstringler daha az gelişirse diz sakatlanma riski artmaktadır. Hamstringin quadriseps kuvvetine olan oranı böylesi bir sakatlanmaya olan yatkınlığı belirlemek için kullanılmaktadır (165).

Neumayr ve arkadaşları (137) hamstring/kuadriseps oranlarını dünya şampiyonu kayakçılardan oluşan bir grup içerisinde 0,57 ile 0,60 arasında bulmuştur. Bu da kuvvet üreten quadriseps aktivitesine karşı hamstring kuvvetinin iyi bir şekilde kontrol edildiğini göstermektedir. Bu değerler, bazı sprint atletleriyle karşılaştırıldığında yüksek değildir ve düşük seviyedeki atletlerde kuvvet eksikliğinin 30 yıl kadar öncesinde Brown ve Wilkinson (141) tarafından rapor edilen değerlerle benzer niteliktedir.

Esnekliğin sakatlık önleme ve kuvvet stabilitesi için önemli olduğu düşünülse de, Brown ve Wilkinson (141) ile Andersen ve Montgomery (140) Milli, Bölgesel ve Kulüp seviyesi kayakçıları arasında pek az farklılık bulmuşlardır. Bu durum, Neumayr ve arkadaşları (137) tarafından özetlenen kuvvet parametrelerine benzer şekilde, belirli bir minimum seviyenin ötesinde esnekliğin eksik olması performansı anlamlı düzeyde sınırlamadığını göstermektedir.

2.3.5. Kas Fizyolojisi ve Mekaniki

Kayak, sıklıkla patlayıcı güç gerektiren bir spor olarak düşünülmektedir (146, 171). Berg ve arkadaşları (166) ard arda gelen keskin kuvvetli slalom dönüşleriyle birlikte, hızlı iniş kayağından oluşan akserelatif kuvvetlerin etkisini araştırmıştır. Bu araştırmacılar, eksantrik hareketlerin kayak yarışı sırasında çok yaygın olarak kullanıldığını bulmuşlardır. Serbest kayak aktivitesi koşu aktivitesine benzer şekilde daha yaygın eksantrik konsantrik yapılar göstermiştir (139, 146). Bu bulgular, kayak sporunda kuvvet antrenmanının baskın bir eksantrik aktiviteyi içermesi gerektiğini önermektedir (166, 167). Göz önünde bulundurulması gereken bir husus da açılma hızının yavaş olabilmesine rağmen, kasılma hızının yavaş olamayabileceğidir. Aslında eksantrik güce rağmen, hızlı yön değiştirme ihtiyacı yüksek oranda kuvvet gelişimini gerektirmektedir. Patlayıcı dinamik hareketlerin kullanılmasından dolayı, hareketin patlayıcı konsantrik fazına kıyasla, eksantrik fazına odaklanılmalıdır (165).

Eksantrik yükün böylesi bir baskınlığı diğer sporlarda bildirilmemiştir ve koşuda, sıçramada ya da bir bisiklet pedalını çevirmede tipik şekilde görülen kuvvetli konsantrik hareketleri ortadan kaldırarak, aşağı doğru kaymanın doğasından kaynaklandığı düşünülmektedir (154, 167). Kayak yarışının eksantrik bileşenlerini kabul eden Szmedra ve arkadaşları (139) dönüş fazı süresinde daha fazla bir anaerobik yük ortaya çıkaran, kayak yarışında anlamlı düzeyde bir intramüsküler basınç artışı belirlemişlerdir. Tüm bu durumlar kas iskemisi, hipoksi, vücut suyu iyon konsantrasyonunun değişmesini içeren metabolik süreçlerle sonuçlanmaktadır (156). Glikojen kullanımı, kreatin fosfat (CP) tüketiminden dolayı egzersiz öncesi seviyelerin %50'si kadar artmakta, aerobik metabolizmanın inhibe olması ve yetersiz kan akışından dolayı kan yoluyla glikoz kullanımında azalma da meydana gelmektedir (146, 156). Kayak yarışında tipik olarak görülen yüksek düzeyde diz fleksiyon derecesi ve kas kasılmalarının sürekli devam etmesi MaksVO₂'nin azalmasına neden olmaktadır. Kan volümünde daha fazla azalma, artmış laktat birikimleri ve orantısız derecede yüksek kalp atım hızı sonucunda aktif kasın kan perfüzyonunda azalma gerçekleşmektedir (172). Bundan dolayı, kas iskemisi ve anaerobik metabolizmaya daha fazla bağımlılık da sonuç olarak ortaya çıkmaktadır (139, 154).

Eksantrik yükün metabolik ortamı, yorgunluktan sorumlu mekanik mekanizmalarla daha da karmaşık bir hal almakta ve performans ile güç üretiminde azalmayla sonuçlanmaktadır. Eksantrik yük ve bunun aktin-myosin çapraz köprü kırılması üzerindeki etkisi başlıca mekanik yıkıcı olarak tanımlanmıştır (156). Seifert ve arkadaşları tüm gönüllülerde mekanik işin yükünü kontrol ederek yaptıkları çalışmada kas hasarı indekslerindeki artışların metabolik stresin bir faktörü olduğunu rapor etmişlerdir. Bu stresörlere kas iskemisi, hipoksi, değişmiş iyon konsantrasyonu ve substrat varlığı dahildir (156).

Bu stresörlerle başa çıkmak için metabolik sistemin gelişimi kayak kondisyonunun önemli bir parçasıdır. Dayanıklılık antrenmanının kullanılması, fosfokreatin tüketimini azalttığı, ATP formülasyonunu geliştirdiği, laktik asidin oksidatif kapasiteyi geliştirdiği ve antioksidan seviyelerini yükselttiği bildirilmiştir (173, 174). Kayakçılarda güç üretimi ve kas metabolizması üzerine düşük şiddetli yüksek volümlü antrenmanlara karşı daha geleneksel olarak kullanılan yüksek şiddetli interval temelli antrenmanların uygulanması henüz doğrulanmamıştır. Bununla birlikte, düşük şiddetli yüksek volümlü çalışma ile oluşan kapillarizasyon, sürekli eksantrik kasılmaların yorgunluğa neden olan metabolik ve mekanik ortamıyla başa çıkmada yardımcı olabilmektedir (158, 164).

2.3.6. Kas Lif Tipleri

Tesch ve arkadaşları tip I ve tip II liflerinin etkilerini ve bu etkilerin kayak performansını nasıl etkilediğini bildirmiştir. Bu çalışmada yarış antrenmanı sırasında glikojen tükenme şekillerini inceleyerek, elit iniş kayakçılarının performans düzeyi daha düşük okulu öğrencilerine oranla ST (yavaş kasılan) liflerinin daha fazla tükendiğini ve FT (hızlı kasılan) liflerin daha az tükendiğini rapor etmişlerdir (143). Buna ek olarak, elit kayakçıların tecrübesiz kayakçılara oranla %10 daha fazla ST liflerine sahip oldukları bildirilmiştir (171). Bu bulgular Koutedakis ve arkadaşlarının (175) daha tecrübeli kayakçılara kıyasla rekreasyon kayakçılarında daha az ST oranı bulduklarını belirttikleri Thorstensson ve arkadaşları ile Nygaard ve arkadaşları (176) tarafından yapılan çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

FT lifleri baskın olan kayakçılarla kıyaslandığında ST liflerine sahip kayakçılar daha fazla aerobik güç kullanabilmeleriyle iskemi ve düşük açısız hızlı kasılmalarından oluşan hipoksiyi daha fazla tolere edebilirler. FT liflerine oranla ST liflerini çevreleyen

daha fazla kapiller ve yorucu anaerobik yan ürünlerin kana daha kolaylıkla geçişine neden olacaktır (158, 164).

Daha önce yapılan çalışmalarda ST baskınlığı rapor edilmiş olsa da yeni kayak teknolojilerinin ve daha fazla hız gerektiren yarışma pistlerinin oluşturulması FT lif oranlarının daha fazla olması ve bu durumun değişen şartlara karşı bir avantaj sağlayabildiği belirtilmiştir (171, 177). Yarış dönüşlerinin yüksek hız gereksinimleri ve iskemik koşullarla başa çıkmada lif tiplerinin rollerinin belirlenmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

2.4. ACE GENİ VE ATLETİK PERFORMANS

Peptidil dipeptidaz olan angiotensin converting enzim (ACE), renin angiotensin sisteminin (RAS) anahtar komponentidir. Kan basıncını ve tuz / su dengesini düzenlemede kritik endokrin ve parakrin rolü bulunmaktadır (178). İnsan performansı ile ilgili olarak en çok incelenen aday gen 16. introndaki anjiyotensin converting enzim (ACE) insersiyon-delesyon polimorfizmidir. Bu polimorfizm bir 287-bp *Alu* tekrar sekansının varlığı (insersiyon, I-aleli) ya da yokluğu (delesyon, D-aleli) ile karakterizedir (179).

Renal olarak üretilen proteaz, renin angiotensinojeni parçalar ve dekapeptid angiotensin I üretir. Bu da ACE tarafından işleme alınarak angiotensin II (ANG II) üretilir. Ang II'nin vasküler etkileri başka reseptörler de olmasına rağmen özel iki insan reseptörü tarafından, düzenlenir (AT1R ve AT2R) (178). AT1R'nin Ang II tarafından uyarılması vazokonstriksiyon aracılığı ile ve ikincil olarak adrenal aldesteron salınımı ile tuz ve su geri emilimi aracılığıyla kan basıncını artırır. Tersine olarak bradikinin (vasodilatör) seviyesi de ACE aktivitesiyle ilgilidir (178). Sonuç olarak ACE aktivitesinin artması hipertensif cevapları çalıştırır (artmış AT1R reseptör aktivasyonu) ve hipotensif cevapları azaltır (azalmış BK2 reseptör aktivasyonu). Bu da insan kan basıncı ve tuz ve su dengesinin düzenlenmesinde hayati rol oynamaktadır (178). Bu endokrin renin-angiotensin sistemine (RAS) ek olarak, farklı hücre, organ ve dokularda lokal RAS de bulunmaktadır (180). Buralarda çeşitli fonksiyonları yerine getiriler ki bu fonksiyonların çoğu doku büyümesi ve hasarlanma yanıtlarının düzenlenmesinde görev alırlar (178).

RAS komponentinin genlerinde Renin, anjiotensin, AngII ve bradikininini de içeren fonksiyonel polimorfik varyantlar belirlenmiştir. Bunların içerisinde en çok çalışılmış olan insan anjiotensin converting enzim genindeki polimorfizmdir. Plazma ACE seviyeleri bireyler arasında oldukça stabil olmasına rağmen bireyler arası varyasyonlar da bulunmaktadır (181). ACE geninin intron 16 daki 287 bç'lik alu tekrar sekansının varlığından (insersiyon, I) çok yokluğu (delesyon, D) yükselmiş plazma ve doku seviyesi ACE aktivitesiyle ilgilidir. Delesyon aleli için bu homozigotluk II/ID genotipiyle karşılaştırıldığında kalpte ve beyaz kan hücrelerinde hemen hemen %75'lik bir ACE aktivitesinin artışı ispatlanmıştır (178).

I/D polimorfizminin net fonksiyonel ilişkileri insan popülasyonlarında kardiyovasküler ve egzersizle ilgili fenotiplerle ilişkili pek çok çalışmaya neden olmuştur. I/D polimorfizmi kas dayanıklılığı ve kuvvet gelişmelerini de içeren antrenmanlara verilen cevaplardaki farklılıklarla ilişkilidir. I/D polimorfizmi aynı zamanda tip 1 fibrilinin kas dokusunda ve kardiyak kas büyümesindeki oranıyla da ilişkilidir. ACE polimorfizminin MaksVO₂ ile olan ilişkisi tartışmalı kalmaktadır (178).

Anjiyotensin converting enzim (ACE) I/D polimorfizmi, Avrupa popülasyonlarında dolaşımdaki ACE seviyeleriyle kuvvetli şekilde ilişkidir. İlk yapılan çalışmalar, I-aleli (dolaşımdaki düşük ACE aktivitesiyle ilgili) ile elit dayanıklılık performansı arasında bir ilişkiyi ortaya koymuştur. Sonrasında yapılan çalışmalar da D-aleli (dolaşımdaki yüksek ACE aktivitesi) ile kuvvet odaklı performans arasında da bir ilişkiyi ortaya koymuştur. Bununla birlikte, çalışmaların tamamı birbiriyle uyumlu değildir. Yayınlanmış literatür, vaka tanımı, uygun kohort büyüklüğü, kontrol guruplarının uygunluğu dahil olmak üzere popülasyon bağlantı çalışmalarının yorumlanmasında çelişkiler mevcuttur (179).

Kardiyovasküler hastalığı olmayan 1906 İngiliz erkekte II, ID ve DD genotiplerinin varlığı sırasıyla 0,24, 0,50 ve 0,26 olarak bildirilmiştir (I-aleli frekansı = 0.49). Beyazırka mensup Avrupalılarda, II, ID ve DD genotipleri için ACE genotip frekansları genellikle 1:2:1 oranında bulunmaktadır. Bununla birlikte, taşınan genotiplerin oranı incelenen popülasyona göre değişiklik göstermektedir. Nijeryalılarda D-alelinin daha yüksek frekansına doğru bir yönelim var iken, Samoa ve Yanonami Hintlilerinde I-alelinin daha yüksek frekansı mevcuttur. Pima Hintlilerinde ise I-aleli frekansı 0,71 kadar yüksek bulunmaktadır. Birleşik Krallık içerisinde, Afro-Karayıpli insanlardaki D-

alelinin yüksek frekansı ve Birleşik Krallıkta ikamet eden Güney Asyalılardaki I genotipinin daha yüksek frekansı ile beyaz ırka göre anlamlı farklılıklar mevcuttur (179).

ACE I/D polimorfizminin bir intronda meydana gelmesine rağmen, pek çok farklı beyaz ırk popülasyonlarında ACE aktivitesi istisnai şekilde kuvvetli ve tutarlı bir marker konumundadır. ACE aktivitesi, DD gönüllülerinde tutarlı şekilde en yüksektir, ID gönüllülerinde orta düzeydedir ve II gönüllülerinde ise en düşük seviyededir. ACE polimorfizminin ECTIM çalışmasından elde edilen verilerde beyaz ırktan insanlardaki varyasyonunun %18-20, Rigat tarafından incelenen beyaz ırk mensubu İskandinavlarda %30-40 ve beyaz ırk mensubu kişilerde %47'ye karşılık gelmesine rağmen, belirli irksal farklılıkları mevcuttur. Pima Hintlilerinde, ACE I/D polimorfizmi serum ACE aktivitesindeki varyasyonun yalnızca %6,5'ine, Kenyalıların %13'üne karşılık gelmektedir ve Afrika asıllı Amerikalılarda ya da siyahi Güney Afrikalılarda bariz hiçbir ilişki bulunmamaktadır (179). Farklı popülasyonlardaki ACE I/D polimorfizmiyle bağlantılı ACE aktivitesinin oranındaki varyans, ACE transkripsiyonel regülasyonunda irksal farklılıklar olduğunu ortaya koyabilir. Şüphesiz, Avrupalı beyaz ırk popülasyonlarında ACE aktivitesindeki varyasyon için kuvvetli ve tutarlı bir marker olmaya devam etmektedir. Renin anjiyotensin sisteminde, çalışmalar arasında doğrudan karşılaştırma yapmayı ve beyaz ırktan gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalardan bilinene dayalı tahmin yürütmeyi zorlaştıran irksal guruplar arasında da doğasından kaynaklanan farklılıklar da mevcuttur. Düşük bir plazma renin aktivitesi, beyaz ırka mensup kişilerle kıyaslandığında siyahilerde tipik şekilde bulunmaktadır ve düşük plazma aldosteron seviyesi siyahi çocuklarda bulunmaktadır (179).

RAS'deki irksal farklılıklar ile birlikte gen frekansı ve ACE I/D polimorfizmi ile ACE seviyelerindeki farklılıklar da çeşitli çalışmalardan elde edilen farklı sonuçların yorumlanmasında birer önemli anahtar görevi görmektedir (179).

2.4.1. ACE I/D Polimorfizmi ve Kardiyovasküler Performans

Ang II, sadece damar düz kasları için değil, aynı zamanda kalp kası için de trofik bir ajandır (178). Kalp boyutundaki değişimler, hem artmış (yarış atlarında) hem de azalmış performans / yüksek ölüm oranı (insan hastalık aşaması) ile ilişkilendirilmiştir (182). Hem fizyolojik hem de patofizyolojik kalp büyümesine aracılık edebilen, lokal bir miyokardial RAS bulunmaktadır. Bu sebeple, ventriküler hipertrofi süresinde

miyokardial RAS unsurların ekspresyonlarında artış görülürken (183), ACE inhibisyonunun böyle bir büyümeyi azalttığı birçok hayvan modellerinde gösterilmiştir (184). Bu, aynı zamanda sol ventrikül kütlesinde büyük bir gerilemeye sebep olabilmektedir (185). ACE'nin insan sol ventrikül büyümesindeki rolünde, ACE geninin insersiyonu (I) yerine delesyon (D) polimorfik varyantları, daha yüksek sol ventrikül ACE aktivitesi, ve daha yüksek sol ventrikül büyüme cevabı ile ilişkilendirilmektedir (53). Ayrıca, ACE genotipi, diyabet, hipertansiyon, hipertrofik kardiyomiyopati ve aort stenosisi gibi durumlarda patolojik sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkili olduğu görülmektedir. Ancak, ACE D-aleli egzersiz sırasındaki sol ventriküldeki aşırı büyüme ile de ilişkilendirilmektedir (178). On hafta boyunca standart fiziksel egzersize maruz bırakılan 140 beyaz erkek askerlerin, ekokardiografik sol ventrikül kütleleri %18 artmış, ve bu artış, anlamlı bir şekilde ACE I/D genotipi ile ilişkilendirilmiştir (ortalama sol ventrikül kütlesi değişimi, II, ID ve DD gruplarında olmak üzere, sırasıyla; +2.0, +38.5 ve + 42.3 g ($p < 0.0001$)). Dahası, ekokardiogramda görüldüğü üzere, sol ventrikülde büyüme görülme sıklığı sadece DD genotipi gösterenlerde anlamlı bir şekilde artmıştır ($p < 0.01$) (52). Benzer şekilde, Di Mauro ve arkadaşları, 74 sağlıklı beyaz erkek dayanıklılık atletleri ile yaptıkları çalışmada, DD genotipi taşıyan atletlerin anlamlı bir şekilde yüksek sol ventrikül kütlesine sahip olduklarını bildirmiştir (186). Ancak ACE DD ve AGTR1 AC/CC genotipli 15 atlet, en yüksek sol ventrikül kütle oranı gösterirken ($150 + 23 \text{g/m}^2$) ACE ID ve AGTR1AA genotipli bir hastada en düşük sol ventrikül kütle oranı görülmüştür ($127 + 18 \text{g/m}^2$) (178). Gen-çevre etkileşimlerini inceleyen, atletler, güreşçiler ve futbolcular ile yapılan başka çalışmalarda sol ventrikül kütlesindeki bu değişiklikler desteklenmiştir. Bu şekildeki ilişkilendirmeyi ortaya çıkarmayı başaramayan çalışmalar farklı popülasyonları ya da, farklı hipertrofik uyarıya çeşitli zamanlarda maruz kalmış popülasyonları incelemişlerdir (178).

Bu hipertrofik etkiler AT1 reseptörünü aktive eden ve kardiyomiyositlerin hipertrofisiyle sonuçlanan Ang II sentezinin artmasıyla yönetiliyor olabilirler (178). Ancak, AT1 reseptörlerine antagonist olan non-hipotensif dozların fizyolojik (egzersizin neden olduğu) sol ventrikül büyümesinde çok az etkiye sahip olduğu görülmektedir (53). Diğer taraftan, ACE aktivitesindeki artış, büyüme inhibitör kininlerinin degradasyonlarının artmasıyla kardiyak gelişmeyi tetikleyebilir. Bradikinin 2 reseptör geninin polimorfik varyantları bulunmaktadır ki bu nedenle gendeki 9bç'lik delesyonun varlığının (+) yerine yokluğu (-) daha büyük gen transkripsiyonuyla ve

reseptör cevabıyla ilişkilidir (178). 10 haftalık temel fiziksel çalışma uygulanan 109 ordu mensubu askerde, hem ACE hem de B2BKR genotipleri biyolojik etkileşimde bulunarak, en yüksek sol ventrikül büyümesi sergilemiş ve en düşük kinin aktivitesiyle (ACE DD, B2BKR +9/+9) bu genotiplerin ilişkili olduğu bildirilmiştir (187).

İnsan performansı üzerinde genotipe bağlı böyle bir kalp büyümesinin nedeni net değildir. Ancak, ACE genotipleri, insan iskelet kası büyümesini de etkileyebilmektedir. Quadriseps kas kuvvetinin kronik obstrüktif akciğer hastalığı taşıyan hastalardaki D aleliyle ilişkili olduğu gösterilmiş ve egzersizle gerçekleşen quadriseps kas gücündeki artış, genç yetişkin erkeklerde D aleline bağlı gibi görüldüğü bildirilmiştir (178). Ancak, ang II'nin tam tersi etkisi de olabilir. İnterleukin 6 (IL6) gibi kas erimesini kontrol eden, ya da diğer büyüme faktörlerinin üretimini inhibe eden sitokinlerin sentezlenmesini düzenleyebilir. Ang II infüzyonuna maruz kalmış kemirgenler insülin benzeri büyüme faktörünün inhibüsyonunun da katkı sağlayabildiği kas erimesiyle rapor edilmişlerdir (178).

ACE, substrat dağıtımı, iskelet kasının verimliliği ve enerji depolarının korunmasında etkiliyken, ang II ise, insülinin kas hücresi düzeyindeki etkinliğini ayarlayarak kas metabolizmasında etkili olabilir (188). Bununla birlikte RAS ekspresyonu adipositlerdeki yağ depolanmasının düzenlenmesinde de önemli bir rol oynayabilir. Buna göre ACE I aleli, diyabet ve yüksekliğe bağlı (hipoksik) fiziksel performansında görülen ağır hipoglisemik olayların farkedilip kaçınma yeteneğiyle bağdaştırılmaktadır. Ama RAS'ın kas üzerindeki etkisi, bradikinin'in tip 1 ve 2 reseptörlerindeki etkenliği yardımıyla da gerçekleştirilmiş olabilir (178). Bradikinin'in glikojen düzeyi, laktat konsantrasyonu, glikoz/serbest yağ asit substratlarının varlığı ve GLUT4 glikoz taşıyıcısının ekspresyonunu etkileyebilen metabolik etkileri vardır (189). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı taşıyan bireyler arasında +9 bradikinin reseptör polimorfizminde homozigot olanlar yağsız kitle ve quadriseps gücünde düşüş gösterdikleri belirtilmiştir (190).

2.4.2. Deniz Seviyesinde ACE I/D Polimorfizmi ve İnsan Performansı

ACE I-aleli başlangıçta elit uzun mesafe koşucuları ve kürekçilerde aşırı derecede yüksek frekansta bulunarak dayanıklılık performansı ile bağlantılı olduğu rapor edilmiştir. Olimpiyat öncesi seçim denemelerine katılan 64 beyaz ırk mensubu (43 erkek, 21 kadın) Avustralyalı milli kürekçilerin tamamı ACE I/D polimorfizmi

frekansları için incelenmiş ve oldukça iyi bir şekilde ayarlanmış kontrol grubuna kıyasla, I-aleli ve I/I genotipi oldukça yüksek düzeyde olduğu rapor edilmiştir (179).

Bir başka çalışmada 495 potansiyel Olimpiyat sporcusu incelenmiştir. Bu toplam sayıdan 91 kişi 100 metreden 100 kilometreye kadar mesafelerde koşan atletlerden oluşmuş ve büyük bir kontrol grubuna kıyasla ≥ 5000 m grubunda I-aleline doğru bir yönelim olduğu bildirilmiş, hem I-aleli hem de I/I genotipinin her ikisinde de anlamlı bir fazlalık olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca, müsabakanın süresine göre sırasıyla ≤ 200 , 400–3000 ve ≥ 5000 m koşanlar arasında 0,35'ten 0,53'e ve 0,62'ye artan I-aleli oranıyla birlikte koşulan mesafeyle artan I-aleli frekansına anlamlı bir lineer eğilimin mevcut olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte kısa mesafe koşucuları arasında da D-aleli lehine bir eğrinin mevcut olduğu da rapor edilmiştir (≤ 200 m koşanlarda D-aleli frekansı 0,62). Bu çalışma, ACE I/D polimorfizminin sadece yaygın bir 'performans gen markeri' olmadığını bununla birlikte I-alelinin daha fazla dayanıklılıkla bağlantılı durumlarda ve D-alelinin daha çok güç odaklı durumlarda fayda sağlayabileceğini ortaya koyan ilk çalışma olmuştur (179).

Güney Afrikalı ironman triatlon katılımcılarında, 166 Güney Afrika doğumlu kontrol gönüllülerine (140 I, %42,2 ve 192 D, %57,8) kıyasla yarışı en hızlı bitiren 100 Güney Afrika doğumlu kişide (103 I, %51,5 ve 97 D, %48,5) anlamlı düzeyde yüksek I-aleli frekansı bildirilmiştir. Benzer şekilde, 215 maraton koşucusu ile yapılan bir çalışmada yarışmayı en ön sıralarda bitiren koşucularda I/I genotipi frekansı fazla olarak bulunmuştur (179).

İngiliz Ordusuna mensup 78 askerde uygulanan biceps fleksiyon çalışmasında, antrenmanlara başlamadan önce genotip yönden bir anlamlılık olmadığı ancak 10 haftalık antrenman programı sonrasında D/D genotipiyle kıyaslandığında I/I genotipinden olanların maksimal biceps fleksiyon tekrar sayısının 11 kat artmış olduğu belirtilmektedir (80). Benzer şekilde, 6 haftalık bir antrenman programı süresince elit olmayan kadın Türk atletlerde, I/I genotipi orta süreli aerobik dayanıklılık performansında daha iyi ilerlemelerle bağlantılı olarak rapor edilmiştir (191).

Başka bir çalışmada, 33 sağlıklı erkek gönüllüde quadriseps kas gücü üzerinde 9 haftalık kuvvet antrenmanının etkileri incelenmiştir. ACE genotipi ve izometrik antrenman arasında, D-aleli bulunan gönüllülerde daha fazla güç kazanımıyla birlikte anlamlı düzeyde ilişki rapor edilmiştir (192).

Beyaz ırka mensup elit olmayan 99 erkek atletteki D/D genotipiyle ilişkili 6 haftalık antrenmana güç yanıtında bariz bir ilerleme ortaya konmuştur. Buna benzer şekilde, 6 haftalık bir antrenman süresince elit olmayan Türk kadın atletlerde, D/D genotipi daha kısa süreli ve daha yüksek şiddette dayanıklılık aktivitelerinde daha avantajlı bir performans gelişimi ortaya koymuştur. Bu çalışmalarını destekleyecek şekilde, daha yaşlı 213 obez kişide incelenmesine rağmen, yürüme ve hafif ağırlık kaldırmadan oluşan 18 aylık bir antrenman programı I/I bireylere kıyasla D/D genotipli bireylerde diz ekstansör kas kuvvetinde daha fazla kazanım ortaya koyma şeklinde sonuç vermiştir (179).

Literatürde ACE I/D polimorfizmi ve elit insan performansı arasında bir ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Taylor ve arkadaşları yüksek aerobik performans gerektiren spor dallarından (26 hokey oyuncusu, 25 bisikletçi, 21 kros kayakçı, 15 atletizm, 13 yüzücü, 7 kürekçi, 5 jimnastikçi ve 8 'diğer') Avustralyalı 120 milli atleti incelemişlerdir. Taylor ve arkadaşları kontrol grubuna kıyasla ACE genotipi ve alel frekansında anlamlı bir farklılık olmadığını rapor etmişlerdir (193). Benzer şekilde, Karjalainen ve arkadaşları tarafından incelenen Fin milli takımlarından 80 elit dayanıklılık atletinden oluşan kohort, uzun mesafe koşucuları, oryantring, kayak krosu ve triatlonun farklı disiplinlerini içermekteydi. Karjalainen ve arkadaşları atletler ve kontroller arasında ACE I/D polimorfizmi açısından herhangi bir farklılık bulamadıklarını rapor etmişlerdir (194). Günümüze dek ulusal ve uluslar arası atletler üzerine (kayak krosu, biatlon, Nordik karma, uzun mesafe koşusu, orta mesafe koşusu ve yol bisiklet) yapılan en geniş çaplı (n=192) çalışmalardan birisi de negatif olarak bildirilmiştir (195).

Farklı spor disiplinlerinden oluşan karma atlet gurubu üzerinde yapılan çalışmaların elit atletler ve ACE I/D polimorfizmi arasındaki herhangi bir ilişkiyi gizleyebileceği ve elit olmayan atletlerin incelenmesi halinde ilişkinin genellikle kaybedilebileceği belirtilmektedir. Ayrıca bir genetik markerin kontrollere kıyasla elit atletlerde daha sık meydana gelip gelmediği incelenirken, geniş ve uyumlu kontrol guruplarıyla birlikte aynı spor disiplininden homojen kohortların oluşturulması gerekliliğinin önemi vurgulanmıştır (179).

2.4.3. Yüksek İrtifada ACE I/D Polimorfizmi ve İnsan Performansı

Myerson ve arkadaşları yüksek irtifa dağcılarının ekstrem fizyolojik çevresel şartlarda normal popülasyona kıyasla bir alel sapması gösterdiklerini belirtmişlerdir. Oksijen desteği olmaksızın 7000m üzerine tırmanmış olan 25 elit İngiliz dağcıda, I/I genotipi ve I-alelinde anlamlı bir fazlalık olduğu ve oksijensiz 8000m üzerine çıkan dağcılarda ise D/D genotipinin hiç olmadığı rapor edilmiştir (196).

Kohortu 139 kişiden oluşan bir başka çalışmada 8000 metreye ulaşmaya teşebbüs eden dağcılar arasında I-alel frekansının fazlalığı (sırasıyla 0,55'e karşın 0,36, başarıya karşın başarısız) bildirmiştir (197). Benzer şekilde, 284 kişilik bir kohortta Mont Blanc'a (4807m) tırmanma başarısının I-aleliyle arasında ilişki kurulmuştur (198).

Dağcıların yüksek irtifaya çıkabilme başarıları I-alel ile ilişkili olarak kazanılmış MaksVO₂ veya metabolik verimlilik sebebiyle olabilir. Ancak karotid cisim ve ventral medullada RAS bulunmaktadır. ACE I-aleli, akut hipoksiye yanıt olarak ventilasyonun artması, ve bu nedenle yüksek irtifada arteriyel oksijenasyonun korunması ile de ilişkili olabilir (178).

2.5. NOS3 GENİ VE ATLETİK PERFORMANS

Nitrik oksit (NO) küçük molekül ağırlıklı ve heterodiatomik moleküllu, zehirli bir gazdır (199). Hem insanlar hem de hayvanların endotelinde, amino asit L-argininden nitrik oksitin sentezlenmesi, endotelyal NO sentaz (eNOS) enzimi tarafından katalizlenir (200). NO'in üretilmesi esnasında moleküler oksijen ile, kofaktör olarak, nikotinamid adenin dinükleotid, (NADPH), flavin adenin dinükleotid (FAD), flavin mononükleotid (FMN) ve tetrahidrobiyopterin (BH₄)'e ihtiyaç vardır. Bu şekilde üretilen ve işlevini yerine getiren NO, hızla hemoglobin, metilen mavisi ve süperoksit anyonu tarafından nötralize edilir veya 10 saniye içinde nitrat veya nitritlere dönüştürülür (199).

Vücutta yaygın olarak bulunan ve çeşitli fonksiyonlarda görev alan NOS enzimlerinin, üç farklı izoformu bulunmaktadır. Bu izoformlar farklı genler tarafından kodlanmakta ve her bir izoformun lokalizasyonları, regülasyonları, katalitik özellikleri ve inhibitör duyarlılıkları farklıdır (201).

2.5.1. NOS İzofomları

nNOS (NOS-1) ilk bulunandır. Esas olarak santral sinir sisteminde ve periferik nitrejik sinirlerde bulunmakta ve nörotransmitter/nöromodülatör olarak görev yapmaktadır (201).

iNOS (NOS-2) indüklenebilir özelliktedir, hücre ve dokularda yaygın olarak bulunmaktadır. Fizyolojik olarak nonspesifik immünitede görev almasının yanı sıra esas olarak şok durumları, iltihaplı hastalıklar gibi patolojik olaylarda rol oynamaktadır (201).

eNOS (NOS-3) ilk olarak damar endotel hücrelerde tanımlanmıştır. eNOS kardiyovasküler sistemde damar düz kas gevşemesi, damar tonusu, trombosit agregasyonunun inhibe edilmesi gibi fizyolojik olaylarda görev almaktadır (201).

Sırasıyla kromozom 12 ve 16 tarafından kodlanan, NOS1 ve NOS3 fizyolojik şartlarda ilgili reseptörlerin uyarılmasına cevap olarak aktif hale geçerler. Nöronal (nNOS) ve endotelial (eNOS) olarak ta bilinen NOS1 ve NOS3, aktif hale gelmek için Ca^{+2} 'a ihtiyaç duyar ve bu nedenle konstitutif NOS olarak adlandırılırlar. Nöronlardan ve endotelial hücrelerden izole edilen NOS'in sentez süresi kısa ve üretilen NO miktarı çok düşüktür. Bunun sebebi, hücre içi iyonize kalsiyum konsantrasyonu azalmaya başladığı anda enzimin inaktif duruma geçmesidir (199).

Sinir sisteminde major izoform olan nNOS tarafından sentez edilen ve merkezi ve periferik sinir sisteminde de aracı madde olarak görev yapan NO, nörokimyasal sistemin önemli bir parçasıdır. NO, merkezi sinir sisteminde hafıza oluşumu, sinirsel aktiviteler, serebral kan akımının koordinasyonu ve ağrının hafifletilmesi gibi bir çok fizyolojik fonksiyonda aracı madde olarak rol alır. Ayrıca hafıza ve öğrenme fonksiyonuyla da ilgili olduğuna dair bir çok kanıt vardır (202). Bunun dışında koku alma ve görme işlevinde de rol aldığı tespit edilmiştir (203). Endokrin sistem üzerine yapılan birçok çalışma, NO'in hipotalamik-pitüiter aks'ta hormon salınımını düzenlediğini göstermiştir (199).

2.5.2. Endotel Nitrik Oksit Sentaz (eNOS)

eNOS geni Kromozom 7'nin 7q35-7q36 kısmında lokalize edilmiştir. eNOS 26 ekzon, 25 intron olup, insan genomik DNA'sının 21-22 kb'lık kısmını oluşturur (201). eNOS enzimi 133 kDa molekül ağırlığında olup 1203 aminoasit içerir. Arter, vena endotel hücrelerinin yanı sıra, immüno histokimyasal teknikler kullanılarak, bu enzimin plasenta, böbrek tübül epitel hücreleri, kolon, hipokampus ve beyinin çeşitli bölgelerindeki varlığı gösterilmiştir (201).

eNOS'un dağılımı pek çok yolla düzenlenir. Normal fizyolojik koşullar altında, eNOS'un sentezi, hücre içi Ca^{+2} tarafından düzenlenir ve asetilkolin ve bradikinin gibi maddeler tarafından aktive edilir (204). eNOS ekspresyonunu artıran faktörler mekanik kuvvet (shear stres), büyüme faktörü ve östrojenidir. Glukokortikoidler, tümör nekrozis faktörü α ve bakteriyel lipopolisakkaritler eNOS'un aktivitesini azaltırlar. eNOS miristoilasyon ve palmitoilasyona uğrar ve böylece hücre içi zarla ilişki kurabilir. Miristoilasyon, eNOS'un caveol (hücre zarındaki invajinasyonlar)'ü hedef almasını sağlar (205), buna karşın palmitoilasyon eNOS'un caveol zarıyla ilişkisini sabit tutar. Bu zarlarla olan ilişkisi eNOS'un fosforilasyon ve aktivasyonu için gereklidir (206).

2.5.3. Endotellerden Nitrik Oksit Salınımı

Endotel hücre tabakası, kan damarlarında genel olarak vazokonstrüktör cevaplara sahiptirler. Bu durum, herhangi bir uyarı yokken de düz kas hücrelerinde belirli derişimde NO bulunduğunu gösterir. Düz kaslarda iNOS indüksiyonu olmamışsa, bu hücrelerdeki NO'in başlıca kaynağı endotel hücreleridir. Aslında endotel hücrelerindeki Ca^{+2} derişimi eNOS aktivasyonu için her zaman yeterli derişimdedir (201).

Asetilkolin, bradikinin, histamin ve adenin nükleotidleri gibi maddeler, endotel hücrelerindeki reseptörü etkileyerek, NO salınımına neden olur. Kan damarlarında kanın akış hızının artması, endotel hücreler üzerinde mekanik bir kuvvet (Shear stres) oluşturarak NO'in sentez ve salınımını artırır. Shear stres potasyum (K^{+}) kanallarının aktivasyonuna neden olarak hiperpolarizasyona; hiperpolarizasyon ise daha fazla Ca^{+2} girişine neden olarak NO sentezini artırır (201). Endotellerdeki Ca^{+2} -bağımlı NO salınım fazı geçici bir süre için olup, bunu Ca^{+2} -bağımsız faz izler. Ca^{+2} -bağımlı olmayan NO salınımı mekanik uyarı olduğu sürece devam eder ve bu tür salınımdan eNOS enziminin tirozin fosforilasyonu ile aktivasyonu sorumludur. Tetrahidrobiopterin

(BH4) ve nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADPH) gibi kofaktörlerde NO üretiminde rol alır (207).

Shear stres veya damardaki kan akış hızı ile arttırılan vazodilatasyon kan akımının düzenlenmesi için önemlidir. Dinlenme durumu ile kıyaslandığında, egzersiz durumunda kan akımı 100 kez kadar daha hızlı olabilir. Direnç arterlerinin gevşemesi ile artan kan akış hızı NO sentezini arttırarak arterlerin daha fazla genişlemesine neden olur. Oluşturulan bu pozitif feed-back mekanizma ile iskemik doku veya kasılmakta olan kasların kan akımı ile maksimum seviyede beslenmesi temin edilir. Damar kaslarının tonusunun NO ile kontrolü nedeniyle, NO aynı zamanda kan basıncının düzenlenmesinde de görev alır. NOS enzimlerinin inhibitörlerinin hipertansiyona neden olmaları veya genetik olarak eNOS enzimi içermeyen farelerin hipertansif olmaları, NO'in kan basıncının kontrolünde aldığı görevden kaynaklanır (201).

2.5.4. Nitrik Oksitin Fizyolojik Etkileri

NO'in en önemli hedefi düz kas hücreleri içerisinde çözülmüş guanilat siklazdır. NO, endotel hücreler tarafından serbest kaldığında düz kas hücrelerinin zarı boyunca yayılır ve guanilat siklazı aktive eder ve düz kas hücrelerinden siklik guanozin monofosfat sentezini arttırır. Siklik guanozin monofosfat konsantrasyonundaki artış düz kas hücrelerinin gevşemesini sağlamaktadır ve bu da damar gevşemesine katkıda bulunur (208). Nitrik oksit Ca^{+2} bağımlı K^{+} kanallarını aktive ederek potasyumun salınmasını artırır. Hücre zarının bu polarizasyonu yine vazodilatasyona neden olur (209).

NOS3 (eNOS) tarafından sentezlenen endotel kaynaklı NO, bazal vasküler tonusun önemli bir belirleyicisidir. Bu şekilde sistemik dolaşımı regüle eden NO, kalp, karaciğer, beyin gibi organların lokal dolaşımlarının düzenlenmesine de katkıda bulunur (199). NOS3 eksikliği hipertansiyona neden olur. Bu ilişki deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Gerek NOS inhibitörlerinin kullanıldığı, gerekse NOS3 genlerinin inaktive edildiği deneylerde, ratlarda hipertansiyon geliştirilmiştir (199). Kronik böbrek yetmezliklerinde dimetilarjinin'in plazma konsantrasyonlarının arttığı, bunun NOS'in aktivasyonunu inhibe ederek hipertansiyona neden olduğu tespit edilmiştir (210). Endotel kaynaklı NO'in damar bütünlüğünün korunması, lökositlerin endotel hücrelerine yapışmasının ve düz kas hücre proliferasyonunun önlenmesi gibi etkilerinin yanında trombosit adezyonu ve agregasyonunu inhibe etme etkileri de vardır. Bu yüzden kardiyovasküler hemostazda, kritik rolü olan endotel kaynaklı NO'in

aterogenezi inhibe ettiği söylenbilir. NO bu etkisini, prostasiklinle sinerjik bir etkileşimle sağlar (199).

Kan akış hızının oluşturduğu kuvvetin yanı sıra çok sayıda biyomolekül endotel hücredeki NO sentez ve salınım hızını arttırırlar. Endotel hücrelerindeki reseptörlerine bağlanarak vazoaaktif etkiye sahip olan başlıca önemli hormon veya hormon benzeri moleküller; Epinefrin, norepinefrin, histamin, vazopressin, asetilkolin, bradikinin, ADP, ATP, trombin, insülin, endotelin ve 5-hidroksitriptamindir. Bu humoral bileşiklerin çoğu endotel hücre reseptörlerinde fosfolipaz C enzimini aktive ederek sonunda Ca^{+2} aracılığı ile eNOS enziminin aktivasyonu ile etkilerini gösterirler. Hücre içi Ca^{+2} derişiminin artması ile aktive edilen K^+-Ca^{+2} pompası hiperpolarizasyona ve bunun sonucu daha fazla hücre dışı kalsiyumun hücre girişine neden olur (211).

Endotel hücrelerinden NO salınımına, GTP (guanosin tri fosfat) ilişkili proteinler (G proteinleri) tarafından reseptör-NOS ilişkisi kurularak aracılık yapılır. Normal damar gerginliği, endotel kökenli gevşeticilerin (NO, prostasiklin gibi) ve damar daraltıcı etmenlerin (endotelin gibi) ortak etkisiyle oluşur. Fizyolojik ortamda esas belirleyici olan, NO etkisindeki gevşemedir. Yüksek tansiyon, vazospazm, hatta damar sertliği oluşumunda NO ile ilişkili mekanizmalar öne çıkmaktadır. Tansiyon ve kolesterol yksekliginde ortaya çıkan ateroskleroz hastalığında arter duvarına salınan nitrik oksit düzeyi, sentez azlığından ya da yıkım fazlalığından dolayı azalır. Bu durumda kalbi besleyen damarlardaki daralma ya da egzersiz ve stres karşısında genişleyememe, kroner kalp hastalığı ve miyokard infarktüsüne yol açabilmektedir (201).

NO başlıca iki mekanizma ile düz kaslarda gevşemeye neden olur. Bunlardan biri; kasılmayı başlatan hücre içi Ca^{+2} derişimini düşürmesi, ikincisi ise miyozin hafif zincir kinaz enzimini inaktive etmesidir. Miyozin hafif zincir kinazının aktivitesi Ca^{+2} /kalmadulin kompleksi ve cGMP- bağımlı protein kinazlar aracılığı ile kontrol edilir. Miyozin hafif zincir kinazı, cGMP-bağımlı bir protein kinaz enzimi ile fosforile edilince inaktive olur ve kasılmadaki katalitik etkisini kaybeder. Böylece NO, cGMP protein kinaz G aracılığı ile düz kaslarda kasılmayı inhibe ederek gevşeme şeklinde bir etkiye sahip olur (211).

2.5.5. Endotel Nitrik Oksit Sentaz ve Atletik Performans

Yapılan bazı çalışmalarda NO'nin dayanıklılık performansını etkileyebilen birkaç fenotipi etkilediği belirtilmiştir. NO güçlü bir vazodilatördür ve bazal vasküler tonusun düzenlenmesinde anahtar bir rol oynamaktadır (86). NO' in aktif olarak çalışan kaslarda vazoröleksasyon ve dokulara kan sağlanmasını direkt olarak düzenlemesinin yanı sıra, miyokardiyal onarım ve rejenerasyonda önemli bir rol oynamaktadır (200).

NO' in iskelet kasları ve miyokartda oksijen tüketiminin düzenlenmesinde olduğu kadar egzersiz süresince insan iskelet kasında glukoz kullanımında da rol aldığı belirtilmektedir (212). 7q36 kromozomda bulunan ve eNOS'u kodlayan NOS3 geni, insan bireysel çeşitliliğinin açıklanmasında sağlık ve egzersizle ilgili fenotiplere aday gen olmuştur (8). NOS3 polimorfizmi lokal kan akımının düzenlenmesinde rol alarak elit dayanıklılık performansını etkileyebilmektedir (86).

NOS3 geni Glu298Asp (G894T) polimorfizminin (rs 1799983) T aleli, birkaç popülasyonda vasküler hastalık ile bazal NO üretimi ve eNOS aktivitesinde azalmayla ilişkilendirilmiştir (213). G894T polimorfizmi non-elit atletik popülasyonda kardiyovasküler yanıt gibi egzersizle ilgili fenotip özellikleriyle de ilişkilendirilmiştir (214). Saunders ve arkadaşları NOS3 G894T polimorfizmi ile Ironman Triatloncuların performansları arasında bir ilişki rapor etmişlerdir (88).

NOS3 geninin -786 T/C polimorfizmi (rs2070744) sağlık ve egzersizle ilgili fenotiplerde insan varyasyonlarının açıklanmasında başka bir aday olmuştur. Gen transkripsiyonunda değişikliklerle ilişkili olmayan diğer polimorfizmlerin aksine (-922 A/G ve -1468 T/A), NOS3 – 786 T/C polimorfizminin T⁻⁷⁸⁶ → C mutasyonu, gen promotor aktivitesinde ve endotelial NO sentezinde anlamlı bir azalmayla sonuçlanmaktadır (200). NOS3 – 786 T/C polimorfizmi Japon hastalarda miyokardiyal enfarktüs ve koroner vazospazm ile beyaz ırkta hipertansiyon riskinde artış, Afrikan Amerikalılarda ise kardiyak fonksiyonlarında azalma ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte NOS3 – 786 T/C polimorfizmi ile egzersizle ilgili fenotip özellikleri arasındaki muhtemel ilişki üzerine daha az bilgi mevcuttur (200).

Bazı çalışmalar NO'nin, ATP sentezi, glukoz transportu ve mitokondriyal respirasyonu etkileyerek hücre metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynadığını belirtmektedir. NO'nin sitokrom c oksidaz üzerine bağlanmada oksijen ile yarış halinde bulunarak mitokondriyal respirasyonu azalttığı ve böylece oksijene elektron transferini inhibe

ettiği rapor edilmiştir. Bu mekanizma aynı zamanda, NOS inhibisyonundan sonra dinlenik iskelet ve kardiyak kaslarında oksijen ekstraksiyonu ve tüketiminde artış gerçekleşmesiyle de gösterilmiştir (86). NO ayrıca iskelet kasma, insülininden bağımsız, egzersiz kaynaklı glukoz transportuyla da ilişkilendirilmiştir. NOS inhibisyonu egzersiz süresince glikoz transportunu bloklarken, NO donörlerinin iskelet kasma glukoz transportunu artırdığı gösterilmiştir (200).

Atletlerde fiziksel performans ve NO arasındaki ilişkiyi gösteren veriler günümüzde nadirdir fakat sedanter gönüllülerde düzenli egzersizlerin endotelial NO üretimini artırdığı ve böylelikle de egzersiz kapasitesinin arttığı gösterilmiştir (215). Menopoz sonrası bayanlarda, dayanıklılık antrenman uygulaması ile atletleri içeren bir çalışmada, Hand ve arkadaşları NOS3 G894T genotipinin menopoz sonrası dönemde olan bayanlarda kalp atım hızını içeren farklı egzersiz fenotipleriyle ilişkisini göstermişlerdir (216). Wolfarth ve arkadaşları son zamanlarda yayınlanan iki farklı çalışmada, insanlarda ve atlarda yüksek şiddetli egzersiz koşulları altında VO₂ üzerine NO'nun etkili olduğunu rapor edildiğini bildirmişlerdir (86).

NOS3 geni vasküler endoteliumda NO üretimi ve böylelikle vazodilatasyon ve kan akımında merkezi rolü bulunmasından dolayı özel bir ilgi görmektedir. Bu değerlendirmelere dayanarak, nitrik oksit sentazı kodlayan genler dayanıklılık performansı için potansiyel aday genler olarak tanımlanmaktadır (86).

2.6. HBB GENİ VE ATLETİK PERFORMANS

2.6.1. Hemoglobin Yapısı ve İşlevi

Hemoglobin, hem gurupları içeren, zayıf kovalent olmayan bağlar ile birbirine bağlı dört globin zincirinden oluşmuş dördüncül (tetramerik) yapıya sahip (217), hücre ve dokulara oksijen taşımada işlev gören bir proteindir (218). Hemoglobin kırmızı kan hücrelerinde yer alır ve kardiyorespiratuvar dayanıklılığın belirlenmesinde çok önemli bir rolü bulunmaktadır (96). Hemoglobin 4 protein alt ünitesinden oluşmaktadır. Bunların ikisi beta-globin (ϵ , γ , δ veya β) ve diğer ikisi alfa-globindir (α veya ζ) (217). HBB geni beta-globin adı verilen bir protein yapılmasını sağlamaktadır. Beta-globin ise kırmızı kan hücreleri içerisinde bulunan hemoglobinin alt ünitesini oluşturmaktadır. (219).

Hemoglobin molekülünün tetramerik ve allosterik özellik taşıyan yapısı, fizyolojik işlevinin gerçekleşmesinde önemli bir yer tutmaktadır. Hemoglobin molekülünün % 96'sını oluşturan globinlerin üç boyutlu yapılarında, Van der Waals bağları bulunup, yapıdaki polar amino asit gurupları dış yüzeyde, non-polar yan guruplar ise iç yüzeyde yer almaktadır. Bu moleküsel düzenlenme, hemoglobin molekülünün oksijen ile allosterik etkileşimini sağlamaktadır (220). Hemoglobinin, oksihemoglobin ve deoksihemoglobin durumu için birer tane olmak üzere iki farklı dördüncül (*quaterner*) yapısı bulunmaktadır. Hemoglobin molekülü bir yapıdan diğer yapıya, çoğunlukla farklı hemoglobin altbirimleri arasındaki etkileşimlerin katıldığı bazı amino asit rezidülerinin hareketleri ile geçmektedir. Dolayısıyla, globin zincirleri arasındaki bağlantılarda, $\alpha 1$ - $\alpha 2$ ya da $\beta 1$ - $\beta 2$ arasında olanlar sayıca az olup önemsiz iken, en önemli bağ $\alpha 1$ - $\beta 2$ arasında olan bağıdır. Ayrıca farklı globin zincirleri arasındaki bağlantı uzaklığı, benzer globin zincirlerinden daha büyük olduğu için farklı globin zincirleri arasındaki bağlar daha güçlüdür (218).

Hemoglobin molekülünün üç boyutlu yapısı, “oksijenizasyon” ve “deoksijenizasyon” durumu tarafından etkilenmektedir. Hemoglobin molekülü oksijen bağladığı zaman üç boyutlu yapısında gevşeme (*relaxed*) oluşmakta ve alt birimler birbirleri üzerinden hareket ederek dönme hareketleri meydana gelmektedir. Oksihemoglobin durumunda, demir atomunun pozisyonu dolayısıyla, $\alpha 1$ - $\beta 2$ 'de 1 \AA yaklaşma, 7 \AA dönme hareketi oluşmaktadır. Oksijenizasyon durumunda, iki α -globin zincirinin hem guruplarının demir atomları arasındaki mesafe önemli derecede değişmez iken, β globin zincirleri arasındaki mesafe azalır. Globin zincirleri arasındaki bu tür etkileşimler ve bu etkileşimler sonucu gerçekleşen konformasyonel değişim, hemoglobin molekülünün oksijene olan ilgisinde değişime neden olmaktadır (218).

Temel olarak hemoglobinin, oksijenin solunum organından dokulara, karbondioksit ve protonların dokulardan solunum organına taşınması olmak üzere iki işlevi bulunmaktadır. Bunun yanında hemoglobinin, kanın ve dolaylı olarak diğer vücut sıvılarının pH değerini sabit tutma özelliği de vardır. Hemoglobinin bu özelliği deoksihemoglobin formunun protonlara olan ilgisinden kaynaklanmaktadır. Bu bakımdan, hemoglobin molekülü hem kandaki yüksek derişimleri hem de içeriğinde yer alan aminoasitlerin fizyolojik pH' ye yakın olan pK' ları sayesinde güçlü bir tampon sistemi oluşturmaktadır (217). Dolaşımda hemoglobin konsantrasyonundaki bir artış

tamponlama kapasitesinin artmasına yardımcı olmaktadır (221). Yüksek kan tamponlama kapasitesi aktif kaslardan serbestlenen proton ve laktatın uzaklaştırılmasına yardımcı olabilmekte ve anaerobik yoldan üretilen enerji kapasitesinde bir artış sağlayabilmektedir (222).

İnsan saf oksijen soluduğunda dahi, kanda oksijenin kısmi basıncı 760 mmHg (101,3 kPa) olacağından, 100 cm³ kan içinde, fiziksel yoldan 2,3 cm³ oksijen çözünebilir. Oysaki insanın dinlenim halinde bile oksijen gereksinimi bu değerden çok daha yüksektir (5 cm³ oksijen/100 cm³ kan). Kandaki derişimi 15 gr/100 ml olan hemoglobin molekülleri, fiziksel yoldan kanda çözünebilir oksijen miktarının 65 kat fazlasını kimyasal yoldan bağlayabilmekte ve oksijen taşınımında temel bir rol oynamaktadır. Bu yol ile kandaki oksijenin % 97' si hemoglobine bağlı olarak taşınmaktadır (217).

Kandaki hemoglobin konsantrasyonunda akut bir azalma maksimal oksijen tüketiminde (MaksVO₂) ve kanın oksijen taşıma kapasitesindeki azalmadan dolayı dayanıklılık performansında bir azalmaya neden olur (223). Diğer taraftan, hemoglobin konsantrasyonundaki bir artış kanın oksijen taşıma kapasitesindeki artışla orantılı olarak MaksVO₂ ve dayanıklılık kapasitesinde artışla ilişkilidir (224). MaksVO₂ ile karşılaştırıldığında, submaksimal aerobik kapasitenin başlıca işaretçilerinden birisi olan koşu ekonomisinin belirlenmesine yönelik çalışmalara daha az odaklanılmıştır. Yine de, son zamanlarda yapılan çalışmalar, hipoksiye maruz kalma gibi durumlarda kanın oksijen taşıma kapasitesini artırmaya yönelik bir takım stratejilerin koşu ekonomisini artırabileceğini belirtmektedir (96). Diğer taraftan, elit dayanıklılık bisikletçileri ile yapılan bisiklet egzersizinde, kan hemoglobin konsantrasyonunda artışla birlikte VO₂ değerlerinde düşüş rapor edilmiştir (225). HERITAGE çalışmalarından elde edilen veriler, 20 haftalık dayanıklılık programından sonra MaksVO₂'deki değişikliklerde 0,01 seviyesinde bağlantıların 1p, 2p, 4q, 6p ve 11p14'teki markerleriyle, antrenman öncesi ise 4q, 8q, 11p15.1 ve 14q'daki markerleriyle gözlendiğini belirtmektedir (96). Bu bağlamda, HBB geni dayanıklılık kapasitesi için fonksiyonel bir aday gen olarak görülmektedir (96).

Hemoglobin molekülünün ideal bir O₂ sensörü olduğu ileri sürülmektedir. Hemoglobin molekülünün O₂ algılama özellikleri O₂ desaturasyonundan kaynaklanan konformasyonel (yapısal) değişiklikleri içermektedir. Desaturasyonda, kırmızı kan hücreleri birbirinden bağımsız dört mekanizma aracılığıyla vazodilatasyona neden

olabilmektedir. Bunlar; adenozin 5'-trifosfatın (ATP) salınması, oksihemoglobinin β 93 sistein kalıntılarına bağlı olan S-nitrosilat moleküllerinin serbestlenmesi, deoksijene hemoglobinin bir nitrit redüktaz gibi davranması ve hemoglobinle reaksiyona girerek nitrik oksite çevirmesidir (96).

2.6.2. Hemoglobin Türleri

Hemoglobin, yaşamın embriyonik, fetal ve erişkin dönemlerinde yapısal farklılıklar gösterir. Tüm normal hemoglobinler dördümlü yapıda olup, iki alfa (α) ve iki beta (β) globin zincirlerinden oluşur. Erişkin ve fetal hemoglobinler alfa globin zincirine ek olarak, beta (Hb A, $\alpha_2\beta_2$), delta (Hb A2, $\alpha_2\delta_2$) veya gama globin zinciri (Hb F, $\alpha_2\gamma_2$) ile yapılanmıştır. Embriyonik hemoglobinler ise, alfa globin benzeri zincirler (ζ , zeta zincirleri) ile gama (Hb Portland, $\zeta_2\gamma_2$) veya epsilon globin zincirlerinin (Hb Gower 1, $\zeta_2\epsilon_2$), (Hb Gower 2, $\alpha_2\epsilon_2$) dördümlü yapıyı oluşturması sonucu meydana gelir. Bu hemoglobinler alfa ve beta globin genlerinin kontrolü altında sentezlenmektedir (217).

Alfa (α) ve beta (β) globin gen aileleri, iki farklı kromozomda yer almaktadır. İnsan α -gen ailesi, yaklaşık 30 kb uzunluğunda olup, 16. kromozomun kısa kolunda (16p 13.3) bulunmakta ve 141 amino asit kodlamaktadır. İnsan α -gen ailesi dört işlevsel gen (ζ , α_2 , α_1 , θ), üç etkin olmaya gen (*pseudogene*, $\Psi\zeta$, $\Psi\alpha_1$, $\Psi\alpha_2$) içermektedir. İnsan β -gen ailesi ise, yaklaşık 70 kb uzunluğunda 11. kromozomun kısa kolunda (11p 15.5) yer almakta, 146 amino asit kodlamaktadır. Bu gen ailesi ise, beş etkin gen (ϵ , $G\gamma$, $A\gamma$, δ , β) ve bir etkin olmayan genden (*pseudogene*, $\Psi\beta$) oluşmaktadır. Fetal hemoglobin, heterojen bir yapıya sahip olup iki farklı γ -globin zincirinden meydana gelmektedir. Gama (γ) globin zincirinin 136. pozisyonunda, glisin amino asit bileşimi (GGA) yer alıyorsa $G\gamma$, alanin (GCA) yer alıyorsa $A\gamma$ globin zinciri oluşmaktadır (218). α (HBA) ve β (HBB) lokuslar olgun hemoglobinde (Hb) polipeptid zincirlerinin yapısını belirler. İki α zinciri ve iki β zinciri toplam hemoglobinin yaklaşık % 97 sini oluşturan HbA'yı oluşturur. α zincirleri δ zincirleri ile birleşerek, fetal hemoglobin ile olgun hemoglobinin geriye kalan % 3'lük kısmını oluşturan HbA-2 formunu oluşturur (96).

Gelişimsel süreç boyunca, zamana bağlı olarak farklı hemoglobin türlerinin ekspres edilmesi, "*hemoglobin swicthing*" olarak ifade edilen olayla gerçekleşmektedir (226). Alfa (α) ve β globin gen ailesi, eritroid dokuya özgü gen ekspresyonunun başlaması için özgün promotor bölgeler ile etkileşebilen ve her bir genin gelişimsel düzenlenmesini kontrol eden düzenleyici (*regulators*) elementler içermektedir. Bu elementler, globin

genlerinin transkripsiyonunun gelişimsel süreçlerine bağlı olarak düzenlenmesinde, dokuya özgün kararlı bir yapıya sahip olan, DNase-HS (*hypersensitive*) bölgelerinde yer almaktadır. Bu bölgeler α -globin gen ailesi için, bir α -HS 40 (veya -MRE) dizisi, β globin gen ailesi için ise beta geni kontrol bölgesi (LCR; *locus control region*) içinde yer alan beş HS (HS1, HS2, HS3, HS4, HS5) diziden oluşmaktadır. Bu dizilerin her biri, transkripsiyonu etkinleştirici (*activators*) veya engelleyici (*repressors*) moleküller için bağlanma bölgesi olarak yer alan kısa motifler olarak düzenlenmişlerdir. Farklı hemoglobin türlerinin zamana bağlı ekspresyonunun molekül mekanizması, her bir globin gen ailesi içinde yer alan globin genlerinin birbirinden bağımsız olarak düzenlenmesini sağlayan, globin genlerinin düzenleyici bölgelerde bulunan elementlerle farklı derecelerde etkileşimleri ile gerçekleşmektedir (218). Yapılan çeşitli araştırmalar ile fetal ve erişkin beta benzeri globin genlerinin gelişimsel aşamalara özgün farklı ekspresyonunun, LCR bölgesinin üst kısmında yer alan dizilerde, ilgili genlerin proksimal promotorları arasındaki yarışmalı etkileşim ürünleri ile oluşabileceği düşünülmektedir (218).

2.6.3. Beta Globin Gen Ailesi

Alfa ve beta globin gen aileleri içinde bulunan genler hemoglobin sentezi için amino asitleri kodlamakla görevlidir. Alfa globin gen ailesi (5'- ζ - $\alpha 2$ - $\alpha 1$ -3') ve beta globin gen ailesinde (5'- ϵ -G γ -A γ - ψ η - δ - β -3') yer alan genler, insanın gelişim evrelerine bağlı olarak ekspre edilir. Her iki beta globin gen ailesinden zeta (ζ) ve epsilon (ϵ) embriyonik dönemde, gama (G γ , A γ) genleri fetal dönemde, delta (δ) ve beta (β) genleri ise erişkin dönemde ekspre edilmektedir. Ayrıca beta globin gen ailesi içinde herhangi bir amino asit kodlamayan dolayısı ile protein ürünü oluşturamayan psödo (ψ η) geni yer almaktadır. Beta globin geninin 5' ucunda, yaklaşık olarak 16 kb uzunluğunda beta geni kontrol bölgesi (β LCR) yer almaktadır. Beta geni kontrol bölgesi, protein sentezi aşamasında beta globin genlerinin ekspre edilmesinde düzenleyici rol oynamaktadır. Tüm beta globin genlerinde ortak olarak 3 ekzon ve 2 intron bulunmaktadır. Ekzonlarda yer alan DNA dizileri ilgili proteini kodlamaktadır. Yine, her genin 5' ucu tarafında yaklaşık 50 nükleotid uzunluğunda bir cap bölgesi ve protein sentezini başlatan kodon (AUG) yer almaktadır. Ekzon III'ün sonunda ise dur kodonunu takip eden ve Poli A kuyruğuna kadar uzanan DNA dizisi bulunmaktadır. Bu dizi transkripsiyonun bitiş sinyalini içermektedir. Poli A kuyruğu (AAT AAA) ise mRNA'nın kararlılığını ve

ribozomlara bağlanmasını sağlamaktadır (217). Beta globin gen ailesi içerisinde yer alan β -benzeri globin genlerinin gelişimini ve yetişkin yaşam boyunca dokuya özgün ekspresyonunu kontrol eden beta geni kontrol bölgesi (LCR), yaklaşık 20 kb uzunluğunda olup, ϵ geninin 6-18 kb önünde yer almaktadır (227).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 08.07.2010 tarih ve 2010/63 kararı ile alınan onaydan sonra çalışmaya başlandı. Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 12.10.2010 tarihli kararla TSD-10-3304 numaralı proje kodu ile desteklendi. Uygulanan genetik analizler Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı laboratuvarlarında gerçekleştirildi.

3.1. ÇALIŞMA GRUBU

Alp Disiplini Kayak Milli Takımda olan sporcular, Kayseri Bölgesinde en az yedi yıldır aktif olarak kayak yarışmalarına katılan ama Kayak Milli Takımına girememiş sporcular ve daha önce herhangi bir spor yapmamış sedanter olarak yaşayan kişiler olmak üzere 8 farklı grup oluşturuldu. Alp Disiplini Kayak Milli Takımında olan gönüllülerin grup ayrımı yapılırken, FIS (Federation International Ski = Uluslararası Kayak Federasyonu) puanları göz önüne alındı. Araştırmaya katılan tüm gönüllü gruplara çalışma hakkında bilgi verilerek, Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu onayı alındı.

3.1.1. FIS Puanı

Uluslararası Kayak Federasyonu (FIS) tarafından sporcuların Dünya sıralamasındaki yerlerinin belirlenmesi amacıyla oluşturulan bir puanlama sistemidir. Bu puanlama sisteminde puanı düşük olan sporcular daha başarılı bir performansa sahiptirler. FIS puanları sporcuların uluslararası yarışmalarda elde ettiği sonuçlara göre hesaplanmaktadır. FIS puanları sporcunun sezon içerisinde almış olduğu en iyi iki yarış puanının ortalaması ile elde edilir. Yarış puanlarının hesaplanması ise, o yarışmaya katılan tüm sporcular ile aradaki zaman farkına göre aşağıdaki formülle hesaplanır (228).

$$P = [(F * T_x) / T_o - F] + Z$$

P: Yarış puanı

T_o: Birinci olan sporcunun saniye cinsinden zamanı

T_x: Puanı hesaplanmak istenen yarışmacının saniye cinsinden zamanı

Z: Penaltı puanı

F: Farklı disiplinlerin F değerleri

İniş için F değeri = 1320

Slalom için F değeri = 600

Büyük Slalom için F değeri = 870

Süper Büyük Slalom için F değeri = 1050

Penaltı puanının hesaplanması:

Yarışmada çıkış alan en iyi FIS puanına sahip 5 yarışmacının *FIS puanları* toplanır (= toplam A). Yarışma sonucunda ilk 10 içerisinde yer alan en iyi FIS puanlı 5 yarışmacının *FIS puanları* toplanır (= toplam B). Daha sonra yarışmayı bitiren en iyi 5 yarışmacının *yarışma puanları* toplanır (= toplam C). Penaltı puanı; [(toplam A + toplam B – toplam C) / 10] formülü ile hesaplanır (228).

Bu puanlama sistemi ile her bir sporcunun dünya sıralamasındaki yeri belirlenmiş olur. Sporcuların sahip oldukları FIS puanları, yarışmalarda ve antrenmanlarda çıkış sıralamalarının belirlenmesinde, yarışma kategorilerinin kualifikasyonlarının yapılmasında, FIS Yarışmaları, Fıs Dünya Kupası, FIS Kıta Kupası ve Kış Olimpiyat Oyunlarına katılmak için kotaların belirlenmesinde kullanılmaktadır. Örneğin; Kış

Olimpiyat Oyunlarına Alp Kayağında katılmak için bir ülkenin sporcularının ilk 500 içerisinde yer alması gerekir. Eğer ilgili ülkenin ilk 500 içerisinde sporcusu yoksa, o ülkenin Olimpiyat oyunlarına katılması için sporcusunun FIS puanının 120' den daha aşağıda olması gereklidir (228).

3.2. ARAŞTIRMAYA KATILAN GÖNÜLLÜ GURUPLARIN ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya katılan gönüllü guruplar, Alp Disiplini Kayak Milli Takımında 18–26 yaş aralığında aktif olarak yarışmalara katılan sporcuların sayıları göz önünde bulundurularak, aşağıda belirtilen özelliklerde toplam 91 kişi ve 8 farklı guruptan oluşturuldu.

- 1. Elit Milli Erkek Gurup (EMEG):** Alp Disiplini Kayak Milli Takımında aktif olarak yarışmalara katılan ve 18-26 yaş aralığında olan sporculardan FIS puanı 120'nin altında olan 16 erkek sporcu,
- 2. Elit Milli Bayan Gurup (EMBG):** Alp Disiplini Kayak Milli Takımında aktif olarak yarışmalara katılan ve 18-26 yaş aralığında olan sporculardan FIS puanı 120'nin altında olan 10 bayan sporcu,
- 3. Milli Erkek Gurup (MEG):** Alp Disiplini Kayak Milli Takımında aktif olarak yarışmalara katılan 18-26 yaş aralığında olan sporculardan FIS puanı 120'nin üzerinde olan 15 erkek sporcu,
- 4. Milli Bayan Gurup (MBG):** Alp Disiplini Kayak Milli Takımında aktif olarak yarışmalara katılan 18-26 yaş aralığında olan sporculardan FIS puanı 120'nin üzerinde olan 10 bayan sporcu,
- 5. Bölgesel Erkek Gurup (BEG):** Kayseri Bölgesinde en az yedi yıldır aktif olarak kayak yarışmalarına katılan ama Milli Takıma girememiş 18–26 yaş aralığında olan 11 erkek sporcu,
- 6. Bölgesel Bayan Gurup (BBG):** Kayseri Bölgesinde en az yedi yıldır aktif olarak kayak yarışmalarına katılan ama Milli Takıma girememiş 18–26 yaş aralığında olan 9 bayan sporcu
- 7. Kontrol Erkek Gurup (KEG):** Daha önce hiç kayak sporu yapmamış ve sedanter olarak yaşayan kişilerden 18–26 yaş aralığında olan 10 erkek,

8. **Kontrol Bayan Gurup (KBG):** Daha önce hiç kayak sporu yapmamış ve sedanter olarak yaşayan kişilerden 18–26 yaş aralığında olan 10 bayan gönüllüden oluşturuldu.

3.3. ÇALIŞMADA KULLANILAN CİHAZ VE MALZEMELER

3.3.1. Cihazlar

Kullanılan Cihazlar	Markası
- Yatay Elektroforez	Biozym TC
- UV. Transillüminatör.....	Vilber Lourmat
- Buzdolabı.....	Arçelik
- Derin Dondurucu (-20oC).....	Beko
- Derin Dondurucu (-80oC).....	Sanyo
- Distile Su Cihazı.....	Millipore
- Doğru Akım Güç Kaynağı.....	Biometra PP4000
- Etüv.....	Nüve FN500
- Hassas Terazî.....	Libror AEG-220
- Isı Döngü Cihazı.....	Techne Genius
- Laminar Air Flow Kabin.....	Heraus
- Manyetik Karıştırıcı.....	Janke-Kunkel
- Mikrodalga Fırın.....	Arçelik
- Mikrosantrifüj.....	Heraus
- Otoklav.....	Aesculap
- Otomatik Mikropipetler.....	Eppendorf Gilson
- pH Metre.....	WTW
- Real Time PCR Cihazı.....	Corbett (Qiagen)
- Soğutmalı Santrifüj.....	Sigma
- Thermocycler.....	Perkin Elmer 9700

- DNA İzolasyon Cihazı.....Magna Pure LC
- Vorteks.....MS1
- Minishaker.....IKA®
- Yer Baskülü.....Holtain Limited
- Antropometrik Mezura

3.3.2. Sarf Malzemeler

Kimyasal Maddeler ve Sarf Malzemeleri	Markası
- Etilendiamin Tetra Asetik Asit (EDTA).....	MP, EDTA05MI
- Etanol.....	MERK, 603-002-00-5
- Tris.....	PROMEGA, H5133
- Borik Asit.....	CARLO ERBA, 302177
- Etidyum Bromür.....	APPLİCHEM, A1151,0010
- dNTP Set.....	FERMENTAS, R0185
- MgCl ₂ (magnezyum klorür).....	THERMO SCIENTIFIC
- Kandan RNA İzolasyon kiti.....	QIAGEN MİNİ KİT, 74106
- Kandan DNA İzolasyon kiti.....	ROCHE, 03 003 990 001
- Eppendorf Tüpler (0.2 ,0.5, 1.5 ,2'lik).....	THERMO, AB-0620
- cDNA Sentez Kiti.....	qSCRIPT REVERSE KİT
- Primer Prob (CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4).....	PRIMER DESIGN
- Taq DNA Polimeraz Enzimi.....	THERMO SCIENTIFIC
- 10X PCR Tamponu.....	THERMO SCIENTIFIC
- RsaI Restriksiyon Enzimi.....	FERMENTAS, ER0551
- NgOAIV Restriksiyon Enzimi.....	FERMENTAS, ER0551
- Agaroz.....	BIO BASIC INC
- 100 Baz Çifti (bç) Boyut Markeri.....	BIO BASIC INC,M1070-2
- 6X Yükleme Tamponu.....	FERMENTAS, R0631
- Buzluk	
- Distile Su	

3.4. VERİLER VE ÖLÇME YÖNTEMLERİ

Çalışmaya gönüllü olarak katılan tüm guruplardan fizik profil (yaş, boy uzunluğu, vücut ağırlığı, beden kitle indeksi), ve genetik (ACE I/D polimorfizm, NOS3 -786 T/C polimorfizm, HBB -551 C/T polimorfizm ile ACE, NOS3, HBB gen ekspresyonları) analizleri gerekli olan ölçme yöntemleri ile gerçekleştirildi.

3.4.1. Fizik Profil Ölçümleri

Gönüllülerin boy uzunluğu, vücut ağırlığı ve beden kitle indeksleri ideal şartlarda alındı. Boy uzunluğu duvara monte edilmiş standart antropometrik mezura (boy skalası) kullanılarak ayakkabısız olarak ayak topukları bitişik, baş dik ve gözler karsıya bakar durumda ± 1 mm. hata ile cm. cinsinden ölçüldü.

Katılımcıların vücut ağırlığı ölçümleri çıplak ayaklı, ince tişört ve şort ile 0,01 gram hassasiyetinde ölçüm yapan yer baskülü ile ölçüldü.

Gönüllülerin Beden Kitle İndeksleri (BMI) ise vücut ağırlığı / (boy uzunluğu)² formülü ile hesaplandı (229).

3.4.2. Kan Örneklerinin Toplanması

Kayak milli takımında bulunan Elit Milli Erkek Gurup, Elit Milli Bayan Gurup, Milli Erkek Gurup ve Milli Bayan Guruplarından kan örnekleri alımı, Kayseri/Erciyes'te düzenlenen Alp Disiplini Kayak Milli Takımı Hazırlık Kampında, aktif olarak kayak antrenmanları uygulanan dönemde gerçekleştirildi. Kayseri Bölgesi kayak sporcularından oluşan Bölgesel Erkek Gurup ve Bölgesel Bayan Guruplarından kan örnekleri alımı ise, kayak sezonu içerisinde aktif olarak kayak antrenmanları yaptıkları dönemde alındı.

Çalışmaya katılan tüm gönüllü gurupların venöz kan örnekleri 12 ml miktarına, antekubital bölgeden, hijyenik kurallara uyularak, ilgili sağlık personelinin yardımıyla alındı. Kan alma bölgesinin 10-15 cm üzerinden turnike uygulandı, kan alınacak olan bölgenin çevresi %70'lik etanol ile doymuş gazlı bezle temizlendi. Enjektöre alınan kan EDTA'lı (Etilen diamin tetra asetik asit) tüplere aktarıldı. Kan alma işlemi tamamlandığında steril kuru gazlı bez ile kan alınan bölgeye baskı uygulandı. Alınan kan örnekleri 0 C⁰ ile +4 C⁰ ısı aralığında korunarak hızlı bir şekilde Erciyes Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Laboratuvarına iletildi. Alınan kan örneklerinden polimorfizm çalışmaları için DNA, ekspresyon çalışmaları için RNA

izolasyonu yapıldı. ACE, NOS3 ve HBB genlerinin polimorfizm ve ekspresyon çalışmaları aşağıda belirtilen metotlarla incelendi.

3.4.3. Gen Polimorfizm Çalışmaları

3.4.3.1. ACE Geni (I/D) Polimorfizmi

Gönüllü guruplardan alınan kan örneklerinden DNA örnekleri Magna Pure LC marka DNA izolasyon cihazında izole edildi. Daha sonra elde edilen DNA örneklerinden ACE geni (I/D) polimorfizmi için uygun primerlerle, Perkin Elmer 9700 marka Thermocycler cihazında PCR (Polimeraze Chain Reaction = Polimeraz Zincir Reaksiyonu) işlemi gerçekleştirildi (230).

Primerler (PCR için): Hedef dizinin her iki ucuna uyan iki oligonükleotiddir. Bu iki oligonükleotidden biri, çift zincirli bir DNA molekülünün zincirlerinden birinin ucundaki hedef diziyeye, diğeri ise, diğere uçtaki diziyeye tamamlayıcı olarak uyması için tasarlanmıştır. Özgül bir çift primer, bir PCR realisyonunda DNA sentezinin başlamasını sağlar (231).

Oligonükleotid: Uzunluğu birkaç bazdan bir iki düzüne baz çifti (bç) arasında olan, bir nükleik asit zinciridir (231).

Kullanılan Primerler:

ACE-IIF: 5'-CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT-3'

ACE-IIR: 5'-GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T-3

PCR İçeriği:

10 X PCR BUFFER	5 µl
MgCl ₂ (magnezyum klorür) (25mM)	4 µl
dNTP (deoksiribonükleozid trifosfat) (2,5mM)	3 µl
PrimerF (sense) (10pm)	3 µl
PrimerR (antisense) (10pm)	3 µl
DNA Örneği	5 µl
Taq DNA Polimeraz	0,5 µl

Toplam volüm 50 µl distile su ile tamamlandı ve PCR işlemi gerçekleştirildi.

PCR Programı:

94 °C	10dk		
94 °C	1dk	}	30 siklus
59 °C	1dk		
72 °C	2dk		

PCR işlemi gerçekleştirildikten sonra %3 lik agaroz jelde PCR ürünleri koşturuldu. ACE gen polimorfizmi homozigot genotip (insersiyon I/I) için 490 bç, homozigot genotip (deletion D/D) için 190 bç, heterozigot genotip (I/D) için her iki 490 bç ve 190 bç ürünler birlikte elde edildi (230).

3.4.3.2. NOS3 Geni -786 (T/C) Polimorfizmi

Gönüllü guruplardan alınan kan örneklerinden DNA örnekleri Magna Pure LC marka DNA izolasyon cihazında izole edildi. Daha sonra elde edilen DNA örneklerinden NOS3 geni -786 (T/C) polimorfizmi için uygun primerlerle Perkin Elmer 9700 marka Thermocycler cihazında PCR işlemi gerçekleştirildi (232).

Kullanılan Primerler:

NOS3-786F 5-ATGCTCCCACCAGGGCATCA-3

NOS3-786R 5-GTCCTTGAGTCTGACATTAGGG-3

PCR İçeriği:

10 X PCR Buffer	5 µl
MgCl ₂ (25mM)	3 µl
dNTP (2,5mM)	3 µl
PrimerR (10pm)	3 µl
PrimerF (10pm)	3 µl
DNA	5 µl
Taq DNA Polimeraz	0,5 µl

Toplam volüm 50 µl distile su ile tamamlandı.

PCR Programı:

98 °C	3 dk	
94 °C	1 dk	} 30 döngü
59 °C	1 dk	
72 °C	2 dk	
72 °C	10 dk	

PCR işlemi gerçekleştirildikten sonra %2 lik agaroz jelde PCR ürünleri koşturuldu. 236 bç ürün elde edildi. Elde edilen ürünler daha sonra NgOAIIV restriksiyon enzimi ile 37 °C'de bir gece inkübe edildi.

NgOAIIV Restriksiyon Enzim Muamelesi

10 X Reaksiyon Buffer	2,5 µl
PCR Örneği	15 µl
Enzim (NgOAIIV RE)	1 µl
Distile su	6,5 µl

Toplam volüm 25 µl ye distile su ile tamamlandıktan sonra 37 °C de 1 gece inkübe edildi. İnkübasyon işleminden sonra ürünler %3'lük agaroz jelde koşturularak gönüllü gurupların polimorfizm sonuçları elde edildi. NOS3 T/T için 236 bç, NOS3 C/C için 203 bç ve 33 bç, NOS3 T/C için 236 bç, 203 bç, 33 bç ürünleri belirlendi (232).

3.4.3.3. HBB Geni -551(C/T) Polimorfizmi

Gönüllü guruplardan alınan kan örneklerinden DNA örnekleri Magna Pure LC marka DNA izolasyon cihazında izole edildi. Daha sonra elde edilen DNA örneklerinden HBB geni -551 (C/T) polimorfizmi için uygun primerlerle Perkin Elmer 9700 marka Thermocycler cihazında PCR işlemi gerçekleştirildi (96).

Kullanılan Primerler:

HBB -551F 5'- CTT TGG GTT GTA AGT GA-3

HBB -551R 5'- TTG GGA TAT GTA GAT GG-3

PCR İçeriği:

10 X PCR BUffer	5 µl
MgCl ₂ (25mM)	3 µl
dNTP (2,5mM)	3 µl
PrimerR (10pm)	3 µl
PrimerF (10pm)	3 µl
DNA	5 µl
Taq DNA Polimeraz	0,5 µl

Toplam volüm 50 µl distile su ile tamamlandı.

PCR Programı:

94°	5dk	
94 °C	1 dk	} 35 siklus
55 °C	1 dk	
72° C	2 dk	
72° C	10 dk	

PCR işlemi gerçekleştirildikten sonra %4 lük agaroz jelde PCR ürünleri koşturuldu. 390 bç ürün elde edildi. Elde edilen ürünler daha sonra RsaI restriksiyon enzimi ile kesildi.

RsaI Restriksiyon Enzim Muamelesi

10 X Reaksiyon Buffer	2,5 µl
PCR Örneği	15 µl
Enzim (RsaI)	1 µl

Toplam volüm 25 µl ye distile su ile tamamlandıktan sonra 37 °C de 16 saat inkübe edildi. İnkübasyon işleminden sonra ürünler %3'lük agaroz jelde koşturularak gönüllü gurupların polimorfizm sonuçları elde edildi. HBB C/C genotipi için 390 bç, 226 bç, C/T genotipi için 390 bç, 226 bç, 164 bç, T/T genotipi için 226 bç, 164 bç'lik ürün elde edildi (96).

3.4.3.4. PCR ve RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism = Restriksiyon Fragmenti Uzunluk Polimorfizmi) Ürünlerinin Elektroforezi

PCR ve enzim kesim ürünlerinin amplifikasyonlarının ya da kesimlerinin doğru gerçekleşip gerçekleşmediğinin kontrol edilebilmesi için agaroz jelde koşturuldu.

3.4.3.4.1. Agaroz Jel Hazırlanması:

3.4.3.4.1.1. Kullanılan Solüsyonların Hazırlanması:

TBE (Tris-Borik asit)Tamponu(10X)

0.89 M Tris

0.89 M Borik Asit

0.5 M EDTA tartılarak distile su ile 1lt'ye tamamlandı (233).

Etidyum Bromür Hazırlanması:

0.2 gr etidyum bromür tartılarak distile su ile 20ml'ye tamamlandı (233).

%2'lik Agaroz Jel Hazırlanması:

2 gr agaroz tartıldı, TBE tamponu ile 100ml'ye tamamlandı. Mikrodalga fırında kaynatılarak eritildi. Soğutulup, jel kalıbına dökmeden içine 5µl etidyum bromür eklendi, karıştırıldı ve kalıba döküldü. Kuyucukların oluşması için tarak kondu ve donmaya bırakıldı (233).

%3'lük Agaroz Jel Hazırlanması:

3 gr agaroz TBE ile 100ml'ye tamamlandı. Mikrodalga fırında kaynatılarak eritildi. Soğutulup, jel kalıbına dökmeden içine 5µl etidyum bromür eklendi, karıştırıldı ve kalıba döküldü. Kuyucukların oluşması için tarak kondu ve donmaya bırakıldı (233).

%4'lük Agaroz Jel Hazırlanması:

4 gr agaroz tartıldı, TBE ile 100ml'ye tamamlandı. Mikrodalga fırında kaynatılarak eritildi. Soğutulup, jel kalıbına dökmeden içine 5µl Etidyum Bromid eklendi, karıştırıldı ve kalıba döküldü. Kuyucukların oluşması için tarak kondu ve donmaya bırakıldı (233).

3.4.3.4.1.2. PCR ve RFLP Ürünlerinin Agaroz Jele Yüklenmesi

PCR ve RFLP ürünlerinin yüklenecek miktarlarının % 10'u kadar içersine 6X yükleme tamponu eklendi ve kuyucuklara mikropipetle yüklendi. Jeldeki ilk ve son kuyucuğa ürünün bant boyutunu belirleyebilmek için boyut markırı yüklendi. 85V'ta 30 dakika koşturuldu ve UV transilluminatörde görüntülendi (233).

3.4.4. Ekspresyon Analizi

Ekspresyon analizlerinin gerçekleştirilmesi için ilk olarak tüm gönüllü guruplardan toplanan periferik kan örneklerinden RNA izole edildi.

3.4.4.1. RNA İzolasyonu

1. Alınan 6ml EDTA'lı periferik kan örneklerinden her bir gönüllü için 2 adet 15 ml'lik falkon tüp içersine 3'er ml kan örnekleri sonra üzerine kan miktarının 3 katı kadar Red Cell Lysis (155mM Amonyum Klorid, 10mM potasyum Bikarbonat, 1mM EDTA) solüsyonu eklendi.
2. +4°C'de 20 dk bekledikten sonra 2000rpm'de 10dk santrifüj edildi.
3. Süpernatant atıldı. Pellet (lökositler) üzerine 3cc red cell lysis solüsyonu eklenerek 10dk +4C'de bekletildi.
4. 2000rpm'de 10dk santrifüj edilerek süpernatant atıldı.
5. Pellet üzerine 500 µl RLT Buffer eklenerek 2ml'lik enjektörle 8-10 kez resüspanse edildi ve 2ml'lik ependorf tüpe alındı.
6. Qiagen Mini kit ile RNA izolasyonu yapıldı.
7. RNA'lar nanodropta ölçüldü.
8. RNA'ların konsantrasyonu yaklaşık 1000 ng olacak şekilde dilüe edildi, çalışılincaya kadar -80°C derin dondurucuya kaldırıldı (233).

3.4.4.2. cDNA (Komplementer DNA) Sentezi

Her bir RNA örneğinden aşağıdaki basamaklar izlenerek cDNA izolasyonu yapıldı.

A: Anneling (yapışma) basamağı

1. Her bir RNA örneği için 0,2'lik PCR tüplerine aşağıdaki şekilde reaksiyon karışımı hazırlandı.

Tablo 3.1. RNA Örneği İçin Reaksiyon Karışımı

Miks içeriği	1 reaksiyon için
RNA örneği (1µg)	Xµl
RT (Ters Transkriptaz) primer	1µl
RNase/DNase	Yµl
Final hacim	10µl

2. Hazırlanan reaksiyon karışımı 65°C’de 5dk inkübe edildi.
3. İnkübasyon sonrası tüpler hemen buz üzerine alınıp hızlı şekilde soğuması sağlandı.

B: Extension (uzama) basamağı

1. Her bir RT reaksiyonu için 10µl aşağıdaki protokole uygun bir karışım hazırlandı.

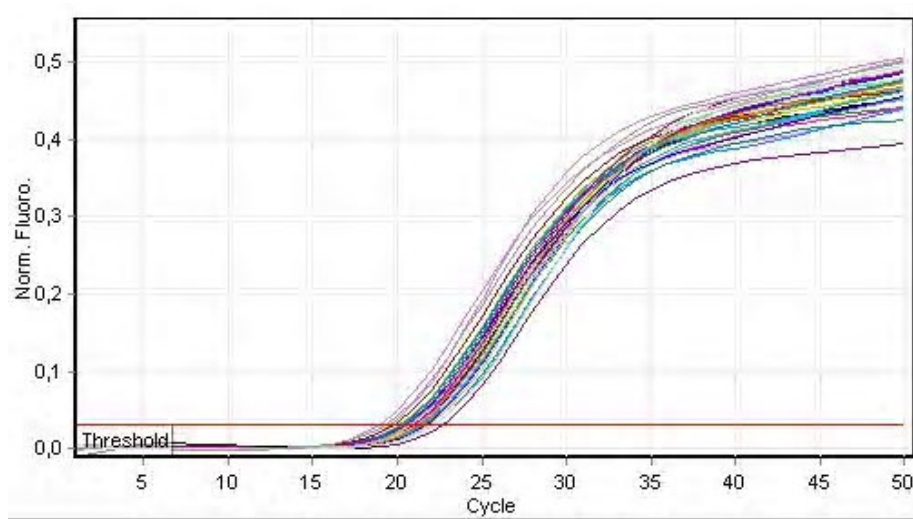
Tablo 3.2. RT (Ters Transkriptaz) Reaksiyon Karışımı

Miks içeriği	1 reaksiyon için
qScript 10x buffer	2 µl
dNTP miks (10mM)	1 µl
DTT 100Mm	2 µl
RNase/DNase	4 µl
qScript enzim	1 µl
Final hacim	10 µl

2. Buz üzerindeki örneklerin her birine 10 µl bu karışımdan eklendi.
3. Tüpler hafifce vortekslelendikten sonra 55 °C’de 20dk inkübe edildi. Daha sonra cDNA’lar -20 °C derin dondurucuda muhafaza edildi (233).

3.4.4.3. Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Elde edilen gönüllü gurupların cDNA'ları, ACE, NOS3, HBB ve housekeeping gen (GAPDH) mRNA dizisine spesifik FAM ile işaretli primer/problar ile 20 µl reaksiyon hacminde 0.2ml PCR tüplerinin içinde amplifiye edildi. Amplifikasyon için Primer Design marka primer/prob kiti kullanıldı. Genlerin mRNA kopya sayılarının belirlenmesinde her bir gen için 100.000, 10.000, 1.000 ve 100 kopya içeren pozitif kontroller (standartlar) kullanıldı (Şekil 3.1). Amplifikasyonlar Real-Time RT-PCR cihazı olan Corbett cihazında gerçekleştirildi. Çalışmaya alınan bütün örnekler standartlar ile birlikte ve en az 2 kez çalışıldı.



Şekil 3.1. GAPDH real time görüntüsü

3.4.4.3.1. Real-Time PCR Reaksiyon Protokolü

Aşağıdaki tabloya göre her bir gen için ayrı ayrı primer / prob kullanılmak üzere qPCR karışımı hazırlandı.

Tablo 1.3. Ekspresyon Analizleri İçin qPCR Karışımı

Malzeme	1 reaksiyon
Primer prob miks	1 µl
2X qPCR master miks	10 µl
Distile su	4 µl
Son hacim	15 µl

Hazırlanan karışım soğuk blok üzerinde PCR tüplerine dağıtıldıktan sonra her bir tüpe 5 µl cDNA örneği ilave edildi ve aşağıdaki programa göre Corbett (Qiagen) marka Real-Time PCR cihazında Real Time PCR işlemi gerçekleştirildi.

Tablo 3. 2. Ekspresyon Analizleri İçin Real Time PCR Protokolü

1 siklus	Süre	Sıcaklık
Enzim aktivasyonu	10 dk	95 °C
50 siklus		
Denatürasyon	15sn	95 °C
Veri toplama	30sn	50 °C
Extension (uzama)	15sn	72 °C

Sonuçlar Corbett Software ile kantitasyon analiz yapılarak değerlendirildi.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi bilgisayar ortamında gerçekleştirildi. Gönüllü grupların tanımlayıcı istatistikleri yapıldıktan sonra ACE, NOS3 ve HBB genleri polimorfizm sonuçları için yüzde frekans değerlendirmesi yapıldı ve grupların birbirlerinden farklı dağılım gösterip göstermedikleri ki-kare testi ile tespit edildi. ACE, NOS3 ve HBB genlerinin ekspresyon bulguları değerlendirmesinde ise tanımlayıcı istatistik yapıldıktan sonra, gruplar arası farklılıklar non-parametrik testlerden Kruskal-Wallis Varyans analizi ile tespit edildi. Varyans analizi sonucunda aralarındaki farklılıklar anlamlılık gösteren bulgular çoklu karşılaştırmalardan Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Bu testte anlamlılık düzeyi Bonferroni düzeltme metodu ile grup sayısına göre düzenlenerek $p < 0,0062$ olarak kabul edildi. Ki-kare ve Kruskal-Wallis Varyans analizinde ise anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. GÖNÜLLÜ GURUPLARIN FİZİK PROFİL BULGULARI

Tablo 4.1’de çalışmaya katılan gönüllü erkek grupların yaş, boy uzunluğu, vücut ağırlığı ve beden kitle indekslerinden oluşan tanımlayıcı bilgileri verilmiştir.

Tablo 4.1. Erkek Grupların Fiziksel Özellikleri

Gruplar	n	Yaş (yıl)		Boy Uzunluğu (cm)		Vücut Ağırlığı(kg)		BMI (kg/m ²)	
		$\bar{X} \pm SD$	Min-Max	$\bar{X} \pm SD$	Min-Max	$\bar{X} \pm SD$	Min-Max	$\bar{X} \pm SD$	Min-Max
Elit Milli Erkek Gurup	16	23,4±2,9	19-28	177,3±4,5	169-185	76,1±7	65-94	24,2±2,4	22-32
Milli Erkek Gurup	15	19,2±1,5	18-22	176±7,2	165-188	67,7±9,6	50-84	21,8±2,1	18-25
Bölgesel Erkek Gurup	11	21,2±3,5	18-28	176,8±5,7	168-185	79,2±12	58-92	25,3±3,5	19-31
Kontrol Erkek Gurup	10	22±0,7	21-23	175,7±5,6	170-185	73,1±9,3	60-85	23,6±2,1	20-27

Tablo 4.2’de çalışmaya katılan gönüllü bayan grupların yaş, boy uzunluğu, vücut ağırlığı ve beden kitle indekslerinden oluşan tanımlayıcı bilgileri verilmiştir.

Tablo 4.2. Bayan Gurupların Fiziksel Özellikleri

Guruplar	n	Yaş (yıl)		Boy Uzunluğu (cm)		Vücut Ağırlığı(kg)		BMI (kg/m ²)	
		$\bar{X} \pm SD$	Min-Max	$\bar{X} \pm SD$	Min-Max	$\bar{X} \pm SD$	Min-Max	$\bar{X} \pm SD$	Min-Max
Elit Milli Bayan Gurup	10	22±3,1	19-26	164,2±7,3	154-175	62,2±6,3	52-68	23±1,1	22-24
Milli Bayan Gurup	10	20,2±2,2	18-23	167,2±2,9	163-170	57,6±3,1	55-63	20,7±1,7	19-24
Bölgesel Bayan Gurup	9	19,6±1,7	18-22	162,8±6,1	155-170	52,8±3,3	47-58	20±1,7	19-23
Kontrol Bayan Gurup	10	20±0,7	19-21	160,4±5,1	150-170	54±4,6	50-66	21±1,4	19-23

4.2. POLİMORFİZM BULGULARI

4.2.1. Erkek Guruplar ACE Geni I/D Polimorfizm Bulguları

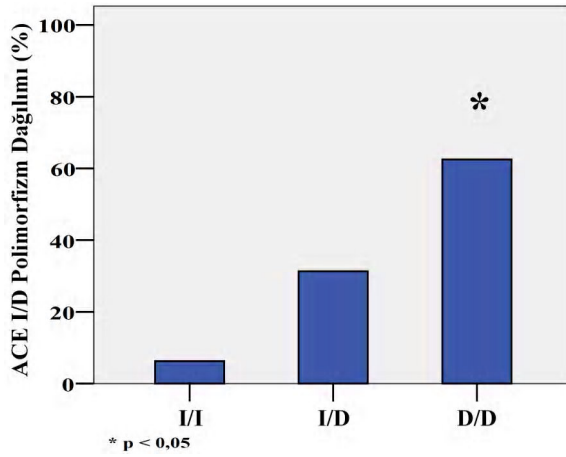
Erkek gönüllü gurupların toplam sayısı 52 olup elde edilen ACE geni I/D polimorfizm sonuçları Tablo 4.3’de sunulmuştur. Tablo 4.3’deki sonuçlar incelendiğinde Elit Milli Erkek ve Milli Erkek guruplarda ACE D/D genotipinin baskın olduğu görülmektedir.

Tablo 4.3. Erkek Gurupların ACE Geni I/D Polimorfizm Sonuçları

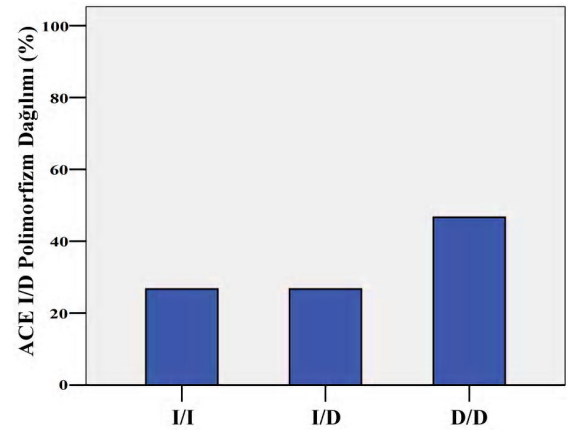
Guruplar	I/I		I/D		D/D		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Elit Milli Erkek Gurup	1	6,3	5	31,3	10	62,5	16	100
Milli Erkek Gurup	4	26,7	4	26,7	7	46,7	15	100
Bölgesel Erkek Gurup	3	27,3	4	36,4	4	36,4	11	100
Kontrol Erkek Gurup	4	40	2	20	4	40	10	100

Tablo 4.3’e göre üst düzey erkek kayak sporcularından oluşan Elit Milli Erkek Grubunda % 6,3 oranında I/I genotipi sadece 1 gönüllüde, % 31,3 oranında I/D genotipi

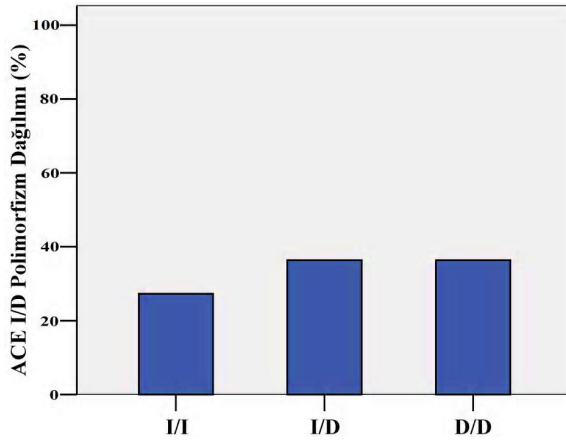
5 gönüllüde, %62,5 oranında D/D genotipi 10 gönüllüde tespit edildi. Milli Erkek Gurupta ise, % 26,7 oranında I/I genotipi 4 gönüllüde, %26,7 oranında I/D genotipi 4 gönüllüde, %46,7 oranında D/D genotipi 7 gönüllüde bulundu. Bölgesel erkek Gurupta %27,3 oranında I/I genotipi 3 gönüllüde, %36,4 oranında I/D genotipi 4 gönüllüde, %36,4 oranında D/D genotipi 4 gönüllüde tespit edildi. Kontrol Erkek Gurupta ise % 40 oranında I/I genotipi 4 gönüllüde, %20 oranında I/D genotipi 2 gönüllüde ve % 40 oranında D/D genotipi 4 gönüllüde bulundu.



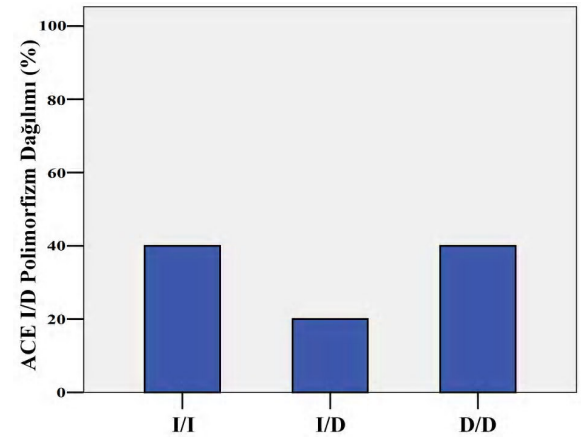
Şekil 4.1. Elit Milli Erkek Gurup ACE Polimorfizm Değerleri



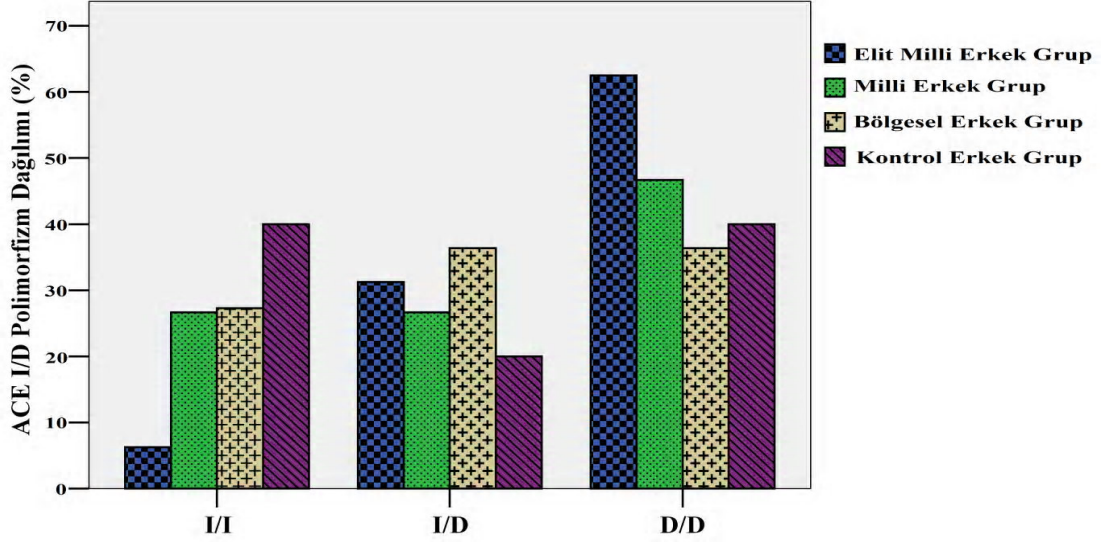
Şekil 4.2. Milli Erkek Gurup ACE Polimorfizm Değerleri



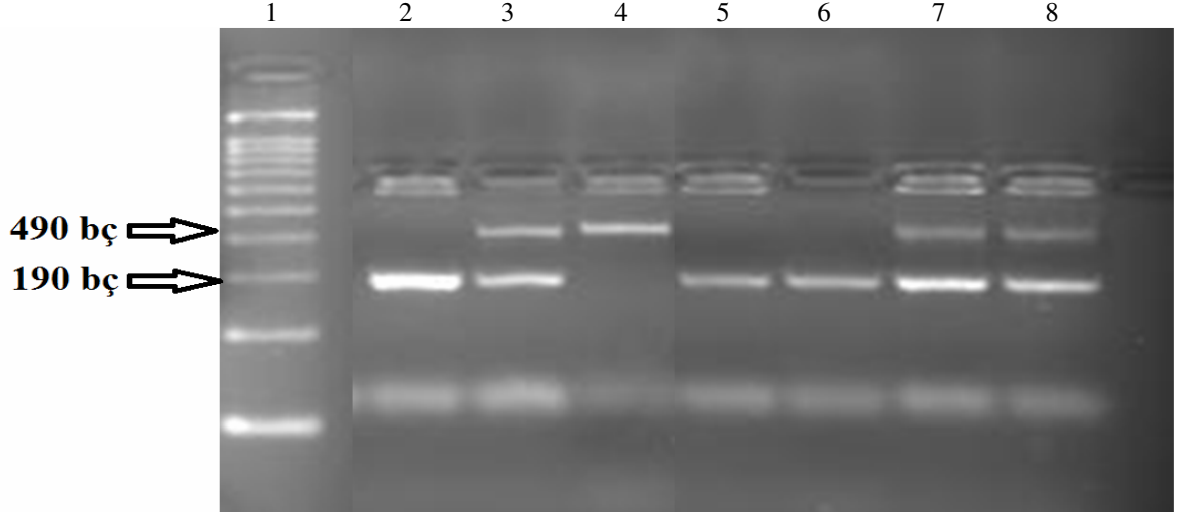
Şekil 4.3. Bölgesel Erkek Gurup ACE Polimorfizm Değerleri



Şekil 4.4. Kontrol Erkek Gurup ACE Polimorfizm Değerleri



Şekil 4.5. Erkek Gurupların ACE Geni Polimorfizm Değerleri



Şekil 4.6. ACE geni I/D polimorfizmi agaroz jel görüntüsü (Sıra 1 boyut markırı (100 bç aralıklı), sıra 4 I/I genotip, sıra 3, 7, 8 I/D genotip, sıra 2, 5, 6 D/D genotip)

Tablo 4.4. Erkek Gurupların ACE Geni Polimorfizm Değerlerinin Karşılaştırılması

Guruplar	Genotip	Gözlenen	Beklenen	Fark	χ^2	p
Elit Milli Erkek Gurup (n = 16)	I/I	1	5,3	-4,3	7,62	0,02*
	I/D	5	5,3	-0,3		
	D/D	10	5,3	4,7		
Milli Erkek Gurup (n = 15)	I/I	4	5	-1	1,2	0,54
	I/D	4	5	-1		
	D/D	7	5	2		
Bölgesel Erkek Gurup (n = 11)	I/I	3	3,7	-0,7	0,18	0,91
	I/D	4	3,7	0,3		
	D/D	4	3,7	0,3		
Kontrol Erkek Gurup (n = 10)	I/I	4	3,3	0,7	0,8	0,6
	I/D	2	3,3	-1,3		
	D/D	4	3,3	0,7		

* p < 0,05

Tablo 4.4' de ACE geni erkek gurupların ki-kare test sonuçları sunulmuştur. Buna göre, Elit Milli Erkek Gurupta gözlenen değerlerin beklenen değerlerden anlamlı bir şekilde farklılık gösterdiği ($\chi^2 = 7,62$, p < 0,05), diğer guruplarda ise gözlenen değerlerin beklenen değerlerden farklı olmadığı tespit edildi (p > 0,05).

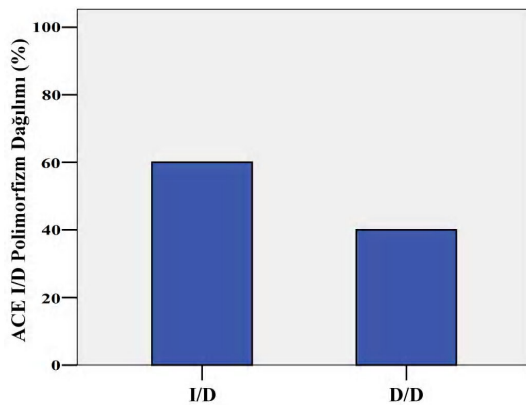
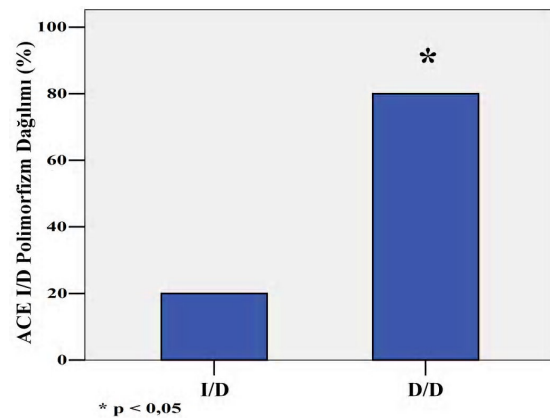
4.2.2. Bayan Guruplar ACE Geni I/D Polimorfizm Bulguları

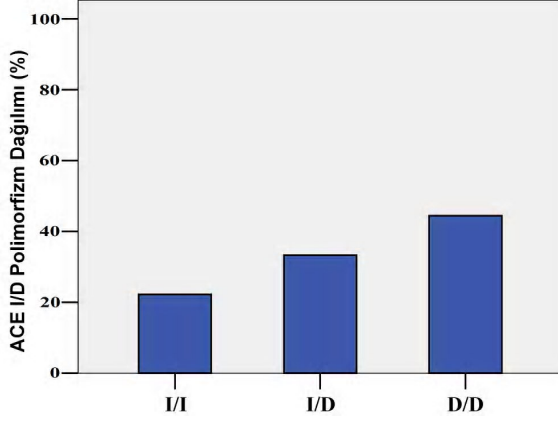
Bayan gönüllü gurupların toplam sayısı 39 olup elde edilen ACE geni polimorfizm sonuçları Tablo 4.5'de sunulmuştur. Tablo 4.5'deki sonuçlar incelendiğinde Elit Milli Bayan ve Milli Bayan guruplarında ACE I/I genotipin bulunmadığı, bununla birlikte ACE D/D genotipinin Milli Bayan Grubunda oldukça baskın olduğu görülmektedir.

Tablo 4.5. Bayan Gurupların ACE Geni Polimorfizm Değerleri

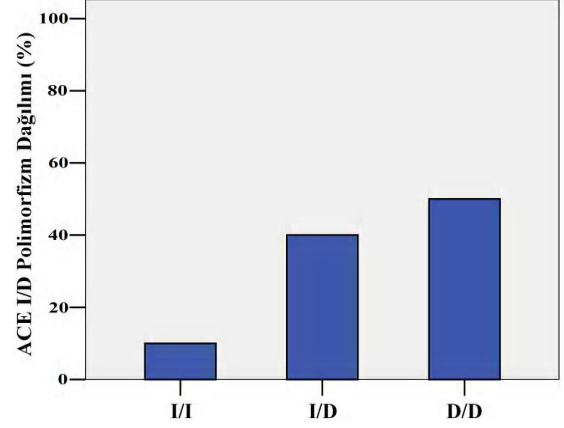
Guruplar	I/I		I/D		D/D		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Elit Milli Bayan Gurup	-	-	6	60	4	40	10	100
Milli Bayan Gurup	-	-	2	20	8	80	10	100
Bölgesel Bayan Gurup	2	22,2	3	33,3	4	44,4	9	100
Kontrol Bayan Gurup	1	10	4	40	5	50	10	100

Tablo 4.5'e göre üst düzey bayan kayak sporcularından oluşan Elit Milli Bayan Grubunda I/I genotipi hiç gözlenmezken, % 60 oranında I/D genotipi 6 gönüllüde, % 40 oranında D/D genotipi 4 gönüllüde tespit edildi. Milli Bayan Gurupta ise yine I/I genotipi hiç gözlenmezken, %20 oranında I/D genotipi 2 gönüllüde, % 80 oranında D/D genotipi 8 gönüllüde bulundu. Bölgesel Bayan Gurupta %22,2 oranında I/I genotipi 2 gönüllüde, %33,3 oranında I/D genotipi 3 gönüllüde, % 44,4 oranında D/D genotipi 4 gönüllüde tespit edildi. Kontrol Erkek Gurupta ise % 10 oranında I/I genotipi 1 gönüllüde, % 40 oranında I/D genotipi 4 gönüllüde ve % 50 oranında D/D genotipi 5 gönüllüde bulundu.

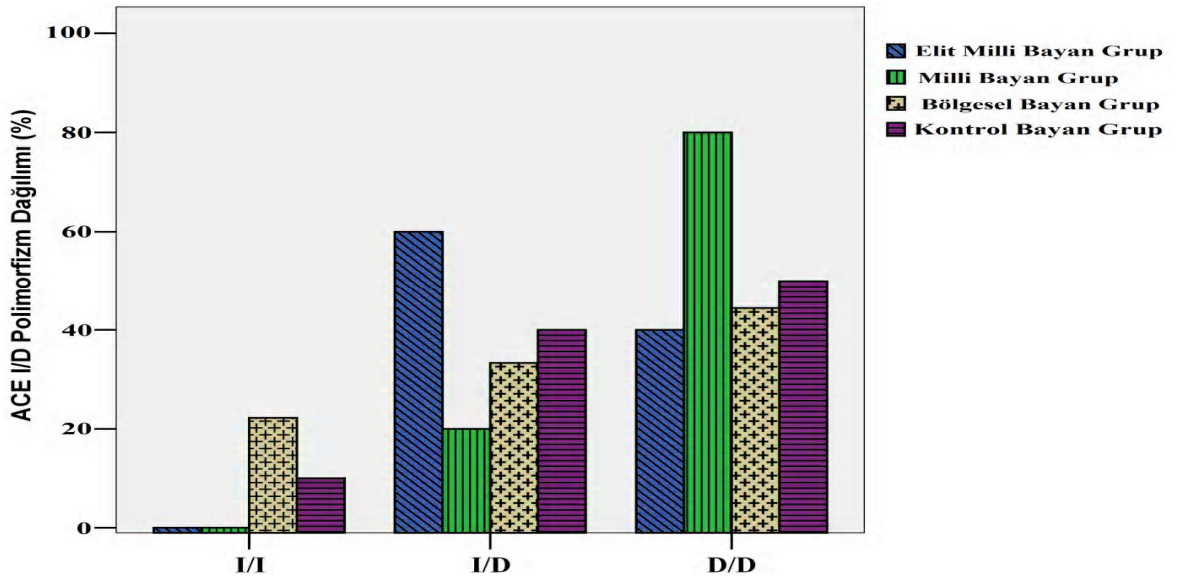
**Şekil 4.7.** Elit Milli Bayan Gurup ACE Polimorfizm Değerleri**Şekil 4.8.** Milli Bayan Gurup ACE Polimorfizm Değerleri



Şekil 4.9. Bölgesel Bayan Gurup ACE Polimorfizm Değerleri



Şekil 4.10. Kontrol Bayan Gurup ACE Polimorfizm Değerleri



Şekil 4.11. Bayan Gurupların ACE Geni Polimorfizm Değerleri

Tablo 4.6. Bayan Gurupların ACE Geni Polimorfizm Değerlerinin Karşılaştırılması

Guruplar	Genotip	Gözlenen	Beklenen	Fark	χ^2	p
Elit Milli Bayan Gurup (N = 10)	I/I	0	3,3	-3,3	5,6	0,06
	I/D	6	3,3	2,7		
	D/D	4	3,3	0,7		
Milli Bayan Gurup (N = 10)	I/I	0	3,3	-3,3	10,4	0,006*
	I/D	2	3,3	-1,3		
	D/D	8	3,3	4,7		
Bölgesel Bayan Gurup (N = 9)	I/I	2	3	-1	0,6	0,71
	I/D	3	3	0		
	D/D	4	3	1		
Kontrol Bayan Gurup (N = 10)	I/I	1	3,3	-2,3	2,6	0,27
	I/D	4	3,3	0,7		
	D/D	5	3,3	1,7		

* p < 0,05

Tablo 4.6’da sunulan ACE geni bayan gurupların ki-kare test sonuçlarına göre, Milli Bayan Grubunda gözlenen değerlerin beklenen değerlerden anlamlı bir şekilde farklılık gösterdiği ($\chi^2 = 10,4$, $p < 0,05$), diğer guruplarda ise gözlenen değerlerin beklenen değerlerden anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edildi ($p > 0,05$).

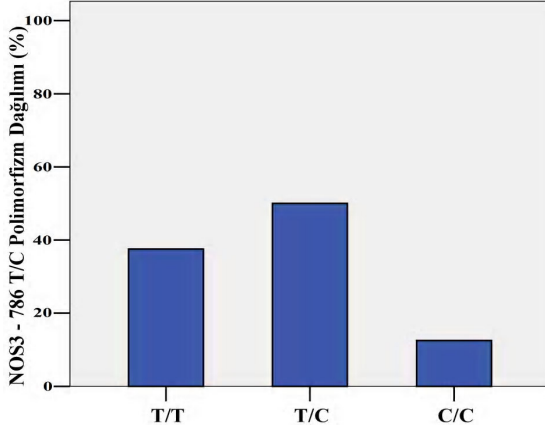
4.2.3. Erkek Guruplar NOS3 Geni -786 T/C Polimorfizm Bulguları

Erkek gönüllü gurupların NOS3 geni polimorfizm sonuçları Tablo 4.7’de sunulmuştur. Tablo 4.7’deki sonuçlar incelendiğinde tüm gönüllü erkek guruplarda C/C genotipinin düşük oranlarda olduğu görülmektedir.

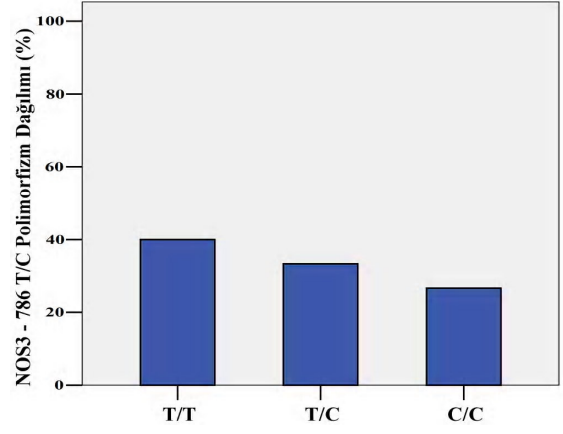
Tablo 4.7. Erkek Gurupların NOS3 Geni Polimorfizm Değerleri

Guruplar	T/T		T/C		C/C		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Elit Milli Erkek Gurup	6	37,5	8	50	2	12,5	16	100
Milli Erkek Gurup	6	40	5	33,3	4	26,7	15	100
Bölgesel Erkek Gurup	4	36,4	5	45,5	2	18,2	11	100
Kontrol Erkek Gurup	4	40	5	50	1	10	10	100

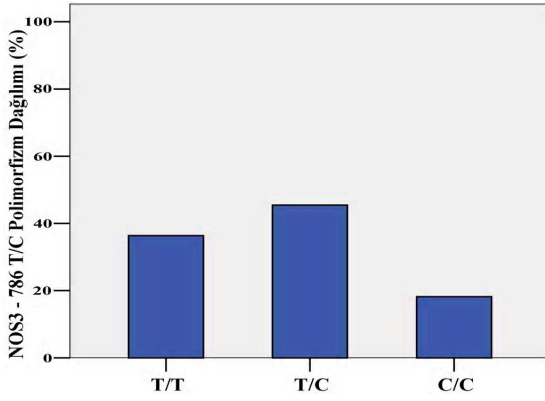
Tablo 4.7'ye göre, üst düzey kayak sporcularından oluşan Elit Milli Erkek Grubunda % 37,5 oranında T/T genotip 6 gönüllüde, % 50 oranında T/C genotip 8 gönüllüde, % 12,5 oranında C/C genotip 2 gönüllüde tespit edildi. Milli Erkek Gurupta ise, % 40 oranında T/T genotip 6 gönüllüde, % 33,3 oranında T/C genotip 5 gönüllüde, % 26,7 oranında C/C genotip 4 gönüllüde bulundu. Bölgesel erkek Gurupta % 36,4 oranında T/T genotip 4 gönüllüde, % 45,5 oranında T/C genotip 5 gönüllüde, % 18,2 oranında C/C genotip 2 gönüllüde tespit edildi. Kontrol Erkek Gurupta ise % 40 oranında T/T genotip 4 gönüllüde, % 50 oranında T/C genotip 5 gönüllüde ve % 10 oranında C/C genotip 1 gönüllüde bulundu.



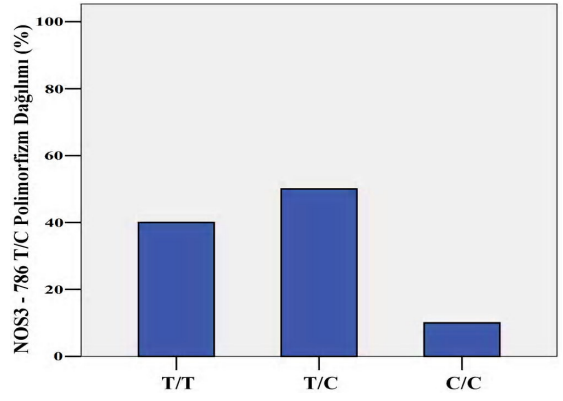
Şekil 4.12. Elit Milli Erkek Grup NOS3 Geni Polimorfizm Değerleri



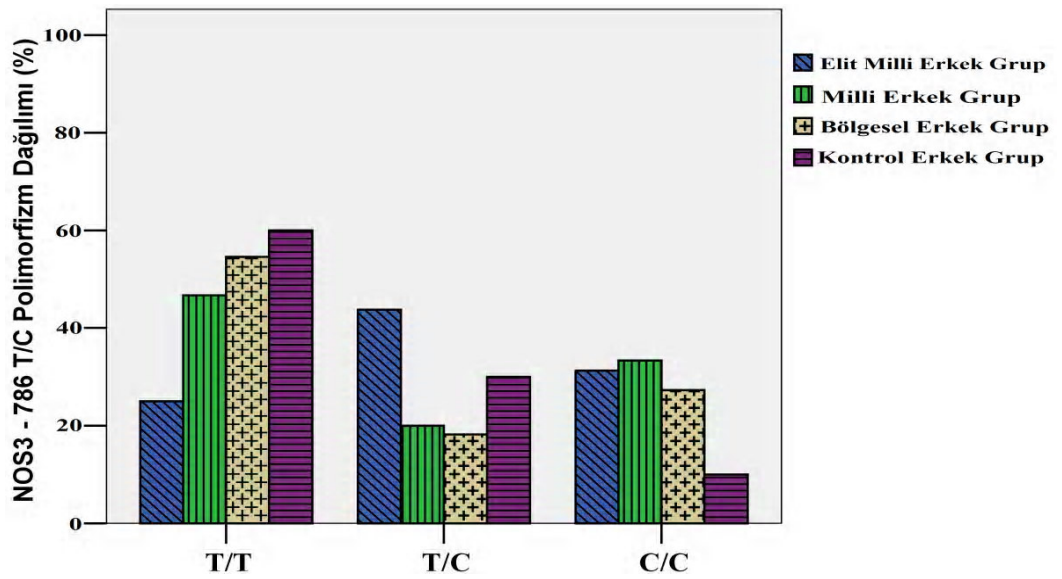
Şekil 4.13. Milli Erkek Grup NOS3 Geni Polimorfizm Değerleri



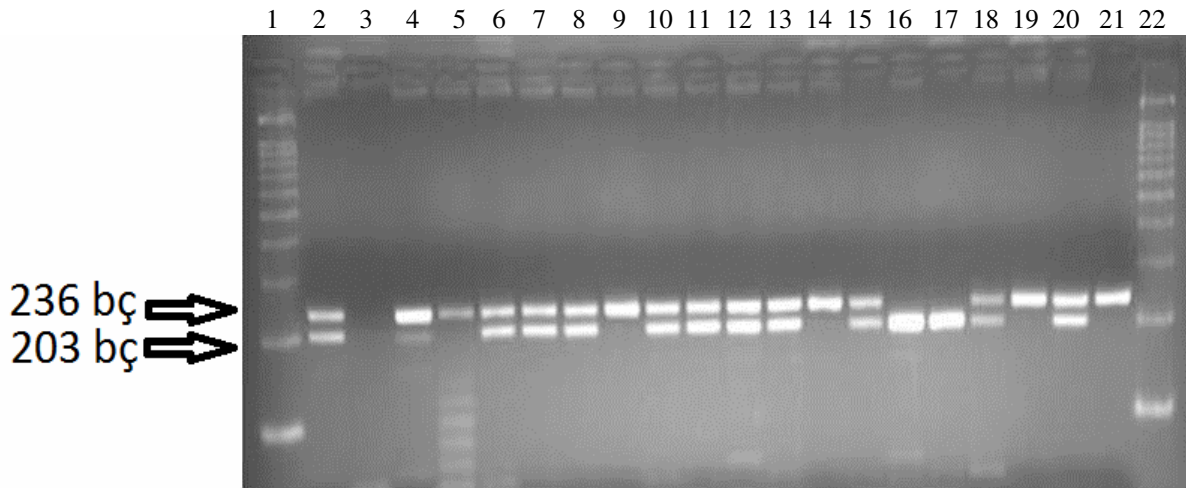
Şekil 4.14. Bölgesel Erkek Grup NOS3 Geni Polimorfizm Değerleri



Şekil 4.15. Kontrol Erkek Grup NOS3 Geni Polimorfizm Değerleri



Şekil 4.16. Erkek Gruplarının NOS3 Geni Polimorfizm Değerleri



Şekil 4.17. NOS3 786(T/C) polimorfizmi agaroz jel görüntüsü (sıra 1,22 boyut markırı, sıra 5, 9, 14, 19 normal(T/T), sıra 2, 4, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 15, 18, 20 heterozigot (T/C), sıra 16, 17 mutant (C/C), sıra 21 PCR ürünü)

Tablo 4.8. Erkek Gurupların NOS3 Geni Polimorfizm Değerlerinin Karşılaştırılması

Guruplar	Genotip	Gözlenen	Beklenen	Fark	χ^2	p
Elit Milli Erkek Gurup (n = 16)	T/T	6	5,3	0,7	3,5	0,17
	T/C	8	5,3	2,7		
	C/C	2	5,3	-3,3		
Milli Erkek Gurup (n = 15)	T/T	6	5	1	0,4	0,81
	T/C	5	5	0		
	C/C	4	5	-1		
Bölgesel Erkek Gurup (n = 11)	T/T	4	3,7	0,3	1,2	0,52
	T/C	5	3,7	1,3		
	C/C	2	3,7	-1,7		
Kontrol Erkek Gurup (n = 10)	T/T	4	3,3	0,7	2,6	0,27
	T/C	5	3,3	1,7		
	C/C	1	3,3	-2,3		

Tablo 4.8’de sunulan NOS3 geni erkek gurupların ki-kare test sonuçlarına göre, gurupların benzer dağılım göstererek beklenen değerler ile gözlenen değerler arasında anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi ($p > 0,05$).

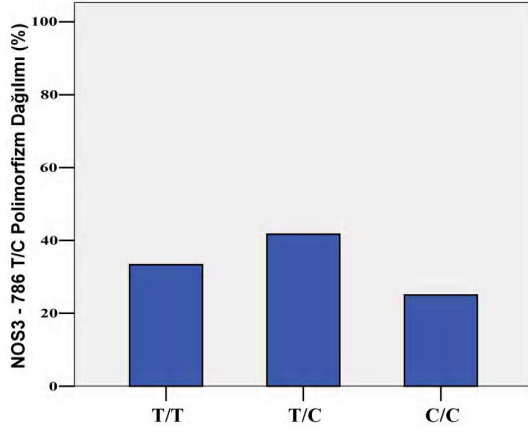
4.2.4. Bayan Guruplar NOS3 Geni – 786 T/C Polimorfizm Bulguları

Bayan gönüllü gurupların NOS3 geni polimorfizm sonuçları Tablo 4.9’da sunulmuştur. Tablo 4.9’daki sonuçlar incelendiğinde Milli Bayan Grubunda NOS3 geni T/C genotipinin baskın olduğu gözlenirken, tüm gönüllü bayan guruplarda C/C genotipinin düşük oranlarda olduğu görülmektedir.

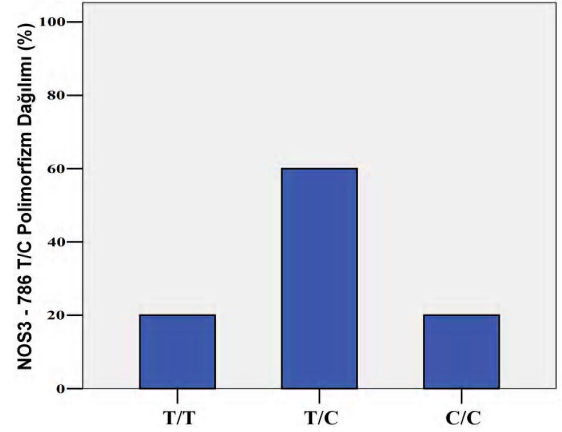
Tablo 4.9. Bayan Gurupların NOS3 Geni Polimorfizm Değerleri

Guruplar	T/T		T/C		C/C		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Elit Milli Bayan Gurup	4	40	4	40	2	20	10	100
Milli Bayan Gurup	2	20	6	60	2	20	10	100
Bölgesel Bayan Gurup	3	33,3	5	55,6	1	11,1	9	100
Kontrol Bayan Gurup	4	40	5	50	1	10	10	100

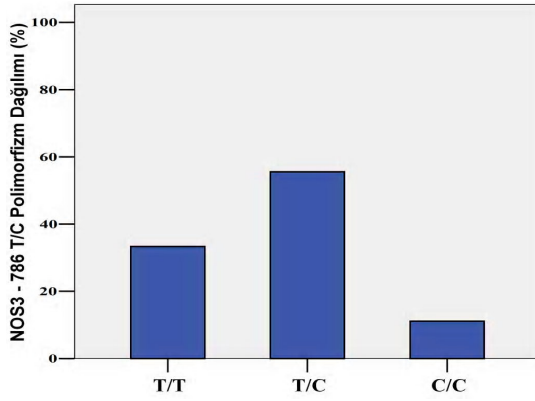
Tablo 4.9’a göre, Elit Milli Bayan Grubunda % 40 oranında T/T genotip 4 gönüllüde, % 40 oranında T/C genotip 4 gönüllüde, % 20 oranında C/C genotip 2 gönüllüde tespit edildi. Milli Bayan Gurupta ise, % 20 oranında T/T genotip 2 gönüllüde, % 60 oranında T/C genotip 6 gönüllüde, % 20 oranında C/C genotip 2 gönüllüde bulundu. Bölgesel Bayan Gurupta % 33,3 oranında T/T genotip 3 gönüllüde, % 55,6 oranında T/C genotip 5 gönüllüde, % 11,1 oranında C/C genotip 1 gönüllüde tespit edildi. Kontrol Bayan Gurupta ise % 40 oranında T/T genotip 4 gönüllüde, % 50 oranında T/C genotip 5 gönüllüde ve % 10 oranında C/C genotip 1 gönüllüde bulundu.



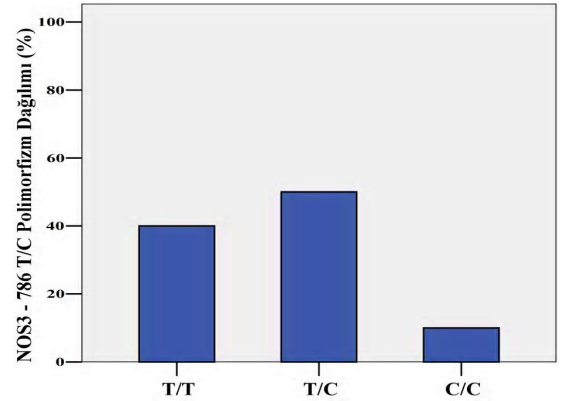
Şekil 4.18.Elit Milli Bayan Gurup NOS3 Geni Polimorfizm Değerleri



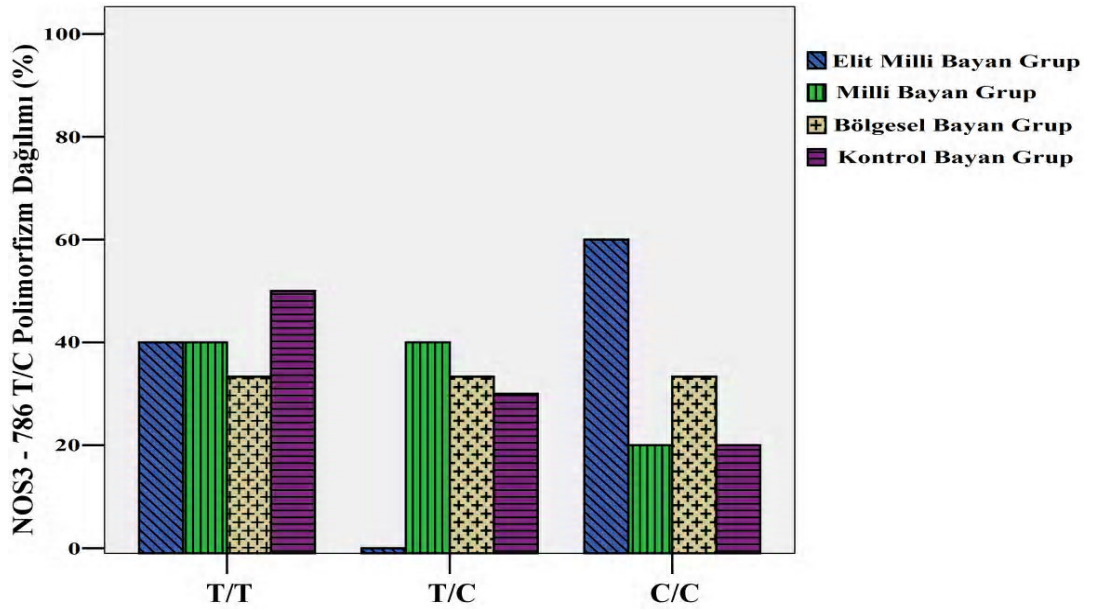
Şekil 4.19.Milli Bayan Gurup NOS3 Geni Polimorfizm Değerleri



Şekil 4.20.Bölgesel Bayan Gurup NOS3 Geni Polimorfizm Değerleri



Şekil 4.21.Kontrol Bayan Gurup NOS3 Geni Polimorfizm Değerleri



Şekil 4.22.Bayan Gurupların NOS3 Geni Polimorfizm Değerleri

Tablo 4.10. Bayan Gurupların NOS3 Geni Polimorfizm Değerlerinin Karşılaştırılması

Guruplar	Genotip	Gözlenen	Beklenen	Fark	χ^2	p
Elit Milli Bayan Gurup (N = 10)	T/T	4	3,3	0,7	0,8	0,67
	T/C	4	3,3	0,7		
	C/C	2	3,3	-1,3		
Milli Bayan Gurup (N = 10)	T/T	2	3,3	-1,3	3,2	0,2
	T/C	6	3,3	2,7		
	C/C	2	3,3	-1,3		
Bölgesel Bayan Gurup (N = 9)	T/T	3	3	0	2,6	0,26
	T/C	5	3	2		
	C/C	1	3	-2		
Kontrol Bayan Gurup (N = 10)	T/T	4	3,3	0,7	2,6	0,27
	T/C	5	3,3	1,7		
	C/C	1	3,3	-2,3		

Tablo 4.10' da verilen NOS3 geni bayan gurupların ki-kare test sonuçlarına göre, gurupların benzer dağılım göstererek beklenen değerler ile gözlenen değerler arasında anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi ($p > 0,05$).

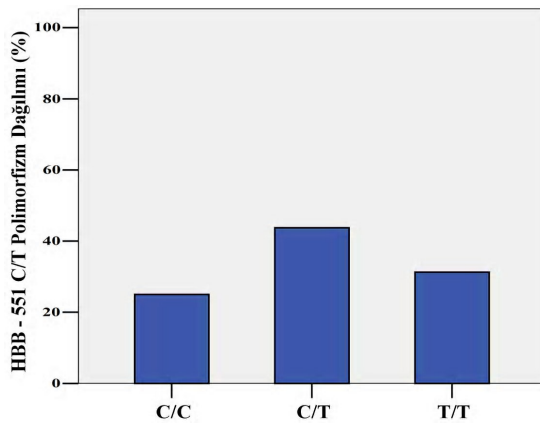
4.2.5. Erkek Guruplar HBB Geni -551 C/T Polimorfizm Bulguları

Erkek gönüllü gurupların HBB geni polimorfizm sonuçları Tablo 4.11'de sunulmuştur. Tablo 4.11'deki sonuçlar incelendiğinde Bölgesel Erkek ve Kontrol Erkek guruplarında HBB C/C genotipinin baskın olduğu gözlenirken, Elit Milli Erkek grubunda C/T genotipinin baskın olduğu görülmektedir.

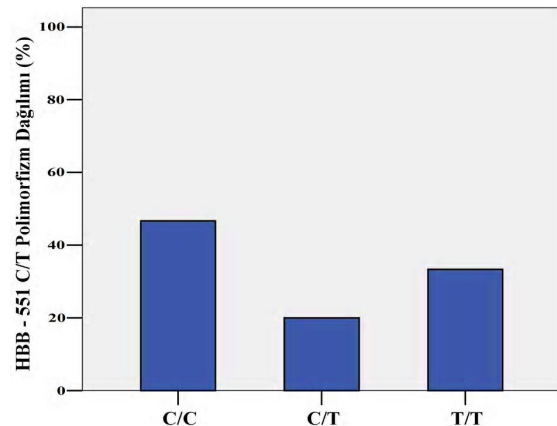
Tablo 4.11. Erkek Gurupların HBB Geni Polimorfizm Değerleri

Guruplar	C/C		C/T		T/T		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Elit Milli Erkek Gurup	4	25	7	43,8	5	31,3	16	100
Milli Erkek Gurup	7	46,7	3	20	5	33,3	15	100
Bölgesel Erkek Gurup	6	54,5	2	18,2	3	27,3	11	100
Kontrol Erkek Gurup	6	60	3	30	1	10	10	100

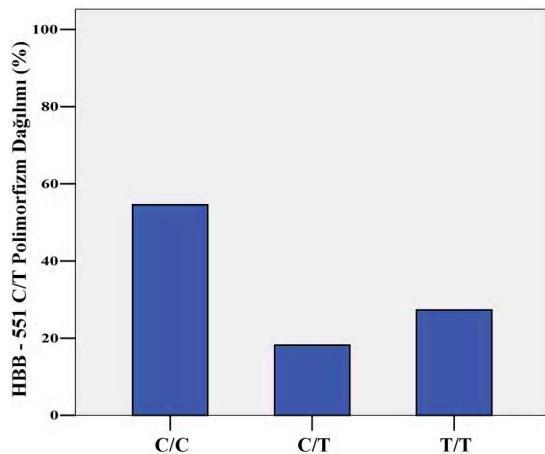
Tablo 4.11' e göre üst düzey erkek kayak sporcularından oluşan Elit Milli Erkek Grubunda % 25 oranında C/C genotip 4 gönüllüde, % 43,8 oranında C/T genotip 5 gönüllüde, % 31,3 oranında T/T genotip 5 gönüllüde tespit edildi. Milli Erkek Gurupta ise, % 46,7 oranında C/C genotip 7 gönüllüde, % 20 oranında C/T genotip 3 gönüllüde, % 33,3 oranında T/T genotip 5 gönüllüde bulundu. Bölgesel erkek Gurupta % 54,5 oranında C/C genotip 6 gönüllüde, % 18,2 oranında C/T genotip 2 gönüllüde, % 27,3 oranında T/T genotip 3 gönüllüde tespit edildi. Kontrol Erkek Gurupta ise % 60 oranında C/C genotip 6 gönüllüde, % 30 oranında C/T genotip 3 gönüllüde ve % 10 oranında T/T genotip 1 gönüllüde bulundu.



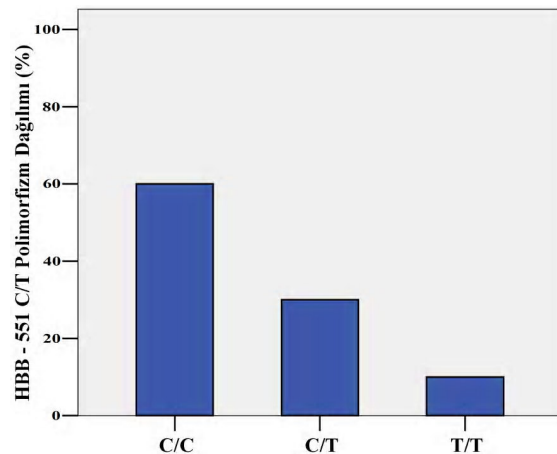
Şekil 4.23.Elit Milli Erkek Gurup HBB Geni Polimorfizm Değerleri



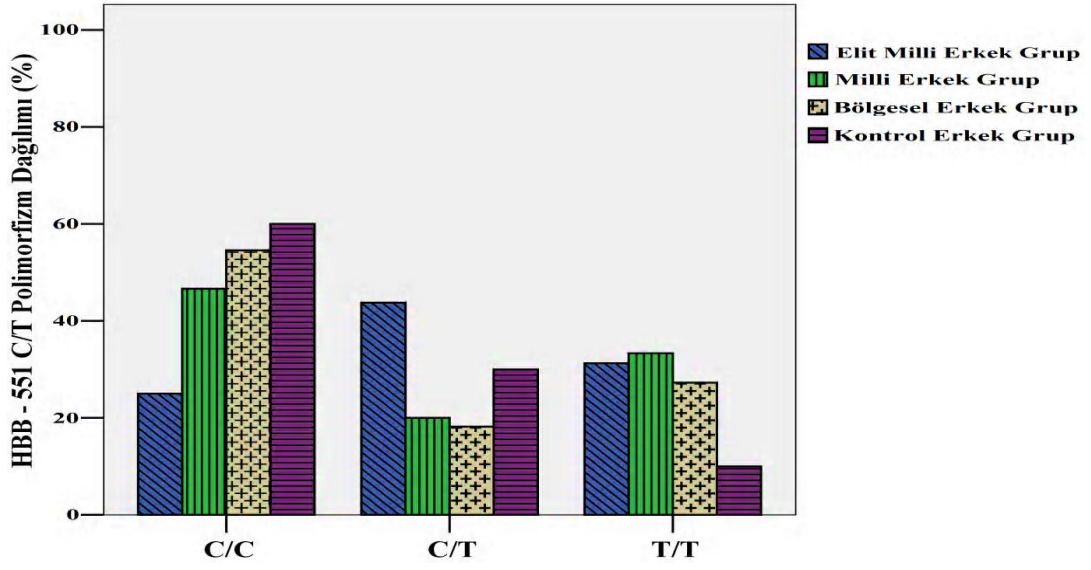
Şekil 4.24. Milli Erkek Gurup HBB Geni Polimorfizm Değerleri



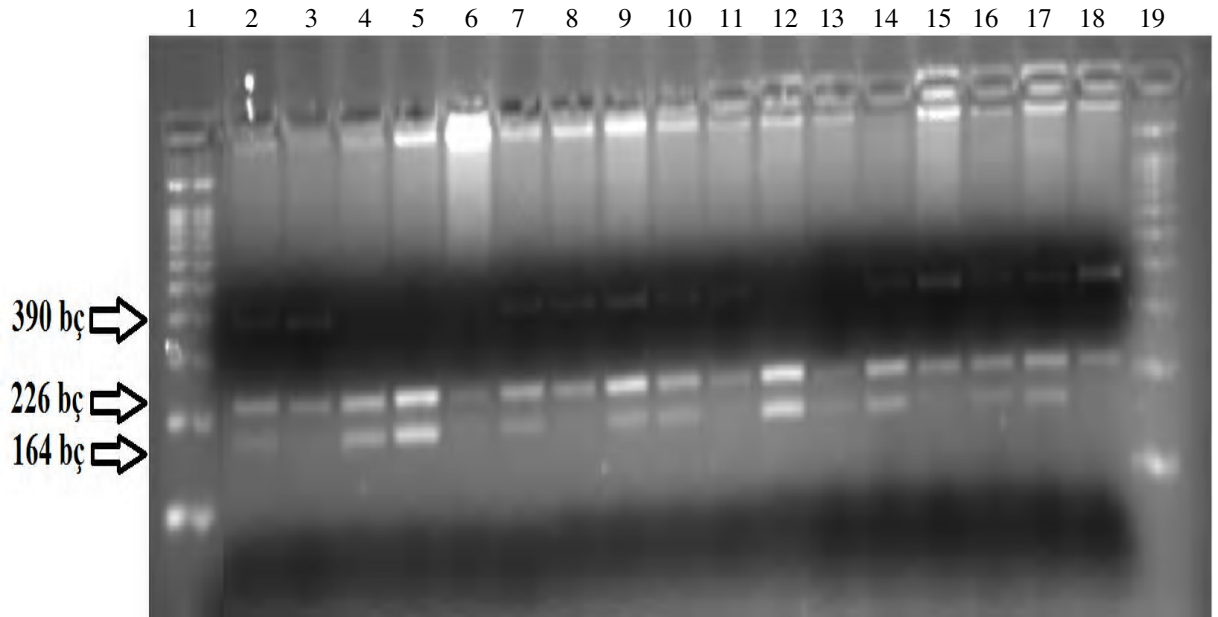
Şekil 4.25.Bölgesel Erkek Gurup HBB Geni Polimorfizm Değerleri



Şekil 4.26. Kontrol Erkek Gurup HBB Geni Polimorfizm Değerleri



Şekil 4.27. Erkek Gurupların HBB Geni Polimorfizm Değerleri



Şekil 4.28. HBB geni -551(C/T) polimorfizmi agaroz jel görüntüsü (Sıra 1, 19 boyut markırı, sıra 3,8, 11, 15, 18 normal (C/C), sıra 2, 6, 7, 9, 10, 14, 16, 17 heterozigot (C/T), sıra 4, 5, 12, 13 mutant (T/T))

Tablo 4.12. Erkek Gurupların HBB Geni Polimorfizm Değerlerinin Karşılaştırılması

Guruplar	Genotip	Gözlenen	Beklenen	Fark	χ^2	p
Elit Milli Erkek Gurup (n = 16)	C/C	4	5,3	-1,3	0,87	0,64
	C/T	7	5,3	1,7		
	T/T	5	5,3	-0,3		
Milli Erkek Gurup (n = 15)	C/C	7	5	2	1,6	0,44
	C/T	3	5	-2		
	T/T	5	5	0		
Bölgesel Erkek Gurup (n = 11)	C/C	6	3,7	2,3	2,36	0,30
	C/T	2	3,7	-1,7		
	T/T	3	3,7	-0,7		
Kontrol Erkek Gurup (n = 10)	C/C	6	3,3	2,7	3,8	0,15
	C/T	3	3,3	-0,3		
	T/T	1	3,3	-2,3		

Tablo 4.12’de sunulan Erkek Gurupların HBB Geni ki-kare test sonuçlarına göre, guruplarda gözlenen değerlerin beklenen değerlerden anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edildi ($p > 0,05$).

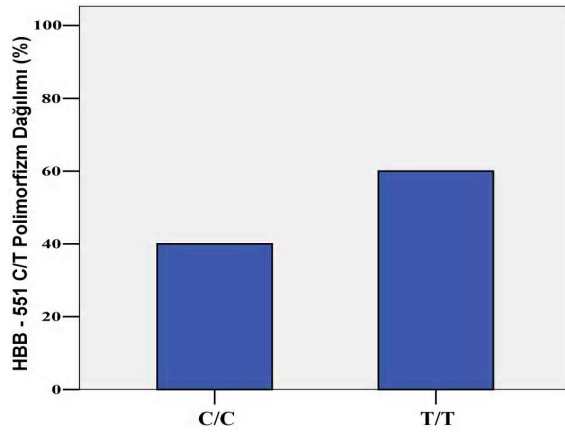
4.2.6. Bayan Guruplar HBB Geni -551 C/T Polimorfizm Bulguları

Bayan gönüllü gurupların HBB geni polimorfizm sonuçları Tablo 4.13’de sunulmuştur. Tablo 4.13’deki sonuçlar incelendiğinde Elit Milli Bayan grubunda C/T genotipi hiç gözlenmezken, T/T genotipinin baskın olduğu görülmektedir. Bununla birlikte Kontrol Bayan Grubunda C/C genotipinin baskın olduğu görülmektedir.

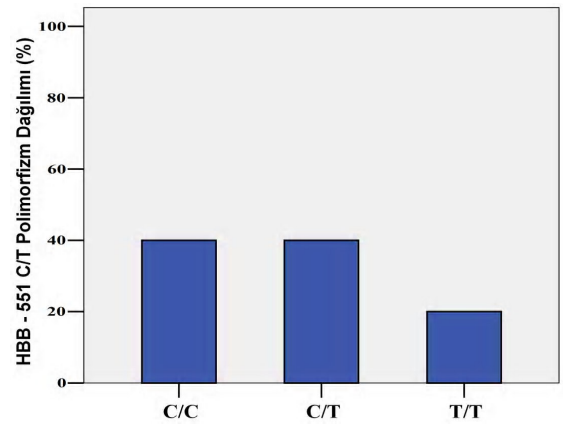
Tablo 4.13. Bayan Gurupların HBB Geni Polimorfizm Değerleri

Guruplar	C/C		C/T		T/T		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Elit Milli Bayan Gurup	4	40	-	-	6	60	10	100
Milli Bayan Gurup	4	40	4	40	2	20	10	100
Bölgesel Bayan Gurup	3	33,3	3	33,3	3	33,3	9	100
Kontrol Bayan Gurup	5	50	3	30	2	20	10	100

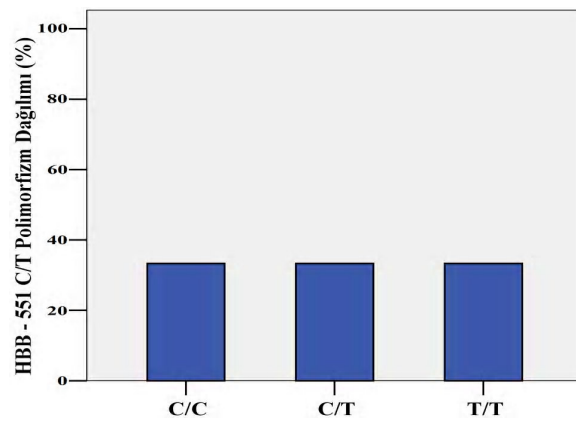
Tablo 4.13'e göre üst düzey bayan kayak sporcularından oluşan Elit Milli Bayan Grubunda % 40 oranında C/C genotip 4 gönüllüde, % 60 oranında T/T genotip 6 gönüllüde bulunurken, C/T genotip bu gruptaki hiçbir gönüllüde tespit edilmedi. Milli Bayan Gurupta ise, % 40 oranında C/C genotip 4 gönüllüde, % 40 oranında C/T genotip 4 gönüllüde, % 20 oranında T/T genotip 2 gönüllüde bulundu. Bölgesel Bayan Gurupta % 33,3 oranında C/C genotip 3 gönüllüde, % 33,3 oranında C/T genotip 3 gönüllüde, % 33,3 oranında T/T genotip 3 gönüllüde tespit edildi. Kontrol Bayan Gurupta ise % 50 oranında C/C genotip 5 gönüllüde, % 30 oranında C/T genotip 3 gönüllüde ve % 20 oranında T/T genotip 2 gönüllüde bulundu.



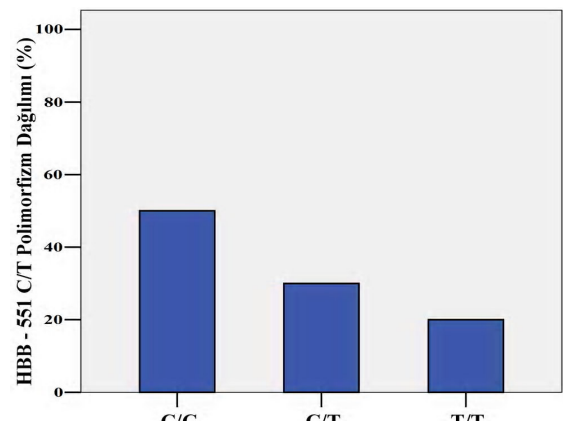
Şekil 4.29. Elit Milli Bayan Gurup HBB Geni Polimorfizm Değerleri



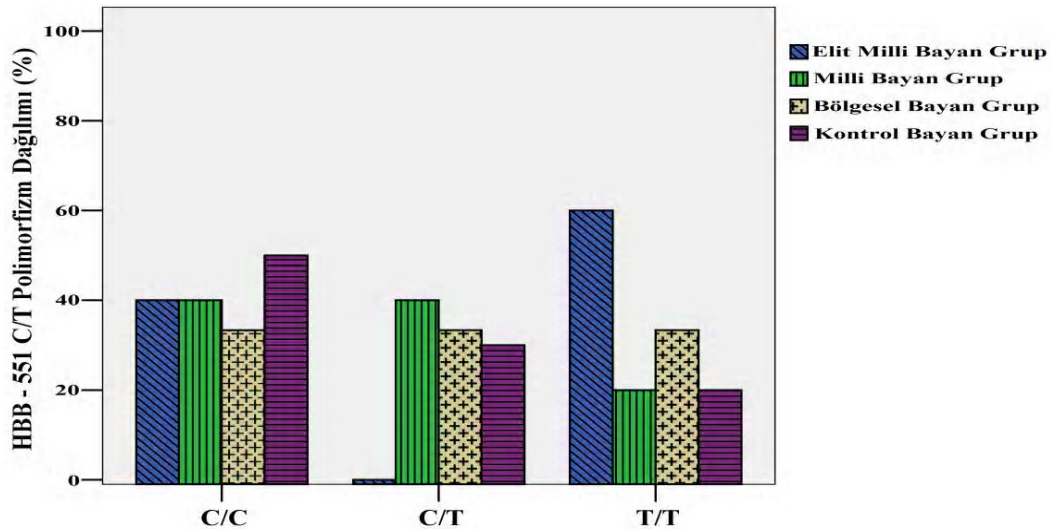
Şekil 4.30. Milli Bayan Gurup HBB Geni Polimorfizm Değerleri



Şekil 4.31. Bölgesel Bayan Gurup HBB Geni Polimorfizm Değerleri



Şekil 4.32. Kontrol Bayan Gurup HBB Geni Polimorfizm Değerleri



Şekil 4.33. Bayan Gurupların HBB Geni Polimorfizm Değerleri

Tablo 4.14. Bayan Gurupların HBB Geni Polimorfizm Değerlerinin Karşılaştırılması

Guruplar	Genotip	Gözlenen	Beklenen	Fark	χ^2	p
Elit Milli Bayan Gurup (n = 10)	C/C	4	3,3	0,7	5,6	0,06
	C/T	0	3,3	-3,3		
	T/T	6	3,3	2,7		
Milli Bayan Gurup (n = 10)	C/C	4	3,3	0,7	0,8	0,67
	C/T	4	3,3	0,7		
	T/T	2	3,3	-1,3		
Bölgesel Bayan Gurup (n = 9)	C/C	3	3	0	0	1
	C/T	3	3	0		
	T/T	3	3	0		
Kontrol Bayan Gurup (n = 10)	C/C	5	3,3	1,7	1,4	0,49
	C/T	3	3,3	-0,3		
	T/T	2	3,3	-1,3		

Tablo 4.14’de sunulan HBB geni bayan gurupların ki-kare test sonuçlarına göre, guruplar arasında gözlenen değerlerin beklenen değerlerden anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edildi ($p > 0,05$).

4.3. EKSPRESYON BULGULARI

4.3.1. ACE Geni Ekspresyon Bulguları

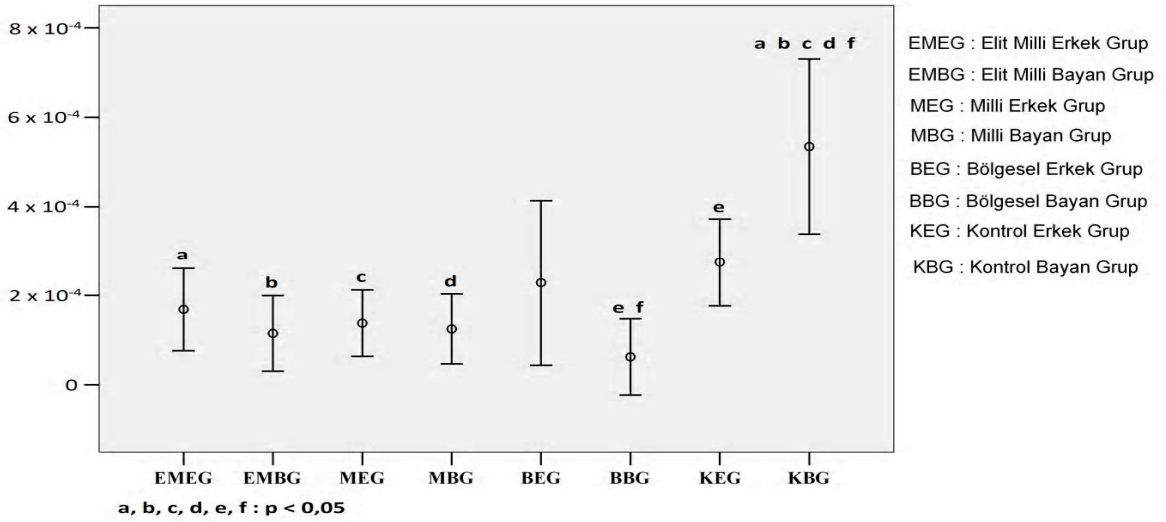
Tablo 4.15’de tüm gönüllü grupların ACE Geni Ekspresyon sonuçlarının ortalama ve standart sapma değerleri ile gruplar arasındaki farklılıkları tespit etmek için uygulanan varyans analizi sonuçları sunulmuştur.

Tablo 4.15. Gönüllü Grupların ACE Gen Ekspresyonu Değerlerinin Karşılaştırılması

Guruplar	n	$\bar{x} \pm SD$ (x 10 ⁻⁵)	Min. (x 10 ⁻⁵)	Maks. (x 10 ⁻⁵)	Sıra Ort.	χ^2	df	p
Elit Milli Erkek Gurup	16	16,9 ±17,3	0,0162	56,6	42,06	26,696	7	0,000*
Elit Milli Bayan Gurup	10	11,5 ±11,8	1,14	32,9	37,3			
Milli Erkek Gurup	15	13,8 ±13,4	0,435	45,8	42,2			
Milli Bayan Gurup	10	12,5 ±10,9	2,3	31	40,1			
Bölgesel Erkek Gurup	11	22,9 ±27,6	0,287	87,8	44,55			
Bölgesel Bayan Gurup	9	6,26 ±11,1	0,049	35,4	24,33			
Kontrol Erkek Gurup	10	27,5 ±13,7	7,13	50,3	61,4			
Kontrol Bayan Gurup	10	53,5 ±27,4	13,9	103	78,3			

*p < 0,001

Tablo 4.15’de verilen Kruskal-Walis Varyans analizi sonucuna göre gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu gözlemlendi ($\chi^2 = 26,696$; p < 0,001). Anlamlı farklılığın hangi guruplardan kaynaklandığının tespiti ise çoklu karşılaştırmalar uygulanarak belirlendi ve sonuçları Tablo 4.16’da sunuldu.



Şekil 4.34. Gönüllü Gurupların ACE Geni Ekspresyon Değerleri ($\bar{X} \pm SD$)

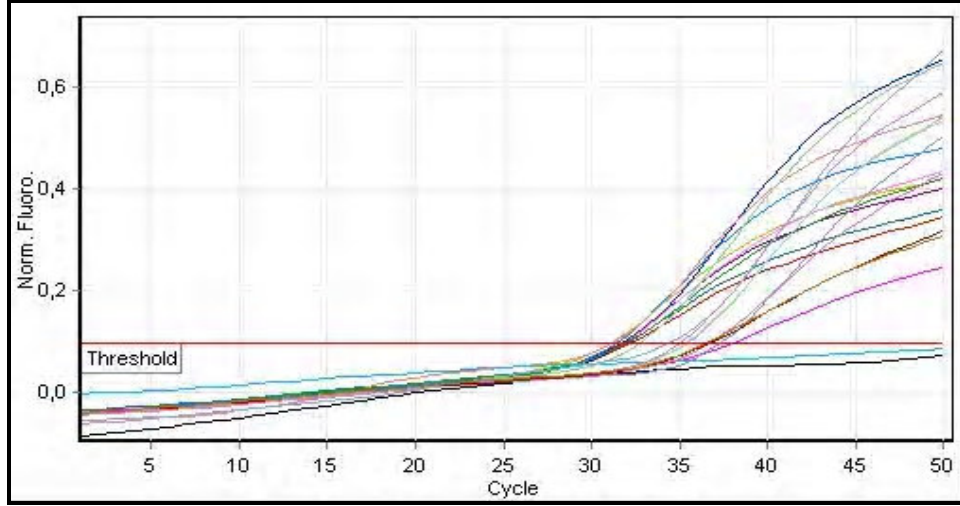
Tablo 4.16. Gönüllü Gurupların ACE Gen Ekspresyonu Çoklu Karşılaştırma Sonuçları

	EMBG		MEG		MBG		BEG		BBG		KEG		KBG	
	U	P	U	P	U	P	U	P	U	P	U	P	U	P
EMEG	72	0,673	117	0,906	76	0,833	80	0,693	50	0,213	48	0,092	20	0,002 ^a
EMBG	-	-	60	0,405	44	0,649	50	0,724	24	0,086	20	0,023	6	0,001 ^b
MEG	-	-	-	-	72	0,868	76	0,736	27	0,016	35	0,026	9	0,000 ^c
MBG	-	-	-	-	-	-	52	0,832	28	0,164	24	0,049	4	0,000 ^d
BEG	-	-	-	-	-	-	-	-	35	0,270	36	0,181	21	0,017
BBG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	0,002 ^e	3	0,001 ^f
KEG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	19	0,019

p < 0,0062

a:EMEG ile KBG arasındaki anlamlı farklılık, b:EMBG ile KBG arasındaki anlamlı farklılık, c: MEG ile KBG arasındaki anlamlı farklılık, d:MBG ile KBG arasındaki anlamlı farklılık, e: BBG ile KEG arasındaki anlamlı farklılık, f: BBG ile KBG arasındaki anlamlı farklılık

Tablo 4.16’da sunulan çoklu karşılaştırma testi sonuçlarına göre Kontrol Erkek Grubunun Bölgesel Bayan Guruptan, Kontrol Bayan Grubunun ise Elit Milli Erkek Gurup, Elit Milli Bayan Gurup, Milli Erkek Gurup, Milli Bayan Gurup ve Bölgesel Bayan Guruptan anlamlı bir farklılık gösterdiği (p < 0,0062) tespit edildi.



Şekil 4.35. ACE Geni Ekspresyonu Real Time PCR Görüntüsü

4.3.2. NOS3 Geni Ekspresyon Bulguları

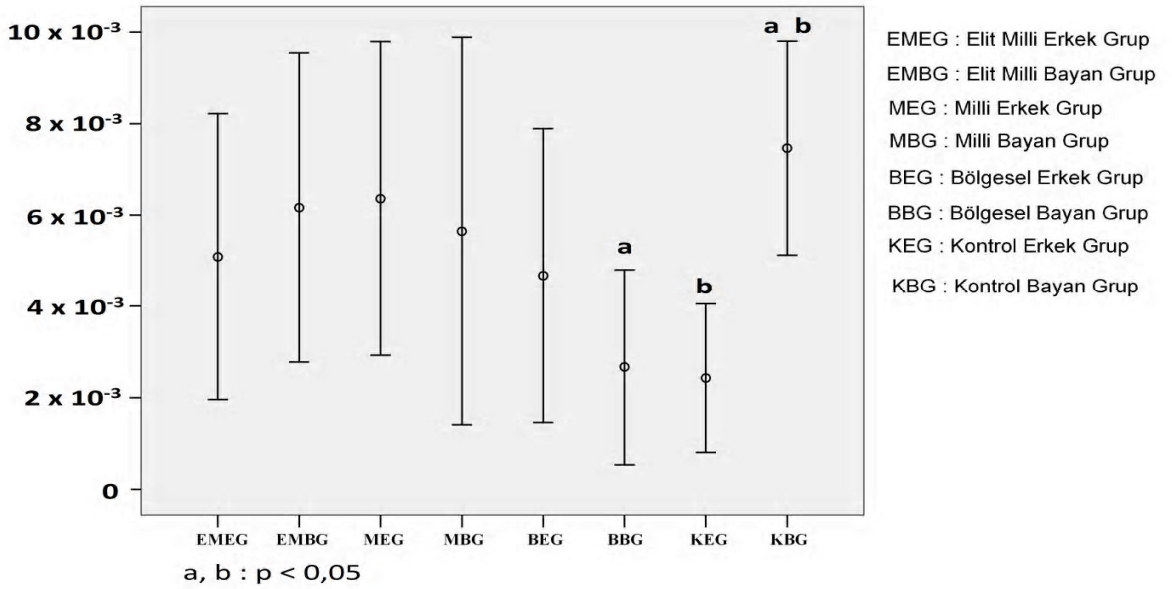
Tablo 4.17’de tüm gönüllü grupların NOS3 Geni Ekspresyon sonuçlarının ortalama ve standart sapma değerleri ile gruplar arasındaki farklılıkları tespit etmek için uygulanan varyans analizi sonuçları sunulmuştur.

Tablo 4.17. Gönüllü Grupların NOS3 Gen Ekspresyonu Değerlerinin Karşılaştırılması

Guruplar	n	$\bar{X} \pm SD$ (x 10 ⁻³)	Min. (x 10 ⁻³)	Maks. (x 10 ⁻³)	Sıra Ort.	χ^2	df	p
Elit Milli Erkek Gurup	16	5,09 ± 5,88	0,608	23,5	42,94	17,627	7	0,014*
Elit Milli Bayan Gurup	10	6,16 ± 4,73	2,39	14,7	55,5			
Milli Erkek Gurup	15	6,36 ± 6,20	0,956	25,3	53,27			
Milli Bayan Gurup	10	5,65 ± 5,92	1,11	16,5	47,3			
Bölgesel Erkek Gurup	11	4,68 ± 4,79	0,0672	15,9	41,91			
Bölgesel Bayan Gurup	9	2,67 ± 2,77	0,297	8,38	29			
Kontrol Erkek Gurup	10	2,43 ± 2,27	0,57	7,48	28			
Kontrol Bayan Gurup	10	7,46 ± 3,27	2,71	14,3	67			

*p < 0,05

Tablo 4.17’de verilen Kruskal-Walis Varyans analizi sonucuna göre gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu gözlemlendi ($\chi^2 = 17,627$; $p < 0,05$). Anlamlı farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığının tespiti ise çoklu karşılaştırmalar uygulanarak belirlendi ve sonuçları Tablo 4.18’de sunuldu.



Şekil 4.36. Gönüllü Grupların NOS3 Geni Ekspresyon Değerleri ($\bar{X} \pm SD$)

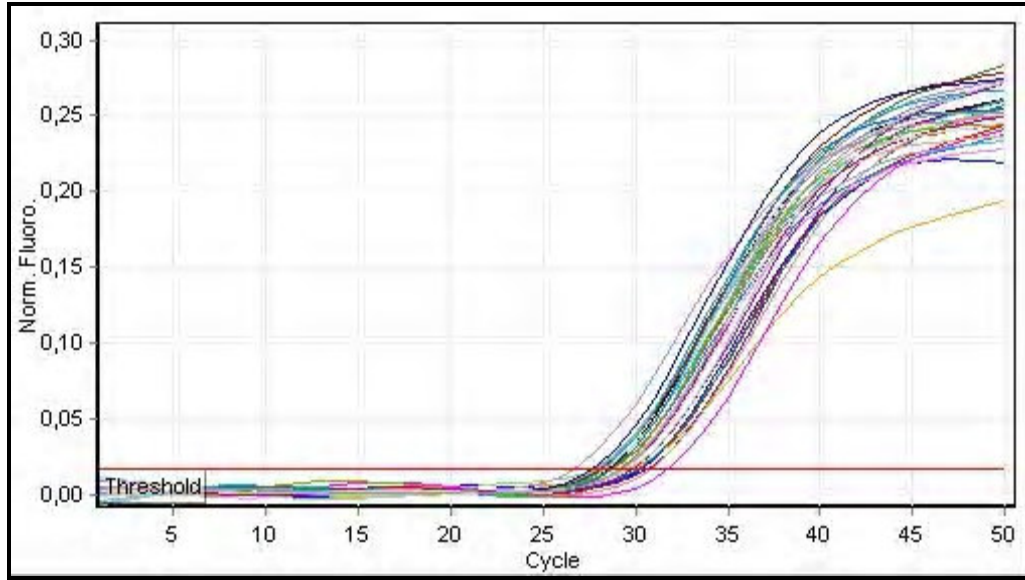
Tablo 4.18. Gönüllü Grupların NOS3 Gen Ekspresyonu Çoklu Karşılaştırma Sonuçları

	EMBG		MEG		MBG		BEG		BBG		KEG		KBG	
	U	P	U	P	U	P	U	P	U	P	U	P	U	P
EMEG	54	0,170	94	0,304	70	0,598	85	0,882	49	0,193	51	0,126	38	0,027
EMBG	-	-	74	0,956	40	0,448	40	0,290	16	0,018	16	0,010	32	0,173
MEG	-	-	-	-	62	0,470	63	0,311	33	0,039	36	0,030	51	0,183
MBG	-	-	-	-	-	-	48	0,621	26	0,120	28	0,096	28	0,096
BEG	-	-	-	-	-	-	-	-	36	0,305	41	0,324	27	0,049
BBG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	44	0,935	10	0,004 ^a
KEG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9	0,002 ^b

$p < 0,0062$

a: BBG ile KBG arasındaki anlamlı farklılık, b: KEG ile KBG arasındaki anlamlı farklılık

Tablo 4.18’de sunulan çoklu karşılaştırma testi sonuçlarına göre Bölgesel Bayan Gurup ile Kontrol Bayan Gurup ve Kontrol Erkek Gurup ile Kontrol Bayan Gurup arasında anlamlı bir farklılık olduğu ($p < 0,0062$) tespit edildi.



Şekil 4.37. NOS3 Geni Ekspresyonu Real Time PCR Görüntüsü

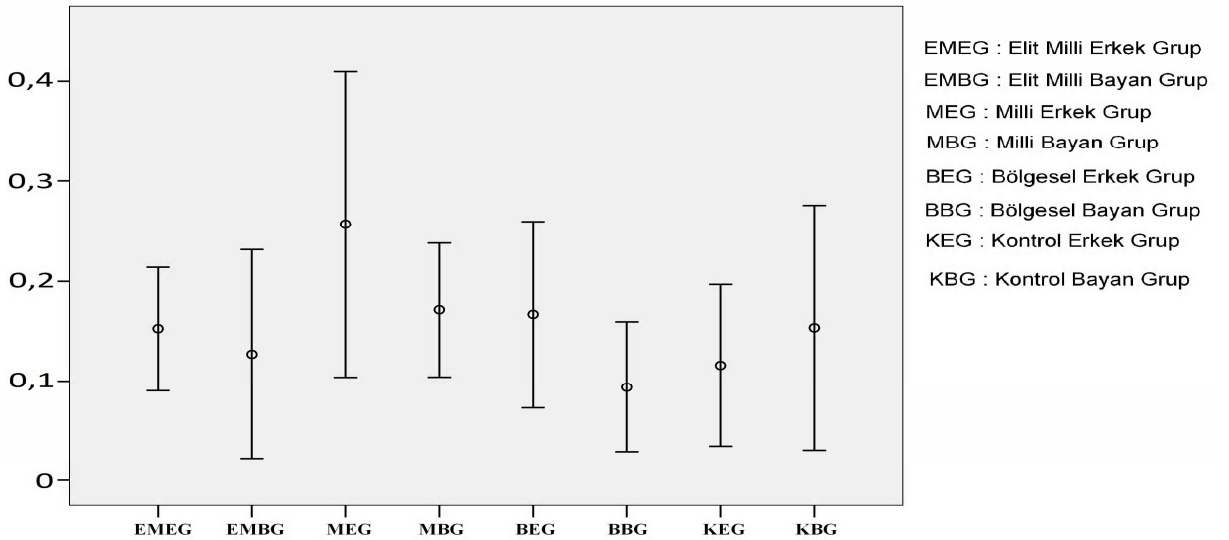
4.3.3. HBB Geni Ekspresyon Bulguları

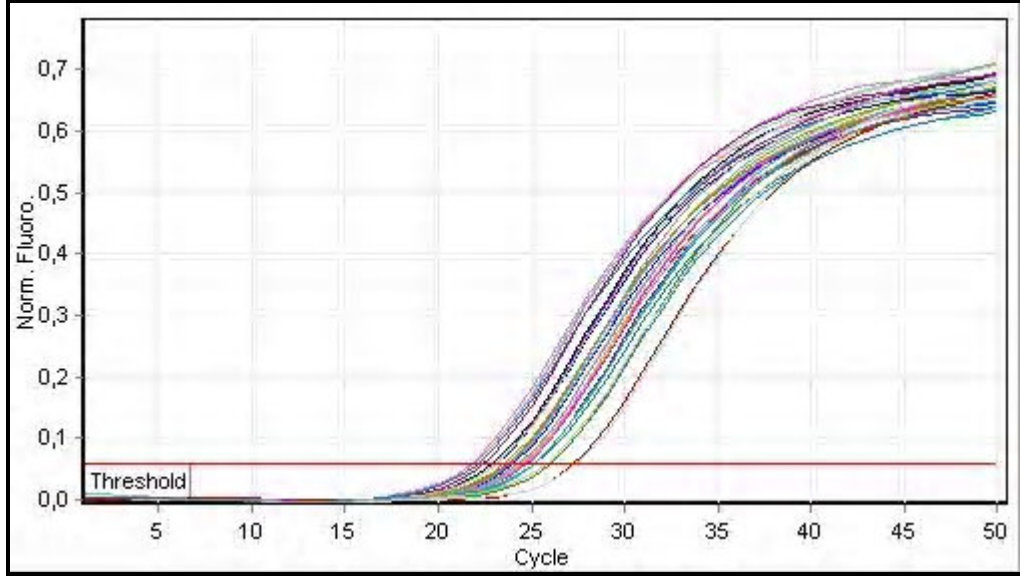
Tablo 4.19’da tüm gönüllü gurupların HBB Geni Ekspresyon sonuçlarının ortalama ve standart sapma değerleri ile guruplar arasındaki farklılıkları tespit etmek için uygulanan varyans analizi sonuçları sunulmuştur.

Tablo 4.19. Gönüllü Gurupların HBB Gen Ekspresyonu Değerlerinin Karşılaştırılması

Guruplar	n	$\bar{X} \pm SD$ (x 10 ⁻²)	Min. (x 10 ⁻²)	Maks. (x 10 ⁻²)	Sıra Ort.	χ^2	df	p
Elit Milli Erkek Gurup	16	15,2 ±11,6	2,58	36,8	48,88	6,549	7	0,477
Elit Milli Bayan Gurup	10	12,7 ±14,6	1,65	38,3	35,9			
Milli Erkek Gurup	15	25,7 ±27,6	2,43	84	54,4			
Milli Bayan Gurup	10	17,1 ±9,36	2,6	27,3	54,5			
Bölgesel Erkek Gurup	11	16,6 ±13,8	1,05	42,2	48,27			
Bölgesel Bayan Gurup	9	9,40 ±8,46	2,09	24,8	34,78			
Kontrol Erkek Gurup	10	11,6 ±11,4	0,459	40,4	39,5			
Kontrol Bayan Gurup	10	15,3 ±17,1	3,85	57,5	44,5			

Tablo 4.19’da sunulan Kruskal-Walis Varyans analizi sonucuna göre guruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi ($\chi^2=6,549$; $p > 0,05$).

**Şekil 4.38.** Gönüllü Gurupların HBB Geni Ekspresyon Değerleri ($\bar{X} \pm SD$)



Şekil 4.39. HBB Gen Ekspresyonu Real Time PCR Görüntüsü

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Atletik performansın niteliği ve kökeni tartışılırken “Şampiyon doğulur mu, yoksa şampiyon olunur mu? ” sorusu ön plana çıkmaktadır. Atletik performansın üst limitlerine ulaşmayı sağladığı düşünölen ve fonksiyonları itibariyle son derece önemli mekanizmaları kontrol eden genetik materyalin üç genini bu çalışma ile gündeme taşımaya düşünerek konuyla ilgili camianın bilgisine sunmayı amaçladık. Çalışmamızda yer alan ACE, NOS3, HBB genlerinin polimorfizm ve ekspresyon kabiliyetlerini tartışarak bilginize sunmaya çalışacağız.

ACE I/D Polimorfizmi

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi kardiyovasköler dinamiğin regölasyonu açısından oldukça önemlidir. Renin, anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e (Ang I) çevirir. Ang I ise ACE tarafından anjiyotensin II'ye dönüştürölür. Ang II ise birincil olarak vazokonstriksiyon fonksiyonu, ikincil olarak ise adrenal aldosteron salınımı ile tuz ve su geri emilimi aracılığıyla kan basıncını arttırır. Ang II aynı zamanda kalp, böbrekler, beyin ve kas dokularında lokal olarak da sentezlenmektedir (234). ACE aktivitesinin artması hipertensif cevapları arttırır ve hipotensif cevapları azaltır (178). Yüksek ACE aktivitesi Ang II üretiminin fazla olmasına neden olacağından dolayı şiddetli

vazokonstriksiyon gerçekleşerek doku kanlanması azalır (235). ACE bu özellikleri ile kardiyovasküler performansta oldukça önemli bir rol oynamaktadır.

Literatürde ACE geni ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde, I-alel (dolaşımdaki düşük ACE aktivitesi ile ilgili) ve üst düzeyde dayanıklılık performansı arasında ilişki olduğu, D-alel (dolaşımdaki yüksek ACE aktivitesi) ile güce yönelik performans arasında ilişki olduğu rapor edilmiştir (179). ACE aktivitesi, D/D genotipli kişilerde tutarlı bir şekilde en yüksek seviyede, I/D genotipli kişilerde orta düzeyde ve I/I genotipli kişilerde ise en düşük seviyededir (179). ACE DD genotipli kişilerde artan vazokonstriksiyon nedeniyle kas dokusuna yeterince kan akımının sağlanamayacağı, bununda bu kişilerde MaksVO₂ gelişiminin ve dayanıklılık performansının düşük olacağı belirtilmektedir (235).

Bununla birlikte, alp kayakçıları, yüksek oranda kuvvetli kas kasılmalarını, yüksek irtifayı içeren hipobarik hipoksi, soğuk vb, gibi ekstrem çevresel koşullarda antrenman yapmakta ve yarışmaktadırlar (138). Alp kayakçılarının enerji gereksinimleri konusunda literatürde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Örneğin Tesch (146) maksimal aerobik gücün ya da aerobik kapasitenin alp disiplini yarışmalarında başarı için belirleyici olamayacağını bildirmektedir. White ve Johnson (150) anaerobik gücün önemli olmasına rağmen sporcuları çeşitli kategorilere ayırmada bir öneminin olmadığını bildirmektedir. Bu çalışmaların aksine, dünya çapında baskın olan Avusturya Milli Takımı üzerine yakın zamanda yapılan bir çalışma, aerobik gücün uluslar arası kayak başarısıyla kuvvetli bir ilişkisi olduğunu rapor etmiştir (137). Bununla birlikte, aerobik enerji katkısının kayak yarışı için önemli olup olmadığı ya da bazı ulusların uyguladığı geniş çaplı antrenman yükünün bir sonucu olup olmadığı açık ve net değildir (137, 146). Alp yarışmaları 45 sn ile 2,5 dk arasında sonlanmaktadır. Bu yüzden enerji gereksinimi hem aerobik hem de anaerobik metabolizmadan sağlanmaktadır (137). Birçok alp disiplini yarışı 10.000 feet ve üzeri yükseklikte gerçekleştirildiğinden dolayı aerobik gücün yeterli bir düzeyde olması gereklidir (138). Ayrıca yüksek aerobik uyum, sürekli olarak gerçekleştirilen anaerobik egzersizlerden kaynaklanan yorgunlukla başa çıkmaya yardımcı olmaktadır (138). Genel olarak elit kayakçıların orta dereceden yüksek dereceye kadar aerobik ve çok yüksek düzeyde anaerobik güce gereksinim duydukları belirtilmektedir (140).

ACE D aleli sol ventrikül büyümesi ile de ilişkilendirilmiştir (52, 53, 186). ACE genotipleri, insan iskelet kası büyümesini de etkileyebilmektedir (236). Quadriseps kas kuvvetinin D aleliyle ilişkili olduğu bildirilmiş (237) ve egzersizle gerçekleşen quadriseps kas gücündeki artışın, genç yetişkin erkeklerde D alele bağlı görüldüğü rapor edilmiştir (192). Williams ve arkadaşları 81 genç beyaz erkekte 8 haftalık kuvvet antrenman programı uygulayarak ACE I/D genotipi ve quadriceps kas gücü arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Bu çalışmada I-allel polimorfizmi taşıyanların D-allel taşıyanlara oranla daha düşük kuvvet değerlerine sahip oldukları rapor edilmiştir (238). Bununla birlikte, alp kayakçılarının önemli düzeyde bacak kuvvetine sahip oldukları bildirilmektedir (167). Neumayr ve arkadaşları Avusturya erkek World Cup kayakçılarının diz ekstansiyon pik tork değerlerini 334 ± 43 Nm diz fleksiyon pik torque değerlerini ise 187 ± 21 Nm olarak bildirmişlerdir (137). Bir başka çalışmada İsveçli erkek alp kayakçılarının diz ekstansiyon pik torque değerleri 434 Nm olarak rapor edilmiştir (239).

Yapmış olduğumuz bu çalışmada ACE geni polimorfizm sonuçları, üst düzey erkek kayak sporcularından oluşan Elit Milli Erkek Grubunda I/I genotipi % 6,3 oranında, I/D genotipi % 31,3 oranında ve D/D genotipi % 62,5 oranında olduğu tespit edildi. Milli Erkek Grupta ise, I/I genotipi ve I/D genotipi % 26,7 oranında, D/D genotipi ise % 46,7 oranında bulundu. Bölgesel Erkek Grupta I/I genotipi % 27,3 oranında, I/D genotipi ve D/D genotipi %36,4 oranında tespit edildi. Kontrol Erkek Grupta ise I/I genotipi ve D/D genotipi % 40 oranında bulunurken I/D genotipi %20 oranında olduğu tespit edildi. Yapılan istatistiksel değerlendirmelere göre, Elit Milli Erkek Grupta D/D genotipinin diğer genotiplere göre anlamlı bir şekilde daha yüksek oranda olduğu ($\chi^2 = 7,62$, $p < 0,05$), diğer gruplarda ise genotiplerin farklılık göstermediği tespit edildi ($p > 0,05$).

Çalışmamızda gözlenen Elit Milli Erkek Grubu lehine D/D genotipinin anlamlı farklılık göstermesi, ACE D/D genotipinin fonksiyonlarını ve Alp Kayakçılarının fizyolojik gereksinimlerini yansıtmaktadır. Bununla birlikte, Milli Erkek Grup ve Bölgesel Erkek Grupta istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemesine rağmen, D/D genotipi oranının daha fazla olduğu gözlenmektedir. Literatürde Alp Disiplini Kayak sporu ile ilgili hiçbir genotip çalışması bulunmaması konuyu tartışmamıza fırsat vermemektedir. Ancak, kuvvet gereksinimi daha yüksek olan spor branşlarıyla ilgili çalışmalar incelendiğinde çalışmamızda elde edilen sonuçlarla benzerlikler bulunmaktadır. Elit

düzyeyde olmayan bayan beyaz atletlerde 6 haftalık antrenman programı sonucunda D/D genotipine sahip olanların kısa süreli, yüksek şiddetli aktivitelere performanslarının daha avantajlı bir şekilde yüksek olduğu, bununla birlikte aynı çalışmada, I/I genotipine sahip olanların orta süreli aerobik dayanıklılık performansının daha fazla geliştiği rapor edilmiştir (191). Beyaz ırka mensup güreşçilerde yapılan bir çalışmada D/D genotipi taşıyanların I/I genotipi taşıyanlara oranla daha düşük MaksVO₂ seviyelerine sahip oldukları rapor edilmiştir (8). Williams ve arkadaşları 81 beyaz erkek ile yapmış oldukları çalışmada ACE I/I homozigotluların izometrik kuvvetlerinin anlamlı bir şekilde daha düşük olduğunu (238), yine Hopkinson ve arkadaşları (237) ACE D alel taşıyıcılarının I/I homozigotlularla karşılaştırıldığında daha yüksek düzeyde maksimal diz ekstensör kuvvetine sahip olduklarını bildirmişlerdir. Literatürde ACE I/D polimorfizmi ile gerek dayanıklılık performansı gerekse güç, kuvvet performansı arasında ilişki olmayan çalışmalar da bulunmaktadır. Farklı spor branşlarından oluşan 139 Koreli erkek atlet ve 163 kontrol grubu ile yapılan çalışmada ACE I/D polimorfizm dağılımı arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (240). Moran ve arkadaşları (188) çalışmaya katılan Yunanlı genç erkek gönüllülerde, dikey sıçrama ve el kavrama kuvveti ile ACE I/D polimorfizm arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Cerit yapmış olduğu çalışmada, Myerson ve arkadaşlarının 19 spor branşından toplam 404 gönüllü ile yapmış oldukları çalışmada ACE I/D polimorfizmi ile dayanıklılık performansları arasında anlamlı bir ilişki bulamadıklarını rapor etmiştir (235). Yukarıda belirtilen bu çalışmalarda ACE I/D polimorfizmi ile performans arasında ilişki bulunamamasının nedeni gönüllü grupların heterojen olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda Elit Milli Bayan Grubunda ACE I/I genotipi hiç gözlenmezken, I/D genotipi % 60 oranında, D/D genotipi % 40 oranında tespit edildi. Milli Bayan Grupta ise yine I/I genotipi hiç gözlenmezken, I/D genotipi %20 oranında, D/D genotipi % 80 oranında bulundu. Bölgesel Bayan Grupta I/I genotipi %22,2 oranında, I/D genotipi %33,3 oranında, D/D genotipi % 44,4 oranında tespit edildi. Kontrol Bayan Grupta ise I/I genotipi % 10 oranında, I/D genotipi % 40 oranında ve DD genotipi % 50 oranında bulundu. Uygulanan istatistiksel değerlendirmelere göre, Milli Bayan Grubunda D/D genotipinin diğer genotiplere oranla anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu ($\chi^2 = 10,4$, $p < 0,05$), diğer gruplarda ise genotiplerin anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edildi ($p > 0,05$).

En üst düzey bayan grubundan oluşan Elit Milli Bayan Grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemesine rağmen, I/I genotipin hiç bulunmaması ve en yüksek oranda I/D genotipin bulunması bu grubun ACE aktivitesinin orta düzeyde olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, Milli Bayan Grupta ise yine I/I genotip hiç gözlenmezken D/D genotipinin istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla bulunması, bu grubun güç ve kuvvet performanslarının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Elde edilen bu sonuçlar alp kayakçılarının enerji gereksinimleri ile ilgili önemli oranda aerobik ama daha baskın olarak anaerobik güce gereksinim duydukları belirtilen çalışmaları desteklemektedir. Kayak antrenmanı ve yarışması süresince enerji ihtiyacının önemli bir kısmı anaerobik yoldan sağlanmasına rağmen aerobik kapasiteye de önemli oranda ihtiyaç duyulmaktadır (137). Bununla birlikte her bir iniş arasında kısa sürede ve etkili bir toparlanma sağlanabilmesi ve uzun süren yarışma sezonunun üstesinden gelebilmek için aerobik kapasite önem kazanmaktadır (137). Kayak performansları daha düşük seviyede olan Bölgesel Bayan Grupta ve Kontrol Bayan Grubunda ise genotipler arasında anlamlı bir farklılık bulunmaması, ACE I/D ve D/D genotipinin alp kayağı performansı için önemli olduğunu göstermektedir.

Gerek erkek gerekse bayan gönüllü gruplarda elde edilen sonuçlara bakıldığında, ACE I/D ve özellikle D/D genotiplerine sahip olan sporcuların daha iyi kayak performansına sahip oldukları görülmektedir. Bununla birlikte, elde edilen bu sonuçlar alp kayağının orta dereceden yüksek dereceye kadar aerobik ama daha yüksek düzeyde anaerobik güce gereksinim duyduğunu bildiren çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

NOS3 -786 T/C Polimorfizmi

Egzersize uyum gösterebilme yeteneği bakımından vasküler sistemin regülasyonunun oldukça önemli rolü bulunmaktadır. Birkaç ay düzenli antrenman yapıldığında, kan damarları egzersiz esnasında daha rahat gevşer ve kaslara daha fazla kan akışı sağlar. Hızlı kan akışı kas liflerine daha fazla oksijen taşır. Bu damar genişlemesi damar endotelinden salınan nitrik oksit (NO) tarafından düzenlenir (235). Nitrik oksit güçlü bir vazodilatördür ve bazal vasküler tonusun düzenlenmesinde anahtar bir rol oynamaktadır (86). NO'in aktif olarak çalışan kaslarda vazodilatasyon ve doku perfüzyonunu düzenlemesinin yanı sıra, miyokardiyal onarım ve rejenerasyonda da önemli bir rolü bulunmaktadır. Nitrik oksitin sentezlenmesi, endotelial NO sentaz (eNOS) enzimi tarafından kontrol edilir (200). eNOS (NOS3) kardiyovasküler sistemde damar düz kas

gevşemesi, damar tonusu, trombosit agregasyonunun inhibe edilmesi gibi fizyolojik olaylarda görev almaktadır (201).

Daha önce bahsedildiği gibi elit kayakçıların orta dereceden yüksek dereceye kadar aerobik ve çok yüksek düzeyde anaerobik güce gereksinim duydukları belirtilmektedir (140). Bununla birlikte, Berg ve arkadaşları (166) eksantrik hareketlerin kayak yarışı sırasında çok yaygın olarak kullanıldığını bildirmişlerdir. Kayak sporunda hızlı yön değiştirmeye duyulan ihtiyaçtan dolayı, eksantrik güç ve kuvvette devamlılığın oldukça gelişmiş olması gerekmektedir. Szmedra ve arkadaşları (139) dönüş fazı süresinde daha fazla bir anaerobik yük ortaya çıkaran, anlamlı düzeyde bir intramüsküler basınç artışı belirlemişlerdir. Tüm bu durumlar kas iskemisi, hipoksi, iyon konsantrasyonunun değişmesini içeren metabolik süreçlerle sonuçlanmaktadır (156). Kayak yarışmasında tipik olarak görülen yüksek düzeyde diz fleksiyon derecesi ve kas kasılmalarının sürekli devam etmesi MaksVO₂'nin azalmasına neden olmaktadır. Kan volümünde daha fazla azalma, artmış laktat birikimleri ve orantısız derecede yüksek kalp atım hızı (HR) sonucunda aktif kasın kan perfüzyonunda azalma gerçekleşmektedir. Bundan dolayı, kas iskemisi ve anaerobik metabolizmaya daha fazla bağımlılık da sonuç olarak ortaya çıkmaktadır (172). Kayak sporunun bu doğası gereği aktif kaslara daha fazla oksijen ile substrat taşınması ve üretilen metabolitlerin ortamdaki uzaklaştırılması için damarlarda dilatasyon gerçekleşerek doku perfüzyonunun artması oldukça önem kazanmaktadır. Böylelikle NO üretiminin artması kayak performansını olumlu yönde etkileyebilmektedir. Bununla birlikte kayak aktivitesi süresince, kas kasılmaları nedeniyle gerçekleşen kan akışının azalmasına elit kayakçıların adaptasyon sağlayarak, kan akışlarını artırabilecekleri belirtilmektedir (241). Örneğin, Ferguson yapmış olduğu çalışmada, Ferguson ve Brown'ın kısa dinlenme aralıkları ile yüksek şiddetli izometrik kasılmalar gerçekleştiren elit kaya tırmanışçılarının ön kol kan akış kapasitelerini normal sedanter gönüllülerle karşılaştırıldığında artırdıklarını rapor etmelerini bildirmiştir (241). NO sağlanabilecek olan bu adaptasyonda oldukça etkili olabilir. Ayrıca NO iskelet kasına, insülininden bağımsız, egzersiz kaynaklı glukoz transportuyla da ilişkilendirilmiştir. NOS inhibisyonu egzersiz süresince glikoz transportunu bloklarken, NO donörlerinin iskelet kasına glukoz transportunu artırdığı gösterilmiştir (86). NO bu yönüyle de kayak aktivitesi esnasında enerji üretimine katkıda bulunarak kayak performansına olumlu katkılarda bulunabilir.

NOS3 -786 T/C polimorfizminin T-786→C mutasyonu gen promotor aktivitesinde ve endotelial NO sentezinde anlamlı bir azalmayla sonuçlanmaktadır (200). Mutant (C) aleli ile karşılaştırıldığında, gen promotor aktivitesinde ve endotelial NO sentezinde artışla ilişkilendirilen (242) T aleli, NO'nun neden olduğu vazodilatasyonun kas hipertrofisini uyarması aracılığıyla güç performansında olumlu etkisi olabileceği rapor edilmiştir (200).

Nakayama ve arkadaşları, hem çalışan kaslara sağlanan kan miktarının dayanıklılık performansını sınırlaması hem de NO'nun kan damarları üzerindeki düzenleyici rolünden dolayı, NOS3'ün yüksek dayanıklılık performansını etkileyen bir gen olup olmadığını araştırmışlardır. Ancak, NOS3 -786T/C polimorfizmi ve güç, kuvvet performansı arasında bir ilişki olduğunu bulmuşlardır. Elde ettikleri şaşırtıcı sonuçların nedenini, güç kuvvet sporcularını temsil eden T aleli'nin C aleli ile karşılaştırıldığında NO aktivitesinde daha fazla artışa neden olarak NO'nun kas hipertrofisi üzerinde oynadığı rol ile bağdaştırmışlardır (242).

Gallego ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada NOS3 geni -786T/C polimorfizminin T aleli ile güç odaklı aktiviteler (atlama, sıçrama, sprint) arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. T/T genotipi kontrol ve elit dayanıklılık sporcularından daha fazla güç sporcularını temsil ettiğini rapor etmişlerdir (200).

İspanyol ve İtalyan sporcularla gerçekleştirilen çalışmalarda genin fonksiyonlarında artışa neden olan -786 T aleli ile güç odaklı elit atletik performans arasında ilişki olduğu rapor edilmiştir. Bu bulgular kısmen, NO ve NOS'ın kuvvet odaklı aktivitelerde oldukça önemli bir fenotip olan kas hipertrofisindeki rolü ile açıklanmıştır (243).

NOS3 -786C aleli kardiyovasküler sistemde kan akımındaki azalma, hipertansiyon ve koroner spazm gibi hastalık fenotipleriyle ilişkili olmasına rağmen, sağlıklı insanlarda aerobik egzersize verilen yanıt üzerinde olumlu etkileri olduğu da bildirilmiştir (243). Data ve arkadaşları dayanıklılık antrenmanlarının -786C aleli taşıyan sağlıklı, genç sedanter bayanlarda ön kol vasküler dirençte azalma ve ön kol kan akışında artışa neden olduğunu rapor etmişlerdir (244). Daha yakın zamanda yapılan bir çalışmada Augeri ve arkadaşları orta şiddetli aerobik egzersizden hemen sonra kan basıncında gerçekleşen azalma ile -786C aleli arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir (245).

Eynon ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada elit futbolcuların % 60'ının -786C alel barındırmakta olduğunu ve güç odaklı sporcularla (%30) karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde farklılık gösterdiğini rapor etmişlerdir. Ayrıca, -786 C/C genotipini elit dayanıklılık sporcuları, elit güç sporcuları ve kontrollerle karşılaştırıldığında elit futbolcularla anlamlı bir şekilde ilişkilendirmişlerdir (243).

Literatürde farklı sonuçlar bulunmasına rağmen, genel olarak NOS3 geni T/T genotipinin güç ve kuvvet performansı ile yakından ilişkili olduğu bildirilmektedir (200, 242, 243).

Yapılan bu çalışmada üst düzey kayak sporcularından oluşan Elit Milli Erkek Grubunda T/T genotip % 37,5 oranında, T/C genotip % 50 oranında, C/C genotip % 12,5 oranında olduğu tespit edildi. Milli Erkek Grupta ise, T/T genotip % 40 oranında, T/C genotip % 33,3 oranında, C/C genotip % 26,7 oranında bulundu. Bölgesel erkek Grupta T/T genotip % 36,4 oranında, T/C genotip % 45,5 oranında, C/C genotip % 18,2 oranında tespit edildi. Kontrol Erkek Grupta ise T/T genotip % 40 oranında, T/C genotip % 50 oranında ve C/C genotip % 10 oranında bulundu. Uygulanan istatistiksel değerlendirmelere göre, NOS3 geni genotip oranlarının erkek gruplarda anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edildi ($p > 0,05$). Bununla birlikte istatistiksel olarak anlamlılık göstermemesine rağmen, tüm kayakçı gruplarda, özellikle en üst düzey performansa sahip Elit Milli Erkek Grubunda C/C genotipinin en az oranda olduğu görülmektedir.

Benzer sonuçlar bayan gruplar arasında da bulunmuştur. Elit Milli Bayan Grubunda T/T genotip % 40 oranında, T/C genotip % 40 oranında, C/C genotip % 20 oranında tespit edildi. Milli Bayan Grupta ise, T/T genotip % 20 oranında, T/C genotip % 60 oranında, C/C genotip % 20 oranında bulundu. Bölgesel Bayan Grupta T/T genotip % 33,3 oranında, T/C genotip % 55,6 oranında, C/C genotip % 11,1 oranında tespit edildi. Kontrol Bayan Grupta ise T/T genotip % 40 oranında, T/C genotip % 50 oranında ve C/C genotip % 10 oranında bulundu. Bayan gruplarda NOS3 genotiplerinin anlamlı bir farklılık göstermediği, bununla birlikte erkek gruplardaki sonuçlarla benzer bir şekilde istatistiksel olarak anlamlılık göstermemesine rağmen C/C genotipi oranının en az düzeyde olduğu görülmektedir.

Alp kayağının fizyolojik gereksinimleri göz önüne alındığında T/T genotipinin varlığı ve C/C genotipinin yokluğu kayak performansını olumlu yönde etkiliyor olması

beklenmektedir. Yapmış olduğumuz bu çalışmada gönüllü gruplardaki genotip dağılımları istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi. Ancak yine de tüm gönüllü gruplarda özellikle en üst düzey kayak performansına sahip olan Elit Milli Erkek Grubunda C/C genotipi daha az oranda bulundu. Ayrıca bu çalışmanın farklı etnik kökene sahip elit alp kayakçıları ile gerçekleştirilmesi genetik materyal hakkında daha isabetli değerlendirme yapılabileceğini düşündürmektedir.

HBB -551 C/T Polimorfizmi

Alp kayağında baskın olarak anaerobik özelliklere ihtiyaç duyulmakla birlikte aerobik katkının da oldukça önemli olduğu belirtilmektedir (144, 145). Alp kayakçılarında yüksek aerobik uyum sürekli olarak gerçekleştirilen anaerobik egzersizlerden kaynaklanan yorgunlukla başa çıkmaya yardımcı olmaktadır. Ayrıca, birçok alp disiplini yarışması 10.000 feet ve üzerinde gerçekleştirildiğinden dolayı aerobik gücün yeterli bir düzeyde olması gereklidir (138). Kayak yarışması esnasında aerobik metabolizma, izometrik kasılmaların neden olduğu vasküler oklüzyon ile engellenmektedir (143, 154). Bu oklüzyon, yüksekliğin hipoksik ortamında olduğu gibi artan laktat üretimi oluşturmada ve atletik performansı daha da kötüleştirir. Yüksek aerobik kapasiteye sahip olan alp kayakçılarının yüksek irtifada daha fazla aerobik işe ve daha yüksek düzeyde laktatı tolere etme yeteneklerine sahip oldukları bildirilmiştir (147, 156, 157). İyi düzeydeki aerobik kapasite bacak kaslarında hipobarik hipoksi ve hipotermi'nin neden olduğu periferik sınırlamaları azaltabilir ve böylelikle anaerobik yük azalarak bu çevresel şartlarla başa çıkmaya yardımcı olabilir (147, 156). Verimli bir aerobik sistem, her bir iniş arasındaki toparlanma için ve aynı zamanda da uzun ve yorucu müsabakalar ile kar üstü antrenman sezonlarında devamlılık için temeldir (137). Ayrıca daha fazla aerobik katkının nöromusküler sistemdeki yükü daha fazla azalttığı böylelikle de anaerobik ve kuvvet üretim/antrenmana olan bağımlılığı azalttığı savunulmuştur (158, 164).

Kayak aktivitesi esnasında yüksek kuvvette kasılmaların gerekliliğinden dolayı intramusküler basınçta artış gerçekleşmektedir (139). Bu durum, aktif kaslara kan akışını azaltmakta ve hatta durdurabilmektedir. Sonuç olarak aktif kaslara ulaşan oksijen miktarı azalmakta ve doku oksijenasyonu azalarak kas iskemisi oluşmaktadır. Bu iskemik koşullar ile laktat düzeyindeki artışlar kas yorgunluğuna neden olmakta ve performansta düşüş gerçekleşmektedir (241). Bununla birlikte, şiddetli egzersiz

süresince H^+ birikmekte ve kas pH'sı düşmektedir (246). Asit ortam ise kasılabilir proteinlerin fonksiyonlarını olumsuz etkilemektedir.

Hemoglobinin temel olarak, oksijenin solunum organından dokulara, karbondioksit ve protonların dokulardan solunum organına taşınması olmak üzere iki işlevi bulunmaktadır. Bunun yanında hemoglobinin, kanın ve dolaylı olarak diğer vücut sıvılarının pH değerini sabit tutma özelliği de vardır. Hemoglobinin bu özelliği deoksihemoglobinin protonlara olan ilgisinden kaynaklanmaktadır. Bu bakımdan, hemoglobin molekülü hem kandaki yüksek derişimleri hem de içeriğinde yer alan aminoasitlerin fizyolojik pH' ya yakın olan pK' ları sayesinde güçlü bir tampon sistemi oluşturmaktadır (217). Dolaşımında hemoglobin konsantrasyonundaki bir artış tamponlama kapasitesinin artmasına yardımcı olmaktadır (221). Yüksek kan tamponlama kapasitesi aktif kaslardan serbestlenen proton ve laktatın uzaklaştırılmasına yardımcı olabilmekte ve anaerobik yoldan üretilen enerji kapasitesinde bir artış sağlayabilmektedir (222). Kandaki hemoglobin konsantrasyonunda akut bir azalma maksimal oksijen tüketiminde ($MaksVO_2$) ve kanın oksijen taşıma kapasitesindeki azalmadan dolayı dayanıklılık performansında bir azalmaya neden olmaktadır (223). Diğer taraftan, hemoglobin konsantrasyonundaki bir artış kanın oksijen taşıma kapasitesindeki artışla orantılı olarak $MaksVO_2$ ve dayanıklılık kapasitesinde artışla ilişkilidir (224).

Alp kayağının gereksinimleri ve hemoglobin molekülünün fonksiyonları göz önüne alındığında, hemoglobin miktarının fazla olmasının alp kayakçılarının performanslarına olumlu yönde etki edeceği düşünülmektedir.

Literatürde HBB geni ve atletik performans arasındaki ilişkilerle ilgili çalışmalar oldukça nadirdir. HERITAGE aile çalışmalarından elde edilen verilerde, 20 haftalık dayanıklılık programından sonra $MaksVO_2$ 'deki değişikliklerde 0,01 seviyesinde p değeri bağlantılarının 1p, 2p, 4q, 6p ve 11p14 kromozomdaki markerlerle, antrenman öncesi ise 4q, 8q, 11p15.1 ve 14q kromozomdaki markerlerle gözlendiğini belirtmektedir. Bu bağlamda, HBB geni dayanıklılık kapasitesi için fonksiyonel bir aday gen olarak görüldüğü bildirilmiştir (98).

He ve arkadaşları HBB geni -551C/T polimorfizminin submaksimal şiddette aerobik kapasite ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada HBB geninin koşu ekonomisinin antrenmana yanıtı ile ilişkili yeni bir gen olduğu rapor edilmiştir. He ve

arkadaşları koşu ekonomisinin geliştirilmesinde -551C homozigotlu kişilerin daha fazla kapasiteye sahip olduklarını bildirmişlerdir (96).

HBB geni -551 C/C homozigotlu kişiler diğer genotiplilere oranla daha yüksek hemoglobin konsantrasyonuna sahip olabilecekleri bildirilmiştir (96). Ayrıca, HBB geni sülfonilüre reseptör geni (SUR) ve voltaj kapılı potasyum kanal (KCNA11) genine oldukça yakın bir yerde lokuslanmıştır. SUR geni pankreatik β hücrelerinde ekspre edilmektedir ve bu yüzden insülin sekresyonunun düzenlenmesinde rol almaktadır. KCNA11 kalp ve iskelet kaslarını da içeren birkaç dokuda ekspre edilerek membran potansiyellerinde rol almaktadır. Bu nedenle, -551C/T polimorfizminin diğer bazı fonksiyonel polimorfizmlerle bağlantı dengesizliğinde olabileceği ve insanlarda submaksimal şiddetteki aerobik kapasiteden sorumlu genlerden bir tanesi olabileceği rapor edilmiştir (98).

Yapılan bu çalışmada, üst düzey erkek kayak sporcularından oluşan Elit Milli Erkek Grubunda C/C genotip % 25 oranında, C/T genotip % 43,8 oranında, T/T genotip % 31,3 oranında tespit edildi. Milli Erkek Grupta ise, C/C genotip % 46,7 oranında, C/T genotip % 20 oranında, T/T genotip % 33,3 oranında bulundu. Bölgesel Erkek Grupta C/C genotip % 54,5 oranında, C/T genotip % 18,2 oranında, T/T genotip % 27,3 oranında tespit edildi. Kontrol Erkek Grupta ise C/C genotip % 60 oranında, C/T genotip % 30 oranında ve T/T genotip % 10 oranında bulundu. Erkek grupların HBB geni istatistiksel değerlendirmelerine göre, gruplarda genotipler arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$).

Bayan kayak sporcularından oluşan Elit Milli Bayan Grubunda C/C genotip % 40 oranında, T/T genotip % 60 oranında bulunurken, C/T genotip bu gruptaki hiçbir gönüllüde tespit edilmedi. Milli Bayan Grupta ise, C/C genotip % 40 oranında, C/T genotip % 40 oranında, T/T genotip % 20 oranında bulundu. Bölgesel Bayan Grupta C/C genotip % 33,3 oranında, C/T genotip % 33,3 oranında, T/T genotip % 33,3 oranında tespit edildi. Kontrol Bayan Grupta ise C/C genotip % 50 oranında, C/T genotip % 30 oranında ve T/T genotip % 20 oranında bulundu. Bayan grupların HBB geni istatistiksel değerlendirmelerine göre, gruplarda genotipler arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$).

Yapılan bu çalışmada hiçbir gönüllü grupta HBB geni -551C/T polimorfizmi ile kayak performansı arasında ilişki bulunmaması, alp kayağı için anaerobik özelliklerin ve güç,

kuvvet performansının oldukça önemli olduğunu belirten çalışmaları (138, 139, 143, 146, 158, 163, 166, 167, 168) desteklemekteyken, aerobik dayanıklılığın da oldukça öneme sahip olduğunu belirten çalışmalarla (137, 147, 156, 164) çelişki içerisinde. Bununla birlikte, gönüllü gruplarda HBB genotipleri arasında anlamlı bir farkın olmaması HBB genotiplerinin elit düzeyde kayak sporu yapanlarla, kayak sporu ile ilgisi olmayanlarda aynı fonksiyonel özelliğe sahip ve doğrudan etkilenen bir gen olduğunu düşündürmüştür. Ayrıca bu çalışmanın farklı etnik kökene sahip alp kayakçıları ile yapılması ve farklı spor dallarına mensup elit sporcu genotip özellikleriyle karşılaştırılması genetik materyal hakkında daha isabetli değerlendirme yapılabilmesine imkan sağlayacaktır.

ACE Geni Ekspresyonu

ACE geni ekspresyon bulguları incelendiğinde, Kontrol Erkek Grubunun Bölgesel Bayan Grubuna, Kontrol Bayan Grubunun ise Elit Milli Erkek Grup, Elit Milli Bayan Grup, Milli Erkek Grup, Milli Bayan Grup ve Bölgesel Bayan Grubuna anlamlı bir şekilde daha yüksek ekspresyon seviyelerine sahip olduğu görülmektedir ($p < 0,0062$). Tüm kayak sporcularından oluşan grupların ACE geni ekspresyon sonuçları birbirine yakın değerlerde bulunmasına rağmen Kontrol Erkek Grubunun ekspresyon değerleri kayak performans seviyesi en düşük olan Bölgesel Bayan Grubuna oranla anlamlı seviyede yüksektir ($p < 0,0062$). Bununla birlikte Kontrol Bayan Grubunun ekspresyon seviyeleri ise kayak sporcularından oluşan gruplardan anlamlı seviyede daha yüksek olarak bulunmuştur ($p < 0,0062$).

Literatürde ACE geni ekspresyonunun, gerek atletik performansla gerekse de Alp kayakçılarının performanslarıyla ilişkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Yapılan bu çalışma bu alanda ilk olma özelliği taşımaktadır. ACE aktivitesi, D/D genotipli kişilerde tutarlı bir şekilde en yüksek seviyede, I/D genotipli kişilerde orta düzeyde ve I/I genotipli kişilerde ise en düşük seviyededir (179). Yapmış olduğumuz bu çalışmada kayak performansı yüksek olan gönüllü gruplarda D/D genotipi anlamlı bir şekilde daha fazla oranda bulundu. Bu sonuç göz önüne alındığında ACE geni ekspresyon sonuçlarının kayak sporcularından oluşan gruplarda özellikle performans düzeyi en yüksek olan Elit Milli Kayak Gruplarında yüksek seviyede olması beklenmekteydi. Ancak elde edilen ekspresyon bulguları beklenen bu sonuçları vermedi. Bu durumun birkaç nedeni olabileceğini düşünmekteyiz.

Öncelikle, kayak sporcularından oluşan gruplarda düşük seviyede ACE ekspresyon seviyesi olması onların alp kayağının gereksinimlerine adaptasyon sağlayarak, elde edilen akut cevabın spor yaşı ileri ve kardiovasküler dayanıklılığı iyi olan katılımcı gönüllülerde çok anlamlı bir etki göstermemiş olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, alp kayağı süresince ACE aktivitesi, ACE I/D polimorfizmi dışında, başka faktörlerden etkilenmiş olabilir. Bu faktörler, ACE I/D polimorfizminin bir başka gen ile etkileşimde olarak baskılanması ve/veya mRNA ekspresyon seviyesi dışında farklı mekanizmaların ACE aktivitesi üzerinde etkili olması olabilir. Ayrıca, atletik performans düzeylerinin, kardiyovasküler dinamiğin düzenlenmesinde santral ve periferik mekanizmalar üzerine çok önemli etkisi olduğu, vazomotor ve kardiyoinhibitör merkezlerin genetik aktivite düzeyine bağlı olarak etkinliklerini değiştirebileceği ve farklı fiziksel aktivitelerin genetik materyal üzerine farklı etkiler gösterebileceği düşünülmektedir. Bu konuyla ilgili ileri araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

NOS3 Geni Ekspresyonu

NOS3 -786 T/C polimorfizminin C aleli gen promotor aktivitesinde ve endotelial NO sentezinde anlamlı bir azalmayla (200), T aleli ise, gen promotor aktivitesinde ve endotelial NO sentezinde artışla ilişkilendirilmiştir (242). Genel olarak T/T genotipinin güç ve kuvvet performansı ile yakından ilişkili olduğu bildirilmektedir (200, 242, 243). Alp kayağının fizyolojik gereksinimleri göz önüne alındığında T/T genotipinin varlığı ve C/C genotipinin yokluğu kayak performansını olumlu yönde etkiliyor olması beklenmektedir. Yapmış olduğumuz bu çalışmada, gönüllü gruplardaki NOS3 -786 T/C polimorfizminin genotip dağılımları istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi. Ancak yinede tüm gönüllü gruplarda özellikle en üst düzey kayak performansına sahip olan Elit Milli Erkek Grubunda C/C genotipi daha az oranda bulundu. Bu sonuç göz önüne alındığında NOS3 geni ekspresyon seviyelerinin kayak performansı yüksek olan gönüllü gruplarda daha yüksek seviyede olması beklenmekteydi.

Literatürde NOS3 geni ekspresyon seviyeleri ile atletik performans ve alp kayağı performansı arasında ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Yapılan bu çalışmada, tüm kayak sporcularından oluşan grupların NOS3 geni ekspresyon sonuçları birbirine yakın değerlerde ve aralarında anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi. Ancak, Kontrol Bayan Grubunun ekspresyon seviyesi, Kontrol Erkek Grubundan ve

kayak performansı en düşük seviyede olan Bölgesel Bayan Grubundan anlamlı bir şekilde daha yüksek olarak bulundu ($p < 0,0062$).

NO'in endotelial NOS gen ekspresyonunun artması, Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü'nün (VEGF) neden olduğu anjiyogenez ve süper oksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPO) gibi antioksidanların artışının NO inaktivasyonunu azaltması, nikotinamid adenin dinükleotid / nikotinamid adenin dinükleotid fosfat ($NAD^+ / NADPH$) oksidaz aktivitesi gibi faktörler NO'in üretimini artırmaktadır. Ancak ACE D alel'li kişilerde artan ACE aktivitesi NO salınımını etkileyerek bradikininini azaltır. Bununla ACE D/D genotipine sahip kişilerde artan Ang II üretimi NADH/NADPH oksidaz aktivitesinin artışı nedeniyle süperoksit konsantrasyonunun artması NO üretimini azaltır (235). Yapmış olduğumuz bu çalışmada ACE D/D genotipi kayak performansı yüksek olan gruplarda anlamlı bir şekilde daha fazla olarak bulundu. NOS3 gen ekspresyonunun kayak sporcularından oluşan gruplarda Kontrol Bayan Grubundan anlamlı olmasa da daha düşük seviyede olmasının nedeni ACE D/D genotipi ile etkileşimde bulunmuş olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Ayrıca, NO aktivitesi üzerine NOS3 geni mRNA ekspresyon seviyesi dışında farklı mekanizmalar etkili olmuş olabilir. Örneğin, eNOS'un sentezi, hücre içi Ca^{+2} miktarından etkilenmektedir ve asetilkolin, bradikinin, histamin ve adenin nükleotidleri gibi yapılar tarafından aktive edilmektedir (204). Kan damarlarında kanın akış hızının artması, endotel hücreler üzerinde mekanik bir kuvvet (Shear stres) oluşturarak NO'in sentez ve salınımını artırmaktadır. Shear stres potasyum (K^+) kanallarının aktivasyonuna neden olarak hiperpolarizasyona, hiperpolarizasyon ise daha fazla Ca^{+2} girişine neden olarak NO sentezini arttırmaktadır. Shear stres veya damardaki kan akış hızı ile arttırılan vazodilatasyon kan akımının düzenlenmesi için önemlidir. Dinlenme durumu ile kıyaslandığında, egzersiz durumunda kan akımı 100 kez kadar daha hızlı olabilir. Direnç arterlerinin gevşemesi ile artan kan akış hızı NO sentezini arttırarak arterlerin daha fazla genişlemesine neden olur. Oluşturulan bu pozitif feed-back mekanizma ile iskemik doku veya kasılmakta olan kasların kan akımı ile maksimum seviyede beslenmesi temin edilir (201).

Bununla birlikte, tüm kayak sporcularından oluşan gönüllülerde NOS3 geni ekspresyon düzeylerinin birbirlerine benzer seviyede ve aralarında anlamlı bir farklılığın olmaması,

sporcuların alp kayağının gereksinimlerine uyum sağlayarak, elde edilen akut cevabın çok anlamlı bir etki göstermediğini düşündürmektedir.

HBB Geni Ekspresyonu

HBB geni -551 C/C homozigotlu kişilerin diğer genotiplilere oranla daha yüksek hemoglobin konsantrasyonuna sahip olabilecekleri bildirilmiştir (96). Yapmış olduğumuz bu çalışmada HBB geni -551 C/T polimorfizmi tüm gönüllü gruplarda anlamlı bir farklılık göstermedi. Benzer şekilde HBB geni ekspresyon sonuçlarında da gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Literatürde HBB geni ekspresyon sonuçları ile gerek atletik performans gerekse alp kayakçıların performanslarıyla ilişkisini değerlendiren bir çalışmanın bulunmaması, konuyu tartışmamıza fırsat vermemektedir. Alp kayağının anaerobik özelliklere ve güç kuvvet performansına daha fazla gereksinim duyduğu bilinmektedir (163, 166, 167, 168). Bununla birlikte, her ne kadar anaerobik özellikler baskın da olsa, aerobik kapasitenin de belirli bir düzeyde olması gerektiği vurgulanmaktadır (137). Ayrıca alp kayağı aktivitesi esnasında artan H⁺ iyon konsantrasyonunun ortamdaki uzaklaştırılması için güçlü bir tampon mekanizması olan hemoglobinin (217) miktarının fazla olması alp kayakçıların performanslarını olumlu yönde etkileyebildiği gibi oksijen taşıma kapasitesi bakımından da son derece önemlidir. Çalışmamıza katılan alp kayakçıların, yapmış oldukları düzenli antrenmanlar nedeniyle belirli bir seviyede kardiyovasküler dayanıklılığa ve belirli bir düzeyde hemoglobin miktarına sahip oldukları düşünülmektedir. HBB geni ekspresyon sonuçlarının tüm gönüllü gruplarda birbirine benzer ve istatistiksel olarak anlamsız olması kayak sporcularının alp kayağı gereksinimlerine sağlamış oldukları bu adaptasyon neticesinde, zaten belirli bir düzeyde hemoglobin miktarına sahip olmalarından kaynaklanıyor olabilir. Yapılan bu çalışmada gönüllü grupların hemoglobin miktarları tespit edilmemiştir. HBB geni ekspresyon seviyeleri ile ilgili yapılacak olan çalışmalarda hemoglobin miktarının da tespit edilmesi daha net sonuçların elde edilmesini sağlayabilir. Bununla birlikte HBB geninin aerobik performansla yakın ilişkide olmasından dolayı anaerobik özellikleri baskın olan alp kayağı aktivitesi esnasında ekspresyon miktarında artışa ihtiyaç duyulmaması nedeniyle de gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiş olabilir.

Sonuç olarak; çalışmaya katılan gönüllü gruplarda ACE I/D genotipinin ve özellikle DD genotipinin varlığı alp kayağı performansı ile ilişkili olarak bulunmuştur. Ayrıca, ACE geni I/D polimorfizmi ile ilgili elde edilen bulgular, literatürde alp kayakçılarının enerji gereksinimleri ile ilgili önemli oranda aerobik ama daha baskın olarak anaerobik güce gereksinim duyduklarını belirten çalışmaları desteklemektedir. Bununla birlikte, NOS3 T/T genotipinin varlığının ve C/C genotipinin yokluğunun alp kayağı performansını olumlu yönde etkileyebileceği düşünülmektedir. HBB -551 C/T polimorfizmi ile çalışmamıza katılan alp kayakçılarının performansları arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. ACE ve NOS3 genlerinin ekspresyon seviyelerinin, kontrol gruplarına oranla daha düşük seviyelerde olması bu genlerin aktivasyonunun alp kayağı performansı üzerinde önemli etkileri olabileceğini düşündürmüştür. Elde edilen ACE ve NOS3 genlerinin polimorfizm ve ekspresyon sonuçları, bu genlerin yetenek seçiminde kullanılabileceğini göstermektedir.

Bu alanının önemini vurgulamak gerekirse; bugüne kadar atletik performans ile ilişkili toplam 239 gen tespit edilmiştir. Spor bilimcilerin bu alana olan ilgilerinin artması ile atletik performansa etki eden genlerin tamamının tespit edilebilmesi, fiziksel uygunluk ve yetenek seçimleri gerçekleştirilirken aday sporcuların genotip özellikleriyle değerlendirilmesini sağlayarak, başarılı şampiyon sporcular yetiştirmek için zaman ve ülke kaynaklarının doğru adaylar üzerinde daha bilinçli bir şekilde harcanmasını sağlayacaktır. Bununla birlikte genetik materyalin atletik performans üzerindeki etkileri değerlendirilirken genlerin gen-gen etkileşimi ve gen-çevre etkileşimi içerisinde olduğu göz ardı edilmeden her spor branşının etkin gen profili çıkarılması için yaygın projelerin hayata geçirilmesi sağlanmalı, gen transferleri ile yapılan çalışmalar dikkatle takip edilerek gen dopingi konusunda temel tanı bilgilerine sahip olunmalı ve mevcut genetik potansiyelin olimpiyat oyunları, dünya ve tüm şampiyonalarda yarıştırlmasının çok önemli olduğu düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Tom DB, Esteban JP. Nature versus Nurture in Determining Athletic Ability, In: Collins M (Ed.), Genetics and Sports, Medicine and Sport Science, Basel, Karger, 2009, vol 54, p11–27
2. Brutsaert TD, Para EJ. What Makes a Champion? Explaining Variation in Human Athletic Performance. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2006; 151: 109-123
3. MacArthur DG, North KN. Genes and Human Elite Athletic Performance. *Hum Genet* 2005; 116: 331-339
4. Leamy LJ, Pomp D, Lightfoot JT. An Epistatic Genetic Basis for Physical Activity Traits in Mice. *J Hered* 2008; 99: 639–646
5. Carla MC, Giuseppe V. Gene Polymorphisms and Elite Athletic Performance. *J Anthropological Sciences* 2008; 86: 113-131
6. Hopkins WG. Genes and Training for Athletic Performance. *Sportscience* 2001; 5(1): sportsci.org/jour/0101/wghgene.pdf
7. Dionne FT, Turcotte L, Thibault MC, et al. Mitochondrial DNA sequence polymorphism, VO₂max, and response to endurance training. *Med. Sci. Sports Exerc* 1991; 23: 177-185
8. Bray MS, Hagberg JM, Perusse L, et al. The Human Gene Map for Performance and Health-Related Fitness Phenotypes: The 2006-2007 Update. *Med. Sci. Sports Exerc* 2009; 41(1):34-72

9. Pitsiladis YP. Ethnic Differences in Sport Performance, In: Bouchard C, Hoffman E (Eds), *Genetic and Molecular Aspects of Sport Performance*, Wiley-Blackwell, Volume XVIII of *The Encyclopedia of Sports Medicine an IOC Medical Commission Publication*, 2011, p121-131
10. Ama PF, Simoneau JA, Boulay MR, et al. Skeletal muscle characteristics in sedentary black and Caucasian males. *Journal of Applied Physiology* 1986; 61: 1758–1761
11. Boulay MR, Ama PF, Bouchard C. Racial variation in work capacities and powers, *Canadian Journal of Sport Sciences* 1988; 13(2): 127–135
12. Bosch AN, Goslin BR, Noakes TD, Dennis SC. Physiological differences between black and white runners during a treadmill marathon. *European Journal of Applied Physiology* 1990; 61(1–2): 68–72
13. Coetzer P, Noakes TD, Sanders B, et al. Superior fatigue resistance of elite black South African distance runners. *Journal of Applied Physiology* 1993; 75(4): 1822–1827
14. Weston AR, Karamizrak O, Smith A, Noakes TD, Myburgh KH. African runners exhibit greater fatigue resistance, lower lactate accumulation, and higher oxidative enzyme activity. *Journal of Applied Physiology* 1999; 86(3): 915–923
15. Weston AR, Mbambo Z, Myburgh KH. Running economy of African and Caucasian distance runners. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2000; 32(6): 1130–1134
16. Onywera VO, Scott RA, Boit MK, Pitsiladis YP. Demographic characteristics of elite Kenyan endurance runners. *Journal of Sports Sciences* 2006;24(4): 415–422
17. Scott RA, Georgiades E, Wilson RH, et al. Demographic characteristics of elite Ethiopian endurance runners. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2003; 35(10): 1727–1732
18. Manners J. Kenya's running tribe. *The Sports Historian* 1997;17(2): 14–27
19. Larsen HB. Kenyan dominance in distance running. *Comparative Biochemistry and Physiology* 2003; 136: 161–170
20. Morrison EY, Cooper PD. Some bio-medical mechanisms in athletic prowess. *West Indian Medical Journal* 2006; 55(3): 205–209
21. Scott RA, Pitsiladis YP. Genotypes and distance running: Clues from Africa. *Sports Medicine* 2007; 37(4–5): 1–4
22. Yu N, Chen FC, Ota S, et al. Larger genetic differences within Africans than between Africans and Eurasians. *Genetics* 2002; 161(1): 269–274
23. Burchard EG, Ziv E, Coyle N, et al. The importance of race and ethnic background in biomedical research and clinical practice. *New England Journal of Medicine* 2003; 348(12): 1170–1175

24. Cooper RS, Kaufman JS, Ward R. Race and genomics. *New England Journal of Medicine* 2003; 348(12): 1166–1170
25. Cavalli-Sforza LL, Feldman MW. The application of molecular genetics approaches to the study of human evolution. *Nature Genetics Suppl.* 2003; 33: 266–275
26. International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. *Nature* 2005; 437(7063): 1299–1320
27. Bejan A, Jones EC, Charles JD. The evolution of speed in athletics: Why the fastest runners are black and swimmers white. *International Journal of Design & Nature and Ecodynamics* 2010; 5(3): 1–13
28. Macaulay V, Hill C, Achilli A, et al. Single, rapid coastal settlement of Asia revealed by analysis of complete mitochondrial genomes. *Science* 2005; 308(5724): 1034–1036.
29. Beall CM, Decker MJ, Brittenham GM, et al. An Ethiopian pattern of human adaptation to high-altitude hypoxia. *The Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2002; 99(26): 17215–17218
30. Hochachka PW, Gunga HC, Kirsch K. Our ancestral physiological phenotype: An adaptation for hypoxia tolerance and for endurance performance? *The Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1998; 95(4): 1915–1920
31. Salas A, Richards M, De la Fe T, et al. The making of the African MtDNA landscape. *American Journal of Human Genetics* 2002; 71(5): 1082–1111
32. Scott RA, Wilson RH, Goodwin WH, et al. Mitochondrial DNA lineages of elite Ethiopian athletes. *Comparative Biochemistry and Physiology* 2005b; 140(3): 497–503
33. Scott RA, Fuku N, Onywera VO, et al. Mitochondrial haplogroups associated with elite Kenyan athlete status. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2009; 41(1): 123–128
34. Moran CN, Scott RA, Adams SM, et al. Y chromosome haplogroups of elite Ethiopian endurance runners. *Human Genetics* 2004; 115(6): 492–497
35. Saltin B, Larsen H, Terrados N, et al. Aerobic exercise capacity at sea level and at altitude in Kenyan boys, junior and senior runners compared with Scandinavian runners. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports* 1995; 5(4): 209–221
36. Baker J, Horton S, East African running dominance revisited: A role for stereotype threat? *British Journal of Sports Medicine* 2003; 37(6): 553–555
37. Rankinen T, Sarzynski MA, Bouchard C. Genes and Response to Training, In: Bouchard C, Hoffman E (Eds), *Genetic and Molecular Aspects of Sport Performance*, Wiley-Blackwell, Volume XVIII of *The Encyclopedia of Sports Medicine an IOC Medical Commission Publication*, 2011, p177-183
38. Bouchard C, Rankinen T, Individual differences in response to regular physical activity. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2001; 33: 446–451

39. Chanock SJ, Manolio T, Boehnke M, et al. Replicating genotype–phenotype associations. *Nature* 2007; 447: 655–760
40. Bouchard C, Individual differences in the response to regular exercise. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 1995; 19: 5–8
41. Bouchard C, Dionne FT, Simoneau JA, Boulay MR. Genetics of aerobic and anaerobic performances. *Exercise and Sport Sciences Reviews* 1992; 20: 27–58
42. Lortie G, Simoneau JA, Hamel P, et al. Responses of maximal aerobic power and capacity to aerobic training. *International Journal of Sports Medicine* 1984; 5: 232–236
43. Simoneau JA, Lortie G, Boulay MR, et al. Inheritance of human skeletal muscle and anaerobic capacity adaptation to high-intensity intermittent training. *International Journal of Sports Medicine* 1986; 7: 167–171
44. Bouchard C, An P, Rice, T, et al. Familial aggregation of VO₂max response to exercise training: Results from the HERITAGE Family Study. *Journal of Applied Physiology* 1999; 87: 1003–1008
45. Skinner JS, Wilmore KM, Krasnoff JB, et al. Adaptation to a standardized training program and changes in fitness in a large, heterogeneous population: The HERITAGE Family Study. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2000; 32: 157–161
46. Hautala AJ, Makikallio TH, Kiviniemi A, et al. Cardiovascular autonomic function correlates with the response to aerobic training in healthy sedentary subjects. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 2003; 285: 1747–1752
47. Kohrt WM, Malley MT, Coggan AR, et al. Effects of gender, age, and fitness level on response of VO₂max to training in 60–71 yr olds. *Journal of Applied Physiology* 1991; 71: 2004–2011
48. Hagberg JM, Ferrell RE, Katzell LI, et al. Apolipoprotein E genotype and exercise training-induced increases in plasma high-density lipoprotein (HDL) - and HDL2-cholesterol levels in overweight men. *Metabolism* 1999; 48: 943–945
49. Thompson PD, Tsongalis GJ, Seip RL, et al. Apolipoprotein E genotype and changes in serum lipids and maximal oxygen uptake with exercise training. *Metabolism* 2004; 53: 193 – 202
50. Rankinen T, Gagnon J, Perusse L, et al. AGT M235T and ACE ID polymorphisms and exercise blood pressure in the HERITAGE Family Study. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 2000; 279: 368 – 374
51. Rauramaa R, Kuhanen R, Lakka TA, et al. Physical exercise and blood pressure with reference to the angiotensinogen M235T polymorphism. *Physiological Genomics* 2002; 10: 71 – 77

52. Montgomery HE, Clarkson P, Dollery CM, et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. *Circulation* 1997; 96: 741 – 747
53. Myerson SG, Montgomery HE, Whittingham M, et al. Left ventricular hypertrophy with exercise and ACE gene insertion/deletion polymorphism: A randomized controlled trial with losartan. *Circulation* 2001; 103: 226 – 230
54. Clarkson PM, Devaney JM, Gordish-Dressman H, et al. ACTN3 genotype is associated with increases in muscle strength in response to resistance training in women. *Journal of Applied Physiology* 2005; 99: 154 – 163
55. Delmonico MJ, Kostek MC, Doldo NA, et al. Alpha-actinin-3 (ACTN3) R577X polymorphism influences knee extensor peak power response to strength training in older men and women. *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2007; 62: 206 – 212
56. Duggirala R, Blangero J, Almasy L, et al. Linkage of type 2 diabetes mellitus and of age at onset to a genetic location on chromosome 10q in Mexican Americans. *American Journal of Human Genetics* 1999; 64: 1127 – 1140
57. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nature Genetics* 2006; 38: 320 – 323
58. Rankinen T, An P, Perusse L, et al. Genome-wide linkage scan for exercise stroke volume and cardiac output in the HERITAGE Family Study. *Physiological Genomics* 2002; 10: 57 – 62
59. Spielmann N, Leon AS, Rao DC, et al. Genome-wide linkage scan for submaximal exercise heart rate in the HERITAGE family study. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 2007; 293: 3366 – 3371
60. Argyropoulos G, Stutz AM, Ilnytska O, et al. KIF5B gene sequence variation and response of cardiac stroke volume to regular exercise. *Physiological Genomics* 2009; 36: 79–88
61. Rankinen T, Argyropoulos G, Rice T, Rao DC, Bouchard C. CREB1 is a strong genetic predictor of the variation in exercise heart rate response to regular exercise: The HERITAGE Family Study. *Circulation. Cardiovascular Genetics* 2010; 3: 294 – 299
62. Rosen MR, Cohen IS. Cardiac memory - new insights into molecular mechanisms. *Journal of Physiology* 2006; 570: 209 – 218
63. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007; 316: 889–894

64. Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science* 2007; 316: 1341 – 1345
65. Loos RJ, Bouchard C. FTO: The first gene contributing to common forms of human obesity. *Obesity Reviews* 2008; 9: 246 – 250
66. Andreasen CH, Stender-Petersen KL, Mogensen MS, et al. Low physical activity accentuates the effect of the FTO rs9939609 polymorphism on body fat accumulation. *Diabetes* 2008; 57: 95–101
67. Rampersaud E, Mitchell BD, Pollin TI, et al. Physical activity and the association of common FTO gene variants with body mass index and obesity. *Archives of Internal Medicine* 2008; 168: 1791–1797
68. Rankinen T, Rice T, Teran-Garcia M, Rao DC, Bouchard C. FTO genotype is associated with exercise training-induced changes in body composition. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 18: 322–326
69. Wolfarth B. Genes and Endurance Performance In: Bouchard C, Hoffman E (Eds), *Genetic and Molecular Aspects of Sport Performance*, Wiley-Blackwell, Volume XVIII of *The Encyclopedia of Sports Medicine an IOC Medical Commission Publication*, 2011, p151 – 158
70. Bouchard C, Lesage R, Lortie G. et al. Aerobic performance in brothers, dizygotic and monozygotic twins. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1986; 18: 639–646
71. Bouchard C, Daw EW, Rice T, et al. Familial resemblance for VO₂max in the sedentary state: The HERITAGE Family Study. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1998; 30: 252–258
72. Maes HH, Beunen GP, Vlietinck RF, et al. Inheritance of physical fitness in 10-yr-old twins and their parents. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1996; 28: 1479–1491
73. Ruiz JR, Gomez-Gallego F, Santiago C, et al. Is there an optimum endurance polygenic profile? *Journal of Physiology* 2009; 587: 1527–1534
74. Van Damme R, Wilson RS, Vanhooydonck B, Aerts P. Performance constraints in decathletes. *Nature* 2002; 415: 755–756
75. Lippi G, Longo UG, Maffulli N. Genetics and sports. *British Medical Bulletin* 2010; 93: 27–47
76. Lippi G, Banfi G, Favaloro EJ, Rittweger J, Maffulli N. Updates on improvement of human athletic performance: Focus on world records in athletics. *British Medical Bulletin* 2008; 87: 7–15
77. Chagnon YC, Allard C, Bouchard C, Red blood cell genetic variation in Olympic endurance athletes. *Journal of Sports Sciences* 1984; 2: 121–129

78. Bouchard C, Chagnon M, Thibault MC, et al. Absence of charge variants in human skeletal muscle enzymes of the glycolytic pathway. *Human Genetics* 1988; 78: 100
79. Rivera MA, Wolfarth B, Dionne FT, et al. Three mitochondrial DNA restriction polymorphisms in elite endurance athletes and sedentary controls. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1998; 30: 687–690
80. Montgomery HE, Marshall R, Hemingway H, et al. Human gene for physical performance. *Nature* 1998; 393: 221–222
81. Hruskovicova H, Dzurenkova D, Selingerova M, et al. The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in long distance runners. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness* 2006; 46: 509–513
82. Amir O, Amir R, Yamin C, et al. The ACE deletion allele is associated with Israeli elite endurance athletes. *Experimental Physiology* 2007; 92: 881–886
83. Rubio JC, Martin MA, Rabadan M, et al. Frequency of the C34T mutation of the AMPD1 gene in world class endurance athletes: Does this mutation impair performance? *Journal of Applied Physiology* 2005; 98: 2108–2112
84. Lucia A, Gomez-Gallego F, Barroso I, et al. PPARGC1A genotype (Gly482Ser) predicts exceptional endurance capacity in European men. *Journal of Applied Physiology* 2005; 99: 344–348
85. Wolfarth B, Rankinen T, Muhlbauer S, et al. Association between a beta2-adrenergic receptor polymorphism and elite endurance performance. *Metabolism: Clinical and Experimental* 2007; 56: 1649–1651
86. Wolfarth B, Rankinen T, Muhlbauer S, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and elite endurance athlete status: The Genathlete study. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports* 2008; 18: 485–490
87. Rico-Sanz J, Rankinen T, Rice T, et al. Quantitative trait loci for maximal exercise capacity phenotypes and their responses to training in the HERITAGE Family Study. *Physiological Genomics* 2004; 16: 256–260
88. Saunders CJ, Xenophontos SL, Cariolou MA, et al. The bradykinin beta 2 receptor (BDKRB2) and endothelial nitric oxide synthase 3 (NOS3) genes and endurance performance during Ironman Triathlons. *Human Molecular Genetics* 2006; 15, 979–987
89. Wagoner LE, Craft LL, Singh B, et al. Polymorphisms of the beta(2)- adrenergic receptor determine exercise capacity in patients with heart failure. *Circulation Research* 2000; 86: 834–840
90. McCole SD, Shuldiner AR, Brown MD, et al. Beta2- and beta3-adrenergic receptor polymorphisms and exercise hemodynamics in postmenopausal women. *Journal of Applied Physiology* 2004; 96: 526–530

91. Moore GE, Shuldiner AR, Zmuda JM, et al. Obesity gene variant and elite endurance performance. *Metabolism: Clinical and Experimental* 2001; 50: 1391–1392
92. Rivera MA, Dionne FT, Simoneau JA, et al. Muscle-specific creatine kinase gene polymorphism and VO₂max in the HERITAGE Family Study. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1997; 29: 1311–1317
93. Rankinen T, Perusse L, Borecki I, et al. The Na(+)-K(+)-ATPase alpha2 gene and trainability of cardiorespiratory endurance: The HERITAGE Family Study. *Journal of Applied Physiology* 2000; 88: 346–351
94. Rico-Sanz J, Rankinen T, Joannis DR, et al. Associations between cardiorespiratory responses to exercise and the C34T AMPD1 gene polymorphism in the HERITAGE Family Study. *Physiological Genomics* 2003; 14: 161–166
95. Hautala AJ, Leon AS, Skinner JS, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-delta polymorphisms are associated with physical performance and plasma lipids: The HERITAGE Family Study. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 2007; 292: 2498–2505
96. He Z, Hu Y, Feng L, et al. Polymorphisms in the HBB gene relate to individual cardiorespiratory adaptation in response to endurance training. *British Journal of Sports Medicine* 2006; 40: 998–1002
97. Gagnon J, Ho-Kim MA, Chagnon YC, et al. Absence of linkage between VO₂max and its response to training with markers spanning chromosome 22. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1997; 29: 1448–1453
98. Bouchard C, Rankinen T, Chagnon YC, et al. Genomic scan for maximal oxygen uptake and its response to training in the HERITAGE Family Study. *Journal of Applied Physiology* 2000; 88: 551–559
99. Prior SJ, Hagberg JM, Phares DA, et al. Sequence variation in hypoxia-inducible factor 1alpha (HIF1A): Association with maximal oxygen consumption. *Physiological Genomics* 2003; 15: 20–26
100. Thomis MAI. Genes and Strength and Power Phenotypes In: Bouchard C, Hoffman E (Eds), *Genetic and Molecular Aspects of Sport Performance*, Wiley-Blackwell, Volume XVIII of *The Encyclopedia of Sports Medicine an IOC Medical Commission Publication*, 2011, p159 – 176
101. Yang N, MacArthur DG, Gulbin JP, et al. ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance. *Am J Hum Genet.* 2003; 73: 627–31
102. Niemi AK, Majamaa K. Mitochondrial DNA and ACTN3 genotypes in Finnish elite endurance and sprint athletes. *Eur J Hum Genet.* 2005; 13: 965–9

103. Yang N, MacArthur DG, Wolde B, et al. The ACTN3 R577X polymorphism in East and West African athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2007; 39: 1985–8
104. Druzhevskaya AM, Ahmetov II, Astratenkova IV, Rogozkin VA. Association of the ACTN3 R577X polymorphism with power athlete status in Russians. *European Journal of Applied Physiology* 2008; 103: 631–634
105. Irving R, Scott R, Irwin L, et al. The Actn3 R577X polymorphism in elite Jamaican and USA sprinters. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2009; 41: 165
106. Roth SM, Walsh S, Liu D, et al. The ACTN3 R577X nonsense allele is underrepresented in elite-level strength athletes. *European Journal of Human Genetics* 2008; 16: 391–394
107. Moran CN, Yang N, Bailey ME, et al. Association analysis of the ACTN3 R577X polymorphism and complex quantitative body composition and performance phenotypes in adolescent Greeks. *Eur J Hum Genet.* 2007; 15: 88–93
108. Vincent B, De Bock K, Ramaekers M, et al. ACTN3 (R577X) genotype is associated with fiber type distribution. *Physiol Genomics.* 2007; 32: 58–63
109. Norman B, Esbjornsson M, Rundqvist H, et al. Strength, power, fiber types, and mRNA expression in trained men and women with different ACTN3 R577X genotypes. *Journal of Applied Physiology* 2009; 106: 959–965
110. Walsh S, Liu D, Metter EJ, Ferrucci L, Roth SM. ACTN3 genotype is associated with muscle phenotypes in women across the adult age span. *Journal of Applied Physiology* 2008; 105: 1486–1491
111. McCauley T, Mastana SS, Hossack J, Macdonald M, Folland JP. Human angiotensin-converting enzyme I/D and alpha-actinin 3 R577X genotypes and muscle functional and contractile properties. *Experimental Physiology* 2009; 94: 81–89
112. Clarkson PM, Devaney JM, Gordish-Dressman H, et al. ACTN3 genotype is associated with increases in muscle strength in response to resistance training in women. *J Appl Physiol.* 2005; 99: 154–63
113. Delmonico MJ, Kostek MC, Doldo NA, et al. Alpha-actinin-3 (ACTN3) R577X polymorphism influences knee extensor peak power response to strength training in older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007; 62: 206–12
114. Clarkson PM, Hoffman EP, Zambraski E, et al. ACTN3 and MLCK genotype associations with exertional muscle damage. *J Appl Physiol.* 2005; 99: 564–9
115. Van Pottelbergh I, Goemaere S, Nuytinck L, De Paepe A, Kaufman JM. Association of the type I collagen alpha1 Sp1 polymorphism, bone density and upper limb muscle strength in community-dwelling elderly men. *Osteoporos Int.* 2001; 12: 895–901

116. Roth SM. Genes and Talent Selection In: Bouchard C, Hoffman E (Eds), Genetic and Molecular Aspects of Sport Performance, Wiley-Blackwell, Volume XVIII of The Encyclopedia of Sports Medicine an IOC Medical Commission Publication, 2011, p362 – 372
117. De la Chapelle A, Traskelin AL, Juvonen E. Truncated erythropoietin receptor causes dominantly inherited benign human erythrocytosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1993; 90: 4495–4499
118. Howe MJ, Davidson JW, Sloboda JA. Innate talents: Reality or myth? *Behavioral and Brain Sciences*. 1998; 21: 399 – 407
119. Ericsson KA, Krampe RT, Tesch-Romer C. The role of deliberate practice in the acquisition of expert performance. *Psychological Review* 1993b; 100: 363–406
120. Vaeyens R, Lenoir M, Williams AM, Philippaerts RM. Talent identification and development programmes in sport: Current models and future directions. *Sports Medicine* 2008; 38: 703–714
121. Abbott A, Button C, Pepping GJ, Collins D. Unnatural selection: Talent identification and development in sport. *Nonlinear Dynamics, Psychology, and Life Sciences* 2005; 9: 61–88
122. Munthe C. Selected champions. Making winners in the age of genetic technology. In: Tännjö T, Tamburrini C. (eds.) *Values in Sport. Elitism, Nationalism, Gender Equality and the Scientific Manufacture of Winners*, E&FN Spon, London, 2000, p217–231
123. Roth SM. *Genetics Primer for Exercise Science and Health*. Human Kinetics, Champaign, IL, 2007
124. Bouchard C, Malina RM, Perusse L. *Genetics of Fitness and Physical Performance*. Human Kinetics, Champaign, IL, 1997
125. Gedda L. Sports and genetics: A study on twins (351 pairs). *Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae* 1960; 9: 387–406
126. Klissouras V, Casini B, Di Salvo V, et al. Genes and Olympic performance: A co-twin study. *International Journal of Sports Medicine* 2001; 22: 250–255
127. Williams AG, Folland JP. Similarity of polygenic profiles limits the potential for elite human physical performance. *The Journal of Physiology* 2008; 586: 113–121
128. Davids K, Baker J. Genes, environment and sport performance: Why the nature-nurture dualism is no longer relevant. *Sports Medicine* 2007; 37: 961–980
129. Ericsson KA, Krampe RT, Heizmann S. Can we create gifted people? *Ciba Foundation Symposium* 1993a; 178: 222–231
130. Kaern M, Elston TC, Blake WJ, Collins JJ. Stochasticity in gene expression: From theories to phenotypes. *Nature Reviews Genetics* 2005; 6: 451–464

131. Wackerhage H, Miah A, Harris RC, Montgomery HE, Williams AG. Genetic research and testing in sport and exercise science: A review of the issues. *Journal of Sports Sciences* 2009; 27: 1109–1116
132. Gardner H. The relationship between early giftedness and later achievement. *Ciba Foundation Symposium* 1993; 178: 175–182
133. Baker J. Early specialization in youth sport: A requirement for adult expertise? *High Ability Studies* 2003; 14: 85–94
134. Wiersma LD. Risks and benefits of youth sport specialization: Perspectives and recommendations. *Pediatric Exercise Science* 2000; 12: 13–22
135. Abernethy B, Baker J, Cote J. Transfer of pattern recall skills may contribute to the development of sport expertise. *Applied Cognitive Psychology* 2005; 19: 705–718
136. Millet GP, Candau RB, Barbier B, et al. Modelling the transfers of training effects on performance in elite triathletes. *International Journal of Sports Medicine* 2002; 23: 55–63
137. Neumayr G, Hoertnagl H, Pfister R, et al. Physical and physiological factors associated with success in professional alpine skiing. *Int J Sports Med* 2003; 34: 571–575
138. White AT, Johnson SC. Physiological Aspects and Injury in Elite Alpine Skiers. *Sports Medicine* 1993; 15 (3): 170-178
139. Szmedra L, Im J, Nioka S, Chance B, Rundell W. Hemoglobin/myoglobin oxygen desaturation during alpine skiing. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: 232–236
140. Andersen RE, Montgomery DL. Physiology of alpine skiing. *Sports Med* 1988; 6: 210–221
141. Brown SL, Wilkinson JG. Characteristics of national, divisional and club male alpine ski racers. *Med Sci Sports Exerc* 1983; 15: 491–495
142. Bacharach DW, Duvillard SP. Intermediate and long-term anaerobic performance of elite alpine skiers. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27: 305–309
143. Tesch PA, Larsson L, Eriksson A, Karlsson J. Muscle glycogen depletion and lactate concentration during downhill skiing. *Med Sci Sports* 1978; 10: 85–90
144. Veicsteinas A, Ferretti G, Margonato V, Rosa G, Tagliabue D. Energy cost of and energy sources for alpine skiing in top athletes. *J Appl Physiol* 1984; 56: 1187–1190
145. Saibene F, Cortili G, Gavazzi P, Magistri P. Energy sources in alpine skiing (Giant Slalom). *Eur J Appl Physiol* 1985; 55: 312–316
146. Tesch PA. Aspects on muscle properties and use in competitive alpine skiing. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27: 310–314
147. Haman F, Peronnet F, Kenny GP, et al. Effects of cold exposure on fuel utilization in humans: Plasma glucose, muscle glycogen, and lipids. *J Appl Physiol* 2002; 93: 77–84

148. Orvanova E. Physical structure of winter sports athletes. *Journal of Sports Sciences* 1987; 5: 197-248
149. Karlsson J. Profiles of cross-country and alpine skiers. *Clinical Sports Medicine* 1984; 3: 245-271
150. White AT, Johnson SC. Physiological comparison of international, national and regional alpine skiers. *Int J Sports Med* 1991; 12: 374-378
151. Haymes EM, Dickinson AL. Characteristics of elite male and female ski racers. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1980a; 12: 153-158
152. Haymes EM, Dickinson AL. Characteristics of elite male and female ski racers. *Med Sci Sports Exerc* 1980; 12: 153-158
153. Markovic G, Jaric S. Scaling of muscle power to body size: the effect of stretchshortening cycle. *Eur J Appl Physiol* 1995; 95: 11-19
154. Foster C, Rundell KW, Snyder AC, et al. Evidence for restricted muscle blood flow during speed skating. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31: 1433-1440
155. Roberts D. Induction of endogenous erythropoietin: hypoxic exercise or natremic stimulus? In: Muller E, Bacharach D, Klika R, Lindinger S, Schwameder H, (eds). *Science and skiing II*. Oxford: Meyer & Meyer Sport (UK) Ltd, 2005; 39-55
156. Seifert JG, Kipp RW, Amann M, Gazal O. Muscle damage, fluid ingestion and energy supplementation during recreational alpine skiing. *Int J Sport Nutr Ex Met* 2005; 15: 528 - 536
157. Koistinen P, Takala T, Martikkala V, Leppaluoto J. Aerobic fitness influences the response of maximal oxygen uptake and lactate threshold in acute hypobaric hypoxia. *Int J Sports Med* 1995; 16: 78-81
158. Duvillard SP. Introduction: the interdisciplinary approach to the science of alpine skiing. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27: 303-304
159. White AT, Johnson SC. Physiological aspects and injury in elite alpine skiers. *Sports Med* 1993; 15: 170-178
160. Grover RF, Tucker CE, McGroarty SR, Travis RE. The coronary stress of skiing at high altitude. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1205-1208
161. Kahn JF, Jouanin JC, Bruckert E, Guezennec CY, Monod H. Physiological effects of downhill skiing at moderate altitude in untrained middle-aged men. *Wilderness Environ Med* 1996; 3: 199-207
162. Karvonen J, Rauhala E, Chwalbinska-Moneta J. The effect of three months slalom training on physical performance capacity. *J Sports Med* 1985; 25: 194-197
163. Andersen RE, Montgomery DL, Turcotte RA. An on-site test battery to evaluate giant slalom skiing performance. *J Sports Med Phys Fitness* 1990; 30: 276-282

164. Kyrolainen H, Takala TES, Komi PV. Muscle damage induced by stretch-shortening cycle exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30: 415–420
165. Turnbull J R, Kilding AE, Keogh J W L. Physiology of alpine skiing. *Scand J Med Sci Sports* 2009; 19: 146–155
166. Berg HE, Eiken O, Tesch PA. Involvement of eccentric muscle actions in giant slalom racing. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27: 1666–1670
167. Berg HE, Eiken O. Muscle control in elite alpine skiing. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31: 1065–1067
168. Koyangi MSK, Yoshimoto Y, Inoue S, Sato M, Nakata K. Effects of changes in skiing posture on the kinetics of the knee joint. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2006; 14: 88 – 93
169. Hintermeister RA, O’Conner DD, Dillman CJ, et al. Muscle activity in slalom and giant slalom skiing. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27: 315–322
170. Kalbermatten DFAS, Ballmer FT. ACL rupture caused by a fast turn on super side cut skis. *Eur J Traum* 2000; 6: 312–314
171. Steadman RJ, Swanson KR, Atkins JW, Hangerman GR. Training for alpine skiing. *Clin Orthop* 1987; 216: 34–38
172. Petrofsky JS, Hendershot DM. The interrelationship between blood pressure, intramuscular pressure, and isometric endurance in fast and slow twitch skeletal muscle in the cat. *Eur J Appl Physiol* 1984; 53: 106–111
173. Kuno SY, Inaki M, Tanaka K, Itai Y, Asano K. Muscle energetics in shortterm training during hypoxia in elite combination skiers. *Eur J Appl Physiol* 1994; 69: 301–304
174. Subidhi AW, Davis SL, Kipp RW, Askew EW. Antioxidant status and oxidative stress in elite alpine ski racers. *Int J Sport Nutr Ex Met* 2001; 11: 32–41
175. Koutedakis Y, Boreham C, Kabitsis C, Sharp NCC. Seasonal deterioration of selected physiological variables in elite male skiers. *Int J Sports Med* 1992; 13: 548–551
176. Nygaard E, Andersen P, Nilsson P, et al. Glycogen depletion pattern and lactate accumulation in leg muscle in recreational downhill skiing. *Eur J Appl Physiol* 1978; 38: 261–269
177. Hartmann U, Mader A, Niessen M, Spitzenfeil P, Lehnen J. Energy supply mechanisms in alpine ski racing - consequences for testing and training. In: Muller E, Bacharach D, Klika R, Lindinger S, Schwameder H, (eds). *Science and skiing II*. Oxford: Meyer & Meyer Sport (UK) Ltd, 2005; 67–75

178. Skipworth JRA, Puthuchery ZA, Rawal J, Montgomery HE. The *ACE* Gene and Performance. In: Bouchard C, Hoffman E (Eds), Genetic and Molecular Aspects of Sport Performance, Wiley-Blackwell, Volume XVIII of The Encyclopedia of Sports Medicine an IOC Medical Commission Publication, 2011, p195-203
179. Woods D. Angiotensin-Converting Enzyme, Renin-Angiotensin System and Human Performance. In: Collins M (ed): Genetics and Sports. Med Sport Sci. Basel, Karger, vol 54, 2009, p72–87
180. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local reninangiotensin systems. *Physiological Reviews* 2006; 86(3): 747–803
181. Alhenc-Gelas F, Richard J, Courbon D, Warnet JM, Corvol P. Distribution of plasma angiotensin I-converting enzyme levels in healthy men: Relationship to environmental and hormonal parameters. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1991; 117(1): 33–39
182. Buhl R, Ersbøll AK, Eriksen L, Koch J. Changes over time in echocardiographic measurements in young Standardbred racehorses undergoing training and racing and association with racing performance. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2005; 226(11): 1881–1887
183. Schunkert H, Dzau VJ, Tang SS, et al. Increased rat cardiac angiotensin converting enzyme activity and mRNA expression in pressure overload left ventricular hypertrophy. Effects on coronary resistance, contractility, and relaxation. *Journal of Clinical Investigation* 1990; 86(6): 1913–1920
184. Lievre M, Gueret P, Gayet C, et al. Ramipril-induced regression of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive individuals. HYCAR Study Group. *Hypertension* 1995; 25(1): 92–97
185. Schmieder RE, Schlaich MP, Klingbeil AU, Martus P. Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a metaanalysis of all randomized double-blind studies until December 1996). *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 1998; 13(3): 564–569
186. Di Mauro M, Izzicupo P, Santarelli F, et al. ACE and AGTR1 polymorphisms and left ventricular hypertrophy in endurance athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2010; 42(5): 915–921
187. Brull D, Dhamrait S, Myerson S, et al. Bradykinin B2BKR receptor polymorphism and left-ventricular growth response. *Lancet* 2001; 358(9288): 1155–1156
188. Moran CN, Vassilopoulos C, Tsiokanos A, et al. The associations of ACE polymorphisms with physical, physiological and skill parameters in adolescents. *European Journal of Human Genetics* 2006; 14(3): 332–339

189. Taguchi T, Kishikawa H, Motoshima H, et al. Involvement of bradykinin in acute exercise-induced increase of glucose uptake and GLUT-4 translocation in skeletal muscle: Studies in normal and diabetic humans and rats. *Metabolism* 2000; 49(7): 920–930
190. Hopkinson NS, Eleftheriou KI, Payne J, et al. +9/+9 Homozygosity of the bradykinin receptor gene polymorphism is associated with reduced fat-free mass in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Clinical Nutrition* 2006; 83(4): 912–917
191. Cam S, Colakoglu M, Colakoglu S, Sekuri C, Berdeli A. ACE I/D gene polymorphism and aerobic endurance development in response to training in a nonelite female cohort. *J Sports Med Phys Fitness* 2007; 47: 234–238
192. Folland J, Leach B, Little T, et al. Angiotensin-converting enzyme genotype affects the response of human skeletal muscle to functional overload. *Exp Physiol* 2000; 85: 575–579
193. Taylor RR, Mamotte CDS, Fallon K, Bockxmeer FM. Elite athletes and the gene for angiotensin-converting enzyme. *J Appl Physiol* 1999; 87: 1035–1037
194. Karjalainen J, Kujala UM, Stolt A, et al. Angiotensinogen gene M235T polymorphism predicts left ventricular hypertrophy in endurance athletes. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 494–499
195. Rankinen T, Wolfarth B, Simoneau J, et al. No association between the angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and elite endurance athlete status. *J Appl Physiol* 2000; 88: 1571–1575
196. Myerson S, Hemingway H, Budget R, et al. Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance. *J Appl Physiol* 1999; 87: 1313 – 1316
197. Thompson J, Raitt J, Hutchings L, et al. Caudwell Xtreme Everest Research Group: Angiotensin converting enzyme genotype and successful ascent to extreme high altitude. *High Alt Med Biol* 2007; 8: 278–285
198. Tsianos G, Eleftheriou KI, Hawe E, et al. Performance at altitude and angiotensin I-converting enzyme genotype. *Eur J Appl Physiol* 2005; 93: 630–633
199. Aladağ MA, Türköz Y, Özerol İH. Nitrik oksit ve nörofizyopatolojik etkileri. *T Klin Tıp Bilimleri* 2000; 20: 107 – 111
200. Gomez-Gallego F, Ruiz JR, Buxens A, et al. The -786 T/C polymorphism of the NOS3 gene is associated with elite performance in power sports. *Eur J Appl Physiol* 2009; 107: 565–569
201. Kavuncuoğlu Z. Güreşçilerde ve Sedanter Populasyonda eNOS Gen Polimorfizminin Karşılaştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2006: 59
202. Snyder SH, Brecht DS. Biological roles of nitric oxide. *Sci Am* 1992; 266: 68-71

203. Olesen J, Thomsen LL, Iversen H. Nitric oxide is a key molecule in migraine and other vascular headaches. *Trend Pharmacol Sci (England)* 1994; 15 (5):149-53
204. Luckhoff A, Pohl U, Mulsch A, Busse R. Differential role of extra- and intra- cellular calcium in the release of EDRF and prostacyclin from cultured endothelial cells. *Br J Pharmacol* 1998; 95: 189-196
205. Shaul PW, Smart EJ, Robinson LJ, et al. Acylation targets endothelial nitric-oxide synthase plasmalemmal caveolae. *J Biol Chem* 1996; 271: 6518-6522
206. Garcia-Cardena, G, Fan R, Stern DF, Lui J, Sessa W. Endothelial nitric-oxide synthase is regulated by tyrosine phosphorylation and interects with caveolin-1. *J Bio1 Chem* 1996; 271: 27237-27340
207. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126
208. Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide as a signal in blood vessels. *TIBS* 1992; 17: 399-402
209. Bolotina VM, Najibi S, Palacino JJ, Pagano PJ, Cohen RA. Nitric oxide directly activates calcium-dependent potassium levels in vascular smooth muscle. *Nature* 1994; 368: 850-853
210. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339: 572-5
211. Golser R, Gorren AC, Mayer B, Schmidt K. Functional characterization of Glu298Asp mutant human endothelial nitric oxide synthase purified from a yeast expression system. *Nitric Oxide* 2003; 8: 7-14
212. McConell GK, Kingwell BA. Does nitric oxide regulate skeletal muscle glucose uptake during exercise? *Exerc Sport Sci Rev* 2006; 34: 36-41
213. Wang XL, Sim AS, Wang MX, et al. Genotype dependent and cigarette specific effects on endothelial nitric oxide synthase gene expression and enzyme activity. *FEBS Lett* 2000; 471: 45-50
214. Rankinen T, Rice T, Perusse L, et al. NOS3 Glu298Asp genotype and blood pressure response to endurance training: the HERITAGE family study. *Hypertension* 2000; 36: 885-889
215. Higashi Y, Sasaki S, Sasaki N, et al. Daily aerobic exercise improves reactive hyperemia in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1999; 33: 591-597
216. Hand BD, McCole SD, Brown MD, et al. NOS3 gene polymorphisms and exercise hemodynamics in postmenopausal women. *Int J Sports Med* 2006; 27: 951-958
217. Öztürk O. Denizli Yöresinde Gözlenen Hb D-Los Angeles Mutasyonunun Beta Globin Gen Ailesi Haplotip Analizi, Yüksek Lisans Tezi, Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Denizli, 2007: 50

218. Bahadır A. Beta Talasemi Mutasyonları ve Beta Globin Gen Ailesi Haplotip İlişkileri, Doktora Tezi, Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Denizli, 2009: 135
219. Powers SK, Howley ET. Exercise Physiology Theory and Application to Fitness and Performance 7 th Edition. McGraw-Hill, 2009, p186
220. Schechter AN. Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. *Blood*. 2008; 112(10): 3927- 3938
221. Cerretelli P, Samaja M. Acid-base balance at exercise in normoxia and in chronic hypoxia. Revisiting the ‘‘lactate paradox’’. *Eur J Appl Physiol* 2003; 90: 431–48
222. Koskolou MD, Roach RC, Calbet JA, et al. Cardiovascular responses to dynamic exercise with acute anemia in humans. *Am J Physiol* 1997; 273: 1787–1793
223. Schaffartzik W, Barton ED, Poole DC, et al. Effect of reduced hemoglobin concentration on leg oxygen uptake during maximal exercise in humans. *J Appl Physiol* 1993; 75: 491–498
224. Calbet JA, Lundby C, Koskolou M, et al. Importance of hemoglobin concentration to exercise: acute manipulations. *Respir Physiol Neurobiol* 2006; 151: 132–140
225. Lucia A, Hoyos J, Santalla A, et al. Curvilinear VO₂: power output relationship in a ramp test in professional cyclists: possible association with blood hemoglobin concentration. *Jpn J Physiol* 2002; 52: 95–103
226. Cao A, Moi P. Regulation of the globin genes. *Pediatr. Res.* 2002; 51(4): 415-421
227. Stamatoyannopoulos G. Control of globin gene expression during development and erythroid differentiation. *Exp. Hematol.* 2005; 33 (3): 259-271
228. WEB_1. International Ski Federation. http://www.fis-ski.com/data/document/fisptsedition1012_v1complet.pdf (19.06.2012)
229. Thompson WR, Gordon NF, Pescatello LS. ACMS’s Guidelines for Exercise Testing and Prescription (8 nd ed), Lippincott Williams & Wilkins, New York, 2010: 63
230. Fahmy ME, Fattouh AM, Hegazy RA, Essawi ML. ACE gene polymorphism in Egyptian children with idiopathic nephritic syndrome. *Bratisl Lek Listy* 2008; 109 (7): 298 – 301
231. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, Thompson & Thompson Genetics in Medicine, Saunders, 2004: 34
232. Jaramillo PC, Lanás C, Lanás F, Salazar LA. Polymorphisms of the NOS3 gene in Southern Chilean subjects with coronary artery disease and controls. *Clinica Chimica Acta* 2010; 411: 258–262
233. Köhler Th, Labner D, Rost AK, Thamm B, Pustowitz B, Remke H. Quantitation of mRNA by Polymerase Chain Reaction, Nonradioactive PCR Methods. Springer, Berlin, 1995

234. Wang P, Fedoruk MN, Rupert JL. Keeping pace with ACE. Are ACE inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists potential doping agents? *Sports Med* 2008; 38 (12): 1065-1079
235. Cerit M. ACE Genotipi ve Sportif Performans. In: *Beden Eğitimi ve Sporun Fizyolojik Temelleri (The Physiological Basis of Physical Education and Athletics)*, Cerit M (ed), Spor Yayınevi ve Kitabevi, Ankara, 2011: 448 – 460
236. Gordon SE, Davis BS, Carlson CJ, Booth FW. ANG II is required for optimal overload-induced skeletal muscle hypertrophy. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 2001; 280(1): 150–159
237. Hopkinson NS, Nickol AH, Payne J, et al. Angiotensin converting enzyme genotype and strength in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2004; 170(4): 395–399
238. Williams AG, Day SH, Folland JP, et al. Circulating angiotensin converting enzyme activity is correlated with muscle strength. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37: 944–948
239. Spring H, Jordan K. Maximal and high-velocity power. A study in Swiss male and female national ski athletes. *Schweiz Z Med Traumatol* 1994; 2: 27-29
240. Oh SD. The distribution of I/D polymorphism in the ACE gene among Korean male elite athletes. *J Sports Med Phys Fitness* 2007; 47: 250–4
241. Ferguson RA. Limitations to performance during alpine skiing. *Exp Physiol* 2009; 1-7
242. Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, et al. T-786-->C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. *Circulation* 1999; 99: 2864-2870
243. Eynon N, Ruiz JR, Yvert T, et al. The C allele in NOS3 -786T/C polymorphism is associated with elite soccer players's status. *Int J Sports Med* Published online: 2012; DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1306337>
244. Data SA, Roltsch MH, Hand B, et al. eNOS T-786C genotype, physical activity, and peak forearm blood flow in females. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35: 1991-1197
245. Augeri AL, Tsongalis GJ, Van Heest JL, et al. The endothelial nitric oxide synthase -786 T>C polymorphism and the exercise-induced blood pressure and nitric oxide responses among men with elevated blood pressure. *Atherosclerosis* 2009; 204: 28-34
246. Spriet LL, Lindinger MI, McKelvie RS, Heigenhauser GJ, Jones NL. Muscle glycogenolysis and H⁺ concentration during maximal intermittent cycling. *J Appl Physiol* 1989; 66: 8-13

E.Ü. TIP FAKÜLTESİ ETİK BAŞVURUSU DEĞERLENDİRME FORMU

ETİK KURULUN ADI	: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Değerlendirme Komisyonu
AÇIK ADRES	: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Melikgazi/KAYSERİ
TELEFON	: 0 352 437 49 10 - 11
FAKS	: 0 352 437 52 85
E-POSTA	: byancar@erciyes.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Elit Alp Disiplini Kayakçılarının Bazı Genetik Materyalleri ile Yetenek Seçiminin Belirlenmesi		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU			
	EUDRACT NUMARASI			
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr. Bekir Çoksevrim		
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Fizyoloji		
	KOORDİNATORUN ÜNVANI/ADI/SOYADI			
	KOORDİNATORUN UZMANLIK ALANI			
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı		
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı		
	BAŞVURULAN ETİK KURULUN ADI	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Değerlendirme Komisyonu		
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ			
	UZMANLIK TEZİ/ AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ	<input checked="" type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI

ARAŞTIRMA FAZİ VE TÜRÜ

FAZ 1

FAZ 2

FAZ 3

FAZ 4

BE/BY

DİĞER

Diğer ise belirtiniz

Belirtiniz

ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER

TEKMERKEZ

ÇOKMERKEZ

ULUSAL

ULUSLARARASI

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER

BELGE ADI	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			<input type="checkbox"/> Türkçe	<input type="checkbox"/> İngilizce	<input type="checkbox"/> Diğer
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			<input type="checkbox"/> Türkçe	<input type="checkbox"/> İngilizce	<input type="checkbox"/> Diğer
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			<input type="checkbox"/> Türkçe	<input type="checkbox"/> İngilizce	<input type="checkbox"/> Diğer
OLGU RAPOR FORMU			<input type="checkbox"/> Türkçe	<input type="checkbox"/> İngilizce	<input type="checkbox"/> Diğer

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER

BELGE ADI	Açıklama
ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	
SIGORTA	
HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	
İLAN	
YILLIK BİLDİRİM	
SONUÇ RAPORU	
GÜVENLİK BİLDİRİMLERİ	
DİĞER	

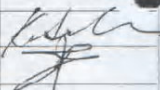
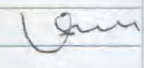
KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2010/63	Karar Tarihi : 08.07.2010
	Fakültemiz Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Bekir Çoksevrim'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibine ve dekanlık makamına arzına toplantıya katılan etik değerlendirme komisyonu üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI

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

ETİK DEĞERLENDİRME KOMİSYONU ÜYELERİ

Ünvanı / Adı Soyadı Ek Üyelığı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Kader KÖSE	Biyokimya	E.Ü. Tıp Fak.	E K X	E H X	E X H	
Prof. Dr. Halit MADENOĞLU	Anest. ve Rean.	E.Ü. Tıp Fak.	E X K	E H X	E X H	
Prof. Dr. Olgun KONTAŞ	Patoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E X K	E H X	E H X	
Prof. Dr. Duran ARSLAN	Çocuk Sağ. ve Hast.	E.Ü. Tıp Fak.	E X K	E H X	E X H	
Doç. Dr. İrfan ÖZYAZGAN	Plastik ve Rek. Cer.	E.Ü. Tıp Fak.	E X K	E H X	E H X	
Doç. Dr. H. Basri ULUSOY	Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E X K	E H X	E X H	
Doç. Dr. Mehmet Güngör KAYA	Kardiyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E X K	E H X	E H X	
Öğr. Gör. Dr. Ferhan ELMALI	Tıp Bilimi ve Biyostatistik	E.Ü. Tıp Fak.	E K X	E H X	E X H	
Av. Zübeyde ÇELEBİ	Ayukat	E.Ü. Tıp Fak.	E K X	E H X	E H X	
Ecz. Nuran YOZGAT	Eczacı	E.Ü. Tıp Fak.	E K X	E H X	E X H	
Sevtap KOÇER	Sivil Toplum Tems.		E K X	E H	E X H	

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Metin Polat

Uyruğu: Türkiye (TC)

Doğum Yeri Ve Tarihi: Kayseri, 15.10.1976

Medeni Durumu: Evli

Tel: 05327028238

Email: polat.metin@gmail.com

Yazışma Adresi: Niğde Üniversitesi, BESYO, 51700, Bor/Niğde

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	EÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü	2002
Lisans	GÜ Bed. Eğt. Spor Öğret.	1998
Lise	Kayseri Lisesi	1993

MESLEKİ DENEYİM

Yıl	Kurum	Görev
1998- 2003	Milli Eğitim/Kayseri	Bed. Eğt. Öğretmeni
2003-2011	Gençlik ve Spor İl Müd/Kayseri	Antrenör
2011-Halen	Niğde Üniv. BESYO/Niğde	Öğretim Görevlisi

Yabancı Dil

İngilizce