

**SPORCU VE SEDANter BİREYLERDE GNB3 C825T MUTASYONU, MTHFR
C677T MUTASYONU VE SERUM HOMOSİSTEİN SEVİYELERİ**

Nurten Dinç

**Celal Bayar Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Antrenörlük Eğitimi Anabilim Dalı
Spor Bilimleri
DOKTORA TEZİ**

Danışman Öğretim Üyesi

Prof.Dr. Metin V. SAYIN

Aralık-2011

ÖZET

Bu çalışmada Süper Lig ve Birinci Ligde oynayan futbolcular (n=48) ile aktif spor yapmayan kontrol grubunun (n=48) karşılaştırılmasıyla, kardiyovasküler hastalıkların önemli bir genetik belirleyicisi olan MTHFR C677T mutasyonuna göre homosistein (Hcy) seviyelerinin saptanması ve diğer kardiyak risk faktörleri ile ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. İkincil amacı ise kardiyovasküler hastalık diyabet, obezite ve hipertansiyonla ilişkili olduğu rapor edilen GNB3 C825T mutasyonunun fiziksel, antropometrik ve biyokimyasal parametreler ile ilişkisinin ortaya konmasıdır. Katılımcılara sabah kan alımı sonrasında antropometrik ölçümler ve aerobik ve anaerobik eşik testleri uygulanmıştır. Biyokimyasal tetkiklerde kanda total kolesterol, HDL, LDL kolesterol, trigliserit, Hcy, folat, vitamin B₁₂, hemoglobin, HsCRP, IGF-I, IGFBP-3, MTHFR C677T mutasyon ve GNB3 C825T mutasyon analizleri çalışılmıştır.

İstatistiksel analizler sonrasında futbolcularda kilo, vücut yağ yüzdesi, BMI değerleri sedanter gruptan daha düşük bulunmuştur. İki grup arasında aerobik eşik kalp atımı (AEKA), aerobik eşik hızı (AEH) ve anaerobik eşik hızı (ANEH) parametreleri arasında istatistiksel farklılıklar saptanmıştır. Futbolcularda trigliserit, total kolesterol, LDL kolesterol değerleri sedanter katılımcılardan daha düşük iken, folat ve IGF-I seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. MTHFR C677T polimorfizmi allellere göre incelendiğinde TT allelini taşıyan katılımcılarda CC ve CT allelini taşıyan katılımcılardan vitamin B₁₂ ve folat seviyelerinin daha düşük ve Hcy seviyelerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. MTHFR C677T ile Hcy düzeyi ve AEH sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiye rastlanmıştır. GNB3 C825T polimorfizmi allellere göre biyokimyasal farklılıklar incelendiğinde ise hemoglobin değerlerinin TT allelini taşıyan katılımcılarda CC ve CT allelini taşıyan katılımcılardan düşük olduğu saptanmıştır. Hemoglobin ve anaerobik eşik kalp atımı (ANEKA) ile GNB3 C825T arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken, diğer parametreler ile bu polimorfizm arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Sonuç olarak MTHFR C677T polimorfizmi ile AEH ve Hcy seviyeleri arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir. Uzun süreli yapılan dayanıklılık egzersizlerinin Hcy seviyeleri ve bazı kardiyovasküler risk faktörleri üzerine olumlu etkilerinin olduğu saptanmıştır. Ayrıca GNB3 C825T polimorfizmi ile hemoglobin ve ANEKA arasında ilişki saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: MTHFR C677T mutasyonu, GNB3 C825T mutasyonu, Homosistein, Spor, Kardiyovasküler risk



SUMMARY

GNB3 C825T MUTATION, MTHFR C677T MUTATION AND SERUM HOMOCYSTEINE LEVELS IN SPORTSMEN AND SEDENTARY PERSONS

In the present study, we aimed to detect the homocystein (Hcy) levels in accordance with MTHFR C677T mutation which is a crucial genetic determinant of cardiovascular diseases and to search the relationship with the other cardiac risk factors, by comparing Super league and First League soccer's (=48) with control subjects that are not sporting actively (n=48). Secondary aim is to demonstrate the relationship between GNB3 C825T mutation which is reported to be associated with cardiovascular disease, diabetes, obesity, hypertension and physical, anthropometric and biochemical parameters. Following morning blood sampling of participants, anthropometric measurements and aerobic and anaerobic threshold tests were performed. In biochemical tests, blood total cholesterol, HDL, LDL cholesterol, triglyceride, Hcy, folate, vitamin B₁₂, hemoglobin, HsCRP, IGF-I GFBP-3, MTHFR C677T mutation and GNB3 C825T mutation analyses were studied.

Statistical analyses showed that weight, body fat percentage and BMI values are found to be lower in soccer's than in the sedentary group. Between the two groups, statistical significant differences have been detected in aerobic threshold heart beat (ATHB), aerobic threshold speed (ATS) and anaerobic threshold speed (ANTS) parameters. In soccer' s, triglyceride, total cholesterol, LDL cholesterol values have been found to be lower, whereas folate and IGF-I levels established to be higher than sedentary participants. According to the alleles of MTHFR C677T polymorphisms, in the participants carrying the TT allele, vitamin B₁₂ and folate levels have been detected lower and Hcy levels higher than in the participants carrying CC and CT alleles. The statistical significant relation has been determined between MTHFR C677T and Hcy levels and ATS results. If we evaluate the biochemical differences in accordance with the alleles of GNB3 C825T polymorphism, hemoglobin values were found lower in the

participants carrying TT alleles than in the participants carrying CC and CT alleles. While there was a statistically significant relation of hemoglobin and anaerobic threshold heart beat (ANTHB) with GNB3 C825T, there was no significant relation of this polymorphism with the other parameters.

In conclusion, significant relation of MTHFR C677T polymorphism with the ATS and Hcy levels were observed. Positive effects of long period endurance exercises have been detected on Hcy levels and some of cardiovascular risk factors. Also, a significant relation between GNB3 C825T polymorphism and hemoglobin and ANTHS has been identified.

Key words: MTHFR C677T mutation, GNB3 C825T mutation, Homocystein, Sports, Cardiovascular risk

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince göstermiş olduğu hoşgörü ve vermiş olduğu desteklerinden dolayı değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Metin V. SAYIN'a teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmayı gerçekleştirmemde bana büyük destek veren, akademik ve sosyal yaşantımda benden bilgi, destek ve güvenini hiç esirgemeyen, her zaman ve her konuda yanımda olan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Selda BEREKET YÜCEL'e teşekkürlerimi sunarım.

Doktora tezim süresince vermiş olduğu bilgi ve desteklerinden dolayı değerli hocam Sayın Prof. Dr. Fatma TANELİ'ye teşekkürlerimi sunarım.

Doktora tezim süresince uygulama aşamasında her zaman yanımda olan ve bana destek veren değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Faruk TURGAY'a teşekkürlerimi sunarım.

Doktora tezimin istatistiksel analizinde vermiş olduğu desteklerinden dolayı değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Beyhan CENGİZ ÖZYURT'a teşekkürlerimi sunarım.

Değerli arkadaşlarım Sayın Dr. Pınar GÜZEL ve Sayın Ar.Gör. Fırat ÇETİNÖZ'e vermiş olduğu desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman desteklerini yanımda hissettiğim aile üyelerim değerli Sayın Op. Dr. Dilek ASLAN ve Sayın Prof. Dr. Güven ASLAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Ve

Hep yanımda olan ve bana destek veren çok değerli eşim Sayın Hüseyin DİNÇ ve değerli aileme çok teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Özet.....	i
Summary	iii
Teşekkür.....	v
İçindekiler.....	vi
Tablolar Dizini.....	viii
Şekiller Dizini.....	ix
Kısaltmalar.....	x
1. Giriş.....	1
1.1. Çalışmanın Amacı.....	4
1.2. Null Hipotezler.....	4
1.3. Varsayımlar.....	7
1.4. Delimitasyonlar.....	7
1.5. Limitasyonlar.....	7
2. Literatür Taraması.....	8
3. Yöntem ve Prosedürler.....	20
3.1. Yerleşim.....	20
3.2. Çalışma Grubu.....	20
3.3. Çalışma Dizaynı.....	21
3.4. Yöntem.....	22
3.4.1. Antropometrik Ölçümler.....	22
3.4.2. Vücut Kitle İndeksi (BMI).....	22
3.4.3. Aerobik eşik (AE) ve Anaerobik eşik (ANE) hızının ölçülmesi	22

3.4.4. Kan Alımı	23
3.4.5. Biyokimyasal analizler	24
3.4.6. Kan Laktat Analizi.....	24
3.5. Çalışmanın İstatistiksel Analizi.....	25
4. Bulgular.....	27
5. Tartışma.....	40
6. Öneriler.....	52
Kaynaklar.....	53
EKA.....	64
Özgeçmiş.....	69

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo 1:</u> Futbolcu ve sedanter olguların fiziksel ve antropometrik ölçüm sonuçları	27
<u>Tablo 2:</u> Futbolcu ve sedanter olguların fizyolojik ölçüm sonuçları	28
<u>Tablo 3:</u> Futbolcu ve sedanter olguların biyokimyasal sonuçları	29
<u>Tablo 4:</u> Futbolcu ve sedanter olgularda GNB3 C825T ve MTHFR C677T polimorfizmi allel dağılımları	31
<u>Tablo 5:</u> MTHFR C677T polimorfizmi allellerine göre fiziksel ve antropometrik ölçümler	32
<u>Tablo 6:</u> MTHFR C677T polimorfizmi allellerine göre fizyolojik ölçüm sonuçları	33
<u>Tablo 7:</u> MTHFR C677T polimorfizmi allellerine göre biyokimyasal ölçüm sonuçları	34
<u>Tablo 8:</u> GNB3 C825T polimorfizmi allellerine göre fiziksel ve antropometrik ölçümler	35
<u>Tablo 9:</u> GNB3 C825T Polimorfizmi allellerine göre fizyolojik ölçümler	36
<u>Tablo 10:</u> GNB3 C825T polimorfizmi allellerine göre biyokimyasal ölçümler	37
<u>Tablo 11:</u> MTHFR C677T mutasyonu ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki	38
<u>Tablo 12:</u> GNB3 C825T mutasyonunun çalışma parametrelerinde hemoglobin ve Anaerobik eşik kalp atımı arasındaki ilişki	39

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil 1.</u> Homosistein metabolizmasında remetilasyon ve tansülfürasyon yolu.....	9
<u>Şekil 2.</u> 5–10 Metilentetrahidrofolat Reduktaz'un Metabolik Yolu	17
<u>Şekil 3.</u> Futbolcu ve sedanter katılımcılar arasında istatistiksel farka rastlanan fiziksel, fizyolojik ve biyokimyasal parametreler	30



KISALTMALAR

Bu çalışmada aşağıdaki kısaltmalar kullanılmıştır.

Hcy: Homosistein

KVH: Kardiovasküler hastalık

MTHFR: Metilen tetrahidrofolat redüktaz

GNB3: Guanine nucleotide binding protein beta polypeptide 3

HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein

LDL : Düşük dansiteli lipoprotein

BMI: Vücut kitle indeksi

FFM: Yağsız vücut ağırlığı

KA: Kalp atım hızları

AEH: Aerobik eşik

ANEH: Anaerobik eşik

AEKA: Aerobik eşik kalp atım hızı

ANEKA: Anaerobik eşik kalp atım hızı

MaxVO₂: Maksimal oksijen tüketim kapasitesi

FAD: Flavın adenin dinükleotid

BHMT: Betain-Hcy metiltransferaz

MS: Metiyonin sentaz

IGF-I: İnsülin benzeri büyüme faktörü-I

IGFBP-3: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3

HsCRP: Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein

1. GİRİŞ

Homosistein (Hcy) besinsel proteinden sağlanan sülfür içeren bir aminoasit olup metiyonin metabolizması esnasında oluşan ara üründür (Mayer ve ark.,1996). Total Hcy'nin artan konsantrasyonları ateroskleroz, (Hayward ve ark., 2003; Selhub, 1999; Prerost ve ark.,1999; Lentz, 1997; Mayer, 1996) kardiyovasküler hastalıklar (KVH), felç ve diğer trombotik olaylar için bağımsız bir risk faktörüdür (Gaume ve ark., 2005; Herrmann ve ark., 2003b; Chambers ve ark., 1999; Mennem ve ark., 2002). Yükselen Hcy seviyeleri, Hcy metabolizmasındaki sistatyonin beta sentaz ve metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gibi enzimlerde oluşan genetik hatalar sonucu ve Hcy metabolizması için gerekli olan folat, vitamin B₆, vitamin B₁₂ gibi kofaktörlerdeki besinsel eksiklik sonucu oluşmaktadır (Graham ve O'Callaghan 2002; Jacobsen, 1998). Homosisteine etki eden diğer yaşamsal faktörler sigara kullanımı, kahve, alkol tüketimi ve fiziksel aktivitedir. Sigara kullanımının, sebze tüketiminin, alkol ve kahve tüketiminin, plazma total Hcy ile güçlü bir ilişkisinin olduğu belirtilmektedir (Bree ve ark., 2001). Ayrıca aerobik egzersizin anaerobik egzersiz veya sedanter bir yaşamla kıyaslandığında Hcy seviyelerini düşürdüğünü açıklamışlardır (Herrmann ve ark., 2003b).

Yükselen total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserit, yüksek (Gudnason, 1998; Unt ve ark., 2008) duyarlıklı C-reaktif protein (HsCRP) seviyeleri (Shah ve Newby, 2003), düşük seviyede yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) (Gudnason, 1998; Unt ve ark., 2008) ve insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) seviyeleri (Juul ve ark., 2002) KVH için bağımsız birer risk faktörüdür. Düzenli fiziksel egzersizin KVH gelişme riskini azalttığı bilinmektedir (Prerost ve ark., 1999; Gaume ve ark., 2005). Günümüzde egzersizin yoğunluğu ve süresinin plazma Hcy seviyeleri üzerine farklı etkiler yarattığı bildirilmektedir. Bailey ve arkadaşları (2000), sağlıklı erkeklerde 4 haftalık egzersiz programının Hcy seviyesini azalttığını belirtirken, Nygard ve arkadaşları (1995) yaşlılarda artan KVH riskinde yükselen plazma Hcy seviyelerinin kısmen egzersizden yoksun olmakla ilişkili olduğunu onaylamışlardır. Gaume ve arkadaşları (2005), orta yaşlı antrenman yapan ile yapmayan kişileri karşılaştırmış ve antrenman yapan kişilerde antrenman yapmayanlara göre Hcy seviyelerini daha düşük

bulmuştur. Antrenman yapanlarda olduğu gibi antrenman yapmayanlarda da Hcy konsantrasyonlarının folat ve vitamin B₁₂ alımıyla ilişkili olduğunu belirtmiştir. Bu çalışmalara karşılık Real ve arkadaşları (2005) 23–49 yaşları arasında 26 profesyonel ve 26 amatör erkek sporcunun, yarış sonrası Hcy seviyelerinde %19'luk bir artış saptamışlardır. Duncan ve arkadaşları (2004) ortalama yaşları 48,9 olan 327 sağlıklı katılımcıda 6 ay süresince yapılan yüksek yoğunlukta antrenman sonrasında Hcy seviyelerinde artış saptamışlardır.

Homosistein metabolizmasında düzenleyici enzim olan MTHFR enziminin tipi Hcy'nin önemli bir genetik belirleyicisidir (Husmoen ve ark., 2004). MTHFR enzimi artan total plazma Hcy konsantrasyonu ve artan kardiyovasküler riskle ilişkilidir. Flavin adenin dinükleotid (FAD) bağlı enzim olan 5,10-metilentetrahidrofolat enzimi, Hcy'nin metiyonine remetilasyonunda metil donor'u olarak görev yapan 5,10 metilentetrahidrofolattan, 5-metiltetrahidrofolat oluşumunu geri dönüşümsüz olarak katalizler (Klerk ve ark., 2002; Ueland ve ark., 2001). Bu enzim metabolizmada folat havuzunu DNA ve RNA biyosentezi yerine Hcy remetilasyonuna yönlendiren metabolik bir kavşakta yer almaktadır. MTHFR geninde C677T polimorfizmi azalan enzim aktivitesiyle ilişkilidir (Andreassi ve ark., 2003). Azalan MTHFR aktivitesi sonucunda 5 MTHFR düzeyi azalmakta, 5–10 MTHF miktarı ile plazma Hcy düzeyi artmakta (Fletcher ve Kessler, 1998) ve düşük folat düzeyleri görülmektedir (Klerk ve ark., 2002).

MTHFR enziminin C677T mutasyonu KVH için genetik bir risk faktörü olarak görülen hiperhomosisteinemiye neden olur. Bu mutasyonda homozigot TT genotipine sahip kişilerde, heterozigot CT veya homozigot CC genotipine sahip kişilere oranla plazma Hcy seviyeleri daha yüksektir (Husmoen ve ark., 2004; Pullin ve ark., 2002; Ruiz ve ark., 2007a). Fortunato ve arkadaşları (2007) egzersiz yapan sağlıklı bayanlarda MTHFR C677T polimorfizminin homozigot TT genotipine sahip kişilerde, CC ve CT genotipine sahip kişilerden daha düşük hemoglobin seviyeleri gözlemişlerdir. Ruiz ve arkadaşları (2007b) adolesan kızlarda MTHFR 677C-T genotipi içeren olası etkenler incelendiğinde kardiyovasküler fitnessin Hcy düzeyleri ile önemli ölçüde ilişkili olduğu saptamışlardır. Ruiz ve arkadaşları (2007a) çocuk ve adolesanlarda MTHFR 677C>T genotipi analizi sonrasında fiziksel aktivite, fitness, vücut yağ oranları ve Hcy arasında

bir ilişkiye rastlamamışlardır. MTHFR C677T polimorfizmi ve spor performansı ile ilgili araştırmalar sınırlıdır. Bu polimorfizmin hangi allellerinin KVH risk faktörleriyle ilişkili olduğu ve risk faktörleri üzerine egzersizin etkilerinin saptanması KVH riskinin önlenmesinde veya azaltılmasında önemli yararlar sağlayabilir.

İnsanlarda genetik allel varyasyonları, polimorfizmler hastalıkların ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır (Andreassi, 2003). Kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olan diğer bir genetik varyasyon ise guanin nükleotit bağlayıcı protein beta polipeptit 3 (GNB3) geninin C825T polimorfizmidir. GNB3 geninde, fonksiyonel C825T polimorfizmi artan G protein aktivasyonu ile ilişkilidir (Eynon ve ark., 2009). Bu varyantın KVH, diyabet, obezite ve hipertansiyonla ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Faruque ve ark., 2009; Rankinen ve ark., 2002). Heterotrimerik G proteinlerinin subüniteleri hipertansiyona ve kişinin kan basıncındaki değişikliklere yatkınlıkları belirlemede önemli genlerden birisidir. Hipertansiyon, felç ve miyokardiyal infarktüs gibi olaylarda önemli bir risk faktörüdür. C825T polimorfizmi GNB3 geninin 10. ekzonunda tanımlanmıştır ve GNB3'ü kodlamaktadır. 825T allelini taşıyan kişilerin hipertansiyon, obezite, insülin rezistansı ve sol ventrikül hipertrofisi açısından risk taşıdıkları gözlenmektedir (Sartori ve ark., 2004).

Aerobik egzersiz G proteinleri üzerine önemli bir etkiye sahiptir. Vücut proteinlerinin %40'ını iskelet kasları içerir ve iskelet kaslarının metabolik yolları üzerine dayanıklılık egzersizleri etkilidir. 825C allelinden ziyade 825T alleli artan G proteini aktivasyonu ile ilişkilidir. Eynon ve arkadaşları (2009) yapmış oldukları çalışmada elit dayanıklılık sporcularında GNB3 TT genotipini, sprinterler ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuşlardır. Faruque ve arkadaşları (2009), 18-30 yaşlarında 95 sağlıklı üniversite öğrencisinde pik oksijen tüketimini ölçerek 825T polimorfizminin kardiyovasküler fitness ve aerobik kapasiteyle ilişkili olduğunu test etmişlerdir. Elit seviyede performans ve GNB3 C825T polimorfizmi arasındaki ilişki ile ilgili raporlar sınırlıdır (Eynon ve ark., 2009). Elit seviyede atletik performansın belirlenmesinde bu fonksiyonel polimorfizmin önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada Türkiye Süper Lig ve 1. Futbol Liginde oynayan sporcular ve düzenli egzersiz yapmayan kontrol grubu karşılaştırılarak KVH'n önemli bir genetik belirleyicisi olan MTHFR C677T mutasyonunun serum Hcy seviyeleri ve diğer kardiyak risk faktörleri ile olan ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmanın ikinci hedefi ise KVH, diyabet, obezite ve hipertansiyonla ilişkili olduğu rapor edilen GNB3 C825T mutasyonunun düzenli spor yapan ve yapmayan kişiler arasında biyokimyasal, antropometrik ve fizyolojik farklılıklarla ilişkisinin ortaya konmasıdır.

1.1. ÇALIŞMANIN AMACI

Bu çalışmanın amacı, spor yapan grup ve aktif spor yapmayan kontrol grubunun karşılaştırılmasıyla, KVH'n önemli bir genetik belirleyicisi olan MTHFR C677T mutasyonuna göre Hcy seviyelerindeki farklılığın saptanmasıdır. İkincil amacı ise KVH, diyabet, obezite ve hipertansiyonla ilişkili olduğu rapor edilen GNB3 C825T mutasyonunun düzenli spor yapan ve yapmayan kişiler arasındaki polimorfizminin etkilerinin araştırılmasıdır. Bu genotiplerin hangi polimorfizmlerinde kardiyovasküler risk faktörlerinin baskılanıp baskılanmadığı ve spor yapan kişilerde bu polimorfizme sahip kişilerin aktif spor yapmayan kişilerle kıyaslandığında total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit, Hcy, folat, vitamin B₁₂, Hemogram, IGF-I, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) ve HsCRP bağımsız değişkenleri üzerine ne gibi etkilerinin olduğunun ortaya konması amaçlanmıştır.

1.2. "NULL" HİPOTEZLER

1. Türkiye Süper Lig ve 1. Liginde oynayan futbolcuların Hcy değerleri aktif olarak spor yapmayan kontrol grubunun Hcy değerlerinden daha düşüktür.
2. Türkiye Süper Lig ve 1. Liginde oynayan futbolcuların vitamin B₁₂ ve folat değerleri aktif olarak spor yapmayan kontrol grubunun vitamin B₁₂ ve folat değerlerinden daha düşüktür.

3. Türkiye Süper Lig ve 1. Liginde oynayan futbolcuların kolesterol değerleri aktif olarak spor yapmayan kontrol grubunun kolesterol değerlerinden daha düşüktür.
4. Türkiye Süper Lig ve 1. Liginde oynayan futbolcuların trigliserit değerleri aktif olarak spor yapmayan kontrol grubunun trigliserit değerlerinden daha düşüktür.
5. Türkiye Süper Lig ve 1. Liginde oynayan futbolcuların HDL kolesterol değerleri aktif olarak spor yapmayan kontrol grubunun HDL kolesterol değerlerinden daha düşüktür.
6. Türkiye Süper Lig ve 1. Liginde oynayan futbolcuların LDL kolesterol değerleri aktif olarak spor yapmayan kontrol grubunun LDL kolesterol değerlerinden daha düşüktür.
7. Türkiye Süper Lig ve 1. Liginde oynayan futbolcuların hemoglobin değerleri aktif olarak spor yapmayan kontrol grubunun hemoglobin değerlerinden daha düşüktür.
8. Türkiye Süper Lig ve 1. Liginde oynayan futbolcuların HsCRP değerleri aktif olarak spor yapmayan kontrol grubunun HsCRP değerlerinden daha düşüktür.
9. Türkiye Süper Lig ve 1. Liginde oynayan futbolcuların IGF-I değerleri aktif olarak spor yapmayan kontrol grubunun IGF-I değerlerinden daha düşüktür.
10. Türkiye Süper Lig ve 1. Liginde oynayan futbolcuların IGFBP-3 değerleri aktif olarak spor yapmayan kontrol grubunun IGFBP-3 değerlerinden daha düşüktür.
11. Tüm katılımcılarda MTHFR C677T mutasyonun CC genotipine sahip kişilerdeki Hcy değerleri CT ve TT genotipine sahip katılımcıların Hcy değerlerinden daha düşüktür.
12. Tüm katılımcılarda MTHFR C677T mutasyonun CC ve CT genotipine sahip kişilerdeki Hcy değerleri TT genotipine sahip katılımcıların Hcy değerlerinden daha düşüktür.
13. Tüm katılımcılarda MTHFR C677T mutasyonun CC genotipine sahip kişilerdeki vitamin B₁₂ ve folat değerleri CT ve TT genotipine sahip katılımcıların vitamin B₁₂ ve folat değerlerinden daha düşüktür.
14. Tüm katılımcılarda MTHFR C677T mutasyonun CC ve CT genotipine sahip kişilerdeki vitamin B₁₂ ve folat değerleri TT genotipine sahip katılımcıların vitamin B₁₂ ve folat değerlerinden daha düşüktür.

15. Tüm katılımcılarda MTHFR C677T mutasyonun CC genotipine sahip kişilerdeki hemoglobin değerleri CT ve TT genotipine sahip katılımcıların hemoglobin değerlerinden daha düşüktür.
16. Tüm katılımcılarda MTHFR C677T mutasyonun CC ve CT genotipine sahip kişilerdeki hemoglobin değerleri TT genotipine sahip katılımcıların hemoglobin değerlerinden daha düşüktür.
17. Türkiye Süper Lig ve 1. Liginde oynayan MTHFR C677T mutasyonun CC, CT ve TT genotipine sahip futbolcuların Hcy değerleri aktif olarak spor yapmayan MTHFR C677T mutasyonun CC, CT ve TT genotipine sahip kişilerdeki Hcy değerlerinden daha düşüktür.
18. Türkiye Süper Lig ve 1. Liginde oynayan MTHFR C677T mutasyonun CC, CT ve TT genotipine sahip futbolcuların vitamin B₁₂ ve folat değerleri aktif olarak spor yapmayan MTHFR C677T mutasyonun CC, CT ve TT genotipine sahip kişilerdeki vitamin B₁₂ ve folat değerleri değerlerinden daha düşüktür.
19. Türkiye Süper Lig ve 1. Liginde oynayan MTHFR C677T mutasyonun CC, CT ve TT genotipine sahip futbolcuların hemoglobin değerleri aktif olarak spor yapmayan MTHFR C677T mutasyonun CC, CT ve TT genotipine sahip kişilerdeki hemoglobin değerlerinden daha düşüktür.
20. Tüm katılımcılarda GNB3 C825T polimorfizminin ve aerobik eşik (AE) ve anaerobik eşik (ANE) ile ilişkisi yoktur.
21. Tüm katılımcılarda GNB3 C825T polimorfizminin aerobik eşik kalp atımı (AEKA) ve anaerobik eşik kalp atımı (ANEKA) ile ilişkisi yoktur.
22. Tüm katılımcılarda GNB3 C825T polimorfizmi ve BMI arasında ilişki yoktur.
23. Tüm katılımcılarda GNB3 C825T polimorfizminin ve total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit, Hcy, folat, vitamin B₁₂, IGF-I, IGFBP-3, HsCRP ve hemoglobin seviyeleri ile ilişkisi yoktur.

1.3. Varsayımlar

1. Katılımcıların eşik testi sonunda voluntermal yorgunluğa ulaştıkları varsayılmıştır.
2. Katılımcıların test esnasında motive oldukları varsayılmıştır.

1.4. Delimitasyonlar

1. Katılımcıların tüm testleri çim sahada yapılmıştır.
2. Çalışmanın katılımcıları 18–27 yaş arası sağlıklı, KVH bulunmayan, normal iskelet kas fonksiyonları olan katılımcılardır.
3. Tüm çalışmalar mayıs ve haziran aylarında gerçekleşmiştir.
4. Tüm katılımcılar, standart bir test protokolü dahilinde; submaksimal bir hızda başlayan ve şiddeti gittikçe artarak voluntermal bir yorgunluğa kadar devam eden, maksimal intermittent bir egzersiz test protokolüne tabi tutulmuşlardır.
5. Katılımcılar testten en az 2–3 gün öncesinden itibaren ağır egzersizler yapmamışlardır.
6. Katılımcılar çalışma süresince standart bir diyet almamıştır.
7. Katılımcılar testlere hafif bir kahvaltıdan 2–2,5 saat sonra başlamışlardır.

1.5. Limitasyonlar

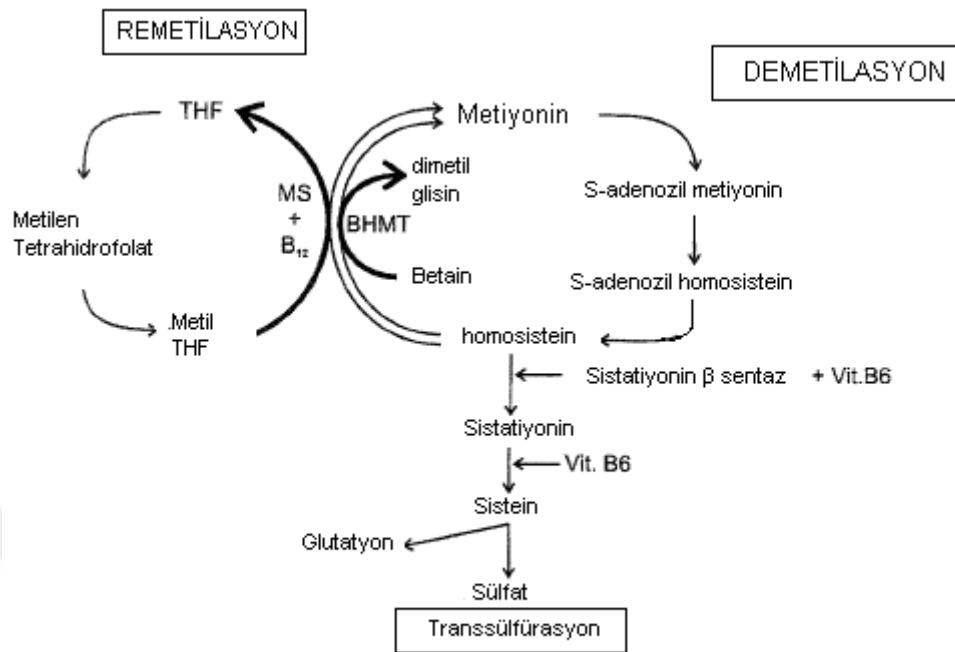
1. Bu çalışma ortamındaki yükseklik, sıcaklık ve nem gibi etkenler katılımcıların laktat sonuçlarını etkileyebilir. Bunun çalışma sonuçlarının genellenebilirliğini etkileyeceği düşünülmektedir.
2. Çalışma sonuçlarını 18–32 yaş arası sağlıklı, KVH bulunmayan, normal iskelet kas fonksiyonları olan katılımcılar dışındaki bir popülasyona uygularken dikkatli olunmalıdır.
3. Çim saha yerine, koşu bandı ya da başka bir zemin ve hava koşullarındaki testlerin sonuçları farklılıklar getirebilir.

2. LİTERATÜR TARAMASI

Homosistein besinsel proteinden sağlanan sülfür içeren bir aminoasit olup metiyonin metabolizması esnasında oluşan ara üründür. Metiyonin metabolizmasında ilk evre S-adenozilmetiyonin oluşumudur (Mayer, 1996). Besinlerle alınan metiyonin ATP yapısındaki adenzil kalıntısı ile oluşturduğu S-adenozil metiyonin metillendirme tepkimelerinin en önemli metil vericisidir. Metil donorü olarak kullanılan S-adenozilmetiyonin metil transfer reaksiyonuyla üretilir (Lentz, 1997). S-metiyonin bir metil kökü kaybederek S-adenozilmetiyonine dönüşerek Hcy ve adenzine hidroliz olur (Mayer, 1996). Homosisteinin hücresele seviyeleri Hcy'nin sistine transsülfasyonu, Hcy'nin metiyonine remetilasyonu ve metiyoninin mevcut bulunmasıyla kontrol edilir (Lentz, 1997). Remetilasyon ve transsülfürasyon yolu Şekil 1'de verilmiştir. Homosisten metilasyon ile metiyonine ya da transsülfürasyon ile sistatiyona dönüşür ve hücrelerden dışarıya atılır (Refsum, 1998).

Remetilasyon yolu metiyoninin eksikliği durumunda tercih edilir. Remetilasyonda Hcy iki farklı reaksiyonla metiyonine dönüşür. Remetilasyon yolunda Hcy betain veya N-5 metiltetrahidrofolat'dan bir metil grubu alarak metiyonine dönüşür (Mayer, 1996). Homosisteinin önemli bir kısmı karaciğerde betain-Hcy metiltransferaz (BHMT) tarafından remetile olur. Metil donorü olarak betain kullanılır (Refsum, 1998) ve vitamin B₁₂'den bağımsızdır (Selhub, 1999). Homosisteinin remetilasyonunda diğer bir reaksiyon tüm dokularda bulunan metiyonin sentaz (MS) tarafından katalizlenir. Ko-faktör olarak vitamin B₁₂ ve substrat olarak ta vitamin B₁₂'ye bağımlı bir enzim olan MTHFR kullanılır (Refsum, 1998).

Metiyoninin fazlalığında Hcy direk olarak transsülfürasyon yoluna giderek vitamin B₆'ya bağılı sistatyonin beta sentaz enzimi tarafından sistatyonine dönüştürülür. Sistatyon ise diğer vitamin B₆'ya bağılı enzim olan gamma sistatyoninaz enzimi ile sistein ve alfa ketobütirata metabolize olur (Lentz, 1997; Mayer,1996). Sistein sülfata çevrilerek idrarla dışarı atılır (Mayer,1996).



Şekil 1: Homosistein metabolizmasında remetilasyon ve tansülfürasyon yolu.

Homosisteinin yaklaşık %70-80'i başta albumin olmak üzere proteinlere disülfid bağları ile bağlıdır. Geri kalan Hcy oksitlenerek Hcy veya sistinle birleşerek miksdisülfidler oluşturur. Ayrıca Hcy çok küçük bir oranda (<%1) dolaşımda serbest olarak bulunur. Yetişkinlerde Hcy'nin normal oranları 5–15µmol/L, ortalama 10µmol/L seviyesindedir. Hiperhomosisteinmi plazma Hcy'nin >15µmol/L olarak ifade edilir. İlimli hiperhomosistein 15–30µmol/L, orta şiddetteki hiperhomosistin 30–100µmol/L ve şiddetli hiperhomosistein >100µmol/L olarak tanımlanır (Refsun, 1998).

Yükselen plazma total Hcy konsantrasyonu koroner iskemik hastalıklar, felç, vasküler hastalıklar, venöz trombozis için bağımsız bir risk faktörüdür (Husemoen ve ark., 2006; Mennen ve ark., 2002; Rasmussen ve ark., 2000). Değişen beslenme ve yaşam faktörleri Hcy'yi etkilemektedir (Rasmussen ve ark., 2000). Homosisteinin yaşamsal belirleyicileri beslenme, plazma folat, vitamin B₆, vitamin B₁₂, sigara, kahve, çay ve alkol tüketimi ve fiziksel aktivitedir (Husemoen ve ark., 2006). Yaş ve cinsiyet Hcy için diğer iki önemli belirleyicidir. Plazma Hcy değerleri erkeklerde bayanlardan daha yüksektir (Mennen ve ark., 2002; Rasmussen ve ark., 2000). Coombes ve

arkadaşları (2004) yaptıkları araştırmada, kadınlarda plazma Hcy ve MaxVO₂ arasında anlamlı bir ters ilişki bulmuşlardır fakat erkeklerde böyle bir ilişkiye rastlanmamıştır. Burada kadın ve erkeklerin ikisinde de folat, vitamin B₆ ve vitamin B₁₂ alımı ile Hcy arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. Tüm bireylerde Hcy ve folat alımı arasında ters bir ilişki gözlemiştir. Olası açıklayıcı faktörler olarak estradiol konsantrasyonları ve yağsız vücut ağırlığındaki (FFM) farklarla erkeklerde plazma Hcy seviyelerini kadınlardan daha yüksek bulmuşlardır. Mennen ve arkadaşları (2002) yaşları 35–60 olan 1139 bayan ve 45–60 yaşlarında 931 erkek katılımcıyı 8 yıllık takibe alarak katılımcılara antioksidan vitamin takviyesi vermişlerdir. Bayanlarda Hcy’i yaş, kahve ve alkol tüketimiyle pozitif ilişkili bulurken vitamin B₁₂ ve vitamin B₆ ile ters ilişkili bulmuşlardır. Erkeklerde Hcy, kan basıncı ve vücut kütle indeksi (BMI) ile pozitif ilişkili, fiziksel aktivite, vitamin B₁₂, vitamin B₆ ve folat ile ters ilişkili bulunmuştur (Mennen ve ark., 2002).

Besinsel folat eksikliği Hcy’nin metiyonine remetilasyonunda metil donorü olarak ihtiyaç duyulan 5-metiltetrahidrofolat oluşumunda eksikliğe neden olur. Bununla birlikte vejetaryenlerde vitamin B₁₂ eksikliği remetilasyon esnasında 5-metiltetrahidrofolattan Hcy’ye metil transferinin bozulmasına neden olur ve serum Hcy seviyeleri artar (Hermann ve ark., 2001). Hermann ve arkadaşlarının (2001) yaptıkları çalışmada çoğunlukla etle beslenen 44 kişi, az miktarda etle beslenen 19 kişi, lakto vejetaryen 34 kişi, vegan vejetaryen 7 kişi üzerinde yaptığı çalışmada vegan vejetaryenlerde Hcy’nin anlamlı olarak arttığını gözlemlemiştir. Rasmussen ve arkadaşlarının (2000) yapmış oldukları çalışmaya 25–30 yaşları arasında 308 ve 60–65 yaşları arasındaki 291 bayan katılmıştır. Her iki grupta da Hcy konsantrasyonlarında folat alımıyla anlamlı derece düşüş gözlenmiştir. Gençlerde Hcy ile BMI arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Yaşlı grupta ise Hcy ile kahve tüketimi anlamlı ilişkili bulunmuştur.

Hiperhomosisteinemi koroner arter hastalıkları için bağımsız bir risk faktörüdür. Yaşam tarzındaki değişimler kronik hastalıkların önlenmesinde birincil veya ikincil olarak ilaçla tedaviye karşı tercih edilir. Kişisel risk faktörü olan KVH için yaşam stili olarak çoğunlukla egzersiz tercih edilir. Uzun süreli egzersizler kan lipitleri, obezite,

kan basıncı, glukoza intoleransı kapsayan KVH risk faktörleri için uygundur (Prerost ve ark., 1999)

Homosistein seviyeleri egzersizin süresine ve şiddetine göre değişim göstermektedir (Unt ve ark., 1998). Uzun süreli yüksek yoğunluktaki egzersizler protein metabolizmasını artırır ve bazı aminoasitlerin kan konsantrasyonlarını değiştirir. Mevcut metiyoninin azalması de novo metiyonin sentezini artırır ve böylece Hcy birikimi azalır. Protein dönüşüm (turnover) mekanizmasında yeterli seviyede folat, vitamin B₆, vitamin B₁₂ olduğu takdirde yüksek yoğunluklu uzun süreli egzersiz esnasında Hcy konsantrasyonları düşmektedir. Bu reaksiyonun tersine uzun süreli egzersiz ile glikojen rezervleri azalır ve bu da vitamin B₆'ya bağlı reaksiyonların gerekliliğini artırır. Vitamin B₆'nın biyolojik olarak aktif formu pridoksal 5'fosfattır. Pridokzal 5'fosfat aynı zamanda kas glikojen yıkımında anahtar enzim olan glikojen fosforilazasyonunda gereklidir. Ek olarak egzersiz esnasında glikogenez aminoasitlerin yıkımını içerir. Eğer egzersizde vitamin B₆ gerekliliği artarsa Hcy metabolizması için mevcut bulunan vitamin B₆ azalır. Bu da uzun süreli egzersiz esnasında artan protein dönüşümüyle Hcy konsantrasyonunun artmasına neden olmaktadır (Joubert ve Manore, 2006).

Yapılan kronik çalışmalara baktığımızda Herrmann ve arkadaşları (2003a) genç yüzücülerde 3 hafta süren yüksek yoğunlukta interval antrenman sonrasında Hcy, vitamin B₁₂, vitamin B₆ ve folat değerlerini araştırmışlardır. Yüksek yoğunlukta interval antrenman sonrasında Hcy seviyesi artmıştır. Antrenman sonrasında vitamin B₁₂'de bir değişim gözlememişlerdir fakat toparlanma periyodu esnasında vitamin B₁₂ azalmıştır. Folat seviyeleri antrenman esnasında artış göstermiştir ve vitamin B₆'da değişiklik olmadığını gözlemlemişlerdir. Randeve ve arkadaşları (2002), polikistik over sendromlu genç obez bayanlarda 6 ay süren yürüyüş programından sonra dinlenim Hcy'de önemli bir azalma bulmuşlardır. Buna karşılık König ve arkadaşları (2003), triatletlerde 4 hafta süren sprint triathlon yarışına hazırlık antrenmanından sonra dinlenim Hcy'de bir değişiklik meydana gelmediğini gözlemlemiştir. Bailey ve arkadaşlarının (2000) yaptığı çalışmada, maksimum KA'nın %70-85'inde normoksik ve hipoksik koşullar altında 3 haftalık bisiklet ergometresinde yapılan antrenmanda, dinlenim hcy'de normoksik antrenmanda %10'luk artış, hipoksik antrenmanda %11'lik azalma bulunmuştur.

Steenge ve arkadaşları (2001), sağlıklı kişilerde 8 hafta süren kuvvet antrenmanı ile kreatin ilavesinin plazma serum konsantrasyonu üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmada, kreatin üretimindeki azalmanın sonucu olarak kreatin ilavesini takiben plazma Hcy konsantrasyonunda azalma gözlenmiştir.

Akut çalışmaların sonuçlarında da bazı çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Herrmann ve arkadaşları (2003b), serum Hcy üzerine üç farklı türde akut dayanıklılık egzersizinin etkilerini araştırmışlardır. Maraton koşucularında yarışma sonrası Hcy seviyesi, yarışma öncesi Hcy seviyesinden % 64 oranında artarken, dağ bisikletçileri ve 100 km koşucularında Hcy üzerine önemli bir etki bulunmamıştır. Dayanıklılık sporcuları arasında ılımlı hiperhomosisteinemi sık sık bulunabilir ve düşük folat ve vitamin B₁₂ seviyeleri buna eşlik eder. De Cree ve arkadaşları (1999), bayanlarda menstrüel döngüye bağlı olarak akut egzersiz sonrasında Hcy'de artış olduğunu saptamışlardır. Unt ve arkadaşlarının (2008) yapmış olduğu çalışmada 118 orta yaşlı denekte fiziksel aktivite grubunda total Hcy seviyeleri anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Ayrıca plazma total Hcy ve aerobik fiziksel kapasite arasında anlamlı ters ilişki saptanmıştır.

Homosistin aynı zamanda kan basıncı, BMI, kan lipitleri gibi kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkilidir. Husmoen ve arkadaşları (2006) çalışmalarında katılımcıların yaşam stillerine müdahale ederek (sigaraya ara verme, artan fiziksel aktivite ve sağlıklı beslenme alışkanlıkları) katılımcıları yüksek (%90) ve düşük (%10) yoğunlukta yaşam stili olarak iki gruba ayırarak 1 yıl takibe almışlardır. Hcy ile sistolik kan basıncı, total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol arasında pozitif ilişki bulunmuştur.

Kardiyovasküler risk faktörlerinden bazısı büyüme hormon (GH) eksikliği olan hastalarda saptanmaktadır. Yükselen Hcy konsantrasyonu ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlandığı için anormal seyreden Hcy metabolizması GH eksikliği olan hastalar ve vasküler mortalitede gözlenen artış arasında potansiyel bir bağlantı vardır (Abdu ve ark., 2001). Abdu ve arkadaşları (2001) GH eksikliği olan 23–76 yaşları arasında 25 erkek 20 bayan toplam 45 katılımcıyı yaşları 23–76 arasında olan 30 erkek ve 25 bayan toplam 55 kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Hasta ve kontrol grubunda Hcy ve vitamin B₁₂ seviyelerinde farklılık gözlememişlerdir. Serum folat seviyelerini hasta grubunda anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Cinsiyetlere göre

bakıldığında bayanlarda folat seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda anlamlı derece daha düşük ve erkeklerde anlamlı bir farklılık saptanamamışlardır.

IGF-I, karaciğerden sentezlenir (Nindl ve Pierce, 2010). Somatomedin-C olarak bilinir ve yapısal olarak insüline benzer ve GH tarafından uyarılır. Serum IGF-I konsantrasyonlarının GH salınımıyla güçlü korelasyonu vardır. Düşük IGF-I konsantrasyonları GH eksikliği anlamına gelmektedir. IGFBP-3, IGF-I ve IGF-2 için önemli bağlayıcı proteindir. IGFBP-3 konsantrasyonları IGF-I varlığında artar. Düşük IGFBP-3 konsantrasyonları GH eksikliğini göstermektedir (Soldin ve ark., 2008). Yaşla birlikte IGF seviyeleri azalmaktadır. Serbest biyolojik aktif IGF-I seviyelerinin azalması sonucunda IGF-I ve IGFBP-3 arasındaki oran da azalır. Artan yaşla birlikte ateroskleroz daha çok gözlenir ve teorik olarak azalan IGF-I seviyeleri aterosklerozun gelişmesine neden olur. Büyüme hormonu eksikliğine bağlı olarak düşük IGF-I seviyesine sahip hastalar artan kardiyovasküler hastalık mortalitesiyle karakterize edilmektedir. Kardiyovasküler hastalıkları olan kişilerdeki IGF-1 düzeyi eşlik eden obezite, düşük fiziksel aktivite ve insülin direnci ile açıklanabilir (Juul ve ark., 2002).

Fiziksel egzersiz GH sekresyonu için güçlü bir uyarıcıdır. IGF-I kemik ve kas büyümesiyle ilişkili özellikle organizma anabolizmasında birçok fizyolojik süreçte yer alır (Elloimi ve ark., 2005). Özellikle IGF-I kas hipertrofisini içeren egzersizlerde önemli rol oynar. Schwarz ve arkadaşlarının (1996) çalışmasında ortalama yaşları 28 olan 10 erkek katılımcı 10 dk düşük ve yüksek yoğunlukta egzersiz yapmışlardır. Düşük yoğunlukta yapılan egzersiz sonrasında IGF-I ve IGFBP-3 seviyeleri egzersiz öncesi seviyelerinden artış göstermiştir. Yüksek yoğunlukta egzersiz sonrasında IGF-I'de artış gözlenmiştir. IGFB-3'ün proteolitik aktivitesinde artış olmuştur. Borst ve arkadaşlarının (2001) çalışmasına 25-50 yaşları arasında 31 sağlıklı bayan ve erkek katılmıştır. 11 katılımcı tek set direnç antrenmanı 11 katılımcı multiple direnç antrenmanı ve 9 egzersiz yapmayan kontrol grubu olarak katılımcılar 3 gruba ayrılmışlardır. 25 hafta, haftada 3 gün 20-90 dk arasında antrenman yapılmıştır. Direnç antrenmanı yapan kişilerde 13 hafta sonra IGF-I'de anlamlı artışlar gözlenmiştir. 30 hafta ile 13 hafta arasında IGF-I değerlerinde anlamlı bir fark saptanamamıştır. IGFBP-3 seviyelerinde bir set antrenman yapan grupta bir değişim gözlenmezken 3 set antrenman yapan grupta %

20 azalma gözlenmiştir. Bayan ve erkeklerin IGF-I ve IGFBP-3 değerleri benzerdir ve kontrol grubunda IGF-I ve IGFBP-3 değerlerinde bir değişim saptanmamıştır. Pomerant ve arkadaşları da (2008) 10-18 yaşları arasında 60 sağlıklı erkekte akut egzersiz sonrasında IGF-I ve IGFBP3 konsantrasyonlarında anlamlı bir değişim bulmamışlardır. Borst ve arkadaşları (2002) ortalama yaşları 68,1 olan 62 erkek ve bayan katımcıyı düşük yoğunlukta direnç egzersizi yapan, yüksek yoğunlukta direnç egzersizi yapan ve egzersiz yapmayanlar olarak 3 grubu ayırmışlardır. Egzersiz grupları 6 ay boyunca haftada 3 gün direnç egzersizi yapmışlardır. 6 aylık antrenman sonrasında 3 grupta da IGF-I ve IGFBP3 değerlerinde bir değişim gözlememişlerdir. Bu yaş gruplarında genç deneklerle karşılaştırıldığında kas hipertrofisi ve kuvvet kazanımı azalır. 60 yaşından sonra GH dramatik olarak azalmaktadır (Borst ve ark., 2001).

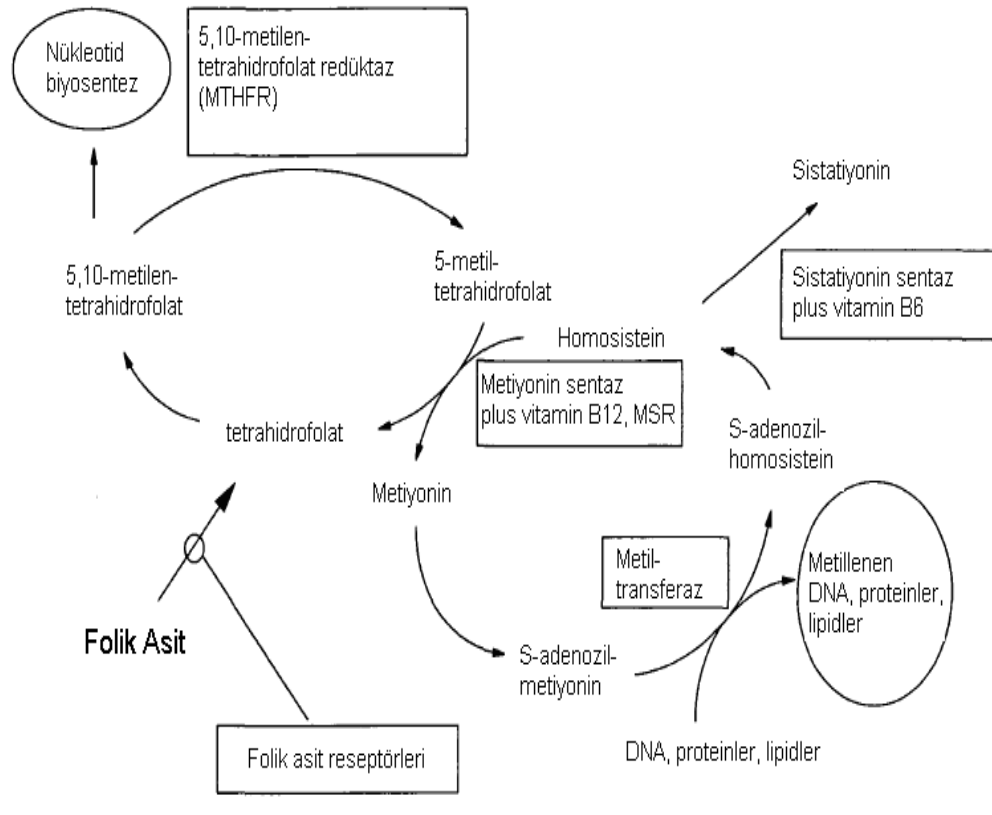
Düzenli fiziksel aktivite ve koroner arter hastalıklarıyla ilişkili diğer bir inflamatuvar belirteç CRP'dir. Fiziksel antrenman KVH riskinin düşürülmesinde ve ateroskleroz gelişimini önlemede yararlı adaptasyonlar sağlar. Ancak akut egzersiz şiddetli veya yorucu antrenman oksidatif strese neden olarak kas hasarına neden olur. Akut yorucu egzersiz kalp, diğer doku ve organlarda oksidatif stresi artırır. Akut egzersiz esnasında bu organlarda artan oksidatif stres, artan oksijen tüketiminin sonucudur. Yorucu egzersiz artan oksijen tüketimi ve oksidatif stresle birlikte C reaktif gibi akut evre proteinlerinin salınımını içeren inflamatuvar süreci başlatır (Miranda-Vilala ve ark., 2011). İnflamatuvar durumlarda ve enfeksiyona yanıtta karaciğer ve adipoz dokudan CRP salgılanır. Sağlıklı kişilerde CRP seviyeleri düşük seviyededir ve erken iyileşme evresinde düşüş gözlenir (Kruger, 2010). İnflamasyon aterosklerozun klinik sonuçlarında ve ilerlemesinde önemli rol oynar. Çok yüksek frekanslı antrenman veya alışılmış yoğunluğun üzerindeki aktivitelerde kardiyovasküler risk, fiziksel aktivitenin yararlarını aşabilir. Kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde CRP ölçümleri kullanılmaktadır. Düşük CRP seviyelerinin kardiyovasküler risk değişimiyle direkt ilişkili olduğuna dair kanıt olmamakla birlikte erken teşhisin etkinliğini arttırdığı düşünülmektedir. Yükselen CRP seviyelerinin vasküler hastalığı olduğunu bilmeyen kişiler arasında ölüm, periferik vasküler hastalık, felç ve miyokard enfarktüs riskinde güçlü bağımsız bir habercisi olduğu bildirilmiştir (Shah ve Newby, 2003).

Hasara neden olan uzun süreli yüksek derecede oksidatif stres KVH kapsayan birçok hastalığın patogeneğinde önemli rol oynar. Yorucu egzersiz artan lipit oksidasyonu ve oksidatif hasarı takiben serbest radikalleri üretir. Ancak düzenli fiziksel aktivite oksidatif strese karşılık antioksidan kapasitesini yükseltip koruyabilir. CRP düzenli fiziksel aktivitenin azalmasıyla yüksek riskli koroner arter hastalıklarıyla ilişkili inflamatuvar belirteçtir. Pihl ve arkadaşlarının (2003) çalışmasına 39- 59 yaşlarında 29 sporcu 24 eski sporcu ve 25 sedanter kontrol grubu katılmıştır. Fiziksel aktivite ve CRP arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. Kontrol grubu ve eski sporcular arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır. Church ve arkadaşları (2010) yüksek CRP $\geq 2\text{mg/L}$ ve $< 10\text{mg/L}$ seviyesinde ve BMI $\leq 18,5\text{kg/m}^2$ veya $\geq 40\text{kg/m}^2$ olan 162 sedanter bayan ve erkeği kontrol ve egzersiz grubu olarak 2'ye ayırmışlardır. Antrenman grubu 4 ay süresince MaxVO₂' nin %60–80'inde haftada 150–210 dk egzersiz yapmışlardır. Kontrol ve egzersiz grubu arasında ağırlık kaybı olmaksızın CRP seviyelerinde anlamlı bir fark saptamamışlardır. Mattusch ve arkadaşları (2000) çalışmasında maraton için hazırlanan 14 katılımcının 9 aylık antrenman öncesi ve sonrası kan örneklerini almışlardır. Sürekli artan antrenman yoğunluğuna karşın bazal CRP seviyelerinde 9 aylık antrenman sonrasında azalma bulmuşlardır. Bunun nedenin yoğun fiziksel egzersizin kas ve tendon inflamatuvar reaksiyonu ile ilişkili olduğunu açıklamışlardır. Antrenman yapmayan kontrol grubundaki 10 kişide ise CRP seviyelerinde anlamlı bir değişim gözlememişlerdir.

Yaklaşık olarak 30,000 gen ve 10 milyon tek nükleotit polimorfizmi fiziksel performansta bazı reaksiyonlarla ilişkilidir. Kardiovasküler hastalık riskleriyle ilişkili gen polimorfizmleri daha iyi araştırılabilir çünkü bu gen polimorfizmleri performansı indirekt olarak etkileyebilmektedir. Miranda-Vilala ve arkadaşları (2011) çalışmasına Brezilyada yüksek okul, kolej, üniversite ve kulüplerden 15 -58 yaşları arasında 82 erkek 53 bayan katılmıştır. En az 4000 m (4-21km) koşu performansı sonrasında kan örnekleri alınmıştır. CRP ile MTHFR C677T ve A1298C polimorfizmleri arasında ilişki bulmuşlardır. Bu polimorfizmin performansı indirekt olarak etkilediğini açıklamışlardır.

Metilen tetrahidrofolat redüktaz, Hcy metabolizmasında rol oynayan önemli enzimlerden biridir (Şekil 2). Hcy metabolizmasında düzenleyici enzim olan MTHFR varyantı Hcy'nin önemli bir genetik belirleyicisidir (Husemoen ve ark., 2004). MTHFR

geni kromozom 1p36.3'de ve 11. ekzonda yer alır. DNA zinciri 2.2 kilobazdır. Bazı dokularda yaklaşık olarak 70 kilodaltondan daha küçük izoformlara sahip olmasına rağmen aktif 77 kilodalton protein katalizler (Botto ve Yang, 2000). MTHFR eksikliği şiddetli hiperhomosisteinemi gelişim geriliği, nöral anormallikler, vasküler sorunlarla ilişkilidir. Artan kardiyovasküler risk ve dolaşımdaki Hcy'deki ılımlı yükselme günümüzde birçok çalışmada Hcy'nin MTHFR ile ilişkisini araştırmaya yönelmiştir. (Cortese ve Motti, 2001). MTHFR Hcy'nin metiyonine remetilasyonunda folatla ilişkili önemli bir enzimdir (Cortese ve Motti, 2001; Weisberg ve ark., 1998). MTHFR, DNA metilasyonu, Hcy'nin S-adenozil metiyonin ve metiyonine remetilasyonunda metil donoru olan 5-metiltetrahidrofolat oluşumunda yer alır (Andreassi ve ark, 2003). MTHFR'de 14 mutasyon tanımlanmaktadır. En önemlilerinden bir tanesi C677T polimorfizmidir (Weisberg ve ark., 1998). MTHFR geninde C677T polimorfizmi azalan enzim aktivitesiyle ilişkilidir (Andreassi ve ark, 2003). Azalan MTHFR aktivitesi sonucunda 5 MTHF düzeyi azalmakta, 5–10 MTHF miktarı ile plazma Hcy düzeyi artmaktadır (Fletcher ve Kessler, 1998). Bu mutasyonda homozigot TT genotipine sahip kişilerde heterozigot CT veya homozigot CC genotipine sahip kişilere oranla plazma Hcy seviyeleri daha yüksektir (Pullin ve ark., 2002). Ancak MTHFR polimorfizmi, B vitamini ve total Hcy arasındaki ilişkide değişim gösterebilmektedir. Suboptimal vitamin konumları TT genotipi taşıyan kişilerde CC veya CT kişilerden daha yüksek Hcy ile ilişkilidir (Husemoen, 2004). Andreassi ve ark. (2003) 44 anjiyografik hastada ve CC ve CT genotipleriyle karşılaştırıldığında TT genotipinde daha yüksek Hcy seviyeleri saptamışlardır. Klerk ve arkadaşlarının (2002) yapmış oldukları çalışmaya 11162 vaka ve 12758 kontrol grubu katılmıştır. Her iki grupta da CC genotipiyle kıyaslandığında TT ve CT genotipini taşıyan kişilerde yüksek Hcy seviyeleri ve düşük folat seviyeleri saptamışlardır. Kontrol grubunda CT genotipi taşıyanlarda düşük BMI, TT genotipini taşıyanlarda düşük kreatin konsantrasyonları gözlemlenmiştir.



Şekil 2: 5–10 Metilentetrahydrofolat Reduktaz'un Metabolik Yolu

Fortunato ve arkadaşlarının (2007) yapmış oldukları çalışmaya 20–30 yaşları arasında haftada 3–4 kez antrenman yapan 54 erkek ve 46 bayan katılmıştır. Cinsiyetle ilişkili olarak bayanlar ve erkekler arasında kreatin, hemoglobin, hematokrit, HDL kolesterol, trigliserit, fibronojen açısından anlamlı farklılıklar saptamışlardır. Sağlıklı antrenman yapan bayanlarda MTHFR C677T polimorfizminin homozigot TT genotipine sahip kişilerde, CC ve CT genotipine sahip kişilerden daha düşük hemoglobin seviyeleri gözlemlemiştir. Dankner ve arkadaşları (2007), sedanter popülasyonda Hcy seviyelerinin fiziksel aktivite yapan kişilerle kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek olduğunu belirtmiştir ve bayan ve erkeklerin her ikisinde de CC homozigot genotipine sahip kişilerde CT ve TT genotipine sahip kişilerden Hcy değerlerinin daha düşük olduğunu gözlemlemiştir. Fiziksel aktivite yapan kişilerde MTHFR C677T genotipinin sadece homozigot TT genotipinde, ortalama Hcy seviyeleriyle arasında negatif korelasyon saptamışlardır.

İnsanlarda genetik, allel varyasyonları, polimorfizmler hastalıkların ortaya konmasında önemli rol oynamaktadır (Andreassi ve ark., 2003). Kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olan diğer bir genetik varyasyon ise GNB3 geninin C825T polimorfizmidir. GNB3 geninde, fonksiyonel C825T polimorfizmi artan G protein aktivasyonu ile ilişkilidir (Eynon ve ark., 2009). Bu varyantın KVH, diyabet, obezite ve hipertansiyonla ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Faruque ve ark., 2009; Rankinen ve ark., 2002). G-proteinleri insan vücudundaki tüm hücrelerde hücre yüzeyinden gelen sinyallerin hücre içi moleküllere iletiminde rol alırlar. Hormonlar nörotransmitterler, büyüme faktörleri ve otokoidler biyolojik etkilerini G protein reseptörleri ile etkileşerek gösterirler. Anjiotensin, adrenalın, noradrenalin, asetilkolin, adenozin, dopamin, endotelin, trombin, vazopressin, serotonin ve daha birçok hormon ve nörotransmitter bu reseptörler vasıtasıyla etkilerini gösterirler (Siffert., 2005).

G proteinleri heterotrimeriktir ve α , β , ve γ alt birimlerinden oluşur. G protein ailesi farklı genler tarafından kodlanan 18 α subunit 5 β subunit ve 12 γ subuniten oluşmaktadır (Klenke ve ark., 2011; Siffert, 2005). G β 3 subunit GNB3 geni tarafından kodlanmaktadır (Klenke ve ark., 2011). GNB3 geni 11. ekzonda ve kromozom 12p13' de yer almaktadır. GNB3 geninin C825T polimorfizmi 10. ekzonda tanımlanmaktadır. GNB3'ün 10 ekzonda 825 nükleotitde C>T değişimi wild-type G β 3 aminoasit zincirini etkilemez fakat wild type G β 3 den 41 aminoasit daha kısa olan G β 3s splice varyantıyla ilişkilidir. G β 3 splice varyantı insan hücre ve dokularında sinyallerin artmasıyla fonksiyon kazanımıyla sonuçlanır (Klenke ve ark., 2011). Artan G protein aktivasyonu ve C825T alleli arasında ilişki vardır. Bu vasküler ve myokardiyal hipertrofiyle sonuçlanan, düz kas hücrelerinin artan proliferasyonu ve kardiyak miyosit ve artan vasküler reaktiviteye neden olabilir (Siffert, 2005).

Olgun adipozit oluşumunda temel adım olan G proteinleri tarafından hücre içi sinyal iletiminde ve sodyum sürecinde GNB3 önemli rol oynar. Böylelikle GNB3 obezite ve hipertansiyon için aday bir gen olarak önerilmektedir. Grove ve arkadaşlarının (2007) yapmış oldukları çalışmada 45–65 yaşları arasında ateroskleroz riski taşıyan Afrika kökenli Amerikalılar ve Kafkasya kökenli Amerikalı erkek ve bayanlardan oluşan 14716 denek çalışmaya katılmıştır. Afrika kökenli Amerikalılar ve Kafkasya kökenli Amerikalılar arasında genotip frekansları ve allelleri arasında anlamlı

fark gözlememişlerdir. Afrika kökenli Amerikalılar genellikle 825T alleli, Kafkasya kökenli Amerikalılar C825 alleli taşımaktadırlar. Obez ve obez olmayanlar ve hipertansif ve hipertansif olmayan kişiler arasında genotip frekansları ve allellerinde anlamlı bir fark gözlememişlerdir. Fiziksel aktivite ve hipertansiyon arasında Afrika kökenli Amerikalılar ve Kafkasya kökenli Amerikalıların her ikisinde de anlamlı fark saptamışlardır. Kafkasya kökenli Amerikalılarda obezite ve fiziksel aktivite arasında ters ilişki varken Afrika kökenli Amerikalılarda ilişki bulmamışlardır. GNB3 825C>T varyantında Afrika kökenli Amerikalılarda ve Kafkasya kökenli Amerikalıların her ikisinde de hipertansiyon veya obezite ile bağımsız bir ilişki saptamamışlardır. Afrika kökenli Amerikalılarda obez kişilerde fiziksel aktivite ve bu varyant arasında anlamlı etkileşim bulmamışlardır.

Aerobik egzersiz G proteinleri üzerine önemli bir etkiye sahiptir. Vücut proteinlerinin %40'ını iskelet kasları içerir ve iskelet kaslarının metabolik yolları üzerine dayanıklılık egzersizleri etkilidir. 825C allelinden ziyade 825T alleli artan G protein aktivasyonu ile ilişkilidir. Eynon ve arkadaşlarının (2009) yapmış oldukları çalışmada elit dayanıklılık sporcularında GNB3 TT genotipi, sprinterler ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Faruque ve arkadaşları (2009), 18–30 yaşlarında 95 sağlıklı üniversite öğrencisinde pik oksijen tüketimini ölçerek 825T polimorfizminin kardiyovasküler fitness ve aerobik kapasiteyle ilişkili olduğunu test ettiler. Elit seviyede performans ve GNB3 C825T polimorfizmi arasındaki ilişki ile ilgili raporlar sınırlıdır (Eynon ve ark., 2009). Elit seviyede atletik performansın belirlenmesinde bu fonksiyonel polimorfizm önemli rol oynayabilir.

Tüm bu sonuçlara bakıldığında farklı çalışma grupları, farklı egzersiz çeşitleri ve şiddetlerinin Hcy, kan lipit profili, HsCRP, IGF-I ve IGFBP3 gibi bağımsız kardiyovasküler risk faktörleri üzerinde farklı etkiler yarattığını görmekteyiz. Bu risk faktörlerinin yanında MTHFR C677T ve GNB3 C825T polimorfizmi gibi genetik KVH risk faktörlerinin araştırılması ve bu polimorfizmlerin hangi allellerinin bu bağımsız risk faktörleriyle ilişkili olduğunun saptanması ve egzersizin bu risk faktörleri üzerine etkilerinin araştırılması KVH riskinin önlenmesinde literatüre katkı sağlayacaktır.

3. YÖNTEM VE PROSEDÜRLER

3.1.Yerleşim

Bu çalışmada Türkiye Turkcell Süper Lig takımlarından Manisaspor'un ölçümleri Manisa Tarık Almış Spor tesislerinde, Bucaspor'un ölçümleri Bucaspor Seyit Mehmet Özkan tesislerinde ve Türkiye Bank Asya 1. Lig takımlarından Altay Spor'un ölçümleri Altay Spor tesislerinde yapılmıştır. Kontrol grubunun ölçümleri Celal Bayar Üniversitesi, Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu çim sahasında yapılmıştır. Sahada yapılan aerobik eşik ve anaerobik eşik testleri sırasında parmak ucundan alınan kanların laktat analizi Celal Bayar Üniversitesi, Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu, performans laboratuvarında yapılmıştır. Ön koldan alınan venöz kanın biyokimyasal analizleri Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

3.2.Çalışma Grubu

Bu çalışmaya;

- Rastgele seçilmiş
- Türkiye Türkcell Süper Lig A2 takımı ve Bank Asya Birinci Ligde futbol oynayan
- Manisa Celal Bayar Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu'nda okuyan ve aktif olarak spor yapmayan
- Çalışmanın, amacını ve risklerini anlatan izin bildirgesini imzalamış
- Sağlık geçmişi envanterini doldurmuş,
- 18–27 yaşları arasında 96 gönüllü kişi katılmıştır.

Çalışmaya gönüllü katılan katılımcılar aşağıdaki şekilde gruplandırılmıştır.

A-Futbol Oyuncuları: 2010-2011 sezonunda Türkcell Süper Ligde oynayan Bucaspor ve Manisaspor'un A2 takımlarının futbol oyuncularından ve Bank Asya 1. Ligde oynayan Altay Spor'un futbol oyuncularından oluşan toplam 48 gönüllü sporcudan oluşmaktadır.

B- Kontrol grubu: Celal Bayar Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu'nda okuyan düzenli egzersiz yapmayan sedanter 48 gönüllüden oluşmaktadır.

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulunun yazılı onayı alındıktan sonra tüm katılımcıların ölçümleri yapılmıştır. Katılımcıların tamamı “izin bildirgesi”ni imzaladıktan sonra testlerin yapılmasına başlanmıştır. Gönüllülerin imzasına sunulan “izin bildirgesi” ek-a'da sunulmuştur.

3.3. Çalışmanın Dizaynı

Çalışma dizaynı şu şekildedir.

1. Katılımcılar çalışmaya başlamadan önce çalışmanın amacını ve içeriğini anlatan izin bildirgesi formunu çalışmaya gönüllü katıldıklarına dair imzalayıp sağlık geçmişleriyle ilgili bir anket doldürmüşlardır.
2. Katılımcılar hipertansiyon koroner kalp hastalığı, anemi, diyabet hastalığı olmayan kişilerden seçilmiştir.
3. Kontrol grubu, futbolcuların benzer yaş ve fiziksel özelliklere sahip sedanter erkek gönüllülerden seçilmiştir.
4. Egzersiz testinden bir ya da iki gün önce deneklerden 12 saatlik bir açlığı takiben sabah saat 08:00-10:00 saatleri arasında ön kol veninden açlık kanları örnekleri alınmıştır.
5. Kan alımı sonrasında test başlamadan önce tüm katılımcıların antropometrik ölçümleri alınmıştır.
6. Aerobik ve anaerobik eşik testleri saha koşullarında (çim sahada) hafif kahvaltıdan 2-2.5 saat sonra yapılmıştır.

3.4. Yöntem

Bu çalışmaya katılan katılımcılarda; antropometrik ölçümler, aerobik eşik ve anaerobik eşik testleri ve kanda biyokimyasal tetkikler incelenmiştir. Biyokimyasal tetkikler 12 saatlik açlık sonrası sabah saat 08:00-10:00 saatleri arasında alınan venöz kan örneklerinde yapılmıştır. Biyokimyasal tetkiklerde kanda total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit, Hcy, folat, vitamin B₁₂, hemogram, HsCRP, IGF-1, IGFBP-3, MTHFR C677T mutasyon ve GNB3 C825T mutasyon analizleri çalışılmıştır.

3.4.1. Antropometrik ölçümler

Vücut ağırlığı ve vücut yağ yüzdesi Tanita Bioelektrik Impedans cihazı (Tanita 300 MA, Tanita C.O., Tokyo – Japan) ile ölçülmüştür.

3.4.2. Vücut Kitle İndeksi (BMI)

Vücut kitle indeksi boy ve vücut ağırlığından aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır.

$$\text{BMI} = \text{Ağırlık (kg)} / [\text{boy(m)}]^2$$

3.4.3. Aerobik eşik (AE) ve Anaerobik eşik (ANE) hızının ölçülmesi

Aerobik eşik ve anaerobik eşik hızının ölçülmesi aşağıdaki test ve protokoller kullanılarak yapılmıştır.

Test protokolü (Borch, 1993): Çim sahada 20x40 dikdörtgen bir alanda, standart bir ısınma sonrasında 8 km/h hızla başlayan, her bir kademesi 5 dakika süren ve her kademe sonunda 1.2 km/h hız artırımının yapıldığı ve kademeler arasında 1 dakikalık pasif dinlenme intervallerin bulunduğu, volünterel yorgunluğa kadar devam eden bir egzersiz ve sonrasındaki 15 dakikalık bir pasif dinlenme periyodundan ibarettir. Denekler, 40m uzunluğundaki bir parkuru, mekik koşusu şeklinde koşmuşlardır. Koşu hızı her bir 20 m'de bir sinyal sesi veren bir teyp ile denetlenmiştir. Denek birinci sinyali kaçırıp ikincisine yetişir ise teste devam etmiştir. Eğer denek iki sinyali üst üste kaçırırsa, artık artan tempoya ayak uyduramayacak kadar yorulmuşsa, onun için test sona erdirilmiştir. Testlerin uygulanışı ortalama 6–7 kademe devam etmiştir. Her bir

kademe sonunda kalp atım hızları (KA) pulsemetre (Sportstester PE300) ile okunup ve laktat ölçümü için parmak ucundan kan alınmıştır. Egzersiz süresi, kan alımı ve KA'nın kaydedildiği, dinleme aralıkları dahil toplam 35–40 dk sürmüştür.

Eşik testi esnasında aşağıdaki sıralanmış durumların gözlenmesi halinde teste son verilmiştir.

- Göğüste ağrı ya da benzeri semptomların gözlenmesi,
- Baş dönmesi, konfüzyon, ataksi, soğuk ve nemli deri gözlenmesi,
- Artmış egzersiz yüküne rağmen KA sayısında gerileme gözlenmesi,
- Kalp ritminde gözlemlenen çok büyük farklılıklar,
- Fiziksel olarak gözlemlenen veya sözlü olarak denek tarafından bildirilen ciddi yorgunluk durumu,

Total kan laktatı ölçümleri YSI 1500 SPORT model laktat analizörü (Yellow Springs Instruments Incorp, USA) ile yapılmıştır. AE ve ANE hızları (km/h olarak), hız-laktat grafiğinden interpolasyon ya da ekterpolasyon yapılarak hesaplanmıştır.

AE ve ANE hızlarının hesaplanması: Her bir kademenin sonunda ölçülmüş olan KA ve laktat değerleri o kademedeki hıza karşı grafiğe geçirilmiştir. 2 mM laktat değerine karşı gelen hız aerobik eşik hızı (AEH), bu hıza karşı gelen nabız (AEKA), 4mM laktat değerine karşı gelen hıza anaerobik eşik hızı (ANEH), bu hıza karşılık gelen nabız değeri ise (ANEKA) olarak isimlendirilmiştir.

3.4.4. Kan Alımı

Kan numunesi içi 12 saat açlıktan sonra sabah 08.00–10.00 saatleri arasında ön koldan kırmızı kapaklı tüpe (düz tüp) ve mor kapaklı tüpe (EDTA'lı içeren tüp) venöz kan alınmıştır. Serum total kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol, IGF-1 ve IGFBP-3, Hcy, folat, HsCRP, Vitamin B₁₂, analizleri için kırmızı kapaklı antikoagülan içermeyen tüpe alınan kan örneği santrifüj edilerek serumları ayrılıp analiz yapılmıştır. Hemogram EDTA içeren mor kapaklı tüpe alınan kan örneğinden hastanemizde kan sayım cihazında aynı gün içerisinde analiz edilmiştir. MTHFR C677T mutasyonu ve GNB3 C825T mutasyonu analizleri için ise EDTA içeren kan örneklerinden DNA izolasyon kitleri ile DNA ekstraksiyonu yapılarak elde edilen DNA örnekleri topluca -80 °C'de

saklanmıştır. Elde edilen DNA örnekleri termal cycler cihazı ile (Applied Biosystems 2720) amplifiye edilmiştir.

3.4.5. Biyokimyasal analizler

- Total kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol analizleri enzimatik spektrofotometrik yöntemlerle kan alındıktan sonra aynı gün içerisinde analizörde (Beckman UniCel DxC 800 Synchron Clinical Systems, Beckman Coulter Inc. Fullerton CA, USA) ticari kitler kullanılarak (Beckman Coulter Ireland Inc, Galway, Ireland) çalışılmıştır.
- LDL kolesterol ise total kolesterol, trigliserit ve HDL kolesterol kullanılarak Friedwald formülü ile hesaplanmıştır.
- IGF-1 ve IGFBP-3, Hcy, folat, vitamin B₁₂, HsCRP solid faz kemilüminesan immunoassay yöntemlerle otoanalizörde (Immulite 2000, Diagnostic Products Corporation DPC Los Angeles, CA, USA) ticari kitlerle (Immulite 2000, Siemens Healthcare Diagnostics Products Limited Gwynedd, United Kingdom) çalışılmıştır.
- Hemogram, hastanemizde kan sayım cihazında (Beckman Coulter Ireland Inc, Galway, Ireland) aynı gün içerisinde analiz edilmiştir.
- MTHFR C677T mutasyonu real time PCR yöntemiyle hastanemiz Moleküler Biyokimya laboratuvarında ticari kitler ile (LightCycler, Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, IN, USA) yapılmıştır.
- GNB3 C825T mutasyon analizi Real time PCR yöntemiyle hastanemiz Moleküler Biyokimya laboratuvarında ticari kitler ile (LightCycler, Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, IN, USA) yapılmıştır.

3.4.6. Kan Laktat Analizi

Kan laktat analizi için parmak ucu önce bir alkollü pamukla silinerek pamukla kurulandıktan sonra lansetle delinip parmağı fazla sıkmadan üçer adet hematokrit kapiller tüplerine alınan kanlar testlerin yapılacağı YSI 1500 Sport Laktat analizörü (YSI Corp. Incorp., Yellow Springs, Ohio, USA) 'nün özel YSI 2315 nolu kan laktat

prezervatif (anti glikolitik) tüplerine boşaltılarak karıştırılmış olup buzdolabına kaldırılıncaya kadar bir buzlukta saklanmıştır. Belirtilen laktat prezervatif tüpleri kan numunelerindeki glikolizi ve koagülasyonu buzdolabında (dondurmadan) en az 1–2 gün korunmaktadır. Test bitiminden hemen sonra buzdolabında bekletilen kan numunelerinin analizi yapılmaya başlanmıştır. Belirtilen analizör intra ve ekstra sellüler laktatı (total laktat) 1.5 dk gibi kısa bir süre içerisinde doğruluğu son derece yüksek olan elektro-enzimatik bir metotla tespit etmektedir. Bu cihazda bu ölçümler için cihaza özel olarak; bir laktat (YSI 2329 nolu) membranı, reaktif hazırlamak için YSI 2357 nolu tampon ve total laktat için (YSI 1515 nolu) eritrosit parçalayıcı lysing ajanı, cihazın kalibrasyonu için; YSI 2327 ve 2328 nolu 5 ve 15 mM standart kitleri kullanılmıştır. Her bir kişinin parmak ucundan alınan kan numunelerinden analizör ile kan laktatları analiz edilerek elde edilen sonuçlar mmol/L (mM) olarak verilmiştir.

3.5. Çalışmanın İstatistiksel Analizi

Futbolcular ve aktif olarak spor yapmayan kontrol grubunun fizyolojik parametrelerinin karşılaştırılmasıyla, kardiyovasküler hastalıkların önemli bir genetik belirleyicisi olan MTHFR C677T mutasyonunun, serum Hcy seviyelerin saptanması ve kardiyovasküler hastalık, diyabet, obezite ve hipertansiyonla ilişkili olduğu rapor edilen GNB3 C825T mutasyonunun araştırılmasını amaç edinmiş bu çalışmanın bağımsız değişkenleri Aerobik ve Anaerobik eşikte ölçülen egzersiz şiddeti, KA sayısı, vücut ağırlığı, BMI, vücut yağ yüzdesi, serum total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit, Hcy, folat, vitamin B₁₂, hemogram, HsCRP, IGF-I, IGFBP-3 dir. Bağımlı değişkenleri ise MTHFR C677T mutasyon ve GNB3 C825T dir.

Çalışmaya katılan toplam katılımcı sayısı 96 iken, daha sonra çalışmanın sonunda 2 katılımcının biyokimyasal verileri çıkmadığı için sadece biyokimyasal verilerin istatistiksel analizlerinde kullanılan katılımcı sayısı 94'e düşmüştür. Bu çalışmanın istatistiksel analizlerini yapmak için Windows XP altında çalışan SPSS 15 paket programı kullanılmıştır. İstatistiksel analiz süresince ilk önce tüm tanımlayıcı, fiziksel ve fizyolojik parametrelerin minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma

değerleri alınmıştır. İstatistiksel analizlerde bir sonraki adım olası dağılım problemleri ve ortalama dışı değerler araştırılmıştır. Dağılım değerlerinin karşılaştırılmasında *skewness* ve *kurtosis* sonuçlarına bakılmıştır. Ortalama dışı değerlerin incelenmesinde ise $X \pm 3$ olarak çalışılmış, bu aralığın altında ve üstünde kalan katılımcı bağımsız değişken sonuçları istatistiksel analizlere katılmamıştır. GNB3 C825T polimorfizmi ile MTHFR C677T polimorfizmi dağılım değerleri incelenerek, Chi Square ile bu dağılımlar arası istatistiksel bir farkın olup olmadığı araştırılmıştır. İki farklı katılımcı profilinin bağımsız değişkenleri arasındaki olası farklılığın değerlendirmesi için *student's t test* kullanılmıştır. Daha sonra MTHFR C677T ve GNB3 C825T mutasyonu ile istatistiksel olarak ilişkileri olan fizyolojik parametrelerin araştırılması için iki *doğrusal regresyon analizi* yapılmıştır. Bağımsız değişkenler regresyon analizine *stepwise methodu* ile girilmiştir. İstatistiksel olarak bağımlı değişken ile ilişkili parametreler modelde kalırken, istatistiksel olarak anlamlı olmayanlar model dışı bırakılmıştır. Bonferroni ayarlaması basit etki analizleri süresince yapılırken, tüm çalışma süresince kullanılan anlamlılık sınırı 0,05 tir.

4. BULGULAR

Türkiye Süper ve Birinci Futbol Liginde Oynayan futbolcular ile aktif olarak spor yapmayan kontrol grubunun fizyolojik ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılmasıyla, KVH'nın önemli bir genetik belirleyicisi olan MTHFR C677T mutasyonunun, serum Hcy seviyelerin saptanması ve kardiyovasküler hastalık, diyabet, obezite ve hipertansiyonla ilişkili olduğu rapor edilen GNB3 C825T mutasyonunun araştırılmasını amaç edinmiş bu çalışmada 96 katılımcı yer almıştır. Dağılım problemleri ve ortalama dışı değerlerin araştırılması sonrasında belirlenen aralıklar dışı katılımcı değerine rastlanmadığı için çalışmanın istatistiksel analizlerinde 96 katılımcının tüm sonuçları kullanılmıştır. Türkiye Süper Lig ve Birinci Ligde oynayan futbolcular ile sedanter katılımcıların yaş, fiziksel ve antropometrik özellikleri ve bu fiziksel ve antropometrik ölçümlerinin arasındaki istatistiksel fark *student's t testi* kullanılarak araştırılmıştır. Tablo 1 de iki grup arasındaki farklılıkları araştıran *student's t test* sonuçlarını vermektedir.

Tablo 1. Katılımcıların fiziksel ve antropometrik ölçüm sonuçları

Grup	Sedanter (n=48)	Futbolcu (n=48)	p
Yaş	22,63±2,15 (20–28)	18,65±1,66 (17–23)	0,00*
Boy (cm)	176,90±5,85 (165–189)	178,44±5,88 (164–190)	0,20
Kilo (kg)	75,81±9,26 (53,50–100)	70,29±7,17 (57,00–87,90)	0,002*
Yağ (%)	15,78±4,07 (7,50–24,70)	6,62±2,15 (3,00–11,10)	0,00*
BMI (kg/cm ²)	24,19±2,56 (18,50–29,80)	22,04±1,52 (18,80–25,70)	0,00*
FFM (kg)	62,25±9,22 (48,96–74,80)	65,83±5,70 (55,60–78,20)	0,025*

*Veriler ortalama±standart sapma olarak, minimum ve maksimum değerleri alt satırlarda parantez içinde gösterilmiştir. Gruplar arası analiz *student's t test* ile yapılmıştır. * $p < 0.05$. BMI: Vücut kütle indeksi, FFM: Yağsız vücut ağırlığı

Student's t test sonuçlarına göre futbolcular ile sedanter katılımcılar arasında istatistiksel olarak anlamlı çıkan parametreler, ortalama değerleri ve standart sapmaları Şekil 3'de verilmiştir. İki grup karşılaştırıldığında, futbolcu ve sedanter katılımcıların yaş, kilo, vücut yağ yüzdesi, BMI değerleri istatistiksel olarak birbirinden farklı iken ($p<0.05$) (Şekil 3). İki grubun boy uzunlukları arasında istatistiksel bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Futbolcu ve Sedanter grubun aerobik ve anaerobik eşik değerleri süresince ölçülen KA sayısı ve egzersiz şiddetleri ve bu ölçümlerinin arasındaki istatistiksel fark *student's t test* kullanılarak araştırılarak Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Futbolcu ve sedanter olguların fizyolojik ölçüm sonuçları

Grup	Sedanter (n=48)	Futbolcu (n=48)	p
AEKA	155,41±15,63 (113–186)	161,68±9,07 (140–180)	0,02*
AEH	8,30±1,24 (6,20–10,50)	10,31±0,94 (8,00–12,50)	0,00*
ANEKA	174,12±12,36 (144–194)	177,58±8,00 (156–196)	0,11
ANEH	10,17±1,36 (7,10–12,70)	12,27±0,88 (10,40–14,20)	0,00*

*Veriler ortalama±standart sapma olarak, minimum ve maksimum değerleri alt satırlarda parantez içinde gösterilmiştir. Gruplar arası analiz *student's t test* ile yapılmıştır. * $p<0.05$. AEKA: Aerobik eşik kalp atımı, AEH: Aerobik eşik hızı, ANEKA: Anaerobik eşik kalp atımı, ANEH: Anaerobik eşik hızı

Student's t test analizleri ile fizyolojik farklılıklar incelendiğinde ise ANEKA sonucunda iki grup arasında istatistiksel bir fark bulunmazken, AEKA, AEH ve ANEH parametreleri arasında istatistiksel farklılıklara rastlanmıştır ($p<0.05$) (Şekil 3).

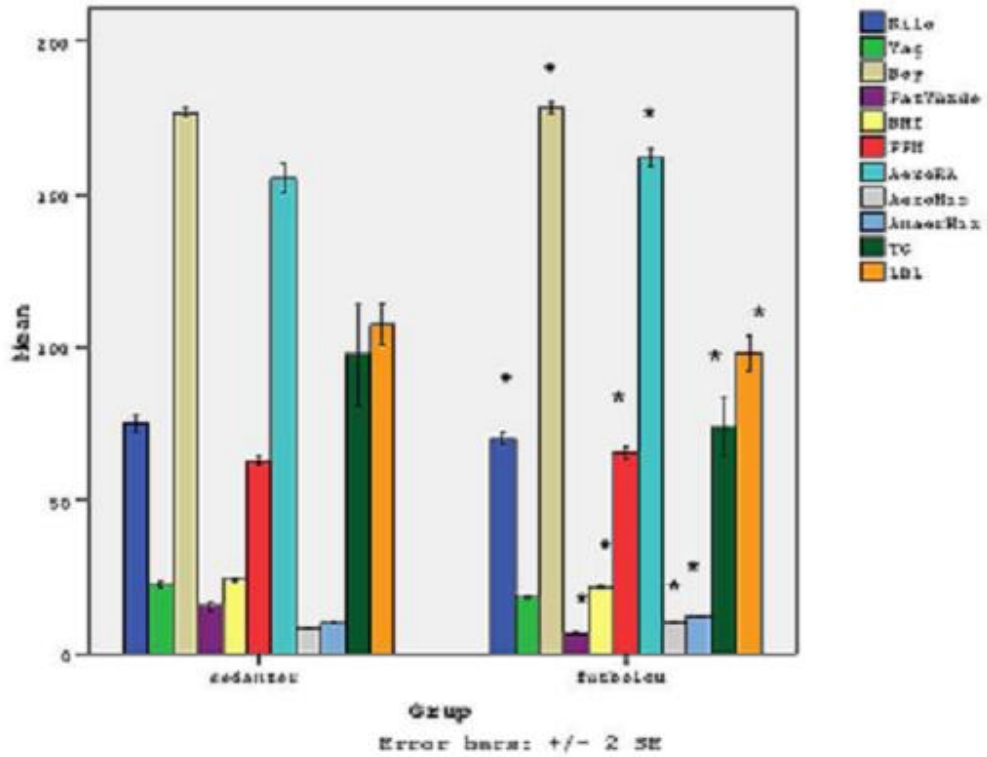
Türkiye Süper Lig ve Birinci Ligde oynayan futbolcular ile sedanter katılımcıların biyokimyasal ölçümlerinin arasındaki istatistiksel fark *student's t test* kullanılarak araştırılmıştır. Tablo 3 iki grup arasındaki farklılıkları araştıran *student's t test* sonuçlarını vermektedir.

Tablo 3. Futbolcu ve sedanter olguların biyokimyasal ölçüm sonuçları

	Sedanter (n=48)	Futbolcu (n=48)	p
Trigliserid (mg/dl)	105,22±75,76	7,20±33,52	0,01*
Total Kolesterol (mg/dl)	166,18±29,39	153,26±25,4	0,03*
HDL Kolesterol (mg/dl)	37,64±7,21	40,11±8,97	0,15
LDL Kolesterol (mg/dl)	107,56±23,77	98,31±19,35	0,04*
Vitamin B12 (pg/ml)	203,89±88,95	192,97±76,37	0,53
Folat (ng/ml)	3,64±1,30	4,53±2,48	0,03*
Homosistein (µmol/L)	16,99±13,28	13,93±6,81	0,17
IGFBP-3 (ng/ml)	4,41±0,67	4,63±1,11	0,26
IGF-I (ng/ml)	244,35±71,89	318,22±78,83	0,00*
HsCRP (mg/L)	1,59±3,55	0,74±1,38	0,13
Hemoglobin (g/dL)	14,63±0,73	14,53±0,95	0,56

*Veriler ortalama±standart sapma olarak gösterilmiştir. Gruplar arası analiz *student's t test* ile yapılmıştır. * $p<0.05$. IGFBP-3: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3, IGF-I: İnsülin benzeri büyüme faktörü-I, HsCRP: Yüksek duyarlılık C reaktif protein

Student's t test analizleri ile biyokimyasal farklılıklar incelendiğinde HDL kolesterol, vitamin B₁₂, Hcy, IGFBP-3, HsCRP, hemoglobin sonuçlarında iki grup arasında istatistiksel bir fark bulunmazken ($p>0.05$) diğer biyokimyasal parametreler arasında istatistiksel farklılıklara rastlanmıştır ($p<0.05$) (Şekil 3).



Şekil 3: Futbolcu ve sedanter katılımcılar arasında istatistiksel farka rastlanan fiziksel, fizyolojik ve biyokimyasal parametreler ($p<0.05$).

GNB3 C825T ve MTHFR C677T polimorfizminin futbolcular ve sedanter katılımcılar arasındaki dağılımı Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. Futbolcu ve sedanter olgularda GNB3 C825T ve MTHFR C677T polimorfizmi allel dağılımları

			Sedanter (n=48)	Futbolcu (n=48)	Toplam (n=96)
MTHFR C677T	CC	n	29	16	45
		%	60,4	33,3	46,9
	CT	n	17	23	40
		%	35,4	47,9	41,7
	TT	n	2	9	11
		%	4,2	18,8	11,5
GNB3 C825T	CC	n	22	21	43
		%	45,8	43,8	44,8
	CT	n	19	18	37
		%	39,6	37,5	38,5
	TT	n	7	9	16
		%	14,6	18,8	16,7

Bu çalışmada futbol oyuncularının ve düzenli egzersiz yapmayan kontrol grubunun karşılaştırılmasıyla, KVH'nın önemli bir genetik belirleyicisi olan MTHFR C677T mutasyonu, serum Hcy seviyeleri ve KVH, diyabet, obezite ve hipertansiyonla ilişkili olduğu rapor edilen GNB3 C825T mutasyonu araştırılmıştır. GNB3 C825T ve MTHFR C677T polimorfizmi futbolcular ve sedanter katılımcılar arasında istatistiksel bir farkın varlığının araştırması *Chi-Square test* ile yapılmıştır. Bu sonuçlara göre futbolcular ve sedanterler arasında MTHFR C677T polimorfizimleri arasında istatistiksel bir fark varken ($p < 0.05$). GNB3 C825T polimorfizimleri arasında istatistiksel bir farka rastlanamamıştır ($p > 0.05$).

Katılımcıların MTHFR C677T polimorfizmi allellere göre fiziksel ve antropometrik ölçümleri arasındaki istatistiksel fark *kruskall wallis analizi* ile yapılmıştır. Tablo 5 MTHFR C677T polimorfizmi allelleri arasındaki farklılıkları araştıran *kruskall wallis test* sonuçlarını vermektedir.

Tablo 5: MTHFR C677T polimorfizmi allellere göre fiziksel ve antropometrik ölçüm sonuçları

	CC (n=45)	CT (n=40)	TT (n=11)	p
Yaş	19,93±2,64	21,38±2,82	20,82±2,52	0,04*
Boy (cm)	177,93±5,89	177,70±6,10	176,45±5,44	0,64
Kilo (kg)	72,47±9,21	73,33±8,11	74,43±9,17	0,50
%Yağ	9,76±5,84	12,33±5,24	13±5,07	0,20
BMI (kg/cm)	22,82±2,20	23,22±2,38	23,94±3,18	0,36
FFM (kg)	63,89±9,39	64,13±6,61	64,37±7,83	0,87

*Veriler ortalama±standart sapma olarak gösterilmiştir. Gruplar arası analiz *Kruskall Wallis analizi* ile yapılmıştır. * $p<0.05$. BMI: Vücut kütle indeksi, FFM: Yağsız vücut ağırlığı

Kruskall wallis test analizleri ile fiziksel ve antropometrik farklılıklar incelendiğinde boy, kilo, % yağ, BMI ve FFM'de sonuçlarında MTHFR C677T polimorfizmi allelleri arasında istatistiksel fark bulunmazken ($p>0.05$) yaş değerleri arasında istatistiksel farka rastlanmıştır ($p<0.05$).

Katılımcıların MTHFR C677T polimorfizmi allellere göre aerobik ve anaerobik eşik değerleri süresince ölçülen KA sayısı ve egzersiz şiddetleri ve bu ölçümlerinin arasındaki istatistiksel fark *kruskall wallis testi* kullanılarak Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: MTHFR C677T polimorfizmi allellere göre fizyolojik ölçüm sonuçları

	CC (n=45)	CT (n=40)	TT (n=11)	p
AEKA	160,40±14,14	157,05±11,63	156,45±13,88	0,29
AEH	9,83±1,42	8,80±1,36	9,07±1,68	0,003*
ANEKA	177,46±10,76	174,37±10,70	174,63±8,29	0,32
ANEH	11,70±1,56	10,75±1,41	10,95±1,51	0,003*

*Veriler ortalama±standart sapma olarak gösterilmiştir. Gruplar arası analiz *Kruskall Wallis analizi* ile yapılmıştır. * $p<0.05$. AEKA: Aerobik eşik kalp atımı, AEH: Aerobik eşik hızı, ANEKA: Anaerobik eşik kap atımı, ANEH: Anaerobik eşik hızı

Kruskall wallis testi analizleri ile fizyolojik farklılıklar incelendiğinde AEH ve ANEH sonuçlarında MTHFR C6677T polimorfizmi allelleri arasında istatistiksel farka rastlanırken ($p<0.05$), AEKA ve ANEKA parametreleri arasında istatistiksel farka rastlanmamıştır ($p>0.05$).

MTHFR C6677T polimorfizmi allellere göre biyokimyasal ölçümlerin arasındaki istatistiksel fark *kruskall wallis analiz* kullanılarak araştırılmıştır. Tablo 7 MTHFR C6677T polimorfizmi allelleri arasındaki farklılıkları araştıran *kruskall wallis analiz* sonuçlarını vermektedir.

Tablo 7: MTHFR C677T polimorfizmi allellere göre biyokimyasal ölçüm sonuçları

	CC (n=45)	CT (n=39)	TT (n=11)	p
Trigliserid (mg/dl)	86,97±64,56	89,97±57,21	104±62,21	0,63
Total Kolesterol (mg/dl)	158,86±26,74	161,21±30,82	159,81±26,31	0,96
HDL Kolesterol (mg/dl)	39,00±7,40	38,92±9,36	37,90±7,23	0,74
LDL Kolesterol (mg/dl)	102,42±21,20	104,29±23,92	101,10±20,66	0,92
Vitamin B12 (pg/ml)	197,90±72,52	222,06±90,72	120,54±35,71	0,00*
Folat (ng/ml)	4,16±1,26	4,39±2,69	2,62±0,82	0,001*
Homosistein (µmol/L)	12,97±3,76	12,31±3,63	39,67±14,86	0,00*
IGFBP-3 (ng/ml)	4,42±1,03	4,49±0,81	5,00±0,64	0,14
IGF-I (ng/ml)	291,38±85,31	264,50±83,66	288,81±74,48	0,32
HsCRP (mg/L)	1,20±2,72	1,31±3,12	0,57±0,32	0,30
Hemoglobin (g/dL)	14,49±0,60	14,59±1,10	14,93±0,55	0,06

*Veriler ortalama±standart sapma olarak gösterilmiştir. Gruplar arası analiz *Kruskal Wallis analizi* ile yapılmıştır. * $p<0.05$. IGFBP-3: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3, IGF-I: İnsülin benzeri büyüme faktörü-I, HsCRP: Yüksek duyarlılıklı C reaktif protein

Kruskal Wallis analizleri ile biyokimyasal farklılıklar incelendiğinde ise trigliserit, total kolesterol HDL kolesterol, LDL kolesterol, IGFBP-3, IGF-I, HsCRP ve hemoglobin sonuçlarında MTHFR C677T polimorfizmi allelleri arasında istatistiksel bir fark bulunmazken ($p>0.05$), vitamin B₁₂, folat ve Hcy, sonuçlarında istatistiksel farklılıklara rastlanmıştır ($p<0.05$).

Katılımcıların GNB3 C825T polimorfizmi allellere göre fiziksel ve antropometrik ölçümleri arasındaki istatistiksel fark *kruskall wallis analizi* ile yapılmıştır. Tablo 8 GNB3 C825T polimorfizmi allelleri arasındaki farklılıkları araştıran *kruskall wallis analizi* sonuçlarını vermektedir.

Tablo 8: GNB3 C825T polimorfizmi allellere göre fizyolojik ölçüm sonuçları

	CC (n=43)	CT (n=37)	TT (n=16)	p
Yaş	20,81±2,89	20,32±2,56	20,88±2,98	0,75
Boy (cm)	177,72±5,25	177,38±5,71	178,19±7,97	0,82
Kilo (kg)	72,54±8,40	73,54±9,21	73,29±8,74	0,91
%Yağ	11,25±5,73	11,17±5,73	11,13±5,46	0,99
BMI (kg/cm)	22,95±2,38	23,3±2,36	23,07±2,42	084
FFM (kg)	64,24±5,78	65,06±5,81	61,16±14,23	0,94

*Veriler ortalama±standart sapma olarak gösterilmiştir. Gruplar arası analiz *Kruskall Wallis analizi* ile yapılmıştır. * $p < 0.05$. BMI: Vücut kütle indeksi, FFM: Yağsız vücut ağırlığı

Kruskall walli analizleri ile fiziksel ve antropometrik farklılıklar incelendiğinde yaş, boy, kilo, %yağ, BMI ve FFM’de sonuçlarında GNB3 C825T polimorfizmi allelleri arasında istatistiksel farka rastlanmamıştır ($p > 0.05$).

Katılımcıların GNB3 C825T polimorfizmi allellere göre aerobik ve anaerobik eşik değerleri süresince ölçülen KA sayısı ve egzersiz şiddetleri ve bu ölçümlerinin arasındaki istatistiksel fark *kruskall wallis analizi* kullanılarak Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9: GNB3 C825T polimorfizmi allellerine göre fizyolojik ölçüm sonuçları

	CC n=43	CT n=37	TT n=16	p
AEKA	160,16±11,54	160,51±13,28	149,68±13,77	0,01*
AEH	9,11±1,50	9,51±1,53	9,38±1,38	0,55
ANEKA	177,46±9,02	176,81±10,51	169,31±12,22	0,03*
ANEH	11,03±1,53	11,38±1,54	11,36±1,68	0,54

*Veriler ortalama±standart sapma olarak gösterilmiştir. Gruplar arası analiz *Kruskall Wallis analizi* ile yapılmıştır. * $p<0.05$. AEKA: Aerobik eşik kalp atımı, AEH: Aerobik eşik hızı, ANEKA: Anaerobik eşik kalp atımı, ANEH: Anaerobik eşik hızı

Kruskall wallis analizleri ile fizyolojik farklılıklar incelendiğinde AEKA ve ANEKA sonuçlarında GNB3 C825T polimorfizmi allelleri arasında istatistiksel farka rastlanırken ($p<0.05$), AEH ve ANEH parametreleri arasında istatistiksel farka rastlanmamıştır ($p>0.05$).

GNB3 C825T polimorfizmi allellerine göre biyokimyasal ölçümlerin arasındaki istatistiksel fark *kruskall wallis analiz testi* kullanılarak araştırılmıştır. Tablo 10 GNB3 C825T polimorfizmi allelleri arasındaki farklılıkları araştırarak *kruskall wallis analiz* sonuçlarını vermektedir.

Tablo 10: GNB3 C825T polimorfizmi allellerine göre biyokimyasal ölçüm sonuçları

	CC (n=42)	CT (n=37)	TT (n=15)	p
Trigliserid (mg/dl)	8,59±35,69	103,30±86,24	80,13±36,74	0,93
Total Kolesterol (mg/dl)	160,07±27,91	160,97±29,30	157,06±27,74	0,96
HDL Kolesterol (mg/dl)	39,04±8,58	38,88±8,49	38,13±6,45	0,99
LDL Kolesterol (mg/dl)	104,50±23,41	101,34±20,84	102,30±22,40	0,91
Vitamin B12 (pg/ml)	108,97±60,76	205,25±90,34	232,06±107,86	0,24
Folat (ng/ml)	4,05±2,59	4,03±1,42	4,22±1,31	0,42
Homosistein (µmol/L)	15,06±9,62	16,21±11,85	14,93±11,05	0,69
IGFBP-3 (ng/ml)	4,54±0,87	4,50±1,02	4,49±0,78	0,81
IGF-I (ng/ml)	282,00±92,55	284,02±82,57	265,33±59,33	0,86
HsCRP (mg/L)	0,76±1,09	1,74±4,10	0,97±1,21	0,10
Hemoglobin (g/dL)	14,78±0,63	14,55±0,67	14,13±1,39	0,03*

*Veriler ortalama±standart sapma olarak gösterilmiştir. Gruplar arası analiz *Kruskal Wallis analizi* ile yapılmıştır. * $p<0.05$. IGFBP-3: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3, IGF-I: İnsülin benzeri büyüme faktörü-I, HsCRP: Yüksek duyarlılık C reaktif protein

Kruskal Wallis analizleri ile biyokimyasal farklılıklar incelendiğinde ise trigliserit, total kolesterol HDL kolesterol, LDL kolesterol, Vitamin B₁₂, folat Hcy, IGFBP-3, IGF-I, ve HsCRP sonuçlarında GNB3 C825T polimorfizmi allelleri arasında istatistiksel bir fark bulunmazken ($p>0.05$) hemoglobin sonuçlarında istatistiksel farka rastlanmıştır ($p<0.05$).

MTHFR C677T mutasyonunun ve GNB3 C825T mutasyonu ile istatistiksel olarak ilişkileri olan fizyolojik parametrelerin araştırılması için iki *doğrusal regresyon analizi* yapılmıştır. Regrasyon analizlerinde MTHFR C677T ve GNB3 C825T bağımlı değişkenler olarak kullanılırken iki katılımcı grup arasındaki farklılıkların analizi için yapılan *student's t test* sonrasında istatistiksel olarak anlamlı çıkan fiziksel, fizyolojik ve biyokimyasal sonuçlar bağımsız değişkenler olarak regrasyon modellerine girilmiştir. Bunlara ek olarak, bağımsız değişkenler; AEH, ANEH, AEKA, ANEKA'nın kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin varlığı literatür tarafından desteklendiği için bu bağımsız değişkenlerden bir tanesi seçilerek modele eklenmiştir.

Birinci regresyon analizi sonuçlarına göre MTHFR C677T ile Hcy düzeyi ve Aerobik Hız sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiye rastlanmıştır, $F(2, 92)=14,63$, $MSe=0,27$ ($p<0.05$, Tablo 11). MTHFR C677T polimorfizimindeki değişikliklerin % 43'ü Hcy ve AEH ile açıklanmaktadır.

Tablo 11: MTHFR C677T Mutasyonu ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki

MTHFR C677T (n=96)	p	β
MTHFR C677T -YağYüzdesi	0,728	0,035
MTHFR C677T – Vitamin B ₁₂	0,235	0,110
MTHFR C677T - Folat	0,303	0,089
MTHFR C677T - HCY	0,000*	0,683
MTHFR C677T – Aeroik eşik hızı (AEH)	0,012*	-0,251

Analiz doğrusal regresyon analizi ile yapılmıştır. * $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir. β korelasyon katsayısını göstermektedir.

İkinci doğrusal regresyon analizinde ise GNB3 C825T mutasyonu ile istatistiksel olarak ilişkileri olan fizyolojik parametreler araştırılmıştır. Analiz sonuçlarına göre hemoglobin ve ANEKA ile GNB3 C825T arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi varken, $F(2,92)=6.71$, $MSe= 0,48$ ($p<0.05$), diğer parametreler ve GNB3 C825T arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 12). GNB3 C825T değişikliklerin %13 ü hemoglobin ve ANEKA ile açıklanmaktadır.

Tablo 12: GNB3 C825T mutasyonunun çalışma parametrelerinde hemoglobin ve Anaerobik eşik kalp atımı arasındaki ilişki.

GNB3 C825T (n=96)	p	β
GNB3 C825T - Hemoglobin	0,011*	-0,225
GNB3 C825T – Anaerobik eşik kalp atımı (ANEKA)	0,017*	-0,237

Analiz doğrusal regresyon analizi ile yapılmıştır. $*p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir. β korelasyon katsayısını göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Yükselen plazma Hcy, total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit (Gudnason, 1998; Unt ve ark., 2008), CRP seviyeleri (Shah ve Newby, 2003), düşük HDL kolesterol (Gudnason, 1998; Unt ve ark., 2008) ve IGF-I seviyeleri (Juul ve ark., 2002) KVH için bağımsız birer risk faktörüdür. Bu bağımsız risk faktörlerinin yanı sıra KVH'nın önemli genetik belirleyicileri olan MTHFR C677T mutasyonu ve GNB3 C825T mutasyonlarının saptanması ve bu mutasyonların hangi allellerinin KVH risk faktörleriyle ilişkili olduğunun araştırılması, sporcu grubunun araştırma zamanına kadar yaptıkları uzun süreli antrenmanlarının bağımsız KVH risk faktörleri üzerine ne gibi etkilerinin olduğunu ortaya koyacaktır.

Hiperhomosisteinemi Hcy metabolizmasındaki genetik hatalar sonucu ve Hcy metabolizması için gerekli olan vitamin B₁₂, vitamin B₆ ve folat gibi kofaktörlerdeki besinsel eksiklikler sonucunda oluşmaktadır. Homosistein seviyeleri KVH için önemli bir risk faktörüdür. Homosisteine etki eden diğer etmenler yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, kahve, alkol tüketimi ve fiziksel aktivitedir (Panagiotakos ve ark., 2004). Yapılan çalışmalar düzenli fiziksel egzersizin KVH riskini azalttığını göstermektedir. Fakat bunun yanında Hcy üzerine fiziksel aktivitenin etkilerini araştıran çalışmalara baktığımızda (Herrmann ve ark., 2003a; Unt ve ark., 2008; Real ve ark., König ve ark., 2003; Wright ve ark., 1998; Gaume ve ark., 2005) egzersizin çeşidi, şiddeti ve süresinin Hcy üzerine farklı etkilerinin olduğu görülmektedir.

Bu çalışmada Türkiye Süper Lig ve Birinci Liginde oynayan futbolcularda ve kontrol grubunda yapılan aerobik ve anaerobik eşik testleri sonucunda AEH ve Hcy arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Hcy seviyelerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da futbolcularda Hcy seviyelerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir. Yetişkinlerde total Hcy'nin referans değerleri 5–15µmol/L'dür (Refsum, 1998). Bu çalışmada futbolcuların ortama Hcy seviyeleri 13,9µmol/L ve kontrol grubunun ortalama Hcy seviyeleri 16,9µmol/L'dür. Kontrol grubunun Hcy seviyeleri referans Hcy değerlerinin üzerinde bulunmuştur. Bununla birlikte futbolcuların Hcy seviyeleri verilen referans değerler içindedir. Futbolcuların Hiperhomosisteinemiye sahip olmamalarını düzenli sporcu yaşantıları ve bu spor yaşantıları süresince ergojenik yardımcı adı altında aldıkları folat, vitamin B₁₂, vitamin B₆'nın etkisinin olduğu

düşünülmektedir. Yapılan araştırmalarda (Heijer ve ark., 1998; Earnest ve ark.,2002) yüksek vitamin B₆, vitamin B₁₂ ve folat'ın, Hcy seviyeleri üzerine düşürücü etkileri olduğunu gözlemişlerdir. Bu çalışmada herhangi bir vitamin takviyesi olmaksızın, vitamin B₁₂ değerlerinde gruplar arası bir farklılığa rastlanmazken, ölçülen folat değerleri futbolcularda aktif olarak spor yapmayan gruptan istatistiksel olarak yüksektir. Bu da Heijer ve arkadaşları (1998), Earnest ve arkadaşları (2002) çalışma sonuçlarını destekler niteliktedir. Bu çalışmanın delimitasyonlarında verilen araştırma süresince alınan diyetin kontrol edilmemiş olmasının bu konuyu araştırarak diğer çalışmalar için bir önemli bir araştırma konusu oluşturduğu düşünülmektedir.

Yukarıda verilen hipotezi destekleyen diğer çalışmalarda da Rousseau ve arkadaşları (2005) 74 sporcu ve 8 sedanter toplam 82 kişiyi günlük folat, vitamin B₁₂, ve vitamin B₆ hesaba katılarak günlük enerji tüketimlerine göre 4 gruba ayırmışlardır. 74 sporcu ayrıca aerobik, anaerobik ve intermitten egzersiz grubu olarak 3'e ayırmışlardır. Sedanter ve intermitten sporcularla karşılaştırıldığında aerobik egzersiz grubunda yüksek enerji tüketimi olan grupta Hcy seviyelerinin daha düşük ve folat seviyelerinin sporcularda Hcy ile ters ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Aerobik egzersizle birlikte folat alımını takiben yüksek enerji alımıyla total Hcy seviyelerinde azalma saptamışlardır. Herrmann ve arkadaşları da (2003b) dayanıklılık sporcularında ise, ılımlı hiperhomosisteinemiye, vitamin B₁₂ eksikliği ve düşük folat seviyelerinin neden olduğu gözlemişlerdir. Dinç'in (2006) çalışmasında ise sekiz hafta süren aerobik antrenman ile birlikte vitamin kullanan grupta Hcy seviyelerinde değişim olmazken plasebo kullanan antrenman yapan grubun Hcy seviyelerinde istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte artış saptamışlardır.

Bu çalışmada ayrıca futbolcuların en az 10 yıllık spor geçmişine sahip olmaları, ortalama Hcy seviyelerinin kontrol grubundan daha düşük olmasını sürekli yapılan intermitten antrenman yüklerinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Literatürde bu konu ile ilgili destekleyici çalışmalara rastlanmıştır. Unt ve arkadaşları (2008) 32–62 yaşları arasında fiziksel olarak aktif eski sporcular, fiziksel olarak aktif olmayan eski sporcular ve kontrol grubu karşılaştırarak aktif olarak spor yapan eski sporcularda daha düşük Hcy seviyeleri saptamışlardır. Hcy seviyelerini aerobik kapasiteyle ters ilişkili

bulunmuşlardır. Unt ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada yaş grupları bu çalışmayla farklı olmasına rağmen bulgular birbirini desteklemektedir.

Yapılan diğer kronik çalışmalara baktığımızda Bailey ve arkadaşları (2000), sağlıklı erkeklerde 4 haftalık egzersiz programı sonrasında Hcy seviyelerinde azalma olduğunu gözlemlemişlerdir. Gaume ve arkadaşları (2005), orta yaşlı antrenman yapan ile yapmayan kişileri karşılaştırmış ve antrenman yapan kişilerde antrenman yapmayanlara göre Hcy seviyelerini daha düşük bulmuşlardır. Antrenman yapanlarda olduğu gibi antrenman yapmayanlarda da Hcy konsantrasyonlarının folat ve vitamin B₁₂ alımıyla ters ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Randeve ve arkadaşları (2002) polikistik over sendromlu obez bayanlarda 6 aylık yürüyüş programı sonrasında Hcy’de anlamlı azalmalar saptamışlardır. Yapılan bu üç çalışmada da kronik aerobik egzersiz programlarının Hcy’ i düşürücü dolayısıyla da KVH risk faktörleri üzerine olumlu etkilerinin olduğunu görmekteyiz. Cooper ve arkadaşlarının çalışmasında ise (2000) 16 sağlıklı sedanter erkek katılımcıda 6 hafta, haftada en az 5 gün 30dk yapılan yürüyüş programı sonrasında plazma Hcy seviyelerinde bir değişim saptamamışlardır. Uzun süreli aerobik egzersizler dışında Vincent ve arkadaşları (2003) 60–80 yaşlarında sağlıklı katılımcılarda 6 aylık yüksek ve düşük yoğunlukta direnç antrenmanı sonrasında serum Hcy seviyelerini her iki direnç egzersiz programı sonrasında kontrol grubundan daha düşük bulmuşlardır. Steenge ve arkadaşları da (2001) 19–38 yaşları arasında bayanları 3 gruba ayırarak ilk gruba sadece 8 hafta kreatin uygulaması ikinci gruba hem direnç antrenmanı hem kreatin üçüncü gruba ise direnç antrenmanı ve plasebo vermişlerdir. Direnç antrenmanı uygulanan hem ikinci hem de üçüncü grupta plazma Hcy seviyelerinde anlamlı azalmalar saptamışlardır. Yapılan bu iki çalışmada da aerobik egzersizlerin yanı sıra direnç egzersizlerinin de Hcy üzerine olumlu etkilerinin olduğu gözlenmiştir.

Yapılan bu çalışmalara karşılık Duncan ve arkadaşları (2004) ortalama yaşları 48,9 olan 327 sağlıklı katılımcıda 6 ay süresince yapılan yüksek yoğunlukta antrenman sonrasında Hcy seviyelerinde artış saptamışlardır. Yapılan akut çalışmalara baktığımızda Herrmann ve arkadaşlarının (2003a) 100 sporcu üzerinde yapmış olduğu çalışmada, Hcy üzerine üç farklı türde (maraton koşucuları, dağ bisikletçileri ve 100km koşuları) dayanıklılık egzersizinin akut etkileri araştırmışlardır. Maraton koşucularında

yarışma sonrasında Hcy seviyesi, yarışma öncesi Hcy seviyesinden % 64 oranında artarken, dağ bisikletçileri ve 100km koşucularında Hcy seviyelerinde önemli bir değişiklik bulunmamıştır. Bu dayanıklılık sporcularında ise ılımlı hiperhomosisteinemiye, vitamin B₁₂ eksikliği ve düşük folat seviyelerinin neden olduğu gözlemlenmiştir. Real ve arkadaşları (2005) 23–49 yaşları arasında 26 profesyonel ve 26 amatör erkek sporcunun, yarış sonrası vitamin B₁₂ ve folat konsantrasyonlarında herhangi bir değişim gözlemlenmemiştir fakat Hcy seviyelerinde %19'luk bir artış saptamışlardır. König ve arkadaşlarının (2003) 19–34 yaşları arasında sağlıklı triatlet üzerinde yaptığı çalışmada Hcy değerlerinde artış saptamışlardır. Bu çalışmalara karşılık Wright ve arkadaşları (1998) 24–39 yaşları arasında fiziksel olarak aktif 20 sağlıklı erkek üzerinde akut egzersizin plazma Hcy seviyeleri üzerine etkilerini araştırmışlardır. Treadmillde maksimal KA'nın % 70'inde 30 dk yapılan egzersiz sonrasında plazma Hcy seviyelerinde egzersiz öncesi değerlerden (11,6µmol/L) istatistiksel olarak anlamlı bir artış (%11,5) saptamışlardır. Egzersiz bittikten 30 dk sonra Hcy seviyeleri egzersiz öncesi değerlerden hala yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. 24–39 yaşlarında sağlıklı erkeklerde akut egzersizin plazma Hcy seviyelerini etkilemediği saptamışlardır.

Yukarıdaki çalışmalarda çalışmamızdan farklı olarak akut egzersiz öncesinde ve sonrasındaki Hcy seviyeleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada ise aktif olarak spor yapan ve aktif olarak spor yapmayan kişiler karşılaştırılmıştır ve uzun süreli yapılan dayanıklılık egzersizinin Hcy seviyeleri ve diğer KVH risk faktörleri üzerine ne gibi etkiler yarattığının araştırılması ile literatüre farklılık getirilmeye çalışılmıştır. Yapılan önceki çalışmalarda egzersizin çeşidi, şiddeti, kapsamı ve çalışma grubunun özelliklerine bağlı olarak farklı sonuçlar ortaya çıktığı gözlenmektedir.

Hiperhomosisteinemi vitamin B₆, vitamin B₁₂ ve folat gibi Hcy metabolizması için gerekli kofaktörlerdeki besinsel eksikliklerin yanı sıra, MTHFR gibi Hcy metabolizmasında bulunan enzimlerdeki genetik eksiklikler sonucu oluşmaktadır. Homosistein metabolizmasında düzenleyici enzim olan MTHFR varyantı Hcy'nin önemli bir genetik belirleyicisidir. MTHFR polimorfizmi plazma Hcy seviyeleri üzerine etkili olduğundan dolayı KVH patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır. MTHFR

C677T polimorfizmi azalan enzim aktivitesiyle ilişkilidir ve MTHFR geninde TT genotipi artan Hcy seviyeleri ile ilişkilidir.

Bu çalışmada futbolcular ve kontrol grubu arasında MTHFR C677T polimorfizmleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. MTHFR C677T polimorfizmi ile Hcy, vitamin B₁₂ ve folat seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. MTHFR C677T polimorfizminin TT allelini taşıyan katılımcılarda vitamin B₁₂ ve folat seviyelerinin CC ve CT allelini taşıyan katılımcılardan daha düşük olduğu gözlenmiştir. MTHFR C677T polimorfizminin TT allelini taşıyan kişilerde Hcy seviyelerinin CC ve CT allelini taşıyan katılımcılardan daha yüksek seviyede olduğu saptanmıştır. Pullin ve arkadaşlarının (2002), Husemoen (2004), Klerk ve arkadaşlarının (2002) yapmış oldukları çalışmalar bu çalışmayı desteklemektedir. MTHFR C677T polimorfizmi ile Hcy düzeyi ve AEH sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiye rastlanmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarını destekleyen bir çalışmada Dankner ve arkadaşları (2007), sedanter popülasyonda Hcy seviyelerinin fiziksel aktivite yapan kişilerle kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek olduğunu belirtmişlerdir ve bayan ve erkeklerin her ikisinde de CC homozigot genotipine sahip kişilerde CT ve TT genotipine sahip kişilerden Hcy değerlerinin daha düşük olduğunu gözlemlemişlerdir. Fiziksel aktivite yapan kişilerde MTHFR C677T genotipinin sadece homozigot TT genotipinde, ortalama Hcy seviyeleriyle arasında negatif korelasyon saptamışlardır. Fiziksel aktivite ve MTHFR genotipi arasında her iki cinsiyette de anlamlı ilişki gözlemişlerdir. Bu çalışmaya sadece erkek katılımcılar katılmıştır ve Danker ve arkadaşlarının çalışma sonuçları bizim bulgularımızı desteklemektedir. Ruiz ve arkadaşları (2007b) adolesan kızlarda ortalama Hcy seviyelerinin MTHFR C677T polimorfizminin CC ve CT genotipiyle karşılaştırıldığında TT genotipinde anlamlı derecede yüksek bulunurken, adolesan erkeklerde ortalama Hcy seviyelerini MTHFR C677T polimorfizminin CC genotipiyle karşılaştırıldığında CT ve TT genotipinde anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Adölesan kızlarda MTHFR C677T genotipi içeren olası etkenler incelendiğinde kardiyovasküler fitness'in Hcy düzeyleri ile önemli ölçüde ilişkili olduğu saptamışlardır. Bu çalışmalara karşılık Ruiz ve arkadaşları (2007a) çocuk ve

adölesanlarda MTHFR 677C>T genotipi analizi sonrasında fiziksel aktivite, fitness, vücut yağ oranları ve Hcy seviyeleri arasında bir ilişkiye rastlamamışlardır

Yapılan bu çalışmalardan farklı olarak Fortunato ve arkadaşlarının (2007) yapmış oldukları çalışmaya 20–30 yaşları arasında haftada 3–4 kez antrenman yapan 54 erkek ve 46 bayan katılmıştır. Antrenman yapan sağlıklı bayanlarda MTHFR C677T polimorfizminin homozigot TT genotipine sahip kişilerde, CC ve CT genotipine sahip kişilerden daha düşük hemoglobin seviyeleri gözlemlenmiştir. Bu çalışmada MTHFR C677T polimorfizmi ve hemoglobin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır.

Bu çalışmada Süper Lig ve Birinci Ligde oynayan futbolcular ve kontrol grubundan oluşan toplam 96 kişide MTHFR C667T genotipinin yanında KVH, diyabet, obezite ve hipertansiyonla ilişkili olan GNB3 C825T polimorfizmi çalışılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre GNB3 C825T polimorfizmi hemoglobin ve ANEKA arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Futbolcular ve kontrol grubu arasında hemoglobin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

GNB3 geninde, fonksiyonel C825T polimorfizmi artan G protein aktivasyonu ile ilişkilidir (Eynon ve ark., 2009). Hormonlar, nörotransmitterler, kemokinler, lokal mediatörler, organizma ve hücre üzerindeki etkilerini heterotrimetrik G proteinleriyle reseptörlere bağlanarak gösterirler (Ruiz ve ark., 2011). Aerobik egzersiz G proteinlerini etkilemektedir. İskelet kas protein dönüşümünün aerobik egzersize yanıtının kanıtlanmasına rağmen G proteinleri aktivitesi üzerine dayanıklılık egzersizinin etkileri hakkında literatürde az sayıda araştırmaya rastlanmaktadır. Faruque ve arkadaşları (2009) 18–30 yaşlarında 95 sağlıklı Afrika Kökenli Amerikalı üniversite öğrencisinde pik oksijen tüketimini ölçerek GNB3 825T polimorfizminin BMI ve vücut yağ yüzdesinden bağımsız olarak kardiyovasküler fitness ve aerobik kapasiteyle ilişkili olduğunu test etmişlerdir. Max VO₂'nin KA'dan marjinal olarak etkilenmesiyle birlikte GNB3 825T alleli ve düşük VO₂ arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. Bu bulgular T allelinin artan sinyal aktivitesiyle ilişkilidir. Bu çalışmada ise futbolcularda performans kriteri olarak daha çok tercih edilen MaxVO₂ yerine AE ve ANE testleri uygulanmıştır. Çalışma sonucunda GNB3 C825T polimorfizmi ve anaerobik KA arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Lee ve arkadaşları (2005) obez Kore popülasyonunda GNB3 C825 TT alleli ve düşük $\dot{V}O_2$ arasında ilişki göstermişlerdir. Eynon ve arkadaşları (2009) dayanıklılık sporcuları ve sprinterler arasında ve dayanıklılık sporcuları ve kontrol grubu arasında genotip dağılımı yüzdelerinde anlamlı farklılıklar bulmuşlardır. Kontrol grubu (%8,5) ve sprinterler (%5) karşılaştırıldığında dayanıklılık atletlerinde (%19) GNB3 TT genotipini anlamlı olarak daha yüksek oranda olduğunu saptamışlardır. Ancak sprinterler ve kontrol grubu arasında GNB3 TT genotipinde anlamlı farklılık saptamamışlardır.

Bizim çalışmamızda da profesyonel futbolcular ve sedanter kişilerde GNB3 C825T frekans dağılımlarına bakıldığında futbolcuların TT alleli %18,8 ve sedanter grupta TT alleli %14,6 dır ve iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ruiz ve arkadaşlarının (2011) çalışmasında katılımcılar İsraili ve İspanyol katılımcılardan oluşmaktadır. İsraili katılımcılar 18–80 yaşları arasında 74 dayanıklılık sporcusu (10000 m koşu ve maraton), 81 sprinter (100-200 m) ve 240 sporcu olmayan sağlıklı kontrol grubundan oluşmaktadır. İspanyol katılımcılar 20–39 yaşları arasında 100 erkek dayanıklılık sporcusu, 20–33 yaşları arasında 53 güç sporcusu ve 19–32 yaşları arasında sporcu olmayan 100 sağlıklı erkeklerden oluşmaktadır. 2 farklı etnik grupta GNB3 C825T polimorfizmi ve elit sporcular arasında ilişki bulmamışlardır. Gruplar arasında genotip ve allel frekanslarında anlamlı farklılık saptamamışlardır. Genetik ve spor alanındaki çalışma sonuçlarındaki farklılıklar çalışma popülasyonunun etnik kökenindeki farklılıklarla kısmen nitelendirilebilmektedir. Farklı coğrafik ve etnik geçmişe sahip popülasyonlar arasında GNB3 C825T polimorfizminin frekans dağılımları çalışmanın yorumlanmasını ve hipotezleri güçlendirmede zorluklar göstermektedir.

GNB3 C825T polimorfizmi yükselen kan basıncı, obezite ve hipertansiyon ile ilişkilidir. Bazı çalışmalarda bu polimorfizmin farklı etnik gruplarda artan BMI ve obezite ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Siffert ve arkadaşları (1999) Almanya Çin ve Güney Afrika olmak üzere farklı etnik gruplarda 18–30 yaşları arasında BMI>30kg/m² olan kişilerde GNB3 C825T polimorfizminin TT alleli ve yüksek BMI arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır. Siffert ve arkadaşlarının çalışmasına karşılık bu çalışmada Türk popülasyonunda 48 katılımcıdan oluşan futbol oyuncularını ve 48

katılımcıdan oluşan kontrol grubunun ortalama BMI < 25 kg/m²'dir ve iki grup arasında BMI'de anlamlı fark olmasına rağmen GNB3 C825T alleli ve BMI arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu sonucun her iki grubun da BMI < 25 kg/m² olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bu çalışmanın sonuçlarını destekleyen bir başka çalışma da Japonya'da yapılmıştır. (Suwazono ve ark., 2004) Çalışmada obezite ve GNB3 C825T polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermişlerdir. Rankinen ve arkadaşlarının (2002) çalışmasında 473 Kafkasya kökenli Amerikalılar (230 erkek 243 bayan) ve 255 Afrika kökenli Amerikalı katılımcıya (88 erkek ve 167 bayan) 20 haftalık antrenman programı uygulanmıştır. İlk 2 hafta denekler maxVO₂'nin %55'ne denk gelen KA hızında 30 dk antrenman yapmışlardır. Normal ağırlıkta (BMI < 25 kg/m²) ve obez (BMI > 30 kg/m²) kişiler arasında GNB3 allel frekansları arasında bir fark saptamamışlardır. Bu iki çalışmanın bulguları bu çalışmayı desteklemektedir.

Artan KVH mortalitesiyle nitelendirilen risk faktörlerinden biri GH eksikliğine bağlı düşük IGF-I seviyeleridir. İskemik kalp hastalıklarının patogeneğinde IGF-I değerlendirilmektedir (Juul ve ark., 2002). IGF-I hedef dokularda GH'nin anabolik etkilerinin çoğuna arabuluculuk eder. IGF-I kanda düşük moleküler ağırlığı olan bağlayıcı proteince bağlanarak dolaşır (Manetta ve ark 2003). Fiziksel egzersiz somatomedin-C veya IGF-I varlığında somatomadins olarak adlandırılan bu büyüme faktörü yoluyla önemli reaksiyonlarda yer alan GH sekresyonu için güçlü bir uyarıcıdır. IGF-I kemik ve kas büyümesiyle ilişkili özellikle organizma anabolizmasında birçok fizyolojik süreçte rol oynar (Elloumi ve ark., 2005). IGF-I GH'un direkt düzenleyicisi olarak bilinmesine ve GH'un egzersiz esnasında ve sonrasında artmasına rağmen egzersiz sonrası IGF-I'in arttığına dair literatür daha belirsizdir ve artışlar, azalmalar olması veya bir değişiklik olmaması akut ve kronik egzersizlerde rapor edilmiştir.

Bu çalışmada uzun süreli dayanıklılık egzersizi yapan profesyonel futbolcular ve aktif olarak spor yapmayan kontrol grubunun karşılaştırılması sonucunda IGF-I değerleri futbolcularda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir. IGBP-3 seviyelerinde ise iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Akut çalışmalara baktığımızda De Palo ve arkadaşları (2008) ortalama yaşları 19 olan 20 erkek profesyonel bisikletçiye 25 dk ve 40 dk lık MaxVO₂ egzersiz test protokolünü

uygulamışlardır. 25 dk'lık egzersiz test protokolü sonucunda IGF-I değerlerinde artış gözlemişlerdir. Dall ve arkadaşları (2001) ortalama yaşları 23 olan 8 bayan ve ortalama yaşları 26 olan 8 erkek kürekçide submaksimal egzersiz testi sonrasında IGF-I'de anlamlı bir artış saptamışlardır. IGFBP-3'de ise herhangi bir değişim gözlememişlerdir. Bu çalışmalara karşılık Pomerant ve ark., (2008) 10-18 yaşları arasında 60 sağlıklı erkekte akut egzersiz sonrasında IGF-I ve IGFBP3 konsantrasyonlarında anlamlı bir değişiklik bulamamışlardır. De Palo ve Dall'ın yaptıkları farklı akut çalışmalarda akut egzersiz testleri sonrasında IGF-I değerlerinde artış gözlenmiştir. Bu bulgular bizim çalışma bulgularımızı desteklemesine rağmen çalışma yöntemleri birbirinden farklıdır; bu çalışmada performans kriteri olarak aerobik ve anaerobik eşik testleri uygulanmıştır fakat akut egzersiz testi sonrasında tekrar bir kan örneği alınmamış olup futbolcular ve kontrol grubunun bazal IGF-I ve IGFBP-3 seviyeleri saptanmıştır. Çalışmamızın sonucunda IGF-I değerlerinde anlamlı fark çıkmış ve IGFBP-3 seviyelerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu çalışma bulgularında uzun süreli yapılan dayanıklılık egzersizinin Süper Lig ve 1. Ligde oynayan futbolcuların IGF-I seviyeleri üzerine olumlu etkisinin olduğu gözlenmektedir. IGF-I ve IGFBP-3 konsantrasyonlarının MTHFR C677T ve GNB3 C825T polimorfizmleri arasında bir ilişkiye rastlanmamıştır.

Yapılan kronik çalışmalara baktığımızda Manetta ve arkadaşlarının (2003) yaptığı çalışmaya 8 bisikletçi ve 8 sedanter erkek katılmıştır. Bisikletçiler 4 ay sürecince haftada 17 saat (500km) antrenman yapmışlardır. İlk ay hedef KA'nın 120-160 olduğu düşük yoğunlukta daha sonra 3 ay yüksek yoğunlukta minimum KA 170 olduğu interval antrenman yapmışlardır. Plazma IGF-I ve IGFBP-3 seviyelerini antrenman sonrasında sedanter gruptan daha yüksek bulmuşlardır. Borst ve arkadaşları (2001) 13 haftalık direnç antrenmanı sonrasında IGF-I de anlamlı artışlar saptamışlardır. Koziriz ve arkadaşları (1999) 18-22 yaşlarında yüzme takımında olan 14 kişide (9 bayan 5 erkek) 6 aylık antrenman sonrasında IGF-I seviyelerinde artış saptamışlardır. Yapılan bu üç çalışmada uzun süreli yapılan egzersizlerin IGF-I seviyelerinde artışa neden olduğunu görmekteyiz. Bu çalışmalara karşılık Nishida ve arkadaşları (2010) ortalama yaşları 22,6 olan en az 2 yıldır düzenli egzersiz yapmayan 14 sağlıklı erkek katılımcıda 6 hafta süresince haftanın 5 günü günde 60 dk bisiklet ergometresinde 60 dk antrenman yapılmıştır. IGF-I seviyelerinde anlamlı bir azalma, IGFBP-3 seviyelerinde herhangi bir

değişim saptamamışlardır. Borst ve arkadaşları (2002) 60–85 yaşları arasında sağlıklı erkek ve bayan katılımcıda 6 ay süren düşük ve yüksek yoğunlukta antrenman sonrasında IGF-I ve IGFBP–3 sirkülasyonunda bir değişim saptamamışlardır. Bu bulgulardaki farklılıklar deneklerin nitelikleri ve egzersiz protokollerindeki farklılıklar ile açıklanabilmektedir.

Artan fiziksel aktivite sedanter kişilerde Hcy IGF-I, IGFBP–3 ve HsCRP konsantrasyonlarının yanı sıra total kolesterol seviyeleri, kan lipit profili gibi bilinen KVH risk faktörlerini etkilemektedir (Joubert ve Manore, 2006). Yapılan uzun süreli aerobik egzersizler sonucunda HDL kolesterol seviyelerinde artış, LDL ve total kolesterol seviyelerinde düşüşler gözlenmektedir (Herman ve ark; 1999). Bu çalışmada futbolcular ve kontrol grubunun karşılaştırılması sonucunda futbolcularda TG, total kolesterol, LDL kolesterol seviyeleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir. İki grup arasında HDL kolesterol seviyelerinde bir fark saptanmamıştır. Benitez ve arkadaşları (2001) 11 maratoncu üzerinde yaptığı çalışmada trigliserit total kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerinde düşüş saptamışlardır. Bu çalışma bizim bulgularımızı desteklemektedir fakat Bentiz ve arkadaşları HDL kolesterolde bu çalışmanın aksine artış saptamışlardır. Tomaszewski ve arkadaşları (2004) uzun mesafe koşucuları ve kontrol grubunu karşılaştırarak uzun mesafe koşucularında LDL kolesterol seviyelerinde kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptamışlardır. Unt ve arkadaşları (2008) 32–62 yaşları arasında fiziksel olarak aktif eski sporcular, fiziksel olarak aktif olmayan eski sporcular ve kontrol grubu karşılaştırarak gruplar arasında HDL kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde anlamlı bir fark gözlememişlerdir. LDL kolesterol seviyelerine bakıldığında bu iki çalışmada bizim bulgularımızı desteklemektedir.

Yükselen HsCRP seviyeleri de kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak KVH patolojisinde önemli yer almaktadır. Bu çalışmada Süper Lig ve 1. Ligde oynayan futbolcular ve kontrol grubu arasında HsCRP seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen futbolcuların HsCRP seviyeleri (0,749mg/L) kontrol grubunun HsCRP seviyelerinden (1,59mg/L) daha düşük bulunmuştur. Pihl ve arkadaşlarının (2003) yapmış olduğu çalışmaya 39–59 yaşlarında 29 sporcu, 24 eski sporcu ve 25 sedanter kontrol grubu katılmıştır. Kontrol grubu ve eski sporcular

arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır. Bu çalışmada ortalama yaş (20,64) değerleri farklı olmasına rağmen Pihl ve arkadaşlarının çalışma bulguları bu çalışmayı desteklemektedir. Kraemer ve arkadaşları (1995) ağır direnç egzersizi sonrasında sağlıklı erkeklerde IGF-I konsantrasyonlarında anlamlı bir değişim gözlemlememişlerdir. Bu çalışmalara karşılık Mattusch ve arkadaşları (2000) maraton için hazırlanan 14 katılımcının 9 aylık antrenman öncesi ve sonrası kan örneklerini almışlardır. Sürekli artan antrenman yoğunluğuna karşın bazal CRP seviyelerinde 9 aylık antrenman sonrasında azalma saptamışlardır. Bunun nedeni yoğun fiziksel egzersizin kas ve tendon inflamatuvar reaksiyonuyla ilişkili olmasıdır. Antrenman yapmayan 10 kontrol grubunda CRP seviyelerinde anlamlı bir değişim gözlemlememişlerdir. Kondo ve arkadaşları (2005) 50 sağlıklı katılımcıda MaxVO₂ ve CRP arasında ilişki saptamamışlardır. Farklı çalışma gruplarının olduğu çalışmalara baktığımızda Huffman ve arkadaşları (2005) 193 dislipidemik bayan ve erkekte 6 ay süren antrenman programı sonrasında kardiorespiratuar fitness ve CRP seviyeleri arasında ters ilişki saptamışlardır. Bu çalışmaya karşılık Church ve arkadaşları (2010) yüksek CRP (≥ 2 mg/L ve < 10 mg/L) seviyesinde ve BMI $\leq 18,5$ kg/m² veya ≥ 40 kg/m² olan 162 sedanter bayan ve erkeği kontrol ve egzersiz grubu olarak 2'ye ayırmıştır. Antrenman grubu 4 ay süresince MaxVO₂'nin %60–80'inde haftada 150–210 dk egzersiz yapmışlardır. Kontrol ve egzersiz grubu arasında ağırlık kaybı olmaksızın CRP seviyelerinde anlamlı bir fark saptamamışlardır. Steward ve arkadaşlarının (2010) çalışmasında yüksek sistolik kan basıncı olan obez postmenopozal bayanlarda peak VO₂'nin % 50'sinde 6 ay yapılan antrenman sonrasında CRP seviyelerinde herhangi bir değişim gözlemlememişlerdir.

Tüm bu sonuçlara bakıldığında farklı çalışma grupları, farklı egzersiz çeşitleri ve şiddetlerinin Hcy, kan lipit profili, HsCRP, IGF-I ve IGFBP3 gibi bağımsız kardiyovasküler risk faktörleri üzerinde farklı etkiler yarattığını görmekteyiz. Bu etkilerden en önemlisi futbolcular ve kontrol grubu arasında Hcy seviyelerinde istatistiksel anlamlı olarak bir fark gözlenirse de futbolcuların Hcy seviyeleri kontrol grubundan daha düşüktür. Ayrıca futbolcular ve kontrol grubu arasında MTHFR C677T polimorfizmleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ve MTHFR C677T mutasyonuna göre Hcy seviyelerinin saptanması sonucunda MTHFR C677T

polimorfizmi ile Hcy düzeyi ve aerobik hız sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiye rastlanmıştır. Buradan uzun süreli yapılan dayanıklılık antrenmanlarının Hcy seviyeleri üzerine olumlu etkisi olduğunu görmekteyiz. Kardiyovasküler hastalıklar, obezite ve hipertansiyon ile ilişkili olan GNB3 C825T polimorfizmini araştırdığımızda ise GNB3 C825T polimorfizmi ile ANEKA ve hemoglobin arasında ilişki bulunmuştur. Literatürde bu polimorfizle ilgili çok kısıtlı çalışma bulunmakta ve yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar çıktığı görülmektedir. Genetik ve spor alanındaki çalışma sonuçlarındaki farklılıklar çalışma popülasyonunun etnik kökenindeki farklılıklarla kısmen nitelendirilebilmektedir. Farklı coğrafik ve etnik geçmişe sahip popülasyonlar arasında GNB3 C825T polimorfizminin frekans dağılımları çalışmanın yorumlanmasını ve hipotezleri güçlendirmede zorluklar göstermektedir.

6. ÖNERİLER

- Bu çalışmada katılımcı sayısı Süper Lig ve 1. Ligde oynayan futbolcular 48 ve sedanter kişilerden oluşan kontrol grubu 48 olmak üzere toplam 96 kişidir. MTHFR C677T ve GNB3 C825T polimorfizmi allelleri arasındaki fizyolojik, antropometrik ve biyokimyasal analiz farklılıkları futbolcu ve kontrol grubunda ayrı ayrı bakılmak istendiğinde MTHFR C677T ve GNB3 C825T polimorfizmi allellere düşen kişi sayısı çok azalmaktadır bu yüzden tüm katılımcılarda birleştirilerek bu polimorfizm allelleri arasındaki fizyolojik, antropometrik ve biyokimyasal analiz farklılıklarına bakılmıştır. Katılımcı sayısı artırılarak gruplar arasında da bu polimorfizm allelleri arasındaki farklılıklara bakılması literatüre katkı sağlayacaktır.
- MHTFR C677T ve GNB3 C825T polimorfizmi ve spor arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar kısıtlıdır. Ayrıca genetik ve spor alanındaki çalışma sonuçlarındaki farklılıklar kısmen çalışma popülasyonunun etnik kökenindeki farklılıklardan kısmen kaynaklanmaktadır. Bu sebepten dolayı farklı coğrafik ve etnik geçmişe sahip popülasyonlar arasında bu polimorfizmler ve spor arasındaki ilişkinin araştırılması önerilmektedir.
- Bu çalışmada Süper Lig ve 1. Ligde oynayan futbolcular karşılaştırılarak biyokimyasal parametrelerden kan total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit, Hcy, folat, vitamin B₁₂, hemoglobin, HsCRP, IGF-1, IGFBP-3, ve MTHFR C677T ve GNB3 C825T mutasyonu çalışılmıştır. Literatürde uygulanan egzersiz çeşidine göre farklı sonuçlar çıktığı görülmektedir. Bu yüzden farklı spor branşlarında bu çalışmanın uygulanması önerilmektedir.
- Bu çalışmada katılımcıların yaş ortalaması 22,63±2,15'dir. Literatürde, kardiyovasküler risk faktörlerinin yaşla birlikte arttığı belirtilmektedir. Böyle bir çalışmanın spor geçmişine sahip ve düzenli spor yapmaya devam eden kişiler ve spor yapmayan orta yaşlı kişilerin karşılaştırılarak uygulanması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Abdu, T.A.M., Elhadd, T.A., Akber, M., Hartland, A., Neary, R., and Clayton, R.N., Plasma homocysteine is not a major risk factor for vascular disease in growth hormone deficient adults. *Clinical Endocrinology*. (2001), 55: 635-638.
- Andreassi, M.G., Botto, N., Cocci, F., Battaglia, D., Antonioli, E., Masetti, S., Manfredi, S., Colombo, M.G., Biagini, A., Clerico, A., Methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism, homocysteine, vitamin B₁₂, and DNA damage in coronary artery disease. *Hum Genet*. (2003), 112: 171–177.
- Bailey, D.M, Davies, B., Baker, J., Training in hypoxia: modulation of metabolic and cardiovascular risk factors in men. *Med Sci Sports Exerc*. (2000), 32: 1058–1066.
- Benitez, S., Sanches-Quesada, J.L., Lucero, L., Arcelus, R., Ribas, V., Jorba, O., Castetvi, A., Alonso, E., Blanco-Vaca, F., Ordoñez-Llanos, J., Changes in low-density lipoprotein electronegativity and oxidizability after aerobic exercise are related to the increase in associated non-esterified fatty acids. *Atherosclerosis*. (2002), 160: 223–232.
- Bergholm, R., Makimattila, S., Valkonen, M., L u, M-L., Lahdenpera, S., Taskinen, M-R., Sovijarvi, A., Malmberg, P., Yki-Jarvinen, H., Intense physical training decrease circulating antioxidants and endothelium-dependent vasodilation in vivo. *Atherosclerosis*. (1999), 145: 341-349.
- Borch, K.W., Ingjer, F., Larsen, S., Tomten, S.E, Rate of accumulation of blood lactate during graded exercise as a predictor of "anaerobic threshold". *J Sports Sci*. (1993), 11: 49-55.
- Borst, S.E., Vincent, K.V., Lowenthal, D.V.,and Braith, R.W., Effects of resistance training on insulin-like growth factor and its binding proteins in men and women aged 60 to 85. *Journal of the American Geriatrics Society*. (2002), 50: 884–888.
- Borst, S.E, Hoyos, D.V.D., Garzarella, L., Vincent, K., Pollock, B.H., Lowenthal, D.T., and Pollock, M.L., Effects of resistance training on insulin-like growth factor-I and IGF binding proteins. *Med Sci Sports Exerc*. (2001), 33(4): 648-53.

- Botto, L.D., and Yang, Q., 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: A HUGE review. *American Journal of Epidemiology*. (2000), 151(9): 862-77.
- Bree, A., Verschuren, W.M.M., Blom, H.J., Kromhout, D., Lifestyle factors and plasma homocysteine concentrations in a general population sample. *American Journal of Epidemiology*. (2001), 154(2): 150-154.
- Chambers, J.C., Obeid, O.A., Kooner, J.S., Physiological increments in plasma Homocysteine induce vascular endothelial dysfunction in normal human subjects. *Arteriosclerosis and Thrombosis*. (1999), 19: 2922-2927.
- Church, T.S., Earnest, C.P., Thompson, A.M., Priest, E., Rodarte, R.Q, Sanders, T., Ross, R., and Blair, S.N., Exercise without weight loss does not reduce C-reactive protein: The INFLAME Study. *Med Sci Sports Exerc*. (2010), 42(4): 708–716.
- Clarke, R., Halsey, J., Bennett, D., Lewington, S., Homocysteine and vascular disease: review of published results of the homocysteine-lowering trials. *J Inherit Metab Dis*. (2011), 34: 83–91.
- Coombes, J.S., Fraser, D.I., Sharman, J.E., Booth, C., Relationship between homocysteine and cardiorespiratory fitness is sex-dependent. *Nutrition Research*. (2004), 24: 593-602.
- Cooper, A., Kendrick, A, Stansbie, D., Sargent, D., Plasma homocysteine in sedentary men: influence of moderately intense exercise. *CVR & R*. (2000), 21: 371-74.
- Cortese, C., and Motti, C., MTHFR gene polymorphism, homocysteine and cardiovascular disease. *Public Health Nutrition*. (2001), 4(2B): 493-497.
- Dall, R., Lange, K.H., No evidence of insulin-like growth factor-binding protein 3 proteolysis during a maximal exercise test in elite athletes. *J Clin Endocrinol Metab*. (2001), 86(2): 669–74.
- Dankner, R., Chetrit, A., Dror, G.K., Sela, BA., Physical activity is inversely associated with total homocysteine levels, independent of C677T MTHFR genotype and plasma B vitamins. *AGE*. (2007), 29: 219-227.

- De Cree, C., Malinow, M.R., Van Kranenburg, G.P., Geurten, P.G., Longford, N.T., Keizer, H.A., Influence of exercise and menstrual cycle phase on plasma homocysteine levels in young women a prospective study. *Scand J Med Sci Sport.* (1999), 9: 272-278.
- De Palo, E.F, Antonelli, G., Gatti, R., Chiappin, S., Spinella, P., Cappellin, E., Effects of two different types of exercise on GH/IGF axis in athletes. Is the free/total IGF-I ratio a new investigative approach? *Clin Chim Acta.* (2008), 387(1-2): 71-4.
- Dinç, N., Aerobik egzersizin ve multivitamin kullanımının lipid, homosistein ve antioksidan metabolizması üzerine etkileri. Yüksek Lisans Tezi. (2006) Celal Bayar üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Duncan, G.E., Perri, M.G., Anton, S.D., Limacher, M.C., Martin, D., Lowenthal, D.T., Arning, E., Bottiglieri, T., Stacpoole, P.W., Effects of exercise on emerging and traditional cardiovascular risk factors. *Preventive Medicine.* (2004), 39: 894-902.
- Earnest, C., Wood, K.A., Church, T.S., Complex multivitamin supplementation improves homocysteine and resistance to LDL-C oxidation. *Journal of the Amerikan College of Nutrition.* (2003), 22(5): 400-407.
- Elloumi, M., Elj, N.E., Zaouali, M., Maso, F., Filaire, E., Tabka, Z., Lac, G., IGFBP-3, a sensitive marker of physical training and overtraining. *Br J Sports Med.* (2005), 39: 604-610.
- Eynon, N., Oliveria, J., Meckel, Y., Sagiv, M., Yamin, C., Sagiv, M., Amir, R., Duarte, J.A., The quinine nucleotide binding protein β polypeptide 3 gene C825T polymorphism is associated with elite endurance athletes. *Exp Physiol.* (2009), 94(3): 344-349.
- Faruque, M.U., Millis, R.M., Dunston, G.M., Kwagyan, J., Bond, V. J.R., Rotimi, C.N., Davis, T., Christie, R., Campbell, A.L., Association of GNB3 C825T polymorphism with peak oxygen consumption. *Int J Sports Med.* (2009), 30(5): 315-319.
- Fletcher, O. and Kessler, A.M., MTHFR association with arteriosclerotic vascular disease? *Hum Genet.* (1998), 103: 11-21.

- Fortunato, G., Fattoruso, O., Cateria, M.D., Mancini, A., Di Flore, R., Alfieri, A., Tafuri, D., Buono, P., RAS and MTHF gene polymorphisms in a healthy exercise-trained population: association with the MTHFR (TT) genotype and a lower hemoglobin level. *International Journal of Sports Medicine*. (2007), 28(2): 172-7.
- Gaume, V., Mougin, F., Figard, H., Simon-Rigaud, M.L., Guyen, U.N., Callier, J., Kantelip, J.P., Berthelot, A., Physical training decreases total plasma homocysteine and cysteine in middle-aged subjects. *Ann Nutr Metab*. (2005), 49: 125-131.
- Graham, I.M., and O'Callaghan, P., Vitamins, homocysteine and cardiovascular risk. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. (2002), 16: 383-389.
- Grove, M.L., Morrison, A., Folsom, A.R., Boerwinkle, E., Hoelscher, D.M., and Bray, M.S., Gene-environment interaction and the GNB3 gene in the atherosclerosis risk in communities study. *International Journal of Obesity*. (2007), 31: 919-926.
- Gudnason, V., Stansbie, D., Scott, J., Bowron, A., Nicaud, V., Humphries, S., C677T (thermolabile alanine:valine) polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): its frequency and impact on plasma homocysteine concentration in different European populations. *Atherosclerosis*. (1998), 136: 347-354.
- Hayward, R., Ruangthai, R., Karnilaw, P., Chicco, A., Strange, R., McCarty, H., Westerlind, K.C., Attenuation of homocysteine-induced endothelial dysfunction by exercise training. *Pathophysiology*. (2003), 9: 207-271.
- Heijer, M.D., Brouwer, I.A., Bos Gerard, M.J., Blom, H.J., Van der Put, N.M.J., Spaans, A.P., Rosendaal, F.R., Thomas, C.M.G., Haak, H.L., Wijermans, P.W., Gerrits, W. B.J., Vitamin supplementation reduces blood homocysteine levels a controlled trial in patients with venous thrombosis and healthy volunteers. *Arterioscler ThrombVasc Biol*. (1998), 18: 356-361.

- Herrmann, M., Wilkinson, J., Schorr, H., Obeid, R., Georg, T., Urhausen, A., Scharhag, J., Kindermann, W., Herrmann, W., Comparison of the influence of volume-oriented training and high-intensity interval training on serum homocysteine and its cofactors in young, healthy swimmers. *Clin Chem Lab Med.* (2003a), 41(11): 1525-1531.
- Herrmann, M., Schorr, H., Obeid, R., Urhausen, A., Scharhag, J., Kindermann, W., Herrmann, W., Homocysteine increases during endurance exercise. *Clin Chem Lab Med.* (2003b), 41(11): 1518-1524.
- Herrmann, W., Schorr, H., Purschwitz, K., Rassoul, F., Richter, V., Total homocysteine, vitamin B₁₂, and total antioxidant status in vegetarians. *Clinical Chemistry.* (2001), 47(6): 1094-1101.
- Huffman, K.M., Samsa, G.P., Slentz, C.A., Duscha, B.D., Johnson, J.L., Bales, C.W., Tanner, C.J., Houmard, J.A., Kraus W.E., Response of high-sensitivity C-reactive protein to exercise training in an at-risk population. *American Heart Journal.* (2006) 152(4): 793-800.
- Husmoen, L.L.N., Thomsen, T.F., Fenger, M., Jorgensen, T., Effect of lifestyle factors on plasma total homocysteine concentrations in relation to MTHFR(C677T) genotype. *Inter99 (7). European Journal of Clinical Nutrition.* (2004), 58: 1142-1150.
- Husemoen LLN., Thomsen T.F., Fenger M., Jorgensen T., Changes in lifestyle and total homocysteine in relation to MTHFR (C677T) genotype: the Inter99 study. *European Journal of Clinical Nutrition.* (2006), 60: 614-622.
- Jacobsen, D.W., Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease. *Clinical Chemistry.* (1998), 44(8): 1833-1843.
- Joubert, L.M., Manore, M.M., Exercise, nutrition, and homocysteine. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism.* (2006), 16: 341-361.
- Juul, A., Scheike, T., Davidsen, M., Gyllenborg, J., Jørgensen, T., Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case-control study. *Circulation.* (2002), 106: 939-944.

- Klerk, M., Verhoef, P., Clarke, R., Blom, H.J, Kok, F.J., Schouten E.G., MTHFR 677C→T polymorphism and risk of coronary heart disease. *JAMA*. (2002), 288: 2023-2031.
- Kondo, N., Nomura M., Nakaya, Y., Ito, S., Ohguro, T., Association of inflammatory marker and highly sensitive C-reactive protein with aerobic exercise capacity, maximum oxygen uptake and insulin resistance in healthy middle-aged volunteers. *Circulation J*. 69(4): 452-457.
- Koziris, L.P., Hickson, R.C., Chatterton, R.T., Groseth, R.T., Christie, J.M., Goldflies, D.G., Unterman, T.M., Serum levels of total and free IGF-I and IGFBP-3 are increased and maintained in long-term training. *J Appl Physiol*. (1999), 86(4): 1436-42.
- König, D., Bisse, E., Deibert, P., Müller, H.M., Wieland, H., Berg, A., Influence of training volume and acute physical exercise on the homocysteine levels in endurance-trained men: interactions with plasma folate and vitamin B₁₂. *Annals of Nutrition & Metabolism*. (2003), 47: 114-118.
- Kraemer, W.J., Auilera, B.A., Terasla, M., Newton, R.U., Lynch, J.M., Rosendal, G., McBride, J.M., Gordon, S.E., Hakkinen, K., Responses of IGF-I to endogenous increases in growth hormone after heavy resistance exercise. *Journal of Applied Physiology*. (1995), 79(4): 1310-315.
- Kruger, H.S., Editorial, Associations of serum C-reactive protein with physical activity, fitness and fatness in south african adolescents. *Cardiovascular Journal Of Africa*. (2010), 21(6): 309-10.
- Lee, J., Lee, S., Shin, S., Kang, HS., Association between the GNB3 polymorphism and blood pressure in young Korean men . *Med Sci Sports Exerc*. (2005), 37: 1138-1143.
- Lentz, S.R., Homocysteine and vascular dysfunction. *Life Sciences*. (1997), 61(13): 1205-1215.
- Manetta, J., J.F. Brun, J.F., Maïmoun, L., Fe' Dou, C., Pre'Faut, C., and Mercier, J, The effects of intensive training on insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding proteins 1 and 3 in competitive cyclists: relationships with glucose disposal. *Journal of Sports Sciences*. (2003), 21: 147-154.

- Mattusch, F., Dufaux, B., Heine, O., Mertens, I., Rost, R., Reduction of the plasma concentration of c-reactive protein following nine months of endurance training. *Int J Sports Med.* (2000), 21(1): 21-24.
- Mayer, E.L., Jacobsen, D.W., Robinson, K., Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* (1996), 27: 517-527.
- Mennen, L.I., Courcy, G.P., Guillard, J.C., Ducros, V., Bertrais, S., Nicolas, J.P., Maurel, M., Zarebska M., Favier, A., Franchisseur, C., Hercberg, S., Galan, P., Homocysteine, cardiovascular disease risk factors, and habitual diet in the french supplementation with antioxidant vitamins and minerals study. *Am J Clin Nutr.* (2002), 76: 1279-1289.
- Miranda-Vilela, A.L., Akimoto, A.K., Lordelo, G.S., Pereira, L.C.S., Grisolia, C.K., and Klautau-Guimarães, M.N., Creatine kinase MM *TaqI* and methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C gene polymorphisms influence exercise-induced C-reactive protein levels. *European Journal of Applied Physiology.* (2011), 421(11): 1961-9.
- Nindl, B.C., Pierce, J.R., Insulin-like growth factor I as a biomarker of health, fitness, and training status. *Med Sci Sports Exerc.* (2010), 42(1): 39-49.
- Nishida, Y., Matsubara, T., Tobina, T., Shindo, M., Tokuyama, K., Tanaka, K., and Tanaka, H., Effect of low-intensity aerobic exercise on insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-binding proteins in healthy men. *International Journal of Endocrinology.* (2010), Article ID 452820,
- Nygard, O., Vollset, S.E., Refsum, H., Stensvold, I., Tverdal, A., Nordrehaug, J.E., Ueland, P.M., Kvale, G., Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile: The Hordaland homocysteine study. *JAMA.* (1995), 274: 1526-1533.
- Okura, T., Rankinen, T., Gagnon, J., Lussier-Cacan, S., Davignon, J., Leon, A.S., Rao, D.C., Skinner, J.S., Wilmore, J.H., Bouchard, C., Effect of regular exercise on homocysteine concentrations: the HERITAGE Family Study. *Eur J Appl Physiol.* (2006), 98: 394-401.

- Panagiotakos, D.B., Pitsavos, C., Zimbickis, A., Chrysohoou, C., Stefanadis, C., The association between lifestyle-related factors and plasma homocysteine levels in healthy individuals from the “ATTICA” study. *International Journal of Cardiology*. (2004), 1-7
- Pihl, E., Zilmer, K., Kullisaar, T., Kairane, C, Pulges, A., Zilmer, M., High-sensitive C-reactive protein level and oxidative stress-related status in former athletes in relation to traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. (2003), 171: 321–326.
- Pomerants, T., Tillmann, V., Karelson, K., Jürimäe, J., Jürimäe, T., Impact of acute exercise on bone turnover and growth hormone/insulin-like growth factor axis in boys. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. (2008), 48(2): 266-271.
- Prerost, M.R., Feldman, B.F., Herbert, W.G., Homocysteine, Fibrinogen and physical activity in human males with coronary artery disease. *Comparative Haematology International*. (1999), 9: 25-30.
- Pullin, C.H., Wilson, J.F., Ashfield-Watt, P.A.L., Clark, Z.E., Whiting, J.M., Lewis M.J., McDowell, L.F.W., Influence of methylenetetrahydrofolate reductase genotype, exercise and other risk factors on endothelial function in healthy individuals. *Clinical Scienc*. (2002), 102: 45-50.
- Randeva, H.S., Lewandowski, K.C., Drzewoski, J., Brooke-Wavell, K., O’Callaghan, C., Czupryniak, L., Hillhouse, E.W., Prelevic, G.M., Exercise decreases plasma total homocysteine in overweight young women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. (2002), 87(10): 4496-4501.
- Rankinen, T, Rice, T., Leon, A.S., Skinner J.S., Wilmore J.H., Rao, D.C., Bouchard, C., Gprotein $\beta 3$ polymorphism a hemodynamic and body composition phenotypes in the heritage family study. *Physiol Genomics*. (2002), 8: 151-157.
- Rasmussen, L.B., Ovesen, L., Bülow, I., Knudsen, N., Laurberg, P., Perrild, H., Folate intake, lifestyle factors and homocysteine concentrations in younger and older women. *Am J Nutr*. (2000), 72: 1156-1163.
- Real J.T., Merchante, A., Gomez, J.L., Chaves FJ. Effects of marathon running on plasma total homocysteine concentrations. *Nutr Metab Cardiovasc*. (2005), 15: 134-139.

- Refsum, H., Ueland, P.M., Nygard, O., Vollset, S.E., Homocysteine and cardiovascular disease. *Annual Review of Medicine*. (1998), 49: 31-62.
- Rousseau, A.S., Robin, S., Roussel, A.M., Ducros, V., Margaritis, I., Plasma homocysteine is related to folate intake but not training status. *Nutrition Metabolism & Cardiovascular Diseases*. (2005), 15: 125-133.
- Ruiz, J.R., Eynon, N., Meckel, Y., Fiuza-Luces, C., Santiago, C., Gómez-Gallego, F., Oliveira, J., Lucia, A., *GNB3* C825T polymorphism and elite athletic status: A replication study with two ethnic groups. *Int J Sports Med*. (2011), 32: 151-153.
- Ruiz, J.R., Hurting-Wennlöf, A., Ortega, F.B., Patterson, E., Nilson, T.K., Costillo, M.J., Sjöström, M., Homocysteine levels in children and adolescents are associated with the methylenetetrahydrofolate reductase 677C > T genotype, but not with physical activity, fitness or fatness: The european youth heart study. *British Journal of Nutrition*. (2007a), 97: 255-262.
- Ruiz, J.R., Sola, R., Gnzales-Gross, M., Ortega, F.B., Vicente-Rodriguez, G., Garcia-Fuentes M., Gutierrez, A., Sjöström, M., Pietrzik, K., Casillo, M.J., Cardiovascular fitness is negatively associated with homocysteine levels in female adolescent. *Arch Pediatr Adolesc Med*. (2007b), 161: 166-171.
- Sartori, M., Parotto, E., Ceolotto, G., Papparella, I., Lenzi, L., Calò, L.A., Semplicini, A., C825T polymorphism of the *GNB3* gene codifying the G-protein beta 3-subunit and cardiovascular risk. *Ann Ital Med Int*. (2004), 19(4): 240-248.
- Schwarz, A.J., Brasel, J.A., Hintz, R.L., Mohan, S., Coper D.M., Acute effect of brief low- and high-intensity exercise on circulating insulin-like growth factor (IGF) I, II, and IGF-binding protein-3 and its proteolysis in young healthy men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. (1996), 81(10): 3492-3497.
- Selhub J., Homocysteine metabolism. *Annu Rev Nutr*. (1999), 19: 217-246.
- Shah, S.H., and L. Newby, L.K., C-reactive protein: a novel marker of cardiovascular risk. *Cardiology in Review*. (2003), 11(4): 169–179.
- Siffert, W., G protein polymorphisms in hypertension, atherosclerosis, and diabetes. *Annu Rew Med*. (2005), 56: 17-28.
- Siffert, W., Roskopf, D., Erbel, R., Ritz, E., G protein beta 3 subunit 825T allele and hypertension. *Hypertension*. (1999), 34(5): 8.

- Soldin, O.P., Dahlin, J.R.B., Gresham, E.G., King, J., Soldin, S.J., IMMULITE® 2000 age and sex-specific reference intervals for alpha fetoprotein, homocysteine, insulin, insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor binding protein-3, C-peptide, immunoglobulin E and intact parathyroid hormone. *Clinical Biochemistry*. (2008), 41: 937–942.
- Steenge G.R., Verhoef P., Greenhaff, P.L., The effect of creating and resistance training on plasma homocysteine concentration in healthy volunteers. *Archives of Internal Medicine*. (2001), 161: 1455-56.
- Stewart, L.K., Earnest, C.P., Blair, S.N., Church, T.S., Effects of different doses of physical activity on c-reactive protein among women. *Med Sci Sports Exerc*. (2010), 42(4): 701–707.
- Suwazono, Y., Okubo, Y., Kobayashi, E., Miura, K., Morikawa, Y., Ishizaki, M., Kido, T., Nakagawa, H., and Nogawa, K., Lack of Association between human G-protein-3 subunit variant and overweight in japanese workers. *Obesity Research*. (2004), 12(1): 4-8.
- Tomaszewski, M., Charchar, F.J., Crawford, L., Zukowska-Szczewska, E., Grzeszczak, W., Sattar, N., and Dominiczak, A.F., Serum C-reactive protein and lipids in ultra-marathon runners. *Am J Cardiol*. (2004), 94:125–126.
- Ueland, M., Hustad, S., Schneede, J., Refsum, H., Vollset, S.E., Biological and clinical implications of the MTHFR C677T polymorphism. *Trends in Pharmacological sciences*. (2001), 22(4): 195-201.
- Unt, E., Zilmer, K., Magi, A., Kullisaar, T., Kairane, C., Zilmer, M., Homocysteine status in former top-level male athletes: possible effect of physical activity and physical fitness. *Scand J Med Sci Sports*. (2008), 18: 360–366.
- Vincent, K.R., Braith, R.W., Bottiglieri, T., Heather K. Vincent, H.K., Lowenthal, D.T., Homocysteine and lipoprotein levels following resistance training in older adults. *Preventive Cardiology*. (2003), 6(4): 197-203.
- Weisberg, I., Tran, P., Christensen, B., Sibani, S., and Rozen, R., A Second Genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (mthfr) associated with decreased enzyme activity. *Molecular Genetics And Metabolism*. (1998), 64: 169–172.

Wright, M., Francis, K., Cornwell, P., Effect of acute exercise on plasma homocysteine.
J Sports Med Phys Fitness. (1998), Sep;38(3): 262-5.



EK -A

İZİN BİLDİRGESİ

Bu Arastırmanın Amacı

Homosistein günümüzde kardiovasküler, serebrovasküler ve periferel vasküler hastalıklar için daha bağımlı bir tarzda etkili olan diğer risk faktörlerinden bağımsız majör bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Yüksek düzeyde homosistein arter damarını zedeler ve kolesterol birikimi zedelenmiş alanlardan başlayarak damarı tıkamaktadır

MTHFR enziminin C677T mutasyonu kardiyovasküler hastalıklar için genetik bir risk faktörü olarak görülen hiperhomosisteine neden olur. Kardiyovasküler hastalıklar için diğer bir genetik belirleyici guanine nucleotide binding protein beta polypeptide 3 (GNB3) geninde, fonksiyonel C825T polimorfizmidir.

Düzenli fiziksel egzersizin kardiyovasküler hastalıkların gelişme riskini azalttığı bilinmektedir. Bu nedenle biz bu çalışmada, futbol oyuncularında ve düzenli egzersiz yapmayan kontrol grubunun karşılaştırılmasıyla, kardiyovasküler hastalıkların önemli bir genetik belirleyicisi olan MTHFR C677T mutasyonuna göre homosistein seviyelerin saptayıp ve kardiyovasküler hastalık, diyabet, obezite ve hipertansiyonla ilişkili olduğu rapor edilen Human GNBC C825T mutasyonunu araştırmayı planlamaktayız.

Çalışma İşlemleri

Bu çalışmaya katılan katılımcılarda; aerobik eşik, anaerobik eşik, antropometrik ölçümler, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit, homosistein, folat, vitB₁₂, Hemogram, HsCRP, IGF-1, IGFBP-3, LC MTHFR C677T mutation ve LC Human GNBC C825T çalışılacaktır.

1. Çalışmaya Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulunun yazılı onayı alındıktan sonra başlanmıştır.

2. Katılımcılar çalışmaya başlamadan önce çalışmanın amacını ve içeriğini anlatan izin bildirgesi formunu çalışmaya gönüllü katıldıklarına dair imzalayıp sağlık geçmişleriyle ilgili bir anket dolduracaklardır
3. Katılımcılar hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, anemi, diyabet hastalığı olmayan kişilerden seçilmiştir.
4. Kontrol grubu, futbol grubuna benzer yaş ve fiziksel özelliklere sahip sedanter gönüllülerden seçilmiştir.
5. Çalışmaya katılan tüm katılımcılardan, biyokimyasal parametrelerin bazal seviyelerini saptamak için en az 12 saatlik bir açlığı takiben sabah saat 08:00-10:00 arasında kol venasından kan örneği alınacaktır.
6. Kan alımı sonrasında aç karnına tüm katılımcıların antropometrik ölçümleri alınacaktır.
7. Çalışmaya katılan katılımcılara, performans kriteri olarak özellikle futbolda maksimal oksijen tüketimi yerine tercih edilen aerobik eşik (2mmol kan laktadına karşı gelen egzersiz yükü) ve anaerobik eşik (4mmol kan laktadına karşı gelen egzersiz yükü) testleri yapılacaktır.
8. Aerobik ve anaerobik eşik testleri saha koşullarında (çim sahada) hafif kahvaltıdan 2-2.5 saat sonra yapılacaktır

Bu çalışmada Türkiye Türkcell Süper Lig takımlarından Manisaspor'un ölçümleri Manisa Tarık Almış Spor tesislerinde, Bucaspor'un ölçümleri Bucaspor Seyit Mehmet Özkan tesislerinde ve Türkiye Bank Asya 1. Lig takımlarından Altay Spor'un ölçümleri Altay Spor tesislerinde yapılacaktır. Kontrol grubunun ölçümleri Celal Bayar Üniversitesi, Beden Eğitimi ve Spor Yüksek Okulu çim sahasında yapılacaktır. Sahada yapılan aerobik eşik ve anaerobik eşik testleri sırasında parmak ucundan alınan kanların laktat analizi Celal Bayar Üniversitesi, Beden Eğitimi ve Spor Yüksek Okulu, performans laboratuvarında yapılacaktır. Ön koldan alınan venöz kanın biyokimyasal analizleri Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında gerçekleştirilecektir.

Çalışmaya Katılmanın Getirebileceği Olası Riskler

- Testlemeler esnasında, sağlıklı bireylerde çok nadir gözlenmekle birlikte, yüksek kan basıncı, baygınlık, baş dönmesi, algısal kayıp, lokal bölgede kassal yorgunluk, düzensiz kalp atım ritmi gibi rahatsızlıklar ile karşılaşabilirsiniz.
- Ön koldan venöz kan alımının yapılabilmesi için iğne benzeri, sivri ve sert bir cisim ile derinizin delinmesi gerekmektedir. Aerobik ve anaerobik test esnasında parmak ucundan kan alımları esnasında ve sonrasında, parmak uçlarınızda kısa sürede geçecek olan ödem veya ufak çaplı yaralar oluşabilmektedir.

Karşılaşabileceğiniz Rahatsızlıklar

- Ön koldan venöz kan alımının yapılabilmesi için iğne benzeri, sivri ve sert bir cisim ile derinizin delinmesi gerekmektedir. Aerobik ve anaerobik test esnasında parmak ucundan kan alımları esnasında ve sonrasında, parmak uçlarınızda kısa sürede geçecek olan ödem veya ufak çaplı yaralar oluşabilmektedir.

Çalışmaya Katılmanın Getirebileceği Faydalar

Bu çalışmada futbol oyuncularında ve düzenli egzersiz yapmayan kontrol grubunun karşılaştırılmasıyla, kardiyovasküler hastalıkların önemli bir genetik belirleyicisi olan LC MTHFR C677T mutasyonuna göre homosistein seviyelerin saptanması ve kardiyovasküler hastalık, diyabet, obezite ve hipertansiyonla ilişkili olduğu rapor edilen LC Human GNBC C825T mutation araştırılması sonucunda, bu genotiplerin hangi polimorfizmlerinde kardiyovasküler hastalık riskinin fazla olduğunun belirlenmesi ve spor yapan kişilerde bu polimorfizme sahip kişilerin sedanterlerle kıyaslandığında total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit, homosistein, folat, vitB₁₂, Hemogram, IGF-1, IGFBP-3, HsCRP seviyelerinin saptanmasıyla egzersizin bu materyaller üzerine ne gibi etkilerinin olduğunu ortaya konacaktır.

Gönüllü Katılım

Bu araştırmaya katılma kararımı tamamen gönüllü olarak veriyorum. Bu çalışmaya katılmayı reddedebileceğim veya katıldıktan sonra istediğim zaman, bu tedavi kurumunda göreceğim bakım ve tedaviler etkilenmeksizin ve hiçbir sorumluluk almadan ayrılabileceğim bilincindeyim. Çalışmadan her hangi bir zamanda ayrılırsam, ayrılma nedenlerimi, ayrılışımın sonuçlarını ve izleyen dönemde alacağım tedavileri doktorumla tartışacağım.

Soru ve Problemler İçin Basvurulacak Kişiler

Doç.Dr. Selda BEREKET : 0-236-231 46 45

Ar.Gör. Nurten DİNÇ : 0-236-231 46 45 - 129

Hasta Kayıtlarımın Gizliliği

Hastalığımla ilgili bilgiler gizli kabul edilecektir. Doktorum, ekibi ve destekleyici firmanın temsilcileri dosyama inceleyebilirler. Bazı bilgiler T.C. Sağlık Bakanlığı veya başka idari merciler tarafından yerinde veya belgelerin ulaştırılması yoluyla incelenebilir. Her kim olursa, bu bilgileri kişisel kabul edecek ve gizliliğini koruyacaklardır. Yazılı iznim olmadan, benimle ilgili tıbbi bilgiler başka kimse tarafından görülemez ve açıklanamaz. Eğer bu çalışmanın sonuçları yayınlanırsa, benden sadece isimsiz olarak bahsedilecektir.

Çalışmadan Ayrılmamı Gerektirecek Durumlar

Çalışmadan ayrılmam gerekirse sorumlu kişilere bilgi vereceğimi beyan ederim.

Yeni Bilgiler Çalışmadaki Rolümü Nasıl Etkileyebilir

Çalışma sürerken ortaya çıkmış olan bütün yeni bilgiler bana derhal iletilecektir.

Bu Çalışma Nedeniyle Yan Etkilere veya Rahatsızlıklara Maruz Kalırsam

Çalışmada hiçbir ilaç kullanımını olmadığı için ilaca bağlı bir yan etki beklenmemektir.

Çalışmaya Katılma Onayı

Yukarıdaki bilgileri doktorumla ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi tedavim hakkındaki bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorum ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Doktorum saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Hastanın adresi :

Hastanın telefonu :

Hastanın Adı Soyadı :

Tarih

İmzası

Vasinin Adı Soyadı :

Tarih

İmzası

Vasinin adresi ve telefonu :

Rıza alam işlemine başından

Somuna kadar tanıklık eden

Kuruluş görevlisinin Adı Soyadı Görevi

Tarih

İmzası

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı Soyadı

Tarih

İmzası

ÖZGEÇMİŞ

AD: Nurten
SOYAD: Dinç
DOĞUM TARİHİ: 02.03.1982
DOĞUM YERİ: Turgutlu / Manisa
UYRUĞU: TC

EĞİTİM DURUMU

- 2003 – 2006 Yüksek lisans
Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Antrenörlük Eğitimi Anabilim Dalı, Spor Sağlık Bilim Dalı
- 1999 – 2003 Lisans
Manisa Celal Bayar Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksek Okulu, Beden Eğitimi ve Spor Öğretmenliği Bölümü
- 1996 – 1999 Lise
Turgutlu Niyazi Üzmez Süper Lisesi Türkçe Matematik Bölümü

Yabancı Dil: İngilizce

ÇALIŞMA HAYATI:

- CBÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Araştırma Görevlisi (2004–2011)
- CBÜ, BESYO, Araştırma Görevlisi (2011 -)