



ANADOLU ÜNİVERSİTESİ



**BİLECİK ŞEYH EDEBALI
ÜNİVERSİTESİ**

Fen Bilimleri Enstitüsü

Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

**PROFESYONEL, AMATÖR TÜRK ATLETLERDE VE
SEDANTERLERDE A-AKTİNİN-3 KODON 577 VE
ANJİYOTENSİN-1 DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM
İNSERSİYON/DELESYON POLİMORFİZMİNİN
DAĞILIMI VE PERFORMANSLA İLİŞKİSİ**

Muhammed Ali NALBANT

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. Onur EROĞLU

BİLECİK, 2017

Ref. No: 10151158



ANADOLU ÜNİVERSİTESİ



BİLECİK ŞEYH EDEBALI

ÜNİVERSİTESİ

Fen Bilimleri Enstitüsü

Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

**PROFESYONEL, AMATÖR TÜRK ATLETLERDE VE
SEDANTERLERDE A-AKTİNİN-3 KODON 577 VE
ANJİYOTENSİN-1 DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM
İNSERSİYON/DELESYON POLİMORFİZMİNİN
DAĞILIMI VE PERFORMANSLA İLİŞKİSİ**

Muhammed Ali NALBANT

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. Onur EROĞLU

BİLECİK, 2017



ANADOLU UNIVERSITY



BILECIK ŞEYH EDEBALI

UNIVERSITY

Graduate School of Sciences

Department of Molecular Biology and Genetics

**RELATIONSHIP BETWEEN ALFA-ACTININ-3 CODON
577 (R577X) ANGIOTENSIN-1 CONVERTING ENZYME
INSERTION/DELETION POLYMORPHISMS IN
PROFESSIONAL, AMATEUR TURKISH ATHLETES AND
SEDENTARIES WITH PERFORMANCE**

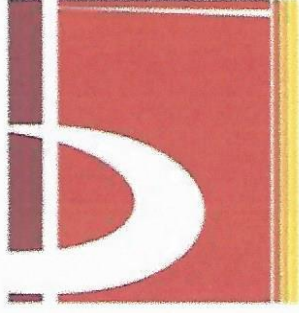
Muhammed Ali NALBANT

Master's Thesis

Thesis Advisor

Asst. Prof. Onur EROĞLU

BILECIK, 2017



BİLECİK ŞEYH EDEBALI ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS

JÜRİ ONAY FORMU

Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 17.05.2017 Tarih ve 26 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından 12.06.2017 tarihinde tez savunma sınavı yapılan Muhammed Ali NALBANT'ın "PROFESYONEL, AMATÖR TÜRK ATLETLERDE VE SEDANTERLERDE A-AKTİNİN-3 KODON 577 VE ANJİYOTENSİN-1 DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNSERSİYON/DELESYON POLİMORFİZMİNİN DAĞILIMI VE PERFORMANSLA İLİŞKİSİ" başlıklı tez çalışması Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS tezi olarak oy birliği/ oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

JÜRİ

ÜYE

(TEZ DANIŞMANI): Yrd. Doç. Dr. Onur EROĞLU

ÜYE : Prof. Dr. H. Mantop KUTLU

ÜYE : Doç. Dr. Korkut ULKAN

ÜYE : Doç. Dr. Şerife VATANSEVER

ÜYE : Yrd. Doç. Dr. Raif ZİLELİ

ONAY

Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun

...../...../..... tarih ve/..... sayılı kararı.

İMZA/ MÜHÜR

TEŞEKKÜR

2015-02.BŞEÜ.13-01 No'lu bu bilimsel araştırma projenin gerçekleştirilmesi için mali destek sağlayan Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Koordinasyon Birimi'ne teşekkür ederiz.

Öncelikle lisans sonrasında yüksek lisans hayatım boyunca aldığım eğitim öğretim ve ayrıca tez çalışmalarım süresince yardımını ve desteğini esirgemeyen, hoşgörüsü, yardım ve katkıları ile beni cesaretlendirip, bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan değerli tez danışmanım Bilecik Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik bölüm başkanı Sn. Yrd. Doç. Dr. Onur EROĞLU'na; ortak projemiz kapsamında özverili ve azimli çalışma ahlakını bana aşıl原因 ve sporcularla biraraya gelmemizi sağlayan Yrd. Doç. Dr. Raif ZİLELİ'ye teşekkürü bir borç bilirim.

Lisans ve yüksek lisansım süresince eğitim ve öğretimime katkılarından dolayı Sayın Hocalarım, Doç. Dr. Cihan DARCAN'a, Doç.Dr. Dilek ÜNAL'a, Yrd. Doç. Dr. İsmail POYRAZ'a ve Yrd. Doç. Dr. Tuba YAĞCI 'ya, Yrd. Doç. Dr. Rafiq GURBANOV'a teşekkür ederim.

Çalışmamızda bizleri milli ve amatör sporcularla bir araya getiren ve onların birer gönüllü katılımcı olmalarını destekleyen; milli atlet Sn.Sebahat AKPINAR'a ve Sn.Medeni DEMİR'e, teşekkürü bir borç biliriz.

Yüksek lisans eğitimim boyunca varlığıyla moral bulduğum ve her konuda desteklerini benden esirgemeyen hayat arkadaşım Emel ÇAKIR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamım ve eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteğini benden esirgemeyen, varlıklarını her zaman yanımda hissettiren en büyük moral kaynaklarım annem Canan NALBANT'a, babam Recep NALBANT'a teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ablalarım; Tülay ERKOYUNCU, Nilay NALBANT, Zeynep ERKOYUNCU, Berhis ÖZCAN'a teşekkür ederim.

Çalışmalarım süresince benden yardımlarını esirgemeyen değerli arkadaşlarım; Arş. Gör. Hacer KAYA'ya, Öğr. Gör. Merve ÇELEN'e, Arş. Gör. Esin GÜVENİR Çelik'e Gamze USAÇ'a teşekkür ederim.

ÖZET

Elit atletik performans, fizyolojik, psikolojik, diyet, fiziksel egzersiz ve sosyokültürel etmenler gibi çeşitli faktörler tarafından belirlenen karmaşık bir fenotiptir.

Bu çalışma, milli ve amatör atletizm sporcularında ve sedanterlerde ACE geninin İnsersiyon/Delesyon ve ACTN3 geni R577X polimorfizmlerinin araştırılması ve ilgili polimorfizmlerin atletik performans açısından ele alınıp değerlendirilmesini amaçlamaktadır. Çalışmamız ACE I/D ve ACTN3 R577X polimorfizmlerini, güç/kuvvet ve dayanıklılık ilişkili fenotipleri incelemeyi amaçlamaktadır.

Çalışmamıza 12 kısa mesafe milli atlet 10 kısa mesafe amatör atlet, 6 orta mesafe milli atlet, 6 orta mesafe amatör atlet, 5 uzun mesafe milli atlet, 11 uzun mesafe amatör atlet ve 34 sedanter gönüllü olarak katılmıştır. Sporcuların genetik altyapıları EDTA'lı tüplere kan alım işleminin ardından, ticari kit kullanılarak DNA izolasyonu, Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), Restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi (RFLP) gibi moleküler temelli yöntemler kullanılarak belirlenmiştir.

Çalışma sonuçlarımıza göre; kısa mesafe amatör atletlerde %60 ACE II/%70 ACTN3 RX, kısa mesafe milli atletlerde %50 oranında ACE DD %75 ACTN3 RX, orta mesafe amatör atletlerde % 66,7 ACE ID ve % 100 ACTN3 RX, orta mesafe milli atletlerde %66,7 ACE II ve %66,7 ACTN3 RX, uzun mesafe amatör atletlerde %54,5 ACE DD ve %81,8 ACTN3 RX, uzun mesafe milli atletlerde %80 ACTN3 RX ve %40 eşit oranlarda olmak üzere ACE II ve ACE ID genotipleri en yüksek frekansta bulunmuştur. Atletizm sporcularıyla kıyaslamak için kullandığımız sedanter grubunda ise % 52,9 oranında ACE II % 50,0 oranında ACTN3 RX genotipinin frekansı en yüksektir.

Bu sonuçlara göre gerçekleştirilen bu araştırma, Türk atletizm sporcularında ACTN3 R577X ve ACE I/D polimorfizmi dağılımları ve atletik performansa etkileri bakımından bilgilendirici olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Dayanıklılık kapasitesi; Güç/Kuvvet; ACE; ACTN3; Atletik Performans

ABSTRACT

Elite athletic performance is a complex phenotype determined by various factors such as physiological, psychological, diet, physical exercise and sociocultural factors.

This study aims to investigate the insertion/deletion of the ACE gene and ACTN3 gene R577X polymorphisms in national and amateur athletic athletes and sedentaries and to evaluate the related polymorphisms in terms of athletic performance. Therefore, objectives of the our study were: to examine the genotypic frequencies of the ACE I/D, ACTN3 R577X polymorphisms, endurance performance and power/strength-related phenotypes.

To our study, participated voluntarily; 12 short-distance national athletic athletes, 10 short-distance amateur athletic athletes, 6 middle-distance national athletic athletes, 6 middle-distance national athletic athletes and 5 long-distance national athletic athletes, 11 long-distance amateur athletic athletes. Genetic infrastructure of athletes, determined by used such as Restriction fragment length polymorphism (RFLP) and Polymerase chain reaction (PCR) after isolated DNA by used commercial kit.

As a results of our study, the highest frekans were found % 60 ACE II and % 70 ACTN3 RX in short-distance amateur athletic athletes, % 50 ACE DD and % 75 ACTN3 RX in short-distance national athletic athletes; % 66,7 ACE ID and % 100 ACTN3 RX in middle-distance amateur athletic athletes, % 66,7 ACE II and % 66,7 ACTN3 RX in middle-distance national athletic athletes; % 54,5 ACE DD and % 81,8 ACTN3 RX in long-distance amateur athletic athletes, % 80 ACTN3 RX and % 40 ACE (II-ID) genotypes. In the sedanter group we used to compare with athletic athletes, the frequency of the ACTN3 RX and ACE II genotypes was the highest at 52,9% and 50,0%.

According to these results, conducted this research we think that ACTN3 R577X and ACE I/D polymorphism distributions in Turkish athletics athletes will be informative in terms of the effects on athletic performance.

Keywords: Endurance Capacity; Power/Strength; ACE; ACTN3; Athletic Performance

İÇİNDEKİLER

JÜRİ ONAY SAYFASI

TEŞEKKÜR

ÖZET.....iii

ABSTRACT.....iv

İÇİNDEKİLER v

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİvii

ÇİZELGELER DİZİNİix

ŞEKİLLER DİZİNİ x

1. GİRİŞ..... 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1 Atletik Performans ve Genetik 3

2.2 Spor Genomiği..... 4

2.3 Polimorfizm ve Spor Genomiği..... 5

2.3.1 Tek nükleotid polimorfizmleri 5

2.4 Spor Genetiği Kapsamında Ailesel ve İkiz Çalışmalar 7

2.5 Elit Atletik Yetenek ile Spesifik Gen Varyantları Arasındaki İlişkinin Tanımlanması..... 8

2.6 Sportif Performans ve ACE Geni 8

2.7 Sportif Performans ve ACTN3 Geni 10

2.8 ACTN3 Knock-Out Fare Modeli..... 11

3. MATERYAL VE METOT 14

3.1 Katılımcılar..... 14

3.2 Kan Alımı 14

3.4 Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler..... 16

3.5 Kandan DNA İzolasyonu 16

3.6 ACE ve ACTN3 Primer Dizaynı 18

3.7 Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)..... 19

3.8 RFLP Protokolü.....	21
3.9 Jel Elektroforezi.....	22
3.10 % 1,5-3'lük Jel Hazırlanması	23
3.11 PCR ve RFLP ürünlerinin görüntülenmesi.....	23
3.12 İstatistiksel Analiz	23
4. BULGULAR.....	24
4.1 Atletizm Sporcularında ACE(I/D) Geni Jel Görüntüleri.....	25
4.2 Atletizm Sporcularında ACTN3 Geni DdeI Restriksiyon Enzimi İle Kesim Sonucunda Elde Edilen Jel Görüntüleri.....	26
4.3 Atletizm Sporcularında ACE Geni İstatistiksel Dağılımı	27
4.4 Atletizm Sporcularında ACTN3 Geni İstatistiksel Dağılımı.....	29
5. TARTIŞMA.....	31
5.1 Atletizm Sporcularından Elde Edilen ACE Genine Ait Verilerin Literatür Bilgisiyle Karşılaştırılması.....	34
5.2 Atletizm Sporcularından Elde Edilen ACTN3 Genine Ait Verilerin Literatür Bilgisiyle Karşılaştırılması.....	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	38
KAYNAKLAR	40
Ek-1: Klinik Araştırmalar Etik Kurul Karar Formu.....	48
Ek-2: Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Örneği.....	50
Ek-3: Genel Sporcu Epikrizi.....	52
ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

A	: Adenin bazı
ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ACTN3	: α -aktinin 3
AGT	: Anjiyotensin
Ala	: Alanin
AMPD1	: Adenozin monofosfat deaminaz 1
AQP1	: Akua porin 1
Arg	: Arjinin
Asp	: Asparjin
Bç	: Baz çifti
C	: Sitozin bazı
CKM	: Kreatin kinaz M-tip
CREM	: cAMP yanıt modülatör elementi
D	: Delesyon
dbSNP	: Tek nükleotid polimorfizmi veritabanı
Dk	: Dakika
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
G	: Gram
G	: Guanin bazı
GALNT	: Polipeptit N-asetilgalaktozaminil transferaz
Gln	: Glutamin
Glu	: Glutamik asit
Gly	: Glisin
HFE	: İnsan hemokromatozis proteini
I	: İnsersiyon
Kb	: Kilobaz
kDa	: Kilodalton
KO	: Nakavt

ml	: Mililitre
mtDNA	: Mitokondriyal DNA
ng	: Nanogram
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PPARA	: Peroksisom proliferatör-aktive edici reseptör alfa
PPARD	: Peroksisom proliferatör-aktive edici reseptör delta
PPARG	: Peroksisom proliferatör-aktive edici reseptör gamma
PPARGC1A	: Peroksisom proliferatör-aktive edici reseptör gamma koaktivatör 1-alfa
RFLP	: Restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi
Rpm	: Dakikadaki devir sayısı
Sn	: Saniye
SNP	: Tek nükleotid polimorfizmi
SOD2	: Süperoksit dismutaz 2
T	: Timin bazı
Thr	: Treonin
Tm	: Erime sıcaklığı
UCP	: Eşleşmeyen protein (termogenin)
V	: Voltaj
Vd.	: Ve diğerleri
VO _{2 max}	: Maksimal oksijen kapasitesi
ml	: Mikrolitre
%	: Yüzde
°C	: Santigrat derece
μ	: Mikron
μg	: Mikrogram
μM	: Mikromol

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa No
Çizelge 2.1. ACE geni özellikleri.	9
Çizelge 2.2. ACTN3 geni özellikleri.	11
Çizelge 2.3. ACTN3 genotipi ve sportif performans arasındaki ilişki	12
Çizelge 3.1. Çalışmamızda kullanılan cihazlar.....	15
Çizelge 3.2. Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler.	16
Çizelge 3.3. ACTN3 geni için kullanılan primerler.....	18
Çizelge 3.4. ACE geni için kullanılan primerler.....	18
Çizelge 3.5. ACE geni stok primer sulandırma.	19
Çizelge 3.6. ACTN3 Geni Stok Primer Sulandırma.	19
Çizelge 3.7. PCR reaksiyonu bileşenleri ve miktarları.	20
Çizelge 3.8. ACTN3 geni için PCR koşulları.	20
Çizelge 3.9. ACE geni için PCR koşulları.	21
Çizelge 3.10. RFLP Protokolü	22
Çizelge 3.11. 50X TAE Buffer içeriği	22
Çizelge 4.1. Atletizm sporcularında ACE geni istatistiksel dağılımı.	27
Çizelge 4.2. Atletizm sporcularında ACTN3 geni istatistiksel dağılımı.	29

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1. Atletik performansla ilişkili DNA polimorfizmlerinin keşfinin yıllara göre değişimi	3
Şekil 3.1. ACTN3 geni DdeI enzimi kesim bölgesi.	22
Şekil 4.1. Atletizm sporcularında ACE(I/D) geni jel görüntüsü.....	25
Şekil 4.2. Atletizm sporcularında ACTN3 geni DdeI restriksiyon enzimi ile kesim sonucunda elde edilen jel görüntüsü.	26

1. GİRİŞ

İnsan atletik kabiliyeti fizyolojik, psikolojik, çevresel, sosyo-kültürel değişkenler vb. gibi birçok faktörden etkilenir (Eynon, vd., 2011). Tüm bu faktörlerin spor performansına katkıda bulunan kilit unsurlar olarak kesinlikle kabul edilmesine rağmen elit atletlerin başarısı için genetik bir bileşen olduğuna dair bir inanç zihinlerde büyük bir yer tutmaktadır. Yakın tarihli bir çalışmada, 240'tan fazla fitness-ilişkili fenotip bağlantılı genetik marker tanımlanmasına karşın, bu varyantların az miktarı elit-düzyer atletik performansla ilişkilendirilmiştir (Bray, vd., 2009).

Atletik performansın, uzun yıllardır yoğun egzersiz programlarına bağılı olarak gelişebileceğı bilinmektedir (Lortie, vd., 1982). Ancak bazı bireylerin doğuştan atletik kabiliyetli olduğu görülmektedir. Bu doğuştan kabiliyetin görüldüğü bireylerin ortalama performansı antrenman öncesi ve antrenman sonrasında bile mükemmel bir şekilde kusursuzdur. Atletik potansiyelin derecesi kalıtılmış özellikler ile önceden belirlenir ve antrenmana yanıt derecesinin antrenmanın gerçekleştirilmesinden önce öngörülmesi birçok tartışmaya neden olmaktadır. Nasıl olursa olsun bu, çok büyük ihtimalle genetik (nature-bireyin doğası) ve çevrenin (nurture-beslenme koşulları) sportif performansa katkılarındaki güçlü ilişkiden kaynaklanmaktadır. Deoksiribonükleik asit (DNA) düzeylerinin çeşitliliğinin ölçümü üzerine yapılmış çalışmalar atletik performansla ilişkili spesifik genlerin olduğunu kesin olarak öne sürmektedir (Ahmetov ve Fedotovskaya, 2015). Bugün için biz, koordinasyon, dayanıklılık, güç vb. atletik parametrelere etki edebilen ender DNA varyantları ve yaygın polimorfizmlerin geniş resmini henüz görememekteyiz. İnsan özelliklerinin ender DNA varyantlarının ve yaygın DNA varyantlarının karşılaştırmalı dağılımları kişisel özelliklerin “genetik mimarisi” olarak adlandırılmaktadır (Genome Reference Consortium Human Build 38, 2016). Birçok ender genetik hastalıkların ana belirleyici faktörleri tek gen olsa da, hasta olmayan fenotipleri büyük olasılıkla DNA varyantlarının ender ve yaygın her iki farklı tipleri aracılığıyla etkilenir.

Atletik performans ve buna bağlı olarak ortaya konan sportif faaliyetlerin bir limitinin olup olmadığı da hala gizemini koruyan bir soru olarak kafaları kurcalamaktadır. Türk toplumu olarak atletik kabiliyete bakış aımız ise, herhangi bir spor dalında en iyi derecelerde bulunabilme kabiliyeti olarak değerlendirilmektedir. Fakat atletik kabiliyeti yalın olarak bu Şekilde tanımlamak doğru değildir. Atletik kabiliyet birçok sportif faaliyetin (koşma, atlama, dönme) aynı anda değerlendirilmesiyle ortaya çıkar, bununla birlikte bu sportif faaliyetleri yapabilme yeteneğine sahip olan fakat herhangi bir alanda en iyi olmayan birçok sporcu bulunmaktadır. Yani, atletik kabiliyet birçok faktör tarafından belirlenen fizyolojik birçok etkileşimden oluşmaktadır (Brown LE, 2000). Aynı Şekilde sportif performansta; sportif bir faaliyetin yapılması esnasında başarının elde edilebilmesi için sarf edilen çabaların bütünüyle meydana gelir. İşte bu bağlamda atletik performans çabaların bütününü kapsadığından, multifaktöriyel bir kavram olarak ele alınmalı ve olumlu olumsuz birçok faktörle birlikte değerlendirilmelidir (Atasr ve Yücesir, 2004). İnsan g/kuvvet ve dayanıklılık performansı çevresel ve çoklu genlerin her ikisinden de etkilenen multifaktöriyel özellikler olarak bilinmektedir (Ahmetov, vd., 2015; Hughes, vd., 2011).

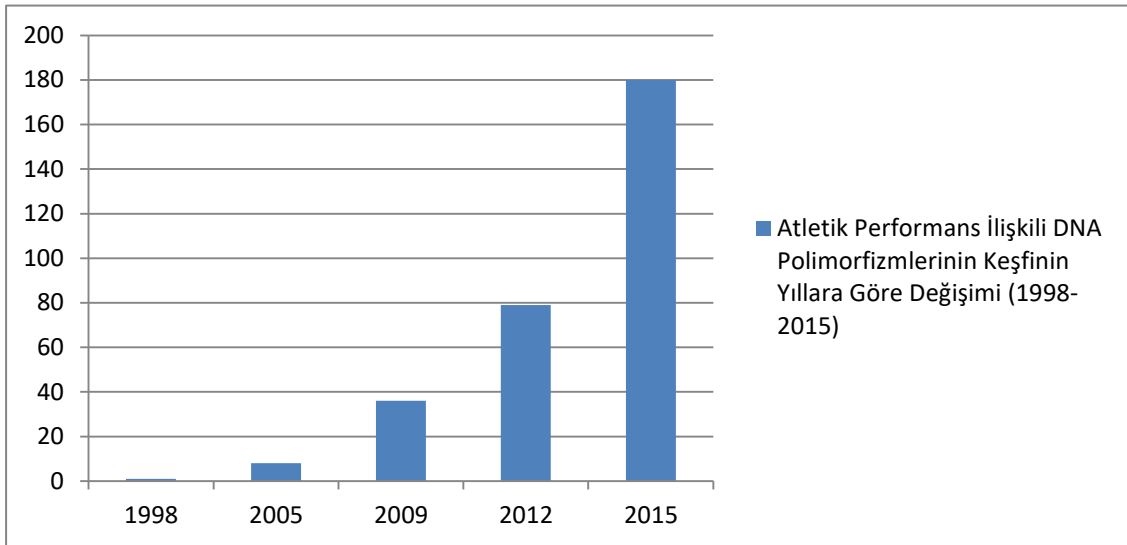
2. GENEL BİLGİLER

2.1 Atletik Performans ve Genetik

Elit atletik performans, diyet, fiziksel egzersiz ve sosyokültürel faktörler gibi çeşitli çevresel faktörler tarafından belirlenen karmaşık bir fenotiptir. Olağanüstü yetenekleri elinde bulunduranların bu özellikleri, kısmen de olsa genlerine bağlanır. Asıl marifet, atletik ve zekâ içerenlerin ebeveyn veya büyükanne-büyükbaba tarafından alt nesillere aktarılmasıdır. Aslında birçok sporcu geçmişte ve günümüzde benzer ailelere üyedirler.

Gen ekspresyonu, birden fazla çevresel faktör tarafından etkilenirken, genetik yatkınlık; fiziksel atletik performansın gelişmesinde önemli rol oynamakta ve çok sayıda gen polimorfizmi ile karakterize edilmektedir (MacArthur ve North, 2005). Dayanıklılık performansı esasen kardiy-respirator uyumun, iskelet kaslarındaki metabolik süreçlerin ve nörolojik faktörlerin bütünleştirilmesine bağlıdır ancak biyomekanik, psikolojik, fiziksel, beslenme ve diğer parametreler de bu süreçte önemlidir (Joyner ve Coyle, 2008; Rusko, 2003). Dayanıklılık performansı esasen kardiyorespiratuvar uyumun, iskelet kaslarındaki metabolik süreçlerin ve nörolojik faktörlerin bütünleştirilmesine bağlıdır ancak, biyomekanik, psikolojik, fiziksel, beslenme ve diğer parametreler de önemlidir (Joyner ve Coyle, 2008; Rusko, 2003).

Şekil 2.1. Atletik performansla ilişkili DNA polimorfizmlerinin keşfinin yıllara göre değişimi (1998-2015) (M.Posthumus ve Collins, 2016).



2.2 Spor Genomiği

Genetik faktörler, atletik performansta ve onunla ilişkili olarak koordinasyon, esneklik, aerobik kapasite, güç ve kuvvet gibi fenotiplerin belirlenmesinde anahtar rol oynadığı düşünülür. Sporcu durumu ve orta düzey fenotiplerin nispeten daha yüksek kalıtsal olmasına karşın, genetik varyantlar için araştırmalar belirli spor tiplerinde zorlu görevlerin başarılmasına yatkınlığa katkıda bulunur (Simoneau, vd., 1995; Alonso, vd., 2014). Sporda genomik, elit sporcuların genomlarının fonksiyon ve organizasyonlarına odaklanan nispeten yeni bir bilimsel disiplindir (Ahmetov ve Fedotovskaya, 2015).

Spor genomu çağı atletik performansla ilişkili, ilk genetik markerların keşfi ile (ACE, ACTN3, AMPD1, PPARGC1A) 2000'lerin başında başladı. Sekanslama, genotiplendirme ve geniş kullanım alanına sahip DNA mikroarrayin uygulamaları ile elit sporcu durumları ilişkisi doğrulanmamış, aday gen varyantlarının yayınlanmış çok sayıda genetik çalışmaları literatürde bulunmaktadır (Ahmetov ve Fedotovskaya, 2015).

Literatür taraması sonucunda, elit atletik durum ile ilişkili en az 155 genetik marker (X-Y kromozomları, mitokondriyal DNA, 82 otozomal gende lokalize) olduğu görülür (Erişim Tarihi:15.01.2017). Bunlar markerların 93'ü dayanıklılık ilişkili 62'si güç/kuvvet ilişkili genetik markerlardır. Bu markerlardan dayanıklılık markerları olarak; ACE I, ACTN3 577X, ADRB2 16 Arg, AQP1 rs1049305 C, rs7181866 G, HFE 63Asp, KCNJ11 Glu23, mtDNA H haplogrup, mtDNA K haplogrup, PPARA rs4253778 G, PPARG rs2016520 C, PPARGC1A Gly482, UCP rs1800849 T markerları yaygın olarak bilinmektedir. Yaygın olarak bilinen güç/kuvvet ilişkili markerlar ise; ACE D, ACTN3 Arg577, AGT 235 Thr, AMPD1 Gln12, CKM rs1803285 G, CREM rs1531550 A, GALNT13 rs2070744 T, PPARA rs4253778 C, PPARG 12Ala, SOD2 Ala16 şeklindedir (Posthumus ve Collins, 2016).

Olgu-kontrol çalışmaları, spor genomuğünde en yaygın çalışmalar olarak sürdürülür ve yaygın olarak genel popülasyona göre elit sporcu grubunda daha yaygın bulunan DNA sekansının bir alleli (gen veya kodlanmayan DNA bölgesi)'nin olup olmadığı belirlenir. Bu yüzden bu alleller "performans destek alleli" olarak adlandırılır. Olgu kontrol çalışmalarında yanlış pozitif sonuçlardan kaçınmak için aynı topluluğun

alt grupları veya farklı popülasyonların atletik veya atletik olmayan grupların en az 1 kopyası eklenmektedir (Eynon, vd., 2013; Wang, vd., 2013; Ahmetov, vd., 2015).

Spor ilişkili genetik markerlerin tanımlanması için diğer bir yol ise yarışma sonuçlarına göre en iyi ve en kötü sporcuların allelik frekansları ve genotiplerinin karşılaştırılmasıdır (O'Connell, vd., 2011; Brown, vd., 2011). Güç ve dayanıklılık, kas performans süreçlerinin ekstrem noktalarına yerleştiğinden beri; güçlü ve dayanıklı sporcular arasında allelik ve genotip frekanslarının karşılaştırılması dayanıklılık/güç markerlerinin tanımlanmasında kullanılmaktadır (Drozdovska, vd., 2013; Ahmetov, vd., 2014). Tipik örneklendirme çalışmaları spor genomu içinde çalışma dizaynının bir başka tipidir ve sporcuların geriye kalan sporcu olmayanlarla karşılaştırılarak belirli aynı genotipte olup olmadığı ve bazı özellikleri (VO2 max, koşma zamanı, hızlı kasılan kas fibrilleri yüzdesi, laktat) ölçülür ve bu sonuçlar değerlendirilir (Ahmetov, vd., 2009; Mustafina, vd., 2014).

2.3 Polimorfizm ve Sportif Genomik

DNA dizi alternatifleri olarak tanımlayabileceğimiz polimorfizmler, popülasyonda %1'den daha yüksek oranda karşılaşılabileceğimiz farklılıklardır. Polimorfizmler, popülasyonda yüksek sıklıkta varyant alleler olarak bulunmalarıyla bilinirler. Polimorfik dizi varyantları genelde gen dışında kaldıklarından herhangi bir, hastalığa veya anomaliye neden olmazlar, ancak bazı hastalıklar ile paralellik gösterdikleri durumlarda marker olarak kullanılabilirler ve böyle durumlarda ilgili hastalığa yatkınlığa neden olabilirler.

2.3.1 Tek nükleotid polimorfizmleri (Single nucleotide polymorphisms-SNP)

İnsan Genom Projesi kapsamında yapılan DNA klonlama ve dizi analizi çalışmalarında her 100 bazdan birinde değişiklik (polimorfizm) olduğu saptanmıştır. Canlı genomunda gizli kalmış bu farklılıklar, ilk basamakta canlının çevreye uyumu ve yaşamı için gerekli görülmesi bile bir zaman sonra, canlıyı avantajlı duruma dönüştürecek preadaptasyon (önuyum) niteliğindeki varyasyonlardır. Ayrıca bu genetik varyasyonların DNA'nın kodlanmayan bölgeleri arasında bulunan genler arası ve gen yapısında bulunan intron gibi yapılarda bulunmasının yanısıra, gen ekspresyonunda çok önemli rol oynayan promotor dizilerinde de yer alması söz konusudur. Bugün için

genin protein ürününe yansımaya splayling (alternatif kesim) ve post-translasyonel modifikasyonların da, polimorfizmlerin ortaya çıkmasında rol oynadığı tespit edilmiştir. Genom projesi ile ilgili olarak başlatılan araştırma programları arasında SNP projesi önemli yer tutmaktadır. SNP projesi kapsamında DNA molekülünde bulunan ve bireyler arasında tek bir nükleotid farklılığı gösteren değişimlerin saptanması amaçlanmaktadır. Bu farklılıklar daha sonra diyabet kanser ve artrit gibi hastalıklarla ilişkisi olan genlerin haritalanmasında ve tanımlanmasında kullanılacaktır.

İnsan genomunda kodlanan genler tüm DNA dizisinin çok az bir kısmında bulunur. Bu kodlanan bölgedeki DNA dizisinin %90'dan fazlası belirli bir ürün kodlamamaktadır. Her 100 baz çiftinde meydana gelen SNP'lerin farklı etkileri olabilir. Birçok SNP protein yapısında ve fonksiyonunda değişikliğe neden olmaz. Eğer aminoasitlerde değişikliğe neden oluyorsa yanlış anlamalı SNP denilir. Ama çoğu SNP, ya kodlanmayan dizide meydana gelmeleri ya da aynı aminoasidi kodlayan varyantlar oluşturdukları için fenotip üzerinde herhangi bir etkisi yoktur (Miller ve ark. 2001).

Son yıllarda yapılan çalışmalarla SNP'lerin tanımlanması ve genomda sık bulunmaları ile genomda kararlı bir şekilde dağılım göstermeleri nedeniyle SNP'ler tercih edilen moleküler araçlar olmuşlardır. Yüksek işlem hacimli genotipleme yöntemlerinin gelişmesi ile bir defa da bir bireye ait milyonun üzerinde SNP genotiplendirilebilir ve bir anlamda ilgili bireyin genom haritası ortaya koyulabilir hale gelmiştir. Bu nedenle SNP mikrodizinleri, hem bağlantı hem de asosiyasyon analizi çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadırlar (Gupta, vd., 2008).

Spor genetiği çalışmaları; 3 ana temele dayanır. Bunlar; fiziksel özelliklerin kalıtsal geçişinin araştırılması, fiziksel özellikleri uyumlu büyük grupların gen haritalarının çıkarılması ve fiziksel özelliklere etki ettiği düşünülen aday genlerin spesifik olarak araştırılması şeklindedir. Spor genomu kapsamında SNP, aday gen tayini ve gen haritalamak amacıyla tercih edilir. Aday gen tayininin yapılmasının ardından ilgili gen geniş toplumlarda detaylı bir şekilde araştırılır. Gen haritalama çalışmalarında ise performans özelliklerini belirleyen genlerin lokalizasyonunu belirlemek amacıyla ve her bir genin performansa spesifik etkisinin yanında birden fazla genin etkisi altında olan fenotipik özellikleri belirlemek amacıyla yapılmaktadır (Perusse L, vd., 2002). Tek nükleotid polimorfizmleri iki farklı bireyin gen dizilimi

açısından aralarındaki farklılığı ortaya koyar ve sonraki aşamalarda ilgili dizilimin sporcu grubunda mı normal popülasyonda mı daha yaygın olduğunun araştırılmasına olanak tanır.

2.4 Spor Genetiği Kapsamında Geleneksel, Ailesel ve İkiz Çalışmalar

Atletik yeteneğin genetik temeli 30-40 yıl önce çalışılmaya başlanmıştır. 1970 ve 1980'lerde egzersiz ve atletik performans üzerine genetiğin etkisi başlıca ikiz ve ailesel çalışmalar üzerinden yönlendirilmiştir. Bu çalışmalar genetiğin, atletik performans ve egzersize, çevresel faktörler de eşit olarak ayarlandığında önemli katkıları olduğunu ortaya koymaktadır. Daha güncel olarak 7 Avrupa ülkesinden 37.051 ikiz çiftinin meydana getirdiği geniş skala ikiz çifti çalışması kalıtsal olarak aktarılmış egzersize ayrılmış günlük zamanların %48 ile %71 arasında olduğunu ortaya koymaktadır (Stubbe, vd., 2006). Atletik durum için geniş genom ilişkili tarama 700 İngiliz dışı dizigotik ikizlerde, atletik durumun aşağı yukarı %66 kalıtsal olduğu rapor etmektedir (De Moor, vd., 2007). Health Risk Training and Genetic (HERITAGE) aile çalışmasında, beyaz veya siyah soydan gelen standart olarak 20 hafta egzersiz antrenmanları yapmış 742 sağlıklı sedanter katılımcının birkaç egzersiz ilişkili, kalıtsal özellikleri ölçülmüştür (Bouchard, vd., 1995). Ölçüt alınan parametreler vücut kitle indeksi, cinsiyet, yaş ayarlamasından sonra submaksimal egzersiz kapasitesi, submaksimal egzersiz kalp oranı, maksimal oksijen alımı için antrenman yanıtının kalıtımı sırasıyla; %26 (Perusse, vd., 2001), %34 (An, vd., 2003), %47 (Bouchard, vd., 1999) olarak ölçüldü. Kas gücü ve kütlesinin genetik faktörler tarafından etkilendiği rapor edilmiştir. Kas gücü ve kütlesi için tahmini kalıtsal özellikler ikiz ve ailesel çalışmalarla belirlenmiştir (Peeters, vd., 2009). İkiz ve ailesel çalışmalar spor genetiği alanı için önemli dönüm noktası olmuştur. Ancak, çalışmalarda kullanılan yaklaşımlar performansı etkileyen belirli genleri tanımlayamamıştır. İnsan Genom Projesi'sinin 2003'te tamamlanmasının ardından spor genlerinin spesifik olarak tespiti ve belirli genlerle atletik performans arasındaki ilişkinin direkt olarak analiz edilebilmesi gibi daha hassas moleküler DNA testleri içeren genetik araştırmalar gelişmiştir.

2.5 Elit Atletik Yetenek ile Spesifik Gen Varyantları Arasındaki İlişkinin Tanımlanması

Genetik varyantlar, belirli gruplar ve popülasyonlar arasındaki farklılıkları ifade eder ve insan genomu boyunca ortaya koyar. Genetik varyantlar yaygındır ve benzer popülasyonlarda farklı fenotiplere neden olabilirler. 2005'te elit performansla ilişkili birkaç genetik varyant bulunmuştur ve günümüzde bu konudaki paradigma ise elit performansın poligenik bir özellik olduğu yani birçok farklı genin etkisi altında olan varyantlar olduğu ve her bir varyantın minör iştirakı ile eşsiz atletik fenotip meydana gelmektedir (Williams ve Folland, 2008).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim gen insersiyon/delesyon (ACE I/D) polimorfizmi (rs4340) ve α -aktinin-3 geni (ACTN3) R577X polimorfizmi (rs1815739) son yıllarda insan fiziksel performansı ile bağlantılı olarak zihinlerde en fazla soru işaretine neden olan iki gendir (Pokrywka, vd., 2013). Her iki gendeki varyantlar genel popülasyonda niceliksel fiziksel performans özelliklerini normal ve elit atletik performans ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Bustamante-Ara, vd., 2010 ; Pereira vd., 2013; Wang, vd., 2013; Drozdovska, vd., 2013).

2.6 Sportif Performans ve ACE Geni

İnsan anjiyotensin dönüştürücü enzim geni (ACE) kromozom 17 üzerinde q23.3 pozisyonunda bulunur (Rieder, vd., 1999). Bu genin (anjiyotensin I'i II'ye dönüştüren bir enzim) ürünü kan basıncının düzenlenmesinden sorumlu bir sistem olan renin anjiyotensin sisteminde (RAS) anahtar bir unsur olarak kabul edilmektedir. Renin-anjiyotensin sisteminin bir parçası olarak, ACE (anjiyotensin dönüştürücü enzim), kaslarda kardiyovasküler fonksiyon ve metabolik süreçlerin düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. ACE, anjiyotensin I'in fizyolojik olarak aktif anjiyotensin II'ye dönüşümünü katalize eder ve vazokonstriksiyona (damar büzülmesi) neden olur ayrıca, aldosteronun salınması yoluyla elektrolitlerin ve suyun düzenlenmesini etkiler. Ek olarak ACE, bradikininin kan basıncında bir artışa neden olan vazodilatör (damar genişletici) etkisini azaltır (Thompson ve Binder-Macleod, 2006). En çok çalışılan ACE polimorfizmi, intron 16'daki bir 287 baz çifti Alu tekrar dizisinin varlığı (insersiyon, I) veya yokluğu (delesyon, D) içeren restriksiyon fragmanı uzunluğu

polimorfizmidir. Bu durumda, üç ACE genotipi DD ve II homozigotları ve ID heterozigotlarını içerir. I alleli, D alleli ile karşılaştırıldığında hem serumda hem de dokuda düşük ACE aktivitesi ile ilişkilidir (Rigat, vd., 1990). İnsan ACE I / D'sinin fonksiyonel polimorfizmi, intron 16'da bir 287 baz çiftli (bp) segmentin varlığı (insersiyon, I alleli) veya yokluğu (delesyon, D alleli) ile ilgilidir. Alvarez vd.,(2000), DD homozigotlarındaki ACE enzim aktivitesinin II homozigotlarından 3-4 kat fazla olduğunu bildirmiştir. I aleli gelişmiş dayanıklılık performansı ile ilişkilendirilirken D alleli daha yüksek ACE aktivitesi, artmış kuvvet ve sprint performansı ile ilişkilendirilmiştir (Myerson, vd., 1999 ; Thompson ve Binder-Macleod, 2006).

ACE genotipi ile antrenman arasındaki ilişkiye ilişkin raporlarda, DD genotipi, kısa süreli aerobik performans gelişiminde bir avantaj sağladığı görülmektedir (Cam, vd., 2007). Dahası, en az bir D alleli olan katılımcılar, kuadriseps kaslarında izometrik kuvvet antrenmanından sonra daha büyük güç kazançları ve kas hacmi göstermiştir (Charbonneau, vd., 2008). Son olarak, birkaç rapor D alelinin elit bir güç sporcusu statüsü ile ilişkili olduğunu kanıtladı. Diğer yandan, I allelinin fazlalığı dayanıklılık performansının bazı yönleriyle ilişkilendirilmiştir (Bray, vd., 2009). Allel I ve II genotipleri kasların dayanıklılığı ve etkinliğinde artış ile bağlantılı olmanın yanı sıra orta süreli aerobik performansta daha fazla düzelme ile ilişkilidir ve ayrıca serbest liflerin (tip 1 kas lifleri) oranındaki artıştan da sorumludurlar (Cam, vd., 2007; Macarthur ve North, 2005). Önceki araştırmaların aksine, ACE I/D polimorfizmi ile artmış fiziksel performans arasındaki korelasyonu göstermeyen çalışmalar da bulunmaktadır (Rankinen, vd., 2000; Taylor, vd., 1999).

Çizelge 2.1. ACE geni özellikleri.

Gen	Lokasyon	Polimorfizm	Dayanıklılık İlişkili Marker	Güç/Kuvvet İlişkili Marker
ACE	17q23.3	Alu I/D(rs4646994)	I	D

2.7 Sportif Performans ve ACTN3 Geni

Spor genetiği kapsamında atletik performansa etkisi en yaygın araştırılan ikinci gen, α -aktinin-3 proteinini kodlayan ACTN3 genidir. ACTN3 geni, iskelet kasının hızlı kasılan kas liflerinin sarkomerik Z hattında bir aktinin bağlama proteinini kodlar (North, vd., 1999; Mills, vd., 2001). Alfa-aktininler, hücre içi iskelet sisteminde yapısal ve düzenleyici rol oynayan eski bir aktin bağlayıcı protein ailesidir (Mills, vd., 2001). İskelet kasında, iki alfa-aktinin proteini (α -aktinin-2 ve α -aktinin-3), aktin ince filamentlerini tutturarak miyofibriler dizininin korunmasına yardımcı olan Z diskinin önemli bir yapısal bileşenini oluşturmaktadır. Mekanik rollerinin yanı sıra, her iki sarkomerik alfa-aktinin sayısız sinyal ve metabolik yollarla ilgili proteinlerle etkileşime girer (Mills, vd., 2001). Her türlü kas lifinde eksprese edilen α -aktinin-2'nin aksine, α -aktinin-3 ifadesi neredeyse tamamen, glikolitik tip II hızlı kasılan liflerle sınırlıdır (Clarkson, vd., 2005). North ve diğerleri (1999) dünya çapında bir milyardan fazla insanda α -aktinin-3 eksikliğine neden olan ACTN3 R577'de (dbSNP rs1815739) yaygın bir polimorfizm tespit etmiştir. ACTN3 geninde ortak bir genetik varyasyon argininin (R) bir aminoasit 577'de bir stop kodonu (X) ile değiştirilmesidir. (Ekson 16'da 1747 pozisyonunda C \rightarrow T geçiş) (North, vd., 1999). İnsan ACTN3 geninin R577X polimorfizmi iki allel varyantına neden olur, bu varyantlar; fonksiyonel bir R alleli ve fonksiyonel olmayan bir X allelidir (Kuzey, vd., 1999; Mills, vd., 2001). ACTN3 kodlama dizisindeki 1747 nükleotid pozisyonundaki dönüşüm (C \rightarrow T) arjinini (R) 577'de bir durdurma kodonuna (X) dönüştüren ACTN3 geninin R577X polimorfizmi ACTN3 geninin iki farklı versiyonunu oluşturur, ki bunların her ikisi de genel popülasyonda çok yaygındır: 577X alleli fonksiyonel α -aktinin-3 proteininin üretimini tamamen engelleyen bir dizi değişikliği içerirken; 577R alleli genin normal, işlevsel versiyonudur (North, vd., 1999). ACTN3 geninin 577R alleli ve 577RR genotipi çok çeşitli etnik gruplarda üst düzey, güç odaklı atletik performans ile ilişkilendirilir (Yang, vd., 2003; Niemi vd., 2005; Ciężczyk, vd., 2011). Bunlara ek olarak, R allelinin varlığı kuvvet antrenmanı kapasitesi arasında pozitif bir ilişki vardır (Clarkson, vd., 2005). Ayrıca Vincent ve ark. (2007) yüzeysel alan yüzdesinin ve tip IIx (hızlı glikolitik yıkım) liflerin RR'de genç sağlıklı erkeklerin XX genotipinden daha yüksek olduğunu gösterdi. XX genotipi bilinen herhangi bir hastalık fenotipiyle ilişkili olmasa da, bir α -aktinin-3

eksikliğinin "saf" güç ve sprint sporunda üst düzey atletik performansı engellediğine inanılıyor (North ve diğerleri., 1999).

Çizelge 2.2. ACTN3 geni özellikleri.

Gen	Lokasyon	Polimorfizm	Dayanıklılık İlişkili Marker	Güç/Kuvvet İlişkili Marker
ACTN3	11q13.1	R577X (rs1815739 C/T)	577X	Arg577

2.8 ACTN3 Knock-Out Fare Modeli

Araştırmacılar tarafından inaktive edilmiş (KO-Knock-Out) veya over aktive edilmiş belirli genlerle genetik olarak dizayn edilmiş fare modeli egzersiz antrenmanlarına iskelet kaslarının adaptasyonundaki temel mekanizmanın anlaşılması için yapılacak çalışmalara bir araç olarak hizmet edebilir. Egzersiz antrenmanlarına yanıtta, metabolik ve fizyolojik fonksiyonda ölçüt alınan parametreler (antrenman öncesi) üzerinde ACTN3 R577X polimorfizminin daha iyi anlaşılması için ACTN3 KO fare modeli geliştirildi. Bu fare modeli α -aktinin 3 proteinini tam olarak eksprese eden yabani tiplere göre, α -aktinin 3 protein bakımından incelendiğinde yetersizdir (MacArthur, vd., 2007). Yabani tiplere göre ACTN3 inaktivasyonu gerçekleştirilmiş fareler hızlı kas fibrillerinin çaplarının azaltılması dolayısıyla düşük kas kütesine sahip olduğu, kavrama gücünde azalma görüldüğü ve dayanıklılık kapasitesinde artış görüldüğü ve son olarak ACTN3 inaktivasyonu gerçekleştirilmiş fare modelinde ölçü alınan temel parametrelerde koşunun %33 daha düşük olduğu görülmüştür (MacArthur, vd., 2007, 2008) α -aktinin 3 protein yokluğu kas elemanlarının karşı yöndeki kas fibrillerine daha yavaş rotasyonuna neden olur. ACTN3 inaktivasyonu yapılmış farelerde hızlı kas fibrilleri (tip 2/X) anaerobik enzim aktivitesinde önemli derecede azalma görülürken, fibril tipleri dağılımında yer değişikliği olmaksızın oksidatif/mitokondriyal enzim aktivitesi artar. İzole edilmiş KO fare modeli kasları daha uzun yarı gevşeme-çekilme zamanı göstermiş ve yabani tiplere göre yorgunluğun iyileştirilme süresi de daha uzun ölçülmüştür (MacArthur, vd., 2007, 2008). Bu yüzden ACTN3 KO farelerin fenotipleri insanda uygulanmış gen ilişkili çalışmaların aynasıdır ve sprint performansın azaltılması, insanda olası gelişmiş dayanıklılık genotipi olan

ACTN3 R577XX genotipi hakkında mantıklı açıklamalar sağlar (Berman ve North, 2010). Oksidatif metabolizmaya karşı kas metabolizmasındaki değişimler, ACTN3 577X alleli insan evrimi boyunca pozitif seçim için göz önünde bulundurulabilir. Ayrıca açlık toleransını ve metabolik etkinliği arttırabilir. Son zamanlarda calcineurine(kalsinoürin), spesifik hücre sinyal yolağı, değişmiş kas metabolizması ve gelişmiş yorgunluk direncinin belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmalarda kullanılmaktadır. ACTN3 KO farelerde yabani tiplere nazaran yaklaşık 1,9 fold calcineurine(kalsinoürin- a calcium dependent protein phosphatase) artışı görülmüştür (Seto, vd., 2013). Sonuç olarak; ACTN3 KO modelden elde edilen veriler atletik performans üzerine gen varyantlarının etkileri hipotezi için biyolojik açıklamalar üretmeye yardımcı olur.

Çizelge 2.3. ACTN3 genotipi ve sportif performans arasındaki ilişki(Ozveren, vd.,2014).

ACTN3 genotipi	Varyant	Spor Performansı	Önerilen Bazı Sporlar
Homozigot normal CC	RR	<ul style="list-style-type: none"> • Çabuk kuvvet • Sürat/güç • Max. Kuvvet • Kısa süreli dayanıklılık 	<ul style="list-style-type: none"> • Vücut geliştirme • Halter • Judo • Atletizm(kısa mesafe) • Yüzme (kısa mesafe) • Bisiklet (kısa mesafe)
Homozigot değişim TT	XX	<ul style="list-style-type: none"> • Uzun süreli dayanıklılık • Kuvvette devamlılık • Süratte devamlılık/güç • Orta süreli dayanıklılık 	<ul style="list-style-type: none"> • Maraton • Triatlon • Yüzme(uzun mesafe) • Bisiklet(uzun mesafe)
Heterozigot değişim CT	RX	<ul style="list-style-type: none"> • Çabuk kuvvet • Sürat/güç • Max. Kuvvet • Uzun süreli dayanıklılık 	<ul style="list-style-type: none"> • Vücut geliştirme • Futbol • Basketbol • Hentbol • Tenis • Yürüme (kısa/uzun mesafe) • Yüzme (kısa/uzun mesafe) • Bisiklet (kısa/uzun mesafe)

Bazı çalışmalar nakavt fare modelinde α -aktinin-3 ekspresyonunun kaybedilmesinin, hızlı kas metabolizmasında daha etkin aerobik yola doğru bir değişime ve içsel dayanıklılık performansında bir artışa neden olduğunu bildirdi (MacArthur ve North, 2007).

Sağlık, risk faktörleri, egzersiz antrenmanları ve genetik faktörlerini inceleyen HERITAGE adlı, ailesel çalışmalarda, sedanter grupla yapılan çalışmalarda VO_{2max} için maksimal kalıtsallık %50 civarında olduğu görülmüştür (Bouchard, vd., 1998). Ortalama olarak, kadınların VO_{2max} değerleri, vücut yağ kütlesi ve daha düşük hemoglobin seviyeleri nedeniyle erkeklere kıyasla% 10 daha düşüktür (Pate, vd., 1987; Durstine, vd., 1987). 11-17 yaşlarındaki insanlardaki büyüme ve olgunlaşma döneminde, VO_2 tepe noktası artışı öncelikli olarak vücuttaki yağsız kütlelerden etkilenir (Armstrong ve Welsman, 2001).

3. MATERYAL VE METODLAR

3.1 Katılımcılar

Çalışmamızda 23 milli atlet (n:12, kısa mesafe; n:6, orta mesafe; n:5, uzun mesafe), 27 amatör atlet (n:10, kısa mesafe; n:6, orta mesafe; n:11, uzun mesafe) ve 34 sedanter olmak üzere kadın ve erkeklerden oluşan toplam 84 kişi gönüllü olarak katılmıştır.. Çalışmamız kapsamına giren bütün sporcu ve sedanterlerden kan alımı gerçekleştirilmeden önce katılımcılar çalışmanın riskleri ve yararları hakkında bilgilendirilmiş olup, gönüllü olur formlarına istinaden yazılı onayları alınmıştır. Katılımcılar çalışmalar ilerlerken ve çalışmanın sonunda verdikleri iletişim kanalları aracılığıyla kendi sonuçları hakkında bilgilendirilmiştir.

Yaptığımız çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2016/22) ve Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yapılmıştır.

Bu çalışma, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir (2015-02.BŞEÜ.13-01).

3.2 Kan Alımı

Konu kapsamında çalışmaya dahil edilecek gönüllülerin kanları EDTA'lı tüplere alınmıştır. Kan alma işlemi uzman hemşireler tarafından yapılmıştır. Alınan kan numuneleri sınıflandırılarak uygun şartlarda Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nde DNA izolasyonları gerçekleştirilmek üzere +4 °C'de saklanmıştır.

3.3 Kullanılan Cihazlar

Çizelge 3.1. Çalışmamızda kullanılan cihazlar.

Pipet takımı (Thermo Scientific, Biohit Proline Plus)
PCR cihazı (Thermal Cycler) (Thermo Scientific ARTIK, Techne Tc-Plus)
Vorteks (JEIO TECH, Lab Companion)
Santrifüj (Thermo Scientific, MicroCL 21R)
Jel dökümantasyon cihazı (Gel Logic, 212 PRO Carestream)
Hassas Terazı (Pioneer, Ohaus)
Deep- freze (-20, Bosch)
Buzdolabı (+4, Regal)
Panasonic (-86)
Jel elektroforez (Cleaver Scientific, MAX FILL) Mikro dalga (Kenwood)
Buz makinası (Hoshizaki)
BioSpec-Nano (Shimadzu-Biotech)
Otoklav (Nüve Steam Art, OT-90L)
Pastör Fırını (Lab Companion, ON-12)
Distile Su Cihazı (Nüve, NS103)
Termal Çalkalamalı İnkübatör
Eppendorf tüpü (1.5 ml'lik)
Micro amplifikasyon tüpü (0.2 ml'lik)
Toplama tüpü (2 ml'lik)

3.4 Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çizelge 3.2. Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler.

MACHEREY-NAGEL NucleoSpin® Blood DNA İzolasyon Kiti
ACE Forward ve Reverse Primer Çifti
ACTN3 Forward ve Reverse Primer Çifti
DdeI Restriksiyon Kesim Enzimi
DNase/RNase Free Water (Gibco)
AmpMaster Taq master mix GeneAll
Taq DNA polimeraz NEB
Distile Su 10 mM dNTP_{mix} NEB
CutSmart® Buffer NEB
50 mm MgCl₂ NEB
10x PCR Reaction Buffer NEB
SIGMA Trizma Base
EDTA (Carlo Erba Reagents)
Agarose Basic (AppliChem)
Ethidium Bromide (AppliChem)
Gel Loading Dye, Purple (6X)
50 bp DNA Ladder NZY
100 bp DNA Ladder NEB
1xTAE
50xTAE
%70' lik etil alkol
%100' lük etil alkol

3.5 Kandan DNA İzolasyonu

Laboratuvara gelen numaralandırılmış (1'den başlayarak) örnekler soğuk transfer zinciri bozulmadan aciliyetle +4 °C'ye alınmıştır.

+4 °C'deki bu örnekler bekletilmeden DNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir. İzolasyon için MACHEREY-NAGEL NucleoSpin® Blood ticari kiti kullanılmıştır.

- 1,5 ml mikrosantrifüj tüplerine 25 µl proteinaz K eklenir.

- EDTA'lı tüp iki-üç defa alt üst edilir, ardından 200 µl kan mikrosantrifüj tüplerine eklenir. Daha sonra 200 µL Buffer B3 eklenir.

- Karışım 20 sn. vorteks edilir.

- Ardından önceden 70 °C'ye önceden ayarlanmış su banyosunda 15 dk. inkübe edilir.

- Karışıma 210 µL etanol (%96) eklenir.

- Karışım kolonlara aktarılır. 11.000 g'de 1 dakika santrifüj edilir. Toplama tüpü akan sıvıyla birlikte atılır.

- Filtreler yeni toplama tüpüne aktarılır. 500 µL Buffer BW eklenir.1 dakika 11.000 g'de santrifüj edilir. Toplama tüpü akan sıvıyla birlikte atılır.

- Filtreler yeni toplama tüpüne yerleştirilir. 600 µL Buffer B5 eklenir. 1 dakika 11.000 g'de santrifüj edilir.

- Akan sıvı atılır, toplama tüpü tekrar kullanılır.

- Yeni toplama tüpüne tekrar aktarım yapılmadan 11.000 g'de 1 dakika santrifüj edilir.

- Kolonlar 1,5 ml mikrosantrifüj tüplerine yerleştirilir. 100 µL önceden 70 °C'de 3 dakika inkübe edilmiş Buffer BE silika membranın yüzeyine dağıtılır.

- 1 dakika oda sıcaklığında inkübe edilir.

- 1 dakika 11.000 g'de santrifüj edilir.

- Mikrosantrifüj tüpleri ve isteğe bağlı olarak filtreler -20 °C'de saklanır.

DNA izolasyon işlemi tamamlanmış DNA örnekleri Nanodrop (Shimadzu Biotech)'da ölçümleri saflık oranı A260/A280 de ölçülmüştür. Saflık derecesi 1.60-1.90 ng/ml olan numuneler çalışmaya dahil edilmiştir.

DNA izolasyonu yapılan örnekler, herhangi bir aksilik durumuna karşı tekrar +4 °C'de saklanmıştır. İzole edilen DNA'lar ise -20 °C'de saklanmıştır.

3.6 ACE ve ACTN3 Primer Dizaynı

ACE ve ACTN3 genlerinin primerlerini dizayn ederken öncelikle yaygın olarak kullanılan ve çalışmamızla ilişkilendirebildiğimiz bölgeleri belirledik. Daha sonra belirlediğimiz bu bölgelerin uygunlarını test etmek için In-Silico PCR gibi online biyoinformatik araçlar kullanıldı.

Çizelge 3.3. ACTN3 geni için kullanılan primerler.

SNP	ACTN3 R577X
Forward Primer	5'-CTGTTGCCTGTGGTAAGTGGG-3'
Reverse Primer	5'-TGGTCACAGTATGCAGGAGGG-3'
Annealing Temperature	60 °C
Restriction Enzyme/Digestion Temperature	DdeI/37 °C

Çizelge 3.4. ACE geni için kullanılan primerler.

SNP	ACE İns/Del
Forward Primer	5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT-3'
Reverse Primer	5'-GATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT-3'
Annealing Temperature	55 °C

Liyofilize halde 100 µM şeklinde ticari olarak satın alınan ACE ve ACTN3 forward ve reverse primerleri, firmanın önerileri doğrultusunda PCR için uygun saflıktaki DNA/RNA free water eklenerek çözülmüştür ve -20°C'de muhafaza edilmiştir.

Çizelge 3.5. ACE geni stok primer sulandırma.

ACE Geni Stok Primer Sulandırma	
ACE Forward	583 µL
ACE Reverse	703 µL

Çizelge 3.6. ACTN3 geni stok primer sulandırma.

ACTN3 Geni Stok Primer Sulandırma	
ACTN3 Forward	736 µL
ACTN3 Reverse	636 µL

3.7 Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

Örneklerin DNA izolasyonu sonucunda elde edilen izolatların amplifikasyonu için PCR işlemi yapılmıştır. (Thermo-SCIENTIFIC PCR) PCR amplifikasyonu için PCR mix'i hazırlanır. Bu işlem için 1,5 µl'lik saklama tüpü içerisine aşağıdaki çizelgedekiler sırasıyla konularak pipetaj yapılmıştır. PCR reaksiyon bileşenlerinin miktarları ve primer bağlanma sıcaklıklarının belirlenmesi için öncelikle gradient PCR uygulaması gerçekleştirilir. Uygun reaksiyon ve PCR döngü koşulları belirlendikten sonra elimizdeki verilere uygulanmıştır.

Çizelge 3.7. PCR reaksiyonu bileşenleri ve miktarları.

PCR Reaksiyonu Bileşenleri	
dH₂O	14,8 µL
Standart Taq Buffer	2,5 µL
dNTPmix	1,0 µL
MgCl₂	1,5 µL
Forward primer	1,0 µL
Reverse primer	1,0 µL
Taq polimeraz	0,2 µL
Template DNA	3,0 µL
Total Hacim:	25 µL

Çizelge 3.8. ACTN3 geni için PCR koşulları.

ACTN3 Geni İçin PCR Koşulları		
İnkübasyon	Döngü	Zaman
95 °C denatürasyon	1	5 dk
95 °C denatürasyon	35	30 sn
65 °C inkübasyon	35	30 sn
72 °C inkübasyon	35	1 dk
72 °C inkübasyon	1	7 dk
4 °C inkübasyon		∞

Çizelge 3.9. ACE geni için PCR koşulları.

ACE Geni İçin PCR Koşulları		
İnkübasyon	Döngü	Zaman
94 °C denatürasyon	1	5 dk.
58 °C inkübasyon	1	1 dk.
72 °C inkübasyon	1	2 dk.
94 °C denatürasyon	30	1 dk.
62 °C inkübasyon	30	1 dk.
72 °C inkübasyon	30	2 dk.
94 °C inkübasyon	1	1 dk.
58 °C inkübasyon	1	1 dk.
72 °C inkübasyon	1	7 dk.
4 °C inkübasyon		∞

3.8 RFLP Protokolü (Restriction Fragment Length Polymorphisms-Sınırlandırılmış Parça Uzunluk Polimorfizmi)

Restriksiyon işlemi uygulanacak olan örnekler 1,5 mL mikrosantrifüj tüpünde mix hazırlanıp PCR tüplerine dağıtılmasının ardından 12 µL Pcr ürünüde üzerlerine eklenir. Kesim işlemi sadece ACTN3 genine Dde1 enzimi kullanılarak uygulanmıştır. Bu enzim için reaksiyon koşulları 37 °C'de 40 dakika aktivasyon ve 65 °C'de 20 dakika inaktivasyon şeklinde uygulanmıştır.

Çizelge 3.10. RFLP protokolü.

RFLP Protokolü	
dH₂O	10 µL
CutSmart Buffer	1 X
PCR Ürünü	1 µg
DdeI Kesim Enzimi	0,5 µL



Şekil 3.1. ACTN3 geni DdeI enzimi kesim bölgesi.

3.9 Jel Elektroforezi

PCR ve RFLP uygulanmış örneklerin jele yüklenmesi aşamasında standart olarak PCR ürünleri için %1,5; RFLP kesim ürünleri için ise %3 lük jel kullanılmıştır.

Çizelge 3.11. 50X TAE Buffer içeriği.

50X TAE Buffer İçeriği
- Tris base Mw: 121,14 g/mol
- 0.5 M EDTA(Etilen Diamin Tetra Asetik asit) pH 8.0
- %100 Glasiyal Asetik Asit Mw:60,05 g/mol

Tris base'dan 242 g tartılır. Glasiyal asetik asitten 57,1 ml, 0,5 M EDTA'dan 100 ml alınır ve 1000 ml'ye distile su ile tamamlanır. Böylece 50x stok TAE elde edilir. Kullanılırken stoktan 20 ml alınıp, 1000 ml'ye distile su ile tamamlanır. Böylece 1x TAE elde edilmiş olur.

3.10 %1,5 ve %3'lük Jel Hazırlanması

PCR ve RFLP uygulanmış örneklerin jele yüklenmesi aşamasında standart olarak PCR ürünleri için %1,5; RFLP kesim ürünleri için ise %3 lük jel kullanılmıştır. 3-6 gr agaroz hassas terazi yardımıyla tartılır. Bir erlen içerisine alınır ve üzerine 200 ml 1x TAE buffer eklenir. Agarozun buffer içerisinde karışması sağlanır ve mikrodalga fırında homojenize hale getirilir. Homojenize hale getirilen jel içerisine 1,5 µl etidyum bromid eklenir ve karıştırılır. Tarak yerleştirilir, agaroz jel tablasına dökülür. Jelin donması beklenir. Jelin donmasının ardından kuyucuklara PCR ve RFLP örneklerinin yüklemesi işlemi gerçekleştirilmiştir.

3.11 PCR ve RFLP ürünlerinin görüntülenmesi

PCR ve RFLP amplifikasyonundan sonra kuyucuklara sırasıyla; 1 µl loading buffer +1 µl 50 bp DNA marker (NZYDNA Ladder VI) veya 100 bp DNA marker, 1 µl loading buffer + kontrol amaçlı 5 µl H₂O, 1 µl loading buffer + 5 PCR ürünleri 1.5 µl etidyum bromid ile boyanmış %1,5-3'lük agaroz jeline yüklenen örnekler 90-120 V' da 45-75 dk yürütülür. Yürütülen örnekler jel görüntüleme cihazında görüntülenmiştir. (Gel Logic, 212 PRO Carestream)

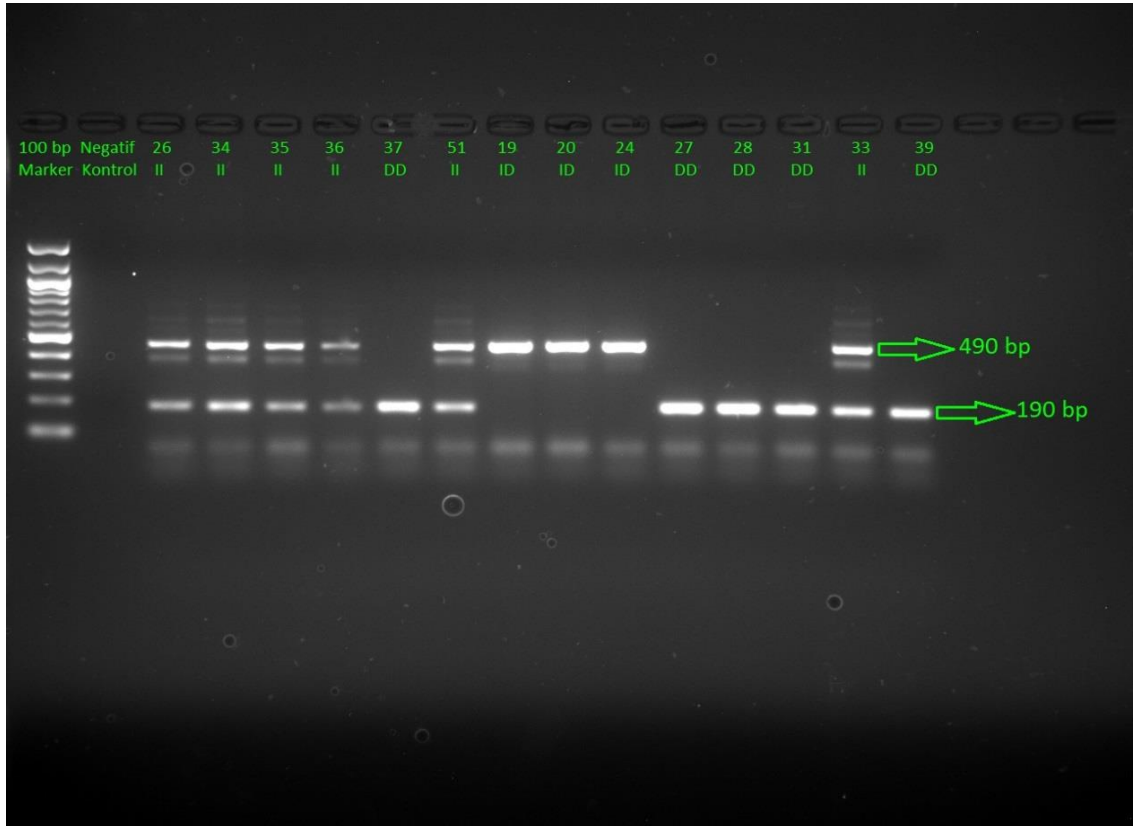
3.12 İstatistiksel Analiz

Çalışma kapsamında elde edilen verilerin istatistiksel analizi için, SPSS 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılmıştır. ACE geni ve ACTN3 geni genotip dağılımı ile R, X, I, D alel frekansının istatistiksel dağılımları SPSS programı üzerinden cross tablo oluşturularak yüzde değerleri karşılaştırılmıştır.

4. BULGULAR

Profesyonel, amatör Türk atletlerde ve sedanterlerde α -aktinin-3 kodon 577 ve anjiyotensin-1 dönüştürücü enzim insersiyon/delesyon polimorfizminin dağılımını araştırdık. Katılımcıların DNA ekstraksiyonunun ardından bu DNA'lara konvansiyonel PCR metodu uygulanarak hedef gen bölgelerimizi amplifiye ettik. Amplifikasyon işlemi ACE geninde kademeli olarak gerçekleştirildi. ACE geni kademeli olarak amplifiye edilirken 490 ve 190 bp'de insersiyon ve delesyon varlığına göre farklı bantlar veren bir gendir. ACTN3 genine ise PCR uygulamasının ardından DdeI restriksiyon enzimiyle muamele sonucu kesime uğrattık. Yaptığımız çalışmaları, incelemeyi amaçladığımız genler ve atletizm sporuna uygun bir şekilde gruplandırmalar yaparak gerçekleştirdik. Çalışmamız temel olarak incelemeye konu olan sporcu ve atletizm alanındaki branşının ilgili gen bakımından hangi genetik altyapıya sahip olduğunu belirlemeyi amaçlamaktadır. Genetik özellik belirlendikten sonra ilgili atletizm alanındaki branşında ne gibi bir istatistiksel dağılımının olduğunu inceledik. Bu uygulamalar sonunda çalışmamız ACE ve ACTN3 genlerinin amatör ve milli Türk atletlerde ve sedanterlerde ne gibi bir dağılıma sahip olduğunu ve bu dağılımın genetik altyapıya katkısının olup olmadığını ortaya koymaktadır.

4.1 Atletizm Sporcularında ACE(I/D) Geni Jel Görüntüleri

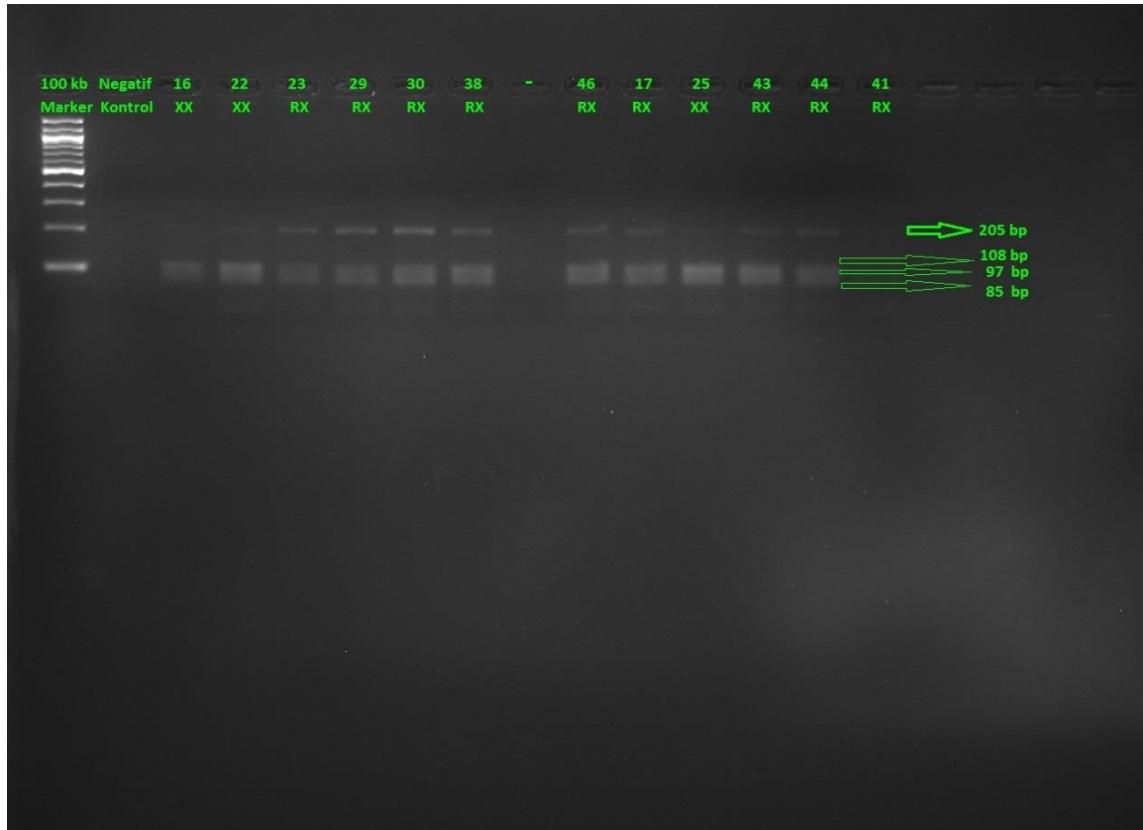


Şekil 4.1. Atletizm sporcularında ACE(I/D) geni jel görüntüsü.

Atletizm sporcularında ACE(I/D) uygulamasının jel görüntüsünde 1. kuyucuğa bant büyüklüğümüzü karşılaştırabilmek için kullandığımız marker vardır. İkinci kuyucukta ise ortamda bizim örneklerimiz dışında DNA olup olmadığını kontrol amacıyla yüklediğimiz ve sadece DNA/RNA'sız su içeren negatif kontrolümüz vardır. Markerımız 100 baz çiftlik(bp) olduğundan bantlar 100'er 100'er artış göstermektedir. Markerın 2. bandının hemen altı 190 bp'ye 5. bandının hemen altı ise 490 bp'ye denk gelmektedir. ACE geni II genotipi için 490 ve 190 bp'de iki bant, ID genotipi için 490 bp'de tek bant, DD genotipi için ise yalnızca 190 bp'de tek bant beklenmektedir.

Şekil 4.1 üzerinde II, ID, DD genotipinde olanlar numaralarıyla birlikte gösterilmiştir.

4.2 Atletizm Sporcularında ACTN3 Geni DdeI Restriksiyon Enzimi İle Kesim Sonucunda Elde Edilen Jel Görüntüleri



Şekil 4.2. Atletizm sporcularında ACTN3 geni DdeI restriksiyon enzimi ile kesim sonucunda elde edilen jel görüntüsü.

Atletizm sporcularında ACTN3 R577X polimorfizmi incelemesinin jel görüntüsünde 1. kuyucuğa bant büyüklüğümüzü karşılaştırabilmek için kullandığımız marker vardır. İkinci kuyucukta ise ortamda bizim örneklerimiz dışında DNA olup olmadığını kontrol amacıyla yüklediğimiz ve sadece DNA/RNA'sız su içeren negatif kontrolümüz vardır. Markerımız 100 baz çiftlik(bp) olduğundan bantlar 100'er 100'er artış göstermektedir. Markerın 2. bandının hemen üstü 108 bp'ye altı ise 97 ve 85 bp'ye denk gelmektedir. 2. bandın hemen üstü ise 205 bp'ye denk gelmektedir. ACTN3 geni RR genotipi için 205 ve 85 bp'de iki bant, RX genotipi için 205, 108, 97, 85 bp'de 4 bant, XX genotipi için ise 108, 97, 85 bp'de tek bant beklenmektedir.

Şekil 4.2 üzerinde RR, RX, XX genotipinde olanlar numaralarıyla birlikte gösterilmiştir. Çalışmamızda PCR ve RFLP işlemleri uyguladığımız tüm sporcu ve spor gruplarına ait jel görüntüleri elimizde mevcuttur.

4.3 Atletizm Sporcularında ACE Geni İstatistiksel Dağılımı

Çizelge 4.1. Atletizm sporcularında ACE geni istatistiksel dağılımı.

		ACE			Total	
		II	ID	DD		
BRANŞ	Sedanter	% Branş İçi	18	7	9	34
		Dağılım	% 52,9	% 20,6	% 26,5	% 100,0
	Kısa Mesafe	% Branş İçi	6	0	4	10
	Amatör	Dağılım	% 60,0	% 0	% 40,0	% 100,0
	Atletler					
	Kısa Mesafe	% Branş İçi	3	3	6	12
	Milli	Dağılım	% 25,0	% 25,0	% 50,0	% 100,0
	Atletler					
	Orta	% Branş İçi	1	4	1	6
	Mesafe	Dağılım	% 16,7	% 66,7	% 16,7	% 100,0
	Amatör					
	Atletler					
	Orta	% Branş İçi	4	1	1	6
	Mesafe	Dağılım	% 66,7	% 16,7	% 16,7	% 100,0
	Milli					
	Atletler					
Uzun	% Branş İçi	2	3	6	11	
Mesafe	Dağılım	% 18,2	% 27,3	% 54,5	% 100,0	
Amatör						
Atletler						
Uzun	% Branş İçi	2	2	1	5	
Mesafe	Dağılım	% 40,0	% 40,0	% 20,0	% 100,0	
Milli						
Atletler						
Total:	% Genotipin Toplam	36	20	28	84	
	Dağılımı	% 42,9	% 23,8	% 33,3	% 100,0	

Atletizm sporcularından elde ettiğimiz çalışma sonuçlarımıza göre; kısa mesafe amatör atletlerde %60 ACE (II), kısa mesafe milli atletlerde %50 oranında ACE (DD), orta mesafe amatör atletlerde % 66,7 ACE (ID), orta mesafe milli atletlerde %66,7 ACE (II), uzun mesafe amatör atletlerde %54,5 ACE DD, uzun mesafe milli atletlerde %40 eşit oranlarda olmak üzere ACE (II) ve ACE (ID) fenotipleri en yüksek frekansta bulunmuştur. Sedanter grubunda ise % 52,9 oranında ACE (II) genotipinin frekansı en yüksektir.

4.4 Atletizm Sporcularında ACTN3 Geni İstatistiksel Dağılımı

Çizelge 4.2. Atletizm sporcularında ACTN3 geni istatistiksel dağılımı.

		ACTN3			Total	
		RR	RX	XX		
BRANŞ	Sedanter	% Branş İçi Dağılım	9 % 26,5	17 % 50,0	8 % 23,5	34 % 100,0
	Kısa Mesafe Amatör Atletler	% Branş İçi Dağılım	3 % 30,0	7 % 70,0	0 % 0	10 % 100,0
	Kısa Mesafe Milli Atletler	% Branş İçi Dağılım	0 % 0	9 % 75,0	3 % 25,0	12 % 100,0
	Orta Mesafe Amatör Atletler	% Branş İçi Dağılım	0 % 0	6 % 100	0 % 0	6 % 100,0
	Orta Mesafe Milli Atletler	% Branş İçi Dağılım	0 % 0	4 % 66,7	2 % 33,3	6 % 100,0
	Uzun Mesafe Amatör Atletler	% Branş İçi Dağılım	0 % 0	9 % 81,8	2 % 18,2	11 % 100,0
	Uzun Mesafe Milli Atletler	% Branş İçi Dağılım	0 % 0	4 % 80,0	1 % 20,0	5 % 100,0
	Total:	% Genotipin Toplam Dağılımı	12 % 14,3	56 % 66,7	16 % 19,0	84 % 100,0

Çalışmamızın sonuçlarına göre ACTN3 R577X polimorfizminin genotipik dağılımı; kısa mesafe amatör atletlerde % 70 ACTN3 RX, kısa mesafe milli atletlerde %75 oranında ACTN3 RX, orta mesafe amatör atletlerde % 100 ACTN3 RX, orta mesafe milli atletlerde %66,7 ACTN3 RX, uzun mesafe amatör atletlerde %81,8 ACTN3 RX, uzun mesafe milli atletlerde %80 oranında ACTN3 RX fenotipi en yüksek frekansta bulunmuştur. Sedanter grubunda ise % 50,0 oranında ACTN3 RX genotipinin frekansı en yüksektir.

Çalışmamızda kullandığımız sedanter grubumuz standart olup, her iki gen için ortak olarak kullanılmıştır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda, ACE (I/D) ve ACTN3 R577X polimorfizmlerinin amatör ve milli Türk atletizm sporcularında dağılımını incelemeyi ve sedanterlerle farkını ortaya koymayı amaçladık.

ACE (I/D) ve ACTN3 R577X polimorfizmleri elit atletik performans, kuvvet ve diğer güç fenotipleriyle ilişkilendirilmiş ve en çok çalışılmış fiziksel performans gen varyantlarıdır (Ahmetov, vd., 2015; Hughes, vd., 2011; Scott, vd., 2010). ACE geni tarafından kodlanan protein renin-anjiyotensin sisteminin en önemli bileşenidir (Scott, vd., 2010; Pescatello, vd., 2006). ACE I alleli düşük ACE enzim aktivitesini başlatır ve artmış dayanıklılık performansı ile ilişkilidir (Drozdovska, vd., 2013). Birkaç çalışma, ACE D allelini, yüksek kuvvet, kas hacmi ayrıca hızlı kasılan kas fibrillerinin artmış yüzdesiyle ilişkilendirmiştir (Ahmetov, vd., 2015; Pescatello, vd., 2006). Eider 2013, D allelinin sporcularda gelişmiş kuvvet yeteneği, sağlıklı egzersiz dayanıklılık programlarında avantaj olabileceğini rapor etmişlerdir (Eider, vd., 2013; McCauley, vd., 2008)

ACE'nin kapsadığı polimorfizmler Alu dizisinin 287. baz çiftindeki insersiyon veya delesyonlardan kaynaklanmaktadır. Bu polimorfizmler insersiyon- insersiyon (II), insersiyon-delesyon (ID) ve delesyon-delesyon olmak üzere 3 farklı genotiptedir. I/D polimorfizmleri doku ve serbest dolaşan (sirküler) ACE düzeyleriyle ilişkilidir. Başlı başına homozigot D alleli için doku ve plazma ACE konsantrasyonları, heterozigot (ID) ve homozigot (II)'lara göre daha yüksektir. Birçok olgu kontrol çalışmaları; kısa mesafe yüzme, uzun atlama, yüksek atlama, kısa mesafe koşuları gibi hız-esneklik disiplinlerindeki başarıların ACE (DD) genotipi ile ilişkili olduğunu rapor etmiştir. Diğer taraftan, daha düşük ACE serum konsantrasyonuna sahip olan, ACE II genotipi, kürek çekme, orta-uzun mesafe koşusu ve uzun mesafe yürüme yarışı gibi dayanıklılık ilişkili disiplinlerdeki başarılarla ilişkilidir.

ACE geninde 3 tip varyasyon mevcuttur;

Homozigot insersiyon (I/I): Düşük ACE aktivitesine bağlı olarak “artmış dayanıklılık performansı”yla ilişkilidir.

Homozigot delesyon (D/D): Yüksek ACE aktivitesine bağı olarak “çabuk, hızlı kuvvet/güç” gözlenir.

Compound heterozigot (I/D): Bu genotip ortalama ACE aktivitesine bağı olarak her iki özellik için kısmi avantaj gözlenir.

Kaslarımızın yapısında distrofin, aktin, aktinin gibi önemli işlevlere sahip protein yapıdaki moleküller mevcuttur. Aktinin, özellikle hızlı güç elde edilmesinden sorumlu gendir. Aktinin geni, ‘HIZ’ geni olarak bilinmektedir. ACTN3 geni özellikle R577X polimorfizmi sportif performansa etki alanında gayet önemli bir yere sahiptir. Spor genetiği alanında yapılan çalışmalar genelde ACTN3 geni üzerine yoğunlaşsa da Aktinin protein ailesinin 4 farklı formu bulunmaktadır. ACTN1 ve ACTN4 alternatif kesim ve eklemeye (splaysing) sentezlenen genlerdir. Bu iki genin merkezi sinir sisteminde ve düz kaslarda Ca^{++} duyarsız varyantları ile birçok dokuda eksprese edilen Ca^{++} duyarlı formları vardır. ACTN1 aktin filamentlerinin birbirine bağlanmasını sağlayarak bu filamentlerin hücre-hücre ve hücre-matriks gibi bağlantı elemanlarına daha kolay tutunmalarını sağlar. Bu işlevleri dolayısıyla ACTN1 geni; sitokinez, hücre adezyonu ve hücre hareketleri gibi hücresel işlevlerde rol almaktadır. ACTN2 geni kalp, çizgili kas ve beyin dokusunda ifade edilen bir gendir. ACTN2 geni kas dokusundaki sarkomerlerde birbirine paralel olmayacak şekilde uzanan aktin filamentlerinin Z-bandına bağlanmalarını sağlar. Bazı araştırmacılar da dominant olarak kalıtılan bazı miyopatileri ACTN2 geninde meydana gelen missens mutasyonlara bağlamışlardır. ACTN1 ile yüksek derecede yapısal homoloji gösteren ACTN4 geni, bu ailenin kas dışı izoformu olarak bilinmektedir.

ACTN3 genin 16. ekzonunda meydana gelen C1729T mutasyonu sonucunda stop kodon oluşmakta ve 577. pozisyondaki arjinin aminoasidini oluşturan kodon, stop kodona (R577X) dönüşmektedir. Eğer kişilerde bu genin “R” alleli varsa, o kişilerin sprinter özellikli, “X” alleli bulunması durumunda ise bireylerin dayanıklılık özelliğine sahip oldukları belirtilmiştir (Yang, vd., 2003). Buna bağı olarak kişinin sportif performansı ve yatkın olduğu spor dalları değişkenlik gösterebilir. ACTN3 geninde varyasyon gözlenmeyen kişilerin patlayıcı güç, kısa koşu gerektiren spor dalları için avantajlı, dayanıklılık gerektiren sporlarda ise dezavantajlı oldukları gösterilmiştir (Alfred, vd., 2011). Araştırmalar sonrasında ACTN3 geninin her iki kopyasında genetik

değişim saptanan kişilerin, dayanıklılık gerektiren maraton, triatlon ile uzun mesafeli yüzme ve bisiklet vb. sporlar için daha avantajlı bir kas yapısına sahip oldukları belirlenmiştir (Montgomery, vd., 1998).

Diğer yandan, Yang'a (2003) göre, α -aktinin-3 proteininin toplam eksikliğinin dayanıklılık performansı üzerinde bazı faydalı etkileri olabileceğini önermektedir. Yang (2003) çalışmaları sonucunda, ACTN3 R577X polimorfizmi ile atletik performans arasında anlamlı bir ilişki tespit etti. Elit sprint sporcularda R allel frekanslarını kontrol grubundan çok daha yüksek buldular. α -aktinin-3 eksikliğine yol açan fonksiyonel olmayan X alleli, daha iyi dayanıklılık yeteneğini destekler. Eynon (2012), ACTN3 XX genotipinin dayanıklılık sporcularında daha yüksek bir sıklığa sahip olduğunu bildirmiştir ve dünya çapında dayanıklılık sporcularında ulusal düzeyde sporculara kıyasla daha yaygındı. Aksine, Genathlete'de Kafkas erkek elit dayanıklılık sporcuları üzerine yapılan çalışmada Döring (2010), dayanıklılık performansı ile ACTN3 R577X polimorfizmi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca, Rus dayanıklılık sporcuları üzerine yapılan bir araştırma α -aktinin-3 eksikliğinin, dayanıklılık sporcularında performans üzerinde olumsuz bir etkisi olabileceği bildirilmiştir (Ahmetov, vd., 2010). Ahmetov (2010), XX genotipinin, Rus dayanıklılık sporcuları arasında kontrol grubuna kıyasla önemli derecede az temsil edildiğini açıkladı. Onlar dayanıklılık yeteneğine ek olarak, farklı dayanıklılığa dayalı spor karşılaşmalarında başarılı olması için güç ve hız bileşenlerinin de gerekli olduğuna işaret etti. Ma (2013) ACE I/D, ACTN3 R577X genotipleri tarafından gerçekleştirilen atletik performans arasındaki ilişkileri analiz eden meta analizde, arttırılmış dayanıklılık performansı ile ACE II genotipi ve daha iyi güç performansı ile ACTN3 R alelinin önemli ilişkilerini ortaya koymuştur. Ek olarak, Yang'ın (2003) hipotezi, elit dayanıklılık sporcularının bazı gruplarında XX ACTN3 genotipinin daha yüksek frekansta oluşması gerçeği ile desteklenmektedir (Niemi, vd., 2005; Eynon, vd., 2009).

5.1 Atletizm Sporcularından Elde Edilen ACE Genine Ait Verilerin Literatür Bilgisiyle Karşılaştırılması

ACE I alleli dayanıklılık, D alleli ise hızlı performansla ilişkilendirilmektedir. ACE (II) genotipi de dayanıklılık sporlarıyla uğraşan sporcularda yüksek oranda bulunması beklenirken ACE (DD) genotipi ise çabuk kuvvet, hızlı performans gerektiren sporlarla uğraşan sporcularda yüksek oranda bulunması beklenmektedir. Dolayısıyla ACE I alleli ve (II) genotipi uzun mesafe atletlerde yüksek oranda bulunması beklenirken, ACE D alleli ve (DD) genotipi kısa ve orta mesafe atletlerde yüksek oranda bulunması beklenmektedir.

Papadimitriou vd. 2016'da, 200 ve 400 m. elit erkek sprinterlerle yaptıkları çalışmada atletlerin sprint zamanları ile genotiplerini karşılaştırmışlardır. 200 m. atletlerde ACE (DD) genotipine sahip atletlerin ACE (II) genotipine sahip olanlara göre daha kısa kişisel sprint sürelerine sahip olduklarını ortaya koymuşlardır.

Papadimitriou vd. 2016'da 400 m. elit atletlerde ise 400 m. sprint zamanı ile ACE genotipi arasında anlamlı bir ilişki tespit edememiştir. Çoklu karşılaştırma testinde hem ACE (DD) hem de ACE (ID) genotipindeki atletlerin ACE (II) genotipindeki atletlerden daha kısa kişisel sprint sürelerine sahip olduklarını rapor etmişlerdir. 400 m. elit atletlerle yapılan çalışmada ACE (DD) ve ACE (ID) genotipleri arasında ise kişisel sprint zamanı ve genotip açısından önemli bir fark tespit edilememiştir.

Myerson vd. (1999)'da 19 spor branşından (atletizm sporcularını da kapsayan) toplam 404 sporcu incelemiş, ACE I allel frekansının spor ve kontrol grubunda istatistiksel olarak farklılık göstermediği ve ACE I allelinin atletik performansla arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir.

5.2 Atletizm Sporcularından Elde Edilen ACTN3 Genine Ait Verilerin Literatür Bilgisiyle Karşılaştırılması

Atletizm sporcularında dağılımını araştırdığımız diğer bir genimiz ise ACTN3 geni R577X polimorfizmidir. ACTN3 genotip dağılımı incelendiğinde kısa mesafe amatör-milli, orta mesafe amatör-milli, uzun mesafe amatör-milli tüm sporcularda (RX)

genotipinin en yüksek dağılıma sahip olduğu görülür. ACTN3 geni R577X polimorfizmi allel frekansını inceleyecek olursak dayanıklılık genotipiyle ilişkilendirdiğimiz (XX) genotipinin frekansının, kısa mesafe atletlerde %13,3, orta mesafe atletlerde %16,6, uzun mesafe atletlerde ise % 18,75 şeklinde genotipik dağılım gösterdiği görülmektedir.

Ulucan K. 2016'da, bugüne kadar ACTN3 geni R577X polimorfizmi incelemesi yapılmış toplamda 518 farklı spor disiplinlerinden (atletizm sporcularını da kapsayan) sporcuların genotipik dağılım frekanslarını 234'ü (%45) (RR), 207'si (%40) (RX) ve 77'si (%15) (XX) şeklinde rapor etmiştir. Bu sporcuların allel frekansları ise 665 (%64) sprinter ve güç alleli olan R alleli, 371 adette (%36) dayanıklılık alleli olan X alleli olarak dağılım göstermiştir. Bu sonuçlara göre (RX) ve (RR) genotipi ve R alleli daha fazla oranda görülmüştür.

Bugüne kadar, bu iki ortak genetik varyantın kombine etkisi hem atletlerde (Ginevičien, vd., 2011) hem de atletik olmayan popülasyonlarda (Bustamante-Ara, vd., 2010; Pereira, vd., 2013) fenotip ilişkili kas performansı ya da egzersizin yanı sıra sprinterlerde (Eynon, vd., 2009) atletik durumları ile ilişkisi olarak incelenmiştir. Bununla birlikte, bu çalışmalar büyük ölçüde tutarsız sonuçlar sağlamıştır. Litvanyalı bir popülasyonda kavrama gücü ve dikey atlama performansı ACE (II) ve ACTN3 (XX) genotipleri olan atletlerde daha iyi iken ACE I alleli ile ACTN3 (RR) genotipi ve ACTN3 R alleli ile ACE (II) genotipi İsraili sprinterler grubunda (Eynon, vd., 2009) aşırı temsil edildiği bulundu.

Eynon vd. (2013)'te yaptıkları çalışmada Polanya, Rusya ve İspanya'dan 305 dayanıklılık sporcusu (uzun mesafe atletler), 378 sprint/güç atlet (kısa ve orta mesafe atletler), 205 farklı branşlardan takım sporcusu ve 568 atletik olmayan Avrupalı erkeklerle yaptıkları çalışmada; ACTN3 R577X polimorfizminin takım sporuyla ilgilenenlerde dayanıklılık sporcuları ve atletik olmayan gruplarla karşılaştırıldığında önemli derecede farklı olmadığı tespit edilmiştir. Fakat 577RR genotipinin sprint/güç sporcularında takım sporcularına nazaran daha yüksek oranda temsil edildiğini rapor etmişlerdir.

Robert vd., (2009)'da 114 Jamaika'lı 113'te Amerika Birleşik Devletleri'nden sprinterle yaptıkları çalışmada; ACE geninin elit atlet olma üzerine anahtar role sahip olmadığını; fakat ACTN3 XX genotipi ve ACTN3 X allelinin elit sprinter durumun belirlenmesinde önceki çalışmalarıyla benzer çizgide belirleyici olabileceğini ortaya koymuşlardır.

Naoki vd., (2015)'te ACTN3 R577X polimorfizmi ve elit sporcu durumu arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçlayan geniş kapsamlı Japon kısa, orta ve uzun mesafe atletleri kapsayan çalışmasında, 1057 (627 sprint/güç sporcusu-430 dayanıklılık sporcusu) sporcuyu incelemiştir. Çalışmalarında, ACTN3 R577X polimorfizmi ve Japon elit sporcu durumu arasında ilişki bulmuşlardır. Ayrıca, ACTN3 RR ve RX genotiplerinin hem sprint/güç hem de dayanıklılık performanslarıyla ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır.

Hyeoijin vd., (2014)'te 975 Kore'li katılımcıyla (58 sprinter, 63 uzun mesafe dayanıklılık sporcusu ve 854 sağlıklı kontrol grubu) yaptıkları çalışmada, ACTN3 R577X polimorfizminin sprint performansının ayırt edilmesinde önemli kilit role sahip olduğunu ortaya koymuşlardır. ACTN3 R577X gen varyantının güç performansı için olmasa da sprint performans için ana genlerden biri olduğunu rapor etmişlerdir.

Yang vd., (2017)'de Çin'li 59 elit sprint/güç atlet (kısa ve orta mesafe atlet), 44 dayanıklılık sporcusu (uzun mesafe atlet) ve 50 sağlıklı kontrolle yaptıkları çalışmada; ACTN3 R577X polimorfizminin elit Çin'li sprint/güç atletlerinde rekabet düzeyini ve alt ekstremite gücünü etkilediğini ortaya koymuşlardır. Ayrıca ACTN3 RR genotipinin sprint/güç atletlerinde aşırı temsil edildiğini rapor etmişlerdir.

Papadimitriou vd. 2016'da, 200 ve 400 m. elit erkek sprinterlerle yaptıkları çalışmada atletlerin sprint zamanları ile genotiplerini karşılaştırmışlardır. Yine aynı çalışmada 200 m. atletlerde ACTN3 geni için kişisel sprint süresi bakımından, (RR) genotipinin (RX)'ten önemli derecede farklı olmamasına karşın (RR) ve (XX) genotiplerine sahip bireyler (RR) genotipinde daha kısa olacak şekilde kişisel sprint süreleri tespit edilmiştir.

Günel (2014), benzer bir şekilde farklı disiplinlerden oluşan 37 elit atlet ve aynı sayıdaki kontrol grubu üzerine yaptıkları çalışmalarının sonucunda ACE ve ACTN3

genleri kas gücü üzerine etkisi olan genler olduğu ortaya konmuştur. ACTN3 (XX) ve (RX) genotipini sporcu grubunda sırasıyla %35,14 ve %54,05 olarak bulmuşlardır. Çalışmalarında (RX) genotipini, hem sporcu grubu, hem de sedanter kontrollerde yüzde olarak en yüksek genotip değeri olarak bulmuşlardır. Bu bireylerde X allelinin daha yüksek olmasını ise dayanıklılık gerektiren sporlarda bu allelin yatkınlık sağlaması olarak açıklamışlardır. Fakat daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu vurgulanmıştır.

Milli kısa mesafe atletlerde ACE (DD) ve ACTN3 (RX) genotipinin yüksek frekans dağılımına sahip olması ayrıca ACE D ve ACTN3 R allelinin kısa mesafe atletlerde daha yüksek oranda görülmesi bu genotiplerin ve allellerin literatürde belirtilen özellikleriyle uyuşmakta ve kısa mesafe atletlere genetik olarak farklılık kazandırmaktadır. Amatör kısa mesafe atletlerde, beklenenin aksine dayanıklılık genotipi olan ACE (II) genotipinin yüksek oranda bulunması onların milli veya başarılı birer sprint olamayacağı anlamına gelmemektedir. Orta mesafe atletlerde (ID) genotipinin yüksek olması (ID) genotipinin ortalama genotip özelliği (II) ve (ID) genotiplerinin %40-40 oranında dağılım göstermesi I alleli ve (II) genotipinin dayanıklılığa olan etkisini ortaya koymaktadır. Uzun mesafe amatör atletlerde ise, beklenenin aksine çabuk kuvvet/hız genotipi olan ACE (DD) genotipinin yüksek oranda bulunması onların milli ve başarılı birer uzun mesafe sporcusu olamayacağı anlamına gelmemektedir. ACE ve ACTN3 genleri her bireyin genomunda mevcut bulunan genlerdir, sedanterlerde performanslarının tespitinde öngörü sağlayabilecek şekilde sonuçlar elde edilmiştir. Amatör ve milli sporcuları ayrı ayrı ele aldığımız istatistiksel tabloda ACE I allelinin frekansı, kısa mesafe atletlerden uzun mesafe atletlere doğru gidildikçe artış gösterdiği görülmektedir.

Atletizm sporcularının ACE (I/D) ve ACTN3 R577X polimorfizmi araştırmalarımız Papadimitriou vd. 2016 'da belirtildiği gibi kısa mesafe gibi çabuk kuvvet ihtiyacı olan sporcularda (DD) genotipine rastladık. Yine Papadimitriou vd. 2016 'da belirtildiği gibi orta mesafe atletlerde ise (DD)- (ID) genotipleri arasında önemli bir fark tespit edemedik. ACTN3 geninde ise Ulucan 2016'da belirtildiği gibi (RX) genotipini çok yüksek frekansta bulduk. Çalışmamız bu haliyle ACTN3 (RX) genotipinin ortalama genotip özelliğini desteklemektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Atletizm sporcularının ACTN3 geni R577X polimorfizm sonuçlarına genel olarak bakacak olursak ortalama genotip denilen ve hem çabuk kuvvet hem de uzun süratte devamlılık fenotipleriyle ilişkilendirilen (RX) genotipinin hem kısa hem orta hem de uzun mesafe atletlerde yüksek oranda görülmesi (RX) genotipinin literatürdeki bu özelliğini desteklemektedir. Bunun yanında ACTN3 geni R577X polimorfizminde dayanıklılık alleli olarak bilinen X alleli ve (XX) genotipinin frekansının kısa mesafe atletlerde düşük oranda görülürken dayanıklılık gerektiren uzun mesafe atletlerde yüksek oranda görülmesi çalışmamızın, literatür ile eşleşen bir diğer tutarlı sonucudur.

Milli kısa mesafe atletlerde ACE (DD) ve ACTN3 (RX) genotipinin yüksek frekans dağılımına sahip olması ayrıca ACE (D) ve ACTN3 (R) allelinin kısa mesafe atletlerde daha yüksek oranda görülmesi bu genotiplerin ve allellerin literatürde belirtilen özellikleriyle uyuşmakta ve kısa mesafe atletlere genetik olarak farklılık kazandırmaktadır. Amatör kısa mesafe atletlerde, beklenenin aksine dayanıklılık genotipi olan ACE (II) genotipinin yüksek oranda bulunması onların milli veya başarılı birer kısa mesafe atlet olamayacağı anlamına gelmemektedir. ACE ve ACTN3 genleri her bireyin genomunda mevcut bulunan genlerdir, sedanterlerde performanslarının tespitinde öngörü sağlayabilecek şekilde sonuçlar elde edilmiştir.

Literatürde ACE I alleli dayanıklılık, D alleli ise hızlı performansla; ACTN3 geninde ise R alleli hızlı performansla, X alleli ise dayanıklılık performansı ile ilişkilendirilmektedir. Sonuç olarak çalışmamız ACE ve ACTN3 genlerinin orta mesafe atletlerde beklenen ortalama genotiplerimiz olan (ID) ve (RX) genotiplerini yüksek oranda saptadık. Bilindiği üzere genetik, atletik performansın sadece bir bileşenidir, genetik dışında birçok faktöre bağlıdır çalışmamız daha fazla gönüllü sporcunun katılımıyla desteklenip geliştirilebilir.

Son olarak uzun mesafe atletleri de ele alacak olursak, ACTN3 geni X allelinin yüksek bir frekansta dağılması, yine aynı şekilde (RX) ve (XX) genotip yüzdelерinin de yüksek bir orana sahip olması ve bunun yanında patlayıcı, çabuk kuvvet genotipi olarak kabul edilen (RR) allelinin hem amatör hem de milli atletlerde % 0 gibi bir oranla bulunması X allelinin ve (XX) genotipinin literatürde de belirtildiği gibi “dayanıklılık genotipleri” olma özelliklerini desteklemektedir.

Uzun mesafe amatör atletlerde ACE geni (DD) genotipi yüksek bir yüzdeye sahip olarak görülmekte ACE (DD) genotipinin yüksek oranda bulunması onların milli veya başarılı birer uzun mesafe atlet olamayacağı anlamına gelmemektedir. Uzun mesafe milli atletlerde ise ACE (II) ve (ID) genotipleri yüksek bir yüzdeye sahip olarak görülmekte ve böylelikle de I allelinin dayanıklılık özelliğini desteklediği yönündeki literatür bilgileri pekişmektedir.

Genel tabloya bakıldığında; yapılan araştırmalar arasında çelişki olmasına rağmen, çok sayıdaki daha önce yapılmış çalışma, ACE (I/D) ve ACTN3 R577X polimorfizmlerinin fiziksel performansı arttırdığını destekleyen sonuçlar rapor edilmiştir. Atletik performans, multifaktöriyel bir kavram olup birçok farklı etkinin kombine bileşimiyle ortaya çıkmaktadır. Atletik performansın meydana gelmesine katkıda bulunan faktörlerden biri de bu proje kapsamında ele aldığımız “genetik altyapı”dır. Dayanıklılık ve güç/kuvvet performansında antrenmana bağlı değişikliklerdeki dinamiklerin, gen polimorfizmleri ile ilişkisini uzun vadede gözlemleyen oldukça az sayıda çalışmalar bulunmaktadır. Atletik performansın farklı spor branşlarından sporcularla daha detaylı araştırılmasıyla genetik faktörlerin atletik performansın gelişimine ne ölçüde katkıda bulunduğu daha net olarak ortaya konabilecektir.

KAYNAKLAR

- Ahmetov, I.I., Druzhevskaya, A.M., Astratenkova, I.V., Popov, D.V., Vinogradova, O.L. and Rogozkin, V.A., “The ACTN3 R577X polymorphism in Russian endurance athletes”, *British Journal of Sports Medicine*, 44: 649-652 (2010).
- Ahmetov, II., Fedotovskaya, ON., “Current progress in sport genomics”, *Adv. Clin. Chem*, 70:247-314 (2015).
- Ahmetov, II., Hakimullina, AM., Popov, DV., Lyubaeva, EV., Missina SS., Vinogradova, OL., Williams, AG., Rogozkin, VA., “Association of the VEGFR2 gene His472Gln polymorphism with endurance-related phenotypes”, *Eur. J. Appl. Physiol*, 107:95-103 (2009).
- Ahmetov, II., Kulemin, NA., Popov, DV., Naumov, VA., Akimov, EB., Bravy, YR., Egorova, ES., Galeeva, AA., Generozov, EV., Kostryukova, ES., Larin, AK., Mustafina, LJ., Ospanova, EA., Pavlenko AV., Starnes, LM., Zmijewski, P., Alexeev, DG., Vinogradova, OL., Govorun, VM., “Genome-wide association study identifies three novel genetic markers associated with elite endurance performance”, *Biol. Sport*, 32:3-9 (2015).
- Ahmetov, II., Naumov, VA., Donnikov, AE., Maciejewska-Karlowska, A., Kostryukova, ES., Larin, AK., Maykova, EV., Alexeev, DG., Fedotovskaya, ON., Generozov, EV., Jastrzebski, Z., Zmijewski, P., Kravtsova, OA., Kulemin, NA., Leonska-Duniec, A., Martykanova, DS., Ospanova, EA., Pavlenko, AV., Podol'skaya, AA., Sawczuk, M., Alimova, FK., Trofimov, DY., Govorun, VM., Cieszczyk, P., “SOD2 gene polymorphism and muscle damage markers in elite athletes”, *Free Radic Res*, 48:948-955 (2014).
- Alfred, T., Ben-Shiomo, Y., Cooper, R., Hardy, R., Cooper, C., Deary, I.J., et al. “ACTN3 Genotype, Athletic Status, and Life Course Physical Capability: Meta-Analysis of the Published Literature and Findings from Nine Studies”. *Hum Mut.*, 32:1008–1018 (2011).
- Alonso, L., Souza, E., Oliveira, M., do Nascimento, L., Danta, P., “Heritability of aerobic power of individuals in northeast Brazil”, *Biol. Sport*, 31:267-270 (2014).
- Alvarez, R., Terrados, N., Ortolano, R., Iglesias-Cubero, G., Reguero, J.R., Batalla, A., Cortina, A., Fernández-García, B., Rodríguez, C., Braga, S., Alvarez, V. and Coto, E., “Genetic variation in the renin-angiotensin system and athletic performance”, *European Journal of Applied Physiology*, 82: 117-120 (2000).
- An, P., Perusse, L., Rankinen, T., Borecki, IB., Gagnon, J., Leon, AS., Skinner, JS., Wilmore, JH., Bouchard, C., Rao, DC., “Familial aggregation of exercise heart rate and blood pressure in response to 20 weeks of endurance training : the HERITAGE family study”, *Int. J Sports Med*, 24:57-62 (2003).

KAYNAKLAR (Devam ediyor)

- Armstrong, N. and Welsman, J.R., “Peak oxygen uptake in relation to growth and maturation in 11- to 17-year-old humans”, *European Journal of Applied Physiology*, 85: 546-551 (2001).
- Atasü, T.; Yücesir, İ., “Doping ve futbolda performans artırma yöntemleri”, İstanbul, (2004).
- Berman, Y., North, KN., “A gene for speed: the emerging role of alpha-actinin-3 in muscle metabolism”, *Physiology (Bethesda)*, 25:250-259 (2010).
- Bouchard, C., An, P., Rice, T., Skinner, JS., Wilmore, JH., Gagnon, J., Perusse, L., Leon, AS., Rao, DC., “Familial aggregation of VO₂max response to exercise training: results from the HERITAGE family study.”, *J Appl Physiol*, 87:1003-1008 (1999).
- Bouchard, C., Daw, E.W., Rice, T., Pérusse, I., Gagnon, J., Privince, M.A., Leon, A.S., Rao, D.C., Skinner, J.S. and Wilmore, J.H., “Familial resemblance for VO₂max in the sedentary state: the HERITAGE family study”, *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 30: 252-258 (1998).
- Bouchard, C., Leon, AS., Rao, DC., Skinner, JS., Wilmore, JH., Gagnon, J., “The HERITAGE family study. Aims, design, and measurement protocol”, *Med Sci Sports Exerc*, 27:721-729 (1995).
- Bray, M.S., Hagberg, J.M., Pérusse, L., Rankinen, T., Roth, S.M., Wolfarth, B., Bouchard, C., “The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006-2007 update”, *Med. Sci. Sports Exerc.*, 41: 35–73 (2009).
- Brown, JC., Miller, CJ., Posthumus, M., Schwellnus, MP., Collins, M., “The COL5A1 gene, ultra-marathon running performance, and range of motion”, *Int J Sports Physiol Perform*, 6:485-496 (2011).
- Brown, L.E., “İsokinetics in Human Performance”, *Human Kinetics*, USA (2000).
- Bustamante-Ara, N., Santiago, C., Verde, Z., Yvert, T., Gómez-Gallego, F., Rodríguez-Romo, G., González-Gil, P., Serra-Rexach, J.A., Ruiz, J.R., Lucia, A., “ACE and ACTN3 genes and muscle phenotypes in nonagenarians”, *Int. J. Sports Med.*, 31: 221–224 (2010).
- Cam, S., Colakoglu, M., Colakoglu, S., Sekuri, C., Berdeli, A., “ACE I/D gene polymorphism and aerobic endurance development in response to training in a non-elite female cohort”, *J. Sports Med. Phys. Fitness*, 47: 234–238 (2007).
- Charbonneau, D.E., Hanson, E.D., Ludlow, A.T., Delmonico, M.J., Hurley, B.F., Roth, S.M., “ACE genotype and the muscle hypertrophic and strength responses to strength training”, *Med. Sci. Sports Exerc.*, 40: 677– 683 (2008).

KAYNAKLAR (Devam ediyor)

- Cięszczyk, P., Eider, J., Ostanek, M., Arczewska, A., Leońska-Duniec, A., Sawczyn, S., Ficek, K., Krupecki, K., “Association of the ACTN3 R577X polymorphism in Polish power-orientated athletes”, *J. Hum. Kinet.*, 28: 55–61 (2011).
- Clarkson, P.M., Hoffman, E.P., Zambraski, E., Gordish-Dressman, H., Kearns, A., Hubal, M., Harmon, B., Devaney, J.M., “ACTN3 and MLCK genotype associations with exertional muscle damage”, *J. Appl. Physiol.*, 99: 564–569 (2005).
- De Moor, M.H., Spector, T.D., Cherkas, L.F., Falchi, M., Hottenga, J.J., Boomsma, D.I., De Geus, E.J. “Genome –wide linkage scan for athlete status in 700 British female DZ twin pairs”, *Twin Res Hum Genet.*, 10:812-820 (2007).
- Döring, F.E., Onur, S., Geisen, U., Boulay, M.R., Pérusse, L., Rankinen, T., Rauramaa, R., Wolfahrt, B. and Bouchard, C., “ACTN3 R577X and other polymorphisms are not associated with elite endurance athlete status in the Genathlete study”, *Journal of Sports Sciences*, 28: 1355-1359 (2010).
- Drozdovska, S.B., Dosenko, V.E., Ahmetov, I.I., Ilyin, V.N., “The association of gene polymorphism with athlete status in Ukrainians”, *Biol Sport*, 30:163-167 (2013).
- Durstine, J.L., Pate, R.R., Sparling, P.B., Wilson, G.E., Senn, M.D. and Bartoli W.P., “Lipid, lipoprotein and iron status of elite women distance runners”, *International Journal of Sports and Medicine*, 8: 119-123 (1987).
- Eider J, Cieszczyk P, Ficek K, Leonska- Duniec A, Sawczuk M, Maciejewska-Karlowska A, Zarebska A. The association between D allele of the ACE gene and power performance in Polish elite athletes. *Sci Sports*. 28(6):325-330 (2013).
- Eynon, N., Duarte, J.A., Oliveira, J., Sagiv, M., Yamin, C., Meckel, Y., Sagiv, M., Goldhammer, E., “ACTN3 R577X polymorphism and Israeli top-level athletes”, *Int. J. Sports Med.*, 30: 695 698 (2009).
- Eynon, N., Nasibulina, E.S., Banting, L.K., Cieszczyk, P., Maciejewska-Karlowska, A., Sawczuk, M., Bondareva, E.A., Shagimardanova, R.R., Raz, M., Sharon, Y., Williams AG., Ahmetov, I.I., Lucia, A., Birk, R., “The *FTO* A/T polymorphism and elite athletic performance: a study involving three groups of European athletes”, *PLoS One*, 8:e60570 (2013).
- Eynon, N., Ruiz, J.R., Femia, P., Pushkarev, V.P., Cieszczyk, P., Maciejewska-Karlowska, A., Sawczuk, M., Dyatlov, D.A., Lekontsev, E.V., Kulikov, L.M., Birk, R., Bishop, D.J. and Lucia, A., “The ACTN3 R577X polymorphism across three groups of elite male European athletes”, *PLoS One*, 7: e43132 (2012).
- Eynon, N., Ruiz, J.R., Oliveira, J., Duarte, J.A., Birk, R., Lucia, A., “Genes and elite athletes: a roadmap for future research”, *J Physiol*, 589:3063-3070 (2011).

KAYNAKLAR (Devam ediyor)

- Genome Reference Consortium Human Build 38, October 15 update. <http://www.ensembl.org/index.html> (accessed March 4, 2016).
- Ginevičien V, Pranculis A, Jakaitien A, Milašius K, Kučinskas V. Genetic variation of the human ACE and ACTN3 genes and their association with functional muscle properties in Lithuanian elite athletes. *Medicina (Kaunas)*; 47: 284–290 (2011).
- Gupta K., Rajeev K., Cereal Genomics II, *Springer*, (2008).
- Hughes DC, Day SH, Ahmetov II, Williams AG. Genetics of muscle strength and power: Polygenic profile similarity limits skeletal muscle performance. *J Sports Sci*,29(13):1425-1434, (2011).
- Hyeojin Kim, Keon-Hyoung Song, Chul-Hyun Kim, “The ACTN3 R577X variant in sprint and strength performance”, *J. Exerc. Nutr. Biochem.*, 18(4):347-353 (2014).
- Joyner, M.J. and Coyle, E.F., “Endurance exercise performance: the physiology of champions”, *The Journal of Physiology*, 586, 35-44 (2008).
- Lortie, G., Bouchard, C., Leblanc, C., Tremblay, A., et. al. “Familial similarity in aerobic power”, *Hum Biol*, 54:801-812 (1982).
- Ma, F., Yang, Y., Li, X., Zhou, F., Gao, C., Li, M. and Gao, L., “The association of sport performance with ACE and ACTN3 genetic polymorphisms: a systematic review and meta-analysis”, *PLoS One*, 8: e54685 (2013).
- MacArthur, D.G., and North, K.N., “Genes and human elite athletic performance”, *Human Genetics*, 116: 331-339 (2005).
- MacArthur, DG., Seto, JT., Chan, S., Quinlan, KG., Raftery, JM., Turner, N., Nicholson, MD., Kee, AJ., Hardeman, EC., Gunning, PW., et. al., “An Actn3 knockout Mouse provides mechanistic insights into the association between alpha-actinin-3 deficiency and human athletic performance”, *Hum Mol Genet*, 17:1076-1086 (2008).
- McCauley T, Mastana S, Hossack J, MacDonald M, Folland J. ACE I/D and ACTN3 R577X genotypes and human muscle functional and contractile properties. *Exp Physiol.*;94.1:81- 89 (2008).
- Mills, M., Yang, N., Weinberger, R., Woude, D.L.V., Beggs, A.H., Eastal, S., North, K.N., “Differential expression of the actin-binding proteins, alpha-actinin-2 and -3, in different species: implications for the evolution of functional redundancy”, *Hum. Mol. Genet.*, 10: 1335–1346 (2011).

KAYNAKLAR (Devam ediyor)

- Montgomery, H., Clarkson, P., Barnard, M., et al. Angiotensin converting-enzyme gene insertion/deletion polymorphism and response to physical training. *Lancet*, 353: 541-545 (1999).
- Mustafina, LJ., Naumov, VA., Cieszczyk, P., Popov, DV., Lyubaeva, EV., Kostryukova, ES., Fedotovskaya, ON., Druuzhevskaya, AM., Astratenkova, IV., Glotov, AS., Alexeev, DG., Mustafina, MM., Egorova, ES., Maciejewska-Karłowska, A., Larin, AK., Generozov, EV., Nurillin, RE., Jastrzebski, Z., Kulemin, NA., Myerson, S., Hemingway, H., Budget, R., Martin, J., Humphries, S. and Montgomery, H., “Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance”, *Journal of Applied Physiology*, 87: 1313-1316 (1999).
- Myerson, S., Hemingway, H., Budget, R., Martin, J., Humphries, S., Montgomery, H. Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance. *Journal of Applied Physiology*, 87(4):1313-1316 (1999).
- N., Weinberger, R., Vander Woude, D.L., Beggs, A.H., Easteal, S. and North, K., “Differential expression of the actin-binding proteins, alpha-actinin-2 and -3, in different species: implications for the evolution of functional redundancy”, *Human Molecular Genetics*, 10: 1335-1346 (2001).
- Naoki Kikuchi, Eri Miyamoto-Mikami, Haruka Murakami, Tomohiro Nakamura, Seok-Ki Min, Masuhiko Mizuno, Hisashi Naito, Motohiko Miyachi, Koichi Nakazato & Noriyuki Fuku, “ACTN3 R577X genotype and athletic performance in a large cohort of Japanese athletes”, *European Journal of Sport Science*, 6:694–701, (2016).
- Niemi, A.K., Majamaa, K., “Mitochondrial DNA and ACTN3 genotypes in Finnish elite endurance and sprint athletes”, *Eur. J. Hum. Genet.*, 13: 965–969 (2005).
- Nir Eynon, Lauren K. Banting, Jonatan R. Ruizc, Pawel Cieszczykd, Dmitry A. Dyatlove, Agnieszka Maciejewska-Karłowskaf, Marek Sawczukf, Vladimir P. Pushkareve, Leonid M. Kulikove, Evgeny D. Pushkareve, Pedro Femiag, Nigel K. Steptoab, David J. Bishopab,1, Alejandro Luciaah,1 “ACTN3 R577X polymorphism and team-sport performance: A study involving three European cohorts”, *Journal of Science and Medicine in Sport*, 17:102– 106, (2014).
- North, K.N., Yang, N., Wattanasirichaigoon, D., Mills, M., Easteal, S. and Beggs, A.H., “A common nonsense mutation results in alpha-actinin-3 deficiency in the general population”, *Nature Genetics*, 21: 353-354 (1999).
- O’Connell, K., Posthumus, M., Collins, M., “COL6A1 gene and Ironman triathlon performance”, *Int J Sports Med*, 32:896-901 (2011).
- Ozveren, Y., Ozcaldiran, B., Durmaz, B., Oral, O., “Talent selection and genetics in sport”, *Turkish Journal of Sport and Exercise*, (2014).

KAYNAKLAR (Devam ediyor)

- Papadimitriou D, Alejandro Lucia, Yannis P. Pitsiladis, Vladimir P. Pushkarev, Dmitry A. Dyatlov, Evgeniy F. Orekhov, Guilherme G. Artioli, João Paulo L. F. Guilherme, ACTN3 R577X and ACE I/D gene variants influence performance in elite sprinters: a multi-cohort study, *BMC Genomics* 17:285 (2016).
- Peeters, MW., Thomis, MA., Beunen, GP., Malina, RM., “Genetics and sports: an overview of the pre-molecular biology era”, *Med Sport Sci*, 54:28-42 (2009).
- Pereira A, Costa AM, Izquierdo M, Silva AJ, Bastos E, Marques MC. ACE I/D and ACTN3 R/X polymorphisms as potential factors in modulating exercise-related phenotypes in older women in response to a muscle power training stimuli. *Age (Dordr)*; 35: 1949–1959 (2013).
- Pereira, A., Costa, A.M., Izquierdo, M., Silva, A.J., Bastos, E., Marques, M.C., “ACE I/D and ACTN3 R/X polymorphisms as potential factors in modulating exercise-related phenotypes in older women in response to a muscle power training stimuli”, *Age (Dordr)*, 35: 1949–1959 (2013).
- Perusse, L., Gagnon, J., Province, MA., Rao, DC., Wilmore, JH., Leon, AS., Bouchard, C., Skinner, Js., “Familial aggregation of submaximal aerobic performance in HERITAGE family study”, *Med Sci Sports Exerc*, 33:597-604 (2001).
- Perusse, L.; Rankinen, T.; Rauramaa, R.; Rivera, S.M.; Bouchard, C.; Wolfarth, B.: The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2002 update. *Med. Sci. Sports Exerc.* 35 (8): 1248-1264 (2003).
- Pescatello LS, Kostek MA, Gordish- Dressman H, Thompson PD, Seip RL, Price TB, Angelopoulos TJ, Clarkson PM, Gordon PM, Moyna NM, Visich PS, Zoeller RF, Devaney JM, Hoffman EP. ACE ID genotype and the muscle strength and size response to unilateral resistance training. *Med Sci Sports Exerc.*;38:1074-1081 (2006).
- Pokrywka, A., Kaliszewski, P., Majorczyk, E., Zembroń-Łacny, A., “Genes in sport and doping”, *Biol. Sport.*, 30: 155–61 (2013).
- Posthumus, M., Collins, M., “Genetic and Sports, 2nd edition”, **KARGER**, Cape Town, 42-43 (2016).
- Rankinen, T., Wolfarth, B., Simoneau, J.A., Maier-Lenz, D., Rauramaa, R., Rivera, M.A., Boulay, M.R., Chagnon, Y.C., Pérusse, L., Keul, J. and Bouchard, C., “No association between the angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and elite endurance athlete status”, *Journal of Applied Physiology*, 88: 1571-1575 (2000).
- Rieder, M.J., Taylor, S.L., Clark, A.G., Nickerson, D.A., “Sequence variation in the human angiotensin converting enzyme”, *Nat. Genet.*, 22: 59–62 (1999).

KAYNAKLAR (Devam ediyor)

- Rigat, B., Hubert, C., Alhenc-Gelas, F., Cambien, F., Corvol, P., Soubrier, F., “An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin i-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels”, *J. Clin. Invest.*, 86: 1343–1346 (1990).
- Robert A. Scott, Rachael I, Laura I, Errol M., Vilma C., Krista A., Dawn T., Michael D., Samuel H., Fred W., “ACTN3 and ACE Genotypes in Elite Jamaican and US Sprinters”, *American College of Sports Medicine*, 10:4201-0107, (2009).
- Rusko, H., “Physiology of cross-country skiing, In: *Cross country skiing*”, Ed: Rusko, H., *Blackwell Science*, United Kingdom, 1-31 (2003).
- Scott RA, Irving R, Irwin L, Morrison E, Charlton V, Austin K, Tladi D, Deason M, Headley SA, Kolkhorst FW, Yang N, North K, Pitsiladis YP. ACTN3 and ACE Genotypes in Elite Jamaican and US Sprinters. *Med Sci Sports Exerc.*;42(1):107-112, (2010).
- Seto, JT., Quinlan, KG., Lek, M., Zheng, XF., Garton, F., MacArthur, DC., Hogarth, MW., Houweling, PJ., Gregorevic, P., Turner, N., et.al., “ACTN3 genotype influences muscle performance through the regulation of calcineurin signaling”, *J Clin Invest*, 123:2455-4263 (2013).
- Simoneau, J-A., Bouchard, C., “Genetic determinism of fiber type proportion in human skeletal muscle”, *FASEB*, 9:1091-1095 (1995).
- Stubbe, JH., Boomsma, DI., Vink, JM., Cornes, BK., Martin, NG., Skytthe, A., Kyvik, KO., Rose, RJ., Kujala, UM., Kaprio, J., et. al: “Genetic influences on exercise participation in 37,051 twin pairs from seven countries”, *PLoS One*, 1e22 (2006).
- Taylor, R.R., Mamotte, C.D., Fallon, K., et al. Elite athletes and the gene for angiotensin-converting enzyme. *J Appl Physiol.*, 87: 1035- 1037 (1999).
- Thompson, W.R. and Binder-Macleod, S.A., “Association of genetic factors with selected measures of physical performance”, *Physical Therapy*, 86, 585-591 (2006).
- Ulucan K., Spor Genetiği Açısından Türk Sporcuların ACTN3 R577X Polimorfizm Literatür Özeti, *Clin Exp Health Sci*; 6(1): 44-7 (2016).
- Vincent, B., De Bock, K., Ramaekers, M., Van den Eede, E., Van Leemputte, M., Hespel, P., Thomis, M.A., “ACTN3 (R577X) genotype is associated with fiber type distribution”, *Physiol Genomics*, 32: 58–63 (2007).

KAYNAKLAR (Devam ediyor)

- Wang, G., Mikami, E., Chiu, LL., de Perini, A., Deason, M., Fuku, N., Miyachi, M., Kaneoka, K., Murakami, H., Tanaka, M., Hsieh, LL., Hsieh SS., Caporossi, D., Pigozzi, F., Hilley, A., Lee, R., Galloway, SD., Gulbin, J., Rogozkin, VA., Ahmetov, II., Yang, N., North, KN., Ploutarhos, S., Montgomery, HE., Bailey, ME., Pitsiladis, YP., “Association analysis of *ACE* and *ACTN3* in elite Caucasian and East Asian swimmers”, *Med Sci Sports Exerc*, 45:892-900 (2013).
- Williams, A.G., Rayson, M.P., Jubb, M., et al. “The ACE gene and muscle performance”. *Nature*, 403: 614 (2000).
- Williams, AG., Folland, JP., “Similarity of polygenic profiles limits the potential for elite human physical performance”, *J Physiol*, 586:113-121 (2008).
- Yang R., Shen X., Wang Y., Voisin S., Cai G., Fu Y., Xu W., Eynon N., Bishop D. J., Yan X., “Actn3 R577x Gene Variant Is Associated With Muscle-Related Phenotypes In Elite Chinese Sprint/Power Athletes”, *Journal of Strength and Conditioning Research*, 31 (4): 1107–1115 (2016).
- Yang, N., MacArthur, D.G., Gulbin, J.P., Hahn, A.G., Beggs, A.H., Easteal, S. and North, K., “ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance”, *American Journal of Human Genetics*, 73: 627-631 (2003).

Ek-1: Klinik Araştırmalar Etik Kurul Karar Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Profesyonel, Amatör Türk Sporcularda ve Sedanterlerde a-Aktinin-3 Kodon 577 ve Anjiyotensin-1 Dönüştürücü Enzim İnsersiyon/Delesyon Polimorfizminin Dağılımı
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	10.11.2015 28.12.2015	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	10.11.2015	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŐÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SİĞORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>			
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			
DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>	1- İyi Klinik Uygulamalar Taahhütnamesi (İmzalı) 2- Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi (İmzalı) 3- Bütçe Taahhütnamesi (İmzalı) 4- Başvuru ve Onay Taahhütnamesi (İmzalı) 5- Literatürler 6- Özgeçmiş Formları			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 01	Tarih: 08.02.2016			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŐKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Nihal DOĞAN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişki		Katılım *	İmza
Prof.Dr.Nihal DOĞAN	Mikrobiyoloji	Eskişehir Osmangazi Üniv. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Doç.Dr. Ertuğrul ÇOLAK	Biyoistatistik	Eskişehir Osmangazi Üniv. Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Öğr.Gör.Dr.Nilüfer DEMİRİSOY	Tıp Tarihi ve Etik	Eskişehir Osmangazi Üniv. Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Prof.Dr. Hamdi ÇAKLI	Kulak Burun Boğaz	Eskişehir Osmangazi Üniv. Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Prof.Dr.Fezan ŐAHİN MUTLU	Biyoistatistik	Eskişehir Osmangazi Üniv. Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Nihal DOĞAN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		<i>Profesyonel, Amatör Türk Sporcularda ve Sedanlerde α-Aktinin-3 Kodon 577 ve Anjiyotensin-1 Dönüştürücü Enzim İnseriyon/Delesyon Polimorfizminin Dağılımı</i>							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU									
Doç.Dr.Coşkun YARAR	Çocuk Sağ. Ve Hast.	Eskişehir Osmangazi Üniv. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Nurdan ACAR	Acil Tıp	Eskişehir Osmangazi Üniv. Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Orhan Tansel KORKMAZ	Fizyoloji	Eskişehir Osmangazi Üniv. Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğr.Gör.Dr.Semra YİĞİTASLAN	Farmakoloji	Eskişehir Osmangazi Üniv. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Ecz.Gökçen YAZ GÜZEY	Sorumlu Eczacı	Eskişehir Osmangazi Üniv. Tıp Fakültesi Sağlık, Uyg. ve Arş Hst. Eczanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Emre MUMCU	Diş Hekimliği	Eskişehir Osmangazi Üniv. Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Ted. Anabilim Dalı	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. Nazmiye ÖZENBAŞ BOYDAĞ	Hukuk	Anadolu Üniversitesi Hukuk Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Ahmet AKÇAY	Fizik Mühendisi	-Atabey Beton Ve Zemin Laboratuvarı Ltd. Şti. -Akçay Ltd. Şti.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Ayşe FERT DÖKMECİ	Avukat	Serbest Avukat	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Nihal DOĞAN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

Ek-2: Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Örneği

	ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ	Doküman Adı: KADB-F.23-R.00
		Yayın Tarihi: 18.04.2013
		Sayfa No: 50/68
		Onaylayan: Daire Başkanı

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu katıldığınız proje, bilimsel bir çalışma olup, araştırmanın adı “Profesyonel, Amatör Türk Sporcularda ve Sedanterlerde α -Aktinin-3 Kodon 577 ve Anjiyotensin-1 Dönüştürücü Enzim İnsersiyon/Delesyon Polimorfizminin Dağılımı” dır. Bu çalışmanın amacı, profesyonel, amatör Türk Sporcularda ve sedanterlerde genetik alt yapılarının spordaki performans olumlu katkısını moleküler yöntemlerle araştırılmasıdır. Moleküler genetik çalışma, 25 gönüllü profesyonel futbolcu, 25 gönüllü amatör futbolcu, 25 milli bilek güreşi sporcusu, 25 amatör bilek güreşi sporcusu, 25 milli vücut geliştirme sporcusu, 25 amatör vücut geliştirme sporcusu, 25 gönüllü milli sprinter, 25 amatör sprinter, 25 gönüllü milli dayanıklılık sporcusu, 25 amatör dayanıklılık sporcusu ve 50 gönüllü sedanterde uygulanacaktır. Her bir gönüllüden EDTA içeren tüplere 5”er mL kan alınacaktır. DNA izolasyonu, standart protokollere göre yapılacaktır.

Araştırmada yer alacak gönüllülerin toplam sayısı üç yüz'dür. Veri toplamadan önce çalışmaya katılabilmeniz için uzman aile hekimine muayene olmanız ve onay almanız gerekmektedir. Daha sonra çeşitli ölçümler (Boy uzunluğu, vücut ağırlığı, vücut yağ yüzdesi, bazal metabolik hız, dinlenik kan basıncı, arteriyel kan basıncı, bel çevresi ve kalça çevresi, maksimum oksijen tüketimi, anaerobik eşik, 30 ve 100 metre sprint) araştırmacılar eşliğinde yapılacaktır.

Bu araştırma ile ilgili olarak, yapılacak testlerde ve kan alımlarında koordinatörün belirttiği yönergelere uymak, ölçümlere belirtilen saatlerde uygun kıyafetle gelmek sizin sorumluluklarınızdır.

Bu araştırmada sizin için, test yaparken hafif düzeyde sakatlanma, kan alımında kan alınan kolda ağrı ve çok hafif düzeyde kanama söz konusu olabilir. Ancak, sizin için beklenen birinci yarar, ACE ve ACTN-3 genlerinizden genetik kapasitenizin ortaya çıkarılması, ikincil yararı ise ortaya çıkan genetik kapasitenize göre daha başarılı olabileceğiniz yetilerinize yönelik bireysel antrenman yapabilmemiz üçüncül yararı ise Marmara Bölgesi öncelikli olmak üzere ülkemizde genetik ve egzersiz bilimine katkı sağlamanızdır.

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun telafisi koordinatör Yrd. Doç. Dr. Raif Zileli tarafından yapılacaktır. Bir adet ambulans egzersizler sırasında acil durumlar için bekletilecektir. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size derhal bildirilecektir.

Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0 544 543 82 11 numaralı cep telefonundan Raif Zileli'ye başvurabilirsiniz. Çalışmalar Yrd. Doç. Dr. Raif ZİLELİ, Yrd. Doç. Dr. Onur EROĞLU tarafından yapılacaktır.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır. Ayrıca bu araştırma kapsamındaki kan tahlilleri ve kullanılan malzemeler Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Programı tarafından desteklenmektedir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz veya herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz. Bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararınıza engel duruma yol ağmayacaktır. Fakat alışma sũresince bu tip olumsuzluklarla karşılaşmamak ũmidi taşıtmaktayız. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da koordinatũr tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi verilerde gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tũm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya katılma onayı

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan ũnce gũnũllũye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sũzlu olarak dinledim. Aklıma gelen tũm soruları araştırcılara sordum, yazılı ve sũzlu olarak bana yapılan tũm açıklamaları ayrıntılıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gũzden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma koordinatũrũne yetki veriyor ve sũz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir baskı olmaksızın bũyũk bir gũnũllũlũk içerisinde kabul ediyor ve elde edilen biyolojik materyaller ũzerinde genetik araştırma yapılabilmesi için; “Profesyonel, Amatũr Tũrk Sporcularda ve Sedanterlerde α -Aktinin-3 Kodon 577 ve Anjiyotensin-1 Dũnũřtũrũcũ Enzim İnsersiyon/Delesyon Polimorfizminin Dağılımı” başlıklı çalışma kapsamında alınan biyolojik ũrneklerimin “İleride yapılması planlanan tũm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum”.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gũnũllũnũn,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Telefon:

Tarih ve imza:

Açıklamaları yapan araştımacının,

Adı-Soyadı: Yrd. Doç. Dr. Raif ZİLELİ

Gũrevi: Bilecik Şeyh Edebalı ũniversitesi – Beden Eğitimi ve Spor Bũlũm Başkanı

Adresi: Bilecik Şeyh Edebalı ũniversitesi Gũlũmbe Kampũsũ / BİLECİK

Telefon: 0 544 543 82 11

Tarih ve imza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş gũrevlisinin/Gũrũřme tanığının,

Adı-Soyadı:

Gũrevi:

Adresi:

Telefon:

Tarih ve imza:

Ek-3: Genel Sporcu Epikrizi**GENEL SPORCU EPİKRİZİ**

Proje Numarası:

İletişim Bilgisi: Tel:(05.....)..... E-Mail:.....

Kan Grubu:.....Rh

Adı soyadı:

Yaşı:

Vücut ağırlığı:.....kg

Boy uzunluğu:.....cm

Doğum yeri:

En uzun süre ikamet ettiği il:

Kurumu:

Branşı:

İlgili branşta spora başlama yaşı:

Epikriz Formu	EVET			HAYIR	
Günlük yapılan spor miktarı? (Gün ve saat belirtiniz)	Her gün; (....)Saat	Haftada (....)Gün (....)Saat	Ayda bir (....)Gün (....)Saat		
Ailenizde obezite problemi var mı?					
Ailenizde amatör veya profesyonel başka sporlarla ilgilenen kimse var mı?		Yakınlık derecesi nedir?	Branşı nedir?		
Sigara kullanıyor musunuz?		Günde kaç adet?			
Alkol kullanıyor musunuz?	Her gün	Haftada bir	Ayda bir	Bazen	
Beslenme şeklinizin yaptığınız spor dalına uygun olduğunu düşünüyor musunuz?					
Daha önce farklı spor branşlarında dereceniz var mı?			Branş;		

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Muhammed Ali NALBANT

Doğum Yeri ve Tarih : Siirt/11.09.1993



Eğitim Durumu

Lisans Eğitimi : Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi-Moleküler Biyoloji ve Genetik (30.06.2015)

Bildiği Yabancı Diller : İngilizce

Bilimsel Faaliyetleri :

- 1. Uluslararası Adli Biyoloji ve Genetik Kongresi, 27-28 Kasım 2014, Ankara
- The International IX. İÜGEN Molecular Biology and Genetics Students' Winter School, 24-26 Şubat 2012, İstanbul
- 4.Uluslararası Spor Bilimleri, Turizm ve Rekreasyon Öğrenci Kongresi “Orta Mesafe Atletlerde ACE (I/D) ve ACTN-3 R577X Polimorfizmlerinin Performansla İlişkisi” sözlü sunum, 21-23 Nisan 2017, Burdur
- 4.Uluslararası Balkan Spor Bilimleri Kongresi “Sprinterlerde ACE (I/D) ve ACTN-3 R577X Polimorfizmlerinin Performansla İlişkisi” sözlü sunum, 21-23 Mayıs 2017, Bursa

İş Deneyimi

Stajlar : İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi
Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Moleküler Tıp Ana Bilim Dalı (2013)

Projeler :

Projeyi Destekleyen Kurum: Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Koordinasyon Birimi/Proje No: 2015-02.BŞEÜ.13-01

Proje Yürütücüsü: Yrd. Doç. Dr. Raif ZİLELİ

Proje Başlığı: PROFESYONEL, AMATÖR TÜRK SPORCULARDA VE SEDANTERLERDE A-AKTİNİN-3 KODON 577 VE ANJİYOTENSİN-1 DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNSERSİYON/DELESYON POLİMORFİZMİNİN DAĞILIMI VE PERFORMANSLA İLİŞKİSİ

Projedeki Görev: Araştırmacı

Proje Süresi ve Yılı: 12 ay, 2016-2017

Çalıştığı Kurumlar: Bilecik Ada Ortak Sağlık ve Güvenlik Birimi/İş Sağlığı ve Güvenliği Uzmanı

İletişim:

Adres :Ertuğrul Gazi Mah. Stadyum Sok. No: 14 D:7

Bilecik/Merkez

Tel : 05432505606

E- posta Adresi : alinalbant93@gmail.com

Akademik Çalışmaları:

- AYDEMİR M., NALBANT M. A., ÇELEN M., GÜVENİR ÇELİK E., EROĞLU O., “Nükleer Faktör Kappa B-1 Geninde 94. Pozisyonda ATTG ve 561. Pozisyonda A/C Polimorfizminin Meme Kanseri Hastalarında Araştırılması” 22.Ulusal Biyoloji Öğrenci Kongresi 10-14 Ağustos 2015, Ankara
- ZİLELİ R., EROĞLU O., ÖZKAMÇI H., DİKER G., NALBANT M. A., KAYA H., ÇELEN M., VATANSEVER Ş., “Türk Bilek Güreşçilerde ACTN3 Geninin Sportif Performans Açısından Değerlendirilmesi.” 14. Uluslar Arası Spor Bilimleri Kongresi, 1-4 Kasım 2016, Belek-Antalya
- EROĞLU O., GÜVENİR ÇELİK E., ÇELEN M., KAYA H., NALBANT M. A.,^a KORKUT E., NIZAM N., “Investigation of Cytotoxic Effect of Doxorubicin, 5-Fluorouracil, Propranolol and Triple Combined Treatment in MCF-7 Breast Cancer Cell Line.” 4. International BAU Drug Design Congress, 13-15 October 2016, İstanbul-Turkey
- EROĞLU O., GÜVENİR ÇELİK E., KAYA H., ÇELEN M., NALBANT M.A., GÜNDEM G., USAÇ G., “Mda-Mb-231 Meme Kanseri Hücre Hattında Kafeik Asit Fenil Ester (Cape), Zebularin(Zeb) Ve Cape-Zeb Kombininin Apoptoz Yolağında Görevli Kaspaz-9 Ve Kaspaz-7 Ekspresyonları Üzerine Etkisinin İncelenmesi” 12. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi, 5-9 Ekim 2016, Çeşme-Antalya

- EROĞLU O., ZİLELLİ R., VATANSEVER Ő., NALBANT M.A., USAÇ G., **“Amatör Fitness Sporcularında ACE Geninin Görölme Sıklığı”** 4. Uluslararası Spor Bilimleri Turizm ve Rekreasyon Öğrencin Kongresi, 20-22 Nisan 2017, Burdur-Türkiye
- ZİLELİ R., EROĞLU O., VATANSEVER Ő., NALBANT M.A., DİKER G., ÖZKAMĐI H., **“Türk Bilek Güreşçilerde Ace Geninin Sportif Performans Açısından Değerlendirilmesi”** Uluslararası Balkan Spor Bilimleri Kongresi, 21 23 Mayıs 2017, Bursa-Türkiye