



MARMARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**TÜRK KAYAKLI KOŞUCULARDA PEROKSİZOM
PROLİFERATÖR-AKTİVE RESEPTÖR ALFA
(rs4253778) ve İNTERLÖKİN-6 (rs1800795)
POLİMORFİZİMLERİNİN FENOTİPİK
DEĞERLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

DERYA KAZANCI

DOKTORA TEZİ

Biyoloji Ana Bilim Dalı

Biyoloji Programı

Danışman

Prof. Dr. Korkut ULUCAN

İSTANBUL, 2023



MARMARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**TÜRK KAYAKLI KOŞUCULARDA PEROKSİZOM
PROLİFERATÖR-AKTİVE RESEPTÖR ALFA
(rs4253778) ve İNTERLÖKİN-6 (rs1800795)
POLİMORFİZİMLERİNİN FENOTİPİK
DEĞERLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

DERYA KAZANCI
(720122981)

DOKTORA TEZİ
Biyoloji Ana Bilim Dalı
Biyoloji Programı

Danışman
Prof. Dr. Korkut ULUCAN

İSTANBUL, 2023

TEŞEKKÜR

Destegini her zaman hissettiğim, gönlümdeki yeri çok ayrı olan değerli danışman hocam Prof. Dr. Korkut ULUCAN’a sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Ayrıca üzerimde emeği olan tüm hocalarıma, yanımda yeralan tüm arkadaşlarıma ve canım aileme bana olan katkılarından dolayı çok teşekkür ediyorum ve en derin sevgi ve saygılarımı sunuyorum.

Herkese bilimin ışığında bir yaşam diliyorum.

Ağustos, 2023

Derya KAZANCI

FEN-C-DRP-101018-0535 proje numaralı “Türk Kayaklı Koşucularda Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptör alfa (rs4253778) ve İnterlökin -6 (rs1800795) Polimorfizmlerinin Fenotipik Değerleri ile Karşılaştırılması” başlıklı doktora tezi BAPKO tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

SAYFA

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	v
SUMMARY	vi
YENİLİK BEYANI	vii
SEMBOLLER.....	viii
KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
TABLO LİSTESİ.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. İnsan genom projesinden spor genetiğine	2
1.1.2. Spor genetiği ve atletik performans genleri	3
1.1.3. Atletik performans genlerinin etkili olduğu biyolojik mekanizmalar.....	7
1.1.3.1. Hücresel solunum	7
1.1.3.2. Kas sistemi	9
1.1.3.3. Kasların çalışma mekanizması.....	12
1.1.3.4. Miyokinler	12
1.1.3.5. Reseptörler	13
1.1.3.6. Hormonlar	14
1.1.3.7. Kalp - damar anatomisi.....	14
1.1.4. Atletik performans genlerinin dayanıklılık ve güç özelliklerine etkisi ,	15
1.1.5. Dayanıklılık performansı gerektiren kayaklı koşu sporu	17
1.1.6. Kayaklı koşu ile olası ilişkili iki molekül: IL6 ve PPARA	18
1.1.6.1. IL6 molekülü.....	18
1.1.6.2. PPAR molekülleri	23
1.1.7. IL6 ve PPARA moleküllerinin etkileşimi ve dayanıklılığa etkisi	27
2. MATERYAL VE METOD	28
2.1. Materyal.....	28
2.1.1. Kullanılan aletler	28
2.1.2. Kullanılan kitler.....	28

2.1.3.	Kullanılan primerlerin dizi sekansı	28
2.1.4.	Kullanılan bilgisayar programları	29
2.2.	Metod.....	29
2.2.1.	Çalışma gruplarının belirlenmesi	29
2.2.2.	Genotipleme	30
2.2.2.1.	Periferik kan eldesi	30
2.2.2.2.	Kandan DNA izolasyonu	31
2.2.2.3.	DNA miktarının ölçülmesi.....	32
2.2.2.4.	Real-Time PCR.....	32
2.2.2.5.	DNA genotiplemesi	33
2.2.3.	Fenotipleme	38
2.2.4.	İstatistiksel analiz ve kullanılan istatistiksel programlar.....	38
3.	BULGULAR ve TARTIŞMA	39
3.1.	Bulgular	39
3.1.1.	Sedanter ve kayaklı koşucu gruplarının fenotipik/genotipik verileri ve bulguları.....	39
3.1.1.1.	Sedanter ve kayaklı koşucu gruplarının fenotipik ve genotipik verileri.....	39
3.1.1.2.	Sedanter ve kayaklı koşucu gruplarındaki <i>IL</i> rs1800795 ve <i>PPARA</i> rs4253778 polimorfizmleri dağılımı bulguları	44
3.1.1.3.	Kayaklı koşucu fenotipik verileri ile genotipik verilerinin ilişkilendirilmesi	47
3.1.2.	Kayaklı koşucularda <i>IL6</i> rs1800795 polimorfizmi dağılımı bulguları .	48
3.1.2.1.	Kayaklı koşucu gruplarının <i>IL6</i> rs1800795 polimorfizmi genotip ve allel gen dağılımları	48
3.1.2.2.	Kayaklı koşucu gruplarındaki <i>IL6</i> rs1800795 polimorfizmi genotiplerinin 1km-KKSO ve “1km-KKSO farkı” değerleri .	49
3.1.2.3.	Kayaklı koşucu gruplarının alt-grupları arasındaki <i>IL6</i> rs1800795 polimorfizmi genotip dağılımı	51
3.1.2.4.	Kayaklı koşucu gruplarının alt-grupları arasındaki <i>IL6</i> rs1800795 polimorfizmi allel gen dağılımı	52
3.1.3.	Kayaklı koşucu gruplarındaki <i>PPARA</i> rs4253778 polimorfizmi dağılımı bulguları	53
3.1.3.1.	Kayaklı koşucu gruplarındaki <i>PPARA</i> rs 4253778 polimorfizmi genotip ve allel gen dağılımları	53
3.1.3.2.	<i>PPARA</i> rs 4253778 polimorfizmi genotiplerinin 1km-KKSO ve “1km-KKSO farkı” değerleri	54

3.1.3.3. Kayaklı koşucu gruplarının alt-grupları arasındaki <i>PPARA</i> rs4253778 polimorfizmi genotip dağılımı	56
3.1.3.4. Kayaklı koşucu gruplarının alt-grupları arasındaki <i>PPARA</i> rs4253778 polimorfizmi allel gen dağılımı	57
3.1.4. Kayaklı koşucu gruplarındaki <i>IL6</i> rs1800795, <i>PPARA</i> rs4253778 ve “ <i>IL6</i> rs1800795/ <i>PPARA</i> rs4253778” polimorfizmleri dağılımı bulguları.....	58
3.1.4.1. Kayaklı koşucu gruplarındaki <i>IL6</i> rs1800795, <i>PPARA</i> rs4253778 ve <i>IL6</i> rs1800795/ <i>PPARA</i> rs4253778 polimorfizmleri dağılım oranları	58
3.1.4.2. Kayaklı koşucu gruplarının <i>IL6</i> rs1800795, <i>PPARA</i> rs4253778 ve “ <i>IL6</i> rs1800795/ <i>PPARA</i> rs4253778” polimorfizmleri varyasyonlarının 1km-KKSO ve “1km-KKSO farkı” değerleri	61
3.1.4.3. Kayaklı koşucu gruplarının alt-grupları arasındaki <i>IL6</i> rs1800795, <i>PPARA</i> rs4253778 ve “ <i>IL6</i> rs1800795/ <i>PPARA</i> rs4253778” polimorfizmleri varyasyonlarının genotip dağılımları	65
3.1.5. Kayaklı koşucu gruplarındaki <i>IL6</i> rs1800795 ve <i>PPARA</i> rs4253778 polimorfizmleri arasındaki olası baskılanmanın yönünü tahmin bulguları.....	67
3.1.6. Bulguların özeti	70
3.2. Tartışma.....	75
3.2.1. <i>IL6</i> molekülü ve <i>IL6</i> rs18007959 polimorfizminin atletik performans üzerine etkileri ile ilgili literatürel bilginin bu tez çalışmasının bulguları ile karşılaştırılması	75
3.2.2. <i>PPARA</i> molekülü ve <i>PPARA</i> rs4253778 polimorfizminin atletik performans üzerine etkileri ile ilgili literatürel bilginin bu tez çalışmasının bulguları ile karşılaştırılması	84
3.2.3. “ <i>IL6</i> rs1800795/ <i>PPARA</i> 4253778” polimorfizmleri kombinatif genotiplerinin atletik performans üzerine olası etkileri.....	88
4. SONUÇ	95
KAYNAKLAR.....	99
ÖZGEÇMİŞ	

ÖZET

TÜRK KAYAKLI KOŞUCULARDA PEROKSİZOM PROLİFERATÖR-AKTİVE RESEPTÖR ALFA (rs4253778) ve İNTERLÖKİN-6 (rs1800795) POLİMORFİZİMLERİNİN FENOTİPİK DEĞERLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI

İnterlökin-6 (*IL6*) ve peroksizom proliferatör aktive reseptör-alfa (*PPARA*)'nın ürünleri olan proteinler enerji (şeker/yağ) ve inflamasyon oluşumu (pro/anti-inflamatuvar) metabolizmaları üzerinde etkili olan moleküllerdir. Bu çalışmanın amacı, sedanterlerde ve milli kayaklı koşularda *IL6* ve *PPARA* genleri üzerindeki fonksiyonel rs1800795 ve rs4253778 polimorfizmlerinin dağılımlarının karşılaştırılması ve ardından sporcu genotiplerinin 1km-koşu sürelerinin araştırılması sonucu dayanıklılık performansı için olası “süre/oran avantajlı” genotip varyasyonlarının belirlenmesidir. Çalışmada 50 sedanter, 30 milli kayaklı koşucu yer almıştır. Örneklerden DNA izolasyonu yapıldıktan sonra genotiplerler real-time PCR metodu ile gerçekleştirilmiştir.

Kayaklı koşucularda, *PPARA* rs4253778 polimorfizminde süre ve oran avantajlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar elde edilememiştir. *IL6* rs1800795 polimorfizminde ise sadece erkek kayaklı koşucu grubundaki GC genotipinde, süre ve oran avantajlarında anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır (sırasıyla $p=0.009$, $p=0.055$). Ayrıca aynı grubun hızlı alt-grubunda *IL6* rs1800795 G ve C allelleri arasındaki oranın, yavaş alt-gruba göre birbirine daha yakın olduğu belirlenmiştir ($p=0.0398$).

Kombinatif genotipler de ise yine sadece erkek kayaklı koşucu grubunda “*IL6* rs1800795 GC/ *PPARA* rs4253778 GG” varyasyonunda, süre ve oran avantajında (sırasıyla $p=0.015$, $p=0.0105$) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Bu varyasyon dayanıklılık fenotipi için erkeklerde ideal genotip kombinasyonu olabilir. Hipotetik olarak, “bu kombinasyonda yer alan *IL6* rs1800795 GC’nin glikolitik yolu zayıflatırabilir, *PPARA* rs4253778 GG’nin ise oksidatif yolu güçlendirebilir olduğu” ve “bahsi geçen polimorfizmlerinin cinsiyet faktöründen etkilenebilir olduğu” söylenebilir.

Ayrıca ortak çalışma alanında görev alan bu polimorfizmler birbiriyle etkileşiyor (hatta *IL6*, *PPARA* genini baskılayarak haplogrup oluşturuyor) olabilir ($p=0.0256$). Bu çalışmada yer alan çalışma grubundaki sporcu sayısı araştırmanın kısıtını oluşturmuştur. Konu ile ilgili daha fazla araştırmaya ve meta-analizlere ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: *IL6*, *PPARA*, kayaklı koşu, dayanıklılık, atletik performans, spor genetiği

SUMMARY

COMPARISON OF PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR ALFA (rs4253778) AND INTERLEUKIN -6 (rs1800795) POLYMORPHISM WITH PHENOTYPIC VALUES IN TURKISH CROSS-COUNTRY SKIING ATHLETES

Interleukin-6 (IL6) and peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPARA) proteins are molecules that are effective on energy (sugar/fat) and inflammation (pro/anti-inflammatory) metabolism. The aim of this study was to compare the distribution of functional rs1800795 and rs4253778 polymorphisms on *IL6* and *PPARA* genes in sedentary and national cross-country skiing athletes and then to determine possible "time/rate advantageous" genotype variations for endurance performance by investigating the 1km-run times of athlete genotypes. The study included 50 sedentary and 30 national cross-country skiing athletes. After DNA isolation from the samples, genotyping was performed by real-time PCR method.

In the *PPARA* rs4253778 polymorphism, no statistically significant differences were found in time and rate advantages in skiing runners. In *IL6* rs1800795 polymorphism, a significant statistical difference was found only in the GC genotype in the male skiing runner group in time and rate advantages ($p=0.009$, $p=0.055$, respectively). In addition, the ratio between *IL6* 1800795 G and C alleles in the fast sub-group of the same group was found to be closer to each other than in the slow sub-group ($p=0.0398$).

In the combined genotypes, statistically significant differences were found only in the "*IL6* rs1800795 GC/ *PPARA* rs4253778 GG" variation in time and rate advantage ($p=0.015$, $p=0.0105$, respectively) in the male skiing runner group. This variation may be the ideal genotype combination for endurance phenotype in males. Hypothetically, it can be said that "*IL6* rs1800795 GC in this combination may weaken the glycolytic pathway and *PPARA* rs4253778 GG may strengthen the oxidative pathway" and "these polymorphisms may be affected by sex factor".

In addition, these polymorphisms in the common study area may interact with each other (even *IL6* suppresses *PPARA* gene and forms a haplogroup) ($p=0.0256$). The limitation of this study was the number of athletes in the study group. Further research and meta-analyses on the subject are needed.

Keywords: *IL6*, *PPARA*, cross-country skiing, endurance, athletic performance, sport genetic

YENİLİK BEYANI

“Milli Kayaklı Koşucularda Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptör alfa (rs4253778) ve İnterlökin -6 (rs1800795) Polimorfizmlerinin Fenotipik Değerleri ile Karşılaştırılması”

Milli takım seviyesinde Türkiye’yi temsil eden kayaklı koşucularda yapılan bu çalışmada, profesyonel kayaklı koşucularının sportif performanslarına (fenotiplerine) etki eden *IL6* rs1800795 ve *PPARA* rs4253778 polimorfizmlerine ait gen/genotip varyasyon dağılımları araştırılmıştır.

Çalışma grubunun *IL6* rs1800795 ve *PPARA* 4253778 polimorfizmlerine ait allel gen ve genotip dağılımları real-time PCR yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Bu çalışma Türk kayaklı-köşü branşında ilgili polimorfizmler ile sporcuların hız sürelerinin kategorik ve sayısal olarak kıyaslandığı ilk çalışmadır. Bahsi geçen polimorfizmlerin ortak biyokimyasal metabolizmaya sahip olmalarından dolayı yeni bir haplogrup oluşturabileceği ihtimali de bu çalışmada ele alınmıştır. Olası haplogrupların oluşmasında etkili olmuş, olası evrimsel teori de tezin tartışma ve sonuç kısmında hipotetik olarak ifade edilmiştir. Bir diğer yeni söylem ise bu olası haplogrupların testosteron ile ilişkisi üzerindedir ancak bu söylem çalışmanın kısıtlarından dolayı oldukça spekülâtiftir. Bununla birlikte bu çalışmanın gelecekte yapılacak olan araştırmalara fikirsel olarak katkı sunacağı ve elde edilmiş bulguların da gelecekte yapılacak meta-analiz çalışmalarına dahil edilebileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda elde edilen sonuçların gelecekteki biyoistatistik analizlerinde kullanılmasıyla, sporcuların genetik yatkınlıklarını anlamak ve antrenman stratejilerini optimize etmek için daha fazla bilgi sağlanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, bu çalışmanın, sporcuların yeteneklerini geliştirmek ve milli seviyede başarılı sporcular yetiştirmek amacıyla yapılacak danışmanlık hizmetlerinin önemli bir parçasını oluşturabileceği düşünülmektedir.

SEMBOLLER

bp	: Baz çifti
C	: Sitozin
CO₂	: Karbodioksit
G	: Guanin
km	: Kilometre
MgCl₂	: Magnezyum klorür
nm	: Nanometre
sn	: Saniye
°C	: Santigrat derece
T	: Timin
χ²	: Ki kare
%	: Yüzde

KISALTMALAR

ADP	: Adenozin difosfat
ATP	: Adenozin trifosfat
dH₂O	: Distile su
DNA	: Deoksiribonukleikasit
FT	: Hızlı kasılan (tip II) kas lifleri
IL6	: İnterlökin 6 molekülü
IL6	: İnterlökin geni
PPARA	: Peroksizom proliferatör aktive-resepör alfa geni
PPARA	: Peroksizom proliferatör aktive-resepör alfa molekülü
PZR/PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
p	: Bir olayın tesadüfîlik olasılığı
qPZR	: Kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu
SNP	: Tek nukleotid polimorfizmi
s	: Saniye
ST	: Yavaş kasılan (tip I kas) lifleri
T_m	: Erime sıcaklığı
1 km-KKSO	: 1 km kayaklı koşu süre ortalaması (kayaklı koşu sporcularının 1km’lik mesafeyi klasik ve serbest stilde koşma sürelerinin ortalama değeri)

ŞEKİL LİSTESİ

	SAYFA
Şekil 1.1. Atletik performansa etki eden genler I	5
Şekil 1.2. Atletik performansa etki eden genler II	5
Şekil 1.3. Atletik performansa etki eden genler III.....	6
Şekil 1.4. Atletik performansa etki eden genler.....	6
Şekil 1.5. Çizgili kas yapısı.....	11
Şekil 1.6. IL6 molekülünün görevleri	19
Şekil 1.8. Egzersiz anı ve sonrasında IL6 salınımı	21
Şekil 1.9. IL6 molekülünün egzersiz anında salınımı.....	22
Şekil 1.10. PPAR nükleer reseptörlerinin diğer reseptör çeşitleri ile karşılaştırması	23
Şekil 1.11. PPAR reseptör çeşitleri ve etkili oldukları mekanizmalar.....	24
Şekil 1.12. PPARA molekülünün etkili olduğu metabolik reaksiyonlar	25
Şekil 2.1. IL6 rs1800795 polimorfizmi GG genotipi.....	34
Şekil 2.2. IL6 rs1800795 polimorfizmi GC genoti.	34
Şekil 2.3. IL6 rs1800795 polimorfizmi CC genotipi.	35
Şekil 2.4. IL6 rs1800795 polimorfizmi genotip dağılım örüntüsü.	35
Şekil 2.5. PPARA rs4253778 polimorfizmi GG genotipi.	36
Şekil 2.6. PPARA rs4253778 polimorfizmi GC genotipi.	36
Şekil 2.7. PPARA rs4253778 polimorfizmi CC genotipi.....	37
Şekil 2.8. PPARA rs4253778 polimorfizmi genotip dağılım örüntüsü.	37
Şekil 2.1. IL6 rs1800795 polimorfizmi GG genotipi.....	34
Şekil 2.2. IL6 rs1800795 polimorfizmi GC genoti.	34
Şekil 2.3. IL6 rs1800795 polimorfizmi CC genotipi.	35
Şekil 2.4. IL6 rs1800795 polimorfizmi genotip dağılım örüntüsü.	35
Şekil 2.5. PPARA rs4253778 polimorfizmi GG genotipi.	36
Şekil 2.6. PPARA rs4253778 polimorfizmi GC genotipi.	36
Şekil 2.7. PPARA rs4253778 polimorfizmi CC genotipi.....	37
Şekil 2.8. PPARA rs4253778 polimorfizmi genotip dağılım örüntüsü.	37

TABLO LİSTESİ

SAYFA

Tablo 1.1.	Genlerin etkili olduğu fenotipik özellikleri ve etki derecelerini gösteren tablo	4
Tablo 1.2.	Çizgili kaslarda ATP üretim sistemlerinin karşılaştırılmasını gösteren tablo.....	9
Tablo 1.3.	Pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinler.....	13
Tablo 1.4.	Dayanıklılık ve güç performansına etkili genleri örnekleyen tablo.....	16
Tablo 1.5.	Atletik performansa etki eden bazı genler ve metabolik sınıfları.....	17
Tablo 2.1.	IL6 rs1800795 polimorfizmi için primer dizisi.....	29
Tablo 2.2.	Real-Time PCR için <i>PPARA</i> polimorfizminin rs4253778 polimorfizmi için primer dizisi.....	29
Tablo 2.3.	Real-time PCR protokolü reaktant içeriklerini gösteren tablo.....	32
Tablo 3.1.	Kontrol ve çalışma grupları arasındaki kadın ve erkek birey sayısı dağılımını gösteren tablo.....	39
Tablo 3.2.	Kadın sedanterlerin fenotipik ve genotipik özelliklerini gösteren tablo. ..	40
Tablo 3.3.	Erkek sedanterlerin fenotipik ve genotipik özelliklerini gösteren tablo. .	41
Tablo 3.4.	Kadın kayaklı koşucu grubunun fenotipik ve genotipik özelliklerini listeleyen tablo.....	42
Tablo 3.5.	Erkek kayaklı koşucu grubunun fenotipik ve genotipik özelliklerini listeleyen tablo.....	43
Tablo 3.6.	Kontrol ve çalışma gruplarındaki <i>IL</i> rs1800795 ve <i>PPARA</i> rs4253778 polimorfizmleri dağılımını gösteren tablo.....	44
Tablo 3.7.	<i>IL6</i> rs1800795 polimorfizmi genotip ve allel dağılımını, kadın ve erkek gruplarında gösteren tablo.....	45
Tablo 3.8.	<i>PPARA</i> rs4253778 polimorfizmi genotip ve allel dağılımını kadın ve erkek gruplarında gösteren tablo.....	46
Tablo 3.9.	Kayaklı koşucu gruplarının fenotipik özelliklerini gösteren özet tablosu.	47
Tablo 3.10.	Kayaklı koşucu gruplarındaki <i>IL6</i> rs1800795 polimorfizmi genotip dağılımlarını gösteren tablo.....	48
Tablo 3.11.	Kayaklı koşucu gruplarındaki <i>IL6</i> rs1800795 polimorfizmi allel dağılımlarını gösteren tablo.....	49
Tablo 3.12.	Kayaklı koşucu gruplarındaki <i>IL6</i> rs1800795 polimorfizmi genotiplerinin 1km-KKSO değerlerini gösteren tablo (s).	49
Tablo 3.13.	Kayaklı koşucu gruplarındaki <i>IL6</i> rs 1800795 polimorfizmi genotiplerinin “1km-KKSO farkı” değerlerini gösteren tablo.....	50

Tablo 3.14. Kayaklı koşucu gruplarının alt-grupları arasındaki <i>IL6</i> rs1800795 polimorfizmi genotip dağılımını gösteren tablo.....	51
Tablo 3.15. Kayaklı koşucu gruplarının alt-grupları arasındaki <i>IL6</i> rs1800795 polimorfizmi allel dağılımını gösteren tablo.....	52
Tablo 3.16. Kayaklı koşucu gruplarındaki <i>PPARA</i> rs 4253778 polimorfizmi genotip dağılımını gösteren tablo.....	53
Tablo 3.17. Kayaklı koşucu gruplarındaki <i>PPARA</i> rs 4253778 polimorfizmi allel dağılımını gösteren tablo.....	54
Tablo 3.18. Kayaklı-köşucu gruplarındaki <i>PPARA</i> rs4253778 polimorfizmi genotiplerinin 1 km-KKSO değerlerini (s) gösteren tablo.	54
Tablo 3.19. Kayaklı koşucu gruplarındaki <i>PPARA</i> rs 4253778 polimorfizmi genotiplerinin 1km-KKSO farklarını(s) gösteren tablo.	55
Tablo 3.20. Kayaklı koşucu gruplarının alt-gruplar arasındaki <i>PPARA</i> rs4253778 polimorfizmi genotip dağılımını gösteren tablo.....	56
Tablo 3.21. Kayaklı koşucuların alt-grupları arasındaki <i>PPARA</i> rs 4253778 polimorfizmi allel gen dağılımını gösteren tablo.	57
Tablo 3.22. Kayaklı koşucu gruplarındaki <i>IL6</i> rs1800795 ve <i>PPARA</i> rs4253778 polimorfizmleri genotip dağılımlarını gösteren tablo.	58
Tablo 3.23. Kayaklı koşucu gruplarının “ <i>IL6</i> rs1800795/ <i>PPARA</i> rs4253778” ve “ <i>PPARA</i> rs4253778/ <i>IL6</i> rs1800795” polimorfizmleri genotip kombinasyonları dağılımları.	59
Tablo 3.24. Kayaklı koşucu gruplarının <i>IL6</i> rs1800795 ve <i>PPARA</i> rs4253778 polimorfizmi allel gen dağılımlarını gösteren tablo.....	60
Tablo 3.25. Kadın kayaklı koşucu grubundaki <i>IL6</i> rs1800795 ve <i>PPARA</i> rs4253778 polimorfizmleri genotiplerinin 1km-KKSO ve “1km-KKSO farkı” değerlerini gösteren tablo.	61
Tablo 3.26. Kadın kayaklı köşu grubundaki “ <i>IL6</i> rs1800795/ <i>PPARA</i> rs4253778” polimorfizmleri kombinatif genotiplerinin 1km-KKSO ve “1km-KKSO farkı” değerlerini gösteren tablo.....	62
Tablo 3.27. Erkek kayaklı koşuculardaki <i>IL6</i> rs1800795 ve <i>PPARA</i> rs4253778 polimorfizmleri genotiplerinin 1km-KKSO ve “1km-KKSO farkı” değerlerini gösteren tablo.	63
Tablo 3.28. Erkek kayaklı koşuculardaki “ <i>IL6</i> rs1800795/ <i>PPARA</i> rs4253778” polimorfizmleri genotiplerinin 1km-KKSO ve “1km-KKSO farkı” değerlerini gösteren tablo.	64
Tablo 3.29. Kadın kayaklı koşucuların hızlı ve yavaş alt-grupları arasındaki <i>IL6</i> rs1800795, <i>PPARA</i> rs4253778 ve “ <i>IL6</i> rs1800795/ <i>PPARA</i> rs4253778” polimorfizmi genotip/genotip kombinasyonları dağılımını gösteren tablo.....	65

Tablo 3.30. Erkek kayaklı koşucularının hızlı ve yavaş alt-grupları arasındaki <i>IL6</i> rs1800795, <i>PPARA</i> rs4253778 ve “ <i>IL6</i> rs1800795/ <i>PPARA</i> rs4253778” polimorfizmi genotip/genotip kombinasyonları dağılımını gösteren tablo.....	66
Tablo 3.31. Kadın Kayaklı koşucu gruplarındaki <i>IL6</i> rs1800795 ve <i>PPARA</i> rs4253778 polimorfizimleri arasındaki “olası etkileşimin tahmini” bulgularını gösteren tablo.....	68
Tablo 3.32. Erkek Kayaklı koşucu gruplarındaki <i>IL6</i> rs1800795 ve <i>PPARA</i> rs4253778 polimorfizimleri arasındaki “olası etkileşimin tahmini” bulgularını gösteren tablo.....	69
Tablo 3.33. Kayaklı koşucu gruplarındaki süre (s) ve oran (%) avantajlı <i>IL6</i> rs1800795 genotiplerini gösteren tablo.	70
Tablo 3.34. Kayaklı koşucu gruplarındaki süre (s) ve oran (%) avantajlı <i>PPARA</i> rs4253778 genotiplerini gösteren tablo.	70
Tablo 3.35. Kayaklı koşucu gruplarındaki süre (s) ve oran (%) avantajlı <i>IL6</i> rs1800795/ <i>PPARA</i> rs4253778 polimorfizimleri kombinatif genotiplerini gösteren tablo..	72
Tablo 3.36. Kayaklı koşucu gruplarındaki oran avantajı olan <i>IL6</i> rs1800795 ve <i>PPARA</i> rs4253778 allellerini gösteren tablo.....	72
Tablo 3.37. Kayaklı koşucu gruplarındaki <i>IL6</i> rs1800795 polimorfizminin <i>PPARA</i> rs4253778 polimorfizmini baskılıyor olabileceğini gösteren istatistiksel olarak anlamlı farka sahip verileri gösteren tablo.	74

1. GİRİŞ

İnsan genom projesinin bir uzantısı olarak spor genetiği gibi birçok alt-genetik disiplin oluşmuştur. Atletik performansı etkileyen genleri ve polimorfizmleri belirlemek spor genetiğinin temel amaçları arasındadır. Spor genetiği ile ilgili yapılan çalışmalar bireylerin genetik yapılarına bağlı olarak ortaya çıkan anatomik ve fizyolojik özelliklerine uygun spor dallarına yönlendirilmelerine ve uygun antrenman koşullarının belirlenmesine ışık tutacaktır.

Bu çalışmanın amacı atletik performansa etki eden İnterlökin-6 (*IL6*) rs1800795 ve Peroksizom proliferatör aktive reseptör-alfa (*PPARA*) rs4253778 polimorfizmlerinin sedanterler ve Türk Kayaklı Koşuculardaki dağılımlarının ortaya çıkarılması ve bu polimorfizmlere ait genetik varyasyonların koşu hızı üzerine olan etkisinin araştırılmasıdır. (Bu tez araştırmasında kontrol olarak kadın ve erkek olmak üzere iki sedanter grup, çalışma olarak da kadın ve erkek olmak üzere iki kayaklı koşucu grubu kullanılmıştır).

Çalışmanın amacı doğrultusunda kadın ve erkek olmak üzere iki kayaklı koşucu grubunun ve bu gruplardaki genotip varyasyonlarının 1 kilometre kayaklı koşu süre ortalama (1km-KKSO) değerleri (s cinsinden) hesaplanmıştır. Kayaklı koşucuların genetik varyasyonları ile koşu süreleri arasındaki ilişki Tek örneklem T-testi ile analiz edilerek araştırılmıştır. Her bir kayaklı koşucu grubu kendi 1km-KKSO değerine göre hızlı ve yavaş olmak üzere ikiye alt-gruba ayrılmış ve *IL6* rs1800795 ve *PPARA* rs4253778 polimorfizmleri genetik varyasyonlarının bu alt-gruplar arasındaki dağılımları, Ki-kare Fisher's testi ile de analiz edilerek araştırılmıştır. Araştırma kayaklı koşucularda koşu süreleri ile genotip dağılımları arasındaki ilişkiyi inceleyen Türkiye'deki ilk çalışmadır. Amacı dayanıklılık odaklı bir spor dalı olan kayaklı koşu sporu için ideal genotiplerin belirlenmesidir.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. İnsan genom projesinden spor genetiğine

İnsan genom projesi Ekim 1990 yılında Amerika Enerji Kurumu ve Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün ortak çalışması olarak başlatılmış ve 2003 yılında resmi olarak sonlandırılmıştır. İnsan genom projesi sonuçlarına göre, haploid genomun yaklaşık 3 milyar baz çifti içerdiği ve birçok genin dikey kalıtım ile bakterilerden köken aldığı ortaya çıkarılmıştır. İnsan genomunun yaklaşık %2'si oranında gen şifrelediği ve bu genlerin yaklaşık 25 bin protein şifresi içerdiği, bununla birlikte birçok genin birden fazla protein şifreleyebilir olduğu, bu sebeple de 100 bin kadar protein oluşturulabildiği elde edinilen diğer önemli bilgiler arasındadır (Arı, 2015; Gonzana-Jauregui, 2012). Bireylerin genomlarının %99.9'unun aynı olduğu ve ortaya çıkan % 0.1'lik farkın gen polimorfizmlerine yol açtığı tespit edilmiştir.

Polimorfizm, bir topluluğun genetik yapısındaki varyasyonlar olarak tanımlanır (Alikasifoğlu, 2006). Bir gen lokusunun polimorfik olarak isimlendirilebilmesi için iki veya daha fazla sayıda allel çeşitliliği göstermesi gerekmektedir. Herhangi bir gendeki bir mutasyonun o popülasyondaki sıklığının %1'in üzerine çıkması durumunda bu genetik farklılık bir polimorfizm olarak kabul edilmektedir (Dib, 1996).

Genetik haritalama çalışmalarında polimorfizmler genetik birer belirteç olarak kullanılmaktadır. Genetik haritalama genoma ait gen veya gen-dışı dizilerin kromozomlar üzerindeki yerlerinin moleküler yöntemler kullanılarak gösterilmesidir. Bu haritaların oluşturulmasında sıklıkla kullanılan genetik belirteçlerin arasında tek nükleotit polimorfizm (SNP)'leri bulunur.

SNP, belirli bir popülasyondaki oranı %1'den büyük olan ve herhangi bir hastalık ile direkt bağlantısı bulunmayan DNA dizisi varyasyonlarını ifade eder; diğer bir ifade ile popülasyonda görülen tek nükleotit farklılıklarına dayalı polimorfizmlerdir. İnsan genom projesi sonuçlarına göre SNP'lerin genomun herhangi bir yerinde olabileceği bilinmektedir. SNP'ler nedeni ile virüslere, hastalıklara, ilaçlara, toksinlere farklı cevaplar verilebileceği; yüz yapısı, boy uzunluğu, beyin gelişimi, kas gelişimi, atletik performans gibi özelliklerin farklı olabileceği ortaya çıkarılmıştır (Arı, 2014).

Proje sonucunda insan genomu haploit haritası (HapMap) gen dizileri elde edilmiş olsa da bütün genlerin fonksiyonları ve genler arası etkileşimler halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Bundan dolayı da insanın genetik haritasına dair bilgiler her geçen gün yapılan polimorfizm vb çalışmalar ile genişletilmeye devam etmektedir (<https://www.genome.gov/human-genome-project>).

1.1.2. Spor genetiği ve atletik performans genleri

İnsan genom projesinin bir uzantısı olarak onkogenetik, farmakogenetik, nutrigenetik ve spor genetiği gibi birçok alt-genetik disiplini oluşmuştur. Bu alt-disiplinlerden olan spor genetiğinin en temel amacı insanlarda atletik performansa etki eden genetik polimorfizmlerin belirlenmesidir. Bu amaçla yapılan ilk çalışmalar 2000’li yılların başlarına dayanmaktadır (Alvarez ve ark, 2000). Bu amaçla belirlenen genlerin başarılı sporculardaki polimorfizm dağılımlarının incelenmesinde en temel kullanılan yöntemler arasında SNP’lerin belirlenmesi yer almaktadır.

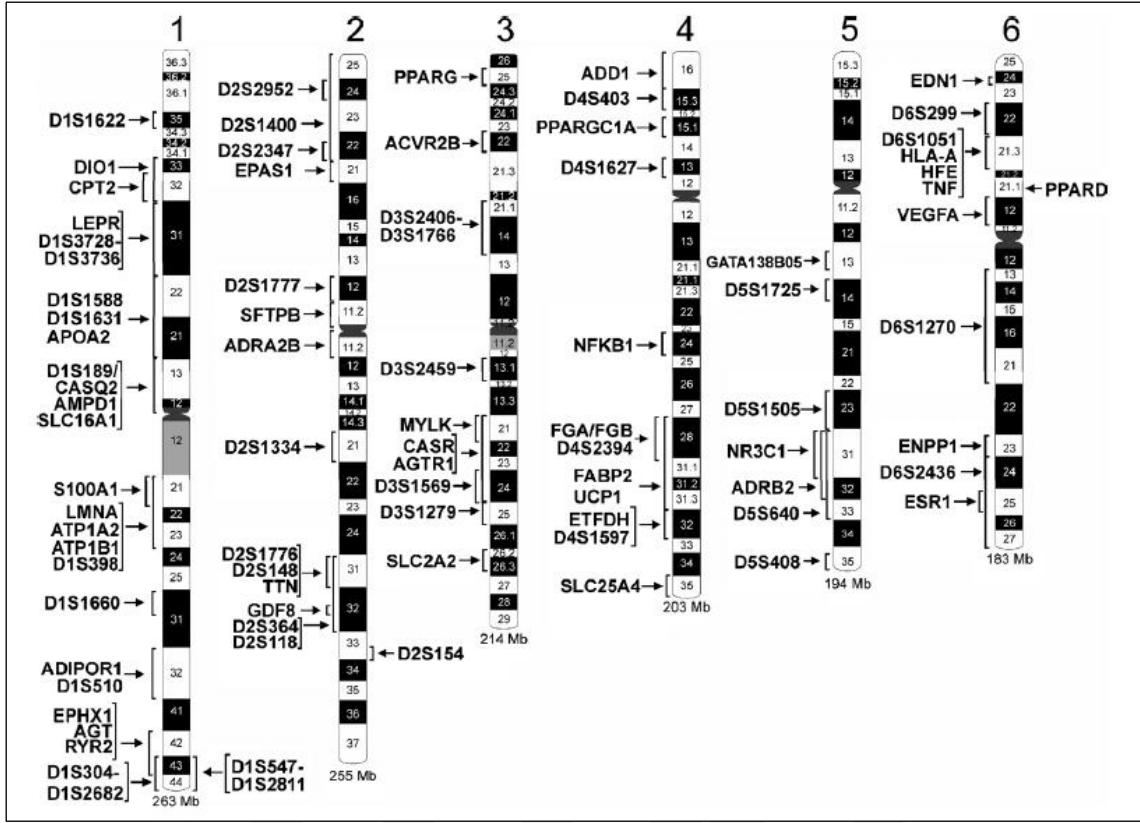
Atletik performans, sporcunun aktivite esnasında sergilediği fiziksel ve mental performanslarının toplamı olarak tanımlanmaktadır. Atletik performans hem çevre koşullarından (epigenetik) hem de genetik faktörlerden (poligenetik) etkilenmektedir. Bu etkileşimlerin oranları, genetik çalışmaların konusunu oluşturmaktadır. Sportif faaliyete katılan tek yumurta ikizleri ile yapılan bir çalışma sonucuna göre sporcu performansında kalıtsal faktörlerin % 66, çevresel faktörlerin ise % 34 oranında etkili olduğu bildirilmiştir (De Moor ve ark, 2007). Kas kuvveti olarak tanımlanabilen patlayıcı güç özelliğinin %30-80 oranında genetik faktörlerden etkilendiğini gösteren çalışmalar literatürde bulunmaktadır. Kardiyak kütleinin, anaerobik güç ve kapasitesinin % 30-90, max O₂ alımının ise % 40-70 oranında genetik faktörlerden etkilendiğini bildiren çeşitli araştırmalar da bulunmaktadır. Genlerin etkili olduğu fenotipik özellikler ve etki dereceleri Tablo 1.1’de verilmiştir (Bayraktar ve ark, 2011).

Tablo 1.1. Genlerin etkili olduğu fenotipik özellikleri ve etki derecelerini gösteren tablo (Bayraktar ve ark, 2011).

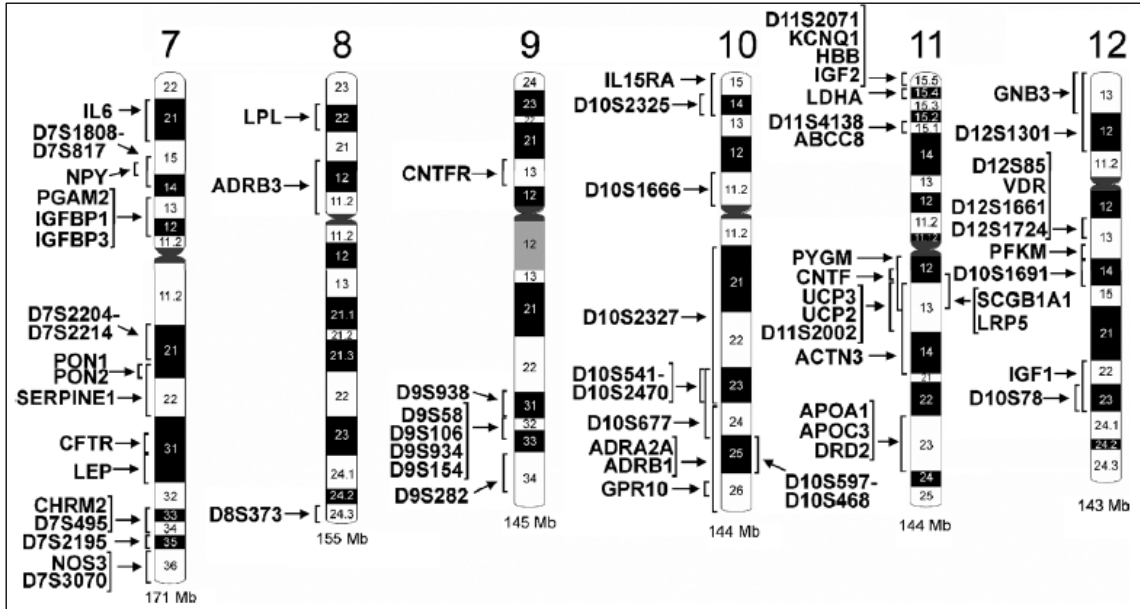
Fenotipik özellikler	Genetik Faktörlerin Etkisi
Boy uzunluğu	
Kas fiber yapısı	
Kas büyüklüğü	
Kalp kası kütlesi	Yüksek
Dinlenme halinde kalp atış hızı	
Akciğer büyüklüğü ve fonksiyonel hacmi	
Kas gücü	
Eklem esnekliğı	
Kas dayanıklılığı	Orta-yüksek
Aerobik dayanıklılık	
Anaerobik dayanıklılık	
Kasılma hızı	Orta
Kas basıncı	
Akciğer hava sirkülasyonu	
Göğüs genişliğı	
Enerji metabolizması kas enzimleri aktivitesi	Orta-düşük
Reaksiyon zamanı	
Denge	Düşük
Mitokondri/ kas gr başına	

İnsan genomu çalışmaları göstermiştir ki insan haploit genomunda bulunan 20-25 bin kadar genin yaklaşık 200-250 kadarı atletik performans ile ilişkilidir (Ulucan ve ark, 2015). Atletik performansa etki eden genlerin kromozomlar üzerindeki yerleri şekillerde verilmiştir (Bray, 2008).

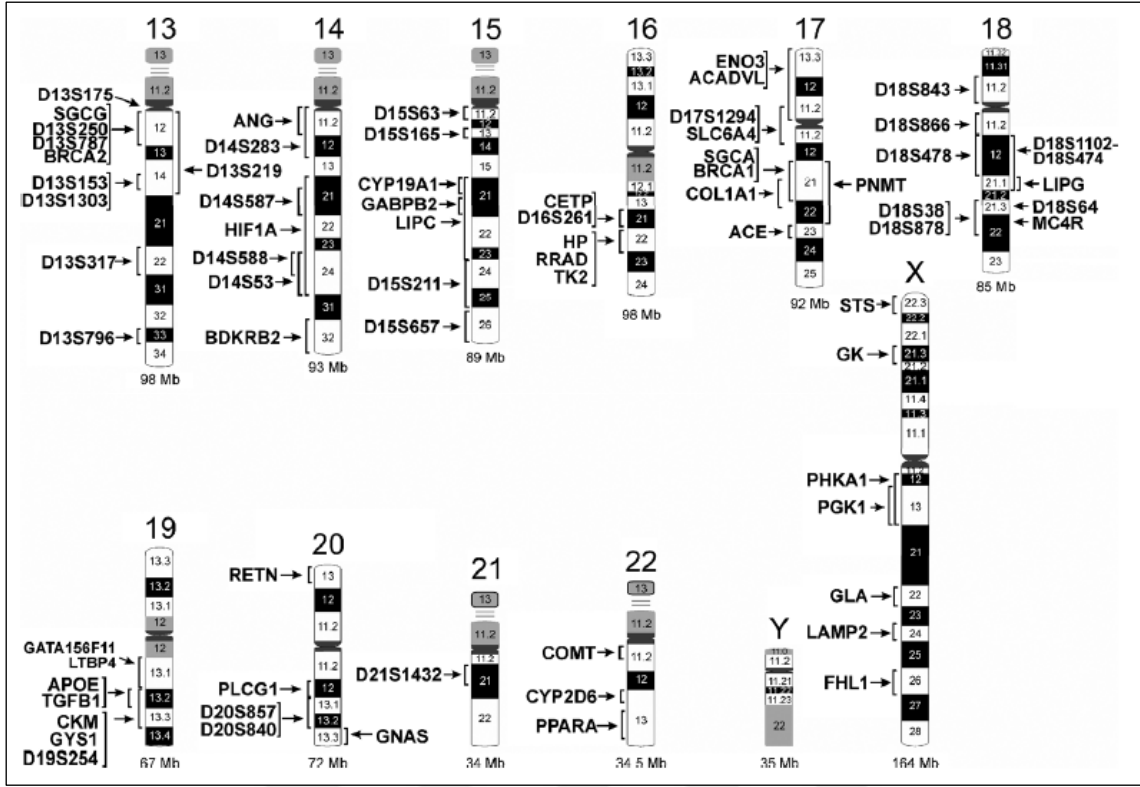
Atletik performansa etki eden 1-6. kromozomlar üzerinde bulunan genler Şekil 1.1’de; 7-12 nolu kromozomlar üzerinde bulunan genler Şekil 1.2’de; 13-22 nolu kromozomlar ve gonozomların üzerinde bulunan genler Şekil 1.3’de ve mitokondri üzerinde bulunan genler ise Şekil 1.4’de gösterilmiştir.



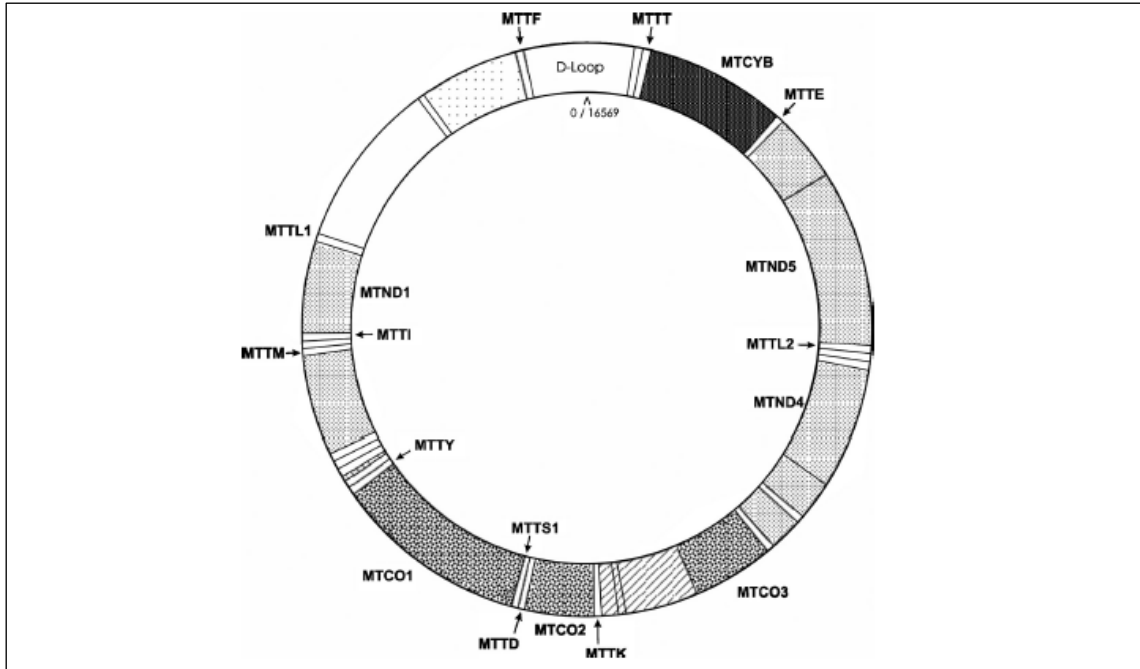
Şekil 1.1. 1-6 nolu kromozomlarda atletik performansa etki eden genler (Bray, 2008).



Şekil 1.2. 7-12 nolu kromozomlarda atletik performansa etki eden genler (Bray, 2008).



Şekil 1.3. 13-23 nolu kromozomlarda atletik performansa etki eden genler (Bray, 2008).



Şekil 1.4. mt DNA'da atletik performansa etki eden genler (Bray, 2008).

Atletik performans hem poligenetik hem de epigenetik mekanizmalar ile belirlenen multifaktöriyel bileşenleri olan bir kavramdır. Bugün biliniyor ki atletik performans ile ilişkili oldukça fazla gen vardır (Ahmetov ve ark, 2015). Teoride, ideal bir spor genotipine sahip bireyin oluşma ihtimali 20 milyonda 1'den daha düşük bir olasılıktır çünkü ilişkili polimorfizmlerin sayısı arttıkça, oranlar buna bağlı olarak düşmektedir (Puthuchear, 2011).

Her ne kadar atletik performans multifaktöriyel bileşenleri olan bir kavram olarak ortaya çıksa da gen polimorfizmleri bireylerin sportif faaliyetlere olan yatkınlıkları hakkında bizlere bilgi vermektedir. Spor genetiğinden elde edilen veriler sayesinde, bireylerin genotipleri neticesinde oluşmuş /oluşabilecek fenotiplerine (fizyolojik, anatomik ve bilişsel) uygun olabilecek spor branşlarına yönlendirilmeleri sağlanabilecektir. Bu sayede genç yaşlarda yapılan bu yönlendirme sayesinde sporcu gelişimine hız kazandırılıp, profesyonelleşmesinin derecesi artırılabilir (Eroğlu ve ark, 2015). Ayrıca bu sayede bireye özgü antrenman programları da oluşturulabilir. Özellikle bireysel spor dalları ile ilgilenen sporcuların kişiye özel antrenman programları daha etkili sonuçlar sağlayabilir. Kişiye özel antrenman programları özellikle ani gelişen sporcu ölümlerini de azaltmayı hedeflemektedir. Kısacası spor genetiği araştırmalarından elde edilen sonuçlara göre yapılan planlamaların atletik performansın gelişimine olumlu katkı sunacağı düşünülmektedir.

1.1.3. Atletik performans genlerinin etkili olduğu biyolojik mekanizmalar

Atletik performansı etkileyen genlerin biyolojik mekanizmaları oldukça çeşitli ve karmaşıktır. Hücresel solunum çeşidi ve hızı, ATP sentez hızı, kas yapısı, kalp ve damar anatomisi, çeşitli sitokinler, reseptörler, hormonlar ve daha birçok faktör, atletik performansın belirlenmesinde önemli rol oynar. Bu nedenle, bu mekanizmalarla ilişkili olan genetik polimorfizmler de atletik performans üzerinde etkili olacaktır.

1.1.3.1. Hücresel solunum

Canlılık birimi olan hücrelerde enerji ihtiyacı adenosin trifosfat (ATP) moleküllerinden karşılanmaktadır. Sağlıklı hücrelerde ihtiyaç miktarına göre üretilen ATP molekülleri, hücrede depolanamaz ve çevre hücrelere aktarılamazlar. İhtiyaç duyulandan daha az

miktarda ATP üretilmesi halinde hücre içi metabolik faaliyetlerde sorun yaşanır. ATP molekülünün üretimi ve tüketimi hücre içinde hiç durmadan ve aksamadan devam etmesi gereken reaksiyonlardandır.

ATP molekülünün üretilmesi olayına “fosforilasyon”, parçalanarak tüketilmesi olayına ise “defosforilasyon” adı verilmektedir. Bütün canlı türlerinde ATP molekülünün sentezlenmesi için gerekli enerji hücresel solunum reaksiyonundan karşılanmaktadır. Fosforilasyon reaksiyonu, insanlarda substrat düzeyinde ve oksidatif olmak üzere iki farklı şekilde gerçekleşmektedir.

Hücresel solunum reaksiyonu ile bazı monomerlerin (heksozlar, aminoasitler, yağ asitleri, gliserol) parçalanması sağlanır ve bu reaksiyondan açığa çıkan enerji fosforilasyon tepkimesine aktarılarak ADP molekülünün fosfat molekülü ile birleşmesi sonucu ATP molekülü elde edilir.

Egzersiz anında, hücrelerde enerji ihtiyacı ATP molekülünden karşılanır. Çizgili kas dokusu ihtiyacı olan ATP’yi aerobik (oksidatif yol) ve anaerobik (glikolitik yol) metabolizma olmak üzere iki farklı hücresel solunum yolunu kullanarak üretebilir. Aerobik enerji metabolizması, oksijenli hücresel solunum reaksiyonunu; anaerobik enerji metabolizması ise laktik asit fermantasyonu reaksiyonunu içerir. Çizgili kaslarda ayrıca ilk andaki ATP ihtiyacını karşılayabilmek için hızlıca devreye giren bir kimyasal enerji sistemi daha bulunmaktadır ve bu sistem ATP-kreatin fosfat (ATP-CP) reaksiyonlarını içermektedir (Ergen, 1993).

Çizgili kaslarda kullanılan enerji metabolizması sistemlerinin karşılaştırması Tablo 1.2’de özetlenmiştir (Günay, 2001).

Tablo 1.2. Çizgili kaslarda ATP üretim sistemlerinin karşılaştırılmasını gösteren tablo (Günay, 2001).

	Kreatin Fosfat Metabolizması	Laktik Asit Fermantasyonu	Oksijenli Hücresel Solunum
Reaktifler	Fosfokreatin	Glikojen Glikoz	Glikojen Glikoz Nötral yağ Yağ asitleri Protein Amino asitler
Oksijen İhtiyacı	Yok	Yok	Var
Üretilen ATP miktarı	Çok az	Az	Normal/Çok
Hız	Çok hızlı	Hızlı	Yavaş
Yorgunluk hissi	Yok	Var	Yok
Kullanıldığı anlar	Yüksek güç gerektiren, kısa süreli sporlarda	1-3 dk süren aktivitelerde	Uzun süreli aktivitelerde

Patlayıcı güç gerektiren sporlarda kısa bir süre içerisinde temin edilmesi gereken yüksek miktarda ATP molekülüne ihtiyaç vardır. Ancak dayanıklılık gerektiren sporlarda ise uzun bir zaman diliminde, ara vermeden ATP molekülünün düzenli olarak üretilmesine ihtiyaç vardır. Çizgili kaslarda patlayıcı güç oluşturabilmek için gerekli olan ATP molekülleri daha çok anaerobik solunumdan gelen enerji ile üretilirken, dayanıklılık için gerekli ATP molekülleri ise daha çok aerobik solunumdan gelen enerji ile üretilmektedir.

Bu durumda hücresel solunum reaksiyonları veya ATP metabolizması üzerine etkili olan tüm genetik polimorfizmler, enerji metabolizması ve dolayısı ile atletik performans üzerine de etkili olacaktır.

1.1.3.2. Kas sistemi

Kas hücrelerine lif adı da verilebilmektedir. Kas lifleri, protein yapılı çok sayıda miyofibrilden oluşurken, miyofibriller ise çok sayıda miyofilamentten oluşur.

Miyofilamentlerin, aktin ve miyozin adı verilen çeşitleri bulunmaktadır. Kas hücrelerinin kasılıp gevşeme mekanizmasında miyofilamentler anahtar rolü oynamaktadır.

Vücut ağırlığının neredeyse yarısını kaslar oluşturur. Sinir sisteminin kontrolünde kasılıp gevşeyerek vücudun ve iç organların hareketinden sorumlu olan kaslar anatomik yapıları ve kontrol edilebilme mekanizmaları açısından kalp kası, düz kas ve iskelet kası olmak üzere üç tiptedir (Aktümsek, 2015).

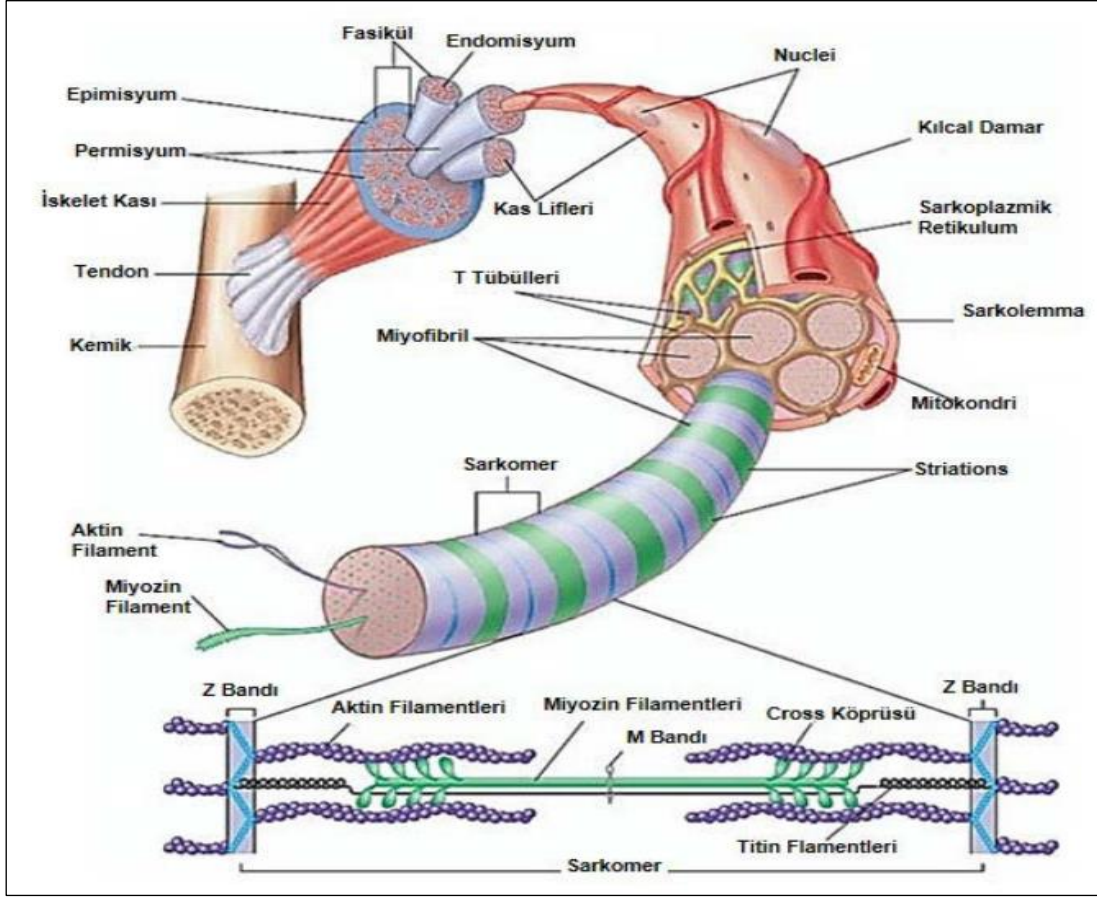
a) Kalp kası: Bu kas tipi, kalp dışında başka hiçbir organda bulunmaz. Kalp kası hücrelerinde, miyofibriller düzenli dizilerek tıpkı çizgili kaslarda olduğu gibi bantlaşmaları oluşturmaktadır. Kalp kası hücrelerinde yine tıpkı çizgili kas hücrelerinde olduğu gibi T tübülleri, sarkoplazmik retikulum ve bantlaşma ile oluşan sarkomer birimleri vardır. Sürekli çalışmak durumunda olan kalp kası hücreleri çok sayıda mitokondri organeline sahiptir.

Otonom sinir sistemine ait motor nöronları tarafından kontrol edilen kalp kası, anatomik olarak çizgili kaslara benzer. Otonom sinir sistemi, kalp kası üzerinde sempatik ve parasempatik etkiler oluşturacak şekilde iki farklı yönde çalışır. Stres anında devreye giren sempatik sinir sistemi, kalp kas hücrelerinin kasılma hızını artırır. Stresin ortadan kalktığı rahatlıklama dönemlerinde ise devreye giren parasempatik sinir sistemi, kalbi dinlendirmek üzere kasılma hızını azaltır. Kalp kasının çalışma hızı, adrenalin benzeri hormonlardan ve kandaki CO₂ miktarından doğru orantılı olacak şekilde etkilenir (Kaman, 2018).

b) Düz Kas: Düz kas tipinde, diğer kas tiplerinde olduğu gibi miyofilament ve miyofibriller bulunur ancak bu yapılar düzenli bir dizilim göstermediği için bantlaşmalar görülmez, dolayısı ile sarkomer birimleri de görülmez. Bu kas tipinde çekirdekler kas hücresinin orta noktasına yakın bir pozisyonda bulunur. Düz kaslara “iç organ kası” adı da verilir çünkü bu kaslar kasılıp gevşeme özelliğine sahip olan içi boş olan iç organlarımızın yapısında bulunurlar. Solunum, dolaşım, boşaltım ve ürogenital sistemde yeralan bu içi boş organlar, kasılıp gevşeme özelliğine sahip iç organlardır (Kaman, 2018).

c) Çizgili Kas: Çizgili kaslar, adını sahip oldukları bantlardan yani mikroskop altında görülen çizgilerden alırlar. Çizgili kaslar, çoğunlukla iskelet kaslarının etrafında bulundukları ve iskelet kaslarını hareket ettirdikleri için aynı zamanda “iskelet kası”

olarak da bilinirler. Çizgili kaslar, çok hızlı kasılıp gevşeme özelliğine sahip oldukları için çok fazla sayıda mitokondri organeli içerirler (Şekil 1.5).



Şekil 1.5. Çizgili kasın yapısını gösteren şekil.

Tip I (Yavaş kasılan tip) ve tip II (Hızlı kasılan tip) olmak üzere iki tipte çizgili kas çeşidi bulunmaktadır. Tip II kas çeşidi ise tip IIa ve tip IIb olmak üzere kendi içinde iki alt tipe ayrılmaktadır. Kas lifleri, yavaştan hızlıya doğru tip-I, tip-IIa ve tip-IIb olarak sıralanabilir.

Tip I lifler, ağırlıklı olarak oksidatif hücresel solunum yolu ile ATP kazanan, yavaş kasılan hücrelerdir ve dayanıklılık gerektiren egzersizlere daha uygundurlar. Tip II lifler ise ağırlıklı olarak glikolitik hücresel solunum yolu ile ATP kazanan, hızlı kasılan hücrelerdir ve güç performansı gerektiren egzersizlere daha uygundurlar (Kaman, 2018).

1.1.3.3. Kasların çalışma mekanizması

Merkezi sinir sisteminden gelen uyarı, motor nöronların akson uçlarından nörotransmitterlerin salınmasına neden olur. Motor uç plağa yayılan nörotransmitter moleküller, kas hücrelerinde aksiyon potansiyelinin oluşmasını sağlar. Kas lifinde yayılan aksiyon potansiyeli, kas hücrelerini depolarize hale getirir. Depolarize hale gelen kas hücrelerinin endoplazmik retikulumlarında depo edilmiş halde bulunan kalsiyum iyonları, sitoplazmaya yayılır. Sitoplazmaya yayılan kalsiyum iyonları, aktin ve miyozin adı verilen miyofibrillerin arasına dağılır. Kalsiyum iyonları buralarda bulunan ATPaz enzimlerini aktive ederek ATP molekülünün parçalanması (defosforilasyon) işlemini hızlandırır. ATP moleküllerinden gelen enerji sayesinde aktin miyofibrillerinin miyozin miyofibrillerine doğru çekilmesi ile kasın kasılması işlemi başlamış olur. Bir süre sonra kalsiyum iyonları, tekrar kas hücrelerinin endoplazmik retikulum organelinin içerisine geri pompalanır. Bu esnada aktin miyofibrilleri, miyozin miyofibrillerinden uzaklaşmaya başlar. Aktin ve miyozin miyofibrillerinin birbirinden uzaklaşması, kasın gevşemesi sürecini başlatır. Gevşeme tamamlandıktan sonra yeni bir uyarı gelene kadar kas hücresi dinlenme evresinde kalır (Aktümsek, 2015).

1.1.3.4. Miyokinler

Miyokinler, kas hücrelerinin ürettiği sitokinlerdir ve bundan dolayı kas sitokinleri olarak da isimlendirirler. Bu moleküller bağışıklık sisteminde görevli sinyal proteinleridir ve bağışıklık yanıtının oluşumunda hücreler arası iletişimi sağlayıcı işlevleri bulunmaktadır.

İnflamasyon oluşumunda da sitokinlerin etkileri görülür. Sitokinlerin etkisi otokrin, parakrin ya da endokrin şeklinde üç farklı biçimde olabilir. Lokal etki gösteren yani salgılandığı hücrenin kendisini etkileyen sitokinlere “otokrin etkili”, salgılandığı hücrenin hemen çevresindekileri etkileyen sitokinlere ise “parakrin etkili” sitokinler denir. Salgılandığı hücreden kana verilerek uzak dokuları etkileyen sitokinlere ise “endokrin etkili” sitokinler denir.

Sitokinler, savunma sistemi üyeleri arasında moleküler haberci olarak işlev yaparlar ve ayrıca immün sistemde görev alan hücrelerin büyümesi, farklılaşması ve fonksiyonel aktivasyonu süreçlerinde görev alırlar. Bazı sitokinler, bağışıklık sistemi üzerinde

inflamasyonu başlatıcı yani pro-inflamatuar (*TNF-alfa*, *IL-1*) etkiliyken bazı sitokinler (*IL-4* / *IL-10*/ *IL-13*) ise inflamasyonu durdurucu yani anti-inflamatuar etkilidir (Artış, 2009). Bazı sitokinler ise hem pro-inflamatuar hem de anti-iflamatuar (*IL6*) etkilere sahiptir (Tablo1.3). Miyokinler, kas hücrelerinde üretilen sitokinlerdir.

Tablo 1.3. Pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinler.

Pro-iflamatuar sitokinler	Anti-inflamatuar sitokinler
IFN- γ	IL-4
IL-1	IL6
IL6	IL-10
IL-17	IL-13
IL-23	TNF- β
TNF- α	

Miyokin sentezi ve salınım mekanizmalarına ilişkin tüm genetik polimorfizmler atletik performans üzerine de etkili olması beklenmektedir.

1.1.3.5. Reseptörler

Hücrel reseptörlerin bazıları hücre yüzeyinde bazıları ise hücre içinde bulunabilirler. Hücre yüzey reseptörleri, hücrenin dış yüzeyinde bulunan ve dışarıdan gelen sinyalleri algılayabilen ve hücre içinde uygun yanıtları başlatabilen, protein yapılı moleküllerdir. Bu hücre yüzey reseptörleri, hücre ile çevresi arasındaki etkileşime aracılık ederler, ayrıca uygun moleküller ile uyarılırlar ve buna bağlı olarak bir dizi hücre içi sinyal mekanizmasının devreye girmesiyle DNA'nın uygun gen bölgelerinin aktive olması sağlarlar. Dışarıdan gelen sinyaller, genellikle moleküller yapıda olurlar ve hücre yüzey reseptörleri bu sinyalleri algıladığında hücre içinde çeşitli biyokimyasal tepkimeleri başlatırlar.

Hücre yüzey reseptörleri, farklı tiplerde olabilir ve hücrenin özelliğine, işlevine, türüne bağlı olarak fonksiyonel çeşitlilik de gösterebilirler. Bazı reseptörler, sinyal moleküllerini hücre zarından geçirip hücre içine iletilmesini sağlarken, bazı reseptörler ise hücre yüzeyinde etkileşime girerek hücre içi sinyal mekanizmasını aktive ederler.

Hücrel reseptörler, birçok biyolojik süreci düzenleyebilir ve çeşitli fizyolojik tepkileri tetikleyebilirler. Örneğin, hücre büyümesi ve çoğalması, bağışıklık tepkileri, hormonal

düzenleme, duysal algılar ve hücrenin dışarıdan gelen çevresel koşullara tepkisi gibi pek çok biyolojik olay, hücre yüzey reseptörleri aracılığıyla düzenlenir ve kontrol edilir.

Birçok hücrese reseptör atletik performansı etkileyebilir, örneğin enerji metabolizmasını etkileyebilen reseptörler, glikolitik yolu veya oksidatif yolu aktive ederek uygun miktarda ATP'nin üretilmesini sağlarlar. Hangi yolun aktive edileceği, o anda ihtiyaç duyulan ATP miktarına, o da yapılan sportif aktiviteye bağı olarak değışkenlik gösterir. Yapılan sportif faaliyete uygun miktar ve hızda ATP üretilmesi için sporcunun enerji metabolizmasında fonksiyonel olan reseptörlerin sentezi/işleyişi mekanizmalarına ilişkin olan genetik polimorfizmlerin de ideal kombinasyonda olması gerekmektedir.

1.1.3.6. Hormonlar

Hormonlar, steroid veya protein yapılı, hücre içi metabolizmayı ve biyolojik süreçleri düzenleyen moleküllerdir. Endokrin yolla hedef dokuya ulaşırlar.

Atletik performansa etki edebilecek hormonlar arasında adrenalin, tiroksin, testosteron, büyüme hormonu (GH), insülin benzeri büyüme hormonu (IGF-1), insülin vs sayılabilir. Hormon çeşitleri ve düzeyleri atletik performansı etkiler. Örneğin adrenalin, tiroksin gibi hormonlar hücrenin metabolizma hızına etki ederler ve metabolizma hızı bireylerin hangi spor çeşitlerine daha uygun olduğı konusunda belirleyici etkiye sahiptir.

Bir başka örnek verilirse büyüme hormonu, kas ve kemik gelişimi, yağ metabolizması ve kas onarımı gibi süreçlerde önemli bir rol oynar. İdeal bir büyüme hormonu düzeyi, kas gelişimi ve iyileşmesini teşvik ederek atletik performansı arttırabilir. Bu hormonların kandaki düzeylerinin bireyler arasındaki farklılığı büyük oranda genetik polimorfizmlerden kaynaklanmaktadır.

1.1.3.7. Kalp - damar anatomisi

Bireysel genetik farklılıklar kalp damar sistemlerinde de farklı anatomik yapılarının oluşmasına sebep olmaktadır. Damarların esneklik katsayısı, angiyogenez potansiyeli, kalp atış hızı, kardiyak çıktısı, kalp iç hacmi ve buna benzer parametreler kalp-damar yapısını ilgilendiren genetik polimorfizmler ile ilişkilidir.

Kalp-damar anatomisi farklılıkları bireyin hangi tip spor çeşitlerine daha uygun olduğu konusunda belirleyici etkilere sahiptir. Örneğin bazı damar yapıları daha elastik olup yüksek basınca daha dayanıklı olabilirken bazı damar yapıları ise daha sert olup yüksek basınca daha az dayanıklı olabilir. Bundan dolayı kalp damar yapısına ilişkin farklılıkları ortaya çıkarabilecek genetik polimorfizmlerin atletik performans üzerine de etkili olabilecekleri tahmin edilmektedir.

1.1.4. Atletik performans genlerinin dayanıklılık ve güç özelliklerine etkisi

Kısa bir süre içerisinde yüksek kas gücü gerektiren bir performansı sergileyebilme özelliği “patlayıcı güç” özelliği olarak tanımlanabilir. Anaerobik antrenmanlar gerektiren spor dallarında patlayıcı güç özelliği sergilenmektedir.

Patlayıcı güç özelliğinin optimum seviyede sergilenebilmesi için yüksek basınç sağlayabilecek bir kalp-damar yapısı ile birlikte yüksek yoğunluklu bir kas performansı gösterebilecek çizgili kas yapısına (tip 2) ihtiyaç vardır. Örneğin halter kaldıran bir sporcunun kalp kasının kalın olması avantajlıdır.

İdeal bir anatomiye sahip patlayıcı güç sporcularının kalp kasları oldukça kuvvetlidir ya da kuvvetlenmiştir çünkü yapılan antrenmanlar süresince kalp kası artmıştır. Bu durum sporcunun kalbinin büyümesine neden olmuştur. Ayrıca bu sporcuların yapılan anaerobik antrenmanlar sebebi ile iskelet kaslarının hacmi de artmıştır. Halter, kısa mesafe sürat koşusu, kısa mesafe yüzme, vücut geliştirme, dövüş sporları, futbol gibi spor dalları optimum düzey patlayıcı güç özelliğine sahip olunmasını gerektiren spor dallarıdır.

Dayanıklılık, uzun bir süre boyunca hareket edebilme ya da ara vermeden performans sergileyebilme özelliği olarak tanımlanabilir. Aerobik antrenmanlar gerektiren spor dallarında dayanıklılık özelliği sergilenmektedir.

İdeal bir anatomiye sahip dayanıklı tip sporcularının dayanıklılık özelliğinin optimum seviyede sergilenebilmesi için uzun süre yorulmadan kasılıp gevşeyebilecek bir kalp anatomik yapısına ihtiyacı vardır. Bu sporcuların da kalpleri büyümüştür ancak kalbin büyümesinin nedeni ventrikül iç hacminin zamanla yapılan antrenmanlar ile birlikte artmasından dolayıdır. Dayanıklılık gerektiren spor dallarında yapılan aerobik antrenmanlar kalbin devir sayısının artmasına neden olur. Zamanla kalbin iç hacmi büyür, kalp büyüdükçe yaptığı devir sayısı azalır ancak vücuda gönderilen kan hacmi artırılmış

olunur. Uzun mesafe yürüme, kayaklı koşu, uzun mesafe yüzme, maraton, triatlon, dekatlon gibi spor dalları optimum düzey dayanıklılık özelliğine sahip olunmasını gerektiren spor dallarıdır. Genel olarak diyebiliriz ki kısa bir mesafeyi daha kısa sürede tamamlayan sporcular daha sprint (güç odaklı) özellik gösterirken, uzun mesafeleri daha kısa sürede tamamlayan sporcular ise daha dayanıklı tip özelliği göstermektedir.

Dayanıklılık sporları kesintisiz, sürekli ve toplam zamanda çok enerji ihtiyacı olan bundan dolayı da enerji ihtiyaçlarını ağırlıklı olarak oksidatif hücrel solunum ile karşılayan sporlarken, güç sporları ise sprint hareketler içeren ve birim zamanda çok fazla enerjiye ihtiyaç duyan bundan dolayı da enerji ihtiyaçlarını ağırlıklı olarak glikolitik hücrel solunum yolu ile karşılayan sporlardır.

Atletik performansın dayanıklılık ve güç bileşenlerine etki eden genlerden bazıları Tablo 1.4.'de sunulmuştur.

Tablo 1.4. Dayanıklılık ve güç performansına etkili genleri örnekleyen tablo.

Dayanıklılık	Güç ve kuvvet
<i>ACE</i>	<i>ACE</i>
<i>ACTN3</i>	<i>ACTN3</i>
<i>ADRB2 / ADRB3</i>	<i>AGT</i>
<i>BDKRB2</i>	<i>HFE</i>
<i>COL5A1</i>	<i>HIF1A</i>
<i>GNB3</i>	<i>IGF1</i>
	<i>MSTN</i>
	<i>GDF8</i>
	<i>COL1A1</i>
	<i>COL5A1</i>
	<i>CILP</i>
	<i>COL1A1</i>
	<i>COL5A1</i>
	<i>GDF5</i>
	<i>MMP3</i>

Atletik performansa etki eden genler kuvvet, enerji metabolizması, metabolizma hızı, kas yorgunluğu, kas onarımı, yara onarımı, ligament kuvveti, tendon kuvveti, kalp kapasitesi, akciğer kapasitesi üzerine etkili olanlar şeklinde gruplandırılabilir (Swan, 2012) (Tablo 1.5).

Tablo 1.5. Atletik performansa etki eden bazı genler ve metabolik sınıfları (Swan, 2012).

Metabolik sınıf	İlgili genler
Enerji metabolizma	<i>HIF1A1</i>
	<i>PPARGC1A</i>
	<i>AMPD1</i>
	<i>APOA1</i>
	<i>PPARalfa</i>
	<i>PPARD</i>
Kas yorgunluğu	<i>HNF4A</i>
	<i>NAT2</i>
Kas ve yara onarımı	<i>IL-1B</i>
	<i>CKMM/CKM</i>
	<i>IL6</i>
Kalp kapasitesi	<i>CREB1</i>
	<i>KIF5B</i>
	<i>NOS3</i>
	<i>NPY</i>
Akciğer kapasitesi	<i>ADRB1</i>
	<i>APOE</i>
	<i>NRF1</i>
Egzersize meyil	<i>DNAPTP6</i>
	<i>PAPSS2</i>
	<i>C18orf2</i>

Bu genlerden bazıları atletik performansın güç bileşeni bazıları ise dayanıklılık bileşeni üzerine daha çok etkili olabilmektedir.

1.1.5. Dayanıklılık performansı gerektiren kayaklı koşu sporu

Kayaklı koşu (kayaklı kros) sporu uzun süre kesintisiz performans sergilenmesi gereken, dayanıklılık özelliği gerektiren bir spor dalıdır. İskandinav ülkelerinde bir ulaşım biçimi ve eğlence olarak ortaya çıkmıştır. Bu spor, dağlık ve engebeli bir arazide kayak ve batonlarla yapılan bir uzun mesafe sporudur. Kullanılan kayaklar daha dar ve hafiftir, batonlar ise daha uzundur.

Bu spor ileri düzey dayanıklılık performansı gerektirmektedir. Bireyin dayanıklılık özelliğinin ileri düzeylerde olması için oksidatif yolla hücresel solunum hızının,

mitokondri miktarının, yağ asidi metabolizmasının, alyuvar sayısının, hemoglobin miktarının, tip 1 kas lifi yüzdesinin yüksek, inflamasyon düzeyinin ise düşük miktarlarda olması avantaj sağlayacaktır. Bu parametreler üzerine etkili olan gen ve genotip polimorfizmleri, dolayısı ile kayaklı koşu atletik performansına da etki edecektir. Çalışmamızda kayaklı koşuyu ortalamadan daha kısa sürede tamamlayan sporcular daha dayanıklı, ortalamadan daha uzun sürede tamamlayanlar ise daha az dayanıklı kabul edilmiştir. Görece daha hızlı olan sporcunun, daha dayanıklı kabul edilmesinin sebebi ise kilometrelerce kayaklı koşu yapan bu sporcuların yarış süresi boyunca mevcut hızlarını muhafaza edebilmiş olmalarıdır.

1.1.6. Kayaklı koşu ile olası ilişkili iki molekül: IL6 ve PPARA

1.1.6.1. IL6 molekülü

IL6, immün yanıtların düzenlenmesi, iltihaplanma süreçleri, doku onarımı ve enerji metabolizması gibi çeşitli biyolojik süreçlerde görev alan protein yapılı bir moleküldür. IL6, sitokinler sınıfında yer alır.

Sitokinler, hücreler arası iletişimi ve bağışıklık yanıtını düzenleyen, protein yapılı sinyal molekülleridir. Sitokinler, bir hücrede üretildiğinde, yakındaki hücrelere etkileşimde bulunarak belirli yanıtların tetiklenmesine veya düzenlenmesine yardımcı olurlar. Aynı zamanda uzak hücrelere/dokulara da ulaşabilir ve etkilerini gösterebilirler. Bu nedenle, sitokinler, vücudun farklı bölgeleri arasında iletişimi sağlamak için kullanılan önemli haberleşme molekülleridir.

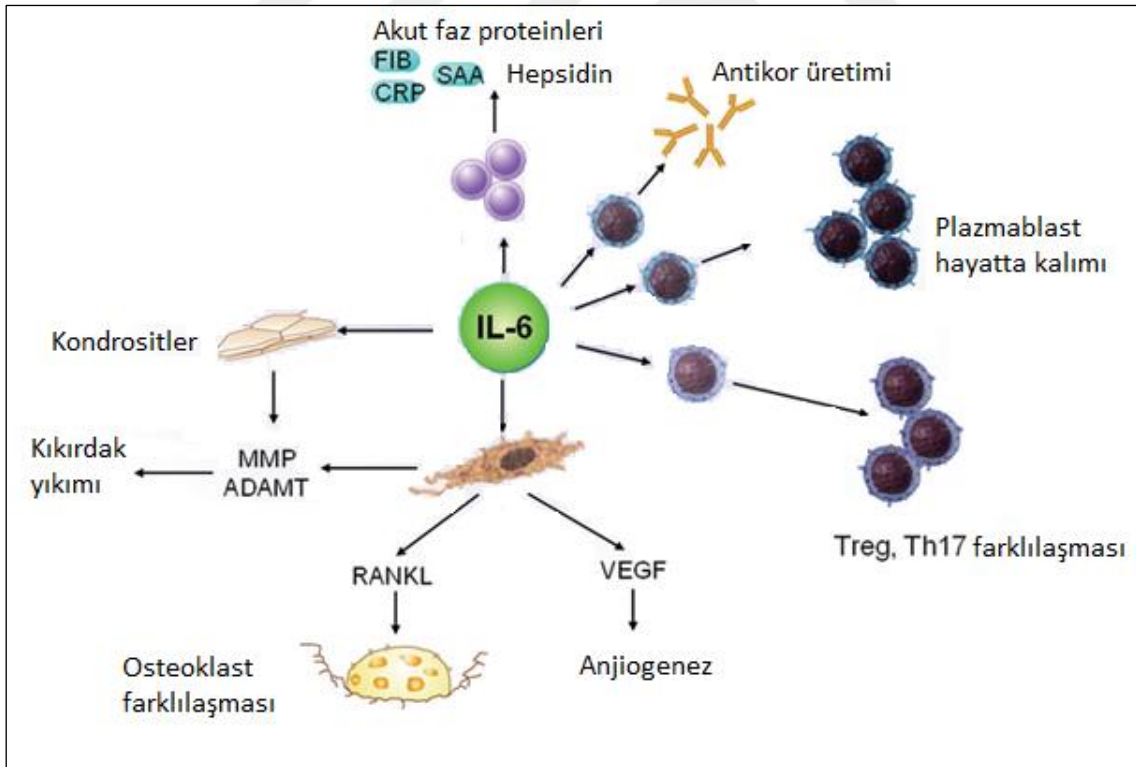
Sitokinler, farklı hücre tipleri tarafından üretilir. Bağışıklık sistemi hücreleri, lenfositler, makrofajlar, nötrofiller, yağ hücreleri, dendritik hücreler ve kas hücreleri gibi hücreler sitokinlerin ana üreticilerindendir. Üretildikleri hücreye göre de sitokinler farklı sınıflandırılabilirler. Örneğin kas hücrelerinden üretilen sitokinler miyokin, yağ hücrelerinden üretilen sitokinler ise lipokin olarak da sınıflandırılırlar.

IL6 molekülü de çeşitli bağışıklık hücreleri tarafından üretildiği gibi kas ve yağ hücreleri tarafından da üretilir, bundan dolayı sırası ile miyokin ve lipokin olarak da sınıflandırılabilir. Miyokinler, kas hücrelerinden egzersiz yaparken veya stres altında

olduğunda salgılanan; lipokinler ise yağ hücrelerinden salgılanan, şeker/lipit /eneji metabolizması ile bağlantılı sinyal molekülleridir.

IL6, bir sitokin olarak hem özgül hem de özgül olmayan bağışıklık sisteminde görevlidir. Dolaşım sisteminde yer alan (immün hücre kaynaklı) IL6 molekülünün görevlerini (Şekil 1.6) şöyle sıralayabiliriz (Kılıçturgay, 2003).

- B lenfosit hücrelerinin antikor üretimini indüklemek
- Nötrofil yapımında görev almak
- Hibridoma gelişimini sağlamak
- T lenfosit hücrelerini uyarak IL-2 sitokini üretimini indüklemek
- Hematopoetik koloni oluşumunu stimüle etmek
- Glukokortikoid sentezinde artış sağlamak
- Osteoklast hücresi aktivasyonunda görev almak
- Keratinosit stimülasyonunu sağlamak



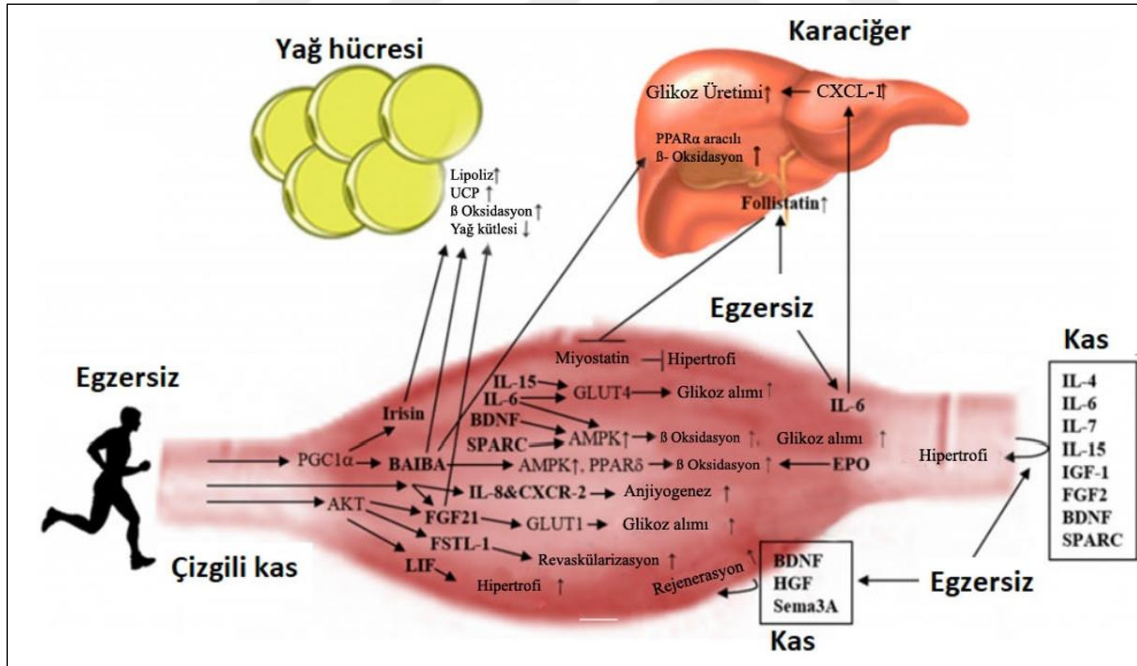
Şekil 1.6. IL6 molekülü fonksiyonlarını gösteren şema

(https://www.researchgate.net/figure/Pleiotropic-functions-of-IL6-ADAMTS-a-disintegrin-and-metalloproteinase-with_fig6_2645632_82).

a) IL6 ve kas metabolizması

IL6, iskelet kası hücrelerinde ifade edilir. IL6, kas kasılmalarına bağlı olarak dolaşım sisteminde görülen ilk miyokin yapıları molekül olarak literatürde belirtilmiştir (Pedersen BK, 2008). İskelet kası hücrelerindeki IL6 ekspresyonunu arttıran faktörler şöyle sıralanabilir (Rosa-Neto ve ark, 2009; Nehlson-Cannarella SL ve ark, 1997):

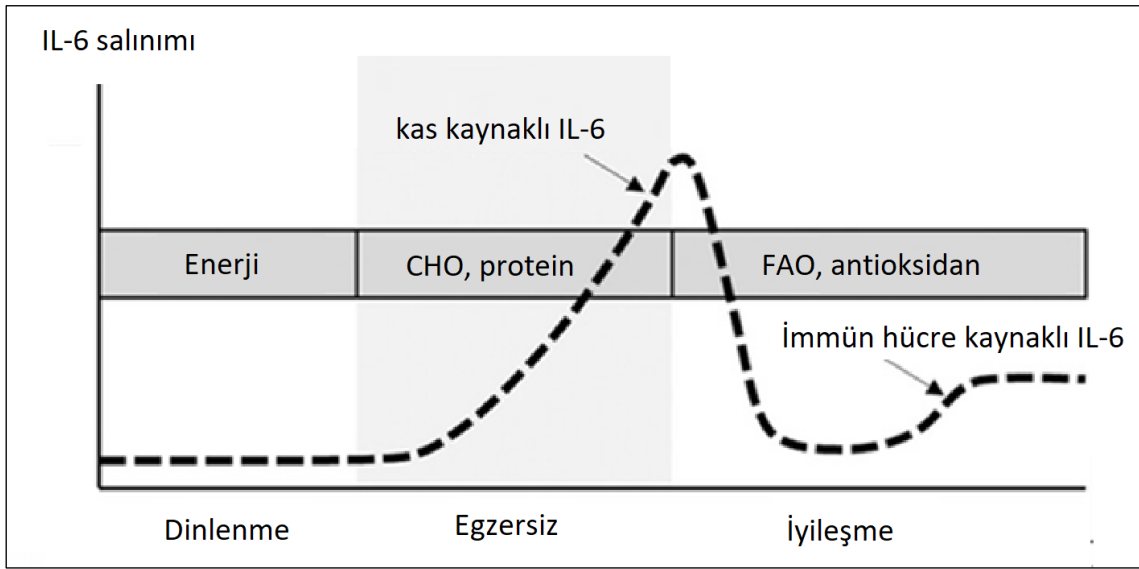
- Kas kasılma aktivitesi hızının artışı (Şekil 1.7)
- Sitoplazmadaki kalsiyum iyonu miktarının artışı
- Kalsinörin miktarının artışı
- Sportif aktivite esnasında ortaya çıkan bazı metabolik ve hormonal değişimler (oksidatif stresin artması, kan glikoz miktarının azalması, karaciğer glikojen içeriğinin azalması, iskemi-reperfüzyon, katekolaminler, hipertermi)
- Kas yaralanmaları
- Doku zedelenmeleri



Şekil 1.7. Egzersize bağlı IL6 miyokininin kas hücrelerinden salınımı gösteren şema (<https://www.turkiyefitnessdergisi.com/san-francisco-is-the-most-photographed-city-in-north-america/>).

Kas kaynaklı IL6'nın egzersiz esnasında kandaki değeri oldukça artar (Şekil 1.8). IL6, fiziksel aktivitenin miktarına bağlı olarak egzersiz sırasında kanda ve kas dokusunda normal seviyenin 100 katına kadar çıkabilmektedir (Muñoz-Cánoves P, 2013).

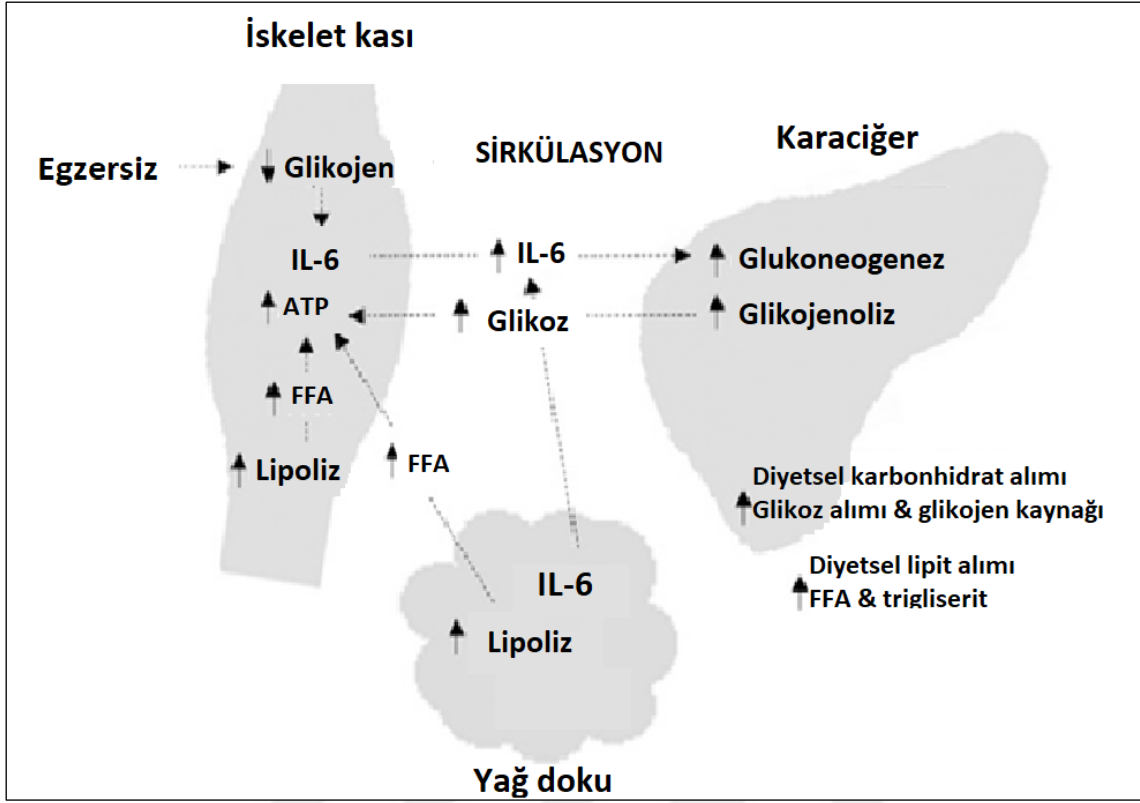
Egzersiz anında salınan kas kaynaklı IL6, anti-inflamatuar etki gösterirken; iyileşme döneminde salınan bağışıklık hücresi kaynaklı IL6 ise pro-inflamatuar etki göstermektedir ancak bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Hennigar, 2017).



Şekil 1.8. Egzersiz anı ve sonrasında IL6 salınımını gösteren grafik (Hennigar, 2017).

IL6 miyokininin işlevleri,

- Egzersiz esnasında karaciğer glikojen yıkımı (glikojenoliz) ve glikoz sentezini (glukoneogenez) hızlandırmak (Şekil 1.9)
- Egzersiz esnasında kan glikoz seviyesini arttırmak
- Kaslarda yağ yıkımını hızlandırmak şeklinde ifade edilebilir.



Şekil 1.9. IL6 molekülünün egzersiz anında salınımını gösteren şekil (Hennigar, 2017).

b) *IL6* rs1800795 polimorfizmi ve atletik performans ilişkisi

IL6'nın üretiminden sorumlu genler çeşitli immün hücreler, çeşitli yağ hücreleri ve iskelet kası hücrelerinde aktiftir. Bu gen 7.kromozom üzerinde bulunur ve en sık analiz edilen varyasyonu *IL6* rs1800795 tek nükleotit polimorfizmidir. Bu polimorfizm G/C transversiyonunu içermektedir. G alleli güçlü ekspresyon, C alleli ise zayıf ekspresyon ile ilişkilendirilmiştir. Allellerin farklı toplumlarda bulunma sıklığı C alleli için 0.14, G alleli için 0.86 olarak bildirilmiştir (<https://www.snpedia.com/index.php/Rs1800795>).

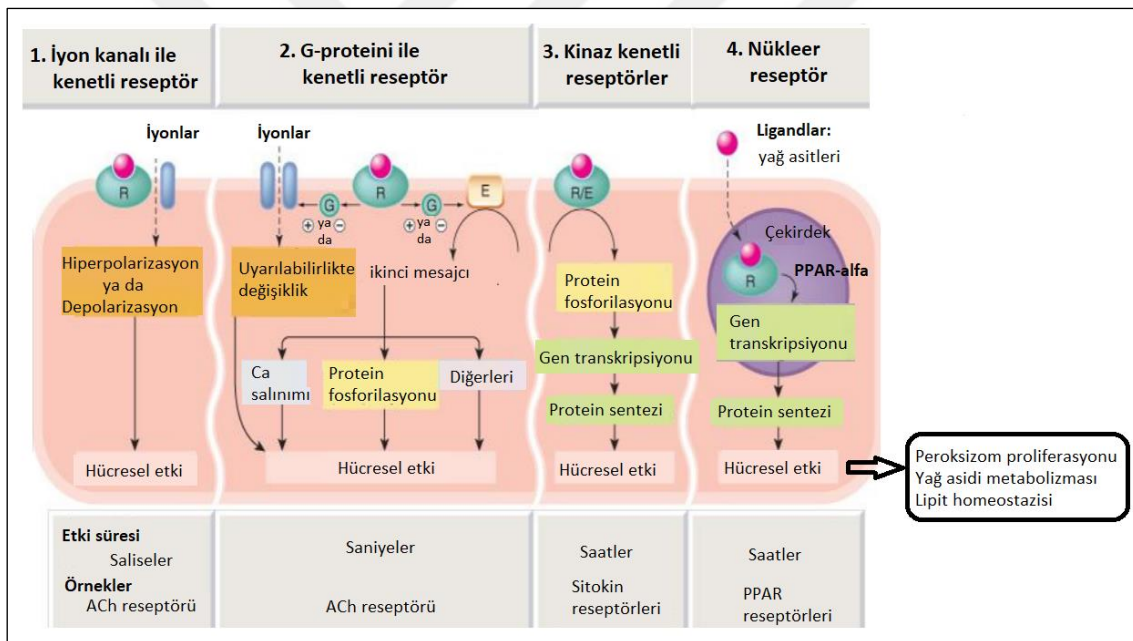
Kas yaralanmaları ve egzersiz genin ekspresyonunu arttıran faaliyetler arasındadır. Bu gen ürününün fonksiyonları arasında kas yara iyileşmesi vardır. Atletik performans açısından değerlendirdiğimizde bu molekülün miyokin formunun egzersiz anında glikoz sensörü olarak, sitokin formunun ise egzersiz sonrasındaki dinlenme evresinde yara onarımı etkisi vardır.

Bu polimorfizmin atletik performans üzerine etkisi ele alındığında G allelinin güç fenotipi üzerine, C allelinin ise dayanıklılık fenotipi üzerine etkili olduğu kanısı literatürlerde daha yaygındır ancak tam bir konsensus sağlanamamıştır. Bundan dolayı daha fazla çalışmaya

ihtiyaç vardır. Ayrıca literatürde bu polimorfizm ile güç fenotipi (Eynon ve ark.,2010; Pereria 2011) veya dayanıklılık fenotipi (Ruiz ve ark.,2010; Kaman T, 2018; Arıca S 2018; Milander 2009) arasında herhangi bir anlamlı ilişki saptayamadıklarını belirten araştırmalar da mevcuttur. Bu konudaki çalışmalar doygunluk seviyesine ulaşmadığı için konu ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

1.1.6.2. PPAR molekülleri

Peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör (PPAR)'ler nükleer reseptör süper ailesinin en önemli üyelerindendir. PPAR'ler, karbonhidrat ve yağ metabolizmasını düzenleyen ökaryotlara özgü transkripsiyon faktörleridir, ayrıca diyetel lipit sensörleridir (Şekil 1.10).



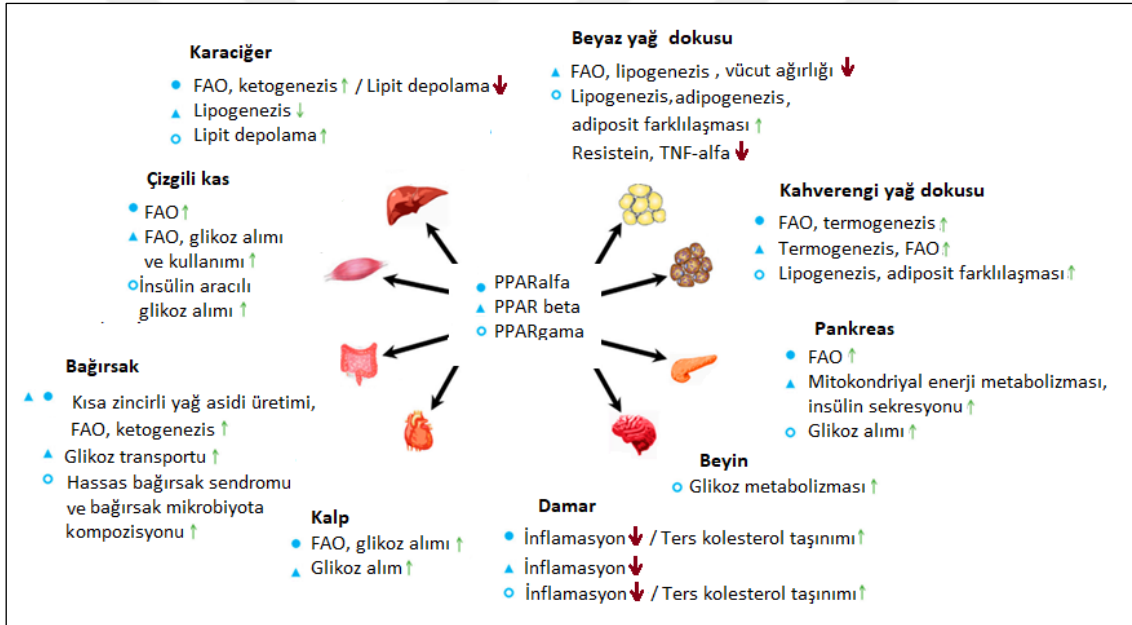
Şekil 1.10. PPAR nükleer reseptörlerinin diğer reseptör çeşitleri ile karşılaştırmasını gösteren şekil (<https://www.slideshare.net/tulasiraman/receptor-pharmacology>).

Bu reseptörlerin aktive ettikleri gen ürünleri adiposit farklılaşması, kardiyorenal sistemi, bağışıklık sistemi/inflamasyon, yağ metabolizmasına ait enerji sistemleri üzerine etkilidirler. PPAR'ler, diyabet, obezite ve koroner kalp yetmezliği hastalıklarının tedavisinde hedef alınması gereken moleküllerdir. Bu reseptörlerin aktive ettikleri gen ürünleri ayrıca peroksizom proliferasyonunu da katalize ederler.

Peroksizomlar, yağ asitlerinin metabolizmasında görevli organellerdir. Bu organeller mitokondride tüketilecek olan uzun zincirli yağ asitlerinin kısaltılması ve toksik peroksitlerin parçalanması gibi temel metabolik fonksiyonları gerçekleştirirler. Peroksizomlar, çeşitli diyet lipidleri, hormonlar, hipolipidemik ilaçlar, herbisitler ve lökotrien antagonistlerine cevap olarak çoğalır veya azalır.

İlgili reseptör çeşidinin PPARA (PPAR- α), PPAR-beta (PPAR- β) ve PPAR-gama (PPAR γ) olmak üzere üç alt tipi bulunmaktadır. Farklı genler tarafından kodlanan bu reseptörler farklı dokularda üretilirler.

PPAR reseptör çeşitleri ve etkili oldukları mekanizmalar (Şekil 1.11)'de verilmiştir (Hong, 2019; Blschke, 2006).

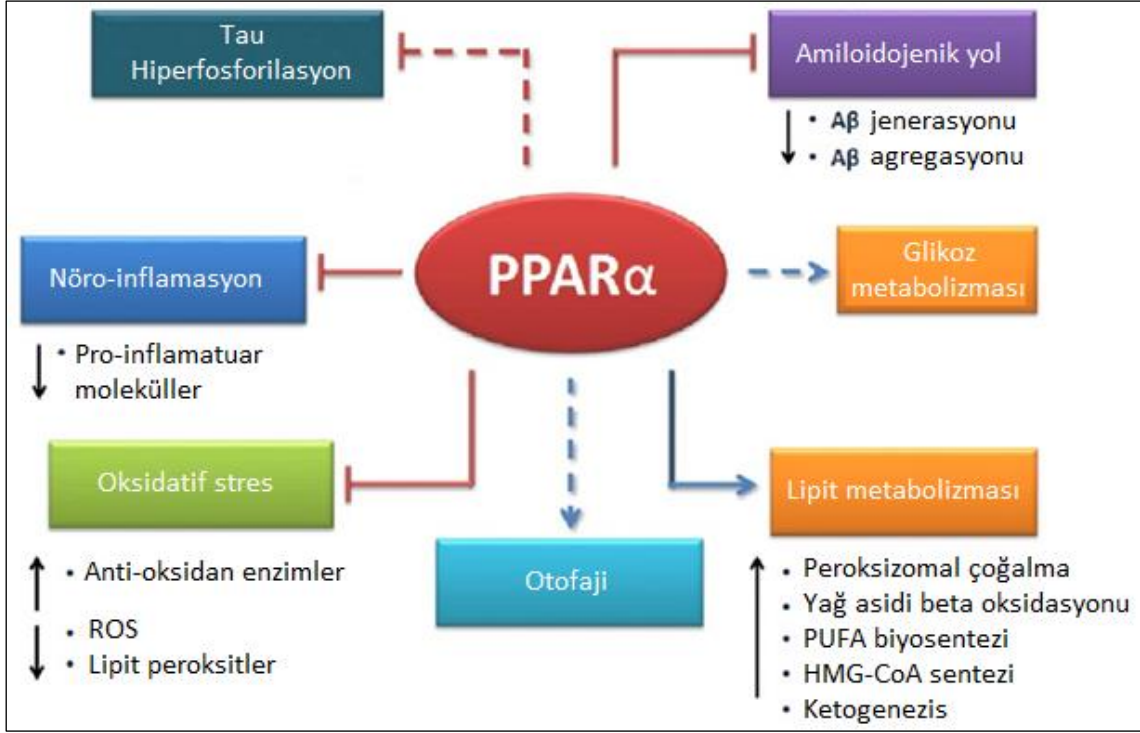


Şekil 1.11. PPAR reseptör çeşitleri ve etkili oldukları mekanizmaları gösteren şekil (Hong ve ark, 2019; <https://doi.org/10.3390/molecules24142545> ve Blascke ve ark, 2006; <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000191663>).

a) PPARA ve kas metabolizması ilişkisi

Bu çalışmanın konusu olan “peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör- alfa” yani PPARA’lar, yağ metabolizmasında yağ asitlerinin yıkımı ve oksidasyonu yolağında yer alan (FAO yol aktivasyonu ile ilişkilidirler) ve kolesterol seviyesinin düzenlenmesinden sorumlu reseptörlerdir (Schmitt ve ark, 2003).

Fibratlar, PPARA nükleer reseptörlerine bağlanan eksojen ligandlarken; serbest yağ asitleri, B3 vitamini ve eikosanoidler ise endojen ligandlardır. PPARA reseptörleri, yağ asidi oksidasyonunda görev alarak hücrenin ATP ihtiyacının karşılamasına aracılık ederler (Şekil 1.12).



Şekil 1.12. PPARA molekülünün etkili olduğu metabolik reaksiyonları gösteren şekil (Wójtowicz, 2020).

PPARA, 22.kromozom üzerinde yer alır (22q12-S13.1). PPARA iskelet, kalp ve karaciğer hücrelerinde aktiftir. Açlık durumunda ekspresyonu artar. Bu genin en sık analiz edilen varyasyonu PPARA rs4253778 tek nükleotit polimorfizmidir. Bu polimorfizm G/C transversiyonunu içermektedir. G alleli güçlü ekspresyon, C alleli ise zayıf ekspresyon ile ilişkilendirilmiştir (Maciejewska-Skrendo, A ve ark, 2020). Allellerin farklı toplumlarda bulunma sıklığı C alleli için 0.27, G alleli ise 0.73 olarak bildirilmiştir (<https://opensnp.org/snps/rs4253778>).

Bu araştırmanın çalışma gruplarını oluşturan kayaklı koşu sporu, kayak ve batonlarla birlikte koruyucu olması için özel olarak tasarlanmış oldukça ağır kıyafetlerle birlikte kar üzerinde yapılan, bir parkuru en kısa sürede tamamlamaya dayalı bir kış sporudur ve uzun süre kesintisiz performans sergilenmesi gerektirdiğinden dolayı dayanıklılık derecesinin

fazla olmasının avantaj sağlayacağı bir spor dalıdır. Yavaş kasılan ve ağırlıklı olarak oksidatif yolla enerji sağlayan kas tipi (tip I kas), dayanıklılık sporları için ve dolayısı ile kayaklı koşu sporu için daha avantajlı olan kas tipidir.

Yağ asidi metabolizmasında görevli olan, *PPARA*'nın daha zayıf eksprese olduğu (hızlı kasılan/tip II) kas liflerinde, enerji üretimi ağırlıklı olarak glikoliz reaksiyonu ile gerçekleşirken; *PPARA*'nın daha güçlü eksprese olduğu (yavaş kasılan/tip I) kas liflerinde ise enerji üretimi ağırlıklı olarak yağ asidi oksidasyonunu takiben oksidatif solunum reaksiyonu ile gerçekleşmektedir (Ahmetov ve ark, 2006). Özetle denilebilir ki *PPARA* rs4253778 GG varyasyonu (güçlü ekspresyon), oksidatif hücresel solunum yolunu desteklerken, bu hücresel solunum tipi de yavaş kasılan kas tipini desteklemektedir ancak konu ile ilgili literatür doygunluk noktasına ulaşmış değildir bundan dolayı daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

b) *PPARA* rs4253778 polimorfizmi ve atletik performans ilişkisi

PPARA, ürününün görevi yağ asitlerinin oksijenli solunumda tüketilmesi ile ilgilidir. Açlık durumunda karaciğer, kalp ve iskelet kasında *PPARA* ekspresyonu artmaktadır. İnsanların, yavaş kasılan (tip I) liflerinde *PPARA*'nın ekspresyonu hızlı kasılan (tip II kas) liflerinden daha yüksektir (Schmitt ve ark, 2003).

PPARA rs4253778 polimorfizmine göre ekspresyon hızı daha yüksek olan G allelinin az ürün veren C alleleline göre uzun süreli performans gerektiren dayanıklılık sporlarında daha yüksek oranda bulunduğu bildirilmektedir. Bundan dolayı daha yüksek ekspresyon gücüne sahip olan GG genotipinin dayanıklılık sporları için (Ahmetov ve ark, 2006), düşük ekspresyon gücüne sahip olan CC genotipinin ise güç sporlar için daha avantajlı olduğu tahmin edilmektedir (Ahmetov ve ark, 2013).

PPARA rs4253778 polimorfizminin atletik performans etkisini üzerine etkisini incelemek için yapılan çalışmalarda dayanıklılık sporcularında alel dağılımları ve fenotipler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler bulan çalışmalar (Akkoç ve ark, 2020) olmakla birlikte anlamlı ilişkiler bulamayan çalışmalar da mevcuttur. *PPARA* rs4253778 polimorfizmi ile dayanıklılık fenotipi (Abbasi 2018 ve ark; Broos ve ark, 2011) ve güç fenotipi (Eynon ve ark, 2010; Akçamlı ve ark, 2013) ile anlamlı bir ilişki tespit edemeyen bu çalışmalar, konuyla ilgili araştırmaların devam etmesi gerektiğini göstermektedir.

1.1.7. IL6 ve PPARA moleküllerinin etkileşimi ve dayanıklılığa etkisi

Bu konu ile ilgili literatürde yeterli çalışma yoktur ve var olan çalışmalar arasında ise konsensus sağlanamamıştır. Bazı  alışmalar *IL6*'nın *PPARA*'yı baskılıyor olabildiği şeklindeyken bazı çalışmalarda *PPARA*'nın *IL6*'yı baskılıyor olabildiği şeklindedir (Chew 2007; Cabrero 2002). Bu genlere ait polimorfizm kombinasyonlarından hangilerinin dayanıklılığı desteklediğini araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.



2. MATERİYAL VE METOD

2.1. Materyal

2.1.1. Kullanılan aletler

Real-Time PCR cihazı /Roche Light Cycler Nano/Almanya,
Vorteks, Stuart /İngiltere,
Isı Döngü Cihazı, Bio-Rad T100 /A.B.D.,
Otomatik Mikropipetler, Eppendorf Research plus, Thermo Scientific /A.B.D.,
Mor kapaklı EDTA'lı tüpler, BD /A.B.D.,
Su Banyosu, Block Heater, SBH130 /İngiltere ,
Mikrosantrifüj, Beckman Coulter, Microfuge 16 /A.B.D.,
Çevrim Tablası- FC 26 WL, Vilbert Lourmat /Fransa,
Bilgisayar, VENTO /Tayvan,
Distile Su Cihazı, Thermo Scientific Smart Pure 3 /A.B.D.,
Yazıcı, HP Laser Jet Pro M521dw,
pH Metre, İnoLab WTW /Almanya,
Hassas Terazı, Radwag AS 220/C/2 /Polonya,
Derin Dondurucu -20 °C Arçelik /Türkiye,
Buzdolabı, VESTEL /Türkiye,
UV Kaynağı, Vilber Lourmat /Fransa

2.1.2. Kullanılan kitler

Bireylerden alınan periferik kandan (200 µl) PureLink (Invitrogen/Van Allen Way Carlsbad/ CA, USA) DNA izolasyon kiti ile DNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Genotipleme ise Taqman Genotyping Assays (Applied Biosystems Foster City/ CA, USA) Real-Time PCR genotipleme kiti kullanılarak yapılmıştır.

2.1.3. Kullanılan primerlerin dizi sekansı

“Real-Time PCR genotipleme” kiti ile belirlenen *IL6* rs1800795 polimorfizmi (Tablo 2.1)

ve *PPARA* rs4253778 polimorfizmi (Tablo 2.2) genotiplemesi için primer dizileri gösterilmiştir.

Tablo 2.1. *IL6* rs1800795 polimorfizmi için primer dizisi.

DNA dizisi (5'→3')	
VIC/FAM	ACTTTTCCCCCTAGTTGTGTCTTGC[C/G]ATGCTAAAGGACGTCACATTGCACA

Tablo 2.2. Real-Time PCR için *PPARA* polimorfizminin rs4253778 polimorfizmi için primer dizisi.

DNA dizisi (5'→3')	
VIC/FAM	ACACTGAAGCTTGATATCTAGTTT[G/C]GATTCAAAGCTTCATTTCATAT

2.1.4. Kullanılan bilgisayar programları

Microsoft Word, Excel ve SPSS programları kullanılmıştır.

2.2. Metod

2.2.1. Çalışma gruplarının belirlenmesi

Bu çalışmada *IL6* rs1800795 ve *PPARA* rs4253778 polimorfizmlerinin Türkiye Kayaklı Koşu Şampiyonalarına katılmış sporcular arasındaki dağılımı ve bu polimorfizmlerin koşu performansı üzerine olan etkisinin ortaya çıkarılması (atletik performansla olan ilişkisinin incelenmesi) amaçlanmıştır. Bu amaçla çalışmaya kontrol grubu olarak 50 sedanter ve çalışma grubu olarak da 30 sporcu (milli kayaklı koşucu) dahil edilmiştir. Sedanterler 20 kadın ve 30 erkekten, sporcular ise 10 kadın ve 20 erkekten oluşmaktadır. Kontrol grubunda yer alan bireyler daha önceki çalışmalarda kullanılmış sedanter havuzundan random şekilde seçilerek oluşturulmuştur. Çalışma grubunda yer alan kayaklı koşucular ise, 2018-19 Türkiye Kayaklı Koşu Şampiyonası yarışlarında derece almış sporculardır.

Çalışma öncesinde sporculara gerekli bilgilendirmeler yapılmış ayrıca alınan kan örnekleri ile yapılacak analizler ve elde edilen sonuçların hangi çalışmalarda kullanılacağı bilgisi sporculara detaylı olarak verilmiştir, ardından da sporculardan imzalı

bilgilendirilmiş onam formları alınmıştır. Çalışma, Helsinki Bildirgesine uygun bir protokolle gerçekleştirilmiştir. Etik kurul izni ise Üsküdar Üniversitesi Etik Kurul Komitesi tarafından verilmiştir (Tarih: 25/04/2018, Sayı: B.08.6.YÖK.2.ÜS.0.05.06/2018/553).

Araştırmanın ilk bölümünde sedanter ve kayaklı koşucu grupları cinsiyetlerine göre kategorize edilmiştir. Karşılaştırmalar sedanterler (kontrol grupları) ile kayaklı koşucular (çalışma grupları) arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın ikinci kısmında ise sedanterler kullanılmamış, cinsiyetlerine göre kategorize edilmiş kayaklı koşucular 1km-KKSO değerleri dikkate alınarak hızlı ve yavaş alt-gruplara ayrılmış ve karşılaştırmalar bu alt-gruplar arasında gerçekleştirilmiştir.

2.2.2. Genotipleme

Sporculardan alınan kan örneklerinden DNA izolasyonu kullanıcı protokolüne uygun olarak PureLink DNA izolasyon kiti (Invitrogen, Van Alley Way Carlsbad Nano, ABD) ile yapılmış ve izolat DNA miktarları ölçümlenmiştir. İzole edilen DNA'lardan gen amplikonlarının üretimi ve genotipleme real time-PCR yöntemi ile gerçekleştirilmiş ve bu amaçla Thermo Fisher'in PCR cihazı, Taqman's genotipleme kiti (Applied Biosystems Foster City, CA, ABD) ve VIC/FAM problemleri kullanılmıştır.

2.2.2.1. Periferik kan eldesi

Çalışmaya katılan gönüllü 30 milli kayaklı koşucunun, kamp döneminde, rutin kontrolleri sağlandıktan sonra (sağlık merkezi-hastane ile işbirliği yapılarak) 2 cc periferik kan dokusu alınmış ve EDTA'lı tüplere aktarılarak laboratuvara transportu gerçekleştirilmiştir. Laboratuvara gelen örnekler, DNA izolasyonu gerçekleştirilinceye kadar -20 °C de muhafaza edilmiştir. Ardından real-time PCR yöntemi kullanılarak, sporcuların *IL6* rs1800795 ve *PPARA* rs4253778 polimorfizmleri belirlenmiştir.

Tüm moleküler analizler Üsküdar Üniversitesi Moleküler Biyoloji Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır. Sporculara çalışma hakkında detaylı bilgi verilmiştir. “gönüllü olma formu” okutulmuş, onayları alınmış ve imzalatılmıştır.

2.2.2.2. Kandan DNA izolasyonu

Kandan DNA izolasyonu aşamaları aşağıda verilen protokole göre gerçekleştirilmiştir.

İlk işlemler;

- Isıtıcı bloğun 56 °C'ye ısıtılması,
- Örneklerin oda ısısına getirilmesidir.

DNA saflaştırılması kandan PureLink (Invitrogen/ Van Allen Way Carlsbad/ CA, USA) Kit'i protokolüne göre yapılmıştır.

Protokolün aşamaları sırası ile

- 200 µl (periferik) kanın eppendorf tüpüne aktarılmasından sonra üzerine,
- 20 µl proteinaz K'nın eklenmesi,
- 200 µl bağlanma tamponunun eklenip, vortekslenmesi ve 56 °C'de 10 dk boyunca su banyosunda bekletilmesi,
- İnkübasyon sonrası 200 µl etanol tüpe eklenip, vortekslenmesi,
- Filtreli tüpe (kolon tüp) içeriğinin aktarılması,
- Çözeltinin 6000 xg de 2 dk santrifüj edildikten sonra süzüntünün atılması ve alıcı tüpe kolonun yeniden yerleştirilmesi,
- 600 µl yıkama tamponunun eklenmesi, 6000 xg de 2 dk santrifüj edilenmesi, çözelti süzüntüsü atıldıktan sonra alıcı tüpe kolonun tekrar yerleştirilmesi,
- 700 µl yıkama tamponu eklenmesi, 6000 xg de 2 dk santrifüj edilmiş çözeltinin süzüntüsünün atılması ve alıcı tüpe kolonun tekrar yerleştirilmesi,
- 13000 xg'de 1 dk santrifüj işleminin gerçekleştirilmesi,
- DNA'nın saklanacağı eppendorf tüpündeki süzüntünün atılması ve kolonun ayrı bir tüpe yerleştirilmesi,
- 200 µl elüsyon tamponunun eklenmesi, oda sıcaklığında (26 °C'de) 1 dk inkübe edildikten sonra 13000 xg'de 1 dk santrifüj edilmesi,
- Kolonun (filtre) santrifüjden sonra atılması ve DNA'nın eppendorf tüpünde çökertilmiş olarak elde edilmesi

basamaklarını kapsamaktadır.

2.2.2.3. DNA miktarının ölçülmesi

DNA'nın miktar ve saflığını belirlemek amacıyla tüm örnekler sırasıyla spektrofotometrede 260 nm (DNA için) ve 280 nm (protein için) dalga boylarında ölçümlenmiştir.

2.2.2.4. Real-Time PCR

Real-time PCR, gen amplifikasyonunu sağlayarak giderek artan ampliconları gerçek zamanlı görüntülenmesine imkan tanıyan, polimeraz zincir reaksiyonuna dayalı bir tekniktir. Real time PCR metodu, hedeflenmiş DNA molekülü amplifikasyonunun, klasik PCR'da olduğu gibi sadece sonunda değil, tüm PCR süresi boyunca ekrandan görüntülenmesine olanak sağlamaktadır.

Real-time PCR aşamaları sırası ile aşağıdaki şekildedir.

- a) Denatürasyon evresi
- b) Primerlerin açılan DNA zincirlerine yapışması evresi
- c) Primer uzaması evresi

Gen bölgelerinin real-time PCR metodu ile çoğaltılması için gerekli olan 10 µl'lik reaktant içeriği Tablo 2.3'de özetlenmiştir.

Tablo 2.3. Real-time PCR protokolü reaktant içeriklerini gösteren tablo.

Reaksiyon içeriği	Miktar (µl)
Steril su	3.75
Real time master mix	5
Primerler	0.25
DNA	1
Toplam	10

Genotiplendirme izolat DNA'lardan, genotipleme kiti Taqman Genotyping Assays (Applied Biosystems Foster City/ CA/USA) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Real-Time PCR cihazında bu işlem için Quant Studio Real-Time PCR System (Applied Biosystems) kullanılmıştır. Toplamda 10uL olacak şekilde (5 ml) real time master mix, (3.75ml) steril H₂O, (0.25ml) primer ve (10 ng/ml) DNA kullanılarak genotipleme işlemleri yapılmıştır.

Hazırlanan pleytler, real-time PCR cihazına konularak aşağıdaki program uygulanmıştır. Görüntülemeye FAM ve VIC ışınmaları kullanılmıştır.

Real-time PCR döngü programı olarak:

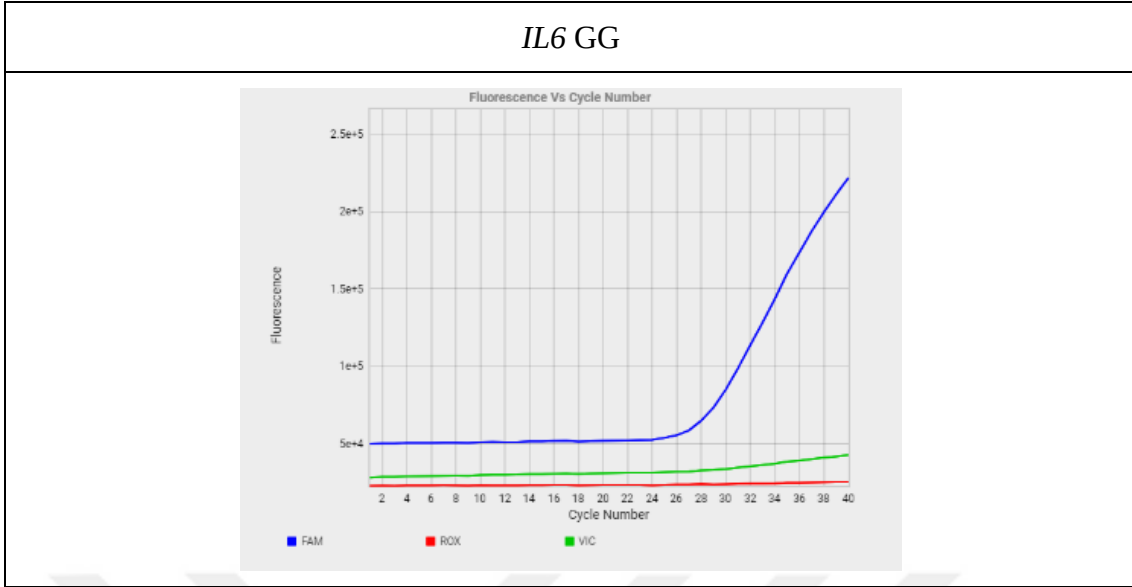
60 °C’de 30 saniye	}	40 döngü protokolü gerçekleştirilmiştir
95 °C’de 10 dakika		
95 °C’de 15 saniye		
60 °C’de 1dakika		

2.2.2.5. DNA genotiplemesi

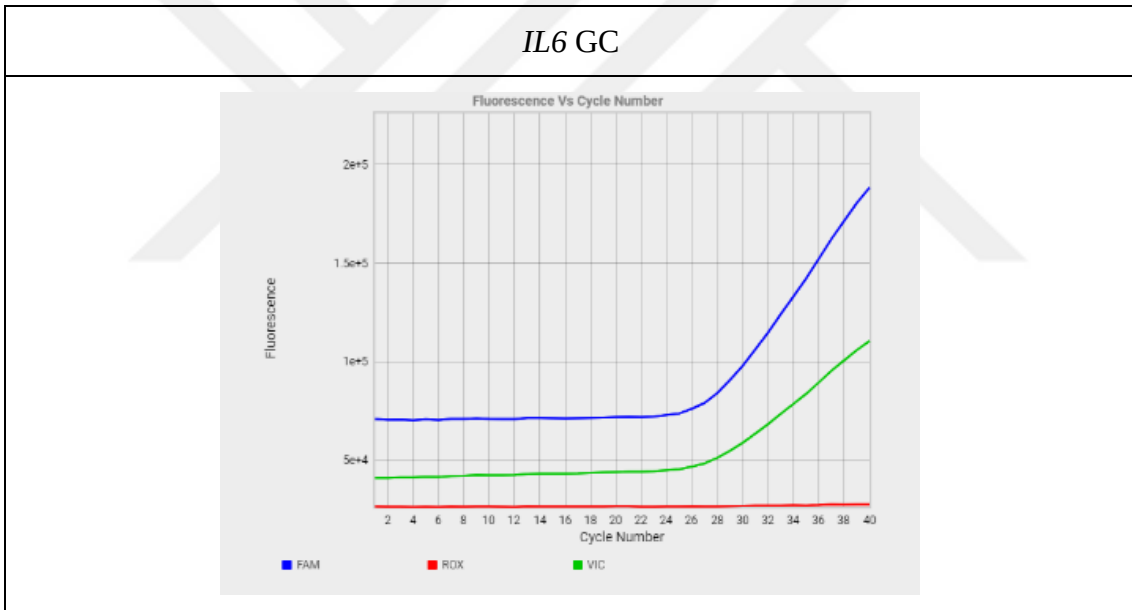
Bu araştırmada, LightCycler Nano, Thermo Fisher qPZR cihazına uygun LightCycler® FastStart DNA Master HybProbe kiti ve Simple Prob (TıbMolBiol LightSNiP Kiti) kullanılmıştır ve *IL6* rs1800795 ve *PPARA* rs4253778 polimorfizm genotipleri belirlenmiştir.

Erime eğrisi analizi kullanılması sonucu, uygun erime sıcaklıklarının belirlenmesi ile genotipler belirlenmiştir. PCR işlemi bittikten sonra *IL6* rs1800795 ve *PPARA* rs4253778 polimorfizmlerine ait genotipleri belirlemek amacıyla, PCR ürünlerinin FAM ve VIC ışına sonuçları değerlendirilmiştir.

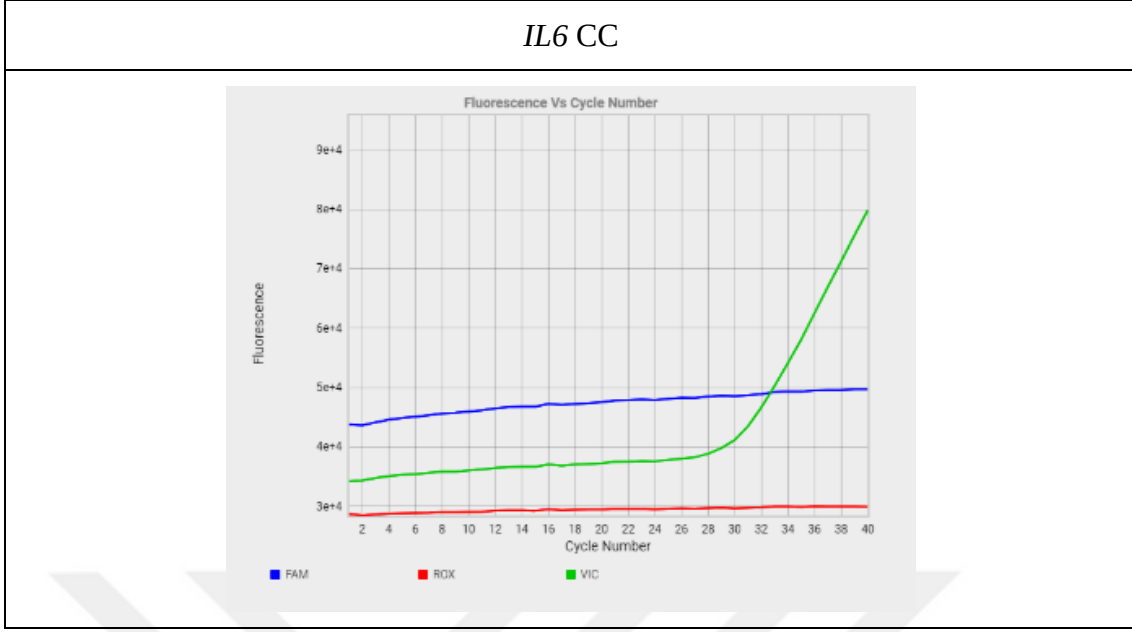
IL6 rs1800795 polimorfizmi GG, GC ve CC genotipleri için VIC ve FAM ışınmaları gösterilmiştir (Şekil 2.1, Şekil 2.2 ve Şekil 2.3). Genotip dağılımlarının örüntüsü ise şekildeki gibidir (Şekil 2.4).



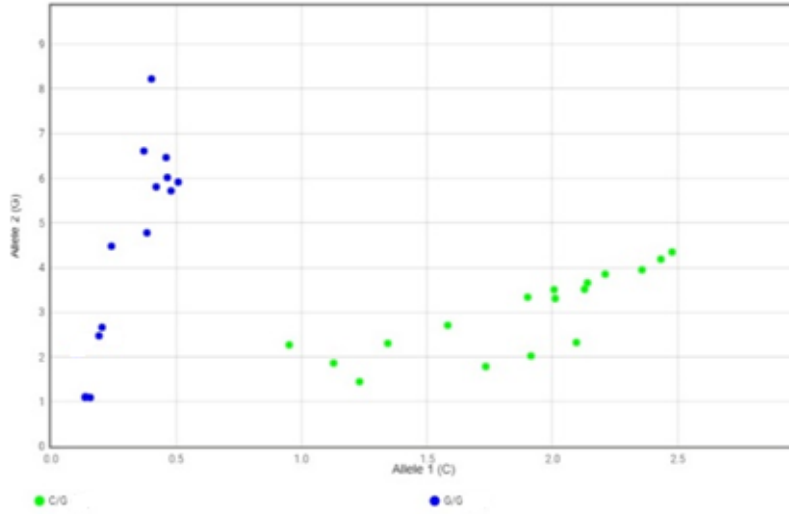
Şekil 2.1. *IL6* rs1800795 polimorfizmi GG genotipi için ışıma eğrisini gösteren şekil.



Şekil 2.2. *IL6* rs1800795 polimorfizmi GC genotipi için ışıma eğrisini gösteren şekil.

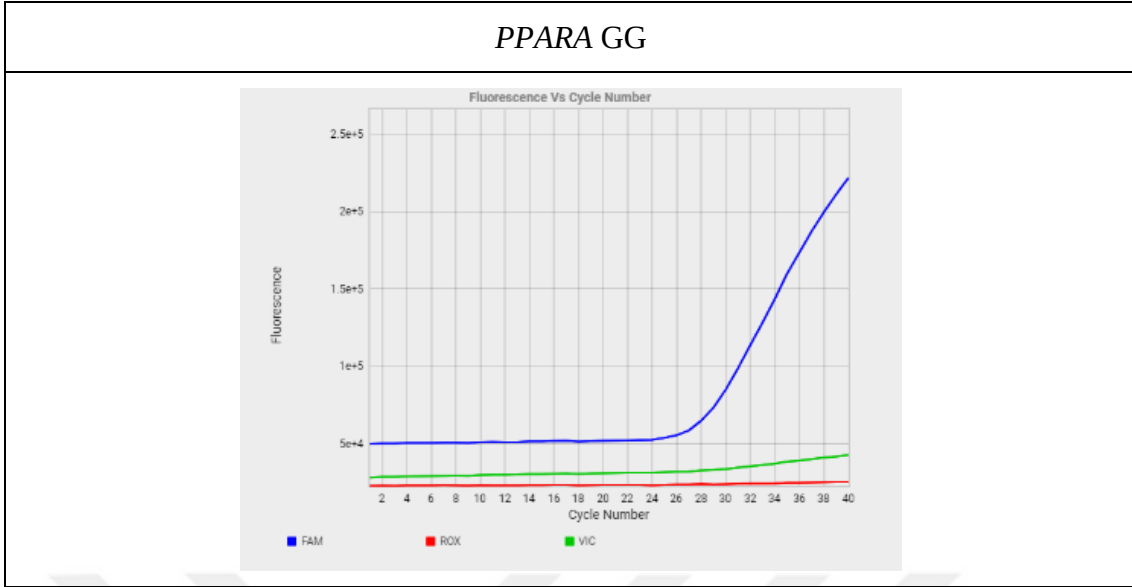


Şekil 2.3. *IL6* rs1800795 polimorfizmi CC genotipi için ışıma eğrisini gösteren şekil.

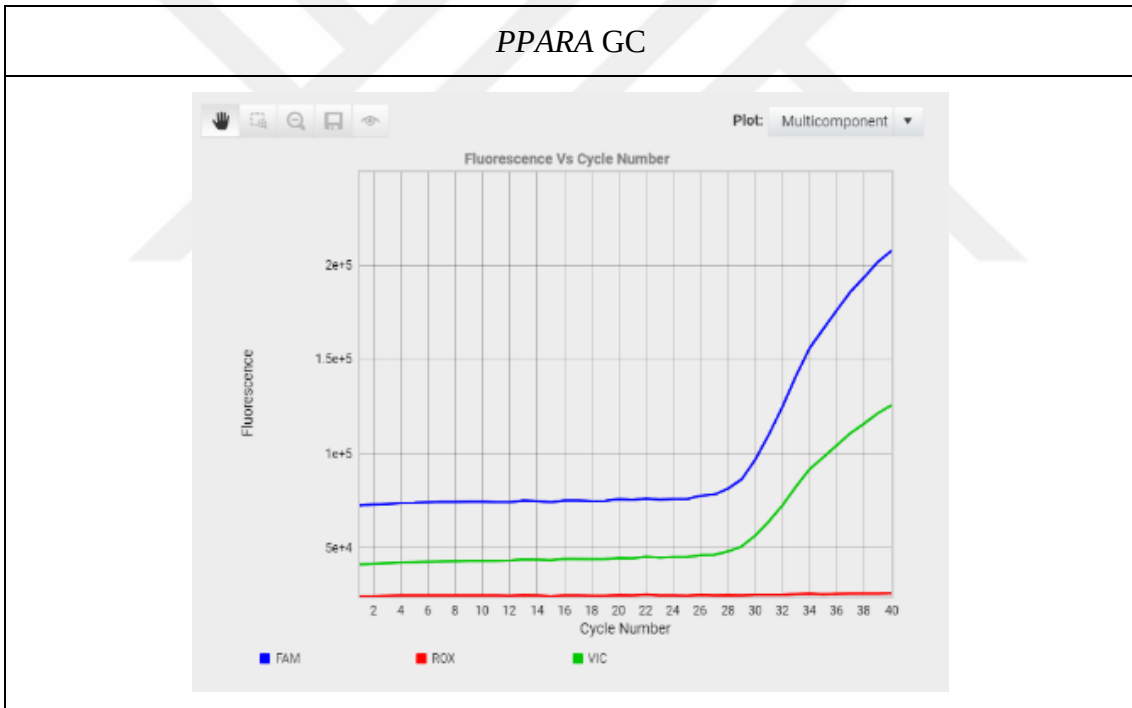


Şekil 2.4. *IL6* rs1800795 polimorfizmi genotip dağılım örüntüsünü gösteren şekil.

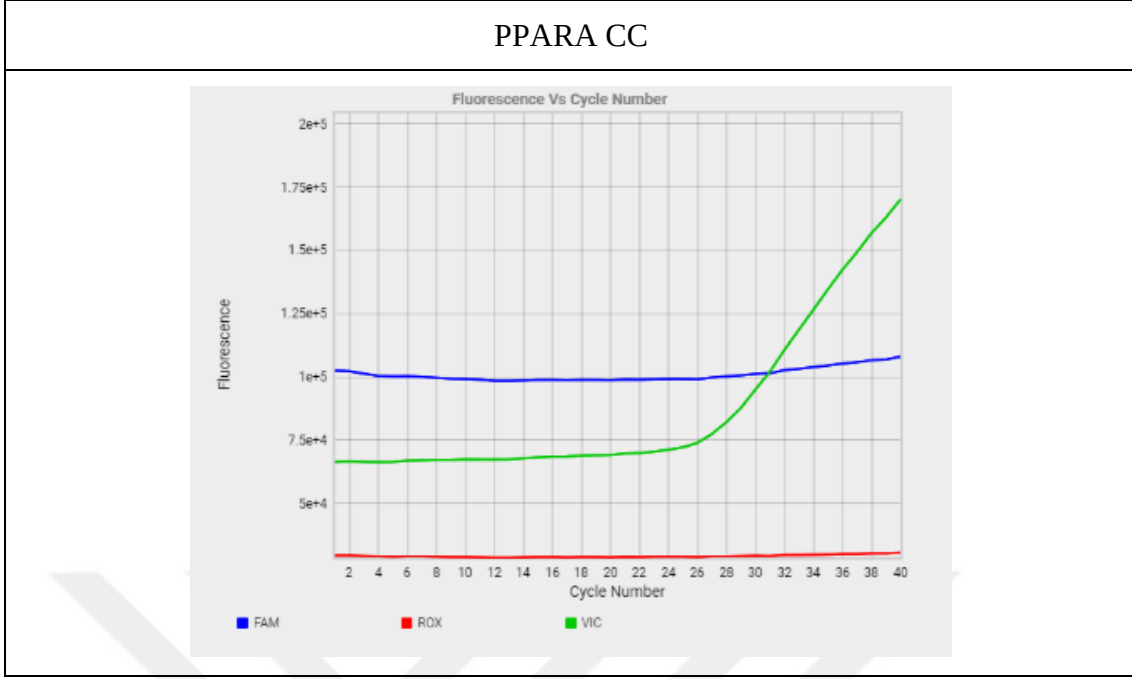
PPARA rs4253778 polimorfizmi GG, GC ve CC genotipleri için VIC ve FAM ışımaları gösterilmiştir (Şekil 2.5, Şekil 2.6 ve Şekil 2.7). Genotip dağılımı temsili örüntüsü ise (Şekil 2.8)'de gösterilmiştir.



Şekil 2.5. *PPARA* rs4253778 polimorfizmi GG genotipi ışıma eğrisini gösteren şekil.

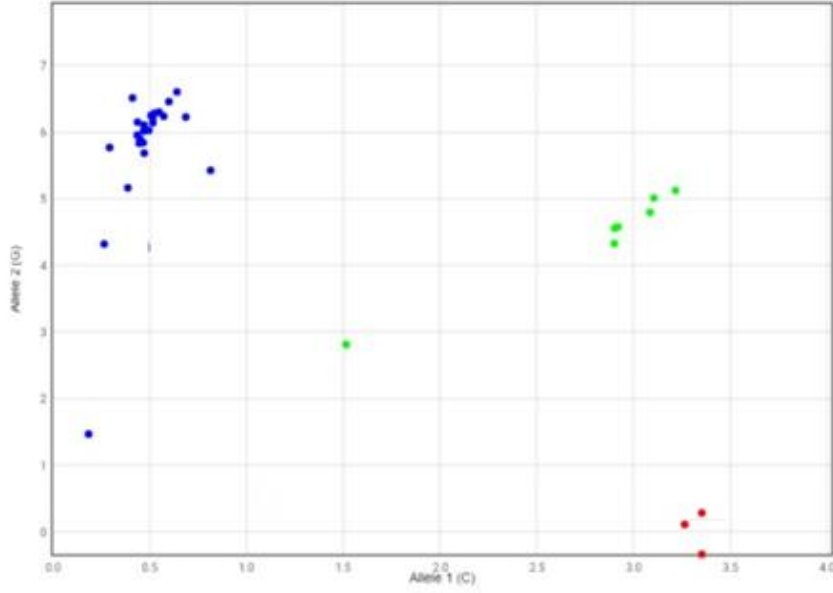


Şekil 2.6. *PPARA* rs4253778 polimorfizmi GC genotipi ışıma eğrisini gösteren şekil.



Şekil 2.7. *PPARA* rs4253778 polimorfizmi CC genotipi için ışıma eğrisini gösteren şekil.

PPARA rs4253778 polimorfizmine ait GG, GC ve CC genotiplerinin dağılım örüntüsü ise şekildeki gibidir (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. *PPARA* rs4253778 polimorfizmi genotip dağılım örüntüsünü gösteren şekil.

2.2.3. Fenotipleme

Sedanter ve kayaklı koşucu gruplarının yaş, boy, kilo, cinsiyet verileri; kayaklı koşucu gruplarının ve bu gruplardaki genotiplerin “1km-kayaklı koşu süreleri (s/km)” fenotipik verileri oluşturmaktadır.

2.2.4. İstatistiksel analiz ve kullanılan istatistiksel programlar

Çalışmanın ilk bölümünde sedanterler ve kayaklı koşucular, kadın ve erkek olmak üzere ikişer grup şeklinde ele alınmıştır. *IL6* rs1800795 ve *PPARA* rs4253778 polimorfizmleri genotip dağılımları açısından, kadın sedanterler ile kadın kayaklı koşucular, erkek sedanterler ile de erkek kayaklı koşucular karşılaştırılmıştır.

Çalışmanın ikinci bölümü için sporcuların 2018-19 Milli Kayaklı Koşu Şampiyonalarındaki koşu süreleri incelenmiş ardından klasik ve serbest koşu stillerindeki koşu sürelerinin saniye cinsinden değerleri hesaplanmıştır. Daha sonra sporcuların klasik ve serbest stillerdeki 1 km koşu sürelerinin ortalamaları alınarak bu değere “1 km kayaklı koşu süre ortalaması” denmiştir. Bu ifade 1km-KKSO olarak kısaltılmıştır.

Çalışmanın amacı doğrultusunda iki kayaklı koşucu grubunun ve bu gruplardaki *IL6* rs1800795 ve *PPARA* rs4253778 polimorfizmleri genetik varyasyonlarının 1km-KKSO değerleri hesaplanmıştır. Kayaklı koşucu gruplarının 1km-KKSO değerleri ile kayaklı koşucu gruplarındaki genetik varyasyonların 1km-KKSO değerleri arasındaki ilişki, Tek örneklem T-testi ile analiz edilmiştir. Ayrıca, her bir kayaklı koşucu grubu, kendi 1km-KKSO değerine göre, hızlı ve yavaş olmak üzere ikişer alt-gruba ayrılmış ve *IL6* rs1800795 ve *PPARA* rs4253778 polimorfizmleri genetik varyasyonlarının bu alt-gruplar arasındaki dağılımları Ki-kare Fisher’s testi ile analiz edilmiştir.

Elde edilen demografik verilerin betimsel istatistikleri, parametrik ve non-parametrik analizler için SPSS Statistics 25 programı (SPSS, version 25.0, IBM, USA) kullanılmıştır. Araştırma sonuçları %95 güven aralığında değerlendirilmiştir. Ki-kare Fisher’s exact test, Kolmogorov-Smirnov ve Tek örneklem T-testi istatistik testleri sonuçlarının anlamlılığının değerlendirilmesinde p olasılık değerinin 0,05’e eşit veya 0,05’ten küçük olması şart kabul edilmiştir ($p \leq 0,05$).

3. BULGULAR ve TARTIŞMA

3.1. Bulgular

Bulgulara ait altbaşlıklar sırası ile,

- Sedanter ve kayaklı koşucu gruplarının fenotipik/genotipik veri ve bulguları,
- Kayaklı koşucularda *IL6 rs1800795* polimorfizmi genotipik bulguları,
- Kayaklı koşucularda *PPARA rs4253778* polimorfizmi genotipik bulguları ,
- Kayaklı koşucu gruplarındaki “*IL6 rs1800795/PPARA rs4253778*” polimorfizmleri kombinatif genotipik bulguları,
- Kayaklı koşucu gruplarındaki *IL6 rs1800795* ve *PPARA rs4253778* polimorfizmleri arasındaki olası baskılanmanın yönünü tahmin bulguları,
- Bulguların özeti, şeklinde düzenlenmiştir.

3.1.1. Sedanter ve kayaklı koşucu gruplarının fenotipik/genotipik verileri ve bulguları

3.1.1.1. Sedanter ve kayaklı koşucu gruplarının fenotipik ve genotipik verileri

Kontrol ve çalışma grupları arasındaki kadın ve erkek birey sayısı dağılımı Tablo 3.1’de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Kontrol ve çalışma grupları arasındaki kadın ve erkek birey sayısı dağılımını gösteren tablo.

Kontrol ve Çalışma grupları	Kadın birey sayısı	Erkek birey sayısı
Sedanter (n= 50)	20	30
Kayaklı koşucu (n= 30)	10	20
Toplam	30	50

Kadın ve erkek sedanterlerin fenotipik ve genotipik özellikleri tablo halinde verilmiştir (Tablo 3.2 ve Tablo 3.3).

Tablo 3.2. Kadın sedanterlerin fenotipik ve genotipik özelliklerini gösteren tablo.

Sedanter kadın	Cinsiyet	Yaş	Boy (cm)	Kilo (kg)	<i>IL6</i> rs1800795 / <i>PPARA</i> rs4253778
Sedanter K1	Kadın	16	160	53	GG/CC
Sedanter K2	Kadın	17	175	58	GC/GG
Sedanter K3	Kadın	18	160	49	GG/GG
Sedanter K4	Kadın	18	172	61	GC/ GC
Sedanter K5	Kadın	18	158	50	GG/GG
Sedanter K6	Kadın	18	165	57	GC/GG
Sedanter K7	Kadın	17	173	64	GG/GG
Sedanter K8	Kadın	17	161	55	GC/GG
Sedanter K9	Kadın	16	163	51	GG/GC
Sedanter K10	Kadın	18	160	60	GC/GG
Sedanter K11	Kadın	17	158	53	GG/GG
Sedanter K12	Kadın	16	168	58	GC/GG
Sedanter K13	Kadın	16	173	55	CC/GG
Sedanter K14	Kadın	17	161	61	GC/GG
Sedanter K15	Kadın	17	169	50	GG/GC
Sedanter K16	Kadın	18	160	73	GG/GC
Sedanter K17	Kadın	17	172	64	GC/GG
Sedanter K18	Kadın	18	171	55	CC/GG
Sedanter K19	Kadın	17	173	59	GG/GG
Sedanter K20	Kadın	18	161	65	CC/GC
Ort $\pm$ std					<i>IL6</i> (9 GG, 8 GC, 3 CC)
n=20					<i>PPARA</i> (14 GG, 5 GC, 1 CC)
17.2 $\pm$ 0.76					
165.65 $\pm$ 6.04					
57.55 $\pm$ 6.07					

Tablo 3.3. Erkek sedanterlerin fenotipik ve genotipik özelliklerini gösteren tablo.

Sedanter erkek	Cinsiyet	Yaş	Boy (cm)	Kilo (kg)	<i>IL6</i> rs1800795 / <i>PPARA</i> rs4253778
Sedanter E1	Erkek	19	168	57	GC/GC
Sedanter E2	Erkek	17	172	69	GG/GG
Sedanter E3	Erkek	19	179	68	GC/GG
Sedanter E4	Erkek	18	181	74	GG/CC
Sedanter E5	Erkek	21	166	60	GC/GG
Sedanter E6	Erkek	19	170	59	GG/GC
Sedanter E7	Erkek	18	174	77	CC/GG
Sedanter E8	Erkek	17	167	52	GC/CC
Sedanter E9	Erkek	18	171	59	GG/GG
Sedanter E10	Erkek	22	166	66	GC/GG
Sedanter E11	Erkek	17	178	67	GG/GC
Sedanter E12	Erkek	18	161	63	GC/GG
Sedanter E13	Erkek	18	176	60	GG/GG
Sedanter E14	Erkek	23	174	65	GG/GG
Sedanter E15	Erkek	17	169	61	CC/GC
Sedanter E16	Erkek	21	173	63	GG/GG
Sedanter E17	Erkek	18	170	58	GC/GC
Sedanter E18	Erkek	17	170	61	GG/GG
Sedanter E19	Erkek	18	161	52	GG/GC
Sedanter E20	Erkek	23	170	65	GC/GG
Sedanter E21	Erkek	20	174	67	GC/GG
Sedanter E22	Erkek	18	167	63	GG/CC
Sedanter E23	Erkek	16	171	58	GC/CC
Sedanter E24	Erkek	18	165	61	GG/GG
Sedanter E25	Erkek	23	178	53	GC/GC
Sedanter E26	Erkek	16	161	56	GC/GG
Sedanter E27	Erkek	21	178	67	GG/CC
Sedanter E28	Erkek	18	174	65	GC/GG
Sedanter E29	Erkek	17	167	68	GG/GC
Sedanter E30	Erkek	18	170	70	GG/GG
Ort $\pm$ std	n=30	18.77 $\pm$ 2.04	170,7 $\pm$ 5.33	62.8 $\pm$ 6.04	<i>IL6</i> (15 GG, 13 GC, 2 CC) <i>PPARA</i> (17 GG, 8 GC, 5 CC)

Kadın ve erkek kayaklı koşucuların fenotipik ve genotipik özellikleri tablo halinde verilmiştir (Tablo 3.4 ve Tablo 3.5).

Tablo 3.4. Kadın kayaklı koşucu grubunun fenotipik ve genotipik özelliklerini listeleyen tablo.

Sporcu no	Cinsiyet	Yaş	Boy	Kilo	IL6 rs1800795 PPARA rs4253778	Klasik stil (s/km)	Serbest stil (s/km)	1km-KKSO (s/km)
S21 (K1)	Kadın	17	155	52	GG/ GG	193	190	191,5
S22 (K2)	Kadın	17	170	56	GG/ GG	203	189	196
S23 (K3)	Kadın	18	160	49	GC/ GG	197	195	196
S24 (K4)	Kadın	17	171	59	GC/ GC	224	182	203
S25 (K5)	Kadın	18	158	50	GC/ GC	218	197	207,5
S26 (K6)	Kadın	18	165	55	GC/ GG	219	198	208,5
S27 (K7)	Kadın	17	174	64	GC/ CC	220	201	210,5
S28 (K8)	Kadın	17	160	51	GG/ GG	221	212	216,5
S29 (K9)	Kadın	16	160	51	GG/ GG	234	216	225
S30 (K10)	Kadın	18	160	55	GC/ CC	238	216	227
Ort ±ss	n=10	17,3±0,7	163,3±6,3	54,2±4,6		216, 7±14,8	199, 6±11,7	208,2±12,1

Tablo 3.5. Erkek kayaklı koşucu grubunun fenotipik ve genotipik özelliklerini listeleyen tablo.

Sporcu no	Cinsiyet	Yaş	Boy	Kilo	<i>IL6 rs1800795</i> <i>PPARA</i> <i>rs4253778</i>	Klasik stil (s/km)	Serbest stil (s/km)	1km-KKSSO (sn/km)
S1 (E1)	Erkek	19	172	64	GC/ GG	157	147	152
S2 (E2)	Erkek	19	169	59	GC/ GC	159	151	155
S3 (E3)	Erkek	18	168	66	GC/ GG	167	163	165
S4 (E4)	Erkek	19	179	67	GC/ GG	175	157	166
S5 (E5)	Erkek	18	179	73	GC/ GG	170	163	166,5
S6 (E6)	Erkek	19	165	60	GC/ GG	172	164	168
S7 (E7)	Erkek	18	172	59	GC/ GG	167	170	168,5
S8 (E8)	Erkek	20	175	70	GG/ GG	181	156	168,5
S9 (E9)	Erkek	17	166	48	GC/ GG	172	170	171
S10 (E10)	Erkek	18	169	59	GC/ GC	172	171	171,5
S11 (E11)	Erkek	21	168	60	GC/ GG	177	171	174
S12 (E12)	Erkek	17	179	67	GC/ CC	182	169	175,5
S13 (E13)	Erkek	17	160	60	GG/ GG	178	178	178
S14 (E14)	Erkek	18	175	60	GG/ GG	185	172	178,5
S15 (E15)	Erkek	20	174	62	GG/ GC	192	170	181
S16 (E16)	Erkek	18	167	61	GG/ GC	196	173	184,5
S17 (E17)	Erkek	20	173	63	GG/ GC	197	172	184,5
S18 (E18)	Erkek	18	172	58	GG/ GG	198	174	186
S19 (E19)	Erkek	16	170	64	GG/ GG	201	176	188,5
S20 (E20)	Erkek	18	160	52	GG/ GG	203	178	190,5
Ort ±ss	n=20	18,4±1,2	170, 6±5,5	61,6±5,7		180,1±13,9	167, 3±8,7	173, 7±10,5

Kadın ve Erkek kayaklı-koşu gruplarının 1km-KKSO'larının sırası ile 208,2±12,1 s ve 173, 7±10,5 s olarak hesaplanmıştır (Tablo 3.4 ve Tablo 3.5).

3.1.1.2. Sedanter ve kayaklı koşucu gruplarındaki *IL rs1800795* ve *PPARA rs4253778* polimorfizmleri dağılımı bulguları

Sedanter ve kayaklı koşucu gruplarındaki *IL rs1800795* ve *PPARA rs4253778* polimorfizmi dağılımını Tablo 3.6’da gösterilmiştir.

Tablo 3.6. Kontrol ve çalışma gruplarındaki *IL rs1800795* ve *PPARA rs4253778* polimorfizmleri dağılımını gösteren tablo.

Kontrol ve Çalışma grupları	<i>IL6 rs18004253778</i>					<i>PPARA rs4253778</i>				
	GG	GC	CC	G	C	GG	GC	CC	G	C
Sedanter (n= 50)	24 %48	21 %42	5 %10	69 %69	31 %31	31 %62	13 %26	6 %12	75 %75	25 %25
Kayaklı koşucu (n= 30)	13 %43.3	17 %56.6	0 %0	43 %78	17 %22	20 %66.6	7 %23.3	3 %10	47 %78	13 %22
Ki-kare Fisher’s exact testi p değeri	p1= 0.1396 p2= 0.8587					p3= 0.9121 p4= 0.7035				
	Sedanter ile sporcuların <i>IL rs1800795</i> genotip dağılımları birbirine benziyor, istatistiksel olarak olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p1= 0.1396).					Sedanter ile sporcuların <i>PPARA rs4253778</i> genotip dağılımları birbirine benziyor, istatistiksel olarak olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p3=0.9121).				
Açıklama satırı	Sedanter ile sporcuların <i>IL rs1800795</i> allel dağılımları birbirine benziyor, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p2= 0.8587).					Sedanter ile sporcuların <i>PPARA rs4253778</i> allel dağılımları birbirine benziyor, istatistiksel olarak olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p4=0.7035).				

IL6 rs1800795 polimorfizmi genotiplerinin “cinsiyete göre oluşturulmuş” sedanter ve sporcu gruplarındaki dağılımı tablo halinde gösterilmiştir (Tablo 3.7).

Tablo 3.7. *IL6* rs1800795 polimorfizmi genotip ve allel dağılımını, kadın ve erkek gruplarında gösteren tablo.

Kontrol ve Çalışma grupları	Kadın gruplarında <i>IL6</i> rs1800795					Erkek gruplarında <i>IL6</i> rs1800795					Ki-kare Fisher's exact testi p değeri
	GG	GC	CC	G	C	GG	GC	CC	G	C	
Sedanter (n=20+30)	9 %45	8 %40	3 %15	26 %65	14 %35	15 %50	13 %43	2 %7	43 %72	17 %28	p5= 0.9276
Kayaklı koşucu (n= 10+20)	4 %40	6 %60	0 %0	14 %70	6 %30	9 %45	11 %55	0 %0	29 %73	11 %27	p6= 1.0000
Ki-kare Fisher's exact testi p değeri	p1= 0.3482		p2=0.7775		p3= 0.4198		p4=1.0000				

- Kadınların, sedanter ve kayaklı koşucularındaki *IL6* rs1800795 polimorfizmi genotip ve allel dağılımları, benzerlik göstermektedir (sırasıyla p1=0.3482, p2=0.7775)
- Erkeklerin, sedanter ve kayaklı koşucularındaki *IL6* rs1800795 polimorfizmi genotip ve allel dağılımları, benzerlik göstermektedir (p3=0.4198, p4=1.0000).
- Sedanterlerin, kadın ve erkek gruplarındaki *IL6* rs1800795 polimorfizmi genotip dağılımı benzerlik göstermektedir (p5= 0.9276)
- Kayaklı koşucularda, kadın ve erkek gruplarındaki *IL6* rs1800795 polimorfizmi genotip dağılımı benzerlik göstermektedir (p6= 1.0000).
- *IL6* rs1800795 polimorfizmi genotip dağılımında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

IL6 rs1800795 polimorfizminin hız parametresi üzerine etkisini incelemek için sporcu genotiplerinin 1 kilometreyi tamamlama sürelerinin, hesaplanmasına karar verilmiştir.

PPARA rs4253778 polimorfizmi genotiplerinin “cinsiyete göre oluşturulmuş” sedanter ve sporcu gruplarındaki dağılımı tablo halinde verilmiştir (Tablo 3.8.).

Tablo 3.8. *PPARA* rs4253778 polimorfizmi genotip ve allel dağılımını kadın ve erkek gruplarında gösteren tablo.

Kontrol ve Çalışma grupları	Kadın gruplarında <i>PPARA</i> rs4253778					Erkek gruplarında <i>PPARA</i> rs4253778					Ki-kare fisher's exact testi p değeri
	GG	GC	CC	G	C	GG	GC	CC	G	C	
Sedanter (n=20+30)	14 %70	5 %25	1 %5	33 %82	7 %18	17 %57	8 %27	5 %16	42 %70	18 %30	p5= 0.4236
Kayaklı koşucu (n= 10+20)	6 %60	2 %20	2 %20	14 %70	6 %30	14 %70	5 %25	1 %5	33 %82	7 %18	p6= 0.4336
Ki-kare fisher's exact testi p değeri	p1= 0.4336		p2=0.3258		p3= 0.4236		p4=0.2382				

- Kadınların, sedanter ve kayaklı koşucularındaki *PPARA* rs4253778 polimorfizmi genotip ve allel dağılımı, benzerlik göstermektedir (sırasıyla p1=0.4336, p2=0.3258)
- Erkeklerin, sedanter ve kayaklı koşucularındaki *PPARA* rs4253778 polimorfizmi genotip ve allel dağılımı, benzerlik göstermektedir (sırasıyla p3= 0.4236, p4=0.2382).
- Sedanterlerin, kadın ve erkek gruplarındaki *PPARA* rs4253778 polimorfizmi genotip dağılımı, benzerlik göstermektedir (p5= 0.4236)
- Kayaklı koşucuların, kadın ve erkek gruplarındaki *PPARA* rs4253778 polimorfizmi genotip dağılımı, benzerlik göstermektedir (p6= 0.4336).
- *PPARA* rs4253778 polimorfizmi genotip dağılımında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Yorum: *PPARA* rs4253778 polimorfizminin hız parametresi üzerine etkisini incelemek için sporcu genotiplerinin 1 kilometreyi tamamlama sürelerinin hesaplanmasına karar verilmiştir.

3.1.1.3. Kayaklı koşucu fenotipik verileri ile genotipik verilerinin ilişkilendirilmesi

Bu altbaşlıkta çalışmada kayaklı koşucu gruplarının fenotipik verileri ile genotipik verilerinin nasıl ilişkilendirilmiş olduğu ile ilgili bilgi verilmiştir ancak ilişkilendirmeleri açıklamaya geçmeden önce fenotipik verileri hatırlatmak için özet bir tablo verilmiştir (Tablo 3.9).

Tablo 3.9. Kayaklı koşucu gruplarının fenotipik özelliklerini gösteren özet tablosu.

Fenotipik özellikler	Kadın kayaklı koşucular (n=10)	Erkek kayaklı koşucular (n=20)
Ortalama yaş (yıl)	17.3 ± 0.7	18.4 ± 1.2
Ortalama boy (cm)	163.3 ± 6.3	170.6 ± 5.5
Ortalama kilo (kg)	54.2 ± 4.6	61.6 ± 5.7
1 km-KKSO (s)	208.2 ± 12.1	173.7 ± 10.5
Hızlı alt-grup sporcu sayısı	5 (% 50)	10 (% 50)
Yavaş alt-grup sporcu sayısı	5 (% 50)	10 (% 50)

(n= sporcu sayısı)

Kadın ve Erkek kayaklı koşucuların fenotipik özellikleri şu şekildedir:

- Yaş ortaları sırasıyla 17.3 ± 0.7, 18.4 ± 1.2;
- Boy ortalamaları sırasıyla 163.3 ± 6.3 cm, 170.6 ± 5.5 cm;
- Kilo ortalamaları sırasıyla 54.2 ± 4.6 kg, 61.6 ± 5.7 kg
- 1km-KKSO'ları sırasıyla 208.2 ± 12.1 sn, 173.7 ± 10.5 sn
- Kadın kayaklı koşucu grubunun hızlı alt-grubunda 5, yavaş alt-grubunda 5 sporcu;
- Erkek kayaklı koşucu grubunun hızlı alt-grubunda 10, yavaş alt-grubunda 10 sporcu bulunmaktadır (Tablo 3.9).

Kayaklı koşucu gruplarının *IL6* rs1800795, *PPARA* rs4253778 ve “*IL6* rs1800795/*PPARA* rs4253778” polimorfizmleri genotip ve genotip kombinasyonlarının 1km-KKSO değerleri hesaplanmıştır. Gruplardaki genotiplerin 1km-KKSO ve “1km-KKSO farkı” değerleri hesaplanmıştır. Genotip varyasyonlarının “1km-KKSO farkı”

değerlerine bakılarak hangi varyasyonların 1 kilometreyi daha kısa sürede tamamladığı belirlenmiştir. 1km'yi ortalamadan daha kısa sürede tamamlayan genotipler “süre avantajlı genotipler” olarak ifade edilmiştir. Genotiplerin süre avantajlarının tesadüfi olma olasılıkları ise Tek örneklem T-testi analiz edilmiştir. Bu şekilde gruplardaki “süre avantajında” istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış genotip ve kombinasyonları ortaya çıkarılmıştır. Diğer bir değerlendirme şekli ise kayaklı koşu gruplarını görece hızlı ve yavaş alt-gruplara ayırarak elde edilmiştir. Hızlı alt-grupta, yavaş alt-gruba göre yüzdece daha fazla oranda bulunan genotipler, “oran avantajlı genotipler” olarak ifade edilmiştir. Kayaklı koşu gruplarının hızlı ve yavaş alt-grupları arasındaki genotip dağılımları Ki-kare Fisher's Testine göre analiz edilmiştir ve şekilde gruplardaki “oran avantajında” istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış genotip ve kombinasyonları ortaya çıkarılmıştır. Son olarak kombinatif olarak ele alınan gen polimorfizmleri arasında etkileşim bulunma olasılığı Ki-kare Fisher's Testine göre analiz edilmiştir.

3.1.2. Kayaklı koşucularda *IL6 rs1800795* polimorfizmi dağılımı bulguları

3.1.2.1. Kayaklı koşucu gruplarının *IL6 rs1800795* polimorfizmi genotip ve allel gen dağılımları

Oluşturulan Kayaklı koşucu çalışma gruplarının *IL6 rs1800795* polimorfizmi genotip ve allel dağılımları incelenmiştir (Tablo 3.10 ve Tablo 3.11).

Tablo 3.10. Kayaklı koşucu gruplarındaki *IL6 rs1800795* polimorfizmi genotip dağılımlarını gösteren tablo.

Kayaklı koşucu grupları	<i>IL6 rs1800795</i> GG	<i>IL6 rs1800795</i> GC	<i>IL6 rs1800795</i> CC
Kadın kayaklı koşucu (n=10)	4 (% 40)	6 (% 60)	0 (% 0)
Erkek kayaklı koşucu (n=20)	9 (% 45)	11 (% 55)	0 (% 0)

- Kadın kayaklı koşucularda 4 GG (% 40), 6 GC (% 60) ve 0 CC (% 0) genotipleri,

- Erkek kayaklı koşucularda 9 GG (% 45), 11 GC (% 55) ve 0 CC (% 0) genotipleri tespit edilmiştir (Tablo 3.10).

Tablo 3.11. Kayaklı koşucu gruplarındaki *IL6* rs1800795 polimorfizmi allel dağılımlarını gösteren tablo.

Kayaklı koşucu grupları	<i>IL6</i> rs1800795 G alleli	<i>IL6</i> rs1800795 C alleli
Kadın kayaklı koşucular (n=10)	14 (% 70)	6 (% 30)
Erkek kayaklı koşucular (n=20)	29 (%72.5)	11 (% 27.5)

Bu polimorfizme ait G ve C allellerinin gruplardaki dağılımlarının

- Kadın kayaklı koşucularda 14 G (% 70) ve 6 C (% 30),
- Erkek kayaklı koşucularda ise 29 G (%72.5) ve 11 C (% 27.5) şeklinde olduğu görülmüştür,
- Yaygın allelin G (tüm gruplarda % 70 ve üzeri) olduğu tespit edilmiştir (Tablo 3.11).

3.1.2.2. Kayaklı koşucu gruplarındaki *IL6* rs1800795 polimorfizmi genotiplerinin 1km-KKSO ve “1km-KKSO farkı” değerleri

Kayaklı koşucu gruplarındaki *IL6* rs 1800795 polimorfizmi genotiplerinin 1km-KKSO ve “1km-KKSO farkı” değerleri tablo olarak gösterilmiştir (Tablo 3.12 ve Tablo 3.13).

Tablo 3.12. Kayaklı koşucu gruplarındaki *IL6* rs1800795 polimorfizmi genotiplerinin 1km-KKSO değerlerini gösteren tablo (s).

Kayaklı koşucu grupları	<i>IL6</i> rs1800795 GG	<i>IL6</i> rs1800795 GC
Kadın kayaklı koşucular (n=10)	207.3 ± 16.1	208.8 ± 10.3
Erkek kayaklı koşucular (n=20)	182.2 ± 6.7	166.6 ± 7.3

- GG genotiplerinin 1km-KKSO değerleri, kadın ve erkek kayaklı koşucu grupları için sırası ile 207.3 ± 16.1 s, 182.2 ± 6.7 s olarak;
- GC genotiplerinin 1km-KKSO'ları kadın ve erkek kayaklı koşucu grupları için sırası ile 208.8 ± 10.3 s ve 166.6 ± 7.3 s olarak hesaplanmıştır (Tablo 3.12).

Tablo 3.13. Kayaklı koşucu gruplarındaki *IL6* rs 1800795 polimorfizmi genotiplerinin "1km-KKSO farkı" değerlerini gösteren tablo.

Kayaklı koşucu grupları	Genotiplerin		1km-KKSO farkları (s) ve	
	<i>IL6</i> rs 1800795 polimorfizmi		Tek rneklem T-testi (p değerleri)	
Kadın kayaklı koşucular (n=10)	GG	n= 4	-1.0 ± 16.1 (p= 0.913)	Ortalamadan hızlı
	GC	n= 6	0.6 ± 10.3 (p= 0.901)	Ortalamadan yavaş
Erkek kayaklı koşucular (n=20)	GG	n= 9	8.5 ± 6.7 (p= 0.005*)	Ortalamadan yavaş
	GC	n= 11	-7.1 ± 7.3 (p= 0.009*)	Ortalamadan hızlı

p*= istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

- Kadın kayaklı koşucu grubundaki *IL6* rs1800795 GC genotipi 1.0 ± 16.1 s ile
- Erkek kayaklı koşucu grubundaki *IL6* rs1800795 GC genotipi ise 7.1 ± 7.3 s ile 1 kilometreyi ortalamadan daha erken tamamlamıştır.
- Erkek kayaklı koşucularda *IL6* rs1800795 GC genotipinin, 1 km'lik mesafeyi grup ortalamasından daha kısa sürede tamamladığı ve bu süre avantajının istatistiksel olarak tesadüfi olmadığı (p= 0.009) saptanmıştır (Tablo 3.13).

3.1.2.3. Kayaklı koşucu gruplarının alt-grupları arasındaki *IL6 rs1800795* polimorfizmi genotip dağılımı

Kayaklı koşu gruplarının, 1km-KKSO'larına göre oluşturulmuş hızlı ve yavaş alt-grupları arasındaki genotip dağılımları Ki-kare Fisher's testine göre analiz edilmiştir (Tablo 3.14).

Tablo 3.14. Kayaklı koşucu gruplarının alt-grupları arasındaki *IL6 rs1800795* polimorfizmi genotip dağılımını gösteren tablo.

Kayaklı koşucu grupları	Alt-gruplar	GG	GC	CC	Ki-kare Fisher's P deperi
Kadın kayaklı koşucu (n=10)	Göreceli hızlı (n= 5)	2 (%20)	3 (% 30)	-	p= 1.0000
	Göreceli yavaş (n= 5)	2 (% 20)	3 (% 30)	-	
Erkek kayaklı koşucu (n=20)	Göreceli hızlı (n= 10)	1 (% 5)	9 (% 40)	-	p= 0.055*
	Göreceli yavaş (n= 10)	8 (% 40)	2 (% 15)	-	

p*= istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

- Kadın kayaklı koşucuların hızlı alt-grubunda 2 GG (% 20), 3 GC (% 30), 0 (% 0) CC, yavaş alt-grubunda ise 2 GG (% 20), 3 GC (% 30) ve 0 CC (% 0) genotipleri tespit edilmiştir (p= 1.0000),
- Erkek kayaklı koşucuların hızlı alt-grubunda 1 GG (% 5), 8GC (% 40) ve 0 CC (% 0), yavaş-alt grubunda ise 8 GG (% 40), 3 GC (% 15) ve 0 CC (% 0) genotipleri tespit edilmiştir (p= 0.055) yani erkek kayaklı koşucuların genotip dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. Erkek kayaklı koşucuların hızlı alt-gruplarında daha yüksek oranda *IL6 rs1800795* GC genotipi yer almaktadır (Tablo 3.14).

3.1.2.4. Kayaklı koşucu gruplarının alt-grupları arasındaki *IL6* rs1800795 polimorfizmi allel gen dağılımı

Kayaklı koşucu gruplarının, 1km-KKSO değerlerine göre oluşturulmuş hızlı ve yavaş alt-grupları arasındaki allel gen dağılımlarının Ki-kare Fisher's testine göre p değerleri hesaplanmıştır (Tablo 3.15).

Tablo 3.15. Kayaklı koşucu gruplarının alt-grupları arasındaki *IL6* rs1800795 polimorfizmi allel dağılımını gösteren tablo.

Kayaklı koşucu grupları	Alt-gruplar		G- alleli	C-alleli	Ki-kare Fisher's P değeri
Kadın kayaklı koşucular (n=10)	Göreceli hızlı	n= 5	7 (% 35)	3 (% 15)	p= 1.0000
	Göreceli yavaş	n= 5	7 (% 35)	3 (% 15)	
Erkek kayaklı koşucular (n=20)	Göreceli hızlı	n= 10	10 (% 25)	8 (% 20)	P= 0.0398*
	Göreceli yavaş	n= 10	19 (% 47.5)	3 (% 7.5)	

P*= istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

- Kadın kayaklı koşucuların hızlı alt-grubunda 7 G (% 35) ve 3 C (% 15), yavaş alt-grubunda ise 7 G (% 35) ve 3 C (% 15) allelleri tespit edilmiştir (p= 1.0000),
- Erkek kayaklı koşucuların hızlı alt-grubunda 10 G (% 25) ve 8 C (% 20), yavaş alt-grubunda ise 19 G (% 47.5) ve 3 C (% 7.5) allelleri tespit edilmiştir (p= 0.038). Tüm grupların G allel oranının % 50'nin üzerinde olduğu belirlenmiştir (Tablo 3.15).

Erkek kayaklı koşuculardaki *IL6* rs1800795 polimorfizmi allellerinden bazılarında dağılımsal açıdan “oran avantajı” tespit edilmiştir. Grubun yavaş alt-grubunda % 7.5 olan C alleli oranının hızlı alt-grupta % 20 olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte hızlı alt-grupta , yavaş-alt gruba göre, G ve C allellerine ait oransal değerler arasındaki fark daha azdır (Tablo 3.15).

3.1.3. Kayaklı koşucu gruplarındaki *PPARA* rs4253778 polimorfizmi dağılımı bulguları

3.1.3.1. Kayaklı koşucu gruplarındaki *PPARA* rs 4253778 polimorfizmi genotip ve allel gen dağılımları

Kayaklı koşucu gruplarındaki *PPARA* rs 4253778 polimorfizmi genotip ve allel gen dağılımları Tablo 3.16’da gösterilmiştir.

Tablo 3.16. Kayaklı koşucu gruplarındaki *PPARA* rs 4253778 polimorfizmi genotip dağılımını gösteren tablo.

Kayaklı koşucu grupları	<i>PPARA</i> rs 4253778 GG	<i>PPARA</i> rs 4253778 GC	<i>PPARA</i> rs 4253778 CC
Kadın kayaklı koşucular (n=10)	6 (% 60)	2 (% 20)	2 (% 20)
Erkek kayaklı koşucular (n=20)	14 (% 70)	5 (% 25)	1 (% 5)

- Kadın kayaklı koşucularda 6 GG (% 60), 2 GC (% 20), 2 CC (% 20) genotipleri,
- Erkek kayaklı koşucularda ise 14 GG (% 70), 5 GC (% 25), 1 CC (% 5) genotipleri tespit edilmiştir,
- Her iki grupta da GG genotipinin % 60 ve üzerinde olduğu belirlenmiştir (Tablo 3.16).

Kayaklı koşuculardaki *PPARA* rs 4253778 polimorfizmine ait G ve C allellerinin gruplardaki dağılımı hesaplanmıştır (Tablo 3.17).

Tablo 3.17. Kayaklı koşucu gruplarındaki *PPARA* rs 4253778 polimorfizmi allel dağılımını gösteren tablo.

Kayaklı koşucu grupları	<i>PPARA</i> rs 4253778	<i>PPARA</i> rs 4253778
	G alleli	C alleli
Kadın kayaklı koşucular (n=10)	14 (% 70)	6 (% 30)
Erkek kayaklı koşucular (n=20)	33 (%82.5)	7 (%17.5)

- Kadın kayaklı koşuculardaki allel dağılımının 14 G (% 70) ve 6 C (%30) şeklinde,
- Erkek kayaklı koşuculardaki allel dağılımının ise 33 G (%82.5) ve 7 C (%17.5) şeklinde olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca her iki grupta da G allelinin % 70 ve üzerinde olduğu belirlenmiştir (Tablo 3.17).

3.1.3.2. *PPARA* rs 4253778 polimorfizmi genotiplerinin 1km-KKSO ve “1km-KKSO farkı” değerleri

PPARA rs4253778 polimorfizmi genotiplerinin 1km-KKSO değerleri hesaplanmıştır (Tablo 3.18).

Tablo 3.18. Kayaklı-köşucu gruplarındaki *PPARA* rs4253778 polimorfizmi genotiplerinin 1km-KKSO değerlerini (s) gösteren tablo.

Kayaklı koşucu grupları	<i>PPARA</i> rs4253778	<i>PPARA</i> rs4253778	<i>PPARA</i> rs4253778
	GG	GC	CC
Kadın kayaklı koşucular (n=10)	205.6 ± 13.3	205.3 ± 3.2	218.8 ± 11.7
Erkek kayaklı koşucular (n=20)	172.9 ± 10.5	175.3 ± 12.5	175.5 ± 0.0

- GG genotiplerinin 1km KKSÖ değerleri, kadın kayaklı koşucular ve erkek kayaklı koşucular için sırası ile 205.6 ± 13.3 s ve 172.9 ± 10.5 s olarak;
- GC genotiplerinin 1 km KKSÖ değerleri, kadın kayaklı koşucular ve erkek kayaklı koşucular için sırası ile 205.3 ± 3.2 s ve 175.3 ± 12.5 s olarak;
- CC genotiplerinin 1 km KKSÖ değerleri, kadın kayaklı koşucular ve erkek kayaklı koşucular için sırası ile 218.8 ± 11.7 s ve 175.5 ± 0.0 s olarak hesaplanmıştır (Tablo 3.18).

Kayaklı koşucu gruplarındaki genotiplerin “1km-KKSÖ farkı” değerleri hesaplanmıştır (Tablo 3.19).

Tablo 3.19. Kayaklı koşucu gruplarındaki *PPARA* rs 4253778 polimorfizmi genotiplerinin 1km-KKSÖ farklarını(s) gösteren tablo.

Kayaklı koşucu grupları	<i>PPARA</i> rs4253778 polimorfizmi		Genotiplerin 1km-KKSÖ farkları (sn) ve T-Testi (p değerleri)	
Kadın kayaklı koşucular (n=10)	GG	n= 6	-2.6 ± 13.3 (p= 0.651)	Ortalamadan hızlı
	GC	n= 2	-3.0 ± 3.2 (p= 0.415)	Ortalamadan en hızlı
	CC	n= 2	10.6 ± 11.7 (p= 0.423)	Ortalamadan yavaş
Erkek kayaklı koşucular (n=20)	GG	n= 14	-0.8 ± 10.5 (p= 0.788)	Ortalamadan hızlı
	GC	n= 5	1.6 ± 12.5 (p= 0.789)	Ortalamadan yavaş
	CC	n= 1	1.8 ± 0.0 (p= yok)	Ortalamadan yavaş

P*= istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

- Kadın kayaklı koşucularda *PPARA* rs4253778 GG ve *PPARA* rs4253778 GC genotipinin,

- Erkek kayaklı koşucularda ise *PPARA* rs4253778 GG genotipinin 1km mesafeyi grup ortalamasından daha erken tamamladığı ortaya çıkarılmıştır.
- İki kayaklı koşucu grubunda da *PPARA* rs4253778 GG genotipi süre avantajına sahiptir ancak bu süre avantajında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 3.19).

3.1.3.3. Kayaklı koşucu gruplarının alt-grupları arasındaki *PPARA* rs4253778 polimorfizmi genotip dağılımı

Grupların 1km-KKSO'larına göre oluşturulmuş hızlı ve yavaş alt-grupları arasındaki genotip dağılımları Ki-kare Fisher's testine göre değerlendirilmiştir (Tablo 3.20).

Tablo 3.20. Kayaklı koşucu gruplarının alt-grupları arasındaki *PPARA* rs4253778 polimorfizmi genotip dağılımını gösteren tablo.

Kayaklı koşucu grupları	Alt-gruplar	GG	GC	CC	Ki-kare Fisher's Testi P değeri
Kadın kayaklı koşucular (n=10)	Göreceli hızlı (n= 5)	3 (% 30)	2 (% 20)	0 (% 0)	p= 0.1353
	Göreceli yavaş (n= 5)	3 (% 30)	0 (% 0)	2 (% 20)	
Erkek kayaklı koşucular (n=20)	Göreceli hızlı (n= 10)	8 (% 40)	2 (% 10)	0 (% 0)	p = 0.4758
	Göreceli yavaş (n=10)	6 (% 30)	3 (% 15)	1 (% 5)	

p*= istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

- Kadın kayaklı koşucuların hızlı alt-grubunda 3 GG (% 30), 2 GC (% 20) ve 0 CC (% 0) yavaş alt-grubunda ise 3 GG (% 30), 0 GC (% 0) ve 2 CC(% 20) genotipleri tespit edilmiştir (p= 0.1353),
- Erkek kayaklı koşucuların hızlı alt-grubunda 8 GG (% 40), 2 GC (% 10) ve 0 CC (% 0) yavaş alt-grubunda ise 6 GG (% 30), 3 GC (% 15) ve 1 CC (% 5) genotipleri tespit edilmiştir (p= 0.4758),

- Kadın ve erkek kayaklı koşucu gruplarındaki *PPARA* rs4253778 GG genotipi oranının % 50'den fazla olduğu belirlenmiştir,
- Hiçbir gruptaki genotip dağılımı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 3.20).

3.1.3.4. Kayaklı koşucu gruplarının alt-grupları arasındaki *PPARA* rs4253778 polimorfizmi allel gen dağılımı

Kayaklı koşucu gruplarının, 1 km-KKSO değerlerine göre oluşturulmuş hızlı ve yavaş alt-grupları arasındaki allel gen dağılımlarının p değerleri Ki-kare Fishers testine göre değerlendirilmiştir (Tablo 3.21).

Tablo 3.21. Kayaklı koşucuların alt-grupları arasındaki *PPARA* rs 4253778 polimorfizmi allel gen dağılımını gösteren tablo.

Kayaklı koşucu grupları	Alt-gruplar		<i>PPARA</i> rs 4253778 G- alleli	<i>PPARA</i> rs 4253778 C-alleli	Ki-kare Fisher's P değeri
Kadın kayaklı koşucular (n=10)	Göreceli hızlı n= 5		8 (% 40)	2 (% 10)	p= 0.6285
	Göreceli yavaş n= 5		6 (% 30)	4 (% 20)	
Erkek kayaklı koşucular (n=20)	Göreceli hızlı n= 10		18 (% 45)	2 (% 5)	p= 0.4075
	Göreceli yavaş n= 10		15 (% 37.5)	5 (% 12.5)	

- Kadın kayaklı koşucuların hızlı alt-grubunda 8 G (% 40) ve 2C (10) allelleri, yavaş alt-grubunda ise 6G (% 30) ve 4 C (% 20) allelleri tespit edilmiştir (p= 0.6285),
- Erkek kayaklı koşucuların hızlı alt-grubunda 18 G (% 45) ve 2 C (% 5) allelleri, yavaş alt-grubunda ise 15 G (% 37.5), 5 C (% 12.5) allelleri tespit edilmiştir (p= 0.4075).,
- Allel-gen dağılımında da hiçbir grupta istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmemiştir ancak bütün hızlı alt-gruplarında G alleli yavaş alt-gruptan daha yüksek bir oranda tespit edilmiştir (Tablo 3.21).

3.1.4. Kayaklı koşucu gruplarındaki *IL6* rs1800795, *PPAR*Ars4253778 ve “*IL6* rs1800795/*PPAR*Ars4253778” polimorfizmleri dağılımı bulguları

3.1.4.1. Kayaklı koşucu gruplarındaki *IL6* rs1800795, *PPAR*Ars4253778 ve *IL6* rs1800795/ *PPAR*Ars4253778 polimorfizmleri dağılım oranları

Kayaklı koşucu gruplarındaki *IL6* rs1800795 ve *PPARA* rs4253778 polimorfizmlerinin genotip dağılımları hesaplanmıştır (3.22).

Tablo 3.22. Kayaklı koşucu gruplarındaki *IL6* rs1800795 ve *PPARA* rs4253778 polimorfizmleri genotip dağılımlarını gösteren tablo.

Polimorfizmler	Genotipler	Kadın kayaklı koşucular (n=10)	Erkek kayaklı koşucular (n=20)
<i>IL6</i> rs1800795	GG	4 (% 40)	9 (% 45)
	GC	6 (% 60)	11 (% 55)
	CC	0 (% 0)	0 (% 0)
<i>PPARA</i> rs4253778	GG	6 (% 60)	14 (% 70)
	GC	2 (% 20)	5 (% 25)
	CC	2 (% 20)	1 (% 5)

- *IL6* rs1800795 GC ve *PPARA* rs4253778 GG genotipleri, tüm gruplar arasında en yaygın genotipler olarak tespit edilmiştir (Tablo 3.22).

Kayaklı koşucu gruplarının “*IL6* rs1800795/*PPARA* rs4253778” ve “*PPARA* rs4253778/*IL6* rs1800795” polimorfizmleri genotip kombinasyonlarının dağılım oranları hesaplanmıştır (Tablo 3.23).

Tablo 3.23. Kayaklı koşucu gruplarının “*IL6* rs1800795/*PPARA* rs4253778” ve “*PPARA* rs4253778/ *IL6* rs1800795” polimorfizmleri genotip kombinasyonları dağılımları.

Polimorfizmler	Genotip kombinasyonları	Kadın kayaklı koşucular (n=10)	Erkek kayaklı koşucular (n=20)
“<i>IL6</i> rs1800795/ <i>PPARA</i> rs4253778”	GG/ GG	4 (% 40)	6 (% 30)
	GG/ GC	0 (% 0)	3 (% 15)
	GG/ CC	0 (% 0)	0 (% 0)
	GC/ GG	2 (% 20)	8 (% 40)
	GC/ GC	2 (% 20)	2 (% 10)
	GC/ CC	2 (% 20)	1 (% 5)
	CC/ GG	0 (% 0)	0 (% 0)
	CC/ GC	0 (% 0)	0 (% 0)
	CC/ CC	0 (% 0)	0 (% 0)
“<i>PPARA</i> rs4253778/ <i>IL6</i> rs1800795”	GG/ GG	4 (% 40)	6 (% 30)
	GG/ CC	0 (% 0)	0 (% 0)
	GC/ GG	0 (% 0)	3 (% 15)
	GC/ GC	2 (% 20)	2 (% 10)
	GC/ CC	0 (% 0)	0 (% 0)
	CC/ GG	0 (% 0)	0 (% 0)
	CC/ GC	2 (% 20)	1 (% 5)
	CC/ CC	0 (% 0)	0 (% 0)

- Kadın kayaklı koşucularda “*IL6* rs1800795 GG/*PPARA* rs4253778 GG” en yoğun bulunan kombinasyon olarak görülmüştür,
- Erkek kayaklı koşucularda “*IL6* rs1800795 GC/*PPARA* rs4253778 GG” en yoğun bulunan kombinasyon olarak görülmüştür (Tablo 3.23).

Kayaklı koşucu gruplarının *IL6* rs1800795 ve *PPARA* rs4253778 polimorfizmlerinin allel dağılımları hesaplanmıştır (Tablo 3.24).

Tablo 3.24. Kayaklı koşucu gruplarının *IL6* rs1800795 ve *PPARA* rs4253778 polimorfizmi allel gen dağılımlarını gösteren tablo.

<i>IL6 rs1800795</i>	<i>PPARA rs4253778</i>		Kadın kayaklı koşucular (n=10)	Erkek kayaklı koşucular (n=20)
G	-	Toplam	14	29
		Hızlı alt-grup	7 (% 35)	10 (% 25)
		Yavaş alt-grup	7 (% 35)	19 (% 47.5)
C	-	Toplam	6	11
		Hızlı alt-grup	3 (% 15)	8 (% 20)
		Yavaş alt-grup	3 (% 15)	3 (% 7.5)
Ki-kare Fisher's Testi p değeri			p=1.0000	p= 0.0398*
-	G	Toplam	14	33
		Hızlı alt-grup	8 (% 40)	18 (% 45)
		Yavaş alt-grup	6 (% 30)	15 (% 37.5)
-	C	Toplam	6	7
		Hızlı alt-grup	2 (% 10)	2 (% 5)
		Yavaş alt-grup	4 (% 20)	5 (% 12.5)
Ki-kare Fisher's Testi p değeri			p= 0.6285	p= 0.4075

P*= istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

p değeri (tipik olarak $\leq 0,05$) ise istatistiksel olarak anlamlıdır.

- Kayaklı koşucu gruplarının hiçbirinde *PPARA* rs4253778 polimorfizmi allel dağılımında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.
- Bununla birlikte *IL6* rs1800795 polimorfizmi alel genleri erkek kayaklı koşucuların görece hızlı ve yavaş alt-grupları arasında istatistiki olarak anlamlı ($p=0.0398$) bir dağılım farklılığı göstermiştir. *IL6* rs1800795 C alleli yavaş alt-grupta %7,5, hızlı alt-

grupta %20 olarak hesaplanmıştır ve hızlı alt-gruptaki G ve C allelleri arasındaki frekans farkının, yavaş alt-grubunkine göre daha az olduğu saptanmıştır (Tablo 3.24).

3.1.4.2. Kayaklı koşucu gruplarının *IL6* rs1800795, *PPARA*rs4253778 ve “*IL6* rs1800795/*PPARA*rs4253778” polimorfizmleri varyasyonlarının 1km-KKSO ve “1km-KKSO farkı” değerleri

Kadın kayaklı koşucu grubundaki *IL6* rs1800795 ve *PPARA* rs4253778 polimorfizmlerine ait genotiplerinin 1km-KKSO ve “1km-KKSO farkı” değerleri hesaplanmıştır (Tablo 3.25).

Tablo 3.25. Kadın kayaklı koşucu grubundaki *IL6* rs1800795 ve *PPARA* rs4253778 polimorfizmleri genotiplerinin 1km-KKSO ve “1km-KKSO farkı” değerlerini gösteren tablo.

Kadın kayaklı koşu grubu	Genotipler	Genotipin 1km-KKSO (s)	1km-KKSO farkı (s) ve T-test p değeri	Genotipin süre avantajı
Polimorfizimler				
<i>IL6</i> rs1800795 (n=10)	GG n=4 (%40)	207.3±16.1	-1.0±16.1 (p=0.913)	Ortalamadan hızlı
	GC n=6 (%60)	208.8±10.3	0.6±10.3 (p= 0.901)	Ortalamadan yavaş
	CC n=0 (%0)	-	-	-
<i>PPARA</i> rs4253778 (n=10)	GG n=6 (%60)	205.6±13.3	-2.6±13.3 (p= 0.651)	Ortalamadan hızlı
	GC n=2 (%20)	205.3±3.2	-3.0±3.2 (p= 0.415)	Ortalamadan hızlı
	CC n=2 (%20)	218.8±11.7	10.6±11.7 (p= 0.423)	Ortalamadan yavaş

P*= istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

- *IL6* rs1800795 GG, *PPARA* rs4253778 GG ve *PPARA* rs4253778 GC genotipleri, 1km mesafeyi daha grup ortalamalarından daha kısa sürede tamamlayan süre avantajlı

genotipler olarak hesaplanmıştır ancak bu süre avantajlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 3.25).

Kadın kayaklı koşu grubundaki “*IL6* rs1800795/*PPARA* rs4253778” polimorfizmleri kombinatif genotiplerinin 1km-KKSO ve “1km-KKSO farkı” değerleri hesaplanmıştır (Tablo 3.26).

Tablo 3.26. Kadın kayaklı koşu grubundaki “*IL6* rs1800795/*PPARA* rs4253778” polimorfizmleri kombinatif genotiplerinin 1km-KKSO ve “1km-KKSO farkı” değerlerini gösteren tablo.

Kadın kayaklı koşu grubu	Kombinatif Genotipler	Genotipin 1km-KKSO (s)	1km-KKSO farkı (s) ve T-test p değeri	Genotipin süre avantajı
Polimorfizmler				
“ <i>IL6</i> rs1800795 / <i>PPARA</i> rs4253778” (n=10)	GG/ GG n=4 (% 40)	207,3±16,1	-1,0±16,1 (p= 0.913)	Ortalamadan hızlı
	GG/ GC n=0 (% 0)	-	-	-
	GG/ CC n=0 (% 0)	-	-	-
	GC/ GG n=2 (% 20)	202,3±8,8	-6,0±8,8 (p= 0.516)	Ortalamadan hızlı
	GC/GC n=2 (% 20)	205,3±3,2	-3,0±3,2 (p= 0.415)	Ortalamadan hızlı
	GC/ CC n=2 (% 20)	218,8±11,7	10,6±11,7 (p= 0.423)	Ortalamadan yavaş
	CC/ GG n=0 (% 0)	-	-	-
	CC/ GC n=0 (% 0)	-	-	-
	CC/ CC n=0 (% 0)	-	-	-

P*= istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

- Kadın kayaklı koşuculardaki “*IL6* rs1800795 GC/*PPARA* rs4253778 GG” kombinasyonu 1km mesafeyi grup ortalamasından 6,0±8,8 sn daha kısa sürede tamamlamıştır,

- Bununla birlikte kadın kayaklı koşuculardaki süre avantajlı hiçbir genotip kombinasyon (Tek örneklem T-testine göre) 1km mesafeyi tamamlamak için süre avantajında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 3.26).

Erkek kayaklı koşucu grubundaki *IL6* rs1800795 ve *PPARA* rs4253778 polimorfizmleri genotiplerinin 1km-KKSO ve “1km-KKSO farkı” değerleri hesaplanmıştır (Tablo 3.27).

Tablo 3.27. Erkek kayaklı koşuculardaki *IL6* rs1800795 ve *PPARA* rs4253778 polimorfizmleri genotiplerinin 1km-KKSO ve “1km-KKSO farkı” değerlerini gösteren tablo.

Erkek kayaklı koşucular	Genotipler	Genotipin 1km-KKSO (s)	1km-KKSO farkı (s) ve T-test p değeri	Genotipin süre avantajı
Polimorfizmler				
<i>IL6</i> rs1800795 (n= 20)	GG n=9 (% 45)	182.2±6.7	8.5±6.7 (p= 0.005*)	Ortalamadan yavaş
	GC n=11 (% 55)	166.6±7.3	-7.1±7.3 (p= 0.009*)	Ortalamadan hızlı
	CC n=0 (% 0)	-	-	-
<i>PPARA</i> rs4253778 (n= 20)	GG n=14 (% 70)	172.9±10.5	-0.8±10.5 (p= 0.788)	Ortalamadan hızlı
	GC n=5 (% 25)	175.3±12.5	1.6±12.5 (p= 0.789)	Ortalamadan yavaş
	CC n=1 (% 5)	175.5±0.0	1.8±0.0 (p= yok)	Ortalamadan yavaş

P*= istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

- Erkek kayaklı koşucularda *IL6* rs1800795 ve *PPARA* rs4253778 polimorfizmlerine ayrı ayrı bakıldığında süre avantajında sadece *IL6* rs1800795 polimorfizminde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır,
- Erkek kayaklı koşuculardaki *IL6* rs1800795 GC genotipinin, 1km mesafeyi tamamlamada 7,1±7,3 saniye süre avantajına sahip olduğu hesaplanmıştır ve bu süre avantajında da istatistiksel olarak (Tek örneklem T-testine göre) anlamlı farklılık (p= 0.009) saptanmıştır (Tablo 3.27).

Erkek kayaklı koşuculardaki kombinatif genotiplerin süre avantajlarını incelemek için “*IL6* rs1800795/*PPARA* rs4253778” polimorfizmi varyasyonlarının 1km-KKSO ve “1km-KKSO farkı” değerleri hesaplanmıştır (Tablo 3.28).

Tablo 3.28. Erkek kayaklı koşuculardaki “*IL6* rs1800795/*PPARA* rs4253778” polimorfizmleri genotiplerinin 1km-KKSO ve “1km-KKSO farkı” değerlerini gösteren tablo.

Erkek kayaklı koşucular	Kombinatif Genotipler	Genotipin 1km-KKSO (s)	1km-KKSO farkı (s) ve T-test p değeri	Genotipin süre avantajı
Polimorfizmler				
“<i>IL6</i> rs1800795 / <i>PPARA</i> rs4253778” (n= 20)	GG/ GG n=6 (% 30)	181,7±8,3	8,0±8,3 (p= 0.064)	Ortalamadan yavaş
	GG/ GC n=3 (% 15)	183,3±2,0	9,6±2,0 (p= 0.014)	Ortalamadan yavaş
	GG/ CC n=0 (% 0)	-	-	-
	GC/ GG n=8 (% 40)	166,4±6,5	-7,3±6,5 (p= 0.015*)	Ortalamadan hızlı
	GC/ GC n=2 (% 10)	163,3±11,7	-10,5±11,7 (p= 0.425)	Ortalamadan hızlı
	GC/ CC n=1 (% 5)	175,5±0,0	1,8±0,0 (p= yok)	Ortalamadan yavaş
	CC/ GG n=0 (% 0)	-	-	-
	CC/ GC n=0 (% 0)	-	-	-
	CC/ CC n=0 (% 0)	-	-	-

P*= istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

- Erkek kayaklı koşucularda 1km mesafeyi “*IL6* rs1800795 GC/*PPARA* rs4253778 GC” kombinasyonu 10,5±11,7 s ve “*IL6* 1800795 GC/*PPARA* rs4253778 GG” kombinasyonu ise 7,3±6,5 s daha erken tamamlamıştır. Bu kombinatif genotiplerden “*IL6* rs4253778 GC/*PPARA* rs4253778 GG” varyasyonunun 1km mesafeyi tamamlamadaki süre avantajında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık (Tek örneklem T-testi, p=0.015) tespit edilmiştir (Tablo 3.28).

3.1.4.3. Kayaklı koşucu gruplarının alt-gruplar arasındaki *IL6* rs1800795, *PPARA* rs4253778 ve “*IL6* rs1800795/ *PPARA* rs4253778” polimorfizmleri varyasyonlarının genotip dağılımları

Kadın ve erkek kayaklı koşucu gruplarının hızlı ve yavaş alt-grupları arasındaki *IL6* rs1800795, *PPARA* rs4253778 ve “*IL6* rs1800795/ *PPARA* rs4253778” polimorfizmleri genotip/genotip kombinasyonları dağılımları hesaplanmıştır (Tablo 3.29 ve Tablo 3.30).

Tablo 3.29. Kadın kayaklı koşucuların hızlı ve yavaş alt-grupları arasındaki *IL6* rs1800795, *PPARA* rs4253778 ve “*IL6* rs1800795/*PPARA* rs4253778” polimorfizmi genotip/genotip kombinasyonları dağılımını gösteren tablo.

Kadın kayaklı koşucular	Genotip/ Kombinatif genotipler	Hızlı alt-grup (n=5)	Yavaş alt-grup (n=5)	Ki-kare Fisher's Testi p değeri
Polimorfizmler				
<i>IL6</i> rs1800795 (n=10)	GG n=4 (% 40)	n=2 (% 20)	n=2 (% 20)	p= 1.000
	GC n=6 (% 60)	n=3 (% 30)	n=3 (% 30)	
	CC n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	
<i>PPARA</i> rs4253778 (n=10)	GG n=6 (% 60)	n=3 (% 30)	n=3 (% 30)	p= 0.1353
	GC n=2 (% 20)	n=2 (% 20)	n=0 (% 0)	
	CC n=2 (% 20)	n=0 (% 0)	n=2 (% 20)	
“<i>IL6</i> rs1800795 / <i>PPARA</i> rs4253778” (n=10)	GG/ GG n=4 (% 40)	n=2 (% 20)	n=2 (% 20)	p= 0.2615
	GG/ GC n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	
	GG/ CC n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	
	GC/ GG n=2 (% 20)	n=1 (% 10)	n=1 (% 10)	
	GC/GC n=2 (% 20)	n=2 (% 20)	n=0 (% 0)	
	GC /CC n=2 (% 20)	n=0 (% 0)	n=2 (% 20)	
	CC/ GG n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	
	CC/ GC n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	
	CC/ CC n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	

Tablo 3.30. Erkek kayaklı koşucularının hızlı ve yavaş alt-grupları arasındaki *IL6* rs1800795, *PPARA* rs4253778 ve “*IL6* rs1800795/*PPARA* rs4253778” polimorfizmi genotip/genotip kombinasyonları dağılımını gösteren tablo.

Erkek kayaklı koşucular	Genotip / Kombinatif genotipler	Hızlı alt-grup (n=10)	Yavaş alt-grup (n=10)	Ki-kare Fisher's P değeri
Polimorfizmler				
<i>IL6</i> rs1800795 (n= 20)	GG n=9 (% 45)	n=1 (% 5)	n=8 (% 40)	p= 0.055*
	GC n=11(% 55)	n=8 (% 40)	n=3 (% 15)	
	CC n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	
<i>PPARA</i> rs4253778 (n= 20)	GG n=14(% 70)	n=8 (% 40)	n=6 (% 30)	p= 0.4758
	GC n=5 (% 25)	n=2 (% 10)	n=3 (% 15)	
	CC n=1 (% 5)	n=0 (% 0)	n=1 (% 5)	
<i>IL6</i> rs1800795 / <i>PPARA</i> rs4253778 (n= 20)	GG/ GG n=6 (% 30)	n=1 (% 5)	n=5 (% 25)	p=0.0105*
	GG/ GC n=3 (% 15)	n=0 (% 0)	n=3 (% 15)	
	GG/ CC n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	
	GC/ GG n=8 (% 40)	n=7 (% 35)	n=1 (% 5)	
	GC/ GC n=2 (% 10)	n=2 (% 10)	n=0 (% 0)	
	GC/ CC n=1 (% 5)	n=0 (% 0)	n=1 (% 5)	
	CC/ GG n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	
	CC/ GC n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	
	CC/ CC n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	
	CC/ CC n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	

- Kadın kayaklı koşucuların hızlı ve yavaş alt-grupları arasındaki *IL6* rs1800795 , *PPARA* rs4253778 ve “*IL6* rs1800795/*PPARA* rs4253778” polimorfizmleri genotip/genotip kombinasyonları dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 3.29).
- Erkek kayaklı koşucuların hızlı alt-grubunda *IL6* rs1800795 GC genotipi, yavaş alt-grupta %15, hızlı alt-grupta ise %40 oranında gözlenen oran avantajlı bir genotiptir; ve hesaplanan bu oran avantajında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (Ki-kare Fisher’s exact testi, $p=0,055$) (Tablo 3.30).
- Erkek kayaklı koşuculardaki kombinatif sonuçlarda da istatistiki olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir. Erkek kayaklı koşucuların *IL6* rs1800795 GC /*PPARA* rs4253778 GG varyasyonu hızlı alt-grupta daha yüksek oranda saptanmıştır ve bu oran avantajında ($p= 0.0105$) istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 3.30).

3.1.5. Kayaklı koşucu gruplarındaki *IL6* rs1800795 ve *PPARA* rs4253778 polimorfizmleri arasındaki olası baskılanmanın yönünü tahmin bulguları

Kadın ve erkek kayaklı koşucu gruplarındaki *IL6* rs1800795 ve *PPARA* rs4253778 polimorfizmleri arasındaki olası etkileşimin yönü ve şekli (baskılama veya stimüle etme hali) Ki-kare Fisher’s exact testi ile analiz edilmiştir (sırası ile Tablo 3.31 ve Tablo 3.32).

Tablo 3.31. Kadın Kayaklı koşucu gruplarındaki *IL6 rs1800795* ve *PPARA rs4253778* polimorfizimleri arasındaki “olası etkileşimin tahmini” bulgularını gösteren tablo.

Kadın kayaklı koşucularda	Kombinatif Genotipler	Yavaş alt-grup (n=5)	Hızlı alt-grup (n=5)	Ki-kare Fisher's exact test
Polimorfizmler				P değerleri
“IL6 rs1800795 / PPARA rs4253778” (n=10)	PPARA rs4253778, IL6 rs1800795 üzerine etkili mi?			
	GG GG n=4 (% 40)	n=2 (% 20)	n=2 (% 20)	P1= hesaplanamadı
	GG GC n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	
	GG CC n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	
	GC GG n=2 (% 20)	n=1 (% 10)	n=1 (% 10)	P2= 0.1353
	GC GC n=2 (% 20)	n=0 (% 0)	n=2 (% 20)	
	GC CC n=2 (% 20)	n=2 (% 20)	n=0 (% 0)	
	CC GG n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	P3= hesaplanamadı
	CC GC n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	
	CC CC n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	
“PPARA rs4253778 / IL6 rs1800795” (n=10)	IL6 rs1800795, PPARA rs4253778 üzerine etkili mi?			
	GG GG n=4 (% 40)	n=2 (% 20)	n=2 (% 20)	P4= 1.0000
	GG GC n=2 (% 20)	n=1 (% 10)	n=1 (% 10)	
	GG CC n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	
	GC GG n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	
	GC GC n=2 (% 20)	n=0 (% 0)	n=2 (% 20)	
	GC CC n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	P6= hesaplanamadı
	CC GG n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	
	CC GC n=2 (% 20)	n=2 (% 20)	n=0 (% 0)	
	CC CC n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	
Açıklama satırı	Kadın kayaklı koşucularda polimorfizmler arasındaki etkileşim ile ilgili değerlerde, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır.			

Tablo 3.32. Erkek Kayaklı koşucu gruplarındaki *IL6 rs1800795* ve *PPARA rs4253778* polimorfizimleri arasındaki “olası etkileşimin yönünü tahmini” bulgularını gösteren tablo.

Erkek kayaklı koşucularda	Kombinatif Genotipler	Yavaş alt-grup (n=10)	Hızlı alt-grup (n=10)	Ki-kare Fisher's exact test
Polimorfizimler				P değerleri
IL6 rs1800795 / PPARA rs4253778 (n= 20)	PPARA rs4253778, IL6 rs1800795 üzerine etkili mi?			
	GG GG n=6 (% 30)	n=5 (% 25)	n=1 (% 5)	P1=1.000
	GG GC n=3 (% 15)	n=3 (% 15)	n=0 (% 0)	
	GG CC n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	
	GC GG n=8 (% 40)	n=1 (% 5)	n=7 (% 35)	P2= 0.0774
	GC GC n=2 (% 10)	n=0 (% 0)	n=2 (% 10)	
	GC CC n=1 (% 5)	n=1 (% 5)	n=0 (% 0)	
	CC GG n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	P3= hesaplanamadı
	CC GC n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	
	CC CC n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	
PPARA rs4253778 / IL6 rs1800795 (n= 20)	IL6 rs1800795, PPARA rs4253778 üzerine etkili mi?			
	GG GG n=6 (% 30)	n=5 (% 25)	n=1 (% 5)	P4= 0.0256*
	GG GC n=8 (% 40)	n=1 (% 5)	n=7 (% 35)	
	GG CC n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	
	GC GG n=3 (% 15)	n=3 (% 15)	n=0 (% 0)	
	GC GC n=2 (% 10)	n=0 (% 0)	n=2 (% 10)	
	GC CC n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	P6= hesaplanamadı
	CC GG n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	
	CC GC n=1 (% 5)	n=1 (% 5)	n=0 (% 0)	
	CC CC n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	
Açıklama satırı	IL6 rs1800795, PPARA rs4253778 üzerine etkili olabilir (P4= 0.0256). IL6 GG tarafından baskılanmış PPARA GG'ler yavaş alt-grupta, IL6 GC tarafından daha az baskılanmış PPARA GG'ler hızlı alt-grupta toplanmış olabilir.			

3.1.6. Bulguların özeti

Kayaklı koşucu gruplarındaki *IL6* rs1800795, *PPARA* rs4253778 ve “*IL6* rs1800795/*PPARA* rs4253778” polimorfizmleri genotip/kombinatif genotipleri, bu polimorfizmlerine ait alleller ve *IL6* rs1800795 ile *PPARA* rs4253778 polimorfizmlerinin olası etkileşimleri ile ilgili bulgular sırası ile Tablo 3.33, Tablo 3.34, Tablo 3.35 , Tablo 3.36 ve Tablo 3.37 ’de özet haline getirilmiştir.

Tablo 3.33. Kayaklı koşucu gruplarındaki süre (s) ve oran (%) avantajlı *IL6* rs1800795 genotiplerini gösteren tablo.

Süre avantajlı genotipler		Oran avantajlı genotipler	
<i>IL6</i> <i>rs1800795</i>	Süre avantajı (s) Tek örneklem T-testi p değeri	Ki-kare Fisher’s p değeri	
Kadın kayaklı koşucular n=10	GG 1.0 ±16.1 (p=0.913)	Farksız	p= 1.000
Erkek kayaklı koşucular n=20	GC 7.1 ± 7.3 (p= 0.009*)	GC	P= 0.055*

P*= istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

- Kadın kayaklı koşucularda, *IL6* rs1800795 GG, süre avantajlı genotip varyasyonudur ancak bahsi geçen süre kayaklı koşucu kadın sporcuların 1km-KKSO değerine çok yakındır (p=0.913), genotipin bu süre avantajında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır;
- Kadın kayaklı koşucuların hızlı ve yavaş alt-grupları arasındaki *IL6* rs1800795 polimorfizmi genotip dağılım oranlarında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.055);
- Erkek kayaklı koşucularda, *IL6* rs1800795 GC genotipi hem süre hem de oran avantajlı varyasyondur ve bu avantajı oluşturan süre ve oran değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır (sırasıyla p=0.009 ve p=0.055) (Tablo 3.33).

Tablo 3.34. Kayaklı koşucu gruplarındaki süre (s) ve oran (%) avantajlı *PPARA* rs4253778 genotiplerini gösteren tablo.

Süre avantajlı genotipler		Oran avantajlı genotipler		
<i>PPARA</i> rs4253778		Süre avantajı (sn) Tek örneklem T-testi p değeri		Ki-kare Fisher's testi p değeri
Kadın kayaklı koşucular n=10	GG	2.6±13.3 (p=0.651)	GC %0→%20	p= 0.1353
	GC	3.0 ± 3.2 (p= 0.415)		
Erkek kayaklı koşucular n=20	GG	0.8 ± 10.5 (p= 0.788)	GG %30→%40	p= 0.4758

P*= istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

- Kadın kayaklı koşucularda *PPARA* rs4253778 polimorfizminde hem süre hem de oran avantajında ortak varyasyon GC'dir ancak bu süre ve oran avantajlarını oluşturan değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır (sırasıyla p=0.415 ve p=0.1353),
- Erkek kayaklı koşucularda, *PPARA* rs4253778 GG hem süre hem de oran avantajlı genotip varyasyonudur ancak bu avantajı oluşturan süre ve oran değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır (sırasıyla p=0.788 ve p=0.4758) (Tablo 3.34).

Tablo 3.35. Kayaklı koşucu gruplarındaki süre (s) ve oran (%) avantajlı *IL6* rs1800795/*PPARA* rs4253778 polimorfizmleri kombinatif genotiplerini gösteren tablo.

IL6 rs1800795 PPARA rs4253778	Süre avantajlı genotipler	Oran avantajlı genotipler	Ki-kare Fisher's p değeri
		Süre avantajı (sn) T-testi p değeri	
Kadın kayaklı koşucular n=10	GC GG	6.0 ± 8.8 (p= 0.516)	GC GC 0 % → % 20 P= 0.2615
	GC GC	3.0 ± 3.2 (p= 0.415)	
Erkek kayaklı koşucular n=20	GC GG	7.3 ± 6.5 (p= 0.015*)	GC GG 5 % → % 35 GC GC 0% → % 10 P= 0.0105*
	GG GC	10.5±11.7 (p= 0.425)	

P*= istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

- Kadın kayaklı koşucularda kombinatif genotiplerde hem süre hem de oran avantajında ortak varyasyon *IL6* rs1800795 GC/*PPARA* rs4253778 GC'dir ancak bu süre ve oran avantajlarını oluşturan değerlerde, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır (sırasıyla p=0.415 ve p=0.2615);
- Erkek kayaklı koşucularda kombinatif genotiplerde hem süre hem de oran avantajında ortak varyasyon *IL6* rs1800795 GC/*PPARA* rs4253778 GG'dir ve bu süre ve oran avantajlarını oluşturan değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (sırasıyla p=0.015 ve p=0.010) (Tablo 3.35).

Tablo 3.36. Kayaklı koşucu gruplarındaki oran avantajı olan *IL6* rs1800795 ve *PPARA* rs4253778 allellerini gösteren tablo.

Gruplar	<i>IL6</i> rs1800795 polimorfizmine göre oransal açıdan olası avantajlı alleler		<i>PPARA</i> rs4253778 polimorfizmine göre oransal açıdan olası avantajlı alleler	
	<i>IL6</i> alleleri	Ki-kare Fisher's Testi P değeri	<i>PPARA</i> alleleri	Ki-kare Fisher's Testi P değeri
Kadın kayaklı koşucular n=10	Oranlar korunmuş	P=1.0000	G %30→%40	P=0.6285
Erkek kayaklı koşucular n=20	C %7.5→%20	P= 0.0398*	G %37.5 →%45	P= 0.4075

P*= istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

- Kadın kayaklı koşucuların hızlı ve yavaş alt-grupları arasında *IL6* rs1800795 polimorfizmi allellerinin dağılım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır (p=1.000), aynı şekilde *PPARA* rs4253778 polimorfizmi allellerinin dağılım oranları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır (p=0.6285);
- Erkek kayaklı koşucuların hızlı ve yavaş alt-grupları arasında *IL6* rs1800795 polimorfizmi allellerinin dağılım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p=0.0398). *IL6* rs4253778 C allelinin % 7.5 kadar yavaş alt-grupta toplanmışken, %20 kadar hızlı alt-grupta toplanmıştır (Tablo 3.36). Ayrıca *IL6* rs1800795 G allelinin ise %47.5 kadar yavaş alt-grupta toplanmışken % 25 kadar hızlı alt-grupta toplanmıştır (Tablo 3.24) ve hızlı alt-gruptaki *IL6* rs1800795 polimorfizmi G ve C allellerinin dağılımsal oranları birbirine yaklaşmıştır (Tablo 3.24).

Kombinatif sonuçlara bakıldığında erkek kayaklı koşucularda *IL6* rs1800795 GC/*PPARA* rs4253778 GG süre ve oran avantajında anlamlı istatistiksel farka sahip varyasyonu olmasına rağmen polimorfizmlere teker teker bakıldığında sadece *IL6* rs1800795 GC genotipindeki değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanırken, *PPARA*

rs4253778 GG genotipindeki değerlerde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durumla ilişkili olarak çalışma alanları ortak olan *IL6* rs1800795 ve *PPARA* rs4253778 polimorfizmlerinin birbirinin çalışması üzerine bir etkisi olabilir mi soru ve olası hipotetik cevapları oluşturulmuştur.

Tablo 3.37. Kayaklı koşucu gruplarındaki *IL6* rs1800795 polimorfizminin *PPARA* rs4253778 polimorfizmini baskılıyor olabileceğini gösteren istatistiksel olarak anlamlı farka sahip verileri gösteren tablo.

Erkek kayaklı koşucularda	Kombinatif Genotipler	Yavaş alt-grup (n=10)	Hızlı alt-grup (n=10)	Ki-kare Fisher's exact test
Polimorfizmler				P değeri
PPARA rs4253778 / IL6 rs1800795	GG GG	n=5 (% 25)	n=1 (% 5)	0.0256*
	GG GC	n=1 (% 5)	n=7 (% 35)	
	GG CC	n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	
	GG CC	n=0 (% 0)	n=0 (% 0)	

Problem : *IL6* rs1800795 ve *PPARA* rs4253778 polimorfizmleri arasında bir etkileşim olabilir mi? H_1 hipotezi: *IL6* rs1800795 polimorfizmi, *PPARA* rs4253778 polimorfizmi üzerine etkili olabilir. H_0 hipotezi: *IL6* rs1800795 polimorfizmi , *PPARA* rs4253778 polimorfizmi üzerine etkili olmayabilir.

- H_1 hipotezinin tesadüfilik değeri %2.56 (istatistiksel olarak anlamlı derecede az) olarak bulunmuştur, yani H_1 hipotezinde belirtilen, *IL6* rs1800795 polimorfizminin *PPARA* rs4253778 üzerine etkili olma olasılığı, anlamlı derecede yüksektir ($p=0.0256$),
- Kayaklı koşucularda 14 erkek sporcu *PPARA* rs4253778 GG (yüksek ekspresyon gücüne sahip) genotipine sahiptir. Bunlardan 6'sı hızlı, 8'i yavaş alt-grupta toplanmıştır. *IL6* rs1800795 GG (yüksek ekspresyon gücüne sahip genotip) ile kombine olmuş *PPARA* rs4253778 GG genotipli sporcuların çoğu yavaş alt-grupta yer alırken *IL6* rs1800795 GC (zayıf ekspresyon gücüne sahip genotip) ile kombine olmuş *PPARA* rs4253778 GG sporcuların çoğu hızlı alt-grupta toplanmıştır (Tablo3.37).

Yorum satırı *IL6* rs1800795 polimorfizminin yüksek ekspresyon gücüne sahip varyasyonu *PPARA* rs4253778 polimorfizminin yüksek ekspresyon gücüne sahip varyasyonunun yavaş alt grupta toplanmasına sebep olmuş olabilir. Hipotetik olarak, *PPARA* GG'nın *IL6* GG tarafından “ baskılanıyor” ancak *IL6* GC tarafından ise “daha az baskılanıyor” olduğu söylenebilir.

3.2. Tartışma

Çalışmanın amacı, kayaklı koşu sporcularında dayanıklılık performansı için daha avantajlı olabilecek *IL6* rs1800795 ve *PPARA* rs4253778 polimorfizmlerine ait genotiplerin belirlenmesidir. Bir diğer ifade ile bahsi geçen polimorfizmlerin, koşu hızı üzerine olan etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Yani bu tez araştırmasında “ilgili genetik varyasyonların koşu hızı üzerine bir etkisi var mı?” sorusunun cevabı aranmıştır.

Bu amaçla milli kayaklı koşucularda, *IL6* rs1800795 ve *PPARA* rs4253778 polimorfizmlerinin dağılımları araştırılmış ayrıca bu polimorfizmlere ait genotip/kombinatif genotiplerinin, “1km mesafeyi tamamlama süreleri” kıyaslanmıştır. Araştırmamızda elde ettiğimiz veriler ve genetik varyasyonların dayanıklılık üzerine etkileri ile ilgili bulgular, tartışma boyunca irdelenirken, önce kombinatif olmayan polimorfizm bulguları incelenmiş, bunun için ilgili polimorfizmler teker teker ele alınmış, ardından kombinatif polimorfizmlerin veri ve bulguları değerlendirilmiştir. Ayrıca tezin bu kısmında konunun ilerleme yönü literatür bilgisinin sunulması, literatürün özetlenmesi, bulgu özetlerinin ve bulgular ile ilgili yorumların sunulması ve son olarak bulgulara dayalı hipotezlerin sunulması, şeklinde ele alınmıştır.

3.2.1. *IL6* molekülü ve *IL6* rs18007959 polimorfizminin atletik performans üzerine etkileri ile ilgili literatürel bilginin bu tez çalışmasının bulguları ile karşılaştırılması

IL6, sitokin yapılı bir proteindir. *IL6* molekülünün, miyokin izoformu kas dokudan, lipokin izoformu ise yağ dokudan sentezlenmektedir. İlgili protein, literatürde enerji metabolizması, yara onarımı, bağışıklık sistemi ve inflamasyon üzerindeki etkileriyle yer almaktadır.

IL6’nın üretiminden sorumlu gen bölgesinin promotor bölgesinde bulunan ve genin en fonksiyonel polimorfizmlerden olan rs1800795 polimorfizmi, bireyler arasında *IL6* düzeylerinin farklılıklarını etkilemektedir. *IL6* rs1800795 polimorfizmine göre çok ürün veren ve yaygın olan allel G, az ürün veren ve daha az yaygın olan allel ise C’dir. Dünya genelinde bu polimorfizmin genotip dağılımı %39 GG, %48 GC, %13 CC şeklindedir (<https://opensnp.org/snps/rs1800795>).

IL6 rs1800795 polimorfizminin atletik performans ile ilişkisinin ortaya konulabilmesi için ülkemizde ve dünyada, genetik varyasyon prevalans araştırmaları yapılmaktadır. *IL6* rs1800795 polimorfizminin sedanterler ve sporcular arasındaki prevalansı ile ilgili literatürde yer alan bazı araştırma bulguları ve bu literatürel bulgularının, bizim tez çalışmamızdaki bulgular ile kıyası şu şekildedir.

Uzun ve kısa mesafe koşucu gruplarını oluşturan toplamda 40 Türk (dayanıklı tip) sporcunun olduğu bir çalışmada, *IL6* rs1800795 polimorfizminin gruplar arasındaki genotip dağılımları birbirine benzemektedir ($p>0.05$). *IL6* rs1800795 polimorfizmi tüm koşucular arasında 25 (%62.5) GG, 14 (%35) ve 1 (%1) CC şeklinde bir dağılıma sahiptir (Arıca ve ark, 2018). Bizim çalışmamızda yer alan toplamda 30 kayaklı koşucunun *IL6* rs1800795 polimorfizmi dağılımı ise 13 (%43.33) GG ve 17 GC (56.66) şeklindedir. Bizim çalışmamız ile Arıca'nın ekibinin çalışmasında yer alan sporcuların genetik polimorfizm dağılım oranlarının benzediği hesaplanmıştır (Ki-kare Fisher' test, $p=0.1551$).

Türkiye'de yapılmış bir başka çalışmada 30 milli bisikletçi (dayanıklı tip) arasındaki *IL6* rs1800795 polimorfizmi genotip dağılımı 19 (%63) GG, 7 (%23) GC ve 4 (%13) şeklindedir ve bu milli bisikletçiler ile bizim çalışmamızdaki kayaklı koşucuların polimorfizm dağılımları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (Ki-kare Fisher's exact testi, $p=0.0096$) (Kaman, 2018).

Türk ironman triatlon sporcularının (ileri düzey dayanıklı tip) olduğu bir çalışmada 10 sporcunun *IL6* rs1800795 polimorfizmi genotip dağılımı 8 (%75) GG, 1 (%12.5) GC ve 1 (%12.5) CC şeklindedir ve bu ironman triatlon sporcuları ile bizim çalışmamızdaki erkek kayaklı koşucuların polimorfizm dağılımları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (Ki-kare Fisher's exact testi, $p=0.0331$) (Akkoç ve ark, 2020).

Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada 92 Türk atlet ve 100 sedanter birey kullanılmıştır. *IL6* rs1800795 polimorfizmi genotip dağılımı GG, GC ve CC için sedanterlerde %40, %45, %15; sporcularda ise %50, %43.5, %6.5 şeklindedir ($p=0.005$) ve bu atletler ile bizim çalışmamızdaki kayaklı koşucuların polimorfizm dağılımları istatistiksel olarak anlamlı benzerlik göstermektedir (Ki-kare Fisher's exact test, $p=0.2224$) (Cenikli ve ark, 2016).

IL6 rs1800795 polimorfizimi varyasyonları ile atletik performans arasındaki ilişkiyi konu alan literatürdeki bazı araştırmaların bulguları şu şekildedir.

Egzersiz yapılan kas hücrelerinde *IL6* ekspresyonu artarak üretilen mRNA sayısını artırır ve bu durum kas glikojeninin azaldığı durumlarda da gözlenir (Nehlsen-Cannarella ve ark, 1997).

IL6, yerel olarak çalışan iskelet kasında üretilir ve egzersiz sırasında plazmada bulunan *IL6* miktarında bir artışa neden olabilir. Egzersiz sırasında *IL6* üretimi, egzersizin yoğunluğu ve süresiyle ilgilidir ve düşük kas glikojen içeriği, *IL6* üretimini uyarır. Kas kaynaklı *IL6*, karaciğer ve yağ dokusu üzerinde hormon benzeri bir etkiye sahip olabilir, böylece egzersiz sırasında glikoz homeostazının korunmasına katkıda bulunabilir. Kas türevli *IL6*, tümör nekroz faktörü alfa gibi pro-inflamatuar sitokinlerin etkilerini inhibe ediyor olabilir (Pedersen ve ark, 2001).

İskelet kası, egzersiz veya insülin stimülasyonu gibi değişen metabolik talep dönemlerinde, homeostazinin korunmasına yardımcı olmak için *IL6*'yı üretiliyor olabilir ve bunu yerel veya sistemik etkiler yoluyla yapıyor olabilir; bundan dolayı *IL6*, obezite, tip 2 diyabet ve ateroskleroz gibi metabolik hastalıkların tedavisinde terapötik bir ilaç olarak kullanılabilir (Febbraio, 2002).

IL6, egzersize cevap olarak sadece enerji mobilizasyonu ile ilişkili değildir. *IL6*'nın endotoksin kaynaklı $TNF-\alpha$ 'yı inhibe edebildiği gerçeği, kas kaynaklı *IL6*'nın bir başka potansiyel faydasını (anti-inflamatuar etki) göstermektedir. $TNF-\alpha$, iskelet kası içerisine glikoz alımını inhibe ederek insülin direncine neden oluyor olabilir. Kas kaynaklı *IL6*, $TNF-\alpha$ yanıtını inhibe edebildiği için, $TNF-\alpha$ 'nın zararlı etkilerini tersine çevirerek doğrudan glikoz alımını normal seviyelere getirebilir (Penkowa ve ark, 2003).

İnsan kasından *IL6* salınımı, egzersiz yoğunluğu, arteriyel adrenalın konsantrasyonu ve kas glikoz alımı ile pozitif ilişkili olabilir ve bu durumun da *IL6*'nın egzersiz sırasında glikoz homeostazisinin düzenlenişiyile bağlantısı olabilir. Ayrıca *IL6* salınımı ile kas glikojeni arasındaki ilişkiden dolayı *IL6*'nın bir karbonhidrat sensörü işlevine sahip olduğu, düşünülebilir (Helge ve ark, 2003).

Kas kaynaklı *IL6*'nın (1) lipolizin uyarılması; (2) TNF üretiminin baskılanması; (3) kortizol üretiminin uyarılması üzerinde etkileri vardır. *IL6*, egzersiz sırasında hızla aktive olur ve kas glikojen içeriğinin azaldığı durumlarda, bu genin aktivasyonu daha da artar.

Ek olarak, egzersiz sırasındaki karbonhidrat takviyesinin, IL6'nın büzülen kaslardan salınmasını engellediği gösterilmiştir (Pedersen ve ark, 2004).

IL6, fiziksel egzersiz sırasında dolaşımda 100 katına kadar çıktığı gözlemlenen bir miyokindir. Bir yandan IL6, egzersiz öncesi dönemde yüksek insülin etkisi ile ilişkilendirilirken (insülin direnci azalır), diğer yandan, IL6 obezitede düşük insülin etkisiyle (yüksek insülin direnci) ilişkilendirilmiştir (Pedersen, 2008).

IL6, iltihaplanma, hematopoez, bağışıklık tepkisi ve savunma mekanizmalarının düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Son on yılda, biriken veriler IL6'nın çok yönlü (pleiotropik) bir sitokin olduğu resmini güçlendirmiştir. Yağ dokusundan kantitatif olarak salınması, artan vücut yağ içeriği ile birlikte IL6 plazma seviyelerinin yükselmesiyle sonuçlanır, bu pro-inflamatuar durumda insülin direncine neden olabilir. Diğer yandan, fiziksel aktivite sırasında çalışan kasda üretilen IL6, AMP - aktif kinazın aktiveştirilmesi ve glikoz bertarafı, lipoliz ve yağ oksidasyonunun arttırılması yoluyla bir enerji sensörü olarak görev yapabilir. IL6 açıkça lipolitik etkilere ve anti-obezite potansiyeline sahiptir (Hoene ve ark, 2008).

Bir araştırmada, submaksimal 8 haftalık egzersiz sonrası SNP allel dağılımlarına göre IL6 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığı bildirmiştir (Huuskonen ve ark, 2009). Bu araştırma, “IL6'nın egzersiz sırasında salınımının üst limiti, SNP çeşidinden bağımsız mıdır” sorusunun yanıtının araştırılması gerektiğini göstermektedir.

Bir başka araştırmada ise şiddetli ve yorucu egzersizler sonrası IL6 düzeyinin değişmeden sabit kaldığı bildirilmiştir ( zt rk ve ark, 2008).

İskelet kasları yeterince anlaşılmayan mekanizmalarla, elyaf boyutlarını arttırarak artan iç yüküne uyum sağlar. IL6, uydu h creti (kas kök h creti) kaynaklı hipertrofik kas büyümesinin temel bir düzenleyicisi olarak tanımlanabilir (Serrano, 2008).

Amacı, toplulukta yaşayan 63 yaşlı kadında, IL6 plazma düzeylerini manuel kas kuvveti (MMS) ile ilişkilendirmek olan bir çalışmada, IL6 seviyeleri (2.56 ± 3.44 pg / ml) ve MMS (22.86 ± 4.62 kgf) değerlerinin ters bir korelasyon sergilediği bulunmuştur ($r = -0.2673$ ve $p = 0.0373$). IL6 plazma seviyelerindeki artışın, çalışılan yaşlı kadınlarda manuel kas gücündeki azalmaya muhtemelen katkıda bulunduğu bildirilmiştir ve sonuç

olarak da IL6'daki artış, yaşlılarda kas kuvvetinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (Pereira ve ark, 2009).

“Yorucu, uzun süreli egzersizin, IL6 salınımı grafiği nasıldır?” sorusunun cevabının arandığı bir çalışmada, on üç eğitimli erkek, 6 gün boyunca toplamda 468 km yol kat etmiştir. IL6, 1.günde egzersizden hemen sonra yükselmiş, ancak etkinlik süresince istirahatte değişmemiştir ve kortizol konsantrasyonları tüm zaman noktalarında aynı kalmıştır. Sonuç olarak, “6 gün boyunca sürdürülen yorucu ve uzun süreli egzersiz akut faz yanıtını uyarmıştır” sonucuna varılmıştır (Robson-Ansley ve ark, 2009).

Son yapılan çalışmalar, IL6 için hem yukarı hem de aşağı yönde sinyalleme yollarının monositler ve makrofajlar arasında önemli ölçüde farklı olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, IL6 molekülünün, monositler veya makrofajlarda pro-enflamatuar, kaslarda ise anti-inflamatuar bir tepki oluşturduğu literatüre geçmiştir (Brandt C, 2010).

Temel amacının, dayanıklılık egzersizlerinin akut ve iyileşme evrelerinde C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL6), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) üzerindeki etkilerinin incelenmesi ve diyetin bu inflammatuar belirteçler üzerindeki etkisinin araştırılması olan bir çalışmada sonuç olarak, CRP ve TNF- α 'nın belirgin bir şekilde arttığı ancak ağır fiziksel aktivite sırasında farklı tepki veren IL6'da ise önemli bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Diyet grupları arasında inflammatuar değişkenler açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (Andersson ve ark, 2010). Sonuç olarak fiziksel aktivitenin kardiyovasküler hastalıklar üzerinde olumlu etkileri vardır, ancak mekanizmaları halen biraz belirsizdir ve olası bir yol, düzenli fiziksel aktivite ile ilişkilendirilen anti-inflamatuar etkilerden olabilir, çıkarımına varılmıştır.

Bir araştırmada uzun süreli egzersiz sırasında belirli bir süreden sonra sporcularda IL6 seviyesi daha fazla artmamıştır. “Muhtemel olarak IL6 konsantrasyonu 12 saatten uzun süren yarışlarda etkilenmiyor gibi görünmektedir” sonucuna varılmıştır. 6 günlük bir yarışta, IL6, dinlenme evresinden sonraki ilk 24 saatte yükselmiş, ancak daha sonra IL6 plazma değerlerinde yarış sonuna kadar hiçbir değişiklik olmamıştır (ortalama 143.5 saat). Protokollerin hiçbirinde TNF- α yükselmesinin gerçekleşmediği, bu durumun da “sporcularda sistemik iltihaplanmanın olmadığını gösterdiği” sonucuna varılmıştır (Wallberg ve ark, 2011).

Yapılan bir çalışmada yaşlı kadınlarda, *TNF- α* (SNP rs1800629), *IL6* (rs1800795) ve *IL10* (rs1800896) polimorfizmlerinin, inflamatuvar parametreler ve fiziksel performans üzerine olan etkileri incelenmiştir. Kombine 3-SNP genotipi ile egzersize yanıt olarak fiziksel performanstaki değişiklikler arasında anlamlı bir etkileşim olduğu ancak bu SNP'lerin, inflamatuvar parametreler üzerinde bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Anti-inflamatuvar bir profille ilişkili genotip kombinasyonuna sahip yaşlı kadınlar (düşük *TNF- α* ve *IL6* üretimi, yüksek *IL-10* üretimi), iyi bir fiziksel performans göstermiştir; ayrıca genetik ve çevresel faktörlerin etkileşiminin bir kanıtı olarak yaşlı kadınlarda fiziksel performansın iyileştiği gösterilmiştir. “Fiziksel egzersiz, yaşa bağlı kronik inflamasyonu hafifletebilir ve fiziksel performansı artırabilir” sonucuna varılmıştır (Pereria ve ark, 2013).

Kısa süreli (30 saniyelik) anaerobik egzersizlerin yapıldığı bir çalışmada, egzersize yanıt olarak *IL6*'nın plazma konsantrasyonlarında önemli bir artış gözlenmiştir. (Abdelmalek, 2013).

Diğer bir çalışmada *IL6* molekülünün, çok çeşitli biyolojik etkilere sahip pleiotropik bir sitokin olduğundan ve uzun süreli egzersize yanıt olarak iskelet kasından sentezlenip dolaşıma katıldığından söz edilmiştir. Dolaşımdaki *IL6*'nın, kas kasılması ve glikoz üretiminin uyarılması için bir enerji sensörü olarak hareket ettiği ve böylece egzersiz sırasında enerji durumunu koruduğu, düşünülmektedir. “Doku hasarı meydana gelirse, bağışıklık hücreleri, iskelet kası hasarını onarmak için *IL6* dahil olmak üzere sitokinleri salgılayabilir ancak yeterli dinlenme ve beslenme ile, iskelet kası egzersize uyum sağladığında, egzersize *IL6* yanıtı zayıflar. Bununla birlikte, alışılmadık aktivitelerin tekrarlayan nöbetleri veya sınırlı dinlenme ile uzun süreli egzersizler, *IL6*'daki sürekli yükselmelere, hızlandırılmış kas proteolizi ve azalmış besin emilimi gibi istenmeyen fizyolojik etkilere neden olabilir ve eğitime normal adaptif yanıtları bozabilir” sonucuna varılmıştır (Hennigar, 2017).

Başka bir çalışmada ise şiddetli ve yoğun egzersizlerin monosit ve diğer bazı hücrelerin yüzeyindeki pro-inflamatuvar reseptör sayısını azalttığı bildirilmiştir. “Bu reseptör sayısındaki azalışın sebebi, aşırı artmış sitokin miktarının yıkıcı etkisini azaltmak olabilir ayrıca kısa süreli antrenmanlarda yüksek *IL6* konsantrasyonları, anti-inflamatuvar etki oluşturuyor ve glikoz sensörü görevi görüyorken; uzun süreli antrenmanlarda ise pro-

inflamatuvar etki oluşturuyor ve dinlenme evresine geçilmediği durumlarda yıkıcı bir etki gösteriyor olabilir” sonucuna varılmıştır (Lancaster ve ark, 2005).

Yapılan literatür taramasında *IL6* rs1800795 SNP polimorfizmini g veya dayanıklılık yönünden atletik performans ile ilişkilendiren araştırmalar olduğu görülmüştür. Bazı alışmalarda, *IL6* rs1800795 polimorfizminin G alleli ile artan g performansı arasında anlamlı ilişkiler kurulmuştur (Eider ve ark. 2013, Ruiz ve ark., 2010). Bu konu ile ilgili yapılan bir meta-analiz çalışmasında güçlü atlet statüsü için 9 polimorfizm tanımlanmış ve *IL6* rs1800795 polimorfizmine göre G alleli ve GG genotipi, g fenotipi ile ilişkili bulunmuştur (Weyestraş ve ark., 2008-16).

Ayrıca literatürde, *IL6* rs1800795 polimorfizminin hem G alleli ile (Cenikli A ve ark., 2016) hem de C alleli ile dayanıklılık fenotipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (Ben-Zaken ve ark 2017). Literatür incelemesinde görülmüştür ki konu ile ilgili bir fikir birliği henüz tam sağlanamamıştır ve araştırmalar bu alanda sürmeye devam etmelidir.

Özetle *IL6* rs1800795 polimorfizminin atletik performans ile ilişkisinin literatürel bilgisi şu şekilde toparlanabilir. Kas faaliyeti ve doku zedelenmesi durumunda *IL6*’nın ekspresyonu artabilir. Kas kaynaklı *IL6* molekülü, antrenman esnasında anti-inflamatuvar bir etki (TNF-alfa’nın inhibisyonu) gösterebilir ve glikoz sensörü olarak kandaki glikozun artışını sağlayabilir, böylece kas hücrelerinin enerji ihtiyacı karşılanabilir. Antrenman sonrasında ise ağırlıklı olarak lökosit kaynaklı *IL6*, pro-inflamatuvar süreçlerde görev (CRP retimi artışı) olarak dokunun onarımını gerçekleştirebilir. Dolayısı ile atletik performans özelliği ile *IL6* aktivitesi arasında doğrudan bir ilişki olabilir.

Egzersiz sırasında kas kaynaklı ve bağışıklık hücresi kaynaklı *IL6*’nın etkileri arasındaki denge, egzersiz türü, yoğunluğu ve süresine bağlı olarak değişebilir. Egzersiz sırasında kaslardan salınan *IL6*, vücutta anti-inflamatuvar bir rol oynayabilir. Yani, bu *IL6* izoformu, vücutta inflamasyonu baskılamaya ve sınırlandırmaya yardımcı olabilir ve kas hasarının onarım süreçlerine katkıda bulunabilir. Özellikle düşük yoğunluktaki egzersizlerde, kas kaynaklı *IL6*’nın anti-inflamatuvar etkileri daha belirgin olabilir.

Egzersiz sırasında bağışıklık sistemi de aktive olabilir ve bağışıklık hücreleri *IL6* de molekülünü üretebilir. Bağırlık hücresi kaynaklı *IL6* izoformu, vücutta pro-inflamatuvar bir rol oynayabilir. Yani, inflamasyonu artırabilir, bağışıklık sistemi tepkilerine katkıda

bulunabilir ve dinlenme evresinde kas dokudaki mikro kas hasarının onarım sürecinin akut evresinde görev alabilir ancak egzersize dinlenmeden devam etmek veya makro kas hasarı almak, inflamasyonun oluşumu üzerinde farklı etkilere sahip olabilir. Bu etkilerde, hem kas kaynaklı IL6 (interleukin-6) hem de bağışıklık hücresi kaynaklı IL6 molekülünün etkisi bulunabilir, literatürde yaygın olarak anti-inflamatuar etkileri ile ifade edilen IL6 molekülü, kandaki konsantrasyonu belirli bir kritik değeri aşınca pro-inflamatuar reseptörleri uyarıyor olabilir. Bu konuyla ilgili literatürel bilgide henüz doygunluk noktasına erişilmemiştir ve araştırılmaya devam edilmesi tavsiye edilmektedir.

Bu tez çalışmasında kadın ve erkek kayaklı koşucuların *IL6* rs1800795 polimorfizmine göre allel gen dağılımlarının p değerlerinin Ki-kare Fisher's testine göre sırası ile 1.000 ve 0.0398 şeklinde olduğu hesaplanmıştır. Erkek kayaklı koşucuların C allellerinin %7.5 kadarı, yavaş alt-grupta toplanmışken; %20 kadarı, hızlı alt-grupta toplanmıştır. Ayrıca hızlı alt-gruptaki G ve C allel dağılım oranlarının, yavaş alt-grubunkine göre birbirine daha yakın olduğu hesaplanmıştır (Ki-kare Fisher's, $p=0.0398$). Yani bu çalışmada, hızlı alt-grupta birbirine yaklaşan G ve C allel frekansı ile dayanıklılık arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (Tablo 3.15).

Ayrıca bu tez çalışmasında, kadın kayaklı koşuculardaki *IL6* rs1800795 GG genotipinin, 1km kayaklı koşuyu, grubun 1km-KKSO değerinden daha kısa sürede (1.0 ± 16.1 s) tamamladığı gözlemlenmiştir (Tablo 3.13), ancak bu süre avantajı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olarak saptanmamıştır ($p=0.913$). Erkek kayaklı koşucularda ise *IL6* rs1800795 GC genotipinin, 1km kayaklı koşuyu, grubun 1km-KKSO değerinden daha kısa sürede (7.1 ± 7.3 s) tamamladığı gözlemlenmiştir (Tablo 3.13) ve bu süre avantajında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olarak saptanmıştır (Tek örneklem T-testi, $p=0.009$). Yani *IL6* rs1800795 polimorfizmi genotiplerinin 1km kayaklı koşuyu tamamlamadaki süre avantajında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık sadece erkek kayaklı koşucularda tespit edilmiştir. Bu çalışmada erkek kayaklı koşucularda, hem süre avantajı hem de oran avantajı *IL6* rs1800795 GC genotipinde tespit edilmiştir. *IL6* rs1800795 GC genotipi, ağırlıklı olarak erkeklerde dayanıklılık için avantajlı varyasyon olabilir. Hipotetik olarak düşünülürse olası bir ihtimal, yüksek ekspresyon gücüne sahip olan *IL6* GG'nin ortaya çıkarabileceği yüksek inflamasyonun, testosteron seviyelerini etkileyebilecek olmasıdır. İnflamasyon, testislerin testosteron üretimini olumsuz

etkileyebilir. Bununla birlikte etkileşimin yönü tam tersi de olabilir, yani testosteron, IL6 molekülü sentezini etkiliyor da olabilir ancak bu durum çok spekülatiftir ve güncel çalışmalarda inflamatuvar belirteçlerin testosteron üretimi üzerine etkisi ve IL6-testosteron ilişkisi araştırılmaya devam etmektedir (Osmanceviç ve ark, 2023; Chin ve ark, 2017).

IL6 rs1800795 polimorfizmine göre genotiplerin, hızlı ve yavaş alt-gruplar arasındaki dağılımlarına ait *p* değerleri (Ki-kare Fisher's testi) kadın ve erkek kayaklı koşucu grupları için sırası 1.000 ve 0.0098 şeklinde tespit edilmiştir. Genotip dağılımındaki oran avantajında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık sadece erkek kayaklı koşucularda tespit edilmiştir (Tablo 3.14). Erkek kayaklı koşucularda, GC genotipinin % 15 kadarı, yavaş alt-grupta toplanmışken % 40 kadarı ise hızlı alt-grupta toplanmıştır ($p=0.0098$). Yani *IL6* rs1800795 GC genotipinin, erkeklerde dayanıklılık gerektiren spor dallarında, GG genotipine göre daha avantajlı olabileceği söylenebilir. Kohortumuzda hiç *IL6* rs1800795 CC genotipinin olmaması bu genotip ile ilgili yorum yapılmasını engellemektedir.

IL6 rs1800795 polimorfizminin dayanıklılık performansı üzerine etkileri inflamasyon ve enerji metabolizması açısından şöyle hipotez edilebilir. *IL6* rs1800795 GC (daha zayıf ekspresyon) genotipinin dayanıklılık gerektiren spor dallarında, GG genotipine göre daha avantajlı olabilir çünkü *IL6* GG, uzamış egzersizlerde lökosit kaynaklı aşırı artmış IL6 miktarına, o da sağlıklı dokularda yıkıcı bir etkiye sebep olabilir, bundan dolayı dayanıklılık gerektiren spor dallarında ekspresyon derecesi daha az olan *IL6* GC, aşırı inflamasyonu önleyebilmek için daha avantajlı olabilir. Diğer yandan enerji metabolizması açısından da *IL6* rs1800795 GC (daha zayıf ekspresyon) genotipi dayanıklılık gerektiren spor dallarında, *IL6* GG genotipine göre daha avantajlı olabilir çünkü kas kaynaklı IL6 molekülünün daha az üretilmesi, egzersiz sırasında kan glikoz seviyesinin artış hızını azaltabilir ve bu da kas hücrelerindeki glikolitik reaksiyonun hızını düşürüp, oksidatif reaksiyonun hızlanmasına alan açabilir. Artmış oksidatif hücresel solunum reaksiyonu sayesinde “istikrarlı bir şekilde, toplam zamanda çok miktarda üretilen” ATP molekülleri de uzun süren (dayanıklılık gerektiren) egzersizleri, enerji açısından destekleyebilir.

IL6 rs1800795 polimorfizminde GC genotipinin, GG'ye göre dayanıklı tip erkek sporcularda daha avantajlı olabileceği bu çalışmanın çıkarımlarındandır ancak bu

söylemin diğer araştırmacıların çalışmalarından gelecek sonuçlar ile desteklenmeye ihtiyacı vardır.

Özetle hipotetik olarak, aşırı artan sitokin miktarının yıkıcı etkisinden daha az etkilenebilen ortalama ekspresyon gücüne sahip genotiplerin (*IL6* rs1800795 GC), dayanıklılık gerektiren sporlarda daha avantajlı olabileceği, bununla birlikte hızla kandaki glikoz seviyesinin yükselmesini sağlayacak yüksek ekspresyon gücüne sahip genotiplerin (*IL6* rs1800795 GG) ise güç gerektiren sporlarda daha avantajlı olabileceği düşünülebilir.

Kas-doku onarımı, inflamasyon süreçleri ve enerji metabolizması kişinin genetik yapısının dışında egzersizin süresi, şiddeti ve bireyin genel sağlık durumu gibi faktörlerden etkilenebilir. İnflamasyonun ve enerji mekanizmalarının karmaşık bir mekanizması olduğu göze alındığında *IL6* rs1800795 polimorfizminin konu ile ilişkisinin daha fazla araştırılması önerilmektedir.

3.2.2. PPARA molekülü ve PPARA rs4253778 polimorfizminin atletik performans üzerine etkileri ile ilgili literatürel bilginin bu tez çalışmasının bulguları ile karşılaştırılması

İlgili genin ürünü olan PPARA molekülü, bir nükleer reseptör ve transkripsiyon faktörüdür. Bu molekül, yağ asidi oksidasyonunda görev alarak hücrenin ATP ihtiyacının karşılamasını sağlar. Enerji metabolizmasındaki bu rolünden dolayı sportif dayanıklılık özelliğinin, PPARA miktarı ve aktivitesi ile orantılı olarak artması beklenmektedir. PPARA molekülü ayrıca literatürde inflamasyonu baskılayan bir reseptör olarak da yer almaktadır (Hong ve ark, 2019).

PPARA rs4253778 polimorfizmi, bu molekülünün üretiminden sorumlu genin en yaygın genetik varyantlarından biridir. Bu polimorfizmine göre çok ürün veren ve yaygın olan allel G, az ürün veren ve daha az yaygın olan allel ise C'dir. Dünya genelinde bu polimorfizmin genotip dağılımı % 56 GG, % 34 GC ve % 10 CC şeklindedir (<https://opensnp.org/snps/rs4253778>).

Açlık durumunda ekspresyonu artan PPARA'nın ürünü olan reseptörler, vücuttaki enerji metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Aynı zamanda inflamasyon süreçlerini de kontrol ederek, immün sistem üzerinde de etkilidirler. Bu şekilde, PPARA ürünü olan reseptörler, hücresel düzeyde enerji homeostazını sağlayarak ve

inflamasyonun düzenlenmesinde etkili olarak vücutta önemli fonksiyonları yerine getirmektedirler.

PPARA rs4253778 polimorfizminin atletik performans ile ilişkisinin ortaya konulabilmesi için ülkemizde ve dünyada genetik varyasyon prevalans araştırmaları yapılmaktadır. *PPARA rs4253778* polimorfizminin sedanterler ve sporcular arasındaki prevalansı ile ilgili literatürde yer alan bazı araştırma bulguları ve bu literatürel bulgularının, bizim tez çalışmamızdaki bulgular ile kıyası şu şekildedir.

Türk ironman triatlon sporcularının (ileri düzey dayanıklı tip) olduğu bir çalışmada, 10 sporcunun *PPARA rs4253778* polimorfizmi genotip dağılımı 9 (%90) GG, 1 (%10) GC ve 0 (%0) CC şeklindedir ve bizim çalışmamızdaki erkek kayaklı koşucuların polimorfizm dağılımı ile benzerlik göstermektedir (Ki-kare Fisher's exact testi, $p=0.4498$) (Akkoç ve ark, 2020).

Türk futbolcuların olduğu bir çalışmada, 64 sporcunun *PPARA rs4253778* polimorfizmi genotip dağılımı 42 (%65.6), 21 (32.8) GC ve 1 (%1.6) CC şeklindeyken; allel dağılımı ise 105 (%82) G ve 23 (%18) C şeklindedir. Bu çalışmadaki futbolcuların ve bizim çalışmamızdaki erkek kayaklı koşucuların *PPARA rs4253778* polimorfizmi genotip dağılımı benzerlik göstermektedir (Ki-kare Fisher's exact testi, $p=0.2988$) (Akçamlı ve ark, 2018).

Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada, 22 Türk atlet ve 68 sedanter birey kullanılmıştır. *PPARA rs4253778* polimorfizmi genotip dağılımı sedanterlerde 40 (%59) GG, 24 (%35) GC ve 4 (%6) CC şeklindeyken; sporcularda ise 14 (%63.6) GG, 8 (36.4) GC ve 0 (%0) CC şeklindedir ($p=0.01$). Bu çalışmadaki sporcular ile bizim çalışmamızdaki erkek kayaklı koşucuların polimorfizm dağılımı benzerlik göstermektedir (Ki-kare Fisher's exact test, $p=0.2100$) (Ük ve ark, 2019).

Rusya'da yapılan bir araştırmada, 14 farklı spor disiplininden gelen 665 kişilik bir çalışma grubu ve 1706 kişilik bir kontrol grubu ile çalışılmış ve gruplardaki *PPARA rs4253778* polimorfizmi genotip dağılımları, karşılaştırılmıştır. Sporculardaki *PPARA rs4253778* C alleli frekansı, kontrol grubundakilere göre daha yüksek çıkmıştır ($p=0.0009$). Çalışma, takım sporlarında bu allelinin önemine dikkat çekmektedir. *PPARA rs4253778* C alleli frekansı yüksekliğinin, anaerobik hücresel solunumun ağırlığını arttırabileceği ve bu solunum tipinin sağladığı hızlı enerjinin, güç odaklı takım

sporcularının atletik performansını destekleyebileceği, çalışmada belirtilmektedir. (Ahmetov ve ark, 2013).

PPARA rs4253778 polimorfizmin daha yüksek ekspresyon gücüne sahip olan G alleli ve GG genotipi, dayanıklılık gerektiren spor dallarında dolayısı ile kayaklı koşuda da, atletik performans açısından daha avantajlı olabilir. Yapılan literatür araştırmasına göre, *PPARA* rs4253778 polimorfizminin güç odaklı sporculardaki dağılımını araştıran çalışmaların bazılarında, C alleli, patlayıcı güç fenotipi ile istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili bulunurken (Ahmetov II ve ark, 2006 ve 2013; Petr M ve ark, 2014) bazılarında ise G alleli, patlayıcı güç fenotipi ile istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur (Gineviciene V ve ark, 2010; Cieszczyk P ve ark, 2011).

Ayrıca *PPARA* rs4253778 polimorfizminin dayanıklı tip sporculardaki dağılımı araştırıldığında ise bazı çalışmalarda, G alleli ile dayanıklılık fenotipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunduğu ifade edilmiştir (Ahmetov II ve ark, 2006; Maciejewska ve ark 2011; Tural ve ark 2014; Eynon ve ark 2010; Proia ve ark, 2014; Ük ve ark, 2019). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında dayanıklı tip sporcular arasında, kontrol grubuna göre daha fazla oranda G allel ve GG genotipi olduğu bildirilmiştir (Lopez-Leon S ve ark, 2016). Konu ile ilgili genel bir fikir birliği olsa da henüz doygunluk noktasına erişilmemiştir, araştırmaların geniş çalışma gruplarında tekrarlanmaya devam etmesi gerekmektedir.

Araştırma sonucu edinilen literatür bilgisi özetlenirse genel olarak C alleli çoğunlukla patlayıcı güç ile ilişkilendirilirken, G alleli ise bazı çalışmalarda patlayıcı güç bazı çalışmalarda ise dayanıklılık (daha yaygın kanı olarak) fenotipi ile ilişkilendirilmektedir. Bu tez çalışmasında, çalışmaya konu olan kayaklı koşu, dayanıklılık performansı gerektiren bir spor dalıdır.

Sonuçlar *PPARA* rs4253778 polimorfizmine göre değerlendirildiğinde, kadın kayaklı koşucularda 6 GG (% 60), 2 GC (% 20), 2 CC (% 20) genotipleri ve erkek kayaklı koşucularda 14 GG (% 70), 5 GC (% 25), 1 CC (% 5) genotipleri tespit edilmiştir. Her iki grupta da GG genotipi ve G alleli oranının % 50 den fazla bulunduğu belirlenmiştir. Kısacası *PPARA* rs4253778 G alleli ve GG genotipinin, gruplarda yaygın olarak bulunduğu tespit edilmiştir.

PPARA rs4253778 polimorfizminde, kadın ve erkek kayaklı koşucu gruplarında ortak olarak GG genotipi, kendi cinsiyet grubunun 1km-KKSO değerine göre, 1km mesafeyi daha erken sürede tamamlamıştır ancak bu süre avantajlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık (T-Testine göre) tespit edilmemiştir (Tablo 3.19).

Çalışmamızdaki bir diğer inceleme şekli olan, hızlı ve yavaş alt-gruplar arasındaki genotip dağılımı sonuçları da istatistiksel olarak kadın ve erkek kayaklı koşucu gruplarında *PPARA* rs4253778 polimorfizmine (Ki-kare Fisher's testine göre) göre anlamlı bir farklılık ortaya çıkarmamıştır (Tablo 3.21).

PPARA rs4253778 polimorfizmine göre kadın ve erkek kayaklı koşucular için allel gen dağılımı p değerlerinin sırası ile 0.6285 ve 0.4075 şeklinde olduğu tespit edilmiştir. Kayaklı koşucu gruplarının hızlı ve yavaş alt-grupları arasında, allel gen dağılımında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir. Bununla birlikte G allelinin %37.5 kadarı erkek kayaklı koşucuların yavaş alt-grubunda toplanırken, % 45 kadarı ise hızlı alt-grubunda toplanmıştır. Ayrıca bu varyasyonun dayanıklılığa etkisi, cinsiyet faktörü ile ilişkili olabilir. Testosteron-PPARA ilişkisi çift veya tek yönlü olarak pozitif etkili olabilir. Literatürdeki bazı çalışmalar PPARA aktivasyonu ve testosteron üretimi arasında ilişki olabileceğini göstermektedir (Froment ve ark, 2006; Harada ve ark, 2016; <https://doi.org/10.1210/en.2002-220630>) ancak konu ile ilgili korelasyon ve regresyon çalışmaları devam etmektedir. Hipotetik olarak, PPARA rs4253778 aktivasyonunun, bazı durumlarda testosteron üretimini arttırdığı, söylenebilir. Bunu şu şekilde yapabilir, PPAR alfa aktivasyonu, yağ asidi oksidasyonunu artırabilir ve bu da vücutta yağ miktarının azalmasına yol açabilir. Daha düşük yağ dokusu, insülin hassasiyetini artırabilir. İnsülin hassasiyeti arttığında, testosteron seviyeleri de pozitif olarak etkilenebilir çünkü insülin, testislerdeki testosteron üretimini düzenleyen hormonal sinyalleri etkileyebilir ve artan testosteron seviyesi de kas dokusu üzerine pozitif yönlü etki edebilir, bununla birlikte etkinin yönü tam tersi şekilde de olabilir, yani bu konu son derece spekülatiftir ve PPARA ile testosteron seviyeleri arasındaki ilişki hakkında daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

PPARA rs4253778 polimorfizminin dayanıklılık performansı üzerine etkileri inflamasyon ve enerji metabolizması açısından özetle şöyle hipotize edilebilir. *PPARA* rs4253778 GG (daha güçlü ekspresyon) genotipi, dayanıklılık gerektiren spor dallarında,

GC genotipine göre atletik performans açısından daha avantajlı olabilir çünkü PPARA moleküllerinin daha fazla üretilmesi sonucu, egzersiz sırasında yağ asidi moleküllerinin parçalanması hızlanabilir, bu sayede açığa çıkan ürünler de kas hücrelerinin mitokondrilerindeki oksidatif parçalanma reaksiyonunun hızlanmasına yol açabilir. Artmış oksidatif hücresel solunum reaksiyonu sayesinde “istikrarlı şekilde, toplam zamanda çok miktarda üretilen” ATP molekülleri de dayanıklılık gerektiren (uzun süren) egzersizleri, enerji açısından destekleyebilir. Yani, PPARA rs4253778 GG genotipi, yağ asidi oksidasyonunu daha güçlü gerçekleştirebilir ve dayanıklılık gerektiren spor dallarında avantaj sağlayabileceği hipotetik olarak düşünülebilir. Bu tez çalışmasında, PPARA rs4253778 polimorfizminin kombinatif bulguları bu hipotezi desteklemektedir. Bununla birlikte PPARA rs4253778 GG genotipli sporcularda, literatürde anti-inflamatuar süreçler ile ilişkilendirilen PPARA moleküllerinin, dayanıklılık egzersizleri süresi boyunca artışı sonucu, “bağışıklığın bir süreliğine baskılanmasına bağlı enerji tasarrufu” ile “bağışıklığın aşırı baskılanmasına bağlı enfeksiyona açıklık”, arasındaki denge çubuğunun ne tarafa doğru konumlanacağı bir araştırma konusudur.

Bu tez çalışmasında PPARA rs4253778 polimorfizminin kombinatif olmayan bulguları ele alındığında, hız verilerinde, istatistiki olarak anlamlı farklılığın elde edilemiş olması, PPARA rs 4253778 GG’nin, IL6 rs 1800795 GG tarafından baskılanıyor olma ihtimali ile ilişkilendirilmiştir. Kombinatif olarak değerlendirildiğinde ise PPARA GG’nin, daha az baskılanmasına sebep olacak IL6 GC ile kombinasyonu, dayanıklılık performansı üzerinde ideal bir etki yaratıyor olabilir. Dayanıklılık performansının PPARA rs4253778 polimorfizminin “G alleli/ GG genotipi” nin özellikle erkeklerde, kayaklı koşu/dayanıklılık performansı ile ilişkili olduğu düşünülebilir ancak bu araştırmanın daha geniş çalışma gruplarında tekrar edilmesi gerekmektedir.

3.2.3. “IL6 rs1800795/PPARA 4253778” polimorfizmleri kombinatif genotiplerinin atletik performans üzerine olası etkileri

Niçin genetik polimorfizmleri, kombinatif olarak değerlendirmek ideal varyasyonların ortaya çıkarılmasında etkili bir yol olabilir? Belirli bir özelliği güçlü bir şekilde gösteren gruplarda (milli, olimpiyat sporcuları...vs), genetik polimorfizmlere kombinatif olarak bakmak, ideal genotip varyasyonlarının belirlenmesini sağlayabilir çünkü rastgele

seçilmiş gruplarda, en ideal kombinasyonların oluşma ihtimali oldukça düşük olmasına rağmen bahsettiğimiz ekstrem gruplarda, bu ihtimal normalden daha yüksektir.

Bu tez çalışmasında kombinatif genotiplerin kayaklı koşuculardaki koşu hızına etkisi incelendiğinde, bazı sonuçlar ortaya çıkmıştır (Tablo 3.26, 3.28 ve Tablo 3.35) “*IL6* rs1800795 GC/ *PPARA* rs4253778 GG” kombinasyonu, 1km mesafeyi ortalamaya göre daha kısa sürede tamamlayan, kadın ve erkek gruplarındaki ortak varyasyondur. Kadın ve erkek kayaklı koşucu gruplarındaki, bu genotiplere sahip olan sporcular, 1km mesafeyi sırası ile 6.0 ± 8.8 s ve 7.3 ± 6.5 s daha ortalamadan erken tamamlamışlardır (Tek örneklem T-testi, sırasıyla $p=0.516$ ve $p=0.015$). Bununla birlikte bu süre avantajlarında sadece erkek kayaklı koşucularda anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır.

Yine bu tez çalışmasındaki sporcularının hızlı ve yavaş alt-grupları arasındaki genotip kombinasyonu dağılımı, Ki-kare Fisher’s testi ile analiz edildiğinde, kadın ve erkek kayaklı koşucular için p değerlerinin sırası ile 0.2615 ve 0.0105 şeklinde olduğu görülmüştür (Tablo 3.29, Tablo3.30 ve Tablo 3.35). Erkek kayaklı koşucuların hızlı alt-gruplarında, daha yüksek oranda “*IL6* rs1800795 GC/ *PPARA* rs4253778 GG” kombinatif varyasyonu olduğu tespit edilmiştir. Erkek kayaklı koşucularda, bu kombinatif varyasyonun % 5’i kadarı, yavaş alt-grupta toplanırken; % 35’i kadarı, hızlı alt-grupta toplanmıştır (Ki-kare Fisher’s exact testi, $p=0.0105$). Hipotetik olarak, “*IL6* rs1800795 GC/ *PPARA* rs4253778 GG” genotip kombinasyonunun, erkeklerde kayaklı koşu için daha avantajlı olduğu yorumu yapılabilir (Tablo 3.30).

Hipotez denkleminde yer alan değişkenler ve olası etkileri neler olabilir? *IL6* rs1800795 GC/ *PPARA* rs4253778 GG” kombinatif genotip varyasyonundaki *IL6* rs1800795 GC genotipi, glikolitik yolun zayıflamasına, oksidatif yolun ise güçlenmesine sebep olabilirken; varyasyondaki *PPARA* rs4253778 GG genotipi ise oksidatif yolu güçlendiriyor olabilir. İki ayrı polimorfizme ait bu iki genotipin kümülatif etkisi sonucu açığa çıkabilecek “kesintisiz şekilde, uzun süreli, toplam zamanda çok miktarda üretilen” enerji ise dayanıklılık performansını destekliyor olabilir. İstatistiksel olarak bulguların sadece erkek kayaklı koşucu grubunda anlamlı gelmesi ise testosteron-*IL6*, testosteron-*PPARA* ve hatta testosteron-*IL6*-*PPARA* etkileşimleri ile ilişkili olabilir.

Bahsi geçen kombinatif genetik polimorfizmler haplogrup oluşturabilir mi? Bu tez çalışmasında bahsi geçen gen bölgelerinin ortak çalışma alanı, enerji metabolizması ve

inflamasyon oluşumudur. Bundan dolayı haplogrup oluşturma ihtimalleri olabilir. Bazı çalışmalarda *PPARA* rs4253778 polimorfizminin, *IL6* rs1800795 polimorfizmini baskıladığı bildirilmiştir (Cabrero ve ark, 2002) ve bazı çalışmalarda da tam tersi bir baskılamamanın olduğundan söz edilmiştir (Chew ve ark, 2007).

Olası baskılanmanın yönü *PPARA* rs4253778 polimorfizminden, *IL6* rs1800795 polimorfizmine doğru olabilir mi? Eğer baskılamayı *PPARA* rs4253778 polimorfizmi yapıyor ise *PPARA* GG genotipli (daha güçlü oksidatif solunum, daha çok anti-inflamasyon) bireylerdeki *IL6* rs1800795 GG genotipi baskılanarak daha az ürün (kas/lökosit kaynaklı *IL6*) oluşmasına (daha az glikoz sensörü ve daha az pro-inflamatuar sitokin demek) neden oluyor olabilir. Bu durumun, oksidatif yolun aktivasyonu için glikolitik yolun baskılanmaya çalışılması veya inflamasyonun baskılanmaya çalışılması ile ilişkisi olabilir. Evrimsel süreçte hangi durumda enerji tasarrufu yapmak adına bağışıklığı baskılamak ve enerji salınımını da kontrollü bir şekilde gerçekleştirmek avantaj sağlamış olabilir. Yani daha az *IL6* ve daha çok *PPARA* moleküllerinin üretimi hangi durumda avantaj kazandırır? Olası bir cevap, “ göç yolunda günlerce yolculuk etmiş aç kalmış ve açlıktan hareket etmekte çok zorlanırken, ama kendini hareket etmeye zorluyorken, fizyolojik olarak ölüme çok yaklaşılmışken”, olabilir. Ancak bu yorum son derece spekülatiftir ve araştırmalar ile test edilmeye ihtiyacı vardır, aynı zamanda çalışmamızın veri/bulguları ile uyuşmamaktadır (Tablo 3.31 ve Tablo 3.32), ancak belki *PPARA* ile *IL6*’nın farklı izoformları arasında bu ilişki mümkün olabilir, araştırılması tavsiye edilmektedir.

Olası gen baskılanmasının yönü *IL6* rs1800795 polimorfizminden *PPARA* rs4253778 polimorfizmine doğru olabilir mi? Eğer baskılamayı *IL6* rs1800795 polimorfizmi yapıyor ise *IL6* GG genotipli (daha çok glikoz sensörü, daha çok pro-inflamatuar etki) bireylerdeki *PPARA* GG genotipini baskılayarak daha az ürün (*PPARA*) oluşmasına (daha az yağ asidi oksidasyonu, daha az anti-inflamatuar etki) neden oluyor olabilir. Bu durumun, glikolitik yolun aktivasyonu için oksidatif yolun baskılanmaya çalışılması veya bağışıklığın güçlendirilmeye çalışılması ile ilişkisi olabilir. Evrimsel süreçte hangi durumda hızlıca enerji elde etmek ve bağışıklık güçlendirilmesi avantaj sağlamış olabilir? Hangi durumda “glikolitik yolun kullanımının, oksidatif yolun kullanımına olan oranının artmış olması, daha avantaj sağlamış olabilir? Hangi durumda pro-inflamatuar etkili *IL6* (lökosit kaynaklı), anti-inflamatuar etkili *PPARA*’nın etkisini azaltmaya

çalışabilir? Yani daha az *PPARA* ve daha çok *IL6* molekülü üretimi, hangi durumda avantaj kazandırır veya kazandırmıştır? Olası bir cevap “kaçarken, sprint hareketler yaparken, savaşırken ve bu esnada yara almışken yani fiziksel olarak güç patlaması yaşıyorken”, olabilir. Ancak bu yorum da son derece spekülatiftir ve araştırmalar ile test edilmeye ihtiyacı vardır, bununla birlikte çalışmamızın veri/bulguları ile uyushmaktadır (Tablo 3.31 ve Tablo 3.32).

Olası gen baskılanmasının yönünü tahmin için ön sorular neler olabilir? “Hangi durumda bahsi geçen gen bölgelerinin ekspresyonu artar?”, “Bahsi geçen iki gen bölgesinin de aktifleşmesi gereken koşullarda, genlerin ekspresyonu sonucu miktarı artan ürünlerin vücuda etkileri nedir, bu etkinin zıt ya da aynı yönlü olması durumu var mıdır?”, “Aktifleşen yolaklarda ortak substrat için rekabet var mıdır?”, “Oluşan ürünlerin yolaklar üzerinde inhibitör etkisi var mıdır?”, “Aktifleşen yolakların ortak ürünü var mıdır, varsa bu ürüne giden yolların kullanım ağırlığı, dengeyi oluşturan hangi koşullara bağlıdır?” “Hangi yolağın kullanımının ağırlık kazanması, hangi koşu tipi için daha avantajlıdır?”. *IL6* geni fiziksel aktiviteye bağlı olarak, *PPARA* geni ise açken aktifleşiyorsa, “evrimsel süreçte hangi durumda aç olunmasına rağmen koşulması veya çok hızlı hareket edilmesi avantaj sağlamış olabilir” diye soralım. Koşuyu yapan kişinin obez olmadığı varsayılmalı çünkü tarım öncesi dönemde obezite literatürel bilgiye göre daha azdı, üstelik yağ dokusundan salınan hormon ve sitokinlerin hipotez denklemindeki bilinmeyen sayısını arttırma ihtimali vardır ve bu ihtimal de durumun hipotize edilmesini zorlaştırabilir. Sorunun olası cevaplarından biri, kaçıyorken veya savaşırken çok süratli koşulacağı olabilir. Sprint özelliği ağırlıklıdır bu hareket biçimlerinin. Bu tasvir edilen durumda her iki gen bölgesi de aktive olmalıdır ancak hücre solunum yolakları düşünüldüğünde, *IL6* rs1800795 polimorfizmi ağırlıklı olarak glikolitik yolu desteklerken, *PPARA* rs4253778 polimorfizmi ise ağırlıklı olarak oksidatif yolu desteklemektedir. Bu iki yol da ATP üretimini sağlar ancak birinin ağırlık kazanması diğer yolun gerçekleşme oranını düşürebilir. Bu iki yolun aynı zamanda bazı substratları da ortaktır ve bu durum iki yolun substrat açısından da rekabetine sebep olabilir yani bir yol güçlenirken kazanırken diğeri zayıflayabilir.

Evrimsel süreçte sprint koşu için daha avantajlı olmuş olası baskılanmanın yönü ne olabilir? Hipotetik olarak, genlerin aktifleşme oranlarının, bu hücre solunum yolaklarından hangisinin daha çok kullanılacağını belirleyebileceği, söylenebilir. Soru şu

hale dönüşecektir, “sprint koşu yaparken hangi solunum yolağının aktivasyonu daha avantajlıdır?”. Evrimsel süreçte açken koşma durumu avlanma veya avlanmaktan kaçma, bir mücadele içinde hayatta kalmaya çalışma gibi durumlarda gerçekleşmiş olabilir. Bu koşullarda sprint özellikteki hareketler oldukça hızlı olmalıdır. Sprint koşu tipinde, birim zamanda daha çok enerjiye ihtiyaç duyulduğu için, hızlı enerji elde etme yolu olan glikolitik yolun kullanılması daha avantajlı olabilir. Sonuç olarak, tehlikeden uzaklaşma gibi stresli zamanlarda veya evrimsel süreçte stres ile eşleşmiş olan sprint koşunun yapıldığı durumlarda, *PPARA* rs4253778 polimorfizminin, *IL6* rs1800795 tarafından baskılanması hipotetik olarak avantajlı görünmektedir. Böylelikle sprint hareket eden kişide oksidatif yol baskılanırken glikolitik yol ağırlık kazanabilir ve kişinin hızlıca elde edilen enerji sayesinde, kısa bir süre dilimi içinde daha hızlı koşarak hayatta kalma ihtimali artabilir.

Evrimsel süreçte, sprint özellikteki koşuyu, hangi genotip kombinasyonu desteklemiş olabilir? Hipotetik olarak düşünülebilir ki, kısa mesafe koşullarında, tıpkı avcı toplumlarda olduğu gibi sprint özellikte bir performans sergilenmesi gereklidir. Kısa süreli ancak birim zamanda çok enerjinin ortaya çıkması gereken bir koşu tipidir bu ve gerekli enerjinin glikolitik hücresel solunumun yolundan karşılanması avantajlıdır. *IL6* GG/*PPARA*’nın tüm varyasyonları destekleyebilir bu koşu türünü çünkü bu kombinasyonun olası sonuçları şunlar olabilir, I) *IL6* GG genotipi, yüksek oranda kas kaynaklı *IL6* konsantrasyonunu arttırabilir, buna bağlı kasların artan glikoz kullanımı sonucu glikolitik yol ağırlık kazanıp, birim zamanda çok miktarda (yani hızlı şekilde) enerji üretilebilir, II) *IL6* GG genotipinin, *PPARA* genini baskılaması ile oksidatif hücresel solunum yolunun kullanımı yavaşlayıp, glikolitik yol ağırlık kazanmaya başlayabilir, ve hızlı enerji üretilebilir. Böylelikle sprint koşu için “birim zamanda çok miktarda gereken/hızlı bir şekilde temin edilmesi gereken” enerji ihtiyacı karşılanabilir.

Evrimsel süreçte, dayanıklılık gerektirmiş koşu tipini, hangi genotip kombinasyonu desteklemiş olabilir? Uzun mesafe koşullarında yani göç gibi, dayanıklılık ağırlıklı performans gerektiren durumlarda, ” *IL6* GC/ *PPARA* GG” kombinatif genotipi daha avantaj sağlayabilir çünkü çünkü bu kombinasyonun olası sonuçları şunlar olabilir, I) Daha az ekspresyon gücü olan *IL6* rs1800795 GC, kaslarda glikolitik yolun zayıflamasına sebep oluyor olabilir, bu da oksidatif yolun kullanımına alan açabilir; bu genotip aynı zamanda daha az pro-inflamatuar etki ile aşırı inflamasyon oluşumunu sınırlandırabilir ve

bu sınırlamanın enerji tasarufuna katkısı da olabilir II) Daha az ekspresyon gücü olan *IL6* rs1800795 GC genotipinin, *PPARA* rs4253778 polimorfizmi üzerindeki baskısının zayıflaması ile oksidatif yol üzerindeki baskı azalabilir, III) *PPARA* rs4253778 GG, genotipi oksidatif hücresel solunumu en güçlü destekleyen varyasyon olduğu için bu yol güç kazanabilir. Tüm bu sonuçların kümülatif etkisi ile “uzun süreli-kesintisiz ve toplam zamanda çok miktarda” enerji üretilebilir ve dayanıklılık gerektiren vücut hareketlerinin enerji ihtiyacı karşılanabilir. İlerleyen çalışmalarda Afrika ve dünyanın diğer ülkelerindeki genotip dağılımlarının daha net ortaya çıkarılması, bu hipotezi güçlendirebilir veya zayıflatabilir. Avcılık özelliklerini daha yakın zamana kadar muhafaza etmiş Afrika topluluklarında *IL6* GG varyasyonunun daha yaygın görülmesi bu hipotezi güçlendirebilirken, tam tersi de zayıflatabilir.

Bu tez çalışmasının bulguları *IL6* rs1800795 polimorfizminin, *PPARA* rs4253778 polimorfizmini baskılıyor olabileceği yönündedir (Tablo 3.31, Tablo 3.32, Tablo 3.37). Bu olası baskılanmanın sebepleri enerji metabolizması ve inflamasyon üzerinden değerlendirilirse, bu durum glikolitik yolun aktivasyonu için oksidatif yolun baskılanmaya çalışılması ile ilgisi olabilir ve inflamasyonun arttırılabilmesi için anti-inflamatuar etki ortaya çıkarabilecek bir genin baskılanmaya çalışılması ile ilgisi olabilir. Eğer bu bahsedilen durumlar gerçekse dayanıklılık fenotipi için hem inflamasyonun belirli değerlerde tutulabilmesi, hem glikolitik yolun ağırlığının azaltılıp oksidatif yolun ağırlığının arttırılabilmesi, hem de *PPARA* rs4253778 GG’nin baskılanmasını azaltarak oksidatif yolun güçlendirilebilmesi için *IL6* rs1800795GC genotipi dayanıklılık için uygun genotip varyasyonu olabilir.

Kayaklı koşu sprint hareketleri yoğun olan bir spor değildir ve hipotetik olarak glikolitik yolun ağırlığının azaltıp, oksidatif yolun ağırlık kazanması, bu spor tipi için daha avantajlı olabilir. Oksidatif yolun desteklenmesini sağlayan *PPARA* rs4253778 polimorfizminin (güçlü ekspresyon yapan) GG genotipi dayanıklılık için avantaj sağlayabilir. *PPARA* rs4253778 GG polimorfizmi ile kombine olmuş ve onu güçlü baskılamayan bir *IL6* rs1800795 polimorfizmi (GC) varyasyonu, dayanıklılık performansını destekleyebilir (Tablo 3.32).

Özetle denilebilir ki dayanıklılık sporları açısından “*IL6* rs1800795 GC/*PPARA* rs4253778 GG” kombinatif genotipi kayaklı koşu ve ona benzer olan dayanıklılık

gerektiren sporlarda daha avantajlı olabilir ancak bu sonucun daha geniş kohort ve popülasyonlarda tekrar test edilerek meta-analizler çerçevesinde desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir.



4. SONUÇ

Sporcuların ileri düzey performans sergileyebilmeleri için genetik özelliklerinin detaylı araştırılması ve elde edilen sonuçlara göre, beslenme ve antrenman gibi çevresel koşullarının genetik özelliklerine uygun şekilde dizayn edilmesi daha avantajlı olabilir. Sporcularda gerçekleşen performans değişimlerini yorumlayabilmek için çevresel ve genetik faktörlerin ayrı ayrı değerlendirilmesi ve bu faktörler arasındaki korelasyon-regresyonun incelenmesi gerekmektedir. Bir başka anlatımla, sporculardaki performans değişimlerini anlayabilmek ve yetenekleri doğrultusunda spor dallarına yönlendirilmesini sağlayabilmek için atletik performansı hangi genlerin ne yönde etkilediğinin iyi anlaşılması gerekmektedir. Genlerin atletik performans üzerine olan etkilerinin iyi anlaşılması, bireylerin erken yaşlarda kendi bireysel özelliklerine uygun spor alanlarına yönlendirilmesinde, bireyselleştirilmiş çalışma programlarının oluşturulmasında ve uluslararası spor turnuvalarında başarının elde edilebilmesi için nasıl bir yol izlenmesi gerektiği ile ilgili ışık tutabilecektir.

Milli kayaklı koşucuların *IL6* rs1800795 ve *PPARA* rs4253778 polimorfizmleri genotipik dağılımları ile fenotipik özellikleri arasında yapılan karşılaştırma sonucuna göre istatistiksel olarak bazı anlamlı sonuçlar elde edilmiştir ve bu sonuçlar, dünya literatüründeki bazı çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur.

PPARA rs4253778 polimorfizminin, enerji metabolizması, inflamasyon oluşumu ve atletik performans üzerine olası etkileri şu şekilde yorumlanabilir. *PPARA* ürünü olan moleküller yağ asitlerinin oksidasyon ile yıkımı yolağında görevli olan reseptörlerdir ve yavaş kasılan iskelet kas tiplerinde (tip-1) daha çoğunlukla bulunurlar. Yavaş kasılan (tip-1) bu kas tipi dayanıklılık performansı gösteren sporcularda daha yaygındır. Bu kas tipi dayanıklılık sporları ve dolayısı ile kayaklı koşu için avantajlı olan kas tipidir ve yavaş kasılan kaslarda yağ asidi oksidasyonu hızlı kasılan kaslara göre daha fazladır. *PPARA* reseptörleri, yağ asidi oksidasyonunda görev alarak (oksijenli solunum basamağıdır) hücrenin ATP ihtiyacının karşılanmasını sağlar. *PPARA* rs4253778 polimorfizmin çok ürün veren G allelinin, uzun süreli performans gerektiren dayanıklılık sporlarında (dolayısı ile kayaklı koşu sporunda) daha avantaj sağlayabileceği düşünülebilir çünkü bu genetik varyasyonda hücresel solunumun oksidatif yolu ağırlık kazanabilir; daha az ürün veren C allelinin ise kısa süreli performans gerektiren güç sporlarında daha avantaj sağlayabileceği düşünülebilir çünkü bu genetik varyasyonda hücresel solunumun oksidatif yolu zayıflayıp, glikolitik yolu ağırlık kazanmaya başlayabilir ve böylece hızlı ATP üretme imkanı oluşabilir.

IL6 rs1800795 polimorfizminin, enerji metabolizması, inflamasyon oluşumu ve atletik performans üzerine olası etkileri şu şekilde olabilir. *IL6*'nın kas faaliyeti attıkça kas hücresindeki üretimi ve salınımı artar. Egzersiz anında kandaki değeri normal değerlerin 100 katına kadar çıkabilir, ayrıca kas zedelenmelerinde de seviyesi artmaktadır. İlgili genler kas zedelenme miktarı ile doğru orantılı olarak eksprese olmaktadır. Sitokinlerin kısa süreli etkisi yapıcıyken uzun süreli inflamatuvar etkisinin yıkıcı olduğundan uzun süre egzersiz yapılması gereken dayanıklılık sporlarında yüksek dozda *IL6*'nın uzun vadeli salınımı dezavantaj oluşturabilir bu sebeple dayanıklılık performansı için daha fazla inflamasyona sebep olan GG genotipi dezavantajlı olabilirken GC ideal genotip varyasyonu olabilir . Bununla birlikte patlayıcı güç sporlarında bu polimorfizmin GG (çok ürün veren) genotipi (daha güçlü glikoz sensörü ve daha pro-inflamatuvar etki) güç performansı için daha avantajlı olabilir.

Yapılan literatür taramasında *IL6* rs1800795 ve *PPARA* rs4253778 ile ilgili benzer çalışmalar olmasına rağmen genlerin etkilerini net olarak ortaya koyabilecek düzeyde veriye sahip yayımlanmış makale sayısı yetersizdir. Bu durumun sebepleri arasında çalışılan grupların yeterince homojen olmamaları (farklı etnik köken, farklı yaş aralıkları, farklı cinsiyetlerden oluşmaları, farklı spor branşlarından olmaları) ve çalışma gruplarında sınırlı sayıda sporcunun yer alması, sayılabilir. Kısacası bu genlerin etkilerin daha iyi anlaşılabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

İlgili genlerin etkilerini incelemek için yapılmış bu tez çalışması Türk kayaklı koşu branşında koşu süreleri ile genotipleri arasındaki ilişkiyi inceleyen yapılmış ilk çalışmalardandır. Bu çalışmanın spor genetiği alanında gerçekleştirilecek diğer bilimsel çalışmalara rehberlik edebilir ve elde edilmiş istatistiksel bulgular literatüre katkı sağlayabilir.

Sprint koşunun doğadaki karşılığının, saldırmak ve saldırıdan kaçmak olduğu düşünülürse, hangi genotip kombinasyon bu durumda avantaj sağlayabilir? Olası yaralanma durumu için bağışıklık sistemini stimüle edebilecek ve hızlı hareket edebilmek için hızlı enerji sağlayabilecek yani kısacası “görece daha çok pro-inflamatuvar ve görece daha çok glikolitik reaksiyon ağırlıklı” fenotip profilini destekleyebilen genotipler daha avantajlı olabilir. “*IL6* GG ve *PPARA* GC” bu göreceliliğe sahip olan genotip kombinasyon olabilir.

Uzun mesafe/maraton koşularının doğadaki karşılığının, uzun göçler olduğu düşünülürse, hangi genotip kombinasyon bu durumda avantaj sağlayabilir? Göç yolu boyunca bağışıklığı sınırlandırıp enerji tasarrufu yapabilecek, gereksiz inflamasyonu önleyip doku hasarının önüne geçebilecek ve enerjinin daha istikrarlı şekilde üretilmesi için bağışıklık sistemini baskılayabilecek, uzun soluklu-az mola vererek hareket edebilmek için istikrarlı bir şekilde enerji üretebilecek yani kısacası “görece daha az pro-inflamatuvar ve görece daha az glikolitik

reaksiyon” ile “görece daha çok anti-inflamatuar ve görece daha çok oksidatif reaksiyon ağırlıklı” fenotip profilini destekleyen genotipler daha avantajlı olabilir. “IL6 GC ve PPARA GG” bu göreceliliğe sahip genotip kombinasyon olabilir.

Dayanıklılık performansı için bu tez çalışmasında desteklenen hipotezlerin özeti şu şekildedir.

- *IL6 GC daha az pro-inflamatuar etki ve daha zayıf glikolitik yol hipotezi* :IL6 rs1800795 GC’nin daha avantajlı olabilmesinin sebebi ortaya çıkardığı daha az IL6 seviyesi uzun süreli antrenmanlarda ortaya çıkan aşırı yıkıcı olmayan optimal pro-inflamatuar etki ve kas kaynaklı IL6’nın azalmasına bağlı glikolitik yolun zayıflayıcı oksidatif yola alan açılması ile ilgili olabilir.
- *PPARA GG daha güçlü oksidatif yol ve daha güçlü anti-inflamatuar etki hipotezi* : PPARA rs4253778 GG’nin daha avantajlı olmasının sebebi dayanıklılık performansı için gerekli olan optimal (kesintisiz ve sürekli) miktar enerjinin ortaya çıkışını destekleyen genotip profili olması ile ilişkili olabilir.
- Ekstrem gruplarda kombinatif genotipler hipotezi: Gen polimorfizmleri kombinatif olarak ele alındığında şunlar söylenebilir: “IL6 rs1800795 GC/PPARA rs4253778 GG” varyasyonu dayanıklılığı ve dolayısı ile kayaklı koşu performansını destekleyen ideal genetik varyasyon olabilir. IL6 GC’den dolayı glikolitik yolun baskınlığı azalıyor, PPARA GG sayesinde ise oksidatif yol güç kazanıyor olabilir
- Cinsiyet hipotezi: Bahsi geçen polimorfizmlerin kas dokusuna etki ettiği ve kas dokusu kütlesinin cinsiyet parametresinden etkilendiği düşünülürse bu çalışmada geçen genetik polimorfizmlerinin çalışması cinsiyet parametresinden etkileniyor olabilir çünkü genotip dağılımları kadın ve erkek grupları arasında benzer olmasına rağmen genotiplerin hız verileri (1km-KKSO) karşılaştırıldığında sadece erkek kayaklı koşucularda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır, IL6-PPARA-testosteron ilişkisine dayalı bir hipotez gelecekteki araştırmacıların tez konusu olabilir.
- Ortak çalışma alanı olan kombinatif genotiplerde haplogrup hipotezi: Ortak çalışma alanı olan kombinatif genotipler, birbirinin çalışma hızını etkileyebilirler. Hipotetik olarak bu kombinasyonun optimal değerlerde sonuç vermesinin nedeni ise PPARA rs4253778 GG’nin onu daha az baskılayan IL6 rs1800795 (GC gibi) varyasyonu ile birlikte çalışıyor olması olabilir. Tüm bu hipotezler araştırmaya açıktır.

Bu çalışmanın kısıtları

- Çalışma grubunda az sayıda sporcunun olması ve sedanterlerin 1km-KKSO değerlerinin olmaması, genlerde sadece birer polimorfizme bakılmış olması genin tüm polimorfizmlerinin incelenememiş olması, sadece en fonksiyonel olan polimorfizmlere bakılabilmesi ve toplamda bakılan gen polimorfizm çeşitlerinin az olması; gen ürünlerinin ve cinsiyet hormonu seviyelerinin biyokimyasal analizlerinin yapılamamış olması, şeklinde özetlenebilir.
- Sporcu sayısının azlığı çalışmak istediğimiz niteliklerdeki sporcuların az olması ile ilgilidir ancak diğer kısıtlar maddi imkanlar ile ilişkilidir.



KAYNAKLAR

- Abbasi, S.H., Zehsaz, F. (2018) The effect of PPAR α gene polymorphism on some athletic performance of non-athletic 10-12 year-old boys of marand. Journal of Arak University of Medical Sciences, 21(5), 88-97.
- Abdelmalek, S., Chtourou, H., Aloui, A., Aouichaoui, C., Souissi, N., Tabka, Z. (2013) Effect of time of day and partial sleep deprivation on plasma concentrations of IL-6 during a short-term maximal performance. European Journal of Applied Physiology, 113(1), 241-248.
- Ahmetov, I. I., Egorova, E. S., Mustafina, L. J. (2013) The PPARA gene polymorphism in team sports athletes. Central European Journal of Sport Sciences and Medicine, 1(1), 19-24.
- Ahmetov, I. I., Fedotovskaya, O. N. (2015) Chapter six-current progress in sports genomics. Advances in Clinical Chemistry, 70, 247-314.
- Ahmetv, II., Mozhayskaya, I.A., Flavell, D.M., Astratenkova, I.V., Komkova, A.I. (2006) PPARalpha gene variation and physical performance in Russian athletes. Euran Journal Applied Physiology 97, 103-108.
- Akçamlı, D., Sipahi, S., Yüksel, İ., Kavas, N. C., Polat, T., Sercan, C., Ulucan, K. (2018) Futbolcularda peroksizom proliferatör-aktif reseptör alfa rs4253778 Polimorfizm Dağılımının Belirlenmesi. Eurasian Research in Sport Science, 3(2), 75-79.
- Akkoç, O., Birlik, A., Doğan, C. S., Kırandı, Ö., Ulucan K. (2020) Türk ironman triatlon sporcularında IL-6, HIF1A, MCT1, PPAR-a polimorfizm dağılımının belirlenmesi. Spor Eğitim Dergisi, 4(1), 1-7.
- Aktümsek, A. (2015) Anatomi ve Fizyolojisi (9. Basım). İnsan Biyolojisi Nobel Akademik Yayıncılık ve Danışmanlık, İstanbul, Türkiye.
- Alikasifoğlu, M. (2006) Genotipleme Çalışmalarında Kullanılan İleri Teknik Yöntemler, Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Genetik ABD. Türk Farmakoloji Derneği Eğitim Sempozyumu, 100. Yıl Üniversitesi, Van.

- Alvarez, R., Terrados, N., Ortolano, R. (2000) Genetic variation in the rennin-angiotensin system and athletic performance. *European Journal of Applied Physiology*, 82, 117-120.
- Andersson, J., Jansson, J.H., Hellsten, G., Nilsson, T.K., Hallmans, G., Boman, K. (2010) Effects of heavy endurance physical exercise on inflammatory markers in non-athletes. *Atherosclerosis*, 209(2): 601-605.
- Arı, Ş. (2014) *Genomik Ders Notları*. İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi Matbaası, İstanbul, Türkiye.
- Arı, Ş. (2015) İstanbul Üniversitesi Genetik Mühendisliği ve Biyoteknoloji Sertifika Programı, 4-6 Şubat, İstanbul, Türkiye.
- Arıca, S., Solgun, H.A., Demirel Dengi, A.S., Bakmaz, E., Akçay, T., Kapıcı, S., Sercan, C., Ulucan, K. (2018) -174 G/C polymorphism of interleukin 6 gene is not significantly different in Turkish professional short and long distance runners. *Cellular Molecular Biology* 64(11):85-87.
- Artış, A.S. (2009) Akut Yoğun Egzersizde Proinflamatuvar sitokinler ve Beyin Natriüretik Peptid (BNP) Seviyesi İlişkisi. Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri, Türkiye, 3, 5, 16, 17, 60.
- Bayraktar, B., Kurtoğlu, M. (2011) *Sporda performans ve performans artırma yöntemleri* (2. Baskı). Ajansmat Matbaacılık, Ankara, Türkiye.
- Ben-Zaken, S., Meckel, Y., Nemel, D., Kassem, E., Eliakim, A. (2017) Increased Prevalence of the IL-6 -174C Genetic Polymorphism in Long Distance Swimmers. *Journal of Human Kinetics*, 58, 121-130.
- Blaschke, F., Takata, Y., Caglayan, E. Law, R. E., Hsueh, W. A. (2005) Obesity, peroxisome proliferator-activated receptor, and atherosclerosis in type 2 diabetes, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 26, 28-40. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000191663>.
- Blaschke, F., Takata Y., Caglayan, E., Law, R.E., Hsueh W.A. (2006) obesity, peroxisome proliferator-activated receptor, and atherosclerosis in type 2 diabetes. *arteriosclerosis. Thrombosis, and Vascular Biology*, 26, 28-40.

- Brandt, C., Pedersen, B.K. (2010) The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 520258.
- Bray, M.S, Hagberg, J.M., Pérusse, L. (2009) The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006-2007 update. *Medical Science and Sports Exercise*, 41(1), 35-73.
- Broos, S., Windelinckx, A., De Mars, G., Huygens, W., Peeters, M.W., et al. (2011) Is PPARalpha intron 7 G/C polymorphism associated with muscle strength characteristics in nonathletic young men? *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 23(4), 494-500.
- Cabrero, A., Laguna, J. C., Vazquez, M. (2002) Peroxisome proliferator-activated receptors and the control of inflammation. *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy*, 1(3), 243-248.
- Cenikli, A., Nursal, A., Tural, E., Polat, Y., Tasmektepligil, M. Y., Yigit, S. (2016) The Correlation Between Rs1800795 Variant of IL-6 and sports performance among turkish elite athletes. *International Journal of Humanities Social Sciences and Education*, 3(11), 1-5.
- Chew, C.H., Chew, G.S., Najimudin, N., Tengku-Muhammed T.S. (2007) Interleukin-6 inhibits human peroxisome proliferator activated receptor alpha gene expression via CCAAT/enhancer-binding proteins in hepatocytes. *Int J Biochem Cell Biol*, 39(10): 1975-1986.
- Chin K, Ima-Nirwana S. The Effects of Testosterone Deficiency and Its Replacement on Inflammatory Markers in Rats: A Pilot Study. *Int J Endocrinol Metab*. 2017;15(1):e13268.
- Cieszczyk, P., Sawczuk, M., Maciejewska, A., Ficek, K., Eider, J. (2011) Variation in peroxisome proliferator activated receptor α gene in elite combat athletes. *European Journal of Sport Science*, 11(2), 119-123.
- De Moor, M.H., Spector, T.D., Cherkas, L.F., Falchi, M., Hottenga, J.J., Boomsma, D.I., De Geus, E.J. (2007) Genomewide linkage scan for athlete status in 700 British female DZ twin pairs. *Twin Research and Human Genetics*, 10, 812-820.

- Dib, C. (1996) A Comprehensive Genetic Map Of The Human Genom Based On 5, 264 Microsatellites. *Nature*, 380, 152-154.
- Eider, J., Cieszczyk, P., Leonska-Duniec, A., Maciejewska, A., Sawczuk, M., Ficek, K., Kotarska, K. (2013) Association of the 174 G/C polymorphism of the IL6 gene in Polish power-orientated athletes. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 53(1), 88-92.
- Ergen, E. (1993) *Spor Fizyolojisi*. Anadolu Üniversitesi Yayını, 584, Eskişehir, Türkiye.
- Eroğlu, O., Zileli, R. (2015) Genetik faktörlerin sportif performansa etkisi. *International Journal of Sport, Exercise & Training Sciences*, 1(1), 63-76.
- Eynon, N., Meckel, Y., Sagiv, M., Yamin, C., Amir, R., et al. (2010) Do PPARGC1A and PPARalpha polymorphisms influence sprint or endurance phenotypes? *Scandinavian Journal of Medician and Science in Sports*, 20, 145-150.
- Febbraio, M., Pedersen, B. (2002) Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 16, 1335-1347.
- Froment, P., Gizard, F., Defever, D., Staels, B., Dupont, J., & Monget, P. (2006). Peroxisome proliferator-activated receptors in reproductive tissues: from gametogenesis to parturition. *Journal of Endocrinology*, 189(2), 199-209.
- Gineviciene, V., Jakaitiene, A., Tubelis, L., Kucinskas, V. (2012) Variation in the ACE, PPARGC1A and PPARA genes in Lithuainian football players. *European Journal of Sport Science*, 14(1), 289-295.
- Gonzaga-Jauregui, C., Lupski, J. R., Gibbs, R. A. (2012) Human genome sequencing in health and disease. *Annual Review of Medicine*, 63, 35-61.
- Günay, M., Cicioğlu, İ. (2001) *Spor fizyolojisi*. Gazi Kitapevi, Ankara, Türkiye.
- Harada, Y., Tanaka, N., Ichikawa, M., Kamijo, Y., Sugiyama, E., Gonzalez, F. J., & Aoyama, T. (2016). PPAR α -dependent cholesterol/testosterone disruption in Leydig cells mediates 2,4-dichlorophenoxyacetic acid-induced testicular toxicity in mice. *Archives of toxicology*, 90(12), 3061–3071

- Helge, J.W., Stallknecht, B., Pedersen, B.K., Galbo, H., Kiens, B., Richter, E.A. (2003) The effect of graded exercise on IL-6 release and glucose uptake in human skeletal muscle. *The Journal of Physiology*, 546(1), 299-305.
- Hennigar, S.R., McClung, J.P., Pasiakos, S.M. (2017) Nutritional interventions and the IL-6 response to exercise. *The FASEB Journal*, 31(9), 3719-3728.
- Hoene, M., Weigert, C. (2008) The role of interleukin-6 insuline resistance, body fat distribution and enery balance. *Obesityreviews Wiley Online Library*, 9, 20-29.
- Hong, F., Pan, S., Guo, Y., Xu, P., Zhai, Y. (2019) PPARs as Nuclear Receptors for Nutrient and Energy Metabolism. *Molecules*, 24(14), 2545. <https://doi.org/10.3390/molecules24142545>.
- <https://opensnp.org/snps/rs1800795>, Erişim Tarihi: 14.04.2023.
- <https://www.snpedia.com/index.php/Rs1800795> , Erişim Tarihi: 14.04.2023
- <https://opensnp.org/snps/rs4253778>, Erişim Tarihi: 14.04.2023.
- <https://www.docstoc.com/docs/126943006/Figure-106-Levels-of-Functional-Organization-in-Skeletal-Muscle-Fiber>, Erişim Tarihi: 14.04.2023.
- <https://www.genome.gov/human-genome-project>, Erişim Tarihi: 14.04.2023.
- https://www.nlm.nih.gov/exhibition/visibleproofs/galleries/technologies/dna_image_7.html, Erişim Tarihi: 14.04.2023.
- https://www.researchgate.net/figure/Pleiotropic-functions-of-IL6-ADAMTS-a-disintegrin-and-metalloproteinase-with_fig6_264563282, Erişim Tarihi: 14.04.2023.
- <https://www.turkiyefitnessdergisi.com/san-francisco-is-the-most-photographed-city-in-north-america/>, Erişim Tarihi: 14.04.2023.
- <https://doi.org/10.1210/en.2002-220630>
- Huuskonen, A., Tanskanen, M., Lappalainen, J., Oksala, N., Kyröläinen, H., Atalay, M. (2009) A common variation in the promoter region of interleukin-6 gene shows association with exercise performance. *Journal of Sports Science and Medicine* 8, 271-277.

- Kaman, T. (2018) Milli bisikletçilerde dayanıklılık ile ilişkili ACTN3 rs1815739, ACE rs1799752, IL-6 rs1800795, MCT1 rs1049434 gen polimorfizmlerinin dağılımlarının araştırılması. Doktora tezi, Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul Türkiye.
- Kılıçturgay, K. (2015) İmmünoloji (3. Baskı), Nobel & Güneş Tıp Kitabevi.
- Lancaster, G. I., Khan, Q., Drysdale, P., Wallace, F., Jeukendrup, A. E., Drayson, M. T., Gleeson, M. (2005) The physiological regulation of toll-like receptor expression and function in humans. *The Journal of Physiology*, 563(3), 945-955.
- Lopez-Leon, S., Tuvblad, C., Forero, D. A. (2016) Sports genetics: the PPARA gene and athletes' high ability in endurance sports. A systematic review and meta-analysis. *Biology of Sport*, 33(1), 3-6.
- Maciejewska-Skrendo, A., Mieszkowski, J., Kochanowicz, A., Niespodziński, B., Cieszczyk, P., Leźnicka, K., Leońska-Duniec, A., Kolbowicz, M., Kaczmarczyk, M., Piskorska, E., Stankiewicz, B., Stępnia, R., Mostowik, A., Zawartka, M., Rzeszutko-Bełzowska, A., Massidda, M., Caló, C. M., Kemerytė-Riaubienė, E., & Sawczuk, M. (2021). Does the PPARA Intron 7 Gene Variant (rs4253778) Influence Performance in Power/Strength-Oriented Athletes? A Case-Control Replication Study in Three Cohorts of European Gymnasts. *Journal of human kinetics*, 79, 77–85.
- Maciejewska, A., Sawczuk, M., Cieszczyk, P. (2011) Variation in the PPARalpha gene in Polish rowers. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 14, 58-64.
- Milander, L., Stein, D. J., Collins, M. (2009) The interleukin-6, serotonin transporter, and monoamine oxidase A genes and endurance performance during the South African Ironman Triathlon. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 34(5), 858-865.
- Muñoz-Cánoves, P., Scheele, C., Pedersen, B. K., Serrano, A. L. (2013) Interleukin-6 myokine signaling in skeletal muscle: a double-edged sword?. *The FEBS journal*, 280(17), 4131-4148.

- Nehlsen-Cannarella, S. L., Fagoaga, O. R., Nieman, D. C., Henson, D. A., Butterworth, D. E., Schmitt, R. L., Davis, J. M. (1997) Carbohydrate and the cytokine response to 2.5 h of running. *Journal of Applied Physiology*, 82(5), 1662-1667.
- Osmanovic, A., Daka, B., Michos E.d., Trimp, P., Allison, M.(2023) The association between inflammation, testosterone and SHBG in men: A cross-sectional multi-ethnic study of atherosclerosis. *Clinical Endocrinology*, 99(2), 190-197.
- Öztürk, Y. (2008) Direnç Egzersizinin TLR Ekspresyonu, IL-8, IL-6, TNF α ve Kortizol Hormonu Üzerine Akut Etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Antrenörlük Eğitimi Anabilim Dalı Hareket ve Antrenman Bilim Dalı, 76; 1, 41, 42.
- Pedersen, B. K., & Febbraio, M. A. (2008) Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiological Reviews*, 88(4), 1379-1406.
- Pedersen, B. K., Steensberg, A., Schjerling, P. (2001) Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects. *The Journal of physiology*, 536(2), 329-337.
- Pedersen, B., Steensberg, A., Fischer, C., Keller, C., Keller, P., Plomgaard, P., Febbraio, M. (2004) The metabolic role of IL-6 produced during exercise: Is IL-6 an exercise factor? *Proceedings of the Nutrition Society*, 63(2), 263-267.
- Penkowa, M., Keller, C., Keller, P., Jauffred, S., Pedersen, B. K. (2003) Immunohistochemical detection of interleukin-6 in human skeletal muscle fibers following exercise. *The FASEB Journal*, 17(14), 1-11.
- Pereira, D. S., Garcia, D. M., Narciso, F. M. S., Santos, M. L. A. S., Dias, J. M. D., Queiroz, B. Z., Pereira, L. S. M. (2011) Effects of 174 G/C polymorphism in the promoter region of the interleukin-6 gene on plasma IL-6 levels and muscle strength in elderly women. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 44, 123-129.
- Pereira, D. S., Mateo, E. C. C., de Queiroz, B. Z., Assumpção, A. M., Miranda, A. S., Felício, D. C., Pereira, L. S. M. (2013) TNF- α , IL6, and IL10 polymorphisms and the effect of physical exercise on inflammatory parameters and physical performance in elderly women. *Age*, 35(6), 2455-2463.

- Pereira, L. S. M., Narciso, F. M. S., Oliveira, D. M. G., Coelho, F. M., de Souza, D. D. G., Dias, R. C. (2009) Correlation between manual muscle strength and interleukin-6 (IL-6) plasma levels in elderly community-dwelling women. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 48(3), 313-316.
- Petr, M., Stastny, P., Pecha, O., Šteffl, M., Šeda, O., Kohlíková, E. (2015) Correction: PPARA intron polymorphism associated with power performance in 30-s Anaerobic Wingate Test. *PloS one*, 10(7), e0134424.
- Proia, P., Bianco, A., Schiera, G., Saladino, P., Contrò, V., Caramazza, G., Paoli, A. (2014) PPAR α gene variants as predicted performance-enhancing polymorphisms in professional Italian soccer players. *Open Access Journal of Sports Medicine*, 5, 273-278.
- Puthucherry, Z., Skipworth, J. R., Rawal, J., Loosemore, M., Van Someren, K., Montgomery, H. E. (2011) Genetic influences in sport and physical performance. *Sports Medicine*, 41(10), 845-859.
- Robson-Ansley, P., Barwood, M., Canavan, J., Hack, S., Eglin, C., Davey, S., Ansley, L. (2009) The effect of repeated endurance exercise on IL-6 and sIL-6R and their relationship with sensations of fatigue at rest. *Cytokine*, 45(2), 111-116.
- Rosa Neto, J. C., Lira, F. S., Oyama, L. M., Zanchi, N. E., Yamashita, A. S., Batista, M. L., Seelaender, M. (2009) Exhaustive exercise causes an anti-inflammatory effect in skeletal muscle and a pro-inflammatory effect in adipose tissue in rats. *European Journal of Applied Physiology*, 106(5), 697-704.
- Ruiz, J. R., Buxens, A., Artieda, M., Arteta, D., Santiago, C., Rodríguez-Romo, G., Lucia, A. (2010) The -174 G/C polymorphism of the IL6 gene is associated with elite power performance. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 13(5), 549-553.
- Schmitt, B., Fluck, M., Decombaz, J. (2003) Transcriptional adaptations of lipid metabolism in tibialis anterior muscle of endurance-trained athletes. *Physiol Genomics* 15:148-157.
- Serrano, A.L., Baeza-Raja, B., Perdiguero, E., Jordi, M., Munoz-Canoves, P. (2008) Interleukin-6 is an essential regulator of satellite cell-mediated skeletal muscle hypertrophy. *Cell Metabolism*. 7, 33-44.

- Swan, M. (2012) Applied genomics: personalized interpretation of athletic performance genetic association data for sports performance capability and injury reduction. *The Journal of Bioscience and Medicine. Review*, 2(1), 1-10.
- Tural, E., Kara, N., Agaoglu, S. A., Elbistan, M., Tasmektepligil, M. Y., Imamoglu, O. (2014) PPAR- α and PPARGC1A gene variants have strong effects on aerobic performance of Turkish elite endurance athletes. *Molecular Biology Reports*, 41(9), 5799-5804.
- Ulucan, K., Topal, E.S., Aksulu, B.K., Yaman, B., Çiftçi, İ.C., Bıyıklı T. (2015) Athletic performance, genetics and gene doping. *İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Dergisi*, 7(2), 58-62.
- Ük, Y., Kapıcı, S., Yüksel, İ., Sercan, C. & Eken, B. F. Ulucan, K. (2020) Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha (PPAR α) rs4253778 Polymorphism in a Turkish Soccer Player Cohort. *Pamukkale Journal of Sport Sciences*, 11(1), 1-6.
- Wallberg, L., Mikael Mattsson, C., Enqvist, J. K., & Ekblom, B. (2011) Plasma IL-6 concentration during ultra-endurance exercise. *European Journal of Applied Physiology*, 111(6), 1081-1088.
- Weyerstraß, J., Stewart, K., Wesselius, A., & Zeegers, M. (2018) Nine genetic polymorphisms associated with power athlete status-a meta-analysis. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 21(2), 213-220.
- Wójtowicz, S., Strosznajder, A. K., Jeżyna, M., & Strosznajder, J. B. (2020) The novel role of PPAR alpha in the brain: promising target in therapy of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Neurochemical Research*, 45(5), 972-988.

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad: Derya KAZANCI

YAYINLAR

Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler

- 1) Kazancı, D., Kadir, T., Ulucan, K. (2021). Sağlıklı bireylerden ve Candida - ilişkili protez stomatitili hastalardan izole edilmiş stok C.albicans suşları arasındaki C.dubliniensis prevalansının moleküler yöntemlerle retrospektif olarak araştırılması. European Journal of Research in Dentistry, 5(2), 61-66.
- 2) Erkan, E., Eken, B. F., Kazancı, D., Polat, T., Yılmaz, Ö. Ö., Sercan Doğan, C., Tacal Aslan, B., Akkoç, O. & Ulucan, K. (2022). Türk Uzun Ve Kısa Mesafe Koşucularında Anjiotensinojen Geni (Rs699) Polimorfizminin Atletik Performans Üzerine Etkisi. Eurasian Research in Sport Science, 7(1), 1-8. DOI: 10.29228/ERISS.17

Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler

- 3) Kazancı, D., Polat, T., Sercan Dogan, C., Tacal Aslan, B., Oktay, O., Bilici, F., Kaynar, O., Eken, B.F., Ulucan, K. (2021). The determination of IL6 rs1800795 polymorphism distribution in Turkish National Cross-Country Skiing Athletes sub-groups created referring to the 1km CCSTAs. Clinical and Experimental Health Sciences, 11(4), 782-786.
- 4) Kazancı, D., Polat, T., Kaynar, O, Bilici, F., Tacal Aslan, B., Ulucan, K. (2023). PPARA and IL6: Exploring Associations with Athletic Performance and Genotype Polymorphism. Cell Mol Biol, 69.