TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KAFEİN TAKVİYESİNİN EGZERSİZ PERFORMANSINA ETKİSİNDE GENETİK POLİMORFİZMLERİN ROLÜ: SİSTEMATİK DERLEME VE META-ANALİZİ

Merve İLHAN ESGİN

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Funda Pınar ÇAKIROĞLU

ANKARA
2023

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KAFEİN TAKVİYESİNİN EGZERSİZ PERFORMANSINA ETKİSİNDE GENETİK POLİMORFİZMLERİN ROLÜ: SİSTEMATİK DERLEME VE META-ANALİZİ

Merve İLHAN ESGİN

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Funda Pınar ÇAKIROĞLU

İKİNCİ DANIŞMAN
Prof. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL

ANKARA
2023

Etik Beyan

Ankara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Kafein Takviyesinin Egzersiz Performansına Etkisinde Genetik Polimorfizmlerin Rolü: Sistematik Derleme ve Meta-Analizi" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Merve İLHAN ESGİN

Tarih: 06.10.2023

İmza:

Kabul ve Onay

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalında Merve İLHAN ESGİN tarafından hazırlanan "Kafein Takviyesinin Egzersiz Performansına Etkisinde Genetik Polimorfizmlerin Rolü: Sistematik Derleme ve Meta-Analizi" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından DOKTORA TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 06.10.2023

İmza
Prof. Dr. Funda Pınar Çakıroğlu
Ankara Üniversitesi
Jüri Başkanı

İmza
Prof. Dr. Aslı Uçar
Ankara Üniversitesi
Üye

İmza
Prof. Dr. Mehtap Akçil Ok
Başkent Üniversitesi
Üye

İmza
Prof. Dr. Ş. Nazan Koşar
Hacettepe Üniversitesi
Üye

İmza
Doç. Dr. Esma Asil
Ankara Üniversitesi
Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof. Dr. Fügen AKTAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

Kafein, egzersiz performansı üzerindeki etkisi uzun yıllardır araştırılan ve etkinliği kanıtlanmış bir ergojenik destektir. Sporcular tarafından yaygın bir şekilde kullanılmakla birlikte bireysel farklılıklar kafeinin ergojenik etkisini değiştirebilmektedir. Bu çalışma ile bu farklılıkların sebeplerinden biri olan genetik faktörlerin kafeinin ergojenik etkisindeki rolü bilimsel kanıt düzeyinden üst sıralarda yer alan sistematik derleme ve meta-analizi çalışması yürütülerek incelenmiştir.

Sadece bu çalışmanın yürütülmesinde değil, akademik yaşamım boyunca desteğini, tecrübesini, yardımını ve anlayışını esirgemeyen, gerekli tüm noktalarda işleri kolaylaştıran tez danışmanım Prof. Dr. Funda Pınar Çakıroğlu'na üzerimdeki tüm emekleri için,

Daha akademik kariyerime başlamamışken tanıştığım ve o dönemden beri desteğini ve sevgisini hep hissettiğim, akademik hayatla ilgili bana farklı bir perspektif katan ve rol model olan ikinci danışmanım Prof. Dr. H. Hüsrev Turnagöl'e

Tez çalışmamın yürütülmesi sürecinde ve lisansüstü eğitimim sırasında verdikleri katkılardan dolayı tez izleme komitesi üyeleri Prof. Dr. Aslı Uçar ve Prof. Dr. Ş. Nazan Koşar'a,

Doktora eğitimime sundukları katkıları için Ankara Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü öğretim üyelerine,

Lisansüstü eğitimim ve çalışma hayatım boyunca desteklerini ve motivasyonlarını esirgemeyen mesai arkadaşlarıma,

Bugünlere gelebilmemde sonsuz emekleri olan, varlıklarını her zaman arkamda hissettiğim aileme,

Hayatıma girdiği ilk andan itibaren olduğu gibi tez çalışmam süresince de elinden gelen tüm desteği, özveriyi, moral ve motivasyonu sağlayan, hayatıma birçok güzellik katmış olan sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimle.

SİMGELER VE KISALTMALAR

AIS	Avustralya Spor Enstitüsü - Australian Institute of Sport
cAMP	Siklik Adenozin Mono Fosfat
CYP1A2	Sitokrom p450 1A2
EB	Etki Büyüklüğü
GA	Güven Aralığı
IOC	Uluslararası Olimpiyat Komitesi - International Olympic Committee
ISSN	Uluslararası Spor Beslenmesi Derneği - International Society of Sports Nutrition
NAT2	N-asetiltransferaz 2
NHANES	Birleşik Devletler Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması - National Health and Nutrition Examination Survey
PAH	Polisiklik Aromatik Hidrokarbon
SNP	Tek Nükleotid Polimorfizmi – Single Nucleotide Polymorphism
WADA	Dünya Dopingle Mücadele Ajansı - World Anti-Doping Agency

ŞEKİLLER

ÇİZELGELER

1. GİRİŞ

1.1. Kafein

Kafein, dünya çapında oldukça yaygın tüketilen ve tüketimi gittikçe artan bir psikostimülandır (Reyes & Cornelis, 2018). Birleşik Devletler Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (NHANES) 2001-2010 verilerine göre yetişkin popülasyonun %89'u kafein tüketmektedir (Fulgoni ve ark., 2015). Kafein uyanıklık sağlama, konsantrasyonu arttırma, yorgunluğu azaltma gibi etkilerinden veya tadı, sosyal bir rutinin parçası olması, alışkanlık haline gelmesi gibi birçok farklı sebepten dolayı tercih edilmektedir (Choi, 2020; Franke ve ark., 2015; Kharaba ve ark., 2022; Mahoney ve ark., 2019).

Kafein genel popülasyonun sıklıkla tüketmesinin yanı sıra sporcular arasında da oldukça popüler bir ergojenik destektir. Kafeinin ergojenik etkisinin araştırılması oldukça eski yıllara dayanmaktadır. Bu konuda bilinen ilk çalışmalardan biri 1907 yılında Rivers ve Webber tarafından yayınlanmıştır. Rivers ve Webber'in (1907) çift kör, plasebo kontrollü çalışmasında, kafeinin kas kapasitesine etkisi araştırılmıştır. Kafeinin egzersiz performansına etkisinin popüler hale gelmesi ise, 1970'lerin ikinci yarısında Costill ve arkadaşlarının çalışmaları sayesinde olmuştur (Costill ve ark., 1978; Ivy ve ark., 1979).

Kafeinin ergojenik etkisinin kanıtlanmasının ardından, Uluslararası Olimpiyat Komitesi (International Olympic Committee - IOC) 1984 yılında fiziksel performansı arttırmak amacıyla kullanılan kafeini "Stimulanlar" kapsamında doping listesine dahil etmiştir ve idrarda bulunabilecek maksimum kafein seviyesi 15 µg/mL olarak belirlenmiştir (Delbeke & Debackere, 1984). Daha sonra, 1985'te bu sınır 12 µg/mL'ye indirilmiştir. Kafein 1984-2004 yılları arasında doping olarak kabul edildikten sonra 2004 yılından itibaren yasaklı listesinden çıkarılıp Dünya Dopingle Mücadele Ajansı (World Anti-Doping Agency - WADA) izleme programına alınmıştır (Van Thuyne & Delbeke, 2006). Kafein günümüzde hala WADA müsabaka içi izleme

programında yer almaktadır (World Anti-Doping Agency, 2023). Avustralya Spor Enstitüsü'nün (Australian Institute of Sport – AIS) spor suplemanları sınıflama sistemine göre de A grubunda yer almakta ve sporda kanıta dayalı protokoller dahilinde kullanılabileceğine dair güçlü bilimsel kanıtlar bulunduğu kabul edilmektedir (Australian Institute of Sport, 2023).

1.1.1. Kafein Kaynakları

Kafein, kahve çekirdeği, çay yaprağı, kakao çekirdeği, kola fındığı ve guarana gibi bitkilerin doğal bir bileşenidir. Çikolata, enerji içeceği ve kolalı içecekler gibi çeşitli yiyecek ve içecekler kafein içermektedir. Bunun yanı sıra ilaçlara, besin takviyelerine veya kozmetik ürünlere de eklenebilmektedir (European Food Safety Authority, 2015). Yiyecek ve içeceklerdeki kafein miktarı birçok faktöre göre değişiklik göstermektedir. Kahve çaya göre daha fazla kafein içerirken kahve çeşitleri içerisinde espresso, çay çeşitler içerisinde ise yerba mate en yüksek kafein içeriğine sahiptir (Heckman ve ark., 2010). Ayrıca bitkilerin yetiştirildikleri çevre koşulları, çekirdeklerin kavrulma ve öğütülme dereceleri, demleme yöntemi, demleme süresi, kullanılan su miktarı gibi faktörler de kafein içeriğini etkilemektedir (Mandel, 2002). Çizelge 1.1'de bazı besinlerin kafein içerikleri yer almaktadır (U.S. Department of Agriculture).

Çizelge 1.1. Bazı besinlerde bulunan kafein miktarı.

Besin	Kafein miktarı (mg/100 g)	Kafein miktarı (mg/1 porsiyon)	Porsiyon miktarı
Espresso	212	63	~30 mL
Filtre kahve	40	95	~240 mL
Granül kahve	26	47	~175 mL
Oolong çayı	16	16	100 mL
Siyah çay (demleme)	20	47	~240 mL
Yeşil çay (demleme)	12	29	~240 mL
Poşet çay	11	26	~240 mL
Enerji içeceği	19-33	47-158	240-480 mL
Bitter çikolata	47	13	~30 g
Sütlü çikolata	20	9	~45 g
Kakao (toz)	230	12	~5 g

Kafein sporculara yönelik üretilmiş ürünlerde de sıklıkla yer almaktadır. Dünya piyasasında kafein sakızları, kafeinli şekerlemeler, kafein tabletleri, kafein tozları, kafeinli spor jelleri ve barları, kafeinli nazal ve ağız aerosol spreyleri bulunmasının yanında, bazı yağ kaybı amaçlı suplemanlar veya antrenman öncesinde kullanılan suplemanlar da kafein içermektedir (Australian Institute of Sport, 2023; Wickham & Spriet, 2018).

1.1.2. Kafeinin Kimyasal Yapısı ve Farmakokinetik Özellikleri

Kafein ya da diğer adıyla 1,3,7-trimetilksantin, metilksantinlere ait doğal bir alkaloiddir. Vücutta hızlı bir şekilde ve %99 oranında emilmektedir. Kafeinin %80'i ince bağırsaklardan emilirken %20'si mideden emilmektedir (Burdan, 2015). Bunun yanı sıra, oral mukozadan emilim olduğu da düşünülmektedir (Morris ve ark., 2019). Kafein emildikten sonra intraselüler sıvıya geçmekte ve plazma, serebrospinal sıvı, tükürük, anne sütü, safra gibi tüm vücut sıvılarına dağılmaktadır. Ayrıca beyin, karaciğer, kas ve adipoz doku gibi tüm organ dokularında da farklı düzeylerde bulunmaktadır. (Arnaud, 2011). Kafein, vücuda dağılımında plazma proteinlerine de geri dönüşümlü olarak bağlanmaktadır ancak proteine bağlı kafein toplam plazma havuzunun yaklaşık %10-30'u ile sınırlıdır (Tang-Liu ve ark., 1983). Kafein tüm biyolojik membranlardan geçecek kadar lipofilik olduğundan dokulara geçişini sınırlayan bir kan-beyin bariyeri bulunmamaktadır. Bu sebeple vücuttaki birçok alana dağılmasına ek olarak anneyle fetüs veya embriyo arasında da kafein geçişi görülmektedir (Institute of Medicine, 2001).

Kafein veya metabolitleri vücutta uzun dönemli olarak birikmemektedir (Arnaud, 2011). Kafein ve birincil metabolitleri olan dimetilksantinler (paraksantin, teobromin ve teofilin) renal tübülde yüksek oranda geri emilmektedir. Alınan kafein dozunun yaklaşık %70'i idrarda geri kazanılmaktadır. Kafein renal tübülden geri emildiği için kafeinin yalnızca <%3'ü böbrekler tarafından değiştirilmeden idrar ile atılmaktadır (Alsabri ve ark., 2018). Kafeinin yarılanma ömrü yetişkinlerde yaklaşık 5 saattir (Nehlig, 2018). Alınan kafein dozu arttıkça yarılanma süresi de uzamaktadır.

Düşük doz kafein alımı için renal klirens yaklaşık 1-3 mg/kg/dk'dır (Kaplan ve ark., 1997). Doz arttıkça paraksantinin doygunluk mekanizmasına ve paraksantin klirensinin azalmasına bağlı olarak paraksantin plazmada birikir ve kafein klirensi de düşer. Paraksantin kafeine benzer davranışlar gösterdiğinden, plazma paraksantin ve kafein seviyelerinin orantısız artışı, yüksek doz kafein alımından sonra bazı biyolojik etkilere neden olmaktadır (Denaro ve ark., 1990). Kafeinin dışkıyla atım oranı ise oldukça düşüktür (%2-5). Dışkıda bulunan ana metabolitler, dışkıda bulunma miktarına göre sırasıyla 1,7-dimetilürik asit, 1-metilürik asit, 1,3-dimetilürik asit ve 1,3,7-trimetilürik asittir. Kafein formuyla değişmeden atılan kısım, dışkıyla atılan miktarın yaklaşık %2'si kadardır (Callahan ve ark., 1982).

Kafein plazma konsantrasyonu oral alımdan 15-120 dakika sonra zirve düzeye ulaşmaktadır ve 5-8 mg/kg alım için ortalama plazma düzeyi 8-10 mg/L olmaktadır (Arnaud, 1993). Kafein emildikten sonra hepatik ilk geçiş etkisi görülmemektedir. Yani kafein bağırsaklardan genel dolaşıma geçerken karaciğer kafeini uzaklaştırmamaktadır (Institute of Medicine, 2001).

Kafein metabolizmasında görev alan enzimler sitokrom p450 (CYP) 1A2, ksantin oksidaz ve N-asetiltransferaz 2 (NAT2)'dir (Faudone ve ark., 2021). Sitokrom p450 enzim ailesinin 1A2 izoformu olan CYP1A2 enzimi kafein metabolizmasının %90'ından sorumludur ve karaciğerde bulunmaktadır (Nehlig, 2018). CYP1A2 kafeinin ve dimetilksantin metabolitlerinin hepsinin demetilasyonunda ve halka hidroksilasyonunda görev almaktadır (Gu ve ark., 1992). CYP1A2 ile kafein paraksantin (1,7-dimetilksantin), teobromin (3,7-dimetilksantin) ve teofiline (1,3-dimetilksantin) dönüştürmektedir (Burdan, 2015). ve CYP1A2 ile oluşan temel metabolit %84 ile paraksantindir, sonrasında ise %12 ile teobromin ve %4 ile teofilin gelmektedir (Nehlig, 2018).

1.1.3. Kafein Metabolizmasını Etkileyen Faktörler

Kafein metabolizmasındaki bireysel farklılıkların büyük çoğunluğu CYP1A2 enzim aktivitesindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. CYP1A2 enzim aktivitesi genetik polimorfizmler, cinsiyet, gebelik gibi endojen sebeplerle veya sigara alışkanlığı, oral kontraseptifler gibi ilaçların kullanımı, beslenme şekli gibi ekzojen sebeplerle bireyler arasında değişiklik göstermektedir (Guo ve ark., 2021).

CYP1A2 aktivitesi erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olmasına rağmen, kafeinin idrar metabolitlerine ve oranlarına bakıldığında cinsiyetler arasında fark görülmemektedir (Nehlig, 2018). Ancak kafein metabolik oranını gebelik %29, oral kontraseptif kullanımı ise %20 azaltmaktadır. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde CYP1A2, ksantin oksidaz ve NAT2 aktivitesi düşmektedir. Gebelik ve oral kontraseptiflerin kullanımı gibi faktörler, cinsiyetler arasında fark yaratmaktadır (Walker ve ark., 2011).

CYP1A2 enzim aktivitesini etkileyen önemli faktörlerden biri de sigara kullanımıdır. Sigara kullanımı kafein metabolizmasını neredeyse ikiye katlamaktadır (Nehlig, 2018). CYP1A2 enzimi, polisiklik aromatik hidrokarbonların (PAH) ve heterosiklik aromatik aminlerin son karsinojen ürünlere metabolik aktivasyonunu katalize etmektedir. Sigaranın CYP1A2 aktivitesini uyarıcı etkisi bulunmaktadır. Bu etki, sigara dumanında bulunan PAH'lar ile genin 5' ucundaki aril hidrokarbon yanıt elementine bağlanan bir transkripsiyon faktörü olan aril hidrokarbon reseptörü arasındaki etkileşimden kaynaklanmaktadır (Ma & Lu, 2007).

Kafeinin vücuttan uzaklaştırılma hızı yenidoğanlarda hepatik enzimlerin yetersizliğinden dolayı yetişkinlere göre daha düşüktür. Ancak doğumdan sonra zaman içerisinde artarak platoya ulaşmaktadır (Pons ve ark., 1988). Yetişkin insanlarda ise, gençler ve yaşlılar arasında kafeinin farmakokinetiği ve biyoyararlanımı değişiklik göstermemektedir (Blanchard & Sawers, 1983).

1.1.4. Sporcularda Kafein Kullanımı

Kafein geniş bir sporcu popülasyonu tarafından ergojenik amaçla veya günlük hayatta tüketilmektedir. Sporcular performans arttırma etkisinin yanı sıra diğer avantajlarından dolayı da kafein alımını tercih etmektedir. Kafeinin, algılanan zorluğu azaltması (Doherty & Smith, 2005), performansı olumsuz etkileyen bir faktör olan uyku yoksunluğunun etkilerini hafifletmesi (Cook ve ark., 2011), jetlag durumunda yardımcı olması (Arendt, 2009) ve geç başlangıçlı kas ağrısını hafifletmesi (Hurley ve ark., 2013) gibi avantajları nedeniyle de sporcuların ilgisini çektiği bilinmektedir.

Sporcuların kafeinin yasaklılar listesinden çıkarılmasından önce ve sonrasındaki kullanımını karşılaştıran bir çalışmada idrardaki kafein konsantrasyonunun benzer düzeylerde kaldığı ve kafeinin kötüye kullanım oranının artmadığı görülmüştür (Van Thuyne & Delbeke, 2006). Çalışmada hem yasaktan önceki dönemde hem de sonrasında kafein konsantrasyonunun en yüksek olduğu branşlar bisiklet ve ağırlık kaldırma olarak bulunmuştur (Van Thuyne & Delbeke, 2006). Başka bir çalışmada da sporcuların müsabaka öncesinde veya sırasında kafein kullanım oranı %74 olarak bulunmuş ve dayanıklılık sporcularında idrardaki kafein düzeyinin kısa süreli veya aralıklı sporlar ile uğraşanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür (Del Coso ve ark., 2011). Önceki çalışmaya benzer şekilde, Del Coso ve ark.'ın (2011) çalışmasında da kafein kullanımı 2004 sonrasında değişmemiştir. İngiliz eskrimcilerde yapılan bir çalışmada sporcuların %94'ünün düzenli olarak kafein aldığı, yaklaşık üçte birinin de antrenman ve/veya müsabaka öncesinde kafein aldığı görülmüştür. Sporcuların antrenman/müsabaka öncesinde kafein almasının ana nedeninin bilişsel performansı iyileştirmek olduğu belirtilmiştir (Morris ve ark., 2022). Türkiye'deki amatör futbolcularda yapılan bir çalışmada ise, ergojenik destek olarak kafein kullanım oranı %21,2 olarak bulunmuştur (Güler ve ark., 2004).

1.1.5. Kafeinin Egzersiz Performansına Etkisi

Uluslararası Spor Beslenmesi Derneği (International Society of Sports Nutrition - ISSN) önerilerine göre, egzersizden 60 dakika önce, 3-6 mg/kg kafein alımı egzersiz performansını iyileştirmektedir. Etkili olan en düşük doz tam olarak bilinmemekle birlikte, ergojenik etkinin 2 mg/kg düzeyinden başlayabileceği de düşünülmektedir. Dokuz mg/kg gibi yüksek dozlara çıkılması ise, ergojenik etki için gerekli olmamasının yanı sıra yan etkilerin görülmesi sıklığını arttırmaktadır (Guest ve ark., 2021).

Kafeinin hem aerobik egzersiz performansına (Doherty & Smith, 2005; Shen ve ark., 2019; Southward ve ark., 2018; Wang ve ark., 2022) hem anaerobik egzersiz performansına (Grgic, 2018; Grgic & Pickering, 2019; Grgic ve ark., 2018) etki ettiği bilinmektedir. Kafein farklı spor branşlarında (Brown ve ark., 2013; Caldwell ve ark., 2017; Del Coso ve ark., 2013; Foskett ve ark., 2009), farklı cinsiyetlerde (Portillo ve ark., 2017), farklı antrenman düzeylerinde (Collomp, Ahmaidi, Chatard, Audran, & Prefaut, 1992) uzun yıllardır çalışılan bir ergojenik destektir.

Kafeinin egzersiz performansına etkisini araştıran birçok meta-analizi çalışması bulunmaktadır. Dayanıklılık ile ilişkili olarak yürütülen meta-analizi çalışmalarında, dayanıklılık performansını gösteren bir parametre olan zamana karşı egzersiz süresinin iyileştiği (Etki büyüklüğü (EB): -0,40 (%95 güven aralığı (GA): -0,70-(-0,11)) (Gonçalves Ribeiro ve ark., 2017) ve dayanıklılık müsabakalarında ortalama hızın arttığı (EB: 0,41 (%95 GA: 0,15-0,68)) (Christensen ve ark., 2017) görülmüştür. Kafeinin ergojenik etkisinin egzersiz süresi ile ilişkisini araştıran bir meta-analizi çalışmasında ise, egzersizin en az 5 dakika sürdüğü 40 çalışmanın sonucunda kafeinin dayanıklılık performansını iyileştirdiği (EB: 0,33 (%95 GA: 0,21-0,45)) ve egzersiz süresindeki her 30 dakikalık artış için etki büyüklüğünün 0,15 arttığı belirtilmiştir (Shen ve ark., 2019).

Polito ve ark. tarafından, çift kör randomize kontrollü çalışmalarda yürütülen bir meta-analizinde kafein alımının kas dayanıklılığını (EB: 0,38 (%95 GA: 0,29-0,48))

arttırdığı görülmüştür (Polito ve ark., 2016). Grgic ve ark. tarafından yürütülen bir meta-analizinde 2-7 mg/kg kafein alımının kas gücünü (EB: 0,17 (%95 GA: 0,00-0,34)) ve kas kuvvetini (EB: 0,20 (%95 GA: 0,03-0,36) geliştirdiği belirtilmiştir (Grgic ve ark., 2018). Kafeinin kas kuvvetine etkisini inceleyen bir meta-analizinde de izokinetik kas kuvvetinin %5,3 arttığı ifade edilmiştir (EB:0,16 (%95 GA: 0,06-0,26)) (Grgic & Pickering, 2019). Bir başka meta-analizi çalışmasında anaerobik performansın bir göstergesi olan Wingate ortalama güç çıktısında (EB: 0,18 (%95 GA: 0,05-0,31) ve zirve güç çıktısında (EB: 0,27 (%95 GA: 0,08-0,47) artış görülmüştür (Grgic, 2018). Kafeinin direnç egzersizindeki ergojenik etkisinin daha kesin olarak ortaya konması için daha fazla çalışmaya gerek duyulmaktadır. Ancak yapılan son çalışmalar hız ve güç gibi direnç egzersizi açısından önemli bileşenler üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermektedir (Guest ve ark., 2021).

Laboratuvar ortamında yürütülen çalışmalarda, kafeinin egzersiz performansına etkis tutarlı bir şekilde ortaya konmuş olup, farklı branşlara özgü aktivite türlerindeki etkilerine ilişkin çalışmalar da bulunmaktadır. Gomez-Bruton ve ark. tarafından kadın takım sporcularında yürütülen bir meta-analizi çalışmasında, kafein maç simülasyonunda (voleybol, basketbol, hentbol ve ragbi) (EB: 0,49 (%95 GA: 0,05-0,93)), top atma hızı gibi spora özgü becerilerde (EB: 0,38 (%95 GA: 0,08-0,69)), aktif sıçrama performansında (EB: 0,21 (%95 GA: 0,08-0,34) ve el kavrama gücünde (EB: 0,40 (%95 GA: 0,13-0,67)) olumlu etkiler göstermiştir (Gomez-Bruton ve ark., 2021). Lazic ve ark. tarafından basketbolcularda yürütülen sistematik derlemede, egzersiz öncesi kafein alımının dikey sıçrama performansını, 10 ve 20 m topsuz koşu süresini, maç simülasyonu sırasındaki üçlük atışı sayısı, rebound ve asist gibi basketbol performansına ilişkin parametreleri iyileştirdiği ve basketbola özgü çeviklik testi süresini azalttığı bildirilmiştir (Lazic ve ark., 2022). Bir başka sistematik derleme, kafeinin basketbol ile ilişkili becerilerde performansı etkilemediğini ancak dikey sıçrama, çeviklik ve sprint performansında olumlu etkiler görüldüğünü belirtmiştir (Tan ve ark., 2021). Futbola özgü olarak yapılan bir sistematik derlemeye dahil edilen, sıçrama performansı, tekrarlı sprint kabiliyeti ve futbol maçı simülasyonu sırasında koşulan mesafenin incelendiği tüm çalışmalarda da kafeinin olumlu etkisi görülmüştür (Mielgo-Ayuso ve ark., 2019). Kafeinin top fırlatma performansına olumlu etkisi de

(EB: 0,19 (%95 GA: 0,05-0,33) yapılan bir meta-analizi çalışması ile ortaya konmuş durumdadır (Grgic & Varovic, 2022).

Kafein egzersiz sırasında algılanan zorluk derecesini de azaltmaktadır (EB: -0,47 (%95 GA: -0,35-(-0,59)) (Doherty & Smith, 2005). Ancak takım sporları gibi, yüksek efor gerektiren aktivitelerden sonra dinlenme periyotlarının olduğu ve belirli bir aktivite örüntüsü olmayan sporlarda, kafeinin algılanan zorluk derecesine etkisi görülmeyebilmektedir (Gomez-Bruton ve ark., 2021; Mielgo-Ayuso ve ark., 2019).

Kafeinin egzersiz performansına katkılarından bir kısmı da bilişsel performans ve motor beceriler üzerindeki etkileri yoluyla gerçekleşmektedir (Baker ve ark., 2014; Foskett ve ark., 2009). Egzersiz sırasındaki bilişsel performans ile kafein ilişkisi üzerine yapılmış az sayıda çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizinde, kafeinin reaksiyon zamanına etkisi görülmese de yanıt hızını olumlu etkilediği görülmüştür (Lorenzo Calvo ve ark., 2021). Kafeinin bilişsel açıdan spor performansına etkisi ile ilgili yapılacak olan çalışmalar bu ilişkinin tam olarak ortaya konabilmesini sağlayacaktır.

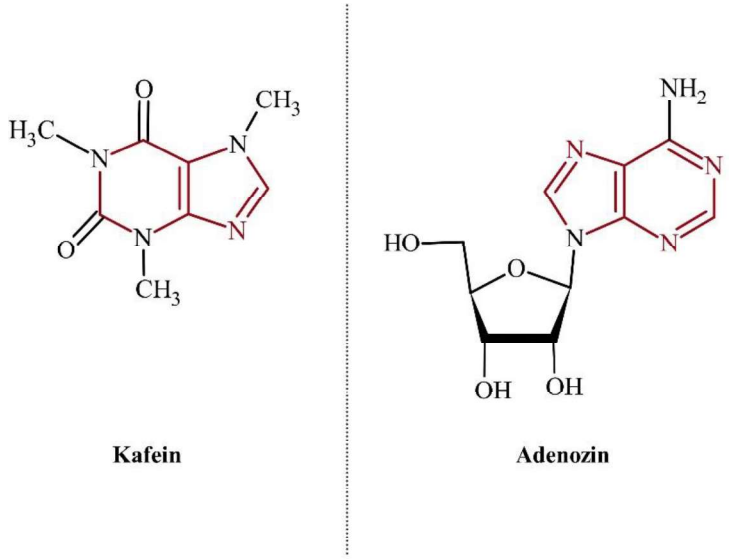
1.1.6. Kafeinin Ergojenik Etki Mekanizması

Kafeinin ergojenik etkisinin ana kaynağı santral sinir sisteminde aldığı rollerdir (Guest ve ark., 2021). Ancak iskelet kasında bulunan kafeine duyarlı Ca^{2+} salınım yolakları da kafeinin miyofibriler kalsiyum bulunabilirliğini arttırmasını ve performansın artmasını sağlamaktadır (Rousseau ve ark., 1988). Önceki zamanlarda kafein alımından sonra adrenalin kaynaklı serbest yağ asidi oksidasyonunun arttığı, buna bağlı olarak glikojenin korunmasının da dayanıklılık performansını arttırdığı düşünülmekteydi (Chesley ve ark., 1998; Spriet ve ark., 1992). Ancak bu hipotez sonrasında yapılan çalışmalar ve kafeinin kısa süreli yüksek şiddetli egzersizlerde etkisinin bu hipotezle açıklanamaması sonucunda geçerliliğini yitirmiştir. Günümüzde kafeinin daha çok santral ve periferal sinir sistemini etkileyerek algılanan zorluğu, kas

ağrısını ve iskelet kasının güç üretme kapasitesini değiştirmesi üzerinden etkili olduğu düşünülmektedir (Guest ve ark., 2021).

Kafein, biyolojik etkisinin çoğunu adenozin reseptör antagonizmi üzerinden gerçekleştirir. Adenozinerjik tonusun kaldırılmasına bağlı olarak, kafein adenozin reseptörlerinin aktivasyonunun tersini yapmaktadır (Ribeiro & Sebastião, 2010). Adenozin, hem vücutta hemen her yerde bulunan bir biyoaktif molekül hem de tüm yaşam formlarındaki diğer hücresel sinyal molekülleri için bir yapı taşıdır. Katabolik işlemler için gerekli olan enerjinin taşındığı adenozin difosfat (ADP) ile trifosfatın (ATP), vücutta yaygın olarak bulunan ikincil haberci molekülü siklik adenozin monofosfatın (cAMP) ve birçok enzimin yapısında bulunmaktadır (Kennedy & Wightman, 2022).

Vücutta A_1, A_{2A}, A_{2B}, A_3 olmak üzere dört çeşit adenozin reseptörü bulunmaktadır. Kafein temel olarak bu reseptörlerden A_1 ve A_{2A}'ya etki etmektedir (van Calker ve ark., 2019). Kafein adenozine yapısal benzerliğinden dolayı, adenozin reseptörüne bağlanabilmekte ve antagonist etki göstermektedir (Fredholm, 1995). Şekil 1.1'de kafein ve adenozin moleküllerinin kimyasal yapısı görülmektedir (ChemSketch, v.2022.2.3, ACD/Labs, Toronto, ON).



Şekil 1.1. Kafein ve adenozin moleküllerinin kimyasal yapısı.

Alkaloidler tüm fizyolojik hücresel bariyerleri kolayca geçtiği için beyin, kalp ve diğer organlar üzerinde güçlü bir uyarıcı etkiye sahiptir ve düşük dozlarda bile kafeinin bu etkisi gözlenmiştir (Burdan, 2015). Kafein, adenozin reseptörlerine bağlanarak nörotransmitter salınımını arttırmakta, motor ünite ateşleme hızlarının ve ağrının bastırılmasına yol açmaktadır (Kennedy & Wightman, 2022). Adenozin sinir sisteminde birçok yolakta görev almakta ve homeostatik dengeyi sağlamaktadır. Santral sinir sistemindeki serotonin, dopamin, nöradrenalin gibi birçok nörotransmitterin düzeyini azaltır (dePaula & Farah, 2019). Kafein adenozin reseptörlerine bağlanarak bu etkiyi inhibe eder. Kafein serotonin gibi nörotransmitterlerin düzeyini azaltan monoamin oksidaz A aktivitesini de azaltmaktadır. Bu şekilde nörotransmitter düzeyi yükselmektedir (Grzelczyk ve ark., 2021). Bu durum bazı bireylerde uyanıklık ve odaklanmanın artmasını sağlayabilmektedir (Nehlig, 2018).

Kafein, iskelet kasında ATP'nin rolünü taklit etmektedir. Sarkoplazmik retikulumdaki reseptörleri aktive ederek yüklü Ca^{2+} iyonlarının akışını sağlamakta ve Ca^{2+} geri alımını inhibe ederek kas kasılmasını arttırmaktadır (Chirasani ve ark., 2021). Ca^{2+} salınımının kademeli olarak azalması kas yorgunluğuna sebep olduğundan, kafein yorgunluğu azaltarak ergojenik etki göstermektedir (Allen ve ark., 2008).

1.1.7. Kafein ve Genetik Faktörler

Tek nükleotid polimorfizmi (SNP), genomdaki tek bir nükleotid (A, T, C veya G), biyolojik bir türün üyeleri veya bir bireydeki eşleştirilmiş kromozomlar arasında farklılık gösterdiğinde ortaya çıkan bir DNA dizisi varyasyonudur (*Encyclopedia of Human Nutrition*, 2013). Tek nükleotid polimorfizmleri insan popülasyonunda doğal olarak meydana gelmektedir (Brody, 2016). Kafein metabolizması ile ilişkili olan genlerde görülen SNP'ler kafeine verilen fizyolojik yanıtları farklılaştırabilmektedir. Bu çalışmada kafein metabolizması ile ilişkili olan iki farklı tek nükleotid polimorfizmi incelenmiştir.

1.1.7.1. Kafein ve CYP1A2 İlişkisi

CYP1 ailesinin bir üyesi olan *CYP1A2*, yedi ekzon ve altı introndan oluşmakta ve kromozom 15 (15q24.1) üzerinde yer almaktadır (Arbitrio ve ark., 2022). *CYP1A2* geninde görülen bazı tek nükleotid polimorfizmleri CYP1A2 enzim aktivitesinde farklılıklara neden olabilmektedir. Yaygın görülen tek nükleotid polimorfizmlerinden biri *CYP1A2* rs762551 (-163C > A) tek nükleotid polimorfizmidir (Tornio & Backman, 2018). CYP1A2'nin intron 1'inde, ilk transkripsiyonel nükleotidinin aşağı akış (downstream) yönünde 734. pozisyonda bulunan rs762551 polimorfizmi kafein alımıyla ilişki göstermektedir (Yang & Wang, 2020). Homozigot AA alleline sahip bireyler kafeini hızlı metabolize ederken, C alleli taşıyanlar (AC heterozigotu veya CC homozigotu) yavaş metabolize etmektedir (Sachse ve ark., 1999). Bir meta-analizi çalışmasında, CYP1A2 enzim aktivitesinin genotipler arasında farklılık gösterdiği ifade edilmiştir (Koonrungsesomboon ve ark., 2018).

Genotiplerin görülme sıklığı popülasyonlar arasında farklılık göstermektedir. Sachse ve ark'ın (1999) çalışmasında, beyaz ırkta AA genotipi %46, AC genotipi %43 ve CC genotipi %10 olarak tespit edilmiştir (Sachse ve ark., 1999). C allel frekansları Asyalılarda 0,3-0,39; siyahilerde veya Afroamerikalılarda 0,4-0,51; beyazlarda ise 0,29-0,33 arasında değişiklik göstermektedir (Gunes & Dahl, 2008). Uzun ve kısa mesafe koşucuları üzerinde Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise, CYP1A2 rs762551 polimorfizmine göre sporcuların %20'sinin AA, %35'inin AC ve %45'inin CC genotipine sahip olduğu görülmüştür. Cinsiyetler arasında genotip dağılımı açısından farklılık bulunmamıştır (Yucesoy ve ark., 2017).

1.1.7.2. Kafein ve ADORA2A İlişkisi

Santral sinir sisteminde yer alan ve G proteinine bağlı bir adenozin reseptörü olan adenozin reseptör alt tip A2a (ADORA2A), *ADORA2A* geni tarafından kodlanmaktadır (Siokas ve ark., 2021). ADORA2A geni, 22q11.2 kromozomuna lokalizedir ve kodlama bölgesi içinde tek bir intron içermektedir (Le ve ark., 1996).

A2a reseptörü esas olarak, nöroinflamasyon, glutamaterjik sinapslarda sinaptik plastisite ve nörogenez gibi patofizyolojik süreçlerde rol oynar (Horgusluoglu-Moloch ve ark., 2017). Çalışmalar ADORA2A gen polimorfizmlerinin kafein alımına verilen fizyolojik tepkileri etkileyebileceğini göstermektedir (Hohoff ve ark., 2010; Rogers ve ark., 2010).

ADORA2A geninin rs5751876 (1976T > C) polimorfizminin kafein alımındaki farklılıklar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. TT genotipine sahip olan bireyler C alleli taşıyanlara göre daha az miktarda kafein almayı tercih etmektedir (Cornelis ve ark., 2007). TT homozigotu kafein alımından sonra anksiyetenin daha fazla görüldüğü bir gruptur (Kapellou ve ark., 2023; Rogers ve ark., 2010). Kafein tüketimindeki düşüklüğün de bu durumdan kaynaklanıyor olabileceği ileri sürülmektedir. Ayrıca, ADORA2A kafeine duyarlı bireylerde uyku bozukluğu görülmesi ile de ilişki göstermektedir (Retey ve ark., 2007).

1.2. Meta-Analizi

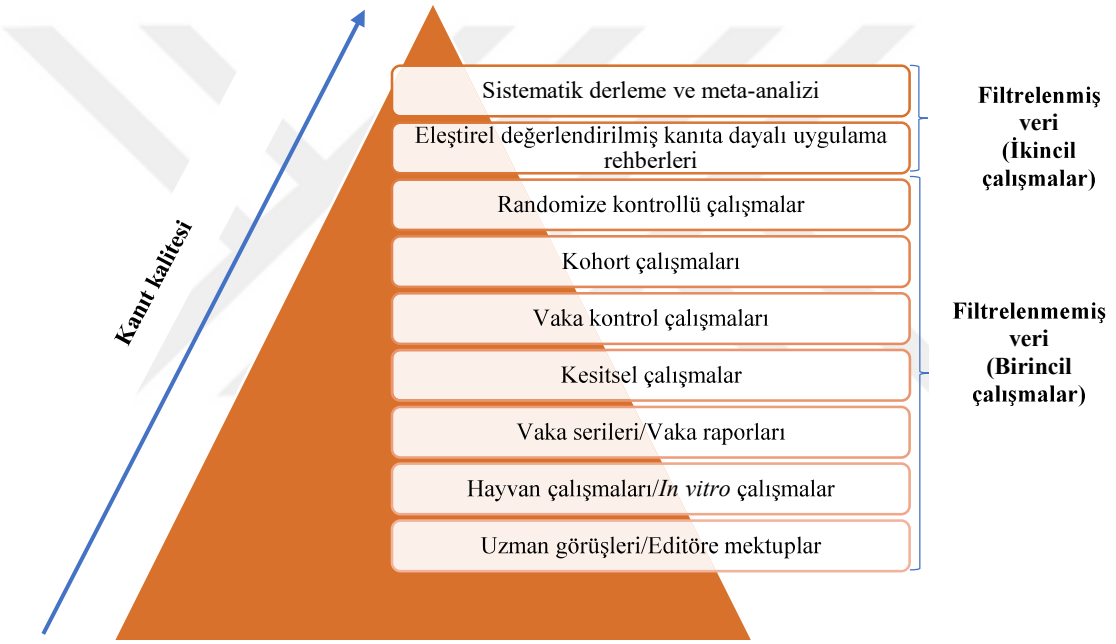
Meta-analizinin tarihçesi 17. yüzyıla uzanmakla birlikte, bilinen ilk meta-analitik yaklaşım 1904 yılında İngiliz istatistikçi Karl Pearson tarafından yayınlanmıştır. Pearson tarafından kullanılan yöntem günümüzde geçerli bir teknik olmasa da farklı çalışmaları daha büyük gruplar halinde yeniden gruplayarak tek bir çalışma haline getirmiştir (Pearson, 1904). Meta-analizi terimi ise, ilk defa 1976 yılında Gene V Glass tarafından ortaya atılmıştır. Glass meta-analizini, ilgili bulguları birleştirmek amacıyla bağımsız çalışmalardan elde edilen sonuçların geniş bir koleksiyonunun istatistiksel analizi olarak tanımlamıştır (Glass, 1976). 1990'ların başlarında ise, bir kanıt bütününün incelenmesinde yanlılığın azaltılması için sistematik bir yaklaşımın kullanılmasının önemi vurgulanmış ve bunun meta-analizinden ayrı bir konu olarak ele alınması ve meta-analizinin istatistiksel sentez süreciyle sınırlandırılması gerektiği ileri sürülmüştür (O'Rourke, 2007). Bu bağlamda, Uluslararası Epidemiyoloji Derneği'nin Epidemiyoloji Sözlüğü'nde sistematik derleme, belirli bir konudaki ilgili tüm çalışmaların bir araya getirilmesinde, eleştirel

olarak değerlendirilmesinde ve sentezinde yanlılığı sınırlayan stratejilerin uygulanması olarak tanımlanırken, meta-analizi, ayrı çalışmalardan elde edilen verilerin istatistiksel bir sentezi, sonuçlardaki farklılık kaynaklarının incelenmesi ve sonuçların yeterince benzer veya tutarlı olması durumunda sonuçların nicel bir özetinin sunulmasıdır. Meta-analizi sistematik derlemelerde kullanılabilir ancak kullanılması zorunlu değildir. Sistematik derlemeler belirli bir konu ile ilgili yayınları seçmek ve değerlendirmek için titiz ve standartlaştırılmış yöntemler kullanır ve sonuçların nicel bir özetini içermemesi bakımından meta-analizinden farklılık gösterir (Porta, 2016).

Bir meta-analizi yürütülürken, dahil edilen her bir çalışma için bir etki büyüklüğü ve varyans hesaplanmakta ve bu etki büyüklüklerinin ağırlıklı ortalaması alınmaktadır. Çalışmaların ağırlıkları belirlenirken genellikle daha kesin sonuçlar elde eden çalışmalara daha fazla ağırlık verilmektedir (Borenstein ve ark., 2009c). Meta-analizinin amaçları arasında gözlem sayısını ve istatistiksel gücü arttırma, müdahalenin etki büyüklüğünün daha iyi kestirilmesi, sonuçların daha çeşitli katılımcı gruplarına veya müdahale protokollerine genellenebilirliğinin değerlendirilmesi, çalışmalar arası çeşitliliğin incelenmesi, çalışma sonuçlarının uyuşmadığı durumlarda belirsizliğin giderilmesi, alt grup analizinin gerçekleştirilmesi, daha büyük çalışmalar için gereken ihtiyacın ve planlamanın belirlenmesi, bağımsız araştırmalarda sorulmayan soruların cevaplanması bulunmaktadır (Fagard ve ark., 1996).

Kanıta dayalı tıp, tıbbi bilginin elde edilmesinde sistematik, niceliksel ve tercihen deneysel yaklaşımın kullanılması olarak tanımlanabilmektedir. Bu nedenle bağımsız çalışma sonuçlarının birleştirilmesinde kullanılan istatistiksel bir yöntem olan meta-analizi kanıta dayalı tıpta merkezi bir rol oynamaktadır. Meta-analizi çalışmaları orijinal araştırmalar olarak kabul edilmektedir ve uzmanlar bulgularına dayanarak karar vermektedir (Parums, 2021). Bilimsel kanıt hiyerarşisinde sistematik derleme ve meta-analizi piramidin en tepesinde yer alırken, hayvan çalışmaları, laboratuvar çalışmaları, vaka raporları alt sıralarda yer almaktadır (Haidich, 2010). Bilimsel kanıt hiyerarşisi Şekil 1.2.'de görülmektedir (Evans, 2003; Haidich, 2010; Murad ve ark., 2016). Meta-analizinin en büyük avantajlarından biri, düşük örneklem

sayısı nedeniyle birincil çalışmalarda görülemeyen gruplar arası farkların tespit edilebilmesine olanak sağlamasıdır (White & Barthel, 2009). Ayrıca farklı çalışmaların sonuçlarındaki varyasyonu analiz edip çalışmalar arasındaki heterojenlik ölçülmektedir. Meta-analizinin kısıtlılıkları ise, farklı türdeki çalışmaların bir araya getirilmesinin uygun olmaması ve yapılan meta-analizinin sonuçlarının dahil edilen birincil çalışmaların kalitesine bağlı olmasıdır. İlk kısıtlılık heterojenliğin değerlendirilmesi ve alt grup analizlerinin yapılması ile aşılabilmektedir. İkinci kısıtlılığın çözümüne yönelik ise dahil edilme kriterlerinin iyi bir şekilde belirlenmesi ve dahil edilen çalışmaların kalitesinin değerlendirilmesi gerekmektedir (Lee, 2018).



Şekil 1.2. Bilimsel kanıt hiyerarşisi (Evans, 2003; Haidich, 2010; Murad ve ark., 2016).

1.3. Araştırmanın Amacı

Kafeinin ergojenik etkisi pek çok çalışma ile kanıtlanmış olmasına rağmen egzersiz performansına etkisi bireysel olarak farklılık gösterebilmektedir. Bu farklılığın sebeplerinden biri de kafein metabolizmasında yeri olan genlerde görülen tek nükleotid polimorfizmleridir. Son yıllarda, fiziksel performansı artırma potansiyeli ile tanınan ve sporcular tarafından yaygın olarak tüketilen kafeinin ergojenik

özellikleri ile genetik varyasyonlar arasındaki karmaşık ilişkinin aydınlatılmasına yönelik ilgi giderek artmaktadır. Literatürde tek nükleotid polimorfizmlerinin kafeinin ergojenik etkisindeki rolüne yönelik çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Ancak bu çalışmaların bir kısmı genetik polimorfizmlere göre ergojenik etkinin farklılaştığını gösterirken (Guest ve ark., 2018; Womack ve ark., 2012) bir kısmı fark bulamamıştır (Munoz ve ark., 2020; Salinero ve ark., 2017). Bu araştırmaların örneklem büyüklüklerinin genellikle kısıtlı olması, katılımcıların farklı branşlardan olması gibi faktörler çalışmalarda elde edilen sonuçların tek başına tüm sporcu popülasyonuna genellenmesini engellemektedir. Bu noktadan yola çıkılarak, tüm bu çalışmaların sonuçlarının bir meta-analizi ile bir araya getirilmesi hedeflenmiştir. Bu sistematik derleme ve meta-analizi çalışmasının amacı kafeinin aerobik ve anaerobik egzersiz performansına etkisinde CYP1A2 ve ADORA2A gen polimorfizmlerinin yarattığı farkın bilimsel kanıt hiyerarşisinde en üstte yer alan birincil çalışma türü olan randomize kontrollü çalışmalar ışığında ortaya konmasıdır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Sistematik derleme ve meta-analizi çalışmaları temel olarak sırasıyla problemin tasarlanması, uygunluk kriterlerinin tanımlanması, çalışmaların tespit edilmesi, verilerin elde edilmesi ve istatistiksel analiz aşamalarından oluşmaktadır (Sun ve ark., 2018). Bu sistematik derleme ve meta-analizi çalışması "Sistematik Derleme ve Meta-Analizler için Tercih Edilen Raporlama Öğeleri" (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - PRISMA) rehberi esas alınarak yürütülmüştür (Page ve ark., 2021). PRISMA rehberi 2009 yılında sistematik derleme ve meta-analizi çalışmalarının şeffaf ve sistematik bir şekilde raporlanması amacıyla geliştirilmiş ve 2020 yılında güncellenmiştir. Güncellenmiş versiyonun kontrol listelerinin Türkçe çevirisi Çınar ve Hür tarafından gerçekleştirilmiştir (*PRISMA Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses - Available Translations*, 2023). Ek-1 ve Ek-2'de PRISMA 2020 rehberinin ana metin ve özet için yayınladığı kontrol listesi görülmektedir. Ayrıca çalışmanın raporlanmasında PRISMA 2020 rehberinin Egzersiz, Rehabilitasyon, Spor Tıbbı ve Spor Bilimlerinde Uygulanması (Prisma in Exercise, Rehabilitation, Sport medicine and SporTs science - PERSiST) rehberinden de yararlanılmıştır (Ardern ve ark., 2022).

Bu sistematik derleme ve meta-analizi çalışmasının protokol kaydı bulunmamaktadır. Bu çalışmanın yürütülmesinde hiçbir destekten (finansal vb.) yararlanılmamıştır.

2.1. Problemin Tasarlanması

Sistematik derleme ve meta-analizi çalışmalarında araştırma sorusunun çerçevesinin net bir şekilde çizilmesi ve cevaplanabilir bir araştırma sorusunun sorulması oldukça önemlidir. Araştırma sorusunun içermesi gereken ana bileşenler PICO (Popülasyon-Populations, Müdahale-Interventions, Karşılaştırma-Comparisons, Çıktı-Outcome) olarak adlandırılmaktadır. PICO problemin

tasarlanmasına yardımcı olmakta ve dahil edilme ile dışlama kriterlerinin net bir şekilde oluşturulmasını sağlamaktadır (Thomas ve ark., 2023). Bu araştırmaya yönelik olarak oluşturulan PICO bileşenleri Çizelge 2.1'de görülmektedir.

Çizelge 2.1. Araştırma sorusunun temel bileşenleri.

Popülasyon	Sağlıklı, yetişkin bireyler
Müdahale	Egzersiz öncesi 2-6 mg/kg akut kafein takviyesi
Karşılaştırma	Plasebo
Çıktı	Wingate anaerobik güç testi çıktıları Aktif sıçrama (Countermovement jump - CMJ) yüksekliği Zamana karşı (Time-trial - TT) egzersiz performansı

Anaerobik performansın değerlendirilmesi amacıyla Wingate anaerobik güç testi ve aktif sıçrama yüksekliği, aerobik performansın değerlendirilmesi amacıyla zamana karşı egzersiz performansı incelenmiştir.

Wingate anaerobik güç testi, 1970'lerin ortasında geliştirilen, anaerobik performansın değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan bir testtir. Wingate anaerobik güç testinde, 30 saniye boyunca kişiye özel olarak belirlenen sabit bir kuvvete karşı maksimum hızda pedal çevrilmektedir. Test sonucunda zirve güç çıktısı, ortalama güç çıktısı ve yorgunluk indeksi belirlenebilmektedir. Zirve güç çıktısı değerinin maksimal anaerobik güce karşılık geldiği düşünülmektedir. Maksimal gücün belirlenebilmesi kişinin test sırasında maksimal eforu sağlamasına bağlıdır. Test sırasında bir motivasyon sağlanması ile zirve güç çıktısı iyileşebilmektedir. Ortalama güç çıktısı, kasın aşırı yüksek gücü sürdürme yeteneğini yani kasın dayanıklılığını yansıtmaktadır. Yorgunluk indeksi ise, güçteki düşüş oranıdır (Bar-Or, 1987; Vandewalle ve ark., 1987). Bu sistematik derleme ve meta-analizi çalışmasında Wingate anaerobik güç testinin zirve ve ortalama güç çıktısı değerleri incelenmiştir.

Dikey sıçrama türlerinden biri olan aktif sıçrama testi, parmak ucu fazından önce, başlangıçta bir aktif yapılması ile karakterizedir. Aktif sıçrama testi, alt ekstremitelerin reaktif gücü hakkında bilgi vermektedir (Petrigna ve ark., 2019).

Aerobik performansın değerlendirilmesi için zamana karşı egzersiz (time-trial) testleri kullanılmıştır. Özellikle 5 dakika ve üzerinde süren testlerin dayanıklılık performansını gösterdiği belirtilmektedir (Ganio ve ark., 2009). Beş dakikalık bir egzersizde sürecin çoğunda aerobik metabolik yollar baskın olmaktadır (Shen ve ark., 2019).

2.1.1. Uygunluk Kriterleri

Bu sistematik derleme ve meta-analizi çalışması için dahil edilme kriterleri,

- Randomize, plasebo kontrollü çalışma olması,
- İnsanlar üzerinde yapılmış olması,
- Yayın dilinin İngilizce veya Türkçe olması,
- Araştırmaya dahil edilen bireylerin 18 yaş ve üzerinde olması,
- Verilen kafein dozunun 2-6 mg/kg arasında olması,
- Kafein takviyesinin egzersizden 30-60 dakika önce uygulanmış olması,
- Kafeinin tablet, kapsül, toz vb. bir formda uygulanmış olması,
- Kafeinin Wingate anaerobik güç testi, aktif sıçrama testi, zamana karşı egzersiz süresi üzerine etkisinin ölçülmüş olması,
- Katılımcıların CYP1A2 rs762551 veya ADORA2A rs5751876 genotip analizinin yapılmış olması olarak belirlenmiştir.

Çalışmaların dışlanma kriterleri arasında,

- Kafein ile birlikte ergojenik etkisi olabilecek farklı bir maddenin verilmiş olması,
- Kafeinin kahve içerisinde veya jel, sakız vb. bir formda verilmiş olması,
- Çalışma tasarımının randomize, plasebo kontrollü olmaması,
- Hayvan çalışmaları,
- Yayın dilinin İngilizce veya Türkçe dışında bir dil olması,
- Katılımcıların 18 yaşından küçük olması bulunmaktadır.

Yayınların yılı, çalışmanın yürütüldüğü ülke, çalışmalara dahil edilen bireylerin cinsiyeti veya antrenman durumu ile ilgili bir sınırlamaya gidilmemiştir.

2.2. Literatür Taraması

Literatür taraması için sekiz veri tabanı taranmıştır. Bu veri tabanları,

- Pubmed/MEDLINE,
- Scopus,
- Web of Science,
- EBSCO SPORTDiscus,
- EBSCO Education Resources Information Center (ERIC),
- EBSCO Academic Search Ultimate,
- ProQuest Dissertations & Theses Global
- EBSCO Open Dissertations'dır.

Pubmed/MEDLINE, Scopus, Web of Science ve ERIC veri tabanındaki orijinal tarama 10 Haziran 2023 tarihinde gerçekleştirilirken, SPORTDiscus, Academic Search Ultimate, ProQuest Dissertations & Theses Global ve Open Dissertations 11 Haziran 2023 tarihinde taranmıştır. Ayrıca 10 Eylül 2023 tarihine kadar veri tabanlarına eklenen yeni sonuçlar kontrol edilmiştir.

Sistematik derleme ve meta-analizi çalışmalarında sonuçları etkileyebilecek yanlılık türlerinden biri yayın yanlılığıdır. Yayın yanlılığı araştırma bulgularına göre, anlamlı veya olumlu sonuçlar bulunan çalışmaların yayınlanma olasılığının anlamsız veya olumsuz sonuçlar bulan çalışmalara göre daha yüksek olması nedeniyle ortaya çıkan bir yanlılık çeşididir. Yayın yanlılığı, meta-analizi çalışmalarından elde edilen bulguların tekrarlanabilirliği açısından sorun teşkil etmektedir (Marks-Anglin & Chen, 2020). Sistematik derleme ve meta-analizi çalışmalarına gri literatür olarak adlandırılan ve geleneksel ticari yayıncılığın dışında kalan kaynakları ifade eden alanın da dahil edilmesi önerilmektedir. Gri literatür yayın yanlılığının en aza indirilmesi, mümkün olan en fazla kanıta ve güncel yayınlara ulaşılabilmesi açısından önem

taşımaktadır (Lefebvre ve ark., 2022). Bu çalışmada da gri literatür kapsamında kabul edilen tez çalışmalarının taranabilmesi için ProQuest Dissertations & Theses Global ve Open Dissertations veri tabanları literatür taramasına dahil edilmiştir.

Literatür taramasında kullanılan anahtar kelimeler Çizelge 2.2'de özetlenmiştir. Bu anahtar kelimeler esas alınarak Boolean operatörleri ile her bir veri tabanının arama motoru özelliklerine göre ayrı ayrı söz dizimleri (sentaks) oluşturulmuştur. Veri tabanlarına göre oluşturulan söz dizimleri Ek-3'te görülmektedir.

Çizelge 2.2. Literatür taramasında kullanılan anahtar kelimeler.

kafein VEYA 1,3,7-trimetilksantin	VE	gen VEYA genotip VEYA polimorfizm VEYA allel VEYA ADORA2A VEYA rs5751876 VEYA CYP1A2 VEYA rs762551	VE	egzersiz VEYA antrenman VEYA performans VEYA ergojenik VEYA sporcu VEYA

Veri tabanlarının taranması tamamlanınca elde edilen arama sonuçları EndNote versiyon 21 (Clarivate) programına aktarılmıştır. İlk olarak EndNote 21 programı ile, sonrasında ise elle taranarak duplike sonuçlar elenmiştir. Duplike sonuçların elenmesinin ardından kalan sonuçlar web tabanlı Rayyan uygulamasına aktarılmıştır (Ouzzani ve ark., 2016). Sistematik literatür incelemeleri için yapay zeka destekli bir araç olan Rayyan ile bulunan kayıtların başlık ve özet kısımları taranarak uygunluk kriterlerini karşılamayan çalışmalar elenmiş ve tam metni incelenecek çalışmalar belirlenmiştir.

Veri tabanlarından elde edilen kayıtlarda iki bağımsız inceleme gerçekleştirilmiştir. Ortaya çıkan uyuşmazlıklar alan uzmanı (HHT) ile görüşülerek giderilmiştir.

Literatür taraması sonucunda çalışmaya dahil edilen yayınların belirlenmesinden sonra kartopu tekniği ile ileriye ve geriye doğru tarama yapılmıştır. İleriye doğru taramada dahil edilen yayınlara atıf yapılan yayınlar, geriye doğru taramada ise, dahil

edilen yayınların referans listeleri elle taranmaktadır. Buna ek olarak, konu ile ilgili daha önce yayınlanmış derleme makalelerin referans listeleri ve arama yapılan veri tabanlarında bulunmayan ancak konu ile ilgili makalelerin yayınlanma ihtimali olan bazı dergiler elle taranarak orijinal aramada ulaşılamayan ancak tam metninin değerlendirilmesi gereken yayınlar belirlenmiştir.

2.3. Verilerin Elde Edilmesi ve Kodlama

Bu sistematik derleme ve meta-analizi çalışmasına dahil edilecek çalışmaların verilerinin kaydedilmesi amacıyla Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA) programında bir kodlama dosyası oluşturulmuştur. Bu dosyaya meta-analizinde kullanılacak egzersiz performansı çıktılarının yanı sıra yayınların yazarı ve yılı, katılımcıların yaşı ve cinsiyeti, örneklem büyüklüğü, katılımcıların antrenman durumu, sigara içme durumu, kafein tüketim alışkanlığı, çalışmada verilen kafein dozu, kafeinin formu, çalışma öncesinde uygulanan boşaltma dönemi, takviye zamanı ve takviye öncesi açlık durumu gibi veriler işlenmiştir.

Dahil edilme kriterlerine uymasına rağmen, egzersiz performansına dair nicel verilerin belirtilmediği durumlarda (veriye ait ortalama ve standart sapma değerlerinin sayısal olarak belirtilmeyip sadece grafikler ile verilmiş olması vb.) yayınların yazarlarına e-posta yolu ile ulaşılarak eksik veriler temin edilmeye çalışılmıştır.

Veriler genotiplere göre sınıflandırılırken, literatürdeki yaklaşıma benzer şekilde hem CYP1A2 (Algrain ve ark., 2016; Minaei ve ark., 2022) hem de ADORA2A (Loy ve ark., 2015; Munoz ve ark., 2020) için C alleli taşıyanlar tek bir grupta birleştirilmiştir.

2.4. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analizler

Meta-analizinin temel amacı bağımsız çalışmaların etki büyüklüğü istatistiklerinin birleştirilmesi ile ortak etki büyüklüğünün hesaplanmasıdır. Bu meta-analizi çalışmasının istatistiksel analizleri Comprehensive Meta-Analysis (versiyon 4) programı (Biostat, Englewood, NJ, 2022) ile gerçekleştirilmiştir. Meta-analizinde etki büyüklüğü olarak ortalama farkları kullanılmıştır. Örneklem büyüklüğü küçük olduğunda etki büyüklüğünün Hedges' g cinsinden verilmesi önerilmektedir (Yıldız ve ark., 2009). Bu çalışmada da gruplar arasındaki fark (etki büyüklüğü) Hedges' g standardize ortalama farkı cinsinden verilmiştir. Standardize ortalama farkı hesaplanırken ortalamadaki gruplar arası fark katılımcılar arasındaki standart sapmaya bölünmektedir. Standardize ortalama farkı, meta-analizine dahil edilen çalışmaların hepsinde aynı çıktı farklı şekillerde ölçülerek değerlendirdiğinde (örneğin, zamana karşı egzersiz süresinin bazı çalışmalarda saniye, bazı çalışmalarda dakika cinsinden ifade edilmesi) kullanılan bir özet istatistiğidir. Çalışmalar birleştirilmeden önce tek tip bir ölçeğe standardize edilir ve her bir çalışmadaki müdahale etkisinin boyutu, o çalışmada gözlemlenen sonuç ölçümlerindeki katılımcılar arası değişkenliğe göre ifade edilir (Higgins, Li, ve ark., 2022).

Dahil edilen çalışmalar çapraz tasarımlı olduğundan kafein ve plasebo grupları eşleştirilmiş gruplar olarak değerlendirilmiştir. Eşleştirilmiş gruplarda ortalama, standart sapma ve örneklem büyüklüğü değerinden standardize ortalama farkı ve güven aralığı hesaplayabilmek için gruplar arası korelasyon katsayısının da bilinmesi gerekmektedir. Çalışmalar kafein ve plasebo grupları arasındaki korelasyon katsayılarını raporlamadığından, gruplar arası korelasyon katsayısı 0,5 olarak kabul edilmiştir (Follmann ve ark., 1992).

İki ortalama arasındaki farkın etki büyüklükleri mutlak değerce 0,20-0,59 için küçük, 0,60-1,19 için orta, 1,20-1,99 için büyük, 2,0-3,99 için çok büyük, >4,0 için mükemmele yakın olarak değerlendirilmiştir (Hopkins ve ark., 2009). Elde edilen etki büyüklükleri orman grafikleri ile görselleştirilmiştir. İstatistiksel analizler için hata payı %5 olarak kabul edilmiştir ve sonuçlar %95 güven aralığı ile birlikte verilmiştir.

Güven aralığının sıfır değerini içermemesi istatistiksel olarak anlamlılık olduğunu ($p<0,05$) göstermektedir.

2.4.1. Etki Türünün Seçimi

Kullanılacak etki türünün belirlenmesi amacıyla Cochrane Q heterojenlik testi uygulanmış ve Higgins I^2 indeksi hesaplanmıştır. Randomize çalışmaların meta-analizinde I^2 değerine göre heterojenlik değerlendirilirken %0-25 arası önemli düzeyde olmayan heterojenlik, %25-50 düşük düzeyde heterojenlik, %50-75 orta düzeyde heterojenlik, %75-100 ise, yüksek düzeyde heterojenlik olarak sınıflanmaktadır (Huedo-Medina ve ark., 2006). Yapılan heterojenlik testi sonuçlarına göre istatistiksel anlamlılık bulunması halinde çalışmalar sabit etki modeline göre gerçekleştirilmiştir. Sabit etki modelinde çalışmaların aynı gerçek etkiyi paylaştığı kabul edilmektedir. Gözlemlenen tüm dağılımlar örnekleme hatasını yansıtmaktadır ve çalışma ağırlıkları bu çalışma içi hatayı en aza indirmeyi amaçlayarak belirlenmektedir. Popülasyon etkisinin en kesin tahminini elde etmek yani varyansı en aza indirmek için her çalışmaya atanan ağırlığın o çalışmanın varyansının tersi olduğu ağırlıklı bir ortalama hesaplanmaktadır (Borenstein ve ark., 2009b).

Heterojenlik analizleri sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir heterojenlik bulunması durumunda ise, meta-analizi rassal etkiler modeline göre gerçekleştirilmiştir. Rassal etkiler modelinde, gözlemlenen etkinin tüm çalışmalar için ortak olan bir müdahale etkisine ek olarak, yalnızca o çalışmaya özgü bir rastgele etki sonucunda olduğu varsayılmaktadır. Birleştirilmiş etki büyüklüğü hesaplanırken çalışma içi ve çalışmalar arası olmak üzere iki varyasyon kaynağı kullanılarak çalışmalar ağırlıklandırılmaktadır (Khan, 2020).

2.4.2. Yayın Kalitesinin ve Yanlılığının Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen yayınların kalitesi Fizyoterapi Kanıt Veri Tabanı (PEDro) ölçeği ile değerlendirilmiştir. Randomize kontrollü çalışmaların kalitesini incelemek amacıyla geliştirilen ve birçok alanda kullanılan PEDro ölçeği 11 maddeden oluşmaktadır (Ek-4). PEDro ölçeği çalışmaları randomizasyon, körleme prosedürleri, istatistiksel analizler gibi çeşitli açılardan değerlendirerek 10 üzerinden puanlanmasını sağlamaktadır. İlk madde dışında kalan maddeler puanlanmakta ve toplam puan 0-10 arasında bir değer almaktadır (Maher ve ark., 2003). PEDro ölçeğinden alınan puanlar 0-3 puan "zayıf", 4-5 puan "orta", 6-8 puan "iyi" ve 9-10 puan "mükemmel" olarak sınıflandırılmaktadır (Cashin & McAuley, 2020).

Yayın yanlılığının istatistiksel olarak değerlendirilmesi amacıyla Egger doğrusal regresyon testi (Egger ve ark., 1997) ve Begg-Mazumdar sıra korelasyon testi (Begg & Mazumdar, 1994) uygulanmıştır. Ayrıca istatistiksel analizlere ek olarak, Hedges' g'ye göre standart hataların huni grafikleri oluşturularak yayınların dağılımının simetrisi görsel olarak da değerlendirilmiştir.

3. BULGULAR

3.1. Çalışmaların Seçimi

İlk veri tabanı taraması 10-11 Haziran 2023 tarihlerinde gerçekleştirilmiş ve 3123 kayda ulaşılmıştır. Duplike kayıtların elenmesinin ardından 2075 yayın kalmıştır. Orijinal taramanın ardından yeni kayıtların son kontrolü 10 Eylül 2023 tarihinde gerçekleştirilmiştir. Bu tarihte yapılan tarama sonucunda ise, 34 yeni kayıt (13'ü duplike olmak üzere toplam 47 kayıt) bulunmuştur. Bu kayıtların tamamı başlık ve özetleri taranarak uygun olmayan veya alakasız kayıtlar elenmiştir. Bunun sonucunda tam metni incelenecek yayın sayısı 53 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmaların tam metinleri incelendikten sonra çeşitli sebepler ile 44 kayıt elenmiştir. Çalışmaların tam metinleri incelendikten sonra elenme sebepleri yayınların derleme, kitap, editöre mektup gibi uygun olmayan yayın türlerinden olması (n=7) veya çalışma tasarımının dahil edilme kriterlerini karşılamaması (n=6), çalışmada verilen egzersiz çıktılarının uygun olmaması (n=9), yayınların özet bildiri vb. olması sebebiyle tam metinlerinin bulunmaması (n=8), CYP1A2 veya ADORA2A polimorfizmlerinin analiz edilmemesi (n=6), katılımcıların yaşlarının dahil edilme kriterlerini karşılamaması (n=2), kafein ile birlikte etki edebilecek başka bir ergojenik destek verilmesi (n=1) ve kafeinin kahve formunda verilmiş olmasıdır (n=1). Egzersiz çıktıları uygun olmadığı için elenen makaleler, egzersiz performansı ölçülmediği veya bu çalışmaya dahil edilen performans parametrelerinden farklı ölçümler yapıldığı için elenmiştir. İki makale ise, egzersiz testleri açısından uygun olsa da verilerin ortalama ve standart sapma değerleri raporlanmadığı için dahil edilememiştir (Carswell ve ark., 2020; Glaister ve ark., 2021). Ayrıca ulaşılan tez çalışmalarından ikisinin daha sonra araştırma makalesi olarak da yayınlandığı tespit edildiğinden, sadece makaleler çalışmaya dahil edilmiş, bu tez çalışmaları hariç tutulmuştur (Guest ve ark., 2018; Sicova ve ark., 2021). Bazı alt gruplarında veri eksiği bulunan iki yayın, verilerin tam olduğu analizlere dahil edilmiş, eksik bulunan alt grupların analizine dahil edilememiştir (Guest ve ark., 2018; Minaei ve ark., 2022). Eksik veri bulunan yayınların verilerinin tamamlanması amacı ile yazarlarla iletişime geçilmiş ancak geri

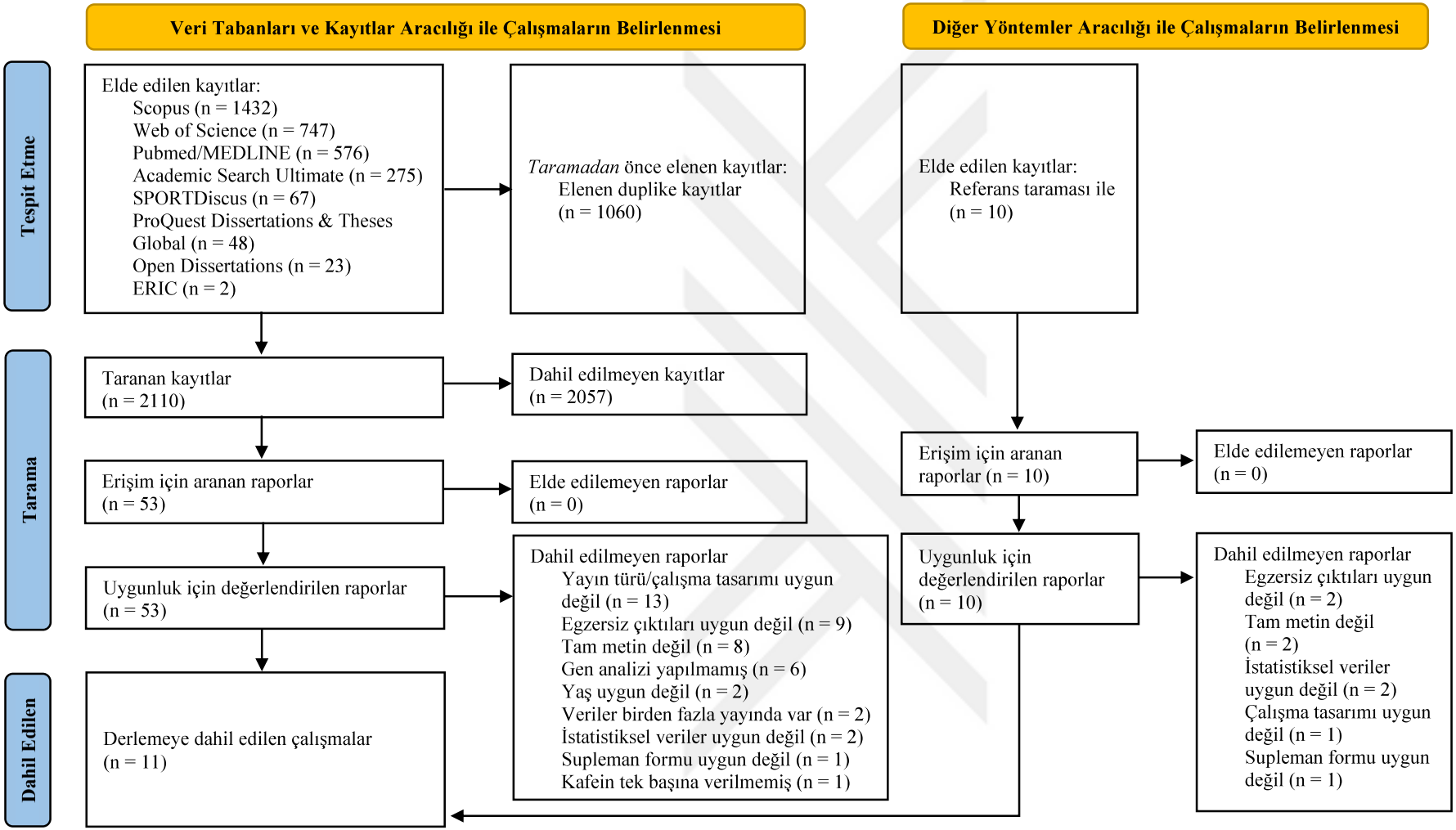
dönüş alınamamıştır. Veri tabanı taraması sonucunda araştırmaya dahil edilecek 9 yayına ulaşılmıştır.

Araştırmaya dahil edilmesi planlanan çalışmaların referans listeleri, konu ile ilişkili derleme makalelerin referans listeleri ve veri tabanlarında bulunmayan ancak konu ile ilişkili yayınların bulunabileceği dergiler elle taranmıştır. Bu tarama sonucunda orijinal taramada ulaşılamayan ve tam metin incelemesi gereken 10 kayıt elde edilmiştir. Bu kayıtların tam metin değerlendirmesi yapıldığında iki çalışmanın tam metninin olmadığı, iki çalışmanın egzersiz çıktılarının uygun olmadığı, bir çalışmanın egzersiz protokolünün tasarımının uygun olmadığı, bir çalışmanın kafeini sakız formunda verdiği belirlenmiştir. Bir çalışma verileri istatistiksel açıdan uygun şekilde raporlanmadığı için dahil edilememiştir. Üç çalışma sistematik derleme ve meta-analizine dahil edilmeye uygun bulunmuştur. Ancak araştırılan çıktı açısından (ADORA2A rs5751876 polimorfizmine göre zamana karşı egzersiz performansı) dahil edilecek benzer başka bir araştırma bulunamadığı için bu üç çalışmadan birinden elde edilen veriler ile meta-analizi yürütülememiştir (Loy ve ark., 2015). Kaynak taramasından elde edilen iki yayın ile birlikte meta-analizi çalışmasına dahil edilen yayın sayısı 11 olmuştur. Orijinal arama, referans taraması ve son kontrolde elde edilen tüm kayıtlar ile oluşan tarama ve eleme prosedürü Şekil 3.1.'de görülmektedir.

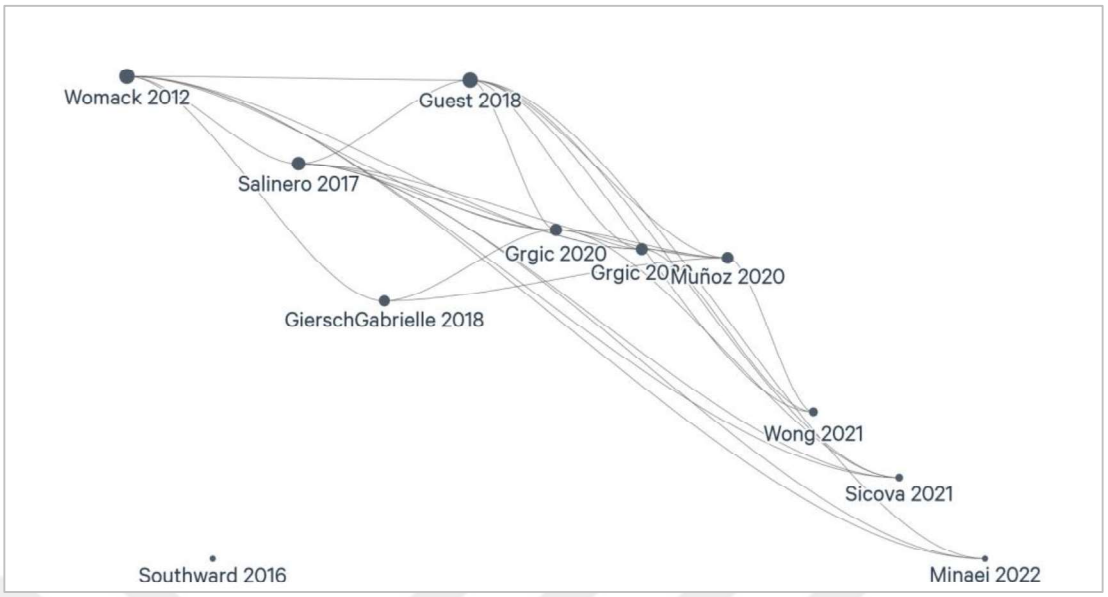
Meta-analizine dahil edilen çalışmaların tamamının dili İngilizcedir. Çalışmaların yayın yılları 2012-2022 arasında değişiklik göstermektedir ve sekizi (%72,7) son beş yıl içerisinde yayınlanmıştır. Dahil edilen çalışmaların 10'u araştırma makalesi, biri ise tez çalışmasıdır. Şekil 3.2.'de dahil edilen yayınlar arasındaki ilişki görselleştirilmiştir (Litmaps Ltd., 2023).

3.2. Katılımcıların Özelliklerinin Tanımlanması

Sistematik derleme ve meta-analizi çalışmasına dahil edilen tüm çalışmaların katılımcılarının yaş ortalaması 30'un altındadır. Çalışmaların örneklem büyüklükleri 14 ile 101 arasında değişmektedir. Tüm yayınlardaki katılımcıların toplamı 476'dır.



Şekil 3.1. Literatür taramasına ait PRISMA akış şeması.



Şekil 3.2. Sistematik derleme ve meta-analizine dahil edilen çalışmalar arasındaki ilişkiler.
Noktaların büyüklüğü yayınlara yapılan atıfların sayısını temsil etmektedir. Çizgiler yayınlar arasında bulunan atıf ilişkisini göstermektedir. Yukarıdan aşağı doğru yayına yapılan atıf sayısı azalmaktadır. Soldan sağa doğru yayınlar eskiden yeniye sıralanmaktadır.

Dahil edilen çalışmaların büyük çoğunluğunu erkek katılımcılar oluşturmaktadır. 476 kişinin yalnızca 22'si (%4,6) kadınlardan oluşmaktadır. Kadın katılımcıların olduğu çalışmaların ikisi de menstrual fazı raporlamıştır. Kadınların 12'si luteal fazda, 10'u ise folliküler fazdayken çalışmaya dahil olmuştur (Munoz ve ark., 2020; Salinero ve ark., 2017).

Katılımcılar farklı branşlarda rekreasyonel veya profesyonel düzeyde antrene bireylerden oluşmaktadır, çalışmalarda antrene olmayan bireyler bulunmamaktadır. Katılımcıların antrenman düzeyini değerlendirmek açısından dahil edilen çalışmalardaki maksimal oksijen tüketimi değerleri (VO_{2maks}) de incelenmiştir. Çalışmaların dördünde katılımcıların başlangıç VO_{2maks} değerleri raporlanmıştır (Giersch ve ark., 2018; Guest ve ark., 2018; Womack ve ark., 2012; Wong ve ark., 2021). Katılımcıların VO_{2maks} değerlerinin (44-59,6 mL/kg/dk) benzerlik gösterdiği görülmektedir.

Çalışmaların tamamına yakını katılımcıların kafein tüketim miktarları ile ilgili bilgi vermiştir. Sadece Sicova ve ark. (2021) tarafından yürütülen çalışmada

katılımcıların kafein tüketim miktarı ile ilgili bilgi verilmemiştir. Katılımcıların kafein alım ortalaması dokuz çalışmada 200 mg'ın altındadadır (Giersch ve ark., 2018; Grgic ve ark., 2020a; Grgic ve ark., 2020b; Guest ve ark., 2018; Minaei ve ark., 2022; Munoz ve ark., 2020; Salinero ve ark., 2017; Womack ve ark., 2012; Wong ve ark., 2021). Bir çalışmada kafein alımı günde 4 kupanın altı olarak sınırlandırılmıştır (Southward, 2016).

On çalışmada (Giersch ve ark., 2018; Grgic ve ark., 2020b; Guest ve ark., 2018; Minaei ve ark., 2022; Munoz ve ark., 2020; Salinero ve ark., 2017; Sicova ve ark., 2021; Southward, 2016; Womack ve ark., 2012; Wong ve ark., 2021) CYP1A2, üç çalışmada (Grgic ve ark., 2020a; Munoz ve ark., 2020; Sicova ve ark., 2021) ADORA2A gen analizi yapılmıştır.

Katılımcıların sigara içme durumu ile ilgili yedi çalışmada (Giersch ve ark., 2018; Grgic ve ark., 2020a; Guest ve ark., 2018; Munoz ve ark., 2020; Sicova ve ark., 2021; Womack ve ark., 2012; Wong ve ark., 2021) bilgi verilmemişken, dört çalışmanın (Grgic ve ark., 2020b; Minaei ve ark., 2022; Salinero ve ark., 2017; Southward, 2016) katılımcıları sigara içmeyen bireylerden oluşmaktadır. Çalışmaların katılımcılarına ait özellikler Çizelge 3.1'de özetlenmiştir.

3.3. Çalışma Tasarımına Dair Özelliklerinin Tanımlanması

Sistematik derleme ve meta-analizi çalışmasına dahil edilen bütün çalışmalar çapraz tasarımlı, çift kör, randomize kontrollü çalışmalardır. Kullanılan kafein dozu dört çalışmada 3 mg/kg (Grgic ve ark., 2020a; Grgic ve ark., 2020b; Munoz ve ark., 2020; Salinero ve ark., 2017), dört çalışmada 6 mg/kg'dır (Giersch ve ark., 2018; Minaei ve ark., 2022; Southward, 2016; Womack ve ark., 2012). Üç çalışmada ise iki farklı doz (2 ve 4 mg/kg) kullanılmıştır (Guest ve ark., 2018; Sicova ve ark., 2021; Wong ve ark., 2021). Bu çalışmalardan elde edilen her iki doza ait veriler de meta-analizine dahil edilmiştir.

Çizelge 3.1. Sistematik derleme ve meta-analizine dahil edilen çalışmaların katılımcılarına ait özellikler.

Yazar (Yıl)	Yaş (Yıl)	Örneklem büyüklüğü	Cinsiyet	Menstrual Döngü veya Oral Kontraseptif Kullanımı	Fiziksel Aktivite Düzeyi	VO2maks (mL/kg/dk)	Kafein Tüketim Alışkanlığı (mg/gün)	Gen Analizi	Sigara İçme Durumu
Giersch ve ark. (2018)	AA: 23,5±8,4 AC+CC: 25,3±7,4 (18-45)	20 (8 AA, 12 AC+CC)	Erkek	-	AA: 4,3±2,8 saat/hafta AC+CC: 5,3±2,9 saat/hafta bisiklet egzersizi	AA: 56,6±9,6 AC+CC: 57,7±9,5	AA: 93,0±111,2 AC+CC: 1,6±136,8	CYP1A2	Belirtilmemiş
Grgic ve ark. (2020a)	29,3±4,8	20 (CT+CC)	Erkek	-	Antrene bireyler (En az 6 aydır, ≥1 kez/hafta (çoğunlukla 2 kez/hafta) direnç antrenmanı)	Belirtilmemiş	143±113	ADORA2A	Belirtilmemiş
Grgic ve ark. (2020b)	AA: 27,0±5,6 AC+CC: 29,8±3,6	22 (13 AA, 7 AC, 2 C)*	Erkek	-	Antrene bireyler (En az 6 aydır, ≥1 kez/hafta (çoğunlukla 2 kez/hafta) direnç antrenmanı)	Belirtilmemiş	AA: 133±123 AC+CC: 117±68	CYP1A2	Sigara içmeyen bireyler
Guest ve ark. (2018)	25±4	101 (49 AA, 44 AC, 8 CC)	Erkek	-	Farklı branşlardan müsabakalara katılan sporcular (En az 3 yıldır, 9 ay/yıl, ≥8 saat/hafta antrenman/müsabaka)	AA: 49±8 AC: 47±12 CC: 44±12	Diyetle alım (AA: 87±18, AC: 80±20, CC: 38±24) Spor performansı amaçlı (AA: 61±13, AC: 89±17, CC: 80±74)	CYP1A2	Belirtilmemiş
Minaei ve ark. (2021)	AA: 22±4 AC+CC: 21±2	16 (10 AA, 5 AC, 1 CC)*	Erkek	-	Antrene bireyler (En az 1 yıldır, ≥2 kez/hafta direnç egzersizi)	Belirtilmemiş	<100	CYP1A2	Sigara içmeyen bireyler

Çizelge 3.1. Devam.

Yazar (Yıl)	Yaş (Yıl)	Örneklem büyüklüğü	Cinsiyet	Menstrual Döngü veya Oral Kontraseptif Kullanımı	Fiziksel Aktivite Düzeyi	VO2maks (mL/kg/dk)	Kafein Tüketim Alışkanlığı (mg/gün)	Gen Analizi	Sigara İçme Durumu
Munoz ve ark. (2020)	23,7±2,8 (18-40)	31 (ADORA2A: 6 TT, 16 CT, 9 CC)* (CYP1A2: 14 AA, 15 AC, 2 CC)*	16 erkek 15 kadın	Folliküler faz (n=10) Luteal faz (n=5)	İspanya Ulusal Ligi (1. lig) hentbol takım oyuncuları (12,1±2,6 yıl hentbol tecrübesi)	Belirtilmemiş	60±25	ADORA2A CYP1A2	Belirtilmemiş
Salinero ve ark. (2017)	28,9±7,3	21 (5 AA, 16 AC+CC)	14 erkek 7 kadın	Luteal faz	Aktif bireyler	Belirtilmemiş	<60	CYP1A2	Sigara içmeyen bireyler
Sicova ve ark. (2021)	25±4	99 (ADORA2A: 24 TT, 46 CT, 29 CC) (CYP1A2: 46 AA, 45 AC, 8 CC)	Erkek	-	Farklı branşlardan müsabakalara katılan sporcular (En az 3 yıldır, 9 ay/yıl, ≥8 saat/hafta antrenman/müsabaka)	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	ADORA2A CYP1A2	Belirtilmemiş
Southward (2016)	26,9±7,9	14 AC	Erkek	-	Rekreasyonel antrene bireyler	Belirtilmemiş	Düzenli kafein tüketimi (>0 ve <4 kupa/gün)	CYP1A2	Sigara içmeyen bireyler
Womack ve ark. (2012)	AA: 24,0±6,9 AC+CC: 26,1±7,8	35 (16 AA, 19 AC+CC)	Erkek	-	Rekreasyonel bisiklet yarışçısı	AA: 59,04±9,29 AC+CC: 59,61±10,31	AA: 85,71±106,59 AC+CC: 86,62±145,40	CYP1A2	Belirtilmemiş
Wong ve ark. (2021)	25±4	97 (50 AA, 44 AC, 8 CC)	Erkek	-	Farklı branşlardan müsabakalara katılan sporcular (En az 3 yıldır, 9 ay/yıl, ≥8 saat/hafta antrenman/müsabaka)	AA: 49±8 AC: 47±12 CC: 44±12	Diyetle alım (AA:92±133, AC:80±134, CC:38±69) Spor performansı amaçlı (AA: 60±92, AC: 89±110, CC:80±210)	CYP1A2	Belirtilmemiş

*Yayınlarda istatistiksel analizler sırasında C alleli taşıyanlar tek bir grup olarak sınıflandırılmıştır.
VO_{2maks}: Maksimal oksijen tüketimi

Çalışmaların tamamına yakınında (Giersch ve ark., 2018; Grgic ve ark., 2020a; Grgic ve ark., 2020b; Guest ve ark., 2018; Munoz ve ark., 2020; Salinero ve ark., 2017; Sicova ve ark., 2021; Southward, 2016; Womack ve ark., 2012; Wong ve ark., 2021) takviye öncesinde boşaltma dönemi bırakılırken, yalnız bir çalışmada boşaltma dönemi ile ilgili bilgi verilmemiştir (Minaei ve ark., 2022). Boşaltma dönemi dört çalışmada 12-24 saat iken (Giersch ve ark., 2018; Grgic ve ark., 2020a; Grgic ve ark., 2020b; Salinero ve ark., 2017), altı çalışmada 24 saatin üzerindedir (Guest ve ark., 2018; Munoz ve ark., 2020; Sicova ve ark., 2021; Southward, 2016; Womack ve ark., 2012; Wong ve ark., 2021). Plasebo ve kafein ölçümlerinin arasında bırakılan süre ise, yedi çalışmada bir hafta (Guest ve ark., 2018; Minaei ve ark., 2022; Munoz ve ark., 2020; Salinero ve ark., 2017; Sicova ve ark., 2021; Southward, 2016; Wong ve ark., 2021), iki çalışmada 4-7 gündür (Grgic ve ark., 2020a; Grgic ve ark., 2020b). İki çalışma bu konuda bilgi vermemiştir (Giersch ve ark., 2018; Womack ve ark., 2012).

Çalışmaların çoğunda kafein takviyesi egzersizden 60 dakika önce yapılmıştır (Giersch ve ark., 2018; Grgic ve ark., 2020a; Grgic ve ark., 2020b; Minaei ve ark., 2022; Munoz ve ark., 2020; Salinero ve ark., 2017; Southward, 2016; Womack ve ark., 2012). İki çalışmada (Guest ve ark., 2018; Wong ve ark., 2021) 30 dakika, bir çalışmada (Sicova ve ark., 2021) ise 50 dakika önce verilmiştir.

Egzersiz testleri çalışmaların beşinde gece boyu açlık sonrasında gerçekleştirilmiştir (Giersch ve ark., 2018; Grgic ve ark., 2020a; Grgic ve ark., 2020b; Minaei ve ark., 2022; Womack ve ark., 2012). Bir çalışmada egzersizden en az üç saat önce hafif bir öğün tüketilmiştir (Salinero ve ark., 2017). Beş çalışmada ise katılımcıların açlık durumu ile ilgili bilgi bulunmamaktadır (Guest ve ark., 2018; Munoz ve ark., 2020; Sicova ve ark., 2021; Southward, 2016; Wong ve ark., 2021). Çalışmaların tamamına yakını beslenme açısından standardizasyon uygulamak amacıyla katılımcıların müdahalelerden önceki gün veya öğünlerde benzer beslendiğini belirtmiştir (Giersch ve ark., 2018; Grgic ve ark., 2020a; Grgic ve ark., 2020b; Guest ve ark., 2018; Minaei ve ark., 2022; Munoz ve ark., 2020; Salinero ve ark., 2017; Sicova ve ark., 2021; Southward, 2016; Wong ve ark., 2021). Yalnız bir çalışmada beslenme ile ilgili bilgi bulunamamıştır (Womack ve ark., 2012).

Çalışmaların sekizi performans ölçümlerini müdahale ve kontrol gruplarında günün benzer saatlerinde yapmıştır (Giersch ve ark., 2018; Grgic ve ark., 2020a; Grgic ve ark., 2020b; Minaei ve ark., 2022; Munoz ve ark., 2020; Salinero ve ark., 2017; Southward, 2016; Womack ve ark., 2012). Üç çalışmada ise egzersiz protokolünün zamanlaması ile ilgili bilgi verilmemiştir (Guest ve ark., 2018; Sicova ve ark., 2021; Wong ve ark., 2021). Beş çalışmada egzersizler öğleden önce gerçekleştirilirken (Giersch ve ark., 2018; Grgic ve ark., 2020a; Grgic ve ark., 2020b; Minaei ve ark., 2022; Womack ve ark., 2012), iki çalışmada öğleden sonradır (Munoz ve ark., 2020; Salinero ve ark., 2017). Bir çalışma ise, her katılımcıyı kendi ölçümüne benzer saatte ölçmüştür ancak ölçüm saatleri ile ilgili bilgi yer almamaktadır (Southward, 2016).

Yedi çalışmada egzersiz performansının ölçüldüğü ana çalışmalardan önce, farklı bir günde katılımcılarla familarizasyon gerçekleştirilerek öğrenme etkisinin önüne geçilmiştir (Giersch ve ark., 2018; Grgic ve ark., 2020a; Grgic ve ark., 2020b; Minaei ve ark., 2022; Munoz ve ark., 2020; Salinero ve ark., 2017; Southward, 2016). Çalışmaların tamamında körleme uygulaması yapılmıştır. Beş çalışmada buna ek olarak katılımcılara aldıkları kapsüllerin içeriğini tahmin edip edemedikleri sorularak körlemenin etkinliği değerlendirilmiştir (Grgic ve ark., 2020a; Grgic ve ark., 2020b; Guest ve ark., 2018; Minaei ve ark., 2022; Wong ve ark., 2021). Buna göre Grgic ve ark. (2020a), tarafından yürütülen çalışmada egzersiz öncesinde plasebo grubunun %50'si, kafein grubunun %65'i hangi kapsülü aldığını doğru tahmin etmiştir. Bu oranlar egzersiz sonrasında sırasıyla %65 ve %75'e yükselmiştir. Grgic ve ark. (2020b) tarafından yapılan diğer çalışmada, AA genotipine sahip bireyler egzersiz öncesinde plasebo ve kafein uygulamasını sırasıyla %62 ve %54; egzersiz sonrasında sırasıyla %85 ve %69 doğru tahmin etmiştir. C alleli taşıyanlarda ise, bireyler egzersiz öncesinde plasebo ve kafein uygulamasının ikisini de %55 doğru tahmin ederken, egzersiz sonrasında bu oran sırasıyla %44 ve %78 olmuştur. Her iki çalışmada da şansın ötesinde bir doğru tahmin etme oranının olduğu görülmektedir. Guest ve ark. (2018) ve Wong ve ark. (2021) tarafından yürütülen çalışmalarda, egzersiz sonrasında katılımcılara kafein aldıklarını düşünüp düşünmedikleri sorulduğunda %31'i kafein içerdiğini doğru şekilde tahmin etmiştir. Katılımcıların yalnızca %3'ü, iki farklı kafein

dozunu ve plaseboyu doğru tahmin etmiştir. Minaei ve ark. (2022) ise, körlemenin etkinliğini kontrol etse de bununla ilgili bulguları paylaşmamıştır.

Bu sistematik derleme ve meta-analizi çalışmasına dahil edilen çalışmaların beşi (Grgic ve ark., 2020a; Grgic ve ark., 2020b; Minaei ve ark., 2022; Salinero ve ark., 2017; Sicova ve ark., 2021) Wingate anaerobik güç performansını, dördü (Grgic ve ark., 2020a; Grgic ve ark., 2020b; Munoz ve ark., 2020; Wong ve ark., 2021) aktif sıçrama performansını değerlendirmektedir. Aerobik performansın göstergesi olan zamana karşı egzersiz performansı ise dört çalışmada incelenmiştir (Giersch ve ark., 2018; Guest ve ark., 2018; Southward, 2016; Womack ve ark., 2012).

Minaei ve ark. (2022) tarafından yürütülen çalışmada Wingate ortalama güç değeri değerlendirilmiş olmasına rağmen, veriler meta-analizine dahil edilmeye uygun şekilde raporlanmamıştır. Benzer şekilde Guest ve ark. (2018) tarafından yürütülen çalışmada CC genotipinin 2 mg/kg kafein dozu da alt grup analizlerine dahil edilememiştir. Southward (2016) çalışmasında hem 5 km hem 10 km koşu sürelerini vermiştir ancak meta-analizi çalışmasına sadece 10 km koşu süresi dahil edilmiştir. Çalışmalarda gerçekleştirilen müdahalelerin özellikleri Çizelge 3.2'de görülmektedir.

3.4. Yayın Kalitesi

Sistematik derleme ve meta-analizine dahil edilen çalışmaların kalitesi PEDro ölçeği ile değerlendirilmiştir. Yayınlar karşıladıkları kriterler için 1 puan alırken, kriterin karşılanmaması veya karşılanıp karşılanmadığının belirsiz olması durumunda 0 puan almıştır.

Çalışmaların PEDro ölçeğinden aldıkları ortalama puan 8,9±0,5'tir ve puanlar 8-10 arasında değişmektedir. Çalışmaların %81,8'i mükemmel, %18,2'si iyi olarak sınıflandırılmıştır. Puanı zayıf veya orta olan çalışma bulunmamaktadır. Çizelge 3.3.'te çalışmaların her bir ölçek maddesinden aldıkları puanlar ve toplam puanları verilmiştir.

Çizelge 3.2. Sistematik derleme ve meta-analizine dahil edilen çalışmaların tasarımına ait özellikler.

Yazar (Yıl)	Çalışma tasarımı	Kafein dozu	Kafein formu	Boşaltma dönemi	Takviye zamanı	Takviye öncesi açlık durumu	Beslenme standardizasyonu	Egzersiz Çıktısı
Giersch ve ark. (2018)	Çapraz tasarımlı, çift kör RKÇ	6 mg/kg	Jel kapsül Plasebo: Un	12 saat	60 dakika önce	Gece boyu açlık (≥8 saat)	Her ziyaretten önce benzer beslenme	3 km zamana karşı bisiklet performansı (dk ve W)
Grgic ve ark. (2020a)	Çapraz tasarımlı, çift kör RKÇ	3 mg/kg	Jelatin kapsül Plasebo: Dekstroz	13 saat	60 dakika önce	Gece boyu açlık	Her ziyaretten önceki gün benzer beslenme	Aktif sıçrama testi (cm) Wingate anaerobik güç testi (W)
Grgic ve ark. (2020b)	Çapraz tasarımlı, çift kör RKÇ	3 mg/kg	Kapsül Plasebo: Dekstroz	13 saat	60 dakika önce	Gece boyu açlık	Her ziyaretten önceki gün benzer beslenme	Aktif sıçrama testi (cm) Wingate anaerobik güç testi (W)
Guest ve ark. (2018)	Çapraz tasarımlı, çift kör RKÇ	2 mg/kg ve 4 mg/kg	Kapsül Plasebo: Dekstroz	Ölçümlerden 1 hafta öncesinden itibaren 4 hafta	30 dakika önce	Belirtilmemiş	Her ziyaret öncesi benzer öğün	10 km zamana karşı bisiklet performansı (dk)
Minaei ve ark. (2021)	Çapraz tasarımlı, çift kör RKÇ	6 mg/kg	Kapsül Plasebo: Maltodekstrin	Belirtilmemiş	60 dakika önce	Gece boyu açlık (10 saat)	Her ziyaretten önceki gün benzer beslenme	Wingate anaerobik güç testi (W)
Munoz ve ark. (2020)	Çapraz tasarımlı, çift kör RKÇ	3 mg/kg	Jelatin kapsül Plasebo: Selüloz	48 saat	60 dakika önce	Belirtilmemiş	Her ziyaretten önceki gün benzer beslenme	Aktif sıçrama testi (cm)

Çizelge 3.2. Devam.

Yazar (Yıl)	Çalışma tasarımı	Kafein dozu	Kafein formu	Boşaltma dönemi	Takviye zamanı	Takviye öncesi açlık durumu	Beslenme standardizasyonu	Egzersiz Çıktısı
Salinero ve ark (2017)	Çapraz tasarımlı, çift kör RKÇ	3 mg/kg	Jelatin kapsül Plasebo: Selüloz	Ölçümlerden 1 gün öncesinden itibaren çalışma boyunca	60 dakika önce	En az 3 saat öncesinde hafif bir öğün	Her ziyaretten önceki gün benzer beslenme	Wingate anaerobik güç testi (W)
Sicova ve ark. (2021)	Çapraz tasarımlı, çift kör RKÇ	2 mg/kg ve 4 mg/kg	Kapsül Plasebo: Dekstroz	Ölçümlerden 1 hafta öncesinden itibaren 4 hafta	50 dakika önce	Belirtilmemiş	Her ziyaret öncesi benzer öğün	Wingate anaerobik güç testi (W)
Southward	Çapraz tasarımlı, çift kör RKÇ	6 mg/kg	Jelatin kapsül Plasebo: Maltodekstrin	Familarizasyondan itibaren çalışma boyunca	60 dakika önce	Belirtilmemiş	Her ziyaretten önceki 2 gün benzer beslenme	10 km zamana karşı koşu performansı (dk)
Womack ve ark. (2012)	Çapraz tasarımlı, çift kör RKÇ	6 mg/kg	Kapsül Plasebo: Un	En az 24 saat	60 dakika önce	Gece boyu açlık (12 saat açlık)	Belirtilmemiş	40 km zamana karşı bisiklet performansı (dk)
Wong ve ark. (2021)	Çapraz tasarımlı, çift kör RKÇ	2 mg/kg ve 4 mg/kg	Kapsül Plasebo: Dekstroz	Ölçümlerden 1 hafta öncesinden itibaren 4 hafta	~30 dakika önce	Belirtilmemiş	Her ziyaret öncesi benzer öğün	Aktif sıçrama testi (cm)

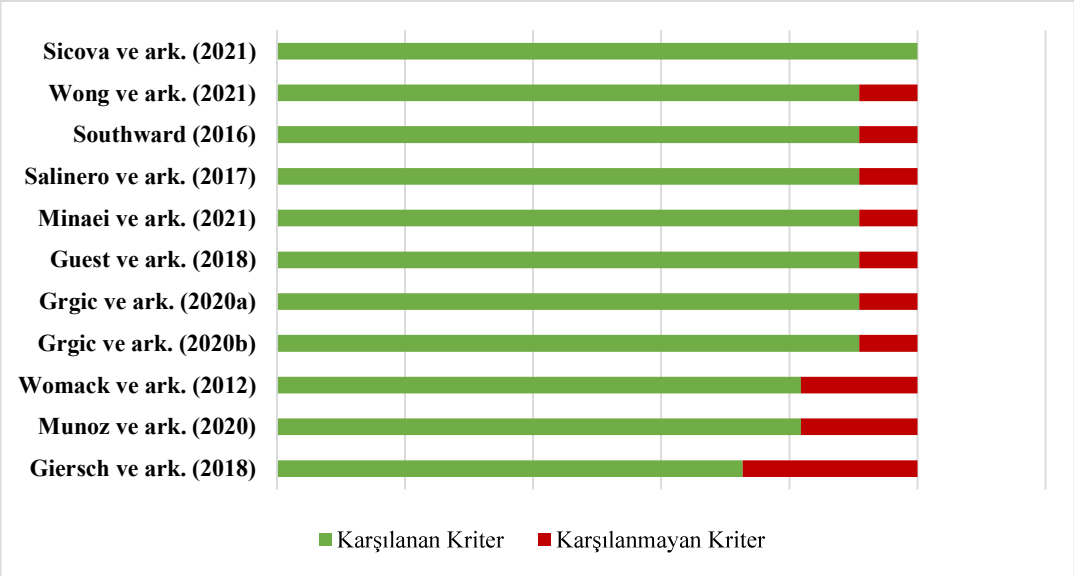
RKÇ: Randomize kontrollü çalışma; W: Watt

Çizelge 3.3. Yayınların kalitesinin PEDro ölçeğine göre değerlendirilmesi.

	Ölçek maddesi												
Yayın (Yıl)	**1***	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**Toplam Puan**	**Sınıflama**
Giersch ve ark. (2018)	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	8/10	İyi
Grgic ve ark. (2020a)	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9/10	Mükemmel
Grgic ve ark. (2020b)	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9/10	Mükemmel
Guest ve ark. (2018)	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9/10	Mükemmel
Minaei ve ark. (2021)	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9/10	Mükemmel
Munoz ve ark. (2020)	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	8/10	İyi
Salinero ve ark. (2017)	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9/10	Mükemmel
Sicova ve ark. (2021)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10/10	Mükemmel
Southward (2016)	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9/10	Mükemmel
Womack ve ark. (2012)	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9/10	Mükemmel
Wong ve ark. (2021)	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9/10	Mükemmel

*Madde 1 puanlamaya dahil edilmemektedir.
Madde 1: Uygunluk kriterleri belirlenmiştir. **Madde 2:** Denekler gruplara rastgele dağıtılmıştır (çapraz çalışmada, deneklere tedavilerin alınma sırası rastgele belirlenmiştir). **Madde 3:** Gruplara ayırma gizlenmiştir. **Madde 4:** Gruplar başlangıçta en önemli prognostik göstergeler açısından benzerdir. **Madde 5:** Tüm denekler için körleme yapılmıştır. **Madde 6:** Terapiyi uygulayanların tümü için körleme yapılmıştır. **Madde 7:** En az bir temel sonucu ölçen tüm değerlendiriciler için körleme yapılmıştır. **Madde 8:** Başlangıçta gruplara ayrılan deneklerin %85'inden fazlasından en az bir temel sonuca ilişkin ölçümler elde edilmiştir. **Madde 9:** Sonuç ölçümlerinin mevcut olduğu tüm denekler, gruplandığı şekilde müdahale veya kontrol koşulunu almış veya bunun söz konusu olmadığı durumlarda, en az bir temel sonuca ilişkin veriler "tedaviye devam niyeti" ile analiz edilmiştir. **Madde 10:** Gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaların sonuçları en az bir temel sonuç için raporlanmıştır. **Madde 11:** Çalışma, en az bir temel sonuç için hem nokta ölçümleri hem de değişkenlik ölçümleri sunmaktadır.

İki çalışma PEDro ölçeğinin dahil edilme kriterlerinin belirtilmiş olması ile ilgili olan ilk maddesinden puan alamamıştır (Giersch ve ark., 2018; Womack ve ark., 2012). İki çalışma katılımcıların randomizasyonu ile ilgili yeterince bilgi vermemiştir (Giersch ve ark., 2018; Munoz ve ark., 2020). Çalışmaların tamamı körleme, katılımcıların çalışmayı bırakma oranları, katılımcıların çalışmayı en başta atandıkları grupta tamamlaması ve istatistiksel verilerin sunulması açısından uygun bulunmuştur. Ayrıca çalışmaların tamamı çapraz tasarımlı olduğu için grupların başlangıç verilerinin benzer olduğu (Madde 4) kabul edilmiştir. Çalışmaların karşıladıkları kriterlerin yüzde dağılımı, 11 maddeyi de içerecek şekilde Şekil 3.3'te görselleştirilmiştir.



Şekil 3.3. PEDro ölçeğinde karşılanan kriterlerin yüzdesel dağılımı

3.5. CYP1A2 rs762551 Polimorfizminin Wingate Anaerobik Güç Performansı ile İlişkisi

Kafein takviyesinin CYP1A2 rs762551 polimorfizmine göre Wingate anaerobik güç testine etkisini inceleyen dört çalışma (Grgic ve ark., 2020b; Minaei ve ark., 2022; Salinero ve ark., 2017; Sicova ve ark., 2021) ve bu çalışmalardan elde edilmiş 12 alt grup meta-analizine dahil edilmiştir. Sicova ve ark. (2021) tarafından yürütülen çalışmada bulunan iki farklı kafein dozu da analize dahil edilmiştir. Ayrıca AC ve CC genotipine ait veriler ayrı ayrı verildiği için analize ayrı alt gruplar olarak dahil edilmiştir.

Wingate anaerobik güç performansı zirve ve ortalama güç çıktısı üzerinden değerlendirilmiştir. Uygun etki türünün seçilmesi amacıyla yapılan heterojenlik testinin sonuçlarına göre (Çizelge 3.4.) zirve güç çıktısına ait verilerde heterojenlik bulunmadığından ($p>0,05$) analizler sabit etki modeline göre yürütülmüştür.

Çizelge 3.4. CYP1A2 rs762551 polimorfizmine göre Wingate zirve güç çıktısı verilerinin heterojenliğinin değerlendirilmesi.

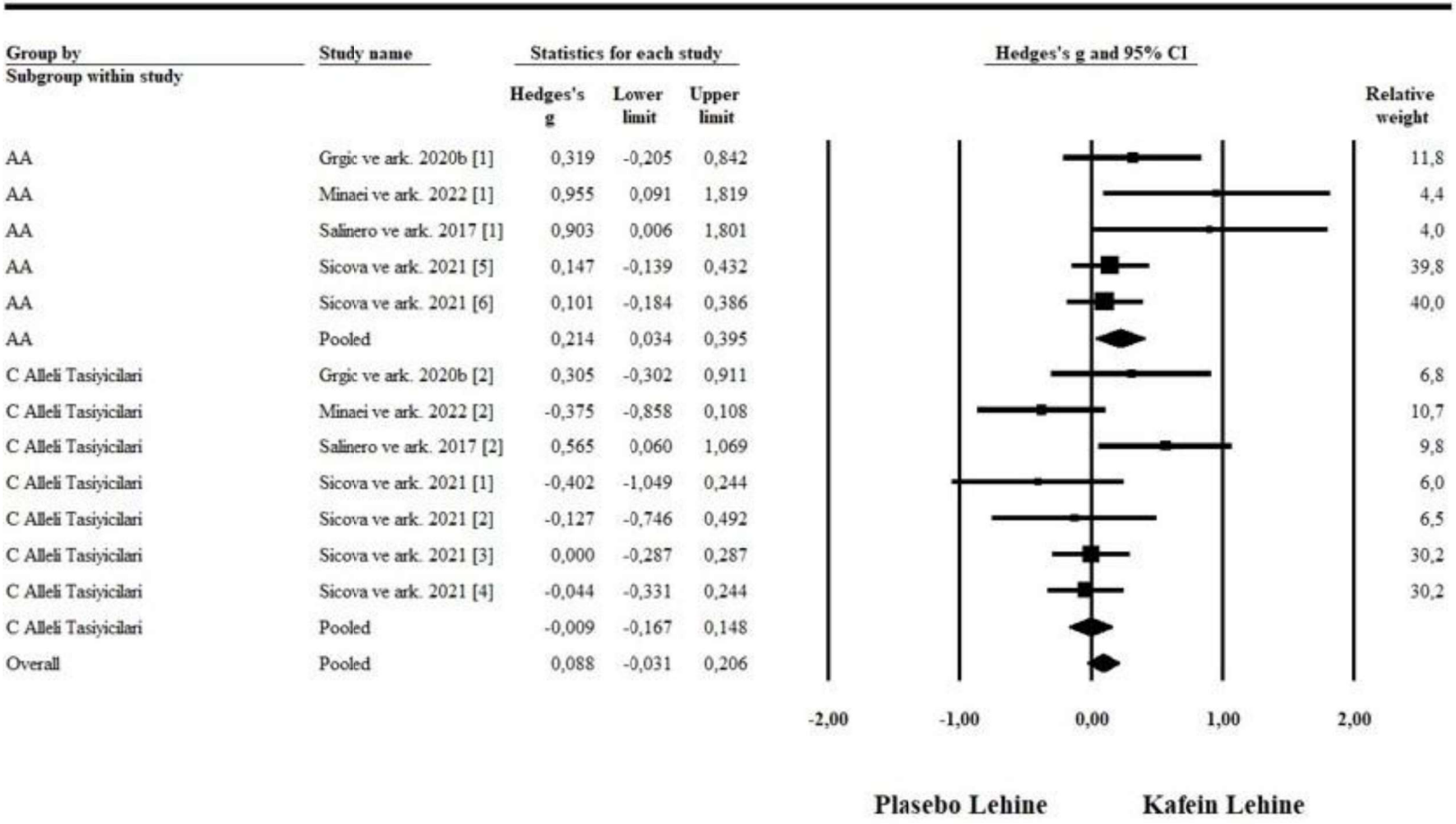
Q	sd	I^2	p
19,434	11	43,4	0,054

sd: Serbestlik derecesi

Şekil 3.4'te kafein takviyesinin Wingate zirve güç çıktısına etkisine dair standardize ortalama farkı ve genotiplere göre alt grup analizi sonuçları görülmektedir. Meta-analizi 158 katılımcı ile yürütülmüştür. Çalışmaların etki büyüklükleri -0,402 ile 0,955 arasında değişiklik göstermektedir. Bir çalışmada (Salinero ve ark., 2017) kafein her iki genotipte de performansı arttırırken ($p<0,05$), bir çalışmada (Minaei ve ark., 2022) yalnızca AA genotipinde artış görülmüştür ($p<0,05$). Yapılan meta-analizi sonucunda, kafein takviyesinin Wingate zirve güç çıktısına etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (EB: 0,088, GA: -0,031-0,206). Ancak alt grup analizleri yapıldığında AA genotipine sahip bireylerde kafeinin Wingate zirve güç çıktısını arttırdığı görülmüştür (EB: 0,214, GA: 0,034-0,395). C alleli taşıyan bireylerde ise, genel etkiye benzer olarak, kafein takviyesinin Wingate zirve güç çıktısına istatistiksel anlamlı bir etkisi olmamıştır (EB: -0,009, GA: -0,167-0,148; $p>0,05$).

Analize dahil edilen çalışmaların yayın yanlılığını değerlendirmek amacıyla yapılan Egger ve Begg-Mazumdar testinin her ikisi de çalışmalarda yayın yanlılığı olmadığını göstermektedir ($p>0,05$). Yayın yanlılığının görsel olarak da değerlendirilebilmesi açısından oluşturulan huni grafiği Ek-5.A'da sunulmuştur.

Wingate anaerobik güç testinin bir diğer çıktısı olan ortalama güç çıktısı da zirve güç çıktısı ile aynı çalışmalar üzerinden değerlendirilmiştir. Ortalama güç çıktısı için heterojenlik testi sonuçları Çizelge 3.5.'te bulunmaktadır. Tüm çalışmalar değerlendirildiğinde, çalışmalar arasında orta düzeyde heterojenlik vardır ($p<0,05$). Çalışmalar genotiplere göre ayrıldığında heterojenliğin C alleli taşıyanlarda yapılan çalışmalardan kaynaklandığı görülmüştür. Çalışmalar arasında heterojenlik bulunduğundan etki türü rassal etki olarak belirlenmiştir.



Şekil 3.4. CYP1A2 rs762551 genotiplerinde kafein takviyesinin plaseboya göre Wingate zirve güç değerlerine etkisine ilişkin orman grafiği.
CI: Confidence interval (Güven aralığı); Lower limit: Alt sınır; Overall: Genel, Pooled: Birleştirilmiş; Relative weight; Göreli ağırlık; Statistics for each study: Her çalışmanın istatisitkleri; Study name: Çalışma adı; Subgroup within study: Çalışma içerisindeki alt grup; Upper limit: Üst sınır. Orman grafiğindeki kareler bireysel çalışmaların etki büyüklüklerini, elmaslar birleştirilmiş etki büyüklerini göstermektedir. Kareler ve elmasların büyüklüğü çalışmaların etki büyüklükleri ile orantılıdır. Sicova ve ark. [1], [3] ve [5]: 2 mg/kg kafein; [2], [4] ve [6]: 4 mg/kg kafein; [1] ve [2]: AC genotipi; [3] ve [4]: CC genotipi.

Çizelge 3.5. CYP1A2 rs762551 polimorfizmine göre Wingate ortalama güç çıktısı verilerinin heterojenliğinin değerlendirilmesi.

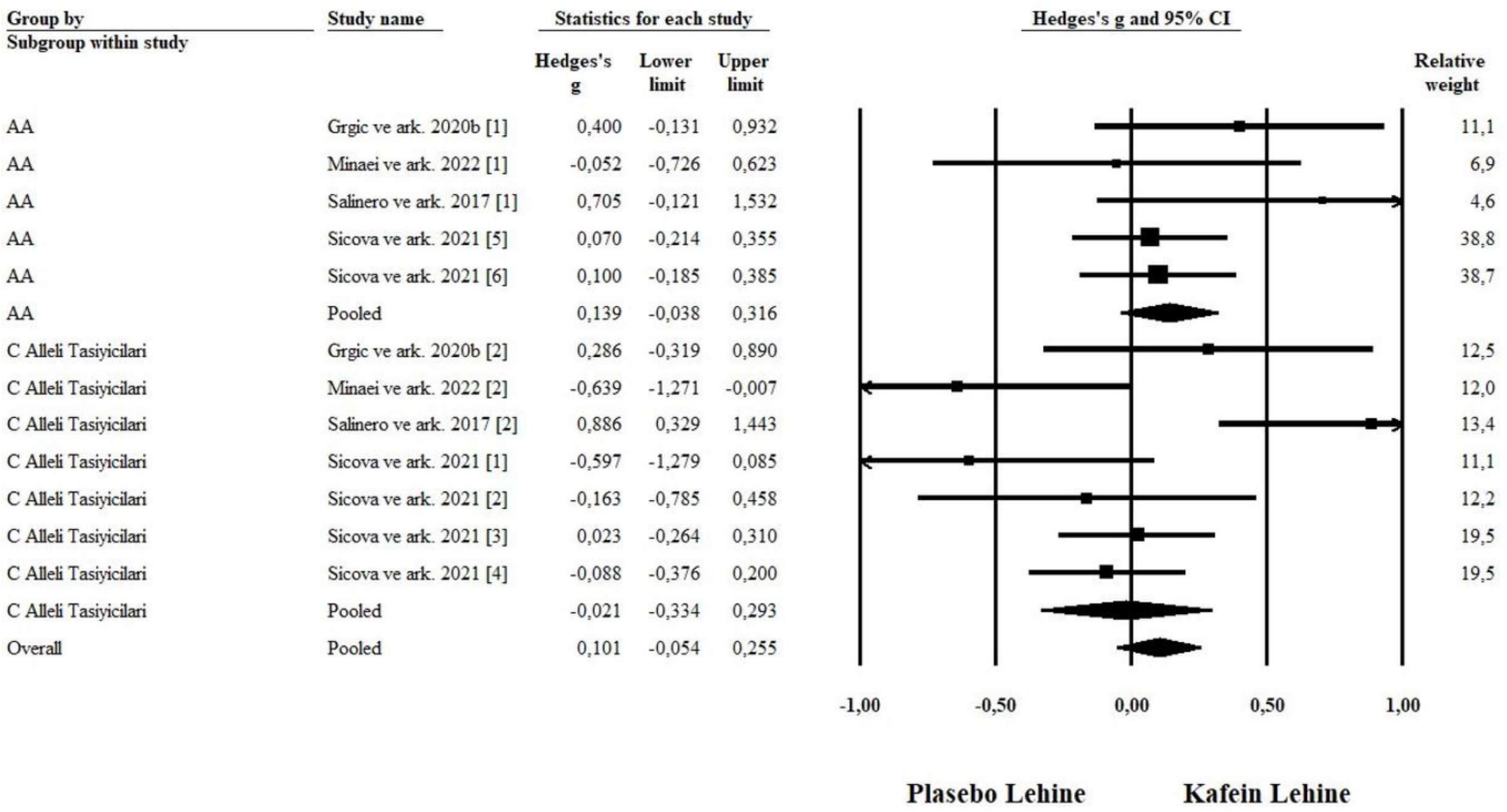
	Q	sd	I^2	p
Genel	22,929	11	52,0	0,018
AA Genotipi	3,333	4	0,0	0,504
C Alleli Taşıyanlar	18,063	6	66,8	0,006

sd: Serbestlik derecesi

Kafein takviyesinin plaseboya göre Wingate ortalama güç çıktısına etkisine ilişkin etki büyüklükleri Şekil 3.5'te görülmektedir. Wingate ortalama güç çıktısına ilişkin meta-analizi, zirve güç çıktısında olduğu gibi, 158 katılımcı üzerinden değerlendirilmiştir. Alt grup analizleri ise, C alleli taşıyanlar için 88 (%55,7), AA genotipi için 70 katılımcı (%44,3) üzerinden gerçekleştirilmiştir.

Çalışmalardan elde edilen etki büyüklükleri -0,639 ile 0,886 arasında değişmektedir. Çalışmalardan elde edilen genel etki büyüklüğü kafein ve plasebo grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir (EB: 0,101, GA: -0,054-0,255, p>0,05). Kafeinin Wingate ortalama güç çıktısına etkisi genotiplere göre alt grup analizi ile değerlendirildiğinde AA homozigotunda da (EB: 0,139, GA: -0,038-0,316) C alleli taşıyanlarda da (EB: -0,021, GA:-0,334-0,293) anlamlı etki bulunamamıştır (p>0,05).

Yayın yanlılığı test edildiğinde, Wingate zirve güç çıktısına benzer şekilde test sonuçlarına göre istatistiksel anlamlılığın olmadığı ve yayın yanlılığının bulunmadığı görülmüştür (p>0,05). Wingate ortalama güç çıktısına ait yayınların huni grafiğindeki dağılımı da simetrik özellik göstermektedir (Ek-5.B).



Şekil 3.5. CYP1A2 rs762551 genotiplerinde kafein takviyesinin plaseboya göre Wingate ortalama güç değerlerine etkisine ilişkin orman grafiği.

CI: Confidence interval (Güven aralığı); Lower limit: Alt sınır; Overall: Genel, Pooled: Birleştirilmiş; Relative weight; Göreli ağırlık; Statistics for each study: Her çalışmanın istatisitkleri; Study name: Çalışma adı; Subgroup within study: Çalışma içerisindeki alt grup; Upper limit: Üst sınır. Orman grafiğindeki kareler bireysel çalışmaların etki büyüklüklerini, elmaslar birleştirilmiş etki büyüklerini göstermektedir. Kareler ve elmasların büyüklüğü çalışmaların etki büyüklükleri ile orantılıdır. Sicova ve ark. [1], [3] ve [5]: 2 mg/kg kafein; [2], [4] ve [6]: 4 mg/kg kafein; [1] ve [2]: AC genotipi; [3] ve [4]: CC genotipi.

3.6. CYP1A2 rs762551 Polimorfizminin Aktif Sıçrama Yüksekliği ile İlişkisi

Anaerobik performansın göstergelerinden olan aktif sıçrama yüksekliği ile ilişkili dört çalışmadan (Grgic ve ark., 2020b; Munoz ve ark., 2020; Southward, 2016; Wong ve ark., 2021) elde edilen 11 alt grup ile meta-analizi yürütülmüştür. Wong ve ark.'ın (2021) çalışmasından kullanılan iki farklı kafein dozu da analizlere dahil edilmiştir. Ayrıca katılımcılar üç ayrı genotip grubu şeklinde sınıflandırıldığı için AC ve CC genotipine sahip bireyler ayrı alt gruplar olarak dahil edilmiştir. Meta-analizine dahil edilen toplam katılımcı sayısı 164'tür. Bu katılımcıların 88'i (%53,7) C alleli taşırken, 76'sı (%46,3) homozigot AA genotipindedir.

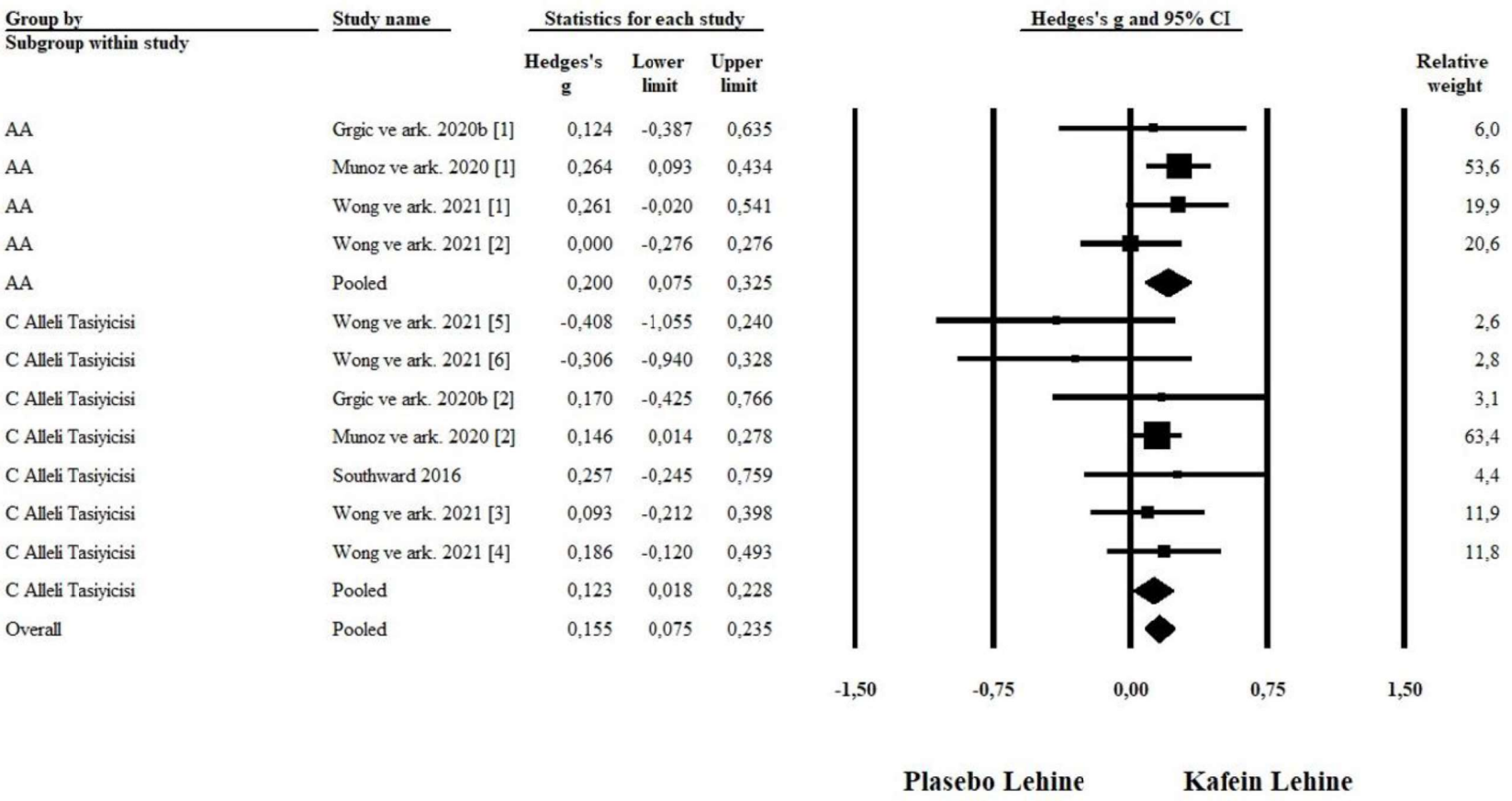
Çizelge 3.6'da etki türünün seçimi için yapılan heterojenlik testinin sonuçları görülmektedir. Buna göre yayınlar arasında heterojenlik bulunmadığından (p>0,05) meta-analizinin sabit etki modeline göre yapılması gerekmektedir.

Çizelge 3.6. CYP1A2 rs762551 polimorfizmine göre aktif sıçrama yüksekliği verilerinin heterojenliğinin değerlendirilmesi.

Q	sd	I^2	p
8,639	10	0,0	0,567

sd: Serbestlik derecesi

Kafein ve plasebo grupları arasındaki aktif sıçrama yüksekliği farkına ilişkin etki büyüklükleri ve güven aralıkları Şekil 3.6'da yer alan orman grafiğinde görülmektedir. Elde edilen etki büyüklükleri -0,408 ile 0,264 arasındadır. Meta-analizinde ağırlığı en yüksek olan çalışma her iki genotipte de istatistiksel olarak anlamlı etki bulmuştur (Munoz ve ark., 2020). Tüm çalışmalar değerlendirildiğinde, kafein takviyesi plasebo grubuna göre aktif sıçrama yüksekliğini olumlu yönde etkilemektedir (EB: 0,155, GA: 0,075-0,235 p<0,05). Bu etki çalışmalar genotip gruplarına göre ayrı olarak incelendiğinde de görülmeye devam etmektedir. AA genotipinde birleştirilmiş etki büyüklüğü kafein lehine 0,200 (GA: 0,075-0,325, p<0,05) iken, C alleli taşıyanlarda 0,123'tür (GA: 0,018-0,228, p<0,05).



Şekil 3.6. CYP1A2 rs762551 genotiplerinde kafein takviyesinin plaseboya göre aktif sıçrama yüksekliğine etkisine ilişkin orman grafiği.

CI: Confidence interval (Güven aralığı); Lower limit: Alt sınır; Overall: Genel, Pooled: Birleştirilmiş; Relative weight; Göreli ağırlık; Statistics for each study: Her çalışmanın istatisitkleri; Study name: Çalışma adı; Subgroup within study: Çalışma içerisindeki alt grup; Upper limit: Üst sınır. Orman grafiğindeki kareler bireysel çalışmaların etki büyüklüklerini, elmaslar birleştirilmiş etki büyüklerini göstermektedir. Kareler ve elmasların büyüklüğü çalışmaların etki büyüklükleri ile orantılıdır. Wong ve ark. [1], [3] ve [5]: 2 mg/kg kafein; [2], [4] ve [6]: 4 mg/kg kafein; [3] ve [4]: AC genotipi; [5] ve [6]: CC genotipi.

Yayın yanlılığının tespiti amacıyla yapılan Egger doğrusal regresyon ve Begg-Mazumdar sıra korelasyon testlerinde istatistiksel açıdan anlamlılık bulunamamıştır ($p<0,05$). CYP1A2 polimorfizmlerine göre aktif sıçrama yüksekliği çalışmalarında yayın yanlılığı görülmemekte, huni grafiği Ek-5.C'te yer almaktadır

3.7. CYP1A2 rs762551 Polimorfizminin Zamana Karşı Egzersiz Performansı ile İlişkisi

Kafein takviyesinin dayanıklılık performansına etkisinde genotiplerin rolünü değerlendirmek amacıyla zamana karşı egzersiz sürelerinin meta-analizi gerçekleştirilmiştir. Bu analize dört çalışmadan elde edilen 10 alt grup dahil edilmiştir (Giersch ve ark., 2018; Guest ve ark., 2018; Southward, 2016; Womack ve ark., 2012). Guest ve ark. (2018) tarafından yürütülen çalışmada raporlanan iki farklı kafein dozu da analize dahil edilmiştir. Yalnız, gruplar arasında anlamlı fark bulunmayan ve sonuçlar raporlanırken meta-analizine dahil edilmeye uygun istatistikler raporlanmayan CC genotipinin 2 mg/kg kafein dozuna ilişkin veriler dahil edilememiştir. Meta-analizine dahil edilen katılımcı sayısı 170'tir. Bu katılımcıların %42,9'u (73 kişi) AA genotipinde, %57,1'i (97 kişi) AC veya CC genotipindedir.

Heterojenlik testi sonucunda yayınlar arasında yüksek düzeyde heterojenlik olduğu görülmüştür (Çizelge 3.7). Bu heterojenlik her iki genotip alt grubunda da yüksektir. Bu nedenle meta-analizi yürütülürken rassal etki modeli esas alınmıştır.

Çizelge 3.7. CYP1A2 rs762551 polimorfizmine göre zamana karşı egzersiz süresi verilerinin heterojenliğinin değerlendirilmesi.

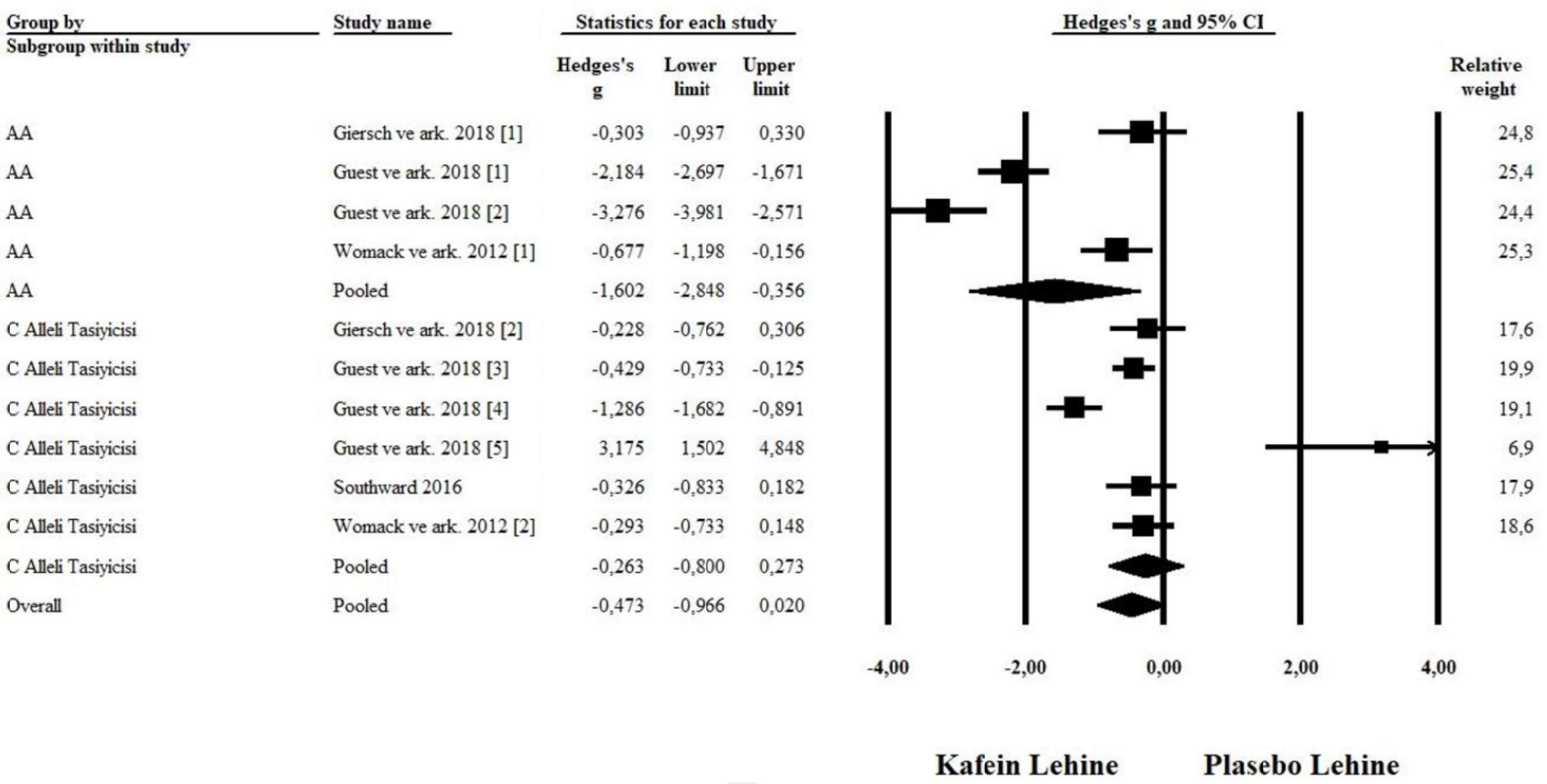
	Q	sd	I^2	p
Genel	124,046	9	92,7	<0,001
AA Genotipi	54,517	3	94,5	<0,001
C Alleli Taşıyanlar	36,211	5	86,2	<0,001

sd: Serbestlik derecesi

Zamana karşı egzersiz sürelerinde, kafein takviyesi ile plasebo grupları arasında görülen ortalama farkına ilişkin etki büyüklükleri ve güven aralıkları Şekil 3.7'de görülmektedir. Buna göre, çalışmaların etki büyüklükleri -3,276 ile 3,175 arasında oldukça geniş bir aralıkta yer almaktadır. Guest ve ark.'ın (2018) çalışmasından alınan bir alt grup haricinde tüm alt grupların kafein takviyesinden sonraki zamana karşı egzersiz süresi plasebo grubuna göre daha düşüktür. Beş alt grubun (dördü AA genotipi) sonuçları kafein lehine, bir alt grup ise plasebo lehine istatistiksel anlamlılık göstermiştir ($p<0,05$). Çalışmaların genel etki büyüklüğüne göre kafein istatistiksel olarak anlamlı bir etki göstermemiştir (EB: -0,473, GA: -0,966-0,020). Ancak AA genotipi için birleştirilmiş etki büyüklüğü (EB: -1,602, GA: -2,848-(-0,356), $p<0,05$) istatistiksel olarak anlamlıdır ve büyük etki olarak sınıflandırılmaktadır. Çalışmaların genel eğilimi kafein lehine olumlu etki gösterse de bir alt grupta (Guest ve ark., 2018 [5]) CC genotipinde 4 mg/kg kafein takviyesinin zamana karşı egzersiz süresine olumsuz etki ettiği ($p<0,05$) görülmektedir. Çalışmanın göreli ağırlığı düşük olsa da etki büyüklüğünün yüksek olması, genel etki büyüklüğü ve C alleli taşıyanlardaki etki büyüklüğü (EB: -0,263, GA: -0,800-0,273) sonucunun etkilenmesine neden olmuştur.

Zamana karşı egzersiz sürelerine ilişkin çalışmaların yayın yanlılığı test edildiğinde, test sonuçlarının istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Meta-analizi yürütülen bu çalışmalarda yayın yanlılığı bulunmamaktadır. Ek-5.D'de bu çalışmaların huni grafiği sunulmuştur.

Zamana karşı egzersiz performansı süreye ek olarak yapılan toplam iş üzerinden de değerlendirilebilmektedir. Literatür taramasında toplam işin değerlendirildiği dört çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların biri zamana karşı egzersiz süresi verisi ile bu sistematik derleme ve meta-analizi çalışmasına dahil edilmiştir (Giersch ve ark., 2018). Ancak toplam iş ile ilgili verilerin olduğu dört çalışmada meta-analizine dahil edilebilecek veriler sunulmamıştır (Carswell ve ark., 2020; Giersch ve ark., 2018; Glaister ve ark., 2021; McGrath, 2015).



Şekil 3.7. CYP1A2 rs762551 genotiplerinde kafein takviyesinin plaseboya göre zamana karşı egzersiz süresine etkisine ilişkin orman grafiği.
CI: Confidence interval (Güven aralığı); Lower limit: Alt sınır; Overall: Genel, Pooled: Birleştirilmiş; Relative weight; Göreli ağırlık; Statistics for each study: Her çalışmanın istatisitkleri; Study name: Çalışma adı; Subgroup within study: Çalışma içerisindeki alt grup; Upper limit: Üst sınır. Orman grafiğindeki kareler bireysel çalışmaların etki büyüklüklerini, elmaslar birleştirilmiş etki büyüklerini göstermektedir. Kareler ve elmasların büyüklüğü çalışmaların etki büyüklükleri ile orantılıdır. Guest ve ark. [1] ve [3]: 2 mg/kg kafein; [2], [4] ve [5]: 4 mg/kg kafein; [3] ve [4]: AC genotipi; [5]: CC genotipi.

3.8. ADORA2A rs5751876 Polimorfizminin Wingate Anaerobik Güç Performansı ile İlişkisi

ADORA2A gen polimorfizmlerinin egzersiz performansına etkisini araştıran yayınlar, CYP1A2 gen polimorfizmine göre daha az sayıdadır. Literatürde kafein takviyesinde Wingate anaerobik güç performansını ADORA2A gen polimorfizmlerine göre inceleyen iki çalışmaya ulaşılmıştır (Grgic ve ark., 2020a; Sicova ve ark., 2021). Grgic ve ark. (2020a) çalışmaya sadece C alleli taşıyanları dahil ederken, Sicova ve ark. (2021) katılımcıları üç ayrı genotipe ayırıp iki farklı kafein dozu vermiştir. Bu çalışmalarda 95'i (%79,8) C alleli taşıyan, 24'ü (%20,2) TT genotipine sahip toplam 119 kişi yer almıştır.

Wingate zirve güç çıktısını değerlendiren çalışmaların heterojenlik testi sonucunda heterojenliğe rastlanmamıştır ($p>0,05$). Test sonuçları Çizelge 3.8'de görülmektedir. Buna bağlı olarak meta-analizi sabit etki modeline göre gerçekleştirilmiştir.

Çizelge 3.8. ADORA2A rs5751876 polimorfizmine göre Wingate zirve güç çıktısı verilerinin heterojenliğinin değerlendirilmesi.

Q	sd	I^2	p
11,042	6	45,7	0,087

sd: Serbestlik derecesi

Meta-analizi sonucunda elde edilen genel etki büyüklüğüne göre kafein takviyesi Wingate zirve güç çıktısını arttırmaktadır (EB: 0,169, GA: 0,068-0,271, $p<0,05$). Alt gruplara bakıldığında C alleli taşıyanlarda kafeinin istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme sağladığı görülmüştür (EB: 0,200, GA: 0,090-0,309). TT homozigotu ile ilgili olarak ise, sadece bir çalışmadan (Sicova ve ark., 2021) veri elde edilebildiğinden sonuçlar değerlendirilmemektedir (Şekil 3.8).

Wingate ortalama güç çıktısında ise, çalışmaların heterojenlik testi, zirve güç çıktısına benzer sonuçlar vermiştir ve bu çalışmalar arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir heterojenlik bulunamamıştır (p>0,05). Heterojenlik testi sonuçları Çizelge 3.9'da yer almaktadır.

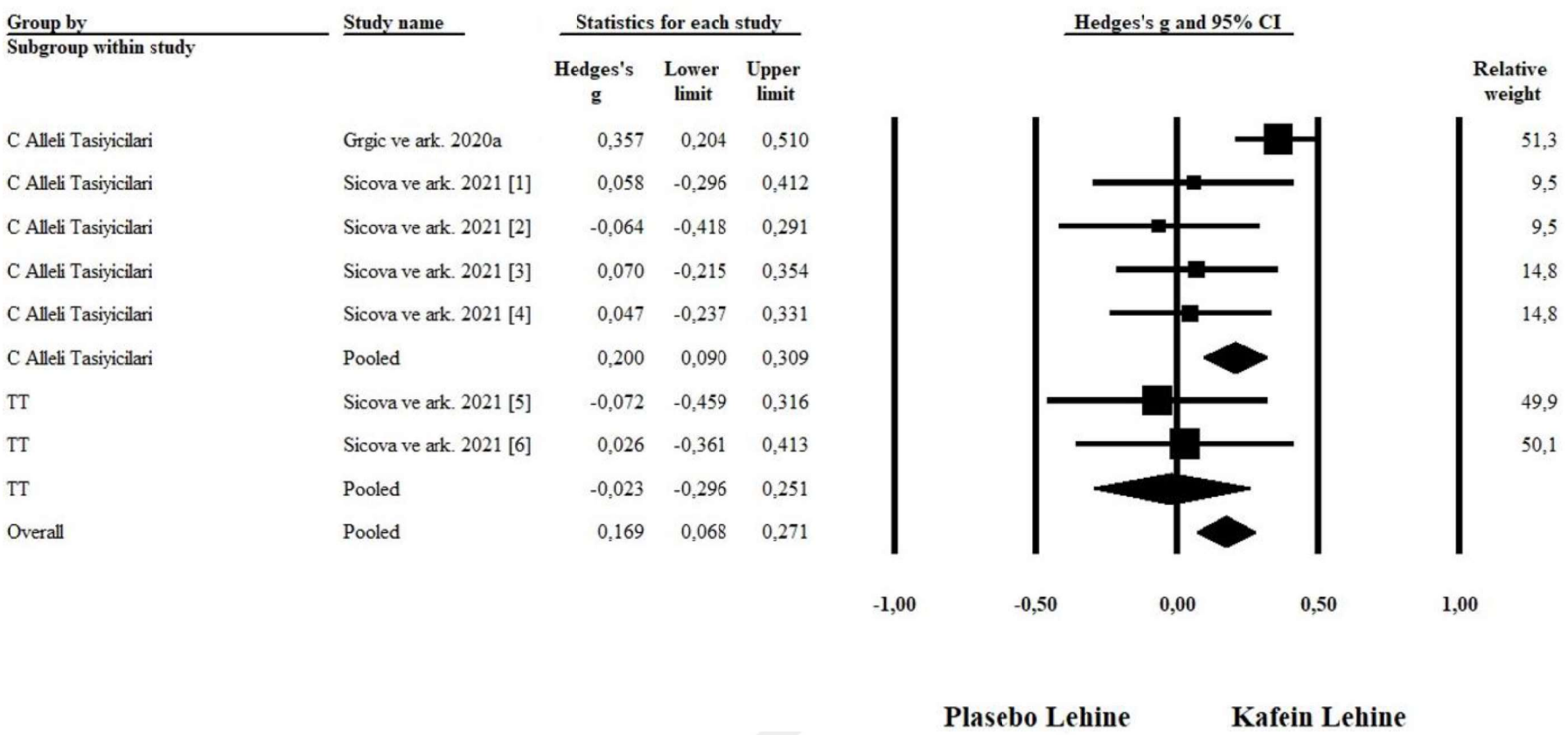
Çizelge 3.9. ADORA2A rs5751876 polimorfizmine göre Wingate ortalama güç çıktısı verilerinin heterojenliğinin değerlendirilmesi.

Q	sd	I^2	p
9,767	6	38,6	0,135

sd: Serbestlik derecesi

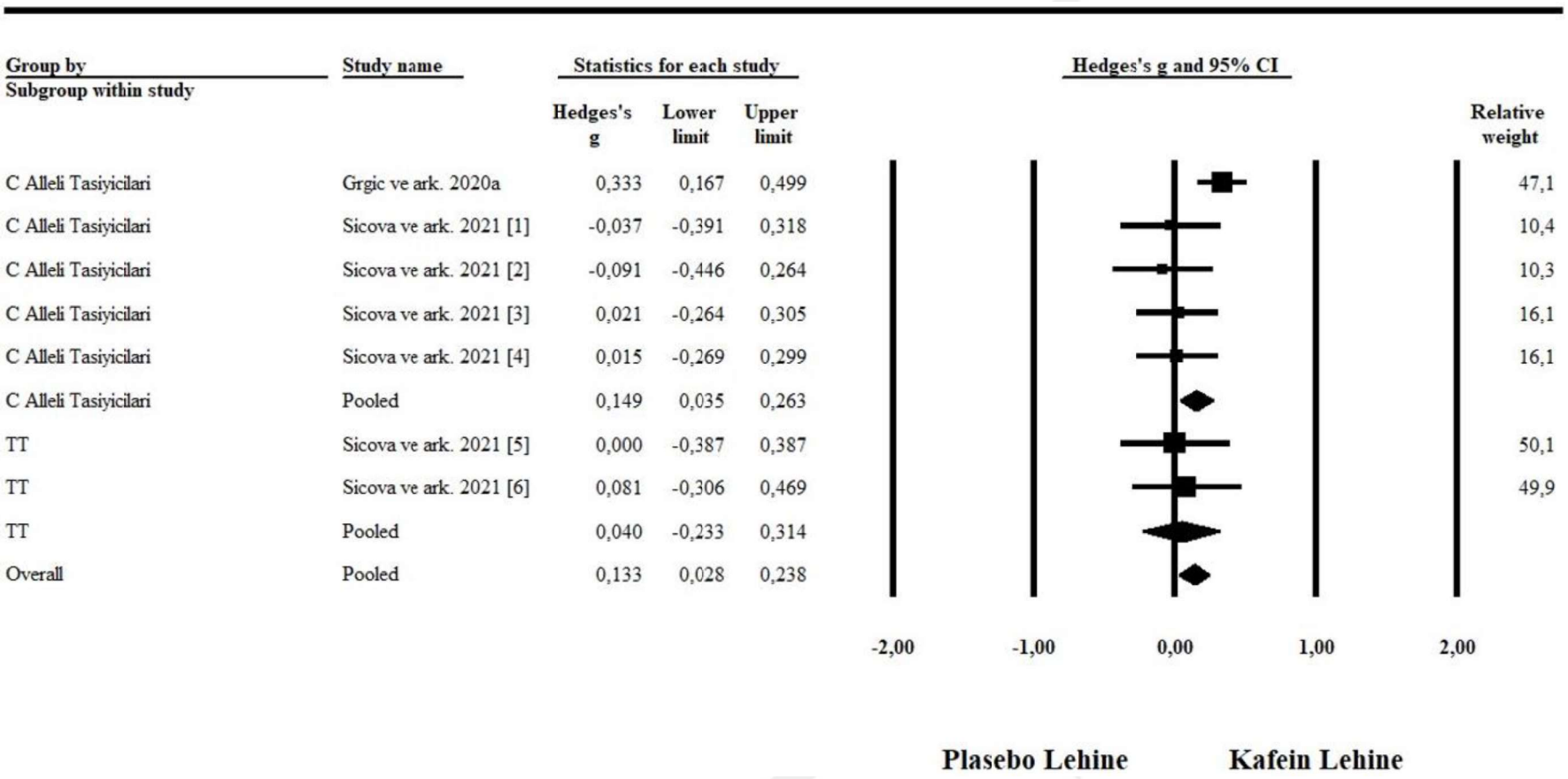
Sabit etki modeline göre yürütülen meta-analizi sonucunda elde edilen etki büyüklükleri Şekil 3.9'da görülmektedir. Ortalama güç çıktısında genel etki büyüklüğü (EB: 0,133, GA: 0,028-0,238) ve C alleli taşıyanlarda hesaplanan alt grup etki büyüklüğü (0,149, GA: 0,035-0,263) kafeinin istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme sağladığını göstermektedir. Zirve güç çıktısında olduğu gibi, ortalama güç çıktısında da yalnızca bir çalışmadan elde edilen veriler bulunmaktadır (Sicova ve ark., 2021).

Wingate zirve ve ortalama güç çıktısını inceleyen çalışmaların yayın yanlılığı test edildiğinde, her iki çıktı için de yayın yanlılığının bulunduğu görülmüştür (p<0,05). Çalışma sayısının az olmasından dolayı, yayın yanlılığının nedenini tespit etmeye yönelik meta regresyon analizi gerçekleştirilememiştir. Huni grafiği Ek-5.E ve Ek-5.F'de görülmektedir.



Şekil 3.8. ADORA2A rs5751876 genotiplerinde kafein takviyesinin plaseboya göre Wingate zirve güç değerlerine etkisine ilişkin orman grafiği.

CI: Confidence interval (Güven aralığı); Lower limit: Alt sınır; Overall: Genel, Pooled: Birleştirilmiş; Relative weight; Göreli ağırlık; Statistics for each study: Her çalışmanın istatisitkleri; Study name: Çalışma adı; Subgroup within study: Çalışma içerisindeki alt grup; Upper limit: Üst sınır. Orman grafiğindeki kareler bireysel çalışmaların etki büyüklüklerini, elmaslar birleştirilmiş etki büyüklerini göstermektedir. Kareler ve elmasların büyüklüğü çalışmaların etki büyüklükleri ile orantılıdır. Sicova ve ark. [1], [3] ve [5]: 2 mg/kg kafein; [2], [4] ve [6]: 4 mg/kg kafein; [1] ve [2]: CC genotipi; [3] ve [4]: CT genotipi.



Şekil 3.9. ADORA2A rs5751876 genotiplerinde kafein takviyesinin plaseboya göre Wingate ortalama güç değerlerine etkisine ilişkin orman grafiği.

CI: Confidence interval (Güven aralığı); Lower limit: Alt sınır; Overall: Genel, Pooled: Birleştirilmiş; Relative weight; Göreli ağırlık; Statistics for each study: Her çalışmanın istatisitkleri; Study name: Çalışma adı; Subgroup within study: Çalışma içerisindeki alt grup; Upper limit: Üst sınır. Orman grafiğindeki kareler bireysel çalışmaların etki büyüklüklerini, elmaslar birleştirilmiş etki büyüklerini göstermektedir. Kareler ve elmasların büyüklüğü çalışmaların etki büyüklükleri ile orantılıdır. Sicova ve ark. [1], [3] ve [5]: 2 mg/kg kafein; [2], [4] ve [6]: 4 mg/kg kafein; [1] ve [2]: CC genotipi; [3] ve [4]: CT genotipi.

3.1. ADORA2A rs5751876 Polimorfizminin Aktif Sıçrama Yüksekliği ile İlişkisi

Kafein takviyesinin ADORA2A genotipleri baz alınarak aktif sıçrama yüksekliğine etkisinin araştırıldığı iki çalışma bulunmaktadır (Grgic ve ark., 2020a; Munoz ve ark., 2020). Bu çalışmalarda 51 katılımcı yer almaktadır. Katılımcıların 45'i (%88,2) C alleli taşırken 6 tanesi (%11,8) TT genotipine sahiptir.

Çalışmaların heterojenliğin test edildiğinde, heterojenlik bulunmadığı görülmüştür. Heterojenlik testi sonuçları Çizelge 3.10'da verilmiştir.

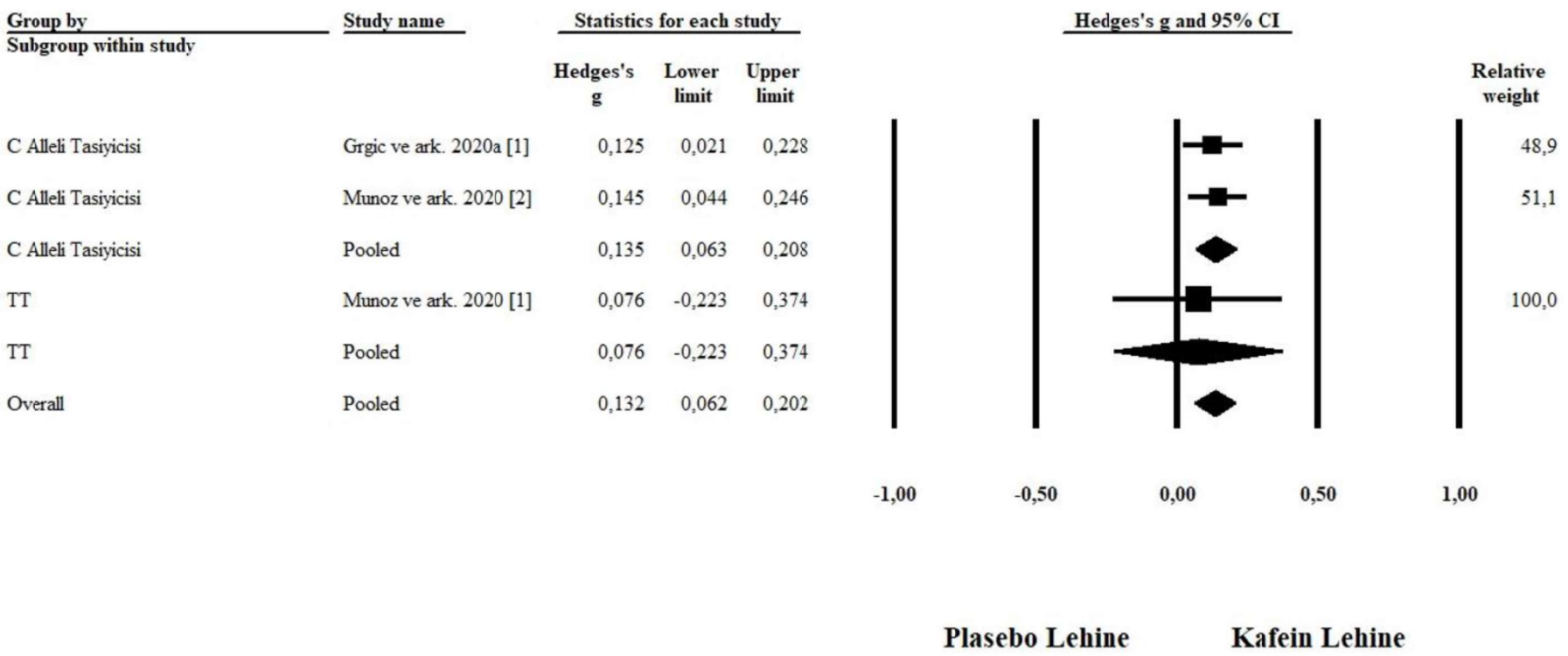
Çizelge 3.10. ADORA2A rs5751876 polimorfizmine göre aktif sıçrama yüksekliği verilerinin heterojenliğinin değerlendirilmesi.

Q	sd	I^2	p
0,221	2	0,0	0,895

sd: Serbestlik derecesi

Aktif sıçrama performansına kafein takviyesinin etkisini gösteren Şekil 3.10'a göre, dahil edilen her iki çalışmada da C alleli taşıyanlarda kafein lehine anlamlı etki görülmektedir ($p<0,05$). Genel etki büyüklüğü 0,132 (GA: 0,062-0,202) olarak bulunmuştur. TT allelinde ise, sadece bir çalışmaya ait veriler bulunmaktadır ve bu çalışma kafeinin sıçrama performansına anlamlı etkisini bulamamıştır (Munoz ve ark., 2020).

Yayın yanlılığının tespiti amacıyla yürütülen Egger ve Begg-Mazumdar testleri sonucunda yayın yanlılığına ilişkin bir bulguya rastlanmamıştır ($p>0,05$). Dahil edilen çalışmaların huni grafiği Ek-5.G'de görülmektedir.



Şekil 3.10. ADORA2A rs5751876 genotiplerinde kafein takviyesinin plaseboya göre aktif sıçrama yüksekliğine etkisine ilişkin orman grafiği.

CI: Confidence interval (Güven aralığı); Lower limit: Alt sınır; Overall: Genel, Pooled: Birleştirilmiş; Relative weight; Göreli ağırlık; Statistics for each study: Her çalışmanın istatisitkleri; Study name: Çalışma adı; Subgroup within study: Çalışma içerisindeki alt grup; Upper limit: Üst sınır. Orman grafiğindeki kareler bireysel çalışmaların etki büyüklüklerini, elmaslar birleştirilmiş etki büyüklerini göstermektedir. Kareler ve elmasların büyüklüğü çalışmaların etki büyüklükleri ile orantılıdır.

3.1. ADORA2A rs5751876 Polimorfizminin Zamana Karşı Egzersiz Performansı ile İlişkisi

Literatür taramasında kafein takviyesinin ADORA2A polimorfizmlerine göre zamana karşı egzersiz süresine etkisini araştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Zamana karşı egzersiz performansında toplam işin değerlendirildiği üç çalışma bulunmuştur. Bu çalışmaların ikisinde (Carswell ve ark., 2020; Glaister ve ark., 2021) meta-analizi için uygun veriler bulunmadığından, verilerin uygun olduğu tek bir çalışma (Loy ve ark., 2015) ile zamana karşı egzersizde gerçekleştirilen toplam işin meta-analizi yürütülememiştir.

4. TARTIŞMA

Egzersiz performansına etkisi açısından kafein metabolizmasında görev alan birçok gen polimorfizmi araştırılmaktadır. Sicova ve ark. (2021) ADRA2β, ADRβ2, COMT, CYP1A1, DRD2, SLC6A4 gibi genlerdeki tek nükleotid polimorfizmlerinin etkisini araştırırken, Guest ve ark. (2022) HTR2A gen polimorfizmlerini incelemiştir. Ancak literatürde bu konu bağlamında en sık olarak araştırılan gen polimorfizmlerinin başında CYP1A2 rs762551, sonrasında ise, ADORA2A rs5751876 gelmektedir. Bu sistematik derleme ve meta-analizi çalışmasında da kafeinin aerobik ve anaerobik performansa etkisi CYP1A2 rs762551 ve ADORA2A rs5751876 polimorfizmleri bazında incelenmiştir.

Sonuçlar genel olarak değerlendirildiğinde, CYP1A2 polimorfizmlerine göre AA genotipine sahip bireylerde yani kafein metabolizması hızlı olduğunda, kafein takviyesinin plasebo grubuna kıyasla egzersiz performansında anlamlı bir etki sağladığı görülmektedir Kafein takviyesi ile CYP1A2 AA genotipinde Wingate zirve güç çıktısı (Şekil 3.4), aktif sıçrama yüksekliği (Şekil 3.6) ve zamana karşı egzersiz performansı (Çizelge 3.7) artmıştır. Ancak AA genotipinde görülen bazı olumlu etkiler C alleli taşıyanlarda gözlemlenememiştir (Şekil 3.4, Şekil 3.7). Bu durumun AA homozigotunun kafeini hızlı metabolize etmesine bağlı olarak paraksantin ve teofilin düzeyinin artması sonucunda görülüyor olabileceği ileri sürülmektedir. Paraksantin ve teofilinin adenozin reseptörüne bağlanma afinitesi kafeinden daha yüksektir (Daly ve ark., 1983). ADORA2A polimorfizmlerine göre değerlendirildiğinde ise, C alleli taşıyanlarda kafeinin olumlu etkisi görülmüştür (Şekil 3.8-Şekil 3.10) ADORA2A TT genotipinin değerlendirilmesi çalışma sayısındaki yetersizlik nedeniyle mümkün olmamıştır. Tüm bunlara bağlı olarak, kafein metabolizmasında etkili olan genlerde görülen bazı tek nükleotid polimorfizmlerinin egzersiz performansında görülen etkiyi etkileyebilecek bir faktör olduğu ileri sürülmektedir.

Kafeinin ergojenik etkisinde gen polimorfizmlerinin rolü son yıllarda artmış ve birçok farklı performans parametresi açısından incelenmiştir. Carswell ve ark'ın

(2020) çalışmasında kafeinin bilişsel performansa etkisinin CYP1A2 polimorfizminin AA genotipinde C alleli taşıyanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür ancak dayanıklılık performansında genotiplere göre farklılık bulunmamıştır. ADORA2A polimorfizmine göre de bilişsel performansın değişmediği görülmüştür (Carswell ve ark., 2020). Bir başka çalışmada, sakız formunda verilen 300 mg kafein bisiklet performansını C alleli taşıyanlarda arttırırken AA homozigotu genotipinde aynı etki görülmemiştir (AlGrain ve ark., 2014). Pataky ve ark. (2016) kafein takviyesinin ve ağız çalkalamasının etkisini araştırdıkları çalışmalarında kafein takviyesi vermeden önce plasebo (su) ile ağız çalkalama uygulamışlardır. Bu durumun takviyeye verilen yanıtı etkilemiş olabileceği düşünüldüğünden yapılan meta analizi çalışmasına dahil edilmemiştir. Ancak bu çalışmada da AA ve AC genotipinin Wingate ortalama güç çıktısının kafein kapsülü + kafein çalkalamasından olumlu etkilendiği, tek başına kapsül verildiğinde ise sadece AC genotipinde performansın arttığı görülmüştür (Pataky ve ark., 2016). Rahimi ve ark. (2023) tarafından yürütülen çalışmada 6 mg/kg kafein takviye yapıldığında, ADORA2A TT genotipinde C alleli taşıyıcılarına kıyasla egzersize bağlı inflamatuvar yanıtların daha az olduğu görülmüştür. ADORA2A gen polimorfizminin direnç egzersizine yanıt olarak kafeinin antiinflamatuvar etkisi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Rahimi ve ark., 2023). Elit basketbolcularda yapılan bir çalışmada kafeinin yön değiştirme ve ivmelenme testinde (Change of Direction and Acceleration Test-CODAT) her iki CYP1A2 genotipinde de sprint zamanını etkilemediği ancak simüle basketbol maçında performansı arttırdığı görülmüştür. Takviyeyi takip eden 24 saat içerisinde ise, AA homozigotunda uykusuzluğa yatkınlık görülürken C alleli taşıyanlarda böyle bir etki görülmemiştir (Puente ve ark., 2018). Direnç antrenmanı yapan bireylerde yürütülen bir çalışmada gerçekleştirilen direnç egzersizi toplam hacmi kafein alımı sonrasında AA genotipinde C alleli taşıyanlara göre daha fazla artmıştır (Rahimi, 2019). Loy ve ark. (2014) 10 dakika zamana karşı bisiklet egzersizinde toplam işin TT genotipinde arttığını ancak C alleli taşıyanlarda değişiklik olmadığını bulmuştur (Loy ve ark., 2014). Glaister ve ark. (2021) ise, 5 mg/kg kafeinin zamana karşı egzersiz performansını iyileştirdiği ve algılanan zorluk derecesini düşürdüğü ancak CYP1A2 genotipleri arasında fark olmadığını belirtmiştir (Glaister ve ark., 2021).

Tam metni olmadığı için sistematik derleme ve meta-analizine dahil edilemeyen bildirilere bakıldığında da antrene futbolcularda 3 mg/kg kafein takviyesinin sprint performansını arttırdığı ancak genotipe göre bu durumun değişmediği görülmüştür (Kingsley ve ark., 2017). Smith ve ark.'ın (2019) 10 katılımcıda yürüttüğü çalışmasında ise, kafein takviyesinin Wingate zirve ve ortalama güç çıktılarında istatistiksel bir fark yaratmadığı ve genotipler arasında fark olmadığı görülmüştür. Ancak özellikle ortalama güç çıktısında kafein grubunun tamamında görülen değişimin yüksek olması nedeniyle, istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamasının örneklem büyüklüğünün düşüklüğünden dolayı olabileceği belirtilmiştir (Smith ve ark., 2019). Çeşitli sebepler ile sistematik derleme ve meta analizi çalışmasına dahil edilemeyen çalışmalara bakıldığında da bazı çalışmaların genotipler arasında fark bulamadığı ancak fark görülen çalışmalarda da meta-analizi sonuçlarına benzer olarak CYP1A2 AA genotipinin C alleli taşıyanlara göre ergojenik etkiden daha fazla yararlanabildiği görülmektedir (Şekil 3.4, Şekil 3.7).

Literatürde genotiplerin etkisini adölesanlarda inceleyen birkaç çalışma da bulunmaktadır. Buna göre 100 adölesanda yapılan bir çalışmada kafeinin ergojenik etkisinin CYP1A2 genotiplerine göre değişmediği görülmüştür (Spineli ve ark., 2020). Adölesanlarda yürütülen bir diğer çalışmada ise, 99 katılımcıda 6 mg/kg kafein takviyesi el kavrama gücü, aktif sıçrama yüksekliği ve squat sıçrama yüksekliği gibi parametreleri iyileştirmiştir. Ancak ADORA2A gen polimorfizmleri tek başına değerlendirildiğinde de CYP1A2 ile kombine edilerek değerlendirildiğinde de ergojenik etkide etkili olmamıştır (Dos Santos ve ark., 2023).

Bu meta-analizinin esas amacı kafeinin ergojenik etkisinde tek nükleotid polimorfizmlerinin rolünü incelemek olduğundan, yayınlar taranırken sadece gen analizi bulunan çalışmalar dahil edilmiştir. Bu nedenle genotipten bağımsız olarak hesaplanan genel etki büyüklükleri literatürdeki tüm çalışmaları kapsamamaktadır. Literatürde bulunan diğer meta-analizi çalışmaları bu konuda daha iyi bir bakış açısı sağlayacaktır. Örneğin kafeinin Wingate anaerobik güç performansına etkisi ile ilgili analizde, CYP1A2 genotiplerini veren çalışmalardan elde edilen genel etki büyüklüğü istatistiksel olarak anlamlı değilken, Grgic (2017) 16 çalışmayı kapsayan meta-

analizinde etki büyüklüğü küçük de olsa Wingate zirve ve ortalama güç çıktısının anlamlı olarak arttığını bulmuştur (sırasıyla 0,27 ve 0,18) (Grgic, 2018). Benzer şekilde, dayanıklılık performansı ile ilgili bir meta-analizinde de 21 çalışma dahil edilerek kafeinin tükenme zamanını uzattığı ve zamana karşı egzersiz süresini azalttığı görülmüştür (Wang ve ark., 2022). Başka meta-analizi çalışmalarında da 40'ın üzerinde çalışma incelenerek kafeinin zamana karşı egzersiz performansını arttırdığı ortaya konmuştur (Shen ve ark., 2019; Southward ve ark., 2018). Bu çalışmada ise, zamana karşı egzersiz süresinin genel etki büyüklüğü anlamlı bulunmamıştır. Bu nedenle bu sistematik derleme ve meta-analizi çalışmasında elde edilen etki büyüklükleri genotipler bazında düşünülmelidir.

Sigara kullanmayan, kafein alımı olan, sağlıklı, genç bireylerde, CYP1A2 aktivitesindeki birey içi varyasyonlar, cinsiyetten, kadınlarda oral kontraseptif kullanımından ve CYP1A2 uyarılma durumundan bağımsız olarak, genellikle %30'un altındadır. Cinsiyete, sigara kullanımına ve yaşa göre tabakalandırma yapıldığında da bu değer genellikle değişmemektedir (Tian ve ark., 2019). Kafein metabolizmasındaki cinsiyet kaynaklı farklılıklar incelendiğinde, bazı çalışmalarda CYP1A2 enzim aktivitesinin erkeklerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Bock ve ark., 1994; Rasmussen ve ark., 2002). Oral kontraseptif kullanımının enzim aktivitesini inhibe etmesinin de cinsiyetler arasındaki farklılıkların sebeplerinden biri olabileceği ileri sürülmektedir (Tornio & Backman, 2018). Literatürde ergojenik desteklerin egzersiz performansına etkisinin genellikle erkek katılımcılar üzerinden değerlendirildiği görülmektedir. Bu sistematik derleme ve meta-analizi çalışmasında da 11 çalışmanın sadece ikisinde kadın katılımcılar yer almaktadır (Çizelge 3.1). Literatürdeki bu eğilimin kadınlarda menstrual döngünün ve hormonal değişikliklerin çalışma sonuçlarını etkileyebileceği düşüncesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ancak bu durum ergojenik destekler ile yapılan çalışmaların tüm sporculara genellenebilmesini ve kadınlarda görülen etkilerin açıklanmasını engellemektedir. Skinner ve ark. (2019) tarafından yapılan araştırmada kafeinin kadınlarda da erkekler ile aynı etkiyi sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, dahil edilen iki çalışmada da kadınların menstrual fazları raporlanmakla birlikte, çalışmalar kafein takviyesinin ergojenik etkisinin menstrual fazlar arasında farklılık göstermediğini ileri sürmektedir (Lara ve ark., 2020; Romero-

Moraleda ve ark., 2019). Bu çalışmada da cinsiyet uygunluk kriteri olarak belirlenmemiş ve tüm çalışmalar dahil edilmiştir ancak kadın katılımcıların oranı tüm katılımcıların içerisinde çok düşük kalmıştır. Bu nedenle genotip farklılıklarında cinsiyetin rolünün analiz edilmesi mümkün olmamıştır.

Sigara kullanımı, CYP1A2 aktivitesini etkileyen önemli faktörlerden biridir (Ma & Lu, 2007). Türk popülasyonunda yapılan bir çalışmada, CYP1A2 enzim aktivitesinde görülen farklılıkların en büyük kaynağının sigara kullanımı olduğu görülmüştür (Gunes ve ark., 2009). Katılımcıların özelliklerine bakıldığında, dört çalışmadaki katılımcılar sigara kullanmamaktadır (Çizelge 3.1). Ancak geriye kalan çalışmalar sigara kullanımı ile ilgili bir bilgi sunmamaktadır. Sigara kullanımı CYP1A2 enzim aktivitesini arttıracağından, bu önemli faktörün tüm çalışmalarda kontrol altında tutulmamış olmasının sonuçları etkilemiş olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Collomp ve ark. (1992) yüzücülerde yaptıkları çalışmada kafein takviyesinin antrene olan ve olmayan bireyler arasında bazı farklılıklar gösterebileceğini ileri sürmüştür (Collomp, Ahmaidi, Chatard, Audran, & Préfaut, 1992). Warren ve ark.'ın (2010) meta-analizinde ise, kas gücündeki kafein takviyesine bağlı değişim bireylerin antrenman düzeylerinden etkilenmez iken, kafein takviyesinin kas dayanıklılığını antrene olmayan bireylerde daha fazla arttırdığı görülmüştür (Warren ve ark., 2010). Bununla birlikte, bu çalışmaya dahil edilen bütün yayınlarda, katılımcılar antrene bireylerden oluştuğundan antrenman düzeyi çalışmalar arasında bir heterojenlik yaratmamaktadır. Katılımcıların bazıları rekreasyonel olarak sporla ilgilenirken, bazıları 1. ligde oynayan profesyonel sporculardır. Katılımcıların antrenman düzeyi ile ilgili genel bir fikir vermesi amacıyla çalışmalardan katılımcıların VO_{2maks} verileri de tanımlayıcı bilgi olarak çekilmiştir. Yedi çalışmada VO_{2maks} raporlanmamış olsa da verilerin olduğu çalışmalarda düzeylerin benzer olduğu görülebilmektedir (Çizelge 3.1).

Bireylerin kafein tüketim alışkanlıkları ile kafeinin ergojenik etkisi arasındaki ilişkiye yönelik çalışmalar farklı sonuçlar vermektedir. Bazı çalışmalar kafein tüketim

alışkanlığının kafeine yanıtı değiştirmediğini göstermektedir (Dodd ve ark., 1991; Goncalves ve ark., 2017; Jordan ve ark., 2012). Bazı çalışmalar ise, kafein tüketenler ile tüketmeyenler arasında, görülen etkinin farklılaştığını ileri sürmektedir (Bell & McLellan, 2002). Düzenli kafein tüketiminin ergojenik etkiyi azaltma ihtimali bulunmakla birlikte, alınan dozun arttırılması ile bu durumun ortadan kaldırılması mümkün olabilmektedir. Ergojenik etkinin arttırılması için düzenli kafein alımı olan bireylerin müsabaka öncesinde kafein alımını kesmesi, düşünülenin aksine yoksunluk semptomlarına neden olabileceğinden önerilmemektedir (Pickering & Kiely, 2019). Genotipler açısından bakıldığında ise, Cornelis ve ark.'ın (2007) çalışmasında, ADORA2A genotipine göre alınan kafein miktarı farklılık gösterirken, CYP1A2 genotiplerinde böyle bir fark görülmemektedir (Cornelis ve ark., 2007). Denden ve ark. (2016) yapılan çalışmada ise, CYP1A2 AA genotipi, AC veya CC genotiplerine kıyasla daha fazla kahve tüketme olasılığında %13'lük bir artışa sahiptir (Denden ve ark., 2016). Bu sistematik derleme ve meta-analizi çalışmasına dahil edilen çalışmalarda katılımcılar genellikle düşük kafein alımı olan bireylerden seçilmiştir. Bu durum kafein tüketme alışkanlığının sonuçları etkileme olasılığını düşürmekte ve analizlerin heterojenliğini azaltmaktadır.

Egzersiz performansını değerlendiren çalışmalarda, grupların ana ölçümlerine geçilmeden önce bir familarizasyonun düzenlenmesi sonuçlarda öğrenme etkisinin görülmesi riskini azaltmaktadır. Özellikle katılımcıların aşina olmadığı testler yürütülüyorsa (örneğin, bisiklet geçmişi olmayan bireylerde Wingate anaerobik güç testi) iki sonuç arasında öğrenme etkisine bağlı olarak sapmalar görülebileceği düşünülmektedir. Bazı egzersiz testlerinde öğrenme etkisinin görülmediğine ilişkin kanıtlar bulunmakla birlikte (Jeukendrup ve ark., 1996), familarizasyon çalışmasının yapılmış olması çalışmaya güçlü bir yön katacaktır. Bu sistematik derleme ve meta-analizi çalışmasına dahil edilen 11 çalışmanın yedisinde familarizasyon oturumu gerçekleştirilmiştir (Giersch ve ark., 2018; Grgic ve ark., 2020a; Grgic ve ark., 2020b; Minaei ve ark., 2022; Munoz ve ark., 2020; Salinero ve ark., 2017; Southward, 2016). Çalışmaların yarısından fazlasında öğrenme etkisinin ortadan kaldırılmış olması sonuçların doğruluğunu arttırmaktadır.

Bu çalışmada yürütülen meta-analizilerden elde edilen, istatistiksel olarak anlamlı etki büyüklüklerinin genellikle küçük etkilere sahip olduğu görülmüştür. Bu durumun egzersiz performansına etki eden birçok faktör olmasından kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Bununla beraber, meta-analizi sonucunda elde edilen etki büyüklükleri çok yüksek olmasa da Olimpiyatlar gibi üst düzey yarışlarda performanstaki çok az miktardaki iyileştirmeler bile sıralamanın değişmesini sağlayabilmektedir. Tokyo 2020 Yaz Olimpiyatlarında 1500 m atletizm müsabakasında altın ve gümüş madalya arasındaki fark kadınlarda 1 saniye 39 santisaniye, erkeklerde 69 santisaniyedir (*Tokyo 2020 Athletics Results*, 2023). Bu nedenle kafein gibi egzersiz performansını geliştirmeye yardımcı olduğu bilinen ve müsabakalarda kullanılması yasal olan ergojenik destekler sporcular açısından oldukça önem taşımaktadır.

ADORA2A ile ilgili çalışmaların meta-analizinden elde edilen veriler değerlendirilirken çalışma sayısının azlığı göz önünde bulundurulmalıdır (Çizelge 3.1). Bu durum meta-analizinde yayın yanlılığının görülmesine de neden olmuştur. ADORA2A gen polimorfizmlerinin etkisini ortaya koyabilmek için daha fazla çalışmanın dahil edilmesi gerekmektedir.

Meta-analizi çalışmalarından elde edilen sonuçların kalitesi analize dahil edilen çalışmaların kalitesine bağlıdır (Lee, 2018). Çalışmaların kalitesinin objektif bir şekilde incelenebilmesi amacıyla çalışmalar randomize kontrollü çalışmaları birçok farklı açıdan ele alan PEDro ölçeği ile değerlendirilmiştir. PEDro ölçeğinin puanlamaya katılmayan ilk maddesi çalışmanın dış geçerliği yani sonuçların evrene genellenebilirliği ile ilgilidir (Maher ve ark., 2003). Diğer maddeler ise, iç geçerliği veya istatistiksel geçerliği değerlendirmektedir. PEDro ölçeği meta-analizi sonuçlarını etkileyebilecek yanlılık türlerinin değerlendirilebilmesini sağlamaktadır. Randomizasyon ile ilgili maddeler seçim yanlılığı hakkında fikir verirken, körleme ile ilgili maddeler değerlendirme yanlılığını incelemektedir. Analize dahil edilen çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde yayınların kalitesinin yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum dahil edilme kriterlerine çalışma tasarımı ile ilgili bir kriter eklenmesinin sonucudur. Bu sistematik derleme ve meta-analizi çalışmasında

araştırılan etkinin olabildiğince doğru kestirilebilmesi için çalışmaların randomize kontrollü çalışmalar olması dahil edilme kriteri olarak belirlenmiştir. Randomize kontrollü çalışmalar, maliyetli ve zaman alıcı olsalar da diğer çalışma tasarımlarının doğasında yer alan yanlılığın çoğunu ortadan kaldırdığı için nedensel ilişkilerin incelenmesinde altın standart kabul edilmektedir ve kanıt hiyerarşisinde birincil çalışmalar arasında en üstte yer almaktadır. Randomize kontrollü çalışmalarda nedenselliğin doğru bir şekilde tespit edilebilmesi için gruplara ayırmanın gizli bir şekilde yürütülmesi, uygun olduğunda körlemenin yapılması gibi yaklaşımlar önerilmektedir (Hariton & Locascio, 2018).

Randomize kontrollü çalışmalar, paralel çalışmalar ve çapraz çalışmalar olarak iki farklı standartta yürütülebilmektedir (Spieth ve ark., 2016). Çapraz tasarımlı çalışmalar, her katılımcının kendisinin kontrolünü sağlamasıyla katılımcılar arası varyasyonun önemli ölçüde azaltılması, buna bağlı olarak aynı etkinin elde edilmesi için daha az katılımcı gerekmesi ve her katılımcı her müdahaleyi aldığı için en iyi müdahalenin bireysel olarak belirlenebilmesi gibi sebeplerle paralel gruplu çalışmalara göre daha avantajlıdır (Higgins, Eldridge, ve ark., 2022). Bu araştırmaya dahil edilen araştırmaların tamamı çapraz tasarımlı randomize kontrollü çalışmalardan oluşmaktadır (Çizelge 3.2).

Çapraz tasarımlı çalışmalar müdahale etkisinin geçici olduğu durumlar için uygun olan çalışmalardır. Çapraz tasarımlı çalışmalar, meta-analizine dahil edilirken bu tasarımın incelenen müdahale için uygun bir yöntem olup olmadığı değerlendirilmelidir. Plasebo ve müdahale grupları arasında aktarım olasılığı olmaması için boşaltma döneminin yeterli uzunlukta olması gerekmektedir. Ayrıca çapraz tasarımlı çalışmalarda katılımcıların çalışmayı bırakma riski bulunduğundan, bu durum problem yaratabilmektedir (Higgins, Eldridge, ve ark., 2022). Kafein yarılanma ömrünün görece kısa olması ve ergojenik etkisini akut dönemde gösterip kronik bir etki yaratmamasıyla çapraz tasarımların kullanılması uygun olan bir takviyedir. Ayrıca dahil edilen çalışmalarda plasebo ve müdahale grubunun egzersiz testleri arasında yeterli zamanın bırakıldığı görülmektedir. Çapraz tasarımlı randomize kontrollü çalışmaların avantajları da göz önüne alındığında meta-analizine dahil

edilmeleri noktasında bir sorun teşkil etmediği düşünülmüştür. Çalışmaların yöntemleri incelendiğinde de çalışmayı bırakan katılımcıların oranının kabul edilebilir düzeyde olduğu görülmüştür. PEDro ölçeği de bu durumu değerlendiren bir kriter içermektedir (Madde 8).

Literatürdeki bir boşluğu dolduran bu araştırmanın güçlü yanlarına ek olarak bazı kısıtlılıkları da bulunmaktadır. Literatür taramasında bir dil kısıtlılığı getirilmiş olması ve İngilizce ve Türkçe dışındaki araştırmaların değerlendirilememiş olması bu kısıtlılıklardan biridir.

Gri literatürde bulunan yayınların gözden geçirilmesi amacıyla tez çalışmalarına ilişkin veri tabanları dahil edilmiştir. Ek olarak, bildiri kitapları veri tabanlarında indekslenen bazı kongre ve sempozyumlar da taramaya dahil olmuştur. Ancak indekslenmeyen bildiriler ve taramada ulaşılan fakat tam metni bulunmayan bildiriler bu sistematik derleme ve meta-analizi çalışmasına dahil edilememiştir. Ayrıca, dahil edilme kriterlerine uyan bazı çalışmalarda bulunan gruplar veya alt gruplar gerekli veriler raporlanmadığından ulaşılmasına rağmen dahil edilememiştir. Veriler araştırmacılar ile iletişime geçilerek elde edilmeye çalışılmış ancak tamamlanamamıştır. Grafik gibi görsel şekillerde sunulan bulgular da verilerde sapmalara neden olabileceği düşünülerek görsel üzerinden sayısallaştırılmamıştır. Literatürde bulunan veya bulunabilecek tüm sonuçların dahil edilememiş olması da bu çalışmanın kısıtlılıkları arasında değerlendirilebilmektedir. Çalışmalar ile ilgili daha ayrıntılı bilgi vermek amacıyla kullanılan katılımcıların veya çalışmanın bazı karakteristik özelliklerinin (örneğin, katılımcıların sigara içme durumu, egzersiz protokolü öncesi açlık durumu) sunulmamış olması da yayınlara bağlı olarak ortaya çıkan bir kısıtlılıktır.

İstatistiksel açıdan bakıldığında ise, çapraz tasarımlarda her çift kendi kontrolünü oluşturduğu için hata azaldığından ve istatistiksel güç arttığından avantaj sağlamaktadır. Eşleştirilmiş gruplarda etkinin büyüklüğü kafein ve plasebo grupları arasındaki korelasyona bağlıdır. Korelasyonun artması varyansı düşürerek duyarlılığı arttırmaktadır (Borenstein ve ark., 2009a). Ancak çalışmalarda korelasyon katsayıları

raporlanmadığından analizler sırasında gerçek korelasyon değeri yerine korelasyon katsayısı olarak 0,5 kullanılmıştır. Meta-analizine çapraz tasarımlı çalışmaların dahil edilmesi çalışmanın güçlü yanlarından birini oluştururken gerçek değerlerin kullanılmamış olması da bu çalışmanın kısıtlılığı olarak düşünülebilir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Bu sistematik derleme ve meta-analizi çalışmasına 2012-2022 yılları arasında yayınlanmış olan 11 yayın dahil edilmiştir.
- Wingate anaerobik güç testi (5 çalışma) 178 katılımcı, aktif sıçrama testi (4 çalışma) 170 katılımcı, zamana karşı egzersiz performansı testi (4 çalışma) 170 katılımcı ile yürütülmüştür.
- Katılımcıların büyük çoğunluğu erkeklerden oluşmaktadır. Kadın katılımcı sayısı 22'dir.
- Katılımcılar rekreasyonel veya profesyonel düzeyde antrene olan bireylerden oluşmaktadır.
- Kafein takviyesi CYP1A2 rs762551 polimorfizmine göre AA genotipine sahip olanlarda Wingate zirve güç çıktısı, aktif sıçrama yüksekliği ve zamana karşı egzersiz performansı süresinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler sağlamıştır.
- Kafein takviyesi CYP1A2 rs762551 polimorfizmine göre C alleli taşıyanlarda aktif sıçrama yüksekliğinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış sağlamıştır.
- Kafein ADORA2A rs5751876 polimorfizmine göre C alleli taşıyanlarda Wingate zirve güç çıktısı, Wingate ortalama güç çıktısı ve aktif sıçrama yüksekliği açısından istatistiksel olarak anlamlı etki göstermiştir.
- Çalışma sayısının yetersiz olması nedeniyle ADORA2A polimorfizmine göre TT genotipinde olan bireylerde kafeinin egzersiz performansı etkisi incelenememiştir.
- Meta-analizi sonucunda anlamlı bulunan etki büyüklükleri -1,602 ile 0,123 arasında değişmektedir. En büyük etki büyüklüğü CYP1A2 AA genotipinde zamana karşı egzersiz performansı süresinde görülürken en küçük etki büyüklüğü CYP1A2 C alleli taşıyanlarda aktif sıçrama yüksekliğinde görülmüştür.

Yürütülen meta-analizi çalışması sonucunda geliştirilen öneriler sporcularda kafein kullanımına yönelik öneriler ve ileride yürütülecek olan çalışmalara yönelik

öneriler olarak sınıflandırılmıştır. Sporcularda kafein kullanımına yönelik öneriler aşağıda maddeler halinde sıralanmıştır.

- Kafein etkinliği bilimsel birçok çalışma ile kanıtlanmış bir ergojenik destek olsa da ergojenik etkisi sporcular arasında bireysel farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle, tüm ergojenik desteklerde olması gerektiği gibi, kafein takviyesi de sporcu özelinde değerlendirilmelidir.
- Sporcunun genotipinin bilinmesi, uygulanacak olan takviye protokolünün belirlenmesi ve kafeinin efektif bir şekilde kullanılabilmesi açısından fayda sağlayacaktır.
- Sporcunun genotip analizinin yapılması mümkün değilse, müsabaka dönemleri dışında sporcunun kafein dozunun veya verilme zamanının farklı olduğu kafein uygulamalarına verdiği yanıtlar incelenerek genotipi kestirilmeye çalışılmalıdır.
- Kafeini yavaş metabolize eden sporcularda egzersiz öncesinde daha uzun zaman bırakılması veya dozun arttırılması, kafeine bağlı uyku problemi görülen sporcularda kafein dozunun azaltılması ve uyku kalitesi de göz önünde bulundurularak durumun değerlendirilmesi, kafein alımına bağlı anksiyete gibi yan etkiler görülen sporcularda dozun azaltılması fayda sağlayabilecek önerilerdir. Bu durumların görülmediği sporcularda ise, ISSN gibi otoritelerin rehberlerinde bulunan standart öneriler takip edilebilir.

İleride yürütülecek olan çalışmalara yönelik öneriler ise aşağıda görülmektedir.

- Çalışmaların genotip analizini genellikle katılımcılar dahil edildikten sonra yapmış olması, genotip dağılımlarının dengeli olmamasına yol açmıştır. Bu durum toplumdaki genotip dağılımının eşit olmamasının bir sonucu olmakla beraber, kafein ve plasebo grupları arasındaki farkın net bir şekilde ortaya konabilmesi açısından grupların benzer sayılardan oluşması istatistiksel olarak daha uygun olacaktır. Sonraki çalışmaların katılımcıları dahil ederken genotip analizini de göz önünde bulundurması önerilmektedir.
- Sporcularda kafeinin performansa etkisi ile genotip ilişkisini inceleyen çalışmaların çoğunluğunun erkek sporcularda yürütüldüğü görülmektedir.

Literatürde kafeinin ergojenik etkisinin cinsiyetler arasında farklılık göstermediğini saptayan çalışmalar bulunmaktadır. Ancak genotip çalışmalarının tüm sporculara genellenebilmesi adına çalışmalar planlanırken kadın sporcuların da dahil edilmesi önerilmektedir.

- Çalışmaların müsabaka koşullarına yakın şartlar altında (müsabaka öncesi son öğün, müsabaka zamanı vb.) gerçekleştirilmesi çalışmaların bulgularının sahaya uygulanabilirliği açısından fayda sağlayacaktır.
- Çalışmalarda genellikle katılımcıların kafein alımının düşük olması tercih edilmiştir. Ancak özellikle genotiplere bağlı olarak kafein alımı da değişebileceğinden, çalışmaların kafein alımı yüksek olan sporcularda da tekrarlanması ve etkinin bu kişiler için de belirlenmesi iyi olacaktır.
- Çalışmalar raporlanırken ulaşılan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile, tanımlayıcı istatistikler ve test istatistiklerinin paylaşılması ileride yürütülecek olan meta-analizi çalışmaları için doğru veri sağlayacak ve anlamlı olmayan sonuçların da dahil edilebilmesiyle yayın yanlılığını da azaltacaktır.

ÖZET

Kafein Takviyesinin Egzersiz Performansına Etkisinde Genetik Polimorfizmlerin Rolü: Sistematik Derleme ve Meta-Analizi

Egzersiz performansına katkı sağladığı birçok araştırma ile gösterilmiş olan kafein, bireyler arasında farklı etkiler gösterebilmektedir. Bu duruma sebep olan bireysel faktörlerden biri de bazı genlerdeki tek nükleotid polimorfizmleridir. Bu sistematik derleme ve meta-analizi çalışmasının amacı kafeinin aerobik ve anaerobik performansa etkisinin CYP1A2 rs762551 ve ADORA2A rs5751876 gen polimorfizmlerine göre farklılık gösterme durumunun incelenmesidir. Bu çalışmaya randomize, plasebo kontrollü, 18 yaş ve üzerindeki bireylerde yapılmış, egzersizden 30-60 dakika önce, 2-6 mg/kg kafein takviyesi yapılan, kafeinin kapsül, tablet, toz vb. bir formda verildiği, Wingate anaerobik güç performansı, aktif sıçrama performansı veya zamana karşı egzersiz performansının test edildiği, katılımcıların CYP1A2 rs762551 veya ADORA2A rs5751876 polimorfizmlerinin analiz edildiği, İngilizce veya Türkçe dilindeki yayınlar dahil edilmiştir. Kafeinin ergojenik etkisi olan başka bir maddeyle verildiği ve sakız, jel gibi bir formda veya kahve içerisinde verildiği çalışmalar hariç tutulmuştur. Araştırmaya sekiz veri tabanı dahil edilmiştir. Pubmed/MEDLINE, Scopus, Web of Science ve ERIC veri tabanı 10 Haziran 2023 tarihinde, SPORTDiscus, Academic Search Ultimate, ProQuest Dissertations & Theses Global ve Open Dissertations 11 Haziran 2023 tarihinde taranmıştır. Veri tabanlarının son kontrolü 10 Eylül 2023 tarihinde gerçekleştirilmiştir. Ayrıca dahil edilen yayınların referans listeleri, dahil edilen yayınlara atıf yapılan yayınlar, konu ile ilişkili derlemelerin referans listeleri ve ilgili olabilecek akademik dergiler elle taranarak ek yayınlar elde edilmiştir. Dahil edilen yayınların kalitesi PEDro ölçeği ile değerlendirilmiştir. Araştırmaya 11 yayın dahil edilmiştir. Dahil edilen yayınların kafein dozu dördünde 6 mg/kg, dördünde 3 mg/kg, üçünde ise 2 ve 4 mg/kg'dır ve çoğunda kafein egzersizden 60 dakika önce verilmiştir. Çalışmaların beşi Wingate anaerobik güç performansını (n = 178), dördü aktif sıçrama performansını (n = 170), dördü zamana karşı egzersiz performansını (n = 170) değerlendirmektedir. Kafein ve plasebo grupları arasındaki fark Hedges' g standardize ortalama farkı (etki büyüklüğü (EB)) cinsinden verilmiştir. Meta-analizine dahil edilen çalışmalar arasında heterojenlik yoksa analizler sabit etki modeline, heterojenlik varsa rassal etkiler modeline göre gerçekleştirilmiştir. Kafein takviyesi Wingate zirve güç çıktısını ve zamana karşı egzersiz süresini CYP1A2 AA genotipinde iyileştirmiştir (sırasıyla EB: 0,214; güven aralığı (GA): 0,034-0,395; EB: -1,602, GA: -2,848-(-0,356)). Aktif sıçrama yüksekliği hem AA genotipinde hem de C alleli taşıyanlarda artmıştır (sırasıyla EB: 0,200, GA: 0,075-0,325; EB: 0,155, GA: 0,075-0,235). ADORA2A gen polimorfizmlerine göre ise, C alleli taşıyanlarda Wingate güç çıktıları ve aktif sıçrama yüksekliği kafein takviyesinden olumlu etkilenmiştir. Ancak ADORA2A gen polimorfizmlerinin rolünü belirleyebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde CYP1A2 rs762551 polimorfizmine göre AA genotipine sahip olanlarda C alleli taşıyanlara kıyasla ergojenik etki görülme eğiliminin daha fazla olduğu görülmektedir.

Anahtar Sözcükler: ADORA2A, CYP1A2, ergojenik destek, kafein, meta-analizi.

SUMMARY

The Role of Genetic Polymorphisms in the Effect of Caffein Supplementation on Exercise Performance: A Systematic Review and Meta-Analysis

Caffeine, which has been shown by many studies to contribute to exercise performance, may show different effects between individuals. One of the individual factors that cause these differences is single nucleotide polymorphisms in certain genes. The aim of this systematic review and meta-analysis was to investigate the effect of caffeine on aerobic and anaerobic performance according to CYP1A2 rs762551 and ADORA2A rs5751876 gene polymorphisms. This study included randomised, placebo-controlled, English- or Turkish-language publications conducted in individuals aged 18 years and over, in which 2-6 mg/kg caffeine was supplemented 30-60 minutes before exercise, caffeine was given in capsule, tablet, powder, etc., Wingate anaerobic power performance, countermovement jump performance or time-trial performance was tested, and CYP1A2 rs762551 or ADORA2A rs5751876 polymorphisms of the participants were analysed. Studies in which caffeine was administered with another substance with an ergogenic effect, and in a form such as chewing gum, gel or in coffee were excluded. Eight databases were included in the study. Pubmed/MEDLINE, Scopus, Web of Science and ERIC database were searched on 10 June 2023, SPORTDiscus, Academic Search Ultimate, ProQuest Dissertations & Theses Global and Open Dissertations were searched on 11 June 2023. The last check of the databases was carried out on 10 September 2023. Additional references were obtained through manual searches for reference lists, cited references, relevant reviews and potentially relevant journals. The quality of the included publications was assessed using the PEDro scale. Eleven publications were included in the study. The caffeine dose of the included publications was 6 mg/kg in four, 3 mg/kg in four, 2 and 4 mg/kg in three, and in most of them caffeine was administered 60 minutes before exercise. Five of the studies assessed Wingate anaerobic power performance (n = 178), four assessed countermovement jump performance (n = 170), and four assessed time-trial performance (n = 170). The difference between caffeine and placebo groups is reported as the Hedges' g standardised mean difference (effect size (ES)). When there was no heterogeneity between the studies included in the meta-analysis, analyses were performed using a fixed-effects model; when there was heterogeneity, analyses were performed using a random-effects model. Caffeine supplementation improved Wingate peak power output and time-trial performance in the CYP1A2 AA genotype (ES: 0.214; confidence interval (CI): 0.034-0.395; ES: -1.602, CI: -2.848-(-0.356)). Counter movement jump height was increased in both AA genotype and C allele carriers (ES: 0.200, CI: 0.075-0.325; ES: 0.155, CI: 0.075-0.235, respectively). According to the ADORA2A gene polymorphisms, Wingate power output and countermovement jump height were positively influenced by caffeine supplementation in C allele carriers. However, further studies are needed to determine the role of ADORA2A gene polymorphisms. Reviewing studies in the literature, it is noted that those with AA genotype according to CYP1A2 rs762551 polymorphism have a higher tendency to ergogenic effects than those with C allele.

Keywords: ADORA2A, caffeine, CYP1A2, ergogenic aids, meta-analysis.

KAYNAKLAR

ALGRAIN H, THOMAS R, CARRILLO A, RYAN E, GLICKMAN E, & RYAN E. (2014). Cytochrome p-450, caffeine supplementation, and cycling performance. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, **46**, 739.

ALGRAIN HA, THOMAS RM, CARRILLO EC, RYAN EJ, KIM C, LETTAN II RB, & RYAN EJ. (2016). The effects of a polymorphism in the cytochrome p450 cyp1a2 gene on performance enhancement with caffeine in recreational cyclists. *Journal of Caffeine Research*, **6**, 34-39.

ALLEN DG, LAMB GD, & WESTERBLAD H. (2008). Impaired calcium release during fatigue. *J Appl Physiol (1985)*, **104**, 296-305.

ALSABRI SG, MARI WO, YOUNES S, ELSADAWI MA, & OROSZI TL. (2018). Kinetic and dynamic description of caffeine. *Journal of Caffeine and Adenosine Research*, **8**, 3-9.

ARBITRIO M, SCIONTI F, DI MARTINO MT, PENSABENE L, TASSONE P, & TAGLIAFERRI P. (2022). Pharmacogenetics/pharmacogenomics of drug-metabolizing enzymes and transporters. In T. Kenakin (Ed.), *Comprehensive pharmacology* (pp. 657-697). Elsevier. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820472-6.00013-X

ARDERN CL, BUTTNER F, ANDRADE R, WEIR A, ASHE MC, HOLDEN S, IMPELLIZZERI FM, DELAHUNT E, DIJKSTRA HP, MATHIESON S, RATHLEFF MS, REURINK G, SHERRINGTON C, STAMATAKIS E, VICENZINO B, WHITTAKER JL, WRIGHT AA, CLARKE M, MOHER D, PAGE MJ, KHAN KM, & WINTERS M. (2022). Implementing the 27 prisma 2020 statement items for systematic reviews in the sport and exercise medicine, musculoskeletal rehabilitation and sports science fields: The persist (implementing prisma in exercise, rehabilitation, sport medicine and sports science) guidance. *Br J Sports Med*, **56**, 175-195.

ARENDT J. (2009). Managing jet lag: Some of the problems and possible new solutions. *Sleep Med Rev*, **13**, 249-256.

ARNAUD MJ. (1993). Metabolism of caffeine and other components of coffee. In S. Garattini (Ed.), *Caffeine, coffee, and health* (pp. 43-95). Raven Press.

ARNAUD MJ. (2011). Pharmacokinetics and metabolism of natural methylxanthines in animal and man. In B. B. Fredholm (Ed.), *Methylxanthines* (pp. 33-91). Springer-Verlag. https://doi.org/10.1007/978-3-642-13443-2_3

AUSTRALIAN INSTITUTE OF SPORT. (2023). *Supplements*. Retrieved 09.08.2023 from https://www.ais.gov.au/nutrition/supplements/group_a#caffeine

BAKER LB, NUCCIO RP, & JEUKENDRUP AE. (2014). Acute effects of dietary constituents on motor skill and cognitive performance in athletes. *Nutr Rev*, **72**, 790-802.

BAR-OR O. (1987). The wingate anaerobic test an update on methodology, reliability and validity. *Sports Medicine*, **4**, 381-394.

BEGG CB, & MAZUMDAR M. (1994). Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*, **50**, 1088-1101.

BELL DG, & MCLELLAN TM. (2002). Exercise endurance 1, 3, and 6 h after caffeine ingestion in caffeine users and nonusers. *J Appl Physiol (1985)*, **93**, 1227-1234.

BLANCHARD J, & SAWERS SJ. (1983). Comparative pharmacokinetics of caffeine in young and elderly men. *J Pharmacokinet Biopharm*, **11**, 109-126.

BOCK KW, SCHRENK D, FORSTER A, GRIESE EU, MORIKE K, BROCKMEIER D, & EICHELBAUM M. (1994). The influence of environmental and genetic factors on cyp2d6, cyp1a2 and udp-glucuronosyltransferases in man using sparteine, caffeine, and paracetamol as probes. *Pharmacogenetics*, **4**, 209-218.

BORENSTEIN M, HEDGES LV, HIGGINS JPT, & ROTHSTEIN HR. (2009a). Effect sizes based on means. In *Introduction to meta-analysis* (pp. 23).

BORENSTEIN M, HEDGES LV, HIGGINS JPT, & ROTHSTEIN HR. (2009b). Fixed-effect model. In *Introduction to meta-analysis* (pp. 63-67).

BORENSTEIN M, HEDGES LV, HIGGINS JPT, & ROTHSTEIN HR. (2009c). How a meta-analysis works. In *Introduction to meta-analysis* (pp. 3-7).

BRODY T. (2016). Chapter 19 - biomarkers. In T. Brody (Ed.), *Clinical trials* (2nd ed., pp. 377-419). Academic Press. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804217-5.00019-9

BROWN SJ, BROWN J, & FOSKETT A. (2013). The effects of caffeine on repeated sprint performance in team sport athletes - a meta-analysis. *Sport Science Review*, **22**, 25-32.

BURDAN F. (2015). Chapter 90 - pharmacology of caffeine: The main active compound of coffee. In V. R. Preedy (Ed.), *Coffee in health and disease prevention* (pp. 823-829). Academic Press. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409517-5.00090-5

CALDWELL AR, TUCKER MA, BUTTS CL, MCDERMOTT BP, VINGREN JL, KUNCES LJ, LEE EC, MUNOZ CX, WILLIAMSON KH, ARMSTRONG LE, & GANIO MS. (2017). Effect of caffeine on perceived soreness and functionality following an endurance cycling event. *J Strength Cond Res*, **31**, 638-643.

CALLAHAN MM, ROBERTSON RS, ARNAUD MJ, BRANFMAN AR, MCCOMISH MF, & YESAIR DW. (1982). Human metabolism of [1-methyl-14c]- and [2-14c]caffeine after oral administration. *Drug Metabolism and Disposition*, **10**, 417.

CARSWELL AT, HOWLAND K, MARTINEZ-GONZALEZ B, BARON P, & DAVISON G. (2020). The effect of caffeine on cognitive performance is influenced by cyp1a2 but not adora2a genotype, yet neither genotype affects exercise performance in healthy adults. *Eur J Appl Physiol*, **120**, 1495-1508.

CASHIN AG, & MCAULEY JH. (2020). Clinimetrics: Physiotherapy evidence database (pedro) scale. *J Physiother*, **66**, 59.

CHESLEY A, HOWLETT RA, HEIGENHAUSER GJ, HULTMAN E, & SPRIET LL. (1998). Regulation of muscle glycogenolytic flux during intense aerobic exercise after caffeine ingestion. Am J Physiol, **275**, R596-603.

CHIRASANI VR, PASEK DA, & MEISSNER G. (2021). Structural and functional interactions between the ca(2+)-, atp-, and caffeine-binding sites of skeletal muscle ryanodine receptor (ryr1). *J Biol Chem*, **297**, 101040.

CHOI J. (2020). Motivations influencing caffeine consumption behaviors among college students in korea: Associations with sleep quality. *Nutrients*, **12**.

CHRISTENSEN PM, SHIRAI Y, RITZ C, & NORDSBORG NB. (2017). Caffeine and bicarbonate for speed. A meta-analysis of legal supplements potential for improving intense endurance exercise performance. *Front Physiol*, **8**, 240.

COLLOMP K, AHMAIDI S, CHATARD JC, AUDRAN M, & PREFAUT C. (1992). Benefits of caffeine ingestion on sprint performance in trained and untrained swimmers. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, **64**, 377-380.

COLLOMP K, AHMAIDI S, CHATARD JC, AUDRAN M, & PRÉFAUT C. (1992). Benefits of caffeine ingestion on sprint performance in trained and untrained swimmers. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, **64**, 377-380.

COOK CJ, CREWTHER BT, KILDUFF LP, DRAWER S, & GAVIGLIO CM. (2011). Skill execution and sleep deprivation: Effects of acute caffeine or creatine supplementation - a randomized placebo-controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr*, **8**, 2.

CORNELIS MC, EL-SOHEMY A, & CAMPOS H. (2007). Genetic polymorphism of the adenosine a2a receptor is associated with habitual caffeine consumption. *Am J Clin Nutr*, **86**, 240-244.

COSTILL DL, DALSKY GP, & FINK WJ. (1978). Effects of caffeine ingestion on metabolism and exercise performance. *Med Sci Sports*, **10**, 155-158.

DALY JW, BUTTS-LAMB P, & PADGETT W. (1983). Subclasses of adenosine receptors in the central nervous system: Interaction with caffeine and related methylxanthines. *Cell Mol Neurobiol*, **3**, 69-80.

DEL COSO J, MUNOZ G, & MUNOZ-GUERRA J. (2011). Prevalence of caffeine use in elite athletes following its removal from the world anti-doping agency list of banned substances. *Appl Physiol Nutr Metab*, **36**, 555-561.

DEL COSO J, PORTILLO J, MUNOZ G, ABIAN-VICEN J, GONZALEZ-MILLAN C, & MUNOZ-GUERRA J. (2013). Caffeine-containing energy drink improves sprint performance during an international rugby sevens competition. *Amino Acids*, **44**, 1511-1519.

DELBEKE FT, & DEBACKERE M. (1984). Caffeine: Use and abuse in sports. *Int J Sports Med*, **5**, 179-182.

DENARO CP, BROWN CR, WILSON M, JACOB P, 3RD, & BENOWITZ NL. (1990). Dose-dependency of caffeine metabolism with repeated dosing. *Clin Pharmacol Ther*, **48**, 277-285.

DENDEN S, BOUDEN B, HAJ KHELIL A, BEN CHIBANI J, & HAMDAOUI MH. (2016). Gender and ethnicity modify the association between the cyp1a2 rs762551 polymorphism and habitual coffee intake: Evidence from a meta-analysis. *Genet Mol Res*, **15**.

DEPAULA J, & FARAH A. (2019). Caffeine consumption through coffee: Content in the beverage, metabolism, health benefits and risks. *Beverages*, **5**, 37.

DODD SL, BROOKS E, POWERS SK, & TULLEY R. (1991). The effects of caffeine on graded exercise performance in caffeine naive versus habituated subjects. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, **62**, 424-429.

DOHERTY M, & SMITH PM. (2005). Effects of caffeine ingestion on rating of perceived exertion during and after exercise: A meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports*, **15**, 69-78.

DOS SANTOS MPP, SPINELI H, DOS SANTOS BP, LIMA-SILVA AE, GITAI DLG, BISHOP DJ, & DE ARAUJO GG. (2023). The effect of caffeine on exercise performance is not influenced by adora2a genotypes, alone or pooled with cyp1a2 genotypes, in adolescent athletes. *Eur J Nutr*, **62**, 1041-1050.

EGGER M, DAVEY SMITH G, SCHNEIDER M, & MINDER C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Bmj*, **315**, 629-634.

Encyclopedia of human nutrition. (2013). (B. Caballero, L. H. Allen, & A. Prentice, Eds. 3rd ed.). Elsevier.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. (2015). Scientific opinion on the safety of caffeine. *EFSA Journal*, **13**, 4102.

EVANS D. (2003). Hierarchy of evidence: A framework for ranking evidence evaluating healthcare interventions. *Journal of Clinical Nursing*, **12**, 77-84.

FAGARD RH, STAESSEN JA, & THIJS L. (1996). Advantages and disadvantages of the meta-analysis approach. *J Hypertens Suppl*, **14**, S9-12; discussion S13.

FAUDONE G, ARIFI S, & MERK D. (2021). The medicinal chemistry of caffeine. *J Med Chem*, **64**, 7156-7178.

FOLLMANN D, ELLIOTT P, SUH I, & CUTLER J. (1992). Variance imputation for overviews of clinical trials with continuous response. *J Clin Epidemiol*, **45**, 769-773.

FOSKETT A, ALI A, & GANT N. (2009). Caffeine enhances cognitive function and skill performance during simulated soccer activity. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, **19**, 410-423.

FRANKE AG, BAGUSAT C, MCFARLANE C, TASSONE-STEIGER T, KNEIST W, & LIEB K. (2015). The use of caffeinated substances by surgeons for cognitive enhancement. *Ann Surg*, **261**, 1091-1095.

FREDHOLM BB. (1995). Astra award lecture. Adenosine, adenosine receptors and the actions of caffeine. *Pharmacol Toxicol*, **76**, 93-101.

FULGONI VL, 3RD, KEAST DR, & LIEBERMAN HR. (2015). Trends in intake and sources of caffeine in the diets of us adults: 2001-2010. *Am J Clin Nutr*, **101**, 1081-1087.

GANIO MS, KLAU JF, CASA DJ, ARMSTRONG LE, & MARESH CM. (2009). Effect of caffeine on sport-specific endurance performance: A systematic review [Review]. *Journal of Strength and Conditioning Research*, **23**, 315-324.

GIERSCH GEW, BOYETT JC, HARGENS TA, LUDEN ND, SAUNDERS MJ, DALEY H, HUGHEY CA, EL-SOHEMY A, & WOMACK CJ. (2018). The effect of the cyp1a2 −163 c > a polymorphism on caffeine metabolism and subsequent cycling performance. *Journal of Caffeine and Adenosine Research*, **8**, 65-70.

GLAISTER M, CHOPRA K, PEREIRA DE SENA AL, STERNBACH C, MORINA L, & MAVROMMATIS Y. (2021). Caffeine, exercise physiology, and time-trial performance: No effect of adora2a or cyp1a2 genotypes. *Appl Physiol Nutr Metab*, **46**, 541-551.

GLASS GV. (1976). Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Educational Researcher*, **5**, 3-8.

GOMEZ-BRUTON A, MARIN-PUYALTO J, MUNIZ-PARDOS B, MATUTE-LLORENTE A, DEL COSO J, GOMEZ-CABELLO A, VICENTE-RODRIGUEZ G, CASAJUS JA, & LOZANO-BERGES G. (2021). Does acute caffeine supplementation improve physical performance in female team-sport athletes? Evidence from a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, **13**.

GONCALVES LS, PAINELLI VS, YAMAGUCHI G, OLIVEIRA LF, SAUNDERS B, DA SILVA RP, MACIEL E, ARTIOLI GG, ROSCHEL H, & GUALANO B. (2017). Dispelling the myth that habitual caffeine consumption influences the performance response to acute caffeine supplementation. *J Appl Physiol (1985)*, **123**, 213-220.

GONÇALVES RIBEIRO B, PONTES MORALES A, SAMPAIO-JORGE F, DE SOUZA TINOCO F, ALEGRE DE MATOS A, & COSTA LEITE T. (2017). Acute effects of caffeine intake on athletic performance: A systematic review and meta-analysis. *Revista chilena de nutrición*, **44**, 283-291.

GRGIC J. (2018). Caffeine ingestion enhances wingate performance: A meta-analysis. *Eur J Sport Sci*, **18**, 219-225.

GRGIC J, & PICKERING C. (2019). The effects of caffeine ingestion on isokinetic muscular strength: A meta-analysis. *J Sci Med Sport*, **22**, 353-360.

GRGIC J, PICKERING C, BISHOP DJ, DEL COSO J, SCHOENFELD BJ, TINSLEY GM, & PEDISIC Z. (2020a). Adora2a c allele carriers exhibit ergogenic responses to caffeine supplementation. *Nutrients*, **12**.

GRGIC J, PICKERING C, BISHOP DJ, SCHOENFELD BJ, MIKULIC P, & PEDISIC Z. (2020b). Cyp1a2 genotype and acute effects of caffeine on resistance exercise, jumping, and sprinting performance. *J Int Soc Sports Nutr*, **17**, 21.

GRGIC J, TREXLER ET, LAZINICA B, & PEDISIC Z. (2018). Effects of caffeine intake on muscle strength and power: A systematic review and meta-analysis. *J Int Soc Sports Nutr*, **15**, 11.

GRGIC J, & VAROVIC D. (2022). Ergogenic effects of caffeine on ballistic (throwing) performance: A meta-analytical review. *Nutrients*, **14**.

GRZELCZYK J, BUDRYN G, PENA-GARCIA J, SZWAJGIER D, GALAZKA-CZARNECKA I, ORACZ J, & PEREZ-SANCHEZ H. (2021). Evaluation of the inhibition of monoamine oxidase a by bioactive coffee compounds protecting serotonin degradation. *Food Chem*, **348**, 129108.

GU L, GONZALEZ FJ, KALOW W, & TANG BK. (1992). Biotransformation of caffeine, paraxanthine, theobromine and theophylline by cdna-expressed human cyp1a2 and cyp2e1. *Pharmacogenetics*, **2**, 73-77.

GUEST N, COREY P, VESCOVI J, & EL-SOHEMY A. (2018). Caffeine, cyp1a2 genotype, and endurance performance in athletes. *Med Sci Sports Exerc*, **50**, 1570-1578.

GUEST NS, VANDUSSELDORP TA, NELSON MT, GRGIC J, SCHOENFELD BJ, JENKINS NDM, ARENT SM, ANTONIO J, STOUT JR, TREXLER ET, SMITH-RYAN AE, GOLDSTEIN ER, KALMAN DS, & CAMPBELL BI. (2021). International society of sports nutrition position stand: Caffeine and exercise performance. *J Int Soc Sports Nutr*, **18**, 1.

GUNES A, & DAHL ML. (2008). Variation in cyp1a2 activity and its clinical implications: Influence of environmental factors and genetic polymorphisms. *Pharmacogenomics*, **9**, 625-637.

GUNES A, OZBEY G, VURAL EH, ULUOGLU C, SCORDO MG, ZENGIL H, & DAHL ML. (2009). Influence of genetic polymorphisms, smoking, gender and age on cyp1a2 activity in a turkish population. *Pharmacogenomics*, **10**, 769-778.

GUO J, ZHU X, BADAWY S, IHSAN A, LIU Z, XIE C, & WANG X. (2021). Metabolism and mechanism of human cytochrome p450 enzyme 1a2. *Curr Drug Metab*, **22**, 40-49.

GÜLER D, GÖKDEMIR K, & GÜNAY M. (2004). Türkiye'deki üniversitelerarası spor oyunlarına katılan futbolcuların ergojenik yardımcılar hakkındaki bilgileri ve kullanma düzeyleri. *Gazi Journal of Physical Education and Sport Sciences*, **9**, 37-48.

HAIDICH AB. (2010). Meta-analysis in medical research. *Hippokratia*, **14**, 29-37.

HARITON E, & LOCASCIO JJ. (2018). Randomised controlled trials - the gold standard for effectiveness research: Study design: Randomised controlled trials. *BJOG*, **125**, 1716.

HECKMAN MA, WEIL J, & GONZALEZ DE MEJIA E. (2010). Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in foods: A comprehensive review on consumption, functionality, safety, and regulatory matters. *J Food Sci*, **75**, R77-87.

HIGGINS JPT, ELDRIDGE S, & LI T. (2022). Chapter 23: Including variants on randomized trials. In J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page, & V. A. Welch (Eds.), *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*

version 6.3 (updated february 2022). Cochrane. www.training.cochrane.org/handbook

HIGGINS JPT, LI T, & DEEKS JJ. (2022). Chapter 6: Choosing effect measures and computing estimates of effect. In J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page, & V. A. Welch (Eds.), *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.3 (updated february 2022)*. Cochrane. www.training.cochrane.org/handbook

HOHOFF C, MULLINGS EL, HEATHERLEY SV, FREITAG CM, NEUMANN LC, DOMSCHKE K, KRAKOWITZKY P, ROTHERMUNDT M, KECK ME, ERHARDT A, UNSCHULD PG, JACOB C, FRITZE J, BANDELOW B, MAIER W, HOLSBOER F, ROGERS PJ, & DECKERT J. (2010). Adenosine a(2a) receptor gene: Evidence for association of risk variants with panic disorder and anxious personality. *J Psychiatr Res*, **44**, 930-937.

HOPKINS WG, MARSHALL SW, BATTERHAM AM, & HANIN J. (2009). Progressive statistics for studies in sports medicine and exercise science. *Med Sci Sports Exerc*, **41**, 3-13.

HORGUSLUOGLU-MOLOCH E, NHO K, RISACHER SL, KIM S, FOROUD T, SHAW LM, TROJANOWSKI JQ, AISEN PS, PETERSEN RC, JACK CR, JR., LOVESTONE S, SIMMONS A, WEINER MW, SAYKIN AJ, & ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING I. (2017). Targeted neurogenesis pathway-based gene analysis identifies adora2a associated with hippocampal volume in mild cognitive impairment and alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, **60**, 92-103.

HUEDO-MEDINA TB, SANCHEZ-MECA J, MARIN-MARTINEZ F, & BOTELLA J. (2006). Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or i2 index? *Psychol Methods*, **11**, 193-206.

HURLEY CF, HATFIELD DL, & RIEBE DA. (2013). The effect of caffeine ingestion on delayed onset muscle soreness. *J Strength Cond Res*, **27**, 3101-3109.

INSTITUTE OF MEDICINE. (2001). Pharmacology of caffeine. In *Caffeine for the sustainment of mental task performance: Formulations for military operations* (pp. 25-32). The National Academies Press.

IVY JL, COSTILL DL, FINK WJ, & LOWER RW. (1979). Influence of caffeine and carbohydrate feedings on endurance performance. *Med Sci Sports*, **11**, 6-11.

JEUKENDRUP A, SARIS WHM, BROUNS F, & KESTER ADM. (1996). A new validated endurance performance test. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, **28**, 266-270.

JORDAN JB, FARLEY RS, & CAPUTO JL. (2012). Caffeine and sprint performance in habitual and caffeine naive participants. *International journal of exercise science*, **5**, 6.

KAPELLOU A, KING A, GRAHAM CAM, PILIC L, & MAVROMMATIS Y. (2023). Genetics of caffeine and brain-related outcomes - a systematic review of observational studies and randomized trials. *Nutr Rev*.

KAPLAN GB, GREENBLATT DJ, EHRENBERG BL, GODDARD JE, COTREAU MM, HARMATZ JS, & SHADER RI. (1997). Dose-dependent pharmacokinetics and psychomotor effects of caffeine in humans. *J Clin Pharmacol*, **37**, 693-703.

KENNEDY DO, & WIGHTMAN EL. (2022). Mental performance and sport: Caffeine and co-consumed bioactive ingredients. *Sports Med*, **52**, 69-90.

KHAN S. (2020). Meta-analysis of standardized mean difference. In S. Khan (Ed.), *Meta-analysis: Methods for health and experimental studies* (pp. 159-194). Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-15-5032-4_8

KHARABA Z, SAMMANI N, ASHOUR S, GHEMRAWI R, AL MESLAMANI AZ, AL-AZAYZIH A, BUABEID MA, & ALFOTEIH Y. (2022). Caffeine consumption among various university students in the uae, exploring the frequencies, different sources and reporting adverse effects and withdrawal symptoms. *J Nutr Metab*, **2022**, 5762299.

KINGSLEY M, DEVLIN B, BELSKI R, LEVERITT M, & CHAN CK. (2017). Cyp1a2 polymorphism does not modulate caffeine's effects on sprint performance or its metabolites during a soccer match simulation. *Journal of Science and Medicine in Sport*, **20**, e10.

KOONRUNGSESOMBOON N, KHATSRI R, WONGCHOMPOO P, & TEEKACHUNHATEAN S. (2018). The impact of genetic polymorphisms on cyp1a2 activity in humans: A systematic review and meta-analysis. *The Pharmacogenomics Journal*, **18**, 760-768.

LARA B, GUTIERREZ HELLIN J, RUIZ-MORENO C, ROMERO-MORALEDA B, & DEL COSO J. (2020). Acute caffeine intake increases performance in the 15-s wingate test during the menstrual cycle. *Br J Clin Pharmacol*, **86**, 745-752.

LAZIC A, KOCIC M, TRAJKOVIC N, POPA C, PEYRE-TARTARUGA LA, & PADULO J. (2022). Acute effects of caffeine on overall performance in basketball players-a systematic review. *Nutrients*, **14**.

LE F, TOWNSEND-NICHOLSON A, BAKER E, SUTHERLAND GR, & SCHOFIELD PR. (1996). Characterization and chromosomal localization of the human a2a adenosine receptor gene: Adora2a. *Biochem Biophys Res Commun*, **223**, 461-467.

LEE YH. (2018). An overview of meta-analysis for clinicians. *Korean J Intern Med*, **33**, 277-283.

LEFEBVRE C, GLANVILLE J, BRISCOE S, FEATHERSTONE R, LITTLEWOOD A, MARSHALL C, METZENDORF MI, NOEL-STORR A, PAYNTER R, RADER T, THOMAS J, & WIELAND LS. (2022). Chapter 4: Searching for and selecting studies. In J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page, & V. A. Welch (Eds.), *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.3 (updated february 2022)*. Cochrane. www.training.cochrane.org/handbook

LITMAPS LTD. (2023). *Litmaps*. In https://www.litmaps.com/

LORENZO CALVO J, FEI X, DOMINGUEZ R, & PAREJA-GALEANO H. (2021). Caffeine and cognitive functions in sports: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, **13**.

LOY B, O'CONNOR P, LINDHEIMER J, & COVERT S. (2014). Ergogenic effects of caffeine are associated with variation in the adenosine a2a receptor gene (adora2a). *Medicine & Science in Sports & Exercise*, **46**, 77-78.

LOY BD, O'CONNOR PJ, LINDHEIMER JB, & COVERT SF. (2015). Caffeine is ergogenic for adenosine a2a receptor gene (adora2a) t allele homozygotes: A pilot study. *Journal of Caffeine Research*, **5**, 73-81.

MA Q, & LU AY. (2007). Cyp1a induction and human risk assessment: An evolving tale of in vitro and in vivo studies. *Drug Metab Dispos*, **35**, 1009-1016.

MAHER CG, SHERRINGTON C, HERBERT RD, MOSELEY AM, & ELKINS M. (2003). Reliability of the pedro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Phys Ther*, **83**, 713-721.

MAHONEY CR, GILES GE, MARRIOTT BP, JUDELSON DA, GLICKMAN EL, GEISELMAN PJ, & LIEBERMAN HR. (2019). Intake of caffeine from all sources and reasons for use by college students. *Clin Nutr*, **38**, 668-675.

MANDEL HG. (2002). Update on caffeine consumption, disposition and action. *Food Chem Toxicol*, **40**, 1231-1234.

MARKS-ANGLIN A, & CHEN Y. (2020). A historical review of publication bias. *Res Synth Methods*, **11**, 725-742.

MCGRATH MC. (2015). *The significance of cyp1a2 genotype on caffeine metabolism and exercise performance* Massey University]. New Zealand.

MIELGO-AYUSO J, CALLEJA-GONZALEZ J, DEL COSO J, URDAMPILLETA A, LEON-GUERENO P, & FERNANDEZ-LAZARO D. (2019). Caffeine supplementation and physical performance, muscle damage and perception of fatigue in soccer players: A systematic review. *Nutrients*, **11**.

MINAEI S, RAHIMI MR, MOHAMMADI H, JOURKESH M, KREIDER RB, FORBES SC, SOUZA-JUNIOR TP, MCANULTY SR, & KALMAN D. (2022). Cyp1a2 genotype polymorphism influences the effect of caffeine on anaerobic performance in trained males. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, **32**, 16-21.

MORRIS C, VIRIOT SM, FAROOQ MIRZA QUA, MORRIS GA, & LYNN A. (2019). Caffeine release and absorption from caffeinated gums. *Food Funct*, **10**, 1792-1796.

MORRIS GB, MANDERS RJF, & HULTON AT. (2022). Caffeine consumption within british fencing athletes. *Front Nutr*, **9**, 999847.

MUNOZ A, LOPEZ-SAMANES A, AGUILAR-NAVARRO M, VARILLAS-DELGADO D, RIVILLA-GARCIA J, MORENO-PEREZ V, & DEL COSO J. (2020). Effects of cyp1a2 and adora2a genotypes on the ergogenic response to caffeine in professional handball players. *Genes (Basel)*, **11**.

MURAD MH, ASI N, ALSAWAS M, & ALAHDAB F. (2016). New evidence pyramid. *Evid Based Med*, **21**, 125-127.

NEHLIG A. (2018). Interindividual differences in caffeine metabolism and factors driving caffeine consumption. *Pharmacol Rev*, **70**, 384-411.

O'ROURKE K. (2007). An historical perspective on meta-analysis: Dealing quantitatively with varying study results. *J R Soc Med*, **100**, 579-582.

OUZZANI M, HAMMADY H, FEDOROWICZ Z, & ELMAGARMID A. (2016). Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*, **5**, 210.

PAGE MJ, MCKENZIE JE, BOSSUYT PM, BOUTRON I, HOFFMANN TC, MULROW CD, SHAMSEER L, TETZLAFF JM, AKL EA, BRENNAN SE, CHOU R, GLANVILLE J, GRIMSHAW JM, HRÓBJARTSSON A, LALU MM, LI T, LODER EW, MAYO-WILSON E, MCDONALD S, MCGUINNESS LA, STEWART LA, THOMAS J, TRICCO AC, WELCH VA, WHITING P, & MOHER D. (2021). The prisma 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*, **372**, n71.

PARUMS DV. (2021). Editorial: Review articles, systematic reviews, meta-analysis, and the updated preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (prisma) 2020 guidelines. *Med Sci Monit*, **27**, e934475.

PATAKY MW, WOMACK CJ, SAUNDERS MJ, GOFFE JL, D'LUGOS AC, EL-SOHEMY A, & LUDEN ND. (2016). Caffeine and 3-km cycling performance: Effects of mouth rinsing, genotype, and time of day. *Scand J Med Sci Sports*, **26**, 613-619.

PEARSON K. (1904). Report on certain enteric fever inoculation statistics. *Br Med J*, **2**, 1243-1246.

PETRIGNA L, KARSTEN B, MARCOLIN G, PAOLI A, D'ANTONA G, PALMA A, & BIANCO A. (2019). A review of countermovement and squat jump testing methods in the context of public health examination in adolescence: Reliability and feasibility of current testing procedures. *Front Physiol*, **10**, 1384.

PICKERING C, & KIELY J. (2019). What should we do about habitual caffeine use in athletes? *Sports Med*, **49**, 833-842.

POLITO MD, SOUZA DB, CASONATTO J, & FARINATTI P. (2016). Acute effect of caffeine consumption on isotonic muscular strength and endurance: A systematic review and meta-analysis. *Science & Sports*, **31**, 119-128.

PONS G, BLAIS JC, REY E, PLISSONNIER M, RICHARD MO, CARRIER O, D'ATHIS P, MORAN C, BADOUAL J, & OLIVE G. (1988). Maturation of caffeine n-demethylation in infancy: A study using the 13co2 breath test. *Pediatr Res*, **23**, 632-636.

PORTA M. (2016). *A dictionary of epidemiology* (6th ed.). Oxford University Press.

PORTILLO J, DEL COSO J, & ABIAN-VICEN J. (2017). Effects of caffeine ingestion on skill performance during an international female rugby sevens competition. *J Strength Cond Res*, **31**, 3351-3357.

Prisma transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses - available translations. (2023). Retrieved 22.08.2023 from http://www.prisma-statement.org/Translations/Translations

PUENTE C, ABIAN-VICEN J, DEL COSO J, LARA B, & SALINERO JJ. (2018). The cyp1a2 -163c>a polymorphism does not alter the effects of caffeine on basketball performance. *PLoS One*, **13**, e0195943.

RAHIMI MR, SEMENOVA EA, LARIN AK, KULEMIN NA, GENEROZOV EV, LUBKOWSKA B, AHMETOV, II, & GOLPASANDI H. (2023). The adora2a tt genotype is associated with anti-inflammatory effects of caffeine in response to resistance exercise and habitual coffee intake. *Nutrients*, **15**.

RAHIMI R. (2019). The effect of cyp1a2 genotype on the ergogenic properties of caffeine during resistance exercise: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Ir J Med Sci*, **188**, 337-345.

RASMUSSEN BB, BRIX TH, KYVIK KO, & BROSEN K. (2002). The interindividual differences in the 3-demthylation of caffeine alias cyp1a2 is determined by both genetic and environmental factors. *Pharmacogenetics*, **12**, 473-478.

RETEY JV, ADAM M, KHATAMI R, LUHMANN UF, JUNG HH, BERGER W, & LANDOLT HP. (2007). A genetic variation in the adenosine a2a receptor gene (adora2a) contributes to individual sensitivity to caffeine effects on sleep. *Clin Pharmacol Ther*, **81**, 692-698.

REYES CM, & CORNELIS MC. (2018). Caffeine in the diet: Country-level consumption and guidelines. *Nutrients*, **10**.

RIBEIRO JA, & SEBASTIÃO AM. (2010). Caffeine and adenosine. *J Alzheimers Dis*, **20 Suppl 1**, S3-15.

RIVERS WH, & WEBBER HN. (1907). The action of caffeine on the capacity for muscular work. *J Physiol*, **36**, 33-47.

ROGERS PJ, HOHOFF C, HEATHERLEY SV, MULLINGS EL, MAXFIELD PJ, EVERSHED RP, DECKERT J, & NUTT DJ. (2010). Association of the anxiogenic and alerting effects of caffeine with adora2a and adora1 polymorphisms and habitual level of caffeine consumption. *Neuropsychopharmacology*, **35**, 1973-1983.

ROMERO-MORALEDA B, DEL COSO J, GUTIERREZ-HELLIN J, & LARA B. (2019). The effect of caffeine on the velocity of half-squat exercise during the menstrual cycle: A randomized controlled trial. *Nutrients*, **11**.

ROUSSEAU E, LADINE J, LIU QY, & MEISSNER G. (1988). Activation of the ca2+ release channel of skeletal muscle sarcoplasmic reticulum by caffeine and related compounds. *Arch Biochem Biophys*, **267**, 75-86.

SACHSE C, BROCKMOLLER J, BAUER S, & ROOTS I. (1999). Functional significance of a c-->a polymorphism in intron 1 of the cytochrome p450 cyp1a2 gene tested with caffeine. *Br J Clin Pharmacol*, **47**, 445-449.

SALINERO JJ, LARA B, RUIZ-VICENTE D, ARECES F, PUENTE-TORRES C, GALLO-SALAZAR C, PASCUAL T, & DEL COSO J. (2017). Cyp1a2 genotype variations do not modify the benefits and drawbacks of caffeine during exercise: A pilot study. *Nutrients*, **9**.

SHEN JG, BROOKS MB, CINCOTTA J, & MANJOURIDES JD. (2019). Establishing a relationship between the effect of caffeine and duration of endurance athletic time trial events: A systematic review and meta-analysis. *J Sci Med Sport*, **22**, 232-238.

SICOVA M, GUEST NS, TYRRELL PN, & EL-SOHEMY A. (2021). Caffeine, genetic variation and anaerobic performance in male athletes: A randomized controlled trial. *Eur J Appl Physiol*, **121**, 3499-3513.

SIOKAS V, ALOIZOU AM, TSOURIS Z, LIAMPAS I, LIAKOS P, CALINA D, DOCEA AO, TSATSAKIS A, BOGDANOS DP, HADJIGEORGIOU GM, & DARDIOTIS E. (2021). Adora2a rs5760423 and cyp1a2 rs762551 polymorphisms as risk factors for parkinson's disease. *J Clin Med*, **10**.

SKINNER TL, DESBROW B, ARAPOVA J, SCHAUMBERG MA, OSBORNE J, GRANT GD, ANOOPKUMAR-DUKIE S, & LEVERITT MD. (2019). Women experience the same ergogenic response to caffeine as men. *Med Sci Sports Exerc*, **51**, 1195-1202.

SMITH CR, EBERLY J, STECKBECK RJ, WRIGHT MR, SHENK B, SHIN M, & KIEFFER HS. (2019). The influence of caffeine and the −163 a>c cyp1a2 polymorphism on peak and mean power during a wingate test. *The FASEB Journal*, **33**, 839.836-839.836.

SOUTHWARD K. (2016). *Effect of caffeine ingestion on aspects of endurance performance and cognition in cyp1a2 hetrozygous a/c male recreational athletes* Massey University]. Albany, New Zealand.

SOUTHWARD K, RUTHERFURD-MARKWICK KJ, & ALI A. (2018). Correction to: The effect of acute caffeine ingestion on endurance performance: A systematic review and meta-analysis. *Sports Med*, **48**, 2425-2441.

SPIETH PM, KUBASCH AS, PENZLIN AI, ILLIGENS BM, BARLINN K, & SIEPMANN T. (2016). Randomized controlled trials - a matter of design. Neuropsychiatr Dis Treat, **12**, 1341-1349.

SPIETH PM, KUBASCH AS, PENZLIN AI, ILLIGENS BM, BARLINN K, & SIEPMANN T. (2016). Randomized controlled trials - a matter of design. *Neuropsychiatr Dis Treat*, **12**, 1341-1349.

SPINELI H, PINTO MP, DOS SANTOS BP, LIMA-SILVA AE, BERTUZZI R, GITAI DLG, & DE ARAUJO GG. (2020). Caffeine improves various aspects of athletic performance in adolescents independent of their 163 c > a cyp1a2 genotypes. *Scand J Med Sci Sports*, **30**, 1869-1877.

SUN J, FREEMAN BD, & NATANSON C. (2018). Chapter 22 - meta-analysis of clinical trials. In J. I. Gallin, F. P. Ognibene, & L. L. Johnson (Eds.), *Principles and practice of clinical research (fourth edition)* (pp. 317-327). Academic Press. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-849905-4.00022-8

TAN ZS, SIM A, KAWABATA M, & BURNS SF. (2021). A systematic review of the effects of caffeine on basketball performance outcomes. *Biology (Basel)*, **11**.

TANG-LIU DD, WILLIAMS RL, & RIEGELMAN S. (1983). Disposition of caffeine and its metabolites in man. *J Pharmacol Exp Ther*, **224**, 180-185.

THOMAS J, KNEALE D, MCKENZIE JE, BRENNAN SE, & BHAUMIK S. (2023). Chapter 2: Determining the scope of the review and the questions it will address. In J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page, & V. A. Welch (Eds.), *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.4 (updated august 2023)*. Cochrane. www.training.cochrane.org/handbook

TIAN DD, NATESAN S, WHITE JR, JR., & PAINE MF. (2019). Effects of common cyp1a2 genotypes and other key factors on intraindividual variation in the caffeine metabolic ratio: An exploratory analysis. *Clin Transl Sci*, **12**, 39-46.

Tokyo 2020 athletics results. (2023). Retrieved 08.09.2023 from https://olympics.com/en/olympic-games/tokyo-2020/results/athletics

TORNIO A, & BACKMAN JT. (2018). Cytochrome p450 in pharmacogenetics: An update. *Adv Pharmacol*, **83**, 3-32.

U.S. DEPARTMENT OF AGRICULTURE. *Fooddata central*. Retrieved 02.09.2023 from https://fdc.nal.usda.gov/index.html

VAN CALKER D, BIBER K, DOMSCHKE K, & SERCHOV T. (2019). The role of adenosine receptors in mood and anxiety disorders. *J Neurochem*, **151**, 11-27.

VAN THUYNE W, & DELBEKE FT. (2006). Distribution of caffeine levels in urine in different sports in relation to doping control before and after the removal of caffeine from the wada doping list. *Int J Sports Med*, **27**, 745-750.

VANDEWALLE H, PÉERÈS G, & MONOD H. (1987). Standard anaerobic exercise tests. *Sports Medicine*, **4**, 268-289.

WALKER AA, DICKMANN L, & ISOHERRANEN N. (2011). Pregnancy decreases rat cyp1a2 activity and expression. *Drug Metab Dispos*, **39**, 4-7.

WANG Z, QIU B, GAO J, & DEL COSO J. (2022). Effects of caffeine intake on endurance running performance and time to exhaustion: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, **15**.

WARREN GL, PARK ND, MARESCA RD, MCKIBANS KI, & MILLARD-STAFFORD ML. (2010). Effect of caffeine ingestion on muscular strength and endurance: A meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*, **42**, 1375-1387.

WHITE JV, & BARTHEL G. (2009). Chapter 5 - evidence-based medicine: Basic concepts, population dynamics, and outcomes analysis. In J. W. Hallett, J. L. Mills, J. J. Earnshaw, J. A. Reekers, & T. W. Rooke (Eds.), *Comprehensive vascular and endovascular surgery (second edition)* (pp. 53-63). Mosby. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-323-05726-4.00005-6

WICKHAM KA, & SPRIET LL. (2018). Administration of caffeine in alternate forms. *Sports Med*, **48**, 79-91.

WOMACK CJ, SAUNDERS MJ, BECHTEL MK, BOLTON DJ, MARTIN M, LUDEN ND, DUNHAM W, & HANCOCK M. (2012). The influence of a cyp1a2 polymorphism on the ergogenic effects of caffeine. *J Int Soc Sports Nutr*, **9**, 7.

WONG O, MARSHALL K, SICOVA M, GUEST NS, GARCIA-BAILO B, & EL-SOHEMY A. (2021). Cyp1a2 genotype modifies the effects of caffeine compared with placebo on muscle strength in competitive male athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, **31**, 420-426.

WORLD ANTI-DOPING AGENCY. (2023). *World anti-doping code international standard prohibited list*. https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2023-05/2023list_en_final_9_september_2022.pdf

YANG Y, & WANG P. (2020). Association of cyp19a1 and cyp1a2 genetic polymorphisms with type 2 diabetes mellitus risk in the chinese han population. *Lipids Health Dis*, **19**, 187.

YILDIZ N, AKCIL M, & TEZ M. (2009). A comparison of the effect size estimators in meta-analysis. *Applied Mathematical Sciences*, **3**, 725-736.

YUCESOY B, KAPICI S, SERCAN C, YIGITBASI T, EMEKLI N, & ULUCAN K. (2017). Determination of the distribution of the rs2069514 and rs762551 alleles of the cyp1a2 gene related to caffeine metabolism in professional athletes. *European Journal of Biology*, **76**, 69-73.

EKLER

Ek-1. PRISMA 2020 Kontrol Listesi

PRISMA 2020 Kontrol Listesi		
Bölüm ve Konu	**Madde #**	**Kontrol listesi maddesi**
BAŞLIK		
Başlık	1	Raporu sistematik derleme olarak tanımlayın.
ÖZET		
Özet	2	PRISMA 2020 Özetler için kontrol listesine bakın.
GİRİŞ		
Gerekçe	3	Mevcut bilgi bağlamında derlemenin gerekçesini açıklayın.
Amaç	4	Derlemenin ele aldığı amaç(lar)ın veya soru(lar)ın açık bir beyanını sağlayın.
YÖNTEMLER		
Uygunluk kriterleri	5	Derleme için dahil etme ve hariç tutma kriterlerini ve sentez için çalışmaların nasıl gruplandırıldığını belirtin.
Bilgi kaynakları	6	Çalışmaları tanımlamak için aranan veya başvurulan tüm veri tabanlarını, kayıtları, web sitelerini, kuruluşları, referans listelerini ve diğer kaynakları belirtin. Her kaynağın en son arandığı veya başvurulduğu tarihi belirtin.
Arama stratejisi	7	Kullanılan filtreler ve sınırlar dahil olmak üzere tüm veri tabanları, kayıtlar ve web siteleri için tam arama stratejilerini sunun.
Seçim süreci	8	Bir çalışmanın derlemeye dahil edilme kriterlerini karşılayıp karşılamadığına karar vermek için her kaydı kaç gözden geçirenin taradığı ve her raporun bağımsız olarak çalışıp çalışmadığı ve uygunsa, süreçte kullanılan otomasyon araçlarının ayrıntıları dahil, kullanılan yöntemleri belirtin.
Veri toplama süreci	9	Raporlardan veri toplamak için kullanılan yöntemleri, her bir rapordan kaç gözden geçirenin veri topladığı, bağımsız olarak çalışıp çalışmadıkları, çalışma araştırmacılarından veri alma veya onaylama süreçleri ve varsa, süreçte kullanılan otomasyon araçlarının ayrıntılarını belirtin.
Veri maddeleri	10a	Verilerin arandığı tüm sonuçları listeleyin ve tanımlayın. Her çalışmada her bir sonuç alanıyla uyumlu olan tüm sonuçların aranıp aranmadığını (örn. tüm ölçümler, zaman noktaları, analizler için) ve değilse, hangi sonuçların toplanacağına karar vermek için kullanılan yöntemleri belirtin.
	10b	Verilerin arandığı diğer tüm değişkenleri listeleyin ve tanımlayın (örn. katılımcı ve müdahale özellikleri, finansman kaynakları). Eksik veya net olmayan bilgiler hakkında yapılan varsayımları açıklayın.
Çalışma bias riski değerlendirmesi	11	Dahil edilen çalışmalardaki bias riskini değerlendirmek için kullanılan yöntemleri, kullanılan araç(lar)ın ayrıntıları, her çalışmayı kaç gözden geçirenin değerlendirdiğini ve bağımsız olarak çalışıp çalışmadıklarını ve varsa, süreçte kullanılan otomasyon araçlarının ayrıntılarını belirtin.
Etki ölçümleri	12	Her sonuç için, sonuçların sentezinde veya sunumunda kullanılan etki ölçümlerini (örn. Risk oranı, ortalama fark) belirtin.

Ek-1. Devam

PRISMA 2020 Kontrol Listesi		
Bölüm ve Konu	**Madde #**	**Kontrol listesi maddesi**
Sentez yöntemleri	13a	Her bir sentez için hangi çalışmaların uygun olduğuna karar vermek için kullanılan süreçleri tanımlayın (örneğin, çalışma müdahale özelliklerini tablo haline getirmek ve her sentez için planlanan gruplarla karşılaştırma (madde # 5))
	13b	Eksik özet istatistiklerinin veya veri dönüştürmelerinin işlenmesi gibi verileri sunum veya sentez için hazırlamak için gereken tüm yöntemleri açıklayın.
	13c	Bireysel çalışmaların ve sentezlerin sonuçlarını tablo haline getirmek veya görsel olarak sunmak için kullanılan tüm yöntemleri açıklayın.
	13d	Sonuçları sentezlemek için kullanılan yöntemleri açıklayın ve seçim (ler) için bir mantık sağlayın. Meta-analiz yapıldıysa, istatistiksel heterojenliğin varlığını ve kapsamını belirlemek için modelleri, yöntemleri ve kullanılan yazılım paketlerini tanımlayın.
	13e	Çalışma sonuçları arasında olası heterojenlik nedenlerini araştırmak için kullanılan yöntemleri açıklayın (örn. alt grup analizi, meta-regresyon).
	13f	Sentezlenen sonuçların sağlamlığını değerlendirmek için yapılan tüm duyarlılık analizlerini açıklayın.
Bias değerlendirmesini raporlama	14	Bir sentezde eksik sonuçlardan kaynaklanan bias riskini değerlendirmek için kullanılan tüm yöntemleri açıklayın (bias bildiriminden kaynaklanan).
Kesinlik değerlendirmesi	15	Bir sonuca ilişkin kanıtlar bütünü içindeki kesinliği (veya güvenirliği) değerlendirmek için kullanılan tüm yöntemleri açıklayın.
SONUÇLAR		
Çalışma seçimi	16a	Araştırmada belirlenen kayıt sayısından derlemeye dahil edilen çalışma sayısına kadar arama ve seçim sürecinin sonuçlarını ideal olarak bir akış diyagramı kullanarak açıklayın.
	16b	Dahil etme kriterlerini karşılıyor gibi görünebilecek, ancak hariç tutulan çalışmalardan alıntı yapın ve neden hariç tutulduklarını açıklayın.
Çalışma özellikleri	17	Dahil edilen her bir çalışmadan alıntı yapın ve özelliklerini sunun.
Çalışmalarda bias riski	18	Dahil edilen her çalışma için bias riski değerlendirmelerini sunun.
Bireysel çalışmaların sonuçları	19	Tüm sonuçlar için, her çalışma için şunları sunun: (a) her grup için özet istatistikler (uygun olduğunda) ve (b) ideal olarak yapılandırılmış tablolar veya grafikler kullanarak bir etki tahmini ve kesinliği (örn. güvenirlik/güven aralığı).
Sentezin sonuçları	20a	Her sentez için, katkıda bulunan çalışmaların özelliklerini ve bias riskini kısaca özetleyin.
	20b	Yapılan tüm istatistiksel sentezlerin sonuçlarını sunun. Meta-analiz yapıldıysa, her bir özet tahmini ve kesinliğini (örn. güvenirlik/güven aralığı) ve istatistiksel heterojenlik ölçümlerini sunun. Grupları karşılaştırıyorsanız, etkinin yönünü tanımlayın.
	20c	Çalışma sonuçları arasında olası heterojenlik nedenlerinin tüm araştırmalarının sonuçlarını sunun.
	20d	Sentezlenen sonuçların sağlamlığını değerlendirmek için yapılan tüm duyarlılık analizlerinin sonuçlarını sunun.

Ek-1. Devam

PRISMA 2020 Kontrol Listesi		
Bölüm ve Konu	**Madde #**	**Kontrol listesi maddesi**
Biasları bildirme	21	Değerlendirilen her bir sentez için eksik sonuçlardan kaynaklanan (biasların bildiriminden kaynaklanan) bias riski değerlendirmelerini sunun.
Kanıtın kesinliği	22	Değerlendirilen her bir sonuç için kanıt olarak kesinlik (veya güvenirlik) değerlendirmeleri sunun.
TARTIŞMA		
Tartışma	23a	Diğer kanıt bağlamında sonuçların genel bir yorumunu sağlayın.
	23b	Derlemede yer alan kanıtın sınırlılıklarını tartışın.
	23c	Derleme süreçlerinin kullanımının sınırlılıklarını tartışın.
	23d	Uygulama, politika ve gelecekteki araştırmalar için sonuçların etkilerini tartışın.
DİĞER BİLGİ		
Kayıt ve protokol	24a	Kayıt adı ve kayıt numarası içeren derleme için kayıt bilgilerini sağlayın veya incelemenin kaydedilmediğini belirtin.
	24b	Derleme protokolüne nereden erişilebileceğini belirtin veya bir protokolün hazırlanmadığını belirtin.
	24c	Kayıt sırasında veya protokolde sağlanan bilgilerdeki değişiklikleri açıklayın.
Destek	25	Derleme için finansal veya finansal olmayan destek kaynaklarını ve derlemede finansman sağlayanların ve sponsorların rolünü açıklayın.
Çıkar çatışması	26	Derleme yazarlarının çıkar çatışmalarını beyan edin.
Veri, kod ve diğer materyallerin mevcudiyeti	27	Aşağıdakilerden hangilerinin halka açık olduğunu ve nerede bulunabileceklerini bildirin: şablon veri toplama formları; dahil edilen çalışmalardan elde edilen veriler; tüm analizler için kullanılan veriler; analitik kod; derlemede kullanılan diğer materyaller.

Ek-2. PRISMA 2020 Özet Kontrol Listesi

PRISMA 2020 Kontrol Listesi		
Bölüm ve Konu	**Madde #**	**Kontrol listesi maddesi**
BAŞLIK		
Başlık	1	Raporu sistematik derleme olarak tanımlayın.
ARKA PLAN		
Amaçlar	2	Derlemenin ele aldığı ana amaç(lar) veya soru(lar) hakkında açık bir beyan sağlayın.
YÖNTEMLER		
Uygunluk kriterleri	3	Derleme için dahil etme ve hariç tutma kriterlerini belirtin.
Bilgi kaynakları	4	Çalışmaları belirlemek için kullanılan bilgi kaynaklarını (veri tabanları, kayıtlar gibi) ve her birinin en son arandığı tarihi belirtin.
Bias riski	5	Dahil edilen çalışmalardaki bias riskini değerlendirmek için kullanılan yöntemleri belirtin.
Sonuçların sentezi	6	Sonuçları sentezlemek ve sunmak için kullanılan yöntemleri belirtin.
SONUÇLAR		
Dahil edilen çalışmalar	7	Dahil edilen çalışmaların ve katılımcıların toplam sayısını verin ve çalışmaların ilgili özelliklerini özetleyin.
Sonuçların sentezi	8	Tercihen dahil edilen çalışmalar ve her biri için katılımcıların sayısını belirterek, ana sonuçlara uygun sonuçları sunun. Meta-analiz yapıldıysa özet değerlendirme ve güvenirlik/güven aralığı bildirin. Grupları karşılaştırıyorsanız, etkinin yönünü belirtin (yani hangi grup tercih ediliyor).
TARTIŞMA		
Kanıtın sınırlılıkları	9	Derlemeye dahil edilen kanıtların sınırlılıklarının kısa bir özetini sağlayın (örn. bias riski, tutarsızlık ve kesinliğin incelenmesi)
Yorum	10	Sonuçların ve önemli çıkarımların genel bir yorumunu sağlayın.
DİĞER		
Finansman	11	Derleme için başlıca finansman kaynağını belirtin.
Kayıt	12	Kayıt adını ve kayıt numarasını belirtin.

Ek-3. Literatür Taraması İçin Veri Tabanlarına Göre Geliştirilen Söz Dizimleri

Pubmed/MEDLINE
((caffeine[MeSH Terms]) OR ("caffeine"[All Fields]) OR (caffein*[Text Word]) OR (caffeine[Title/Abstract]) OR (1,3,7-trimethylxanthine[Text Word]) OR ("caffeine supplement*"[Text Word]) OR ("caffeine intake*"[Text Word]) OR ("caffeine effects"[All Fields]) OR ("caffeine effect"[All Fields])) AND (("Exercise"[Mesh]) OR (exercise test[MeSH Terms]) OR (activity, physical[MeSH Terms]) OR (activities, physical[MeSH Terms]) OR (activities, training[MeSH Terms]) OR (exercise[All Fields]) OR (performance[All Fields]) OR (athletic performance[MeSH Terms]) OR (athletic performances[MeSH Terms]) OR ("athlet*"[All Fields] AND "performance"[All Fields]) OR ("athletes"[MeSH Terms]) OR (athlet*[Text Word]) OR (athlet* performan*[Text Word]) OR ("ergogenic"[All Fields]) OR ("ergogenic aid"[All Fields]) OR ("sport"[All Fields]) OR ("sports"[MeSH Terms]) OR ("sport performance"[All Fields]) OR ("training"[All Fields]) OR (“sport* perform*”[Text Word])) AND (("alleles"[MeSH Terms]) OR ("genes"[MeSH Terms]) OR ("cytochrome p 450 cyp1a2"[MeSH Terms]) OR ("gene polymorphism"[All Fields]) OR ("genotype"[All Fields]) OR ("genetic"[All Fields]) OR ("cyp1a2"[All Fields]) OR ("adora2a"[All Fields]) OR (gene polymoph*[Text Word]) OR ("cytochrome p 450 1a2"[Text Word]) OR ("cytochrome p450"[All Fields]) OR ("rs5751876"[All Fields]) OR (rs5751876[Text Word]) OR (rs762551[Text Word]))
Web of Science
(TS=(caffeine*) OR TS=(*trimethylxanthine)) AND (TS=(exercis*) OR TS=(physic* activ*) OR TS=(train*) OR TS=(athlet*) OR TS=(player*) OR TS=(ergogenic*) OR TS=(performance*)) AND (TS=(allel*) OR TS=(gene) OR TS=(genetic*) OR TS=(genotyp*) OR TS=(cytochrome p 450) OR TS=(cytochrome p450) OR TS=(cyp1a2) OR TS=(adora2a) OR TS=("rs5751876") OR TS=("rs762551") OR TS=(polymorph*) OR TS=(adenosine a2a) OR TS=(cytochrome-p450))

Ek-3. Devam

Scopus
(TITLE-ABS-KEY (exercis*) OR TITLE-ABS-KEY (physic* AND activ*) OR TITLE-ABS-KEY (train*) OR TITLE-ABS-KEY (athlet*) OR TITLE-ABS-KEY (ergogenic*) OR TITLE-ABS-KEY (performance*) OR TITLE-ABS-KEY (sport*) OR TITLE-ABS-KEY (player*)) AND (TITLE-ABS-KEY (caffeine*) OR TITLE-ABS-KEY (*trimethylxanthine)) AND (TITLE-ABS-KEY (allel*) OR TITLE-ABS-KEY (gene) OR TITLE-ABS-KEY (genetic*) OR TITLE-ABS-KEY (genotyp*) OR TITLE-ABS-KEY (cytochrome AND p 450) OR TITLE-ABS-KEY (cytochrome AND p450) OR TITLE-ABS-KEY (cyp1a2) OR TITLE-ABS-KEY (adora2a) OR TITLE-ABS-KEY ("rs5751876") OR TITLE-ABS-KEY ("rs762551") OR TITLE-ABS-KEY (polymorph*) OR TITLE-ABS-KEY (adenosine AND a2a) OR TITLE-ABS-KEY (cytochrome-p450))

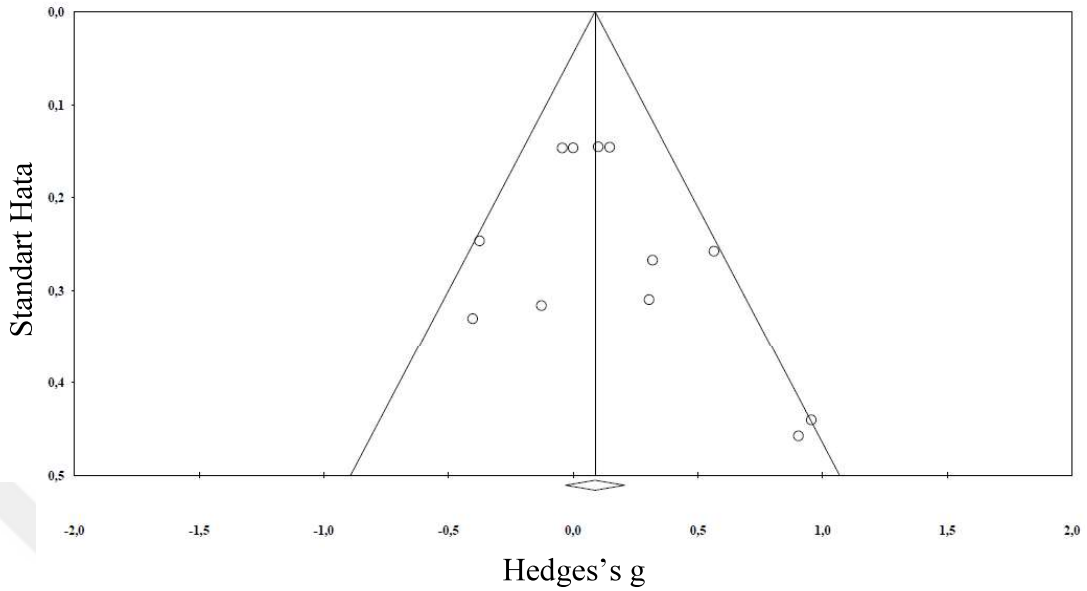
Ek-3. Devam

EBSCOHost (SPORTDiscus, Academic Search Ultimate, Open Dissertations, ERIC)
(TI (allel* OR gene OR genetic* OR genotype* OR cytochrome p 450 OR cytochrome p450 OR cytochrome-p450 OR cytochrome p-450 OR cyp1a2 OR adora2a OR "rs5751876" OR "rs762551" OR polymorph* OR adenosine a2a) OR AB (allel* OR gene OR genetic* OR genotype* OR cytochrome p 450 OR cytochrome p450 OR cytochrome-p450 OR cytochrome p-450 OR cyp1a2 OR adora2a OR "rs5751876" OR "rs762551" OR polymorph* OR adenosine a2a) OR KW (allel* OR gene OR genetic* OR genotype* OR cytochrome p 450 OR cytochrome p450 OR cytochrome-p450 OR cytochrome p-450 OR cyp1a2 OR adora2a OR "rs5751876" OR "rs762551" OR polymorph* OR adenosine a2a)) AND (TI (exercis* OR (physic* activ*) OR train* OR athlet* OR ergogenic* OR performance* OR sport* OR player*) OR AB (exercis* OR (physic* activ*) OR train* OR athlet* OR ergogenic* OR performance* OR sport* OR player*) OR KW (exercis* OR (physic* activ*) OR train* OR athlet* OR ergogenic* OR performance* OR sport* OR player*)) AND (TI (caffeine* OR trimethylxanthine OR 1,3,7-trimethylxanthine) OR AB (caffeine* OR trimethylxanthine OR 1,3,7-trimethylxanthine) OR KW (caffeine* OR trimethylxanthine OR 1,3,7-trimethylxanthine))
ProQuest Dissertations & Theses Global
(summary(exercis* OR (physic* AND activ*) OR train* OR athlet* OR ergogenic* OR performance* OR sport* OR player*) OR title(exercis* OR (physic* AND activ*) OR train* OR athlet* OR ergogenic* OR performance* OR sport* OR player*) OR diskw(exercis* OR (physic* AND activ*) OR train* OR athlet* OR ergogenic* OR performance* OR sport* OR player*) OR oti(exercis* OR (physic* AND activ*) OR train* OR athlet* OR ergogenic* OR performance* OR sport* OR player*)) AND (summary(caffeine* OR trimethylxanthine) OR title(caffeine* OR trimethylxanthine) OR diskw(caffeine* OR trimethylxanthine) OR oti(caffeine* OR trimethylxanthine)) AND (diskw(allel* OR gene OR genetic* OR cytochrome p450 OR cytochrome450 OR cytochrome p 450 OR cyp1a2 OR adore2a OR "rs5751876" OR "rs762551" OR polymorph* OR adenosine a2a) OR summary(allel* OR gene OR genetic* OR cytochrome p450 OR cytochrome450 OR cytochrome p 450 OR cyp1a2 OR adore2a OR "rs5751876" OR "rs762551" OR polymorph* OR adenosine a2a) OR title(allel* OR gene OR genetic* OR cytochrome p450 OR cytochrome450 OR cytochrome p 450 OR cyp1a2 OR adore2a OR "rs5751876" OR "rs762551" OR polymorph* OR adenosine a2a) OR oti(allel* OR gene OR genetic* OR cytochrome p450 OR cytochrome450 OR cytochrome p 450 OR cyp1a2 OR adore2a OR "rs5751876" OR "rs762551" OR polymorph* OR adenosine a2a))

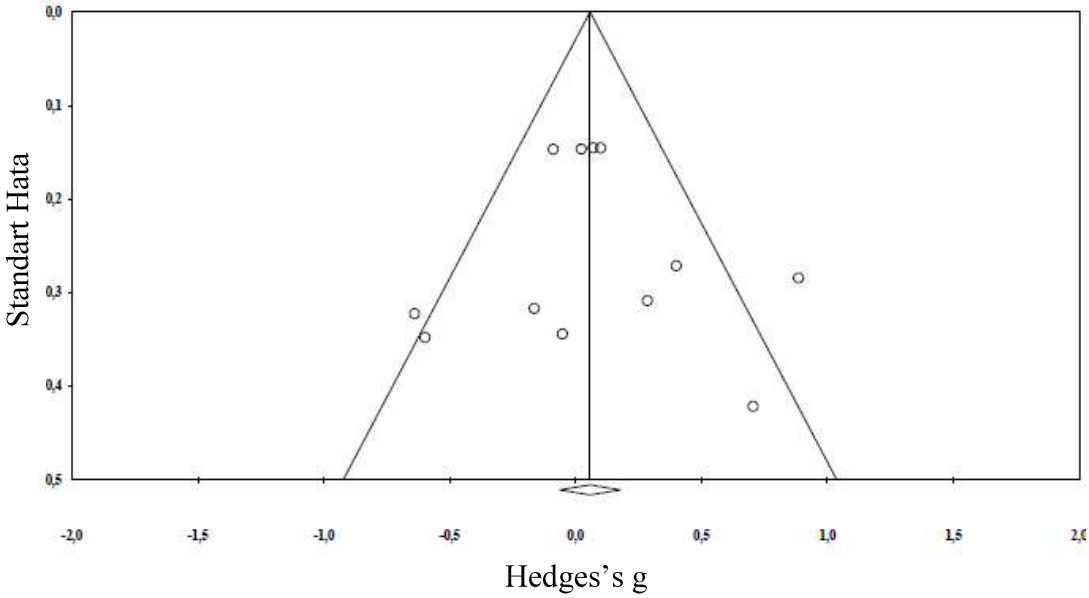
Ek-4. Fizyoterapi Kanıt Veri Tabanı (PEDro) Ölçeği

Madde Numarası	*Ölçek Maddesi*
1	Uygunluk kriterleri belirlenmiştir
2	Denekler gruplara rastgele dağıtılmıştır (çapraz çalışmada, deneklere tedavilerin alınma sırası rastgele belirlenmiştir)
3	Gruplara ayırma gizlenmiştir
4	Gruplar başlangıçta en önemli prognostik göstergeler açısından benzerdir
5	Tüm denekler için körleme yapılmıştır
6	Terapiyi uygulayanların tümü için körleme yapılmıştır
7	En az bir temel sonucu ölçen tüm değerlendiriciler için körleme yapılmıştır
8	Başlangıçta gruplara ayrılan deneklerin %85'inden fazlasından en az bir temel sonuca ilişkin ölçümler elde edilmiştir
9	Sonuç ölçümlerinin mevcut olduğu tüm denekler, gruplandığı şekilde müdahale veya kontrol koşulunu almış veya bunun söz konusu olmadığı durumlarda, en az bir temel sonuca ilişkin veriler "tedaviye devam niyeti" ile analiz edilmiştir
10	Gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaların sonuçları en az bir temel sonuç için raporlanmıştır
11	Çalışma, en az bir temel sonuç için hem nokta ölçümleri hem de değişkenlik ölçümleri sunmaktadır

Ek-5. Hedges'in g'sine Göre Standart Hatanın Huni Grafikleri

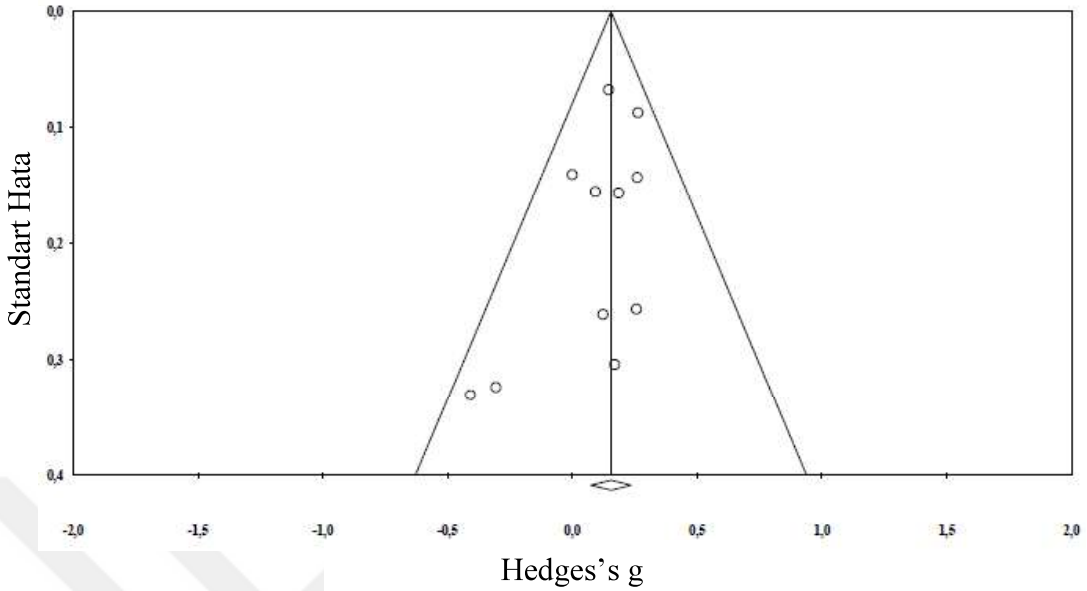


A) CYP1A2 rs762551 polimorfizmine göre Wingate zirve güç çıktısı çalışmalarının huni grafiği

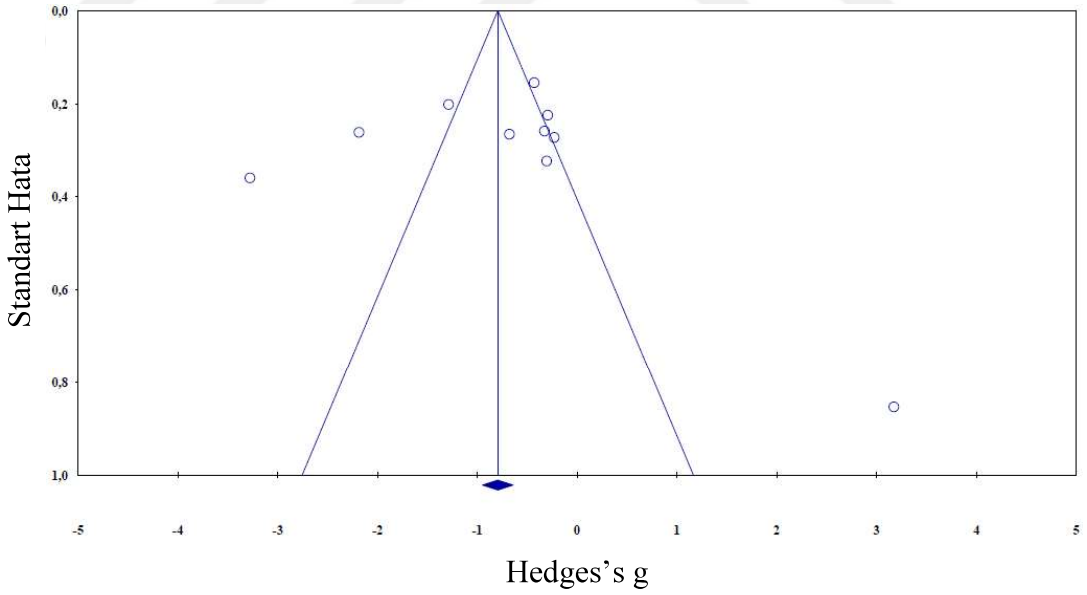


B) CYP1A2 rs762551 polimorfizmine göre Wingate ortalama güç çıktısı çalışmalarının huni grafiği

Ek-5. Devam

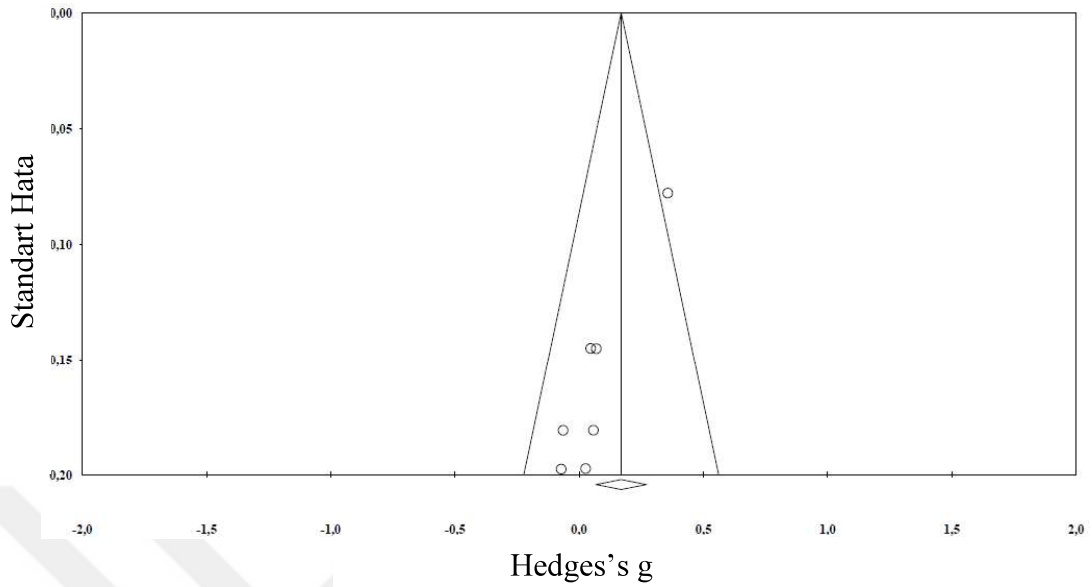


C) CYP1A2 rs762551 polimorfizmine göre aktif sıçrama testi çalışmalarının huni grafiği

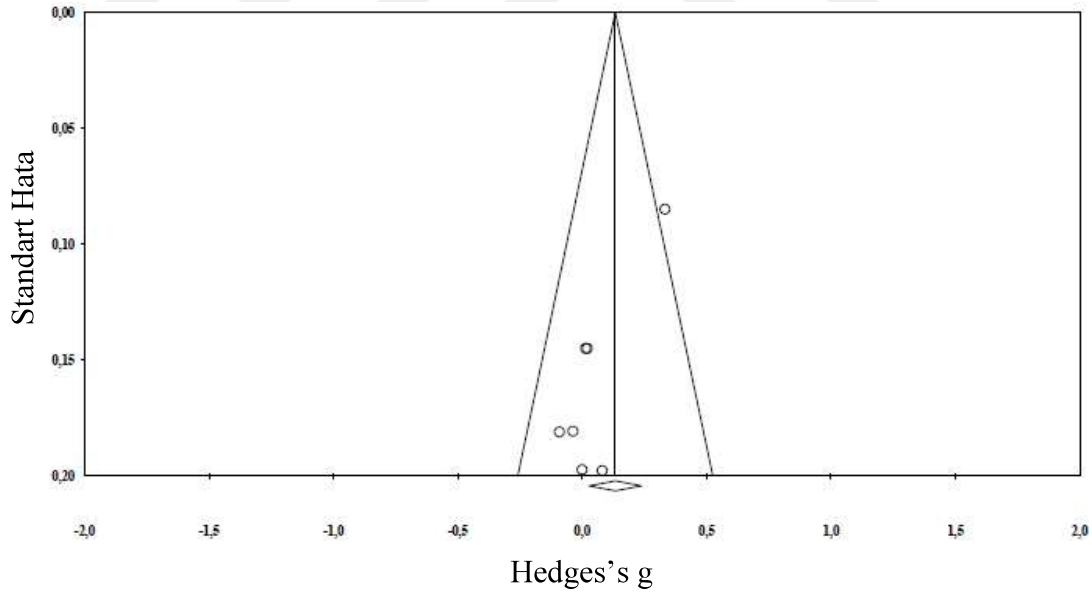


D) CYP1A2 rs762551 polimorfizmine göre zamana karşı egzersiz çalışmalarının huni grafiği

Ek-5. Devam

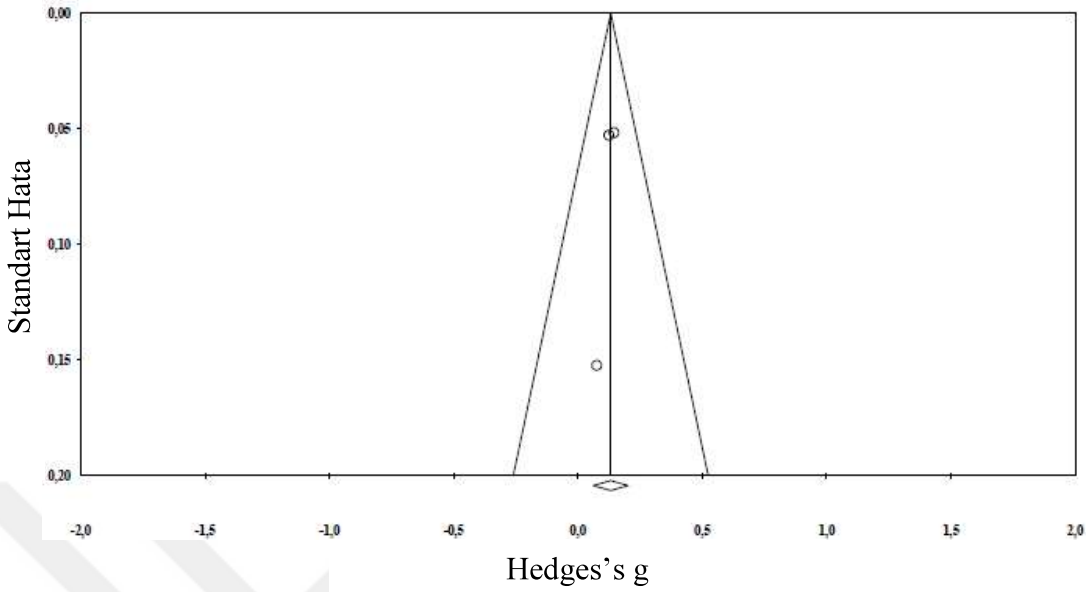


E) ADORA2A rs5751876 polimorfizmine göre Wingate zirve güç çıktısı çalışmalarının huni grafiği



F) ADORA2A rs5751876 polimorfizmine göre Wingate ortalama güç çıktısı çalışmalarının huni grafiği

Ek-5. Devam



G) ADORA2A rs5751876 polimorfizmine göre aktif sıçrama testi çalışmalarının huni grafiği