



T.C.

BİLECİK ŞEYH EDEBALI ÜNİVERSİTESİ

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyoteknoloji Anabilim Dalı

**PROFESYONEL, AMATÖR BİLEK GÜREŞİ
SPORCULARI VE SEDANTERLERDE MSTN GENİNİN
rs1805086 VE rs1805065 POLİMORFİZMLERİ İLE
ANTROPOMETRİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Gamze USAÇ

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı

Doktor Öğretim Üyesi Raif ZİLELİ

İkinci Tez Danışmanı

Doktor Öğretim Üyesi Onur EROĞLU

BİLECİK, 2018

Ref. No:10205058



T.C.

BİLECİK ŞEYH EDEBALI ÜNİVERSİTESİ

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyoteknoloji Anabilim Dalı

**PROFESYONEL, AMATÖR BİLEK GÜREŞİ
SPORCULARI VE SEDANTERLERDE MSTN GENİNİN
rs1805086 VE rs1805065 POLİMORFİZMLERİ İLE
ANTROPOMETRİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Gamze USAÇ

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı

Doktor Öğretim Üyesi Raif ZİLELİ

İkinci Tez Danışmanı

Doktor Öğretim Üyesi Onur EROĞLU

BİLECİK, 2018

Bu Yüksek Lisans tez çalışması Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi (2017-01.BŞEÜ.20-01) tarafından desteklenmiştir.



T.C.

BİLECİK ŞEYH EDEBALI UNIVERSITY

Graduate School of Sciences

Department of Biotechnology

**INVESTIGATION OF ANTHROPOMETRIC
PROPERTIES WITH rs1805086 AND rs1805065
POLYMORPHISMS OF MSTN GENE IN PROFESSIONAL,
AMATEUR ARM WRESTLING ATHLETES AND
SEDENTARIES**

Gamze USAÇ

Master's Thesis

Thesis Advisor

Asst. Prof. Dr. Raif ZİLELİ

Second Thesis Advisor

Asst. Prof. Dr. Onur EROĞLU

BİLECİK, 2018



BİLECİK ŞEYH EDEBALI ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS
JÜRİ ONAY FORMU

Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 06/07/2018 tarih ve 3881... sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından 29/07/2018 tarihinde tez savunma sınavı yapılan Gamze USAÇ'ın "**PROFESYONEL, AMATÖR BİLEK GÜREŞİ SPORCULARI VE SEDANTERLERDE MSTN GENİNİN rs1805086 VE rs1805065 POLİMORFİZMLERİ İLE ANTROPOMETRİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**" başlıklı tez çalışması Biyoteknoloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS tezi olarak oy birliği/ oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

JÜRİ

ÜYE

(TEZ DANIŞMANI) : Dr. Öğr. Üyesi Raif ZİLELİ

ÜYE

(İKİNCİ TEZ DANIŞMANI): Dr. Öğr. Üyesi Onur EROĞLU

ÜYE : Doç. Dr. İbrahim ERDEMİR

ÜYE : Dr. Öğr. Üyesi Sema LEBLEBİCİ

ÜYE : Dr. Öğr. Üyesi Mehmet YANIK

ONAY

Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun
.../.../... tarih ve ... sayılı kararı.

İMZA/ MÜHÜR

TEŞEKKÜR

2017-01.BŞEÜ.20-01 Numaralı bilimsel araştırma projesinin gerçekleştirilmesi için mali destek veren Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Koordinasyon Birimi'ne teşekkür ederim.

İlk olarak yüksek lisans eğitimim boyunca yardım ve desteğini esirgemeyen, spor alanındaki bilgi, görüş ve tecrübelerini benim ile paylaşan, bu alan ile ilgili birçok bilgi edinmemi sağlayan ve tez dönemim boyunca bana göstermiş olduğu anlayış, hoşgörü ve ilgileri için birinci danışmanın Doktor Öğretim Üyesi Raif ZİLELİ'ye; lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca birçok alanda kendisinden edindiğim çeşitli bilgi ve görüşler için, laboratuvarında katıldığım çeşitli çalışmalarda tecrübe kazanmama imkan veren, çalışma süresince yardımlarını ve desteklerini benden esirgemeyen, gösterdiği hoşgörü, anlayıştan ötürü ikinci danışmanım Doktor Öğretim Üyesi Onur EROĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamımın bu dönemine kadar her konuda bana destek olan, cesaret veren ve eğitim hayatım süresince beni hiçbir konuda yalnız bırakmayan, hayatımın en önemli parçası olan aileme; bu yaşıma kadar yapmak istediğim her konuda koşulsuz bana güvenip arkamda olan, varlığını her zaman hissettiren, babadan ziyade her zaman yakın arkadaş olan babam Erol USAÇ'a; zorlandığım her konuda üstesinden gelebileceğimi bana her daim hatırlatan, pes etmeden bu zamanlara gelmemde her daim öğütleri ile yanımda olan, bu zorlu süreçte bana yol arkadaşlığı, dert ortaklığı yapan annem Nuriye USAÇ'a; bu yaşıma kadar bana hem abla hem arkadaş, sırdaş olan kısaca hayatımın vazgeçilmez parçası olan, pes edip bıraktığım birçok dönemde beni kendime getirip gerçekleştirmek istediğim hayallerimi bana hatırlatan ablam Gözde USAÇ KÖKSAL'a ve ailemize yeni katılan, tanıştığımız ilk günden beri bana arkadaş gibi yakın, sıcak davranan, yeri geldiğinde dertlerimi dinleyen eniştem H.Kerem KÖKSAL'a teşekkürlerimi borç bilirim.

Çalışmalarım süresince bana her konuda yardımcı olan Arş. Gör. Hacer KAYA'ya, çalışma arkadaşlarım M.Ali NALBANT ve Kübra ERDOĞAN'a ve diğer çalışma arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim. Lisans dönemimden beri her konuda desteğini esirgemeyen arkadaşım ve hemşehrime olan Uygur KABAOĞLU'na ayrıca teşekkür ederim.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, milli, amatör bilek güreşi sporcuları ve sedanterlerde MSTN rs1805086 ve rs1805065 polimorfizmleri ile el ayası çevresi, el bileği çevresi ve ön kol çevresi gibi antropometrik özelliklerin incelenmesidir.

Bu çalışmaya 24 milli (7 kadın, 17 erkek) Türk bilek güreşi sporcusu ve 21 amatör (7 kadın, 14 erkek) Türk bilek güreşi sporcusu ile 34 sedanter (12 kadın, 22 erkek) gönüllü olarak katılmıştır. Çalışmadaki gönüllülerin genetik altyapıları; DNA izolasyonu, Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve Restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi (RFLP) şeklinde belirlenen bazı moleküler yöntemler aracılığıyla saptanmıştır. Ayrıca antropometrik ölçümler (el ayası çevresi, el bileği çevresi, ön kol çevresi) gullick şerit metreyle yapılmıştır.

Çalışmanın sonucunda MSTN rs1805086 ve rs1805065 verileri sırasıyla incelendiğinde; hem milli Türk bilek güreşçilerde (n=24) hem de amatör Türk bilek güreşçilerde (n=21) %100.0 MSTN 153KK genotipi bulunurken sedanterlerde (n=32) % 94.12 MSTN 153KK genotipi, (n=2) %5.88 MSTN 153KR genotipi tespit edilmiştir. Çalışmada incelenen diğer MSTN rs1805065 polimorfizm verileri sonucuna göre çalışmaya katılan tüm katılımcıların (n=79, %100.0) homozigot normal genotip (yani 55AA) taşıyıcısı olduğu görülmüştür. Ayrıca, hem erkekler kategorisinde hem de kadınlar kategorisinde antropometrik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p<0.05$).

Sonuç olarak, milli ve amatör Türk bilek güreşçiler ve sedanterlerde MSTN geni özellikleri bakımından anlamlı bir farklılık saptanmasa da antropometrik özellikler açısından farklılıklar olduğu tespit edilmiştir. Bu sporcular arasında MSTN geninin değil de antropometrik özelliklerin etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Myostatin Geni; Bilek Güreşi; Polimorfizm; Sportif Performas; El Bileği Çevresi; El Ayası Çevresi; Ön Kol Çevresi

ABSTRACT

This study aims to analyse MSTN rs1805086 and rs1805065 polymorphisms and anthropometric properties such as palm width, wrist width and forearm width in national and amateur arm wrestlers and sedentary group.

24 national (7 female, 17 male) and 21 (7 female, 14 male) amateur Turkish arm wrestlers and 34 sedentary group (12 female, 22 male) voluntarily participated in this study. Genetic infrastructures of the volunteers were determined by some molecular methods such as DNA isolation, Polymerase chain reaction (PZR) and Restriction fragment length polymorphism (RFLP), respectively. In addition, anthropometric characteristics (palm width, wrist width and forearm width) were measured with gullick tape measure.

When the MSTN rs1805086 and rs1805065 data are respectively examined at the end of the study; 100.0% MSTN 153KK genotype was found in both national arm wrestlers (n = 24) and amateur arm wrestlers (n = 21) while 94.12% MSTN 153KK genotype, and (n = 2) 5.88% MSTN 153KR genotype were found in sedentary group (n = 32). All participants who participated in the study (n = 79, 100.0%) were found to be homozygous normal genotype (i.e. 55AA) carriers according to the results of the other MSTN rs1805065 polymorphism data examined in this study. In addition, statistically significant differences were found in terms of anthropometric properties both in men's and in women's category (p <0.05).

In conclusion, although there is no significant difference in properties of MSTN gene among national and amateur arm-wrestler and sedentary group, some differences in anthropometric properties are found out. It was concluded that the MSTN gene was not effective in the success of these athletes but it plays a role anthropometric properties or other genes which affect sportive performance.

Keywords: Myostatin Gene; Arm Wrestling; Polymorphism; Sportive Performance; Palm Width; Wrist Width; Forearm Width

İÇİNDEKİLER

JÜRİ ONAY SAYFASI

TEŞEKKÜR

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Sportif Performans ve Genetik.....	3
2.2. Spor Genomiği	3
2.3. Tek Nükleotid Polimorfizmleri ve Spor	3
2.4. Spor Genetiğinde Geleneksel İkiz ve Ailesel Çalışmalar	5
2.5. Spesifik Gen Varyantları ile Elit Sportif Yetenek Arasındaki İlişkinin Tanımlanması.....	6
2.6. Kas Hipertrofisinde Sinyal İletimi	7
2.6.1. Kas hipertrofisi	8
2.6.2. Egzersiz ve kas hipertrofisi	8
2.6.2.1 <u>IGF-1</u>	9
2.6.2.2 <u>AKT</u>	9
2.6.2.3 <u>mTOR-S6K1 ve protein sentezinin kontrolü</u>	11
2.6.2.4 <u>mTOR</u>	11
2.6.2.5 <u>S6K1</u>	11
2.6.3. IGF-1-AKT sinyal yolağı	12

2.6.4. Miyojenik farklılaşma sırasında miyostatin sinyal yolunu baskılayan insülin benzeri büyüme faktörü-1	14
2.7. MSTN Geni.....	16
2.8. MSTN Geni Delesyon ve Nakavt Hayvan Modelleri	19
2.9. Bilek Güreşi	22
3. MATERYAL VE METOT.....	24
3.1. Katılımcılar	24
3.2. Kan Alımı.....	24
3.3. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Malzemeler	25
3.4. Çalışmada Kullanılan Cihazlar	26
3.5. Kandan DNA İzolasyonu	27
3.6. MSTN Primer Dizaynı	28
3.7. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR).....	29
3.8. RFLP Protokolü (Restriction Fragment Length Polymorphisms-Sınırlandırılmış Parça Uzunluk Polimorfizmi)	31
3.9. Jel Elektroforezi	32
3.10. %1.5'lik Agaroz Jel Hazırlanması	33
3.11. %3'lük Agaroz Jel Hazırlanması	33
3.12. PZR ve RFLP ürünlerinin görüntülenmesi	33
3.13. Antropometrik Ölçümler.....	34
3.14. İstatistiksel Analiz.....	34
4. BULGULAR.....	35
4.1. Sedanterlerde rs1805086 Polimorfizmi BanII Restriksiyon Enzimi ile Kesim Sonucunda Elde Edilen Jel Görüntüleri	36
4.2. Bilek Güreşi Sporcularında rs1805065 Polimorfizmi AluI Restriksiyon Enzimi ile Kesim Sonucunda Elde Edilen Jel Görüntüleri	37

4.3. Milli ve Amatör Bilek Güreşi Sporcularında ve Sedanterlerde MSTN Geni rs1805086 (K/R) Polimorfizmi Sonuçları.....	38
4.4. Milli ve Amatör Bilek Güreşi Sporcularında ve Sedanterlerde MSTN Geni rs1805065 (A/T) Polimorfizm Sonucu	39
4.5. Erkek Milli ve Amatör Bilek Güreşi Sporcuların El Ayası Çevresi	40
4.6. Erkek Milli ve Amatör Bilek Güreşi Sporcuların El Bileği Çevresi.....	40
4.7. Erkek Milli ve Amatör Bilek Güreşi Sporcuların Ön Kol Çevresi	41
4.8. Kadın Milli ve Amatör Bilek Güreşi Sporcuların El Ayası Çevresi.....	41
4.9. Kadın Milli ve Amatör Bilek Güreşi Sporcuların El Bileği Çevresi	42
4.10. Kadın Milli ve Amatör Bilek Güreşi Sporcuların Ön Kol Çevresi.....	42
4.11. Erkek Milli ve Amatör Bilek Güreşi Sporcuların Tanımlayıcı Verileri.....	43
4.12. Kadın Milli ve Amatör Bilek Güreşi Sporcuların Tanımlayıcı Verileri.....	43
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	56
KAYNAKLAR.....	58
Ek-1: Klinik Araştırmalar Etik Kurul Karar Formu.....	77
Ek-2: Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Örneği.....	79
Ek-3: Genel Sporcu Epikrizi.....	81
EK-4: Antropometrik Ölçüm Epikrizi.....	82
ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

A	:Adenin bazı
A	:Alanin amino asidi
ACE	:Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ACTN3	: α -aktinin 3
ACTRIIB	:Aktivin tip II reseptörüne bağlanan protein
AGT	:Anjiyotensin
Ala	:Alanin amino asidi
AMPD1	:Adenozin monofosfat deaminaz 1
Arg	:Arjinin amino asidi
AT1	:Anjiyotensin II tip 1 reseptör geni
Bç	:Baz çifti
CKM	:Kreatin kinaz M-tip
CREM	:cAMP yanıt modülatör elementi
Dk	:Dakika
DNA	:Deoksiribonükleik asit
E	:Glutamin amino asidi
EDTA	:Etilendiamin tetraasetik asit
EPO	:Eritropoetin geni
G	:Gram
G	:Guanin bazı
GALNT	:Polipeptit N-asetilgalaktozaminil transferaz
Gln	:Glutamin
I	:İzolösün amino asidi
IGF-1	:İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
Kb	:Kilobaz
K	:Lizin amino asidi
Lys	:Lizin amino asidi
MCT-1	:Monositrik-1
MSTN	:Miyostatin geni

NOS	:Nitrik oksit sentaz
ml	:Mililitre
P	:Prolin amino asidi
PZR	:Polimeraz zincir reaksiyonu
PPAR	:Peroksizom proliferatif aktif reseptör genleri
PPARA	:Peroksizom proliferatör-aktif edici reseptör alfa
PPARG	:Peroksizom proliferatör-aktif edici reseptör gamma
PPARGC1A	:Peroksizom proliferatör-aktif edici reseptör gamma koaktivatör 1-alfa
RFLP	:Restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi
Sn	:Saniye
SNP	:Tek nükleotid polimorfizmi
SOD2	:Süperoksit dismutaz 2
T	:Timin bazı
TGF- β	:Transforme edici büyüme faktörü β
Thr	:Treonin
Tm	:Erime sıcaklığı
V	:Voltaj
Vd.	:Ve diğerleri
VEGF	:Vasküler endotelial büyüme faktörü
VO ₂ max	:Maksimal oksijen kapasitesi
ml	:Mikrolitre
%	:Yüzde
°C	:Santigrat derece
μ	:Mikron
μ g	:Mikrogram
μ M	:Mikromol

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa No
Çizelge 2.1. MSTN geni K153R özellikleri.....	19
Çizelge 2.2. MSTN geni A55T özellikleri.....	19
Çizelge 3.1. Çalışmada kullanılan kimyasal malzemeler.	25
Çizelge 3.2. Çalışmada kullanılan cihazlar.....	26
Çizelge 3.3. MSTN rs1805086 için kullanılan primerler.	28
Çizelge 3.4. MSTN geni rs1805065 için kullanılan primerler.....	29
Çizelge 3.5. MSTN geni K153R stok primer sulandırma.....	29
Çizelge 3.6. MSTN geni A55T stok primer sulandırma.....	29
Çizelge 3.7. PZR reaksiyonu bileşenleri ve miktarları.	30
Çizelge 3.8. PZR reaksiyonu bileşenleri ve miktarları.	30
Çizelge 3.9. MSTN geni rs1805065 için PZR koşulları.	31
Çizelge 3.10. BanII RFLP protokolü.	31
Çizelge 3.11. AluI RFLP protokolü.....	32
Çizelge 3.12. 50X TAE Buffer içeriği.....	32
Çizelge 4.1. Milli bilek güreşçiler, amatör bilek güreşçiler ve sedanterlerin MSTN geni rs1805086 (K/R) polimorfizmi sonucu.....	38
Çizelge 4.2. Milli bilek güreşçiler, amatör bilek güreşçiler ve sedanterlerin MSTN geni rs1805065 (A/T) polimorfizmi sonucu.	39
Çizelge 4.3. Erkek milli bilek güreşçilerin ve amatör bilek güreşçilerin el ayası çevresi.....	40
Çizelge 4.4. Erkek milli bilek güreşçilerin ve amatör bilek güreşçilerin el bileği çevresi.....	40
Çizelge 4.5. Erkek milli bilek güreşçilerin ve amatör bilek güreşçilerin ön kol çevresi.	41
Çizelge 4.6. Kadın milli bilek güreşçilerin ve amatör bilek güreşçilerin el ayası çevresi.	41
Çizelge 4.7. Kadın milli bilek güreşçilerin ve amatör bilek güreşçilerin el bileği çevresi.	42
Çizelge 4.8. Kadın milli bilek güreşçilerin ve amatör bilek güreşçilerin ön kol çevresi.....	42
Çizelge 4.9. Erkek milli bilek güreşçilerin ve amatör bilek güreşçilerin tanımlayıcı verileri.....	43
Çizelge 4.10. Kadın milli bilek güreşçilerin ve amatör bilek güreşçilerin tanımlayıcı verileri.....	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1. IGF-1-AKT sinyal yolağı yolağı	13
Şekil 2.2. İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF1) -Akt yolu, memeli hedefi rapamisin (mTOR) ve FoxO ile kas büyümesini kontrol eder.....	14
Şekil 2.3. MSTN geni sitogenetik lokasyonu	16
Şekil 2.4. MSTN geninde mutasyon görülen homozigot genotipli erkek bir çocuk.	17
Şekil 2.5. Üç olası genotipin herbiri ile “Kabadayı” yarış köpeklerinin karşılaştırılması.	20
Şekil 2.6. Myostatin geni nt821del (11) delesyonlu homozigot mutant genotipli çift-kaslı Mavi Belçika sığırı.....	21
Şekil 3.1. MSTN geni BanII enzimi kesim bölgesi.	32
Şekil 3.2. MSTN geni AluI enzimi kesim bölgesi.	32
Şekil 4.1. Sedanterlerde rs1805086 polimorfizmi BanII restriksiyon enzimi ile kesim sonucunda elde edilen jel görüntüsü.....	36
Şekil 4.2. Amatör bilek güreşi sporcularında rs1805065 polimorfizmi AluI restriksiyon enzimi ile kesim sonucunda elde edilen jel görüntüsü.....	37

1. GİRİŞ

İnsan elit sportif performansındaki değişim, sosyo-kültürel, psikolojik ve fizyolojik faktörlerin karmaşık bir etkileşimi ile belirlenir (Brutsaert ve Parra, 2006). Bütün bu faktörler sportif performansa katkıda bulunan temel unsurlar olarak kabul edilmektedir. Bu etkenlerin yanında elit sporcuların başarısı için genetiğin de bir bileşen olduğuna dair bir inanış akıllarda büyük bir yer almaktadır. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, 240'ı aşkın fitness-ilişkili fenotip bağlantılı genetik belirteç tanımlanmıştır. Fakat bu varyantların belli miktarı elit-düzye sportif performans ile ilişkilendirilmiştir (Bray, vd., 2009).

Uzun yıllardır yoğun egzersiz programlarının etkisi ile sportif performansın geliştirilebileceği bilinmektedir (Lortie, vd., 1982). Fakat bazı bireylerin ise doğuştan bir sportif yeteneğe sahip olduğu bilinmektedir. Doğuştan bu yeteneğe sahip olan bireylerin ortalama performansı hem antrenman öncesi hem de antrenman sonrasında tam anlamıyla mükemmeldir. Kalıtılmış özelliklerle sportif potansiyelin derecesi önceden belirlenebilmektedir. Antrenmana cevap düzeyinin antrenmandan önce tahmin edilmesi birçok tartışmaya sebebiyet vermektedir. Bu durum, büyük bir olasılıkla genetik (nature-bireyin doğası) ve çevrenin (nurture-beslenme koşulları) atletik performansa katkılarındaki kuvvetli ilişkiden meydana gelmektedir. Deoksiribonükleik asit (DNA) seviye çeşitliliğinin ölçümü ile ilgili yapılmış olan çalışmalar sportif performans ile ilişkili spesifik genlerin olduğunu net bir şekilde göstermektedir (Ahmetov ve Fedotovskaya, 2015). Bizler dayanıklılık, güç, koordinasyon vb. sportif parametrelerde etkili olan yaygın polimorfizmlerin ve nadir DNA varyantların geniş resmini şuan için görememekteyiz. İnsan özelliklerinin yaygın ve nadir DNA varyantlarının karşılaştırmalı dağılımları bireysel özelliklerin “genetik mimarisi” olarak isimlendirilmektedir (Genome Reference Consortium Human Build 38, 2016). Birçok nadir genetik hastalıkların esas belirleyici faktörleri tek gendir. Buna rağmen, hasta olmayan fenotipler yüksek ihtimalle DNA varyantlarının yaygın ve nadir her iki farklı tipi aracılığıyla etkilenir (Genome Reference Consortium Human Build 38, 2016).

Sportif performans ve bununla birlikte ortaya çıkan atletik faaliyetlerin bir sınırının olup olmadığı gizemini korumakla kalmayıp akılları meşgul eden bir soru

olarak hala karşımıza çıkmaktadır. Sportif yetenek birden fazla atletik faaliyetin aynı anda değerlendirilmesiyle ortaya çıkmaktadır. Bu atletik faaliyetleri yapabilme kabiliyetine sahip olup da herhangi bir spor dalında en iyi olmayan birden fazla sporcu bulunmaktadır. Diğer bir ifadeyle, sportif yetenek birden fazla faktörün belirlediği birden fazla fizyolojik etkileşimden meydana gelmektedir (Brown LE, 2000). Benzer şekilde atletik performans, başarı elde edebilmek için atletik bir faaliyetin yapıldığı sırada gösterilen çabaların tümüyle ortaya çıkar. Bu sonuçlardan yola çıkılarak sportif performans çabaların tümünü içerdiği için, multifaktöriyel bir kavram olarak değerlendirilmelidir. Ayrıca, sportif performans etkileyen olumlu ve olumsuz birden fazla etkenle beraber ele alınmalıdır (Atasür ve Yücesir, 2004).

Bu çalışmanın amacı, milli, amatör bilek güreşi sporcuları ve sedanterlerde MSTN rs1805086 ve rs1805065 polimorfizmleri ile el ayası çevresi, el bileği çevresi ve ön kol çevresi gibi antropometrik özelliklerin incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Sportif Performans ve Genetik

İnsan elit sportif performansındaki değişim, sosyo-kültürel, psikolojik ve yakın fizyolojik faktörlerin karmaşık bir etkileşimi ile belirlenir (Brutsaert ve Parra, 2006). Olağanüstü kabiliyetlere sahip olanların bu özellikleri, az da olsa genleri ile ilişkilendirilir. Asıl yetenek ise ebeveynler veya aile büyükleri tarafından bir sonraki kuşağa aktarılmasıdır. İncelendiğinde, birçok sporcunun hem geçmişte hem de günümüzde benzer ailelere üye olduğu saptanmıştır (Brutsaert ve Parra, 2006).

Gen ekspresyonu, birçok çevresel faktörden etkilenmektedir. Genetik yatkınlık, fiziksel sportif performansın gelişmesinde önemli role sahiptir. Ayrıca birçok gen polimorfizmi ile ilişkilendirilmektedir (MacArthur ve North, 2005). Kuvvet performansı esasen kalça-diz-eklem, kavrama kuvveti, kas grupları arasındaki ilişkiye, iskelet kaslarındaki metabolik süreçlerin ve nörolojik faktörlerin bütünleştirilmesine bağlıdır. Fakat psikolojik, biyomekanik, beslenme, fiziksel gibi daha birçok parametre de bu süreçte önemli yer almaktadır (Seibert, vd., 2001).

2.2 Spor Genomiği

Genetik faktörlerin dayanıklılık, güç, kuvvet, esneklik, nöromüsküler koordinasyon, psikolojik özellikler ve diğer fenotipler gibi sportif performansın bileşenleri üzerinde büyük bir etkiye sahip olduğu tahmin edilmektedir. Sporcu durumu ve orta düzey fenotip kısmen daha yüksek kalıtsal olmasına rağmen, belirli spor türlerinde başarıya yatkınlıkta etkili olan genetik varyantların araştırılması zorlu bir görev olmuştur (Alonso, vd., 2014; De Moor, vd., 2007; Simoneau, vd., 1995).

Spor genomu, elit sporcu genomlarının organizasyonlarına ve işleyişlerine odaklanan yeni bir bilimsel disiplin olarak düşünülmektedir. Spor genomu çağı, sportif performans ile ilgili ilk genetik belirteçlerin keşfiyle (ACE, ACTN3, AMPD1, PPARGC1A) ve insan DNA yapısı aydınlatıldıktan sonra 2000'li yılların başında başladı. Genotiplendirme, DNA mikrodizileme ve sekanslamanın yaygın olarak kullanılması ile birlikte elit sporcu durumları ile ilişkisi doğrulanmamış, aday gen

varyantlarını değerlendiren çok sayıda genetik çalışmalar literatürde yer almaktadır (Ahmetov, vd., 2016; Ahmetov ve Fedotovskaya, 2015).

Spor genomisinde olgu-kontrol çalışmaları en yaygın çalışmalar olmaya devam etmektedir. Bu çalışmalar genellikle DNA sekansının bir alleli (gen veya kodlanmayan DNA bölgesi)'nin genel popülasyona oranla elit sporcu grubunda daha yaygın olup olmadığını belirlemektedir. Dolayısıyla, bu alleller “performans arttırıcı allel” olarak tanımlanır. Yanlış pozitif sonuçlardan kaçınmak için olgu-kontrol çalışmaları farklı popülasyonlardan atletik veya atletik olmayan grupların en az 1 kopyasına sahip olmalıdır (Eynon, vd., 2013; Wang, vd., 2013; Ahmetov, vd., 2015). Spor ilişkili genetik belirteçlerin belirlenmesi için bir başka yol da sporcular arasında en kötü ve en iyi yarışma sonuçlarına göre genotiplerin ve allelik frekansların değerlendirilmesidir (O’Connell, vd., 2011; Brown, vd., 2011).

Kuvvet, kas performans süreçlerinin ekstrem noktalarına yerleşmesinden bu yana kuvvetli ve dayanıklı sporcular arasında genotip ve allelik frekanslarının karşılaştırılması kuvvet belirteçlerinin belirlenmesi için kullanılmaktadır (Drozdovska, vd., 2013; Ahmetov, vd., 2014). Spor genomisinin bir başka çalışma türü de tipik örneklendirme çalışmalarıdır. Bu tip çalışmalar, sporcuların sporcu olmayanlarla karşılaştırılarak belirli bir DNA sekansının genotipine (ya da alleleline) sahip olup olmadıklarını inceler. VO₂ max, koşma zamanı, hızlı kasılan kas fibrilleri yüzdesi, laktat gibi bazı özellikleri ölçer ve bu sonuçları değerlendirir (Ahmetov, vd., 2009).

Yapılan araştırmalar sonucunda, elit sportif durumla ilişkili olduğu tespit edilen en az 155 genetik belirteç saptanmıştır. Bu belirteçlerin en az 62’sinin güç/kuvvet ilişkili olduğu ve mikroçip teknolojisi ile birlikte bu belirteçlerden 22’sinin tespit edildiği bildirilmiştir. Geri kalan 93 belirteçin ise dayanıklılık ile ilişkili oldu saptanmıştır. Yaygın olarak bilinen güç/kuvvet ilişkili markerlar ise; ACE D, ACTN3 Arg577, AGT 235 Thr, AMPD1 Gln12, CKM rs1803285 G, CREM rs1531550 A, GALNT13 rs2070744 T, PPARA rs4253778 C, PPARG 12Ala, SOD2 Ala16 şeklindedir (Posthumus ve Collins, 2016).

Ayrıca sportif performans ile ilişkili genlere örnek verilecek olursa; miyostatin geni (MSTN), eritropoetin geni (EPO), büyüme hormonu üreten genler, nitrik oksit sentaz (NOS) geni, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) geni, anjiyotensin

dönüştürücü enzim (ACE) geni, anjiyotensinojen (AGT) gen, anjiyotensin II tip 1 reseptör (AT1) geni, monositrik 1 (MCT-1) geni, insülin benzeri büyüme faktörü-1- (IGF-1) geni, peroksizom proliferatif aktif reseptör (PPAR) genleri, α -aktinin- 3 (ACTN3) genleridir (Özveren, vd., 2014).

2.3 Tek Nükleotid Polimorfizmleri ve Spor

Polimorfizmler DNA dizi alternatifleri olarak tanımlanabilmektedir. Bu genetik farklılıklara popülasyonda %1'den daha yüksek oranda rastlanılmaktadır. Bunlar, popülasyonda yüksek sıklıkta varyant alleler olarak bulunurlar. Genel olarak polimorfik dizi varyantları gen dışında kalırlar ve herhangi bir anomaliye veya hastalığa neden olmazlar. Fakat bazı hastalıklarla paralellik göstermeleri halinde belirteç olarak kullanılabilirler. Bu gibi durumlarda ise ilgili hastalığa karşı yatkınlığa neden olabilirler (Brookes, vd., 2005).

DNA dizisindeki kalıtsal farklılıklar, bireyin antropometrik özelliklerini, hastalık riskini ve çevreye verilen yanıtı etkileyen fenotipik varyasyonlara katkıda bulunmaktadır. Genetiğin temel amaçlarından biri her bir özellikteki popülasyon çeşitliliğine en önemli katkı sağlayan DNA varyantlarını tespit etmektir. Genom analizleri ve konumsal klonlama çalışmaları, insan hastalıkları için yüzlerce gen tespit etmiştir. Ama neredeyse hepsi tek bir genin mutasyonu sonucu bir hastalığa neden olmak için gerekli ve yeterli olduğu nadir durumlardır (Genome Reference Consortium Human Build 38, 2016).

İnsan Genom Projesi çalışmaları süresince gerçekleştirilen DNA klonlama ve dizi analizi çalışmalarında hemen hemen her 100 bazdan birinde polimorfizm olduğu tespit edilmiştir. Canlı genomunun bir yerlerinde saklı kalmış bu değişiklikler, ilk aşamada canlının yaşamı ve ortama adaptasyonu için gerekli görülmemiştir. Ancak, bir zaman sonra canlıyı avantajlı hale getirecek preadaptasyon özelliğinde değişiklikler olduğu belirlenmiştir. Ek olarak, bu genetik varyasyonlar DNA'nın kodlanmayan bölgeleri arasında bulunan intron gibi yapılarda ve gen ekspresyonunda önemli role sahip olan promotor dizilerinde yer alır.

Günümüzde, polimorfizmlerin meydana gelmesinde alternatif kesim ve post-translasyonel modifikasyonların da rolünün olduğu saptanmıştır. SNP projesi, genom

projesiyle ilgili olarak başlatılan araştırma programları arasında önemli bir yere sahiptir. Bu proje doğrultusunda bireyler arasında tek bir nükleotid farklılığını gösteren varyasyonların belirlenmesi hedeflenmektedir (Genome Reference Consortium Human Build 38, 2016).

Kodlanan genler tüm DNA dizisinin küçük bir kısmında yer almaktadır. Kodlanan bölgede yer alan DNA dizisinin %90'ından fazlası belirli bir ürün kodlamamaktadır. Her bir SNP'nin etkileri farklı olabilir. Birçok SNP, proteinin fonksiyon ve yapısında değişikliğe sebep olmamaktadır. Ama aminoasitlerde herhangi bir değişikliğe neden oluyorsa buna da yanlış anlamı SNP denilmektedir. SNP'lerin birçoğu, ya aynı aminoasidi kodlayan varyantlar oluştururlar ya da kodlanmayan dizide meydana gelirler. Bu özelliklerinden ötürü fenotip üzerinde herhangi bir etkileri yoktur (Gupta, vd., 2008).

Son yıllarda yapılan araştırmalarla birçok SNP tanımlanmıştır. Ayrıca SNP'lerin genomda kararlı bir biçimde dağılım göstermeleri ve sık bulunmaları onları tercih edilen moleküler bir belirteç yapmıştır (Gupta, vd., 2008).

Spor genetiği araştırmaları 3 konuyu temel alır. 1) Fiziksel özellikleri uyumlu büyük grupların gen haritalarının çıkarılması 2) Fiziksel özelliklere etki ettiği düşünülen aday genlerin spesifik olarak araştırılması 3) Fiziksel özelliklerin kalıtsal geçişinin araştırılmasıdır. SNP, spor genetiğinde aday gen belirleme ve gen haritalama için tercih edilmektedir. Aday geni belirleme işleminden sonra ilgili gen geniş popülasyonlarda detaylıca araştırılmaktadır. Gen haritalama çalışmaları her bir genin performansa özgü etkisinin yanısıra birden fazla genin etkisi altında olan fenotipik özellikleri ve performans özelliklerini belirleyen genlerin lokalizasyonunu belirlemek amacıyla yapılmaktadır. SNP'ler farklı iki bireyin aralarındaki gen dizilim farklılıklarını açığa çıkarır (Perusse, vd., 2003). Daha sonra bu farklılığın sporcu grupta mı yoksa sporcu olmayan sedanter grupta mı daha yaygın olduğunun araştırılmasına imkan sağlar.

2.4 Spor Genetiğinde Geleneksel İkiz ve Ailesel Çalışmalar

Sportif kabiliyetin genetik temeli 1970 ve 1980'li yıllarda çalışılmaya başlanmıştır. Bu yönde yapılan ilk çalışmalar ailesel ve ikiz çalışmaları olmuştur. Bu çalışmalar genetiğin, sportif performans ve egzersize, hatta çevresel etmenlere bile katkı sağlamada önemli rolü olduğunu göstermiştir. Son zamanlarda, 7 Avrupa ülkesinden

37.051 ikiz çiftin oluşturduğu geniş skalalı ikiz çifti çalışması günlük aktivitelere katılanların kalıtımını %48 ile %71 arasında olduğunu tespit etmiştir (Stubbe, vd., 2006). 700 İngiliz dişi dizigotik ikizlerde sportif durum için geniş genom ilişkili tarama sportif durumun yaklaşık %66 kalıtsal olduğunu bildirmektedir (De Moor, vd., 2007). HERITAGE (sağlık, risk faktörleri, egzersiz antrenmanı ve genetik) aile çalışmasında, beyaz veya siyah soydan gelen 742 sağlıklı sedanter katılımcıya 20 hafta standart bir egzersiz antrenmanı uygulanmıştır. Bu çalışmada egzersiz ile ilgili çeşitli özelliklerin kalıtım derecesi ölçülmüştür (Bouchard, vd., 1995). Vücut kitle indeksi, cinsiyet, yaş ve esas alınan parametrelerin ayarlanmasından sonra maksimal oksijen alımı, submaksimal egzersiz kalp oranı ve submaksimal egzersiz kapasitesi için antrenman yanıtının kalıtımı sırasıyla; %47 (Bouchard, vd., 1999), %34 (An, vd., 2003) ve %26 (Perusse, vd., 2001) olarak hesaplandı. Ayrıca kas kütlesi ve gücünün de genetik faktörlerden etkilendiği bildirilmiştir. İkiz ve ailesel çalışmalarla belirlenen kas gücü ve kütlesi için tahmin edilen kalıtsallık kas grupları, kasılma hızları ve kas uzunlukları arasındaki büyük farklılıklar ile değişmektedir (Peeters, vd., 2009). Spor genetiği alanında ikiz ve ailesel çalışmalar önemli dönüm noktası olmuştur. Fakat, bu yaklaşımı kullanan çalışmalar performansı etkileyen belirli genleri tespit edememiştir. 2003'te İnsan Genom Projesi'sinin tamamlanmasını takiben genetik araştırmalar, belirli genler ve sportif performans arasındaki ilişkiyi doğrudan analiz edebilen daha hassas DNA testlerine yönelmiştir ve böylece "spor geni" avı da başlamış oldu (Yan, vd., 2016).

2.5 Spesifik Gen Varyantları ile Elit Sportif Yetenek Arasındaki İlişkinin Tanımlanması

Genetik varyantlar, insan genomunda yer alırlar. Bireyler, gruplar ve popülasyonlar arasında DNA dizisinde meydana gelen farklılıkları yansıtır. Genetik varyantlar yaygın olarak bulunurlar ve aynı popülasyonda farklı fenotipler meydana getirirler. Genetik varyantlar, sağlık ve sportif performans gibi karmaşık fenotipler için yararlı veya zararlı sonuçlar ortaya çıkaran protein fonksiyonunda bir değişikliğe neden olabilirler. Bu varyantların sportif yeteneklerle ilişkisini değerlendiren çalışmalarda, bir grup elit sporcunun genotip sıklığı ('olgu') sportif olmayan sedanter bir gruptaki genotip sıklığı ile karşılaştırılmaktadır. Bir genotip, diğer genotiplere oranla elit sportif performansla daha yakından ilişkiliyse elit sporcularda kontrollere göre ya daha yüksek

ya da daha düşük sıklıkta bulunmaktadır (Pitsiladis, vd., 2013). Son birkaç yıl içerisinde bazı genetik varyantların elit performans ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu konu kapsamındaki paradigma ise; elit performansın, her bir varyantın özgün fenotipe küçük katkılarından ötürü poligenik bir özellik olduğu yönündedir. Yani demek istenilen şu ki; elit performans birden fazla genin varyantları etkisi altındadır (Williams ve Folland, 2008; Hughes, vd., 2011).

2007'nin sonlarına doğru performans ve sağlık-ilişkili fitness fenotipleri ile ilgili 200'den fazla genetik varyasyon tespit edilmiştir ve sayı tam olarak belgelenemese de giderek artmaya devam etmektedir (Bray, vd., 2009). Bu genetik varyasyonlara miyostatin geninde de rastlanılmaktadır. Bu gende beş farklı polimorfizm (A55T, K153R, E164K, P198A, ve I225T) karşımıza çıkmaktadır. Bu polimorfizmlerin arasında en yaygın olanları Ala(A)55Thr(T) ekson1(rs1805065; 163 G>A) ve Lys(K)153Arg(R) ekson2 (rs1805086; 2379 A>G)'dir (Ferrell vd., 1999). Bu varyant, myostatin geni inaktive olmuş kişilerde ve kuvvet gerektiren branşlarda elit sporcular için ekstra bir avantaj sağlanmaktadır (Eroğlu ve Zileli, 2015).

2.6 Kas Hipertrofisinde Sinyal İletimi

2.6.1 Kas hipertrofisi

Diğer dokuların kütlesi gibi, iskelet kas kütlesinin büyümesi protein döngüsüne ve hücre döngüsüne bağlıdır (Sartorelli ve Fulco, 2004). Embriyoda kas gelişimi sırasında hücrel dönüşüm önemli rol oynar. Üstelik, büyüyen liflere satellit hücrelerinin dahil edilmesi, artmış protein sentezi ile eşzamanlı olarak postnatal kas büyümesi sırasında gerçekleşir (Moss ve Leblond, 1971). Satellit hücrelerinin aktivasyonu, her bir nükleer alanın sabit bir büyüklüğünü (bu sitoplazmada bulunan sitoplazma/çekirdek sayısı) muhafaza etmek için önemlidir. Genç kasların aksine, yetişkin liflerin homeostazisine hücrel dönüşümün katkısı küçüktür ve hipertrofideki rolü tartışılmıştır (McCarthy ve Esser, 2007; Rehfeldt, vd.,2007). Erişkin kasta kas hipertrofisini destekleyen fizyolojik koşullar, protein sentezini artırarak ve protein bozunmasını azaltarak gerçekleştirir. Bununla birlikte, satellit hücreleri dengeleyici hipertrofide aktive edilir (Moss ve Leblond, 1971; Schiaffino, vd., 1976) ve aşırı hipertrofi için

büyüyen life yeni çekirdeklerin eklenmesi gerekir. Hücresel ve protein dönüşümünü kontrol eden sinyalizasyon yolları farklıdır.

2.6.2 Egzersiz ve kas hipertrofisi

Kronik fiziksel egzersize yanıt olarak postnatal iskelet kas hipertrofisi, hücre büyümesi ile karakterizedir. İskelet kas hipertrofisi, artan lif sentezi ve artırılmış kasılma gücü ile birlikte kas liflerinin sayısında belirgin bir artış olmaksızın lif çapındaki bir artış olarak tanımlanmaktadır. Kronik egzersizin sonucu olarak ortaya çıkan mikro travmalar, yaygın fiziksel aktiviteden kaynaklanan artan kas kütlesine katkıda bulunan, satellit hücre aktivasyonuna ve proliferasyonuna da yol açmaktadır. Kas hipertrofisinin moleküler belirleyicileri yapılan araştırmalar doğrultusunda karakterize olmaya başlamıştır (Sartorelli ve Fulco, 2004). Kas hipertrofisinde sinyal iletimini anlatmadan önce bu iletimde görevli belirteçlerden bahsetmek gerekirse;

2.6.2.1 IGF-1

IGF-1, kas hipertrofisini teşvik eden faktörler arasında en iyi karakterize edilen belirteçlerdendir. Esas olarak büyüme hormonu kontrolü altında karaciğer tarafından sentezlenen dolaşımdaki IGF-1'e ek olarak, farklı IGF-1 kırılma (splicing) ürünlerinin iskelet kası tarafından lokal üretimi son zamanlarda oldukça ilgi çekmiştir. İskelet kasında yüke ve gerilmeye bağlı uyarılmalar için spesifik bir IGF-1 kırılma ürünü önemlidir (Goldspink, 1999). Artmış IGF-1 gen ekspresyonu, sinerjistik kasların eliminasyonu ile indüklenen fonksiyonel aşırı yükten sonra gösterilmiştir (McCall, vd., 2003). İskelet kasında lokal olarak eksprese edilen bir IGF-1 izoformunun transgenik farelerde kasa özgü aşırı ekspresyonu, kas hipertrofisi ile sonuçlanır (Musaro, vd., 2001) ve daha da önemlisi, kas kütlesinin büyümesi, kas gücünün fizyolojik bir artışı ile eşleşir. Üstelik elektroporasyon ile yetişkin kaslarında IGF-1'in akut ektopik ekspresyonu bile kas hipertrofisini arttırmak için yeterlidir (Alzghoul, vd., 2004). Bu sonuçlar, aktiviteye bağımlı kas plastisitesinde lokal IGF-1 için otokrin / parakrin rolünü göstermektedir.

2.6.2.2 AKT

Akt aktivasyonu, fosfataz PTEN ve SHIP2'nin aktivitesine karşı olan PI3K tarafından üretilen fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfatların üretilmesiyle IGF-1 ve insülin

tarafından indüklenir. Fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfatlar, NH₂-terminal homoloji domainine bağlanarak plazma membranında Akt'yi aktive eder. Membranda Akt en az iki ayrı kinaz ile (PDK1 ve mTOR-Rictor kompleksi) ayrı rezidüler üzerinde fosforile edilir. Akt'nin kas hipertrofisindeki rolü ilk olarak, foshatidilinositol-3 kinaz (PI3K) boyunca Akt yolunu seçici olarak aktive eden aktif bir Ras çift mutantının (RasV12C40) kas hipertrofisini teşvik etmesi ve böylece lif boyutu sinyalizasyonunda yeni perspektifler açtığı bulgusuyla öne sürülmüştür (Murgia, vd., 2000). Bu sonuç daha sonra yetişkin iskelet kasında esas olarak aktif bir Akt formunun aşırı eksprese edilmesiyle doğrulanmıştır (Charge, vd., 2002; Pallafacchina, vd., 2002). Akt'nin yetişkin iskelet kaslarında sadece tamoksifen (Lai, vd., 2004) veya tetrasiklin (Izumiya, vd., 2008) muamelesinden sonra eksprese edildiği transgenik farelerin üretimi ile benzer sonuçlar elde edilmiştir (Sandri, 2008).

Memelilerde, farklı fonksiyonlara sahip olan üç Akt gen, Akt-1 (PKB- α), Akt-2 (PKB- β) ve Akt-3 (PKB- γ) vardır. İskelet kasında Akt-1 ve Akt-2, esas olarak beyinde ifade edilen Akt-3 ile karşılaştırıldığında daha yüksek seviyelerde ifade edilir. Hedeflenmiş delesyon deneyleri Akt-1'i olmayan farelerin büyüme geriliği ve kas atrofisi sergilediğini gösterirken Akt-2'si olmayan fareler Tip 2 diyabet benzeri bir sendromdan muzdariptir. Akt-3'ü olmayan fareler de ise beyin gelişimi bozulmuştur (Yang, vd., 2004). In vivo egzersiz Akt-1 aktivasyonu ile ilişkiliyken kas kasılmalarında Akt-2 ve Akt-3 kinazlar ilişkili değildir (Turinsky ve Damrau-Abney, 1999). Sinerjik kasların eliminasyonu ile indüklenen fonksiyonel aşırı yükten sonra rat plantarisinde Akt aktivitesi artmıştır (Bodine, vd., 2001). Daha sonra yapılan çalışmalar hem ratlarda hem de insanlarda Akt aktivitesinin kas kasılma aktivitesine yanıt olarak arttığını doğrulamıştır (Nader ve Esser, 2001; Sakamoto, vd., 2004; Sakamoto, vd., 2003; Sakamoto, vd., 2002). Şaşırtıcı bir şekilde, bu etki sadece hızlı EDL'de görülürken yavaş soleus kasında görülmemiştir (Sakamoto, vd., 2004; Sakamoto, vd., 2003). Rat hızlı EDL kasının pasif gerilmesinin de Akt aktivasyonunu indükleyebileceği bulgusu, mekanik gerilmenin hızlı kasılan kaslarda kasılmanın Akt'yi aktive ettiği mekanizmanın bir parçası olabileceğini düşündürmektedir (Sakamoto, vd., 2003). Mekanik gerilmenin Akt aktivasyonuna nasıl dönüştürüldüğü belirlenir. Akt aktivitesi, hormonal ve büyüme faktörü stimülasyonuna yanıt olarak da artmaktadır, özellikle insülinin Akt-2'yi aktive ettiği bilinmektedir. Oysa IGF-1 öncelikle Akt-1'i

aktive eder. Diğer sonuçlarla birlikte ele alındığında, bu sonuçlar Akt-1'in iskelet kası hipertrofisinin önemli bir aracı olduğunu göstermektedir. Akt'nin kas büyümesinde çok önemli bir rol oynadığı belirlenmiş olmasına rağmen, kas hipertrofisi ile ilişkili alt hedefler tanımlanmaya devam etmektedir (Sandri, 2008).

2.6.2.3 mTOR-S6K ve protein sentezinin kontrolü

Kas hipertrofisi ile ilişkili olan Akt yolunun iki ana dalı bulunmaktadır. Bunlar, Akt tarafından aktive edilen mTOR yolu ve Akt tarafından bloke edilen glikojen sentaz kinaz 3 β (GSK3 β)'dır ve her ikisi de protein sentezini kontrol eder. GSK3 β , Akt tarafından inhibe edilir ve protein sentezinde rol oynayan ökaryotik başlatma faktörü 2B'yi (eIF2B) bloke eder. GSK3 β 'nın baskın negatif kinaz inaktif formunun ifadesi, iskelet miyotüplerinde baskın hipertrofiye yol açar (Rommel, vd., 2001). Bununla birlikte, GSK3 β 'nın eIF2B üzerindeki negatif etkisini inhibe etmenin kas hipertrofisini teşvik etmek için yeterli olup olmadığı in vivo olarak kanıtlanmıştır (Sandri, 2008).

2.6.2.4 mTOR

Kinaz mTOR (memeli rapamisin hedefi), protein sentezini ve diğer hücre fonksiyonlarını kontrol etmek için büyüme faktörleri, besinler ve enerjiden gelen sinyalleri birleştiren hücre büyümesinin önemli bir düzenleyicisi olarak ortaya çıkmıştır (Hay ve Sonenberg, 2004, Telemann, vd., 2008). Adından da anlaşılacağı gibi, mTOR organ transplantasyonunda bir immünosupresan olarak kullanılan bir ilaç olan rapamisin tarafından seçici olarak inhibe edilir. Rapamisin, FK bağlayıcı protein (FKBP) ailesinin üyelerine bağlanır. Rapamisin/FKBP kompleksi de mTOR'a bağlanır ve aktivitesini bloke eder. Kas hipertrofisinde mTOR'un rolü rapamisinin aşırı yükleme hipertrofisini ve rejeneratif kas gelişimini bloke ettiğini gösteren in vivo çalışmalarla gösterilmiştir (Bodine, vd., 2001; Pallafacchina, vd., 2002). Rapamisin tetrasiklin ile indüklenebilir Akt transgenik farelerde, kas hipertrofisi üzerine Akt etkilerini tamamen köreltir (Izumiya, vd., 2008). Akt aracılı mTOR aktivasyonu dolaylıdır ve tuberous skleroz 2'nin (TSC2) Akt tarafından fosforilasyonu ve inhibisyonu içerir. TSC2, küçük G proteini Rheb'yi inaktive etmek için TSC1 ile birlikte işlev gören ve raptor adaptör proteini (mTOR-raptor veya TORC1) ile kompleks halinde mTOR'u aktive eden bir GTPaz aktive edici proteindir (GAP). Özellikle iskelet kasındaki TSC1'i aşırı eksprese eden transgenik fareler, kas hipertrofisinde bir hasar sergiler (Wan, vd., 2006).

2.6.2.5 S6K1

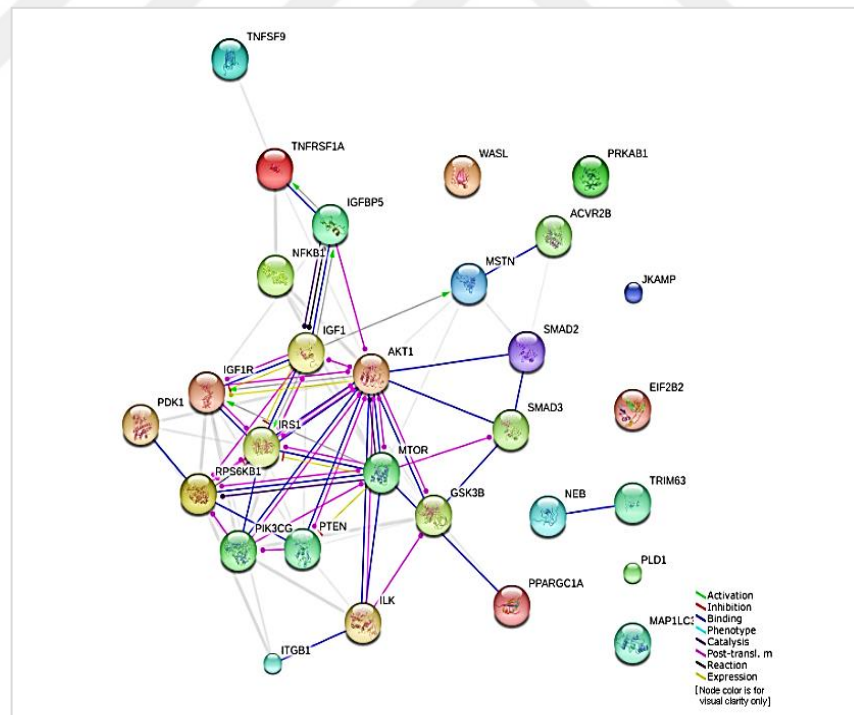
mTOR, raptor ve rapamisin duyarlı olan mTORC1 içeren iki multiprotein kompleksinin bir parçasıdır. S6K ve 4EBP1 sinyal iletimi için gereklidir. Akt-FoxO'ya sinyal iletimi için ise, rictor içeren mTORC2 gereklidir. mTOR'un translasyon mekanizması ve protein sentezi üzerindeki etkisi Ribozomal protein S6 kinazların (S6K1 ve 2) TORC1'e bağımlı fosforilasyonu ve cap-bağlayıcı protein eIF4E'nin bir represörü olan 4EBP1 tarafından aracılık edilir. S6K1, Akt yolunun etkileyici ve önemli bir elemanı gibi görünmektedir. Kas lifleri S6K1'i olmayan farelerde daha küçük olduğundan IGF-1'e ve aktifleşmiş Akt'ye hipertrofik yanıt azalmıştır (Ohanna, vd., 2005). Bununla birlikte S6K1 nakavt fareleri, polizom oluşumunda, protein sentezinde ve protein degradasyonunda herhangi bir bozulma olmadığını gösterir (Mieulet, vd., 2007). TORC1 kompleksi ayrıca, S6K1 (Aguilar, vd., 2007; Um, vd., 2004) aracılığıyla IGF-1 yolunu da negatif olarak düzenler. Bu nedenle, iki mTOR kompleksleri (mTORC1 ve mTORC2) Akt aktivitesi üzerinde zıt etkilere sahiptir. TORC1, IGF-1 sinyalini negatif olarak düzenlerken, TORC2, Akt aktivitesini artırır.

2.6.3 IGF-1-AKT sinyal yolağı

IGF-1-AKT sinyal yolağında IGF-1, reseptör tirozin kinaz olan membran reseptörüne, (IGF-1 reseptörü, (IGFR)) bağlanır. IGF-1'in bağlanması üzerine IGFR, fosforile olur ve lipid kinaz fosfatidilinositol 3-kinazın (PI3K) aktivasyonuna yol açan insülin reseptör substratı 1'i (IRS1) açığa çıkar (Bkz. Şekil 2.1.). PI3K, bir fosfat grubunun, membrana bağlı fosfatidilinositol 4,5-bisfosfata (PIP2) transferini katalize eder. PIP2'nin fosforilasyonu, Akt-1 ve fosfoinositide bağımlı protein kinaz-1 (PDK-1) gibi iki ek kinaz daha kazandıran fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfatı (PIP3) üretir. Akt-1 PIP3'e bağlanır, serin 308'den fosforlanır ve PDK-1 (Nicholson ve Anderson, 2002) tarafından aktive edilir. Bütün bu adımlar plazma zarının iç yüzeyinde gerçekleşir. Akt-1 fosforlanma ile protein degradasyonunu engeller. Aynı zamanda Akt-1 aktive edildikten sonra, memeli hedefi rapamisinin (mTOR) (Nave, vd., 1999; Sartorelli ve Fulco, 2004) hedeflediği fosforile olaylar dizisini başlatır. Bu sırada, p70S6 kinaz (P70S6K) ve glikojen sentaz kinaz-3 β (GSK-3 β) fosforile olur (Cross, vd., 1995; Sartorelli ve Fulco, 2004) (Bkz. Şekil 2.1.). Fosforlanmış IRS1 ayrıca bir mitojen ile aktive olan protein kinaz (MAPK) yolu olan Ras-Raf-MEK-ERK yolunu uyarır. Bu

yolun aktivasyonu aslında hipertrofiyi önleyebilir. Aktivasyonundan ziyade Ras-Raf-MEK-ERK inaktivasyonunun iskelet kası hipertrofisini karakterize ettiği görülmektedir (Rommel, vd., 1999). mTOR fosforilasyonu, eIF-4E inhibitörü olan ökaryotik başlatma faktörü 4E (eIF-4E)-bağlanma proteini 1 [4EBP1, aynı zamanda fosforile edilmiş 15 ve asit kararlı protein (PHAS-1)] olarak da bilinir] yani Raptor olarak bilinen bir adaptör proteini bastırır (Hara, vd., 1997). Dolayısıyla, 4EBP1'in mTOR aracılı inhibisyonu, eIF-4E'nin aktivasyonuna ve artmış protein sentezine neden olur. Raptor ve mTOR arasındaki etkileşimi etkileyen glikoz ve amino asitler tarafından mTOR ile ilgili ek bir regülasyon seviyesi sağlanmışır (Hara, vd., 1998). Bu nedenle, mTOR fosforilasyonu, pozitif protein sentez regülatörleri olan hem eIF-4E hem de p70S6K'yi harekete geçirir. Benzer şekilde, ökaryotik translasyon başlatma faktörü 2B (eIF-2B), Akt aracılı fosforilasyon ve GSK-3 β inaktivasyonu ile aktive edilir (Sartorelli ve Fulco, 2004).

Özet olarak, IGF-1 yolunun aktivasyonu, protein sentezini düzenleyen ve muhtemelen kas hipertrofisi oluşumunda rol oynayan moleküllerin aktivasyonu ile sonuçlanan bir dizi fosforilasyon olayına yol açar (Sartorelli ve Fulco, 2004).

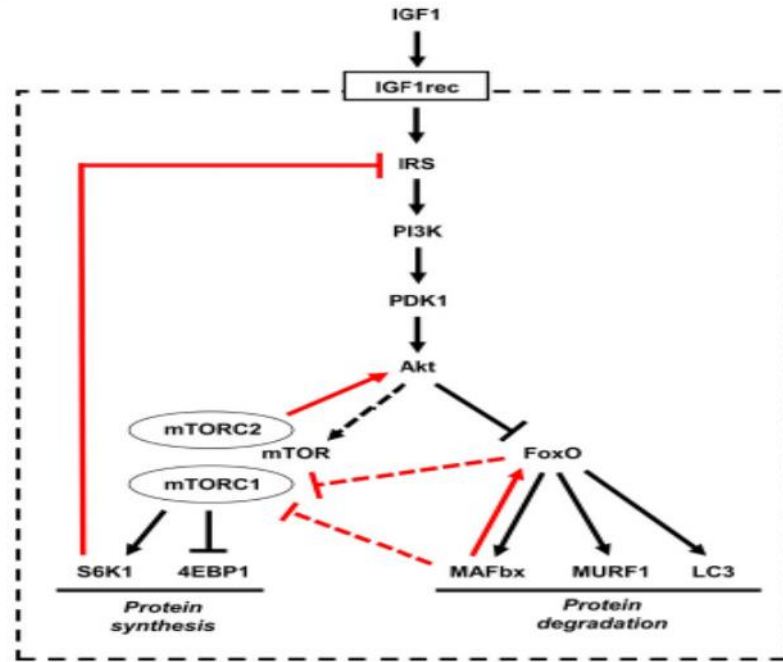


Şekil 2.1. IGF-1-AKT sinyal yolağı (Pathway Unification Database/PathCards, 2018).

Ayrıca, IGF1-Akt yolunun aktivitesi çeşitli geri bildirim döngüleri tarafından kontrol edilir (Bkz. Şekil 2.2). Negatif geri bildirim, IRS'yi birden fazla yerde

fosforilasyon ile inhibe eden S6K'yı içerir, böylece degradasyonunu ve hücre lokalizasyonunu indükler (Harrington, vd., 2004).

Pozitif geri bildirim PDK1 tarafından treonin 308'de fosforilasyona ek olarak Akt'nin maksimum aktivasyonu için gerekli bir fosforilasyon olan serin 473'te Akt'yi fosforile eden mTORC2'yi içerir.



Şekil 2.2. İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF1) -Akt yolu, memeli hedefi rapamisin (mTOR) ve FoxO ile kas büyümesini kontrol eder.(Schiaffino ve Mammucari, 2011). IGF1-Akt yolunu kontrol eden dahili geri bildirim döngüleri kırmızı ile gösterilir. Noktalı çizgi, Akt'in mTOR üzerindeki etkisinin dolaylı olduğunu, tüberoz skleroz kompleksi (TSC) proteinleri 1 ve 2'nin aracılık ettiği ve Rheb (beyinde zenginleştirilmiş Ras homologu) tarafından gerçekleştirildiğini gösterir.

2.6.4 Miyojenik farklılaşma sırasında miyostatin sinyal yolunu baskılayan insülin benzeri büyüme faktörü-1

Miyostatin sinyal yolağı keşfedildiği zamandan beri diğer sinyal yollarıyla olan etkileşimi araştırılmaktadır (Rodriguez, vd., 2014). Kanonik sinyal yolu bir serin / treonin kinaz reseptörü, özellikle Aktivin reseptör benzeri kinazlara (ALK4 veya ALK5) fosforile olan Aktivin reseptörü tip IIB (ActRIIB) yoluyla aktive edilir (Rebbapragada, vd., 2003) ve sırasıyla, aracılı Smad4 ile bir kompleks oluşturan Smad2/3 transkripsiyon faktörlerinin fosforilasyonunu ve nükleer translokasyonunu indükler (Zhu, vd., 2004). Bu aktif Smad proteinleri hedef genlerin transkripsiyonunu modüle

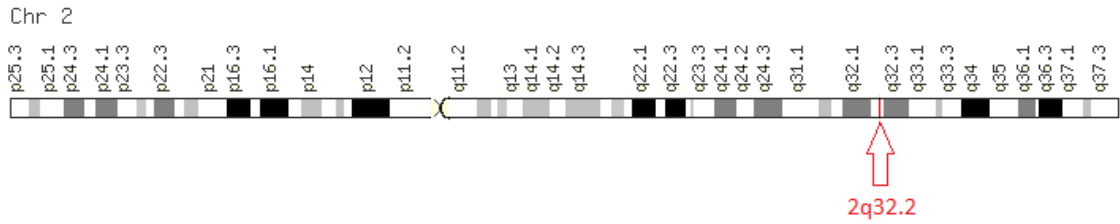
ederek ve çekirdeğe translokasyon yaparak MSTN sinyalizasyonuna aracılık eder (Derynck, vd., 1998). Miyoblast farklılaşması sırasında MSTN, MyoD gibi miyojenik düzenleyici faktörlerin ekspresyonunu inhibe eder (Langley, vd., 2002; Ríos, vd., 2002). MSTN'nin kas hipertrofisi üzerindeki negatif etkisi, omurgalılarda büyümeyi kontrol eden kilit bir düzenleyici hormon olan insülin benzeri büyüme faktörü-1'in (IGF-1) pozitif etkisiyle zıttır (Fuentes, vd., 2013). Özellikle iskelet kası hipertrofisi, bu hormon tarafından güçlü bir şekilde uyarılarak, iskelet kası hücrelerinin çoğalması ve farklılaşmasıyla sonuçlanır (Coleman, vd., 1995; Engert, vd., 1996). Protein sentezi ve kas hipertrofisi ile ilişkili olan PI3K/Akt/mTOR sinyal yolağının aktivasyonunu sağlamak için IGF-1 reseptörü ile IGF-1'in spesifik bağlanması gerekir (Glass, 2010). Çeşitli veriler, MSTN ve IGF-1 sinyal yolları arasındaki etkileşimlerin varlığını desteklemektedir. Bu durum, fizyolojik ve patolojik özelliklerinden dolayı dikkat çeken bir olgudur (Rodriguez, vd., 2014; Valdes, vd., 2013; Zuloaga, vd., 2013). Bir yandan, MSTN aşırı ekspresyonu, IGF-1'in uyardığı miyotüp hipertrofisini azaltır ve Akt/mTOR sinyal yolunu baskılayarak, miyoblast farklılaşmasının engellenmesine yol açar (Trendelenburg, vd., 2009). Diğer taraftan, MSTN'nin yokluğu PI3K/Akt/mTOR yolunun upregülasyonu ile ilişkilidir (Chelh, vd., 2009).

Çoğu çalışma, MSTN'nin IGF-1 sinyal yolağı üzerindeki inhibitör etkilerini anlama üzerine odaklanmış olsa da, Retamales ve diğerlerinin (2015) yapmış olduğu çalışma IGF-1'i MSTN sinyal yolunun doğrudan bir inhibitörü olarak ilk kanıtlayan ve aracı moleküler mekanizma hakkında bilgi veren ilk çalışmadır. Retamales ve diğerlerinin (2015) yapmış olduğu bu çalışmada miyoblastların MSTN ile uyarılması, artmış Smad3 fosforilasyonu ve Smad-bağımlı transkripsiyonel aktivitesi ile sonuçlanmıştır. Dahası, MSTN, bir aktivin reseptör benzeri kinaz/Smad3'e bağımlı şekilde myoD gen ekspresyonunu ve myoblast birleşimini inhibe etmiştir. İskelet miyoblastlarının IGF-1 ile ön-inkübasyonu, MSTN tarafından uyarılan Smad3 aktivasyonunun bloke edildiği bildirilmiş ve myoD ekspresyonunun ve miyoblast farklılaşmasının teşvik edildiği saptanmıştır. IGF-1'in MSTN sinyal yolağı üzerindeki bu engelleyici etkisinin, IGF-1 reseptörüne, PI3K ve Akt aktivitelerine bağlı olduğu bildirilmiştir. Son olarak, immünopresipitasyon deney analizinde IGF-1 ile ön-muamelede Akt ve Smad3 etkileşiminin arttığı belirlenmiştir. Bu sonuçlar, IGF-1/PI3K/Akt yolunun myoblast farklılaşması sırasında MSTN sinyalizasyonunu inhibe

edebildiğini ve her iki büyüme faktörleri arasındaki karmaşık etkileşim hakkında mevcut bilgilere yeni bir bakış açısı sağladığını göstermiştir (Retamales, vd., 2015).

2.7 MSTN Geni

Miyostatin regülatör faktörlerden transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β) ailesinin tanımlanan bir üyesidir. Miyostatin (MSTN) geni çoğunlukla vücudumuzda yalnız iskelet kas hücrelerinde eksprese edilmektedir. Kas büyümesinde negatif düzenleyici olarak işlev gördüğü tespit edilmiştir (McPherron, vd., 1997; Amthor, vd., 2002). MSTN geninin aşırı ekspresyonu azalmış kas kütlesi ile ilişkilendirilmiştir (McPherron, vd., 1997; Grobet, vd., 1997; Mosher, vd., 2007). Gen nakavt'ı (Schuelke, vd., 2004) ve gen sinyalinin inhibisyonu (Li, vd., 2008) ani kas hipertrofisine ve/veya hiperplaziye yol açmaktadır. MSTN geni 2. kromozomun uzun kolunun (q) 32.2 pozisyonunda lokalizedir (The Human Gene Database GeneCards/MSTN Gene, 2018).

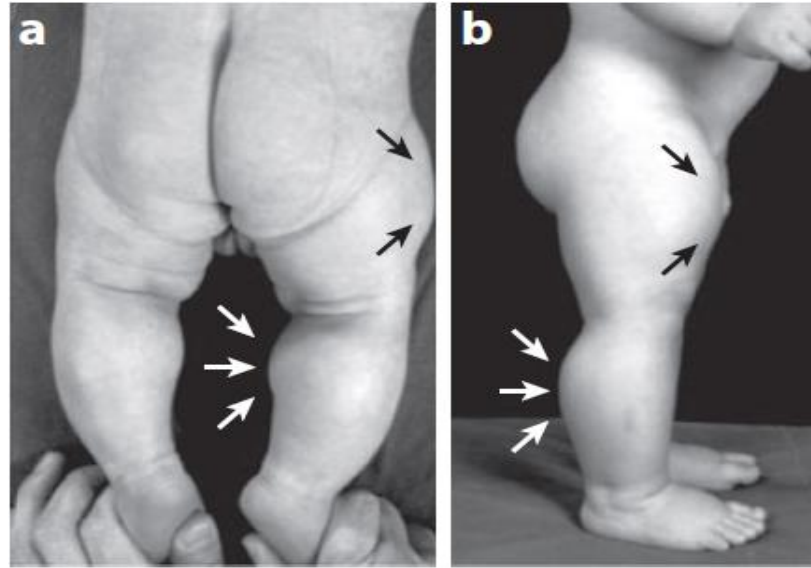


Şekil 2.3. MSTN geni sitogenetik lokasyonu (The Human Gene Database GeneCards/MSTN Gene, 2018).

Tek nükleotit polimorfizmlerinin ekzonik konumu göz önüne alındığında, polimorfizmlerin kas kalınlığını etkilediği varsayılan mekanizma aşağıdaki gibi açıklanmaktadır. Kas kütlesinin miyostatin ile modülasyonu öncelikle SMAD yolu ile gerçekleşmektedir. SMAD yolunu aktive etmek için, latent prekürsör miyostatin proteinin, aktivin tip II reseptörü (ActRIIB) adı verilen bir hücre membran reseptörüne olağanüstü yüksek bir afinite gösteren, biyolojik olarak aktif bir olgun miyostatin proteini haline gelmek üzere proteolitik işleminden geçerek kan dolaşımına girmesi gerekmektedir (Rios, vd., 2002). Olgun miyostatin proteininin ActRIIB'ye bağlanması, ActRIB / T β RI'nin transfosforilasyonu ile sonuçlanır, bu da myoblast proliferasyonunu ve farklılaşmasını ve dolayısıyla kas kütlesini kontrol eden SMAD proteinlerinin hücre içi aktivasyonunu indükler (Huang, vd., 2011; Kambadur, vd., 1997).

Mekanik olarak, MSTN'nin rs1805086 polimorfizmi, primer proteinin yanı sıra olgun miyostatinin ActRIIB-bağlanma afinitesi üzerinde yukarıda bahsedilen proteolitik işlemeyi etkileyebilir. Bunun nedeni ise polimorfizmin miyostatin proteininin aktif olgun peptidi üzerinde bulunmasıdır (Lee ve McPherron, 2001). Polimorfizmin konumu yani bu bölgedeki varyasyonlar, protein ürününün kas gelişimini inhibe etme yeteneğini engellemektedir. Böylece bu polimorfizm taşıyıcılarında hem kuvvet antrenmanı sırasında, hem de antrenmansız koşullar altında önemli ölçüde daha fazla kas büyümesi gözlenmiştir (Li, vd., 2014).

MSTN homozigot mutasyonu genin inaktivasyonuna neden olur (Schuelke, vd., 2004). Bu inaktivasyonun özellikle 1-4,5 yaş arası bebeklerde kas kütlesinde aşırı artışa neden olduğu saptanmıştır (Bkz. Şekil 2.2.). Ayrıca MSTN geninin C terminal bölgesinde protein kesim yerinde delesyon (eksilme) meydana gelmektedir. Bu delesyonun kas kütlesinde artışa ve katalitik ölüme neden olduğu edinilen bilgiler arasındadır (McPherron, vd., 1997; Girgenrath, vd., 2005). Bu bilgiler sonucunda, myostatin geni inaktive kişilerde ve kuvvet gerektiren spor branşları ile uğraşan elit sporcularda bu durumun ekstra bir avantaj sağladığı bildirilmiştir (Eroğlu ve Zileli, 2015).



Şekil 2.4. MSTN geninde mutasyon görülen homozigot genotipli erkek bir çocuk(a)6 gün sonra ortaya çıkan nadir güçlü kas sistemi (b)7 aylıkken ortaya çıkan nadir güçlü kas sistemi Oklar, çocuğun hem uyluk hem de baldırdaki geniş çaplı kaslarını göstermektedir(Schuelke, vd., 2004).

İskelet kası hipertrofisi ve farklılaşmasında miyostatin geninin önemli rolü bulunmaktadır. MSTN geninin bu rolü değerlendirildiğinde potansiyel olarak insanlarda fonksiyonel, çeşitli sonuçlar meydana getirebilir. Son dönemlerde git gide çoğalan sayıda MSTN polimorfizmleri belirlenmiştir (Ferrell, vd., 1999; Zhang, vd., 2008). Yeni yeni tespit edilmiş olan bu polimorfizmlerin fenotipik sonuçlarla olan ilişkileri incelenmiştir. Bu polimorfizmler ile çeşitli fenotipler arasındaki ilişki araştırıldığında fenotipik sonuç olarak; en yüksek kemik mineral yoğunluğu (Yue, vd., 2012; Zhang, vd., 2008), obezite (Bhatt, vd., 2012; Pan, vd., 2012), kas kuvveti (Santiago, vd., 2011; Seibert, Xue, Fried, &Walston, 2001), sarkopeni (González-Freire, vd., 2010), dayanıklılık performansı (Döring, vd., 2011) ve sol ventrikül hipertrofisi gibi (Karlowsky, vd., 2011) bir takım sonuçlar elde edilmiştir.

Yapılan bir çalışmada (Ferrell, vd., 1999), kodlayan dizinin korunmuş amino asit rezidülerinde beş sessiz substitüsyon içerdiği tespit edilmiştir (A55T, K153R, E164K, P198A, ve I225T). Bu polimorfizmlerden ikisi diğerlerine göre daha fazla incelenmiştir. Bunlar; Ala(A)55Thr(T) ekson1(rs1805065; 163 G>A) ve Lys(K)153Arg(R) ekson2 (rs1805086; 2379 A>G)'dir (Ferrell, vd., 1999).

Kuvvet antrenmanına yanıt olarak ortaya çıkan kas hipertrofisinin, MSTN geninin ekzonik, eşanlamlı olmayan polimorfizmleri tarafından modüle edilebileceği varsayılmaktadır. Bu polimorfizmlerden biri, MSTN geninin ekson 1'inde yer alan rs1805065 polimorfizmidir. Protein 55. amino asidini kodlayan kodonda bir G-A değişikliği içerir. Bu da, amino asitin 55. pozisyonunda bir alanin-treonin (A-T) değiştirmesi ile sonuçlanır (Ferrell, vd., 1999). Bu nedenle bu polimorfizm, A55T polimorfizmi olarak da bilinir. Diğer bir polimorfizm ise rs1805086 polimorfizmidir. Üç eksonlu genin ekson 2'sinde yer alan rs1805086 polimorfizmi, miyostatin'in 153. amino asidini kodlayan kodonda A'dan G'ye bir değişim gerektirir (Ferrell, vd., 1999). Bu polimorfizm, lizin (K) proteinin 153. pozisyonunda arginine (R) yer değiştirmesine yol açar ve bu nedenle MSTN K153R polimorfizmi olarak adlandırılır (Ferrell, vd., 1999).

Miyostatinle ilişkili kas hipertrofisinin herhangi bir tıbbi sorun oluşturduğu bilinmemektedir ve etkilenen bireyler entelektüel olarak normaldir. Ayrıca, bu durumun prevalansı bilinmemektedir (Carnac, vd., 2006).

Çizelge 2.1. MSTN geni K153R özellikleri.

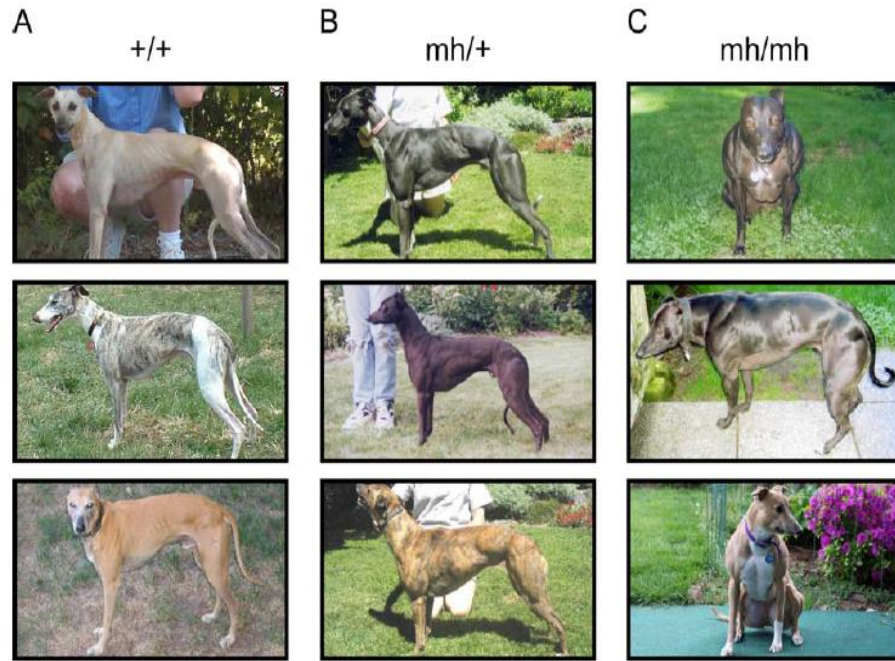
Gen	Lokasyon	Ekson	Polimorfizm
MSTN	2q32.2	2	K153R (rs1805086) (A/G)

Çizelge 2.2. MSTN geni A55T özellikleri.

Gen	Lokasyon	Ekson	Polimorfizm
MSTN	2q32.2	1	A55T (rs1805065) (G/A)

2.8 MSTN Geni Delesyon ve Nakavt Hayvan Modelleri

Bireyin genetik profili, kendi doğal beceri ve yeteneklerini tanımlamada rol oynamaktadır. Köpek türleri, bu tür ilişkili genleri bulmak için mükemmel bir sistem sunmaktadır. Araştırmacılar tarafından yarış köpeklerinde yarış hızını ve kas yapısını etkileyen, negatif bir regülatör olan miyostatin genindeki mutasyonun kas kütlesinde artışa neden olduğu saptanmıştır. Bu sonuç doğrultusunda heterozigot yarış köpeklerinin yarış performanslarında artışlar gözlenmiştir. Son zamanlarda cins içerisinde meydana gelen ağır kas fenotipi yarış köpeği yetiştiricilerinin dikkatini çekmiştir. Normal bir yarış köpeğinin, yaklaşık 9 kg ağırlığında, ince yapılı, uzun boyunlu, küçükbaşlı ve sivri burun ile karakterize edilen orta boy bir tazı ile aynı olması beklenmektedir. Yarış köpeği yetiştiricileri “kabadayı” olarak adlandırdıkları iri kaslı köpeklerin, geniş göğüs yapıları ve olağanüstü şekilde iyi gelişmiş bacak ve boyun kaslarına sahip olduklarını belirtmektedir. Bu mutasyonun tek bir kopyasına sahip olan köpekler normalden daha kaslıdır ve rekabet yarışlarında en hızlı köpekler arasında yer almaktadırlar. Bununla birlikte, aynı mutasyonun iki kopyasına sahip olan köpekler olması gerekenden çok daha fazla kaslıdır. “Kabadayı” yarış köpeklerinin bu fenotipi miyostatin (MSTN) genindeki mutasyonların neden olduğu diğer türlerde görülen çift kaslı fenotipi anımsatmaktadır (Mosher, vd., 2007).



Şekil 2.5. Üç olası genotipin herbiri ile “Kabadayı” yarış köpeklerinin karşılaştırılması.(A)Yabanıl tip allelin iki kopyasına sahip homozigot normal “Kabadayı” yarış köpekleri (+/+).(B)Yabanıl tip allelin bir kopyasına ve mutant tip allelin bir kopyasına sahip heterozigot normal “Kabadayı” yarış köpekleri (mh/+).(C)Mutant tip allelin iki kopyasına sahip homozigot mutant “Kabadayı” yarış köpekleri (mh/mh) (Mosher, vd., 2007).

Mosher ve diğerleri proteinin karboksi kısmının yaklaşık % 20'sini ortadan kaldıran çerçeve kayması mutasyonun fenotipten sorumlu olduğunu saptamışlardır. Bu sonuç, miyostatin genindeki bir mutasyonu sportif performansa kantitatif olarak bağlayan ilk sonuçtur. Bu değişimler farelerde (Szabo, vd., 1998), sığırlarda (McPherron, vd., 1997; Grobet, vd., 1997), koyunlarda (Clop, vd., 2006) ve insanlarda (Schuelke, vd., 2004) gözlenmiştir. Miyostatin proteini, kas liflerinin hem miktarını hem de yapısını etkilemektedir. Farelerde yapılan çalışmalar, aydınlatılmış genotip-fenotip korelasyonlarına sahiptir. McPherron ve diğerleri (1997) artan sayıda kas lifleri nedeniyle Mstn'siz farelerde yabanıl tip farelere göre kas kütlelerinde iki ile üç kat artış saptamıştır.

Diğer çalışmalar ise, Mstn nakavt farelerde yabanıl farelere göre hızlı kasılan tip II liflerin daha fazla olduğu ve yavaş kasılan tip I liflerinse daha az olduğunu belirtmiştir. Böylece, nakavt bir farede fonksiyonel Mstn proteininin yokluğu, daha hızlı ve daha glikolitik bir kas fenotipine neden olmaktadır (Ostrander, vd., 2009). Ayrıca, MSTN gen sekansı, türler arasında nispeten korunmuştur. Sonuç olarak, MSTN

geni ile ilgili delesyon ve nakavt çalışmaları sportif performans üzerine gen varyantlarının etkilerini anlamak için temel bir nitelik taşımaktadır (Ostrander, vd., 2009).



Şekil 2.6. Myostatin geni nt821del (11) delesyonlu homozigot mutant genotipli çift-kaslı Mavi Belçika sığı (Grobet, vd., 1997).

Myostatin ile yapılan bir çalışmada 24 haftalık farelerin 5 hafta boyunca bir anti-miostatin antikoru ile muamele edilmesi sonucunda kas kütlesinde %12'lik bir artışa saptanmıştır (Adams ve McCue, 1998; Sartorelli ve Fulco, 2004). Ayrıca, tamoksifen ile indüklenen CreRecombinaz 4 aylık farelerde miostatin geni çıkardığında sonraki 3 ay boyunca kas kütlesinin %25 arttığı bildirilmiştir (Barton-Davis, vd., 1999).

Bununla birlikte, kas kütlesi üzerindeki etkisine rağmen, bu iki çalışmada spesifik kas gücü ölçülmemiştir. Myostatinin bir inhibitörü olan follistatinin aşırı ekspresyonu (McPherron, vd.,1999), kas büyüklüğünde büyük bir artışı teşvik eder. İlginçtir ki, follistatin transgenik ve miostatin nakavt farelerinde, diğer miostatin benzeri moleküllerin mevcut olduğu ve kas gelişimi için uygun olduğu kavramını destekleyen kas kütlesinde muazzam artışlar gösterir (Gamer, vd.,1999). Egzersizin iskelet kasında miostatin gen ekspresyonu üzerindeki etkisine ait az sayıda çalışma ve çelişkili sonuç vardır (Stitt, vd., 2004). Ayrıca, miostatin geni olmayan farelerin kas kütlesindeki artış, kas kuvvetindeki bir artışla ilişkili değildir (Hara, vd., 1997; Sartorelli ve Fulco, 2004).

2.9 Bilek Güreşi

Bilek güreşi en eski sporlardan biri olarak kabul edilmektedir. Araştırmacılar, bilek güreşi tarihinin antik Mısır'a kadar dayandığını bildirmektedir. M.Ö. yaklaşık 2000'li yıllara ait olan bir Mısır mezarında bulunan bir tür bilek güreşini tasvir eden tabloda yola çıkılarak bu sonuca varılmıştır (Akpınar, vd., 2013) .

Bu spor branşı geçtiğimiz yüzyılda daha da popüler olmaya başlamıştır. Popülaritesinin artma nedenleri arasında çok fazla ekipmana ihtiyaç duyulmaması ve kurallarının fazla olmaması yer almaktadır. Bilek güreşi için ilk kurallar ve ilk organize halde yapılan yarışma 60 yıl önce Kaliforniya'da gerçekleştirildi (Usanov ve Gugina, 2012). Günümüzde ise bilek güreşi tüm dünyaya yayılan uluslararası bir spor olarak karşımıza çıkmaktadır. Bilek güreşi müsabakalarında rakipler bir masa çevresinde birbirlerine karşılıklı olacak şekilde yer almaktadır. Rakiplerin düz bir zemine sıkıca yerleştirilen elleri ile dirsekleri kuvvetlice kenetlenir. Her yarışmacı diğer yarışmacının bileğini masaya doğru indirme girişiminde bulunur. Kısaca, bilek güreşi iki rakibin birbirlerinin bileğini hakem gözetiminde faul yapmadan bilek güreşi masasında bulunan tuş pedine doğru zorlayarak üstünlük kazanma mücadelesi olarak tanımlanır (Akpınar, vd., 2012).

Bilek güreşi Pectoralis Major (PM) , Biceps Brachii (BB), Pronator Teres (PT) ve Flexor Carpi Ulnaris (FCU) kasları gibi bazı kasların katılımını sağlayan birincil (üst kolun medial rotasyonu, önkol ve el pronasyonu, bileğin fleksiyonu) ve ikincil (kol ve önkol fleksiyonu) hareketleri içermektedir. Aslında, PM ve FCU kasları simüle edilmiş bilek güreşinde agonist olarak yer alırken, BB ve PT kasları ikincil fonksiyonları yerine getirmektedir (Akpınar, vd., 2012; Silva vd., 2009). Kas gücünün yanı sıra, bilek güreşçileri ayrıca top-roll ve hook gibi teknikleri kullanır. Top-rollingde rakiplerden biri diğerinin avucuna elini koymaya çalışır. Hook tekniğinin temel amacı, rakibinin elini geri itmek ve bileğini rakibe doğru bükerek rakibin bileğini ortaya çıkarmaktır (Akpınar, vd., 2012; McKay ve McKay, 2009).

Bilek güreşi yarışmasında, maçı başlatan hakem bu maçın başhakemi olarak kabul edilir. Yardımcı hakem maçta dirsek faullerini izler ve adil bir başlangıç için başhakeme yardımcı olur. Kurallara uygun bir maçta, yardımcı hakem rakiplerin

ellerini düzgün bir şekilde hizalar. Sonra başhakem maçı belirlenemeyen bir anda “Hazır ...Başla!” sinyali ile başlatır (Dünya Armwrestling Federasyonu, 2009).

Bir bilek güreşi maçının kazanılmasında en önemli faktör olarak kol gücü düşünülebilir. Bununla birlikte, bilek güreşi sadece bir “güç” sporu değil, aynı zamanda teknik ve hıza sahip bir spordur (Song, vd., 2007). Aslında, literatürde bilek güreşiyle ilgili çalışmalar çok sınırlıdır. Bilek güreşinde müsabakalarının kazanılmasını sağlayan parametrelerin araştırılması bizlerin dikkatini çekmektedir (Akpınar, vd., 2013).



3. MATERYAL VE METOT

3.1 Katılımcılar

Bu çalışmaya 24 milli (7 kadın, 17 erkek) Türk bilek güreşi sporcusu, 21 amatör (7 kadın, 14 erkek) Türk bilek güreşi sporcusu ve 34 sedanter (12 kadın, 22 erkek) olmak üzere kadın ve erkeklerden oluşan toplam 79 gönüllü katılmıştır. Çalışmamızda yer alacak olan tüm sedanterlerden ve sporculardan kan alımı işlemi öncesi çalışmanın yararları ve riskleri hakkında kısa bir bilgilendirme yapılmıştır. Bilgilendirme sonrası gönüllü onam formu ile birlikte yazılı olarak onayları da alınmıştır. Tüm gönüllüler çalışmalar devam ederken ve çalışmalar sonlandırıldıktan sonra vermiş oldukları iletişim bilgileri aracılığıyla kendi sonuçları hakkında bilgilendirilmiştir.

Yaptığımız çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2017/17). Ayrıca bu çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi koşullarına uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışma, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir (2017-01.BŞEÜ.20-01).

3.2 Kan Alımı

Çalışma konumuz gereği EDTA'lı tüpler içerisine çalışmaya dahil edilecek gönüllülerin kanları alınmıştır. Uzman hemşireler aracılığıyla kan alma işlemi gerçekleştirilmiştir. Herbir kan numunesi numaralandırılarak Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Biyoteknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde DNA izolasyonları yapılmak üzere uygun şartlarda (+4 °C) saklanmıştır.

3.3 Çalışmada Kullanılan Kimyasal Malzemeler

Çizelge 3.1. Çalışmada kullanılan kimyasal malzemeler.

%100' lük etil alkol
%70' lik etil alkol
10 mM dNTP _{mix} <i>i</i> Taq
100 bp DNA Ladder NEB
10x PZR Reaction Buffer <i>i</i> Taq
1X TAE
50 bp DNA Ladder NZY
50 mM MgCl ₂ NEB
50X TAE
Agarose Basic (AppliChem)
AluI Restriksiyon Kesim Enzimi
AmpMaster Taq master mix GeneAll
BanII Restriksiyon Kesim Enzimi
CutSmart® Buffer NEB
Distile Su
DNase/RNase Free Water (Gibco)
EDTA (Carlo Erba Reagents)
Ethidium Bromide (AppliChem)
Gel Loading Dye, Purple (6X)
MACHEREY-NAGEL NucleoSpin® Blood DNA İzolasyon Kiti
MSTN K153R Forward ve Reverse Primer Çifti
MSTN A55T Forward ve Reverse Primer Çifti
SIGMA Trizma Base
Taq DNA polimeraz <i>i</i> Taq

3.4 Çalışmada Kullanılan Cihazlar

Çizelge 3.2. Çalışmada kullanılan cihazlar.

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

3.5 Kandan DNA İzolasyonu

Çalışılmak üzere laboratuvara getirilen numaralandırılmış numuneler soğuk transfer zinciri bozulmadan +4 °C'ye konulmuştur.

+4 °C'deki kan numunelerinden DNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir. İzolasyon işleminde MACHEREY-NAGEL NucleoSpin® Blood ticari kit kullanılmıştır.

- EDTA'lı tüp iki-üç defa alt üst edilir, ardından 200 µl kan 1.5 ml mikrosantrifüj tüplerine eklenir.
- Ardından mikrosantrifüj tüplerine 25 µl proteinaz K eklenir.
- Daha sonra 200 µL Buffer B3 eklenir.
- Elde edilen karışım 20 sn. vorteks edilir.
- Daha sonra önceden 70 °C'ye ayarlanan su banyosunda 15 dk. inkübasyon işlemi gerçekleştirilir.
- Karışıma 210 µL %96'lık etanol eklenir.
- Karışım kolonlara aktarılır.
- 11.000 g'de 1 dakika santrifüj işlemi yapılır.
- Santrij işleminin ardından toplama tüpü akan sıvıyla birlikte çöpe atılır.
- Yeni toplama tüplerine filtreler aktarılır.
- Herbir tüpe 500 µL Buffer BW eklenir.
- 11.000 g'de 1 dakika santrifüj işlemi yapılır.
- Toplama tüpü tekrardan akan sıvıyla birlikte atılır.
- Yeni toplama tüplerine filtreler yerleştirilir.
- Herbir tüpe 600 µL Buffer B5 eklenir.
- 11.000 g'de 1 dakika santrifüj işlemi tekrarlanır.
- Akan sıvı atılır, toplama tüpü tekrar kullanılır.
- Yeni toplama tüpüne tekrar aktarım yapılmadan 11.000 g'de 1 dakika santrifüj işlemi yapılır.

- Kolonlar 1.5 ml mikrosantrifüj tüplerine yerleştirilir.
- Önceden 70 °C’de 3 dakika inkübe edilmiş 100 µL Buffer BE silika membranın yüzeyine dağıtılır.
- Oda sıcaklığında 1 dakika inkübe edilir.
- 11.000 g’de 1 dakika santrifüj işlemi yapılır.
- Mikrosantrifüj tüpleri ve isteğe bağlı olarak filtreler -20 °C’de tekrar kullanılmak üzere saklanır.

DNA izolasyon işleminin ardından elde edilen DNA numunelerinin saflık oranları A260/A280’ de Nanodrop (Shimadzu Biotech) kullanılarak ölçülür. Örneklerden saflık dereceleri 1.60-1.90 ng/ml arasında olanlar çalışmamıza dahil edilir.

İzole edilen DNA’lar -20 °C’de saklandı. Aksi bir durum ile karşılaşılması ihtimaline karşın DNA izolasyonu yapılan numuneler tekrar +4 °C’de saklandı.

3.6 MSTN Primer Dizaynı

MSTN geninin primerlerinin dizayn aşamasında öncelikle yaygın bir şekilde kullanılan ve çalışmamıza uygun olacağı düşünülen bölgeler tespit edildi. Daha sonra belirlenen bu bölgelerden uygun olanları test etmek amacıyla OligoCalc gibi online biyoinformatik araçlar kullanıldı.

Çizelge 3.3. MSTN rs1805086 için kullanılan primerler.

SNP	MSTN K153R
Forward Primer	5'-GAAAACCCAAATGTTGCTTC-3'
Reverse Primer	5'-TGTCTAGCTTATGAGCTTAGGG-3'
Bağlanma Sıcaklığı	53.8 °C
Kesim Enzimi/Ayrırma Sıcaklığı	BanII/37 °C

Çizelge 3.4. MSTN geni rs1805065 için kullanılan primerler.

SNP	MSTN A55T
Forward Primer	5'-CCTGTTTATGCTGATTGTTG-3'
Reverse Primer	5'-TACTGAGGATTTGTACTTAATAG-3'
Bağlanma Sıcaklığı	46.9 °C
Kesim Enzimi/Ayrırma Sıcaklığı	AluI/37 °C

Liyofilize halde ticari olarak satın alınan 25 µM'lık MSTN geninin ekson 1 ve 2'sinde yer alan A55T ve K153R forward ve reverse primerleri, üretilen oligonükleotitlerin molaritesine göre DNA/RNA free water eklenerek çözüldü. Ardından -20°C'de muhafaza edildi.

Çizelge 3.5. MSTN geni K153R stok primer sulandırma.

MSTN geni K153R Stok Primer Sulandırma	
K153R Forward	109 µl
K153R Reverse	151 µl

Çizelge 3.6. MSTN geni A55T stok primer sulandırma.

MSTN geni A55T Stok Primer Sulandırma	
A55T Forward	92 µl
A55T Reverse	142,60 µl

3.7 Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

DNA izolasyonu işlemi sonrasında elde edilen izolatların amplifikasyonunu sağlamak için PZR işlemi yapıldı (Thermo-SCIENTIFIC PZR). Amplifikasyon işlemi için mix hazırlandı. Mix için 1.5 µl'lik toplama tüpüne Çizelge 3.7.'de yer alan bileşenler eklenerek pipetaj yapıldı. PZR reaksiyon bileşenlerinin miktarlarını ve primer bağlanma sıcaklıklarını belirlemek amacıyla ilk olarak gradient PZR uygulaması

yapıldı. Uygun PZR döngü koşulları ve reaksiyon miktarları tespit edildikten sonra herbir izolata amplifikasyon işlemi uygulandı.

Çizelge 3.7. PZR reaksiyonu bileşenleri ve miktarları.

PZR Reaksiyonu Bileşenleri	
Standart Taq Buffer	2.5 µl
MgCl ₂	1.5 µl
dNTP _{MIX}	1.0 µl
Forward primer	1.0 µl
Reverse primer	1.0 µl
Taq polimeraz	0.2 µl
Template DNA	3.0 µl
dH ₂ O	14.8 µl
Total Hacim:	25 µl

Çizelge 3.8. PZR reaksiyonu bileşenleri ve miktarları.

MSTN geni rs1805086 İçin PZR Koşulları		
İnkübasyon	Döngü	Zaman
96 °C denatürasyon	1	10 dk
94 °C denatürasyon	35	1 dk
53.8 °C inkübasyon	35	1 dk
72 °C inkübasyon	35	30 s
72 °C inkübasyon	1	7 dk
4 °C inkübasyon		∞

Çizelge 3.9. MSTN geni rs1805065 için PZR koşulları.

MSTN geni rs1805065 İçin PZR Koşulları		
İnkübasyon	Döngü	Zaman
96 °C denatürasyon	1	10 dk
94 °C denatürasyon	35	1 dk
46.9 °C inkübasyon	35	1 dk
72 °C inkübasyon	35	30 s
72 °C inkübasyon	1	1 dk
4 °C inkübasyon		∞

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

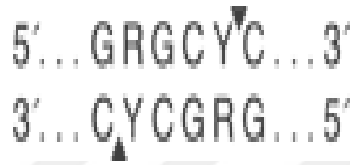
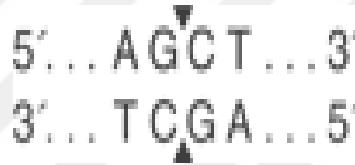
Restriksiyon işlemi uygulanacak olan numuneler için 1.5 mL mikrosantrifüj tüpünde mix hazırlandı. Hazırlanan mix'in PZR tüplerine dağıtılmasının ardından 12 µL PZR ürünü de eklendi. Kesim işlemi MSTN geni RS1805086 polimorfizmi için BanII enzimi ve MSTN geni RS1805065 polimorfizmi için AluI enzimi kullanılarak gerçekleştirildi. BanII enzimi için reaksiyon koşulları 37 °C'de 120 dakika aktivasyon ardından 80 °C'de 20 dakika inaktivasyon ve AluI enzimi için reaksiyon koşulları 37 °C'de 30 dakika aktivasyon ardından 80 °C'de 20 dakika inaktivasyon olacak şekilde ayarlandı.

Çizelge 3.10. BanII RFLP protokolü.

RFLP Protokolü	
dH ₂ O	10 µl
CutSmart Buffer	1X
PZR Ürünü	1 µg
BanII Kesim Enzimi	0.5 µl

Çizelge 3.11. AluI RFLP protokolü.

RFLP Protokolü	
dH ₂ O	10 µl
CutSmart Buffer	1X
PZR Ürünü	1 µg
AluI Kesim Enzimi	0.5 µl

**Şekil 3.1.** MSTN geni BanII enzimi kesim bölgesi.**Şekil 3.2.** MSTN geni AluI enzimi kesim bölgesi.

3.9 Jel Elektroforezi

PZR ve RFLP işlemi uygulanan numunelerin jele yüklenmesi basamağında PZR ürünleri için %1.5'lik; RFLP kesim ürünleri içinse %3'lük agaroz jel hazırlandı.

Çizelge 3.12. 50X TAE Buffer içeriği.

50X TAE Buffer İçeriği
- Tris base Mw: 121.14 g/mol
- 0.5 M EDTA (Etilen Diamin Tetra Asetik asit) pH 8.0
- %100 Glasiyal Asetik Asit Mw:60.05 g/mol

50X stok TAE hazırlarken 242 g Tris base tartılır. 0.5 M EDTA'dan 100 ml, glasiyal asetik asitten 57.1 ml alınır ve içerik 1000 ml'ye distile su ile tamamlanır. Kullanım aşamasında stoktan 20 ml alınır, 1000 ml'ye distile su ile tamamlanır. Böylece 1X TAE elde edilir.

3.10 %1.5'lik Agaroz Jel Hazırlanması

PZR amplifikasyonu uygulanan numunelerin jele yüklenmesi aşamasında PZR ürünleri için %1.5'lik agaroz jel hazırlanır. 1.5 gr agaroz hassas terazide tartılır ve bir erlen içerisine alınır. Erlen içerisine 100 ml 1X TAE Buffer ilave edilir. Agaroz buffer içerisinde hafifçe karıştırılır. Mikrodalga fırında bu karışım homojenize hale getirilir. Homojenize hale getirilen jel soğuduktan sonra içerisine 1.5 µl etidyum bromid eklenir ve hafif hareketlerle karıştırılır. Kuyucukların belirlenmesi için tarak yerleştirilir. Agaroz jel tablaya dökülür. Jelin donması beklenir. Jel donduktan sonra %1.5'lik agaroz jele PZR ürünleri yüklenir.

3.11 %3'lük Agaroz Jel Hazırlanması

RFLP işlemi uygulanan numunelerin jele yüklenmesi basamağında RFLP kesim ürünleri için %3'lük agaroz jel hazırlanır. 3 gr agaroz hassas terazide tartılarak bir erlen içerisine alınır. Erlen içerisine alınan agaroz 100 ml 1x TAE buffer ilave edilir. Agaroz buffer içerisinde hafifçe karıştırılır. Mikrodalga fırında bu karışım homojenize hale getirilir. Homojenize hale getirilen jel soğuduktan sonra içerisine 1.5 µl etidyum bromid eklenir ve hafif hareketlerle karıştırılır. Kuyucukların belirlenmesi için tarak yerleştirilir. Agaroz jel tablaya dökülür. Jelin donması beklenir. Jelin donmasının ardından kuyucuklara RFLP numunelerinin yükleme işlemleri gerçekleştirilir.

3.12 PZR ve RFLP ürünlerinin görüntülenmesi

PZR ve RFLP amplifikasyonun ardından sırasıyla kuyucuklara; PZR ürünleri için 1 µl loading buffer +1 µl 100 bp DNA marker, RFLP ürünleri için 1 µl loading buffer +50 bp DNA marker (NZYDNA Ladder VI), 1 µl loading buffer + kontrol amaçlı 5 µl negatif kontrol ürünü, 1 µl loading buffer + 5 PZR ürünleri 1.5 µl etidyum bromid ile boyanmış %1.5-3'lük agaroz jele yüklenen örnekler 60-90 V' da 60-80 dk

yürütülür. Yürütülen numuneler jel görüntüleme cihazında görüntülenir (Gel Logic, 212 PRO Carestream).

3.13 Antropometrik Ölçümler

Ön kol çevresi, dirsek eklemi 90° fleksiyonda ve ön kol supinasyondayken olekranonun 12 cm altından şerit metreyle ölçülmüştür (Anakwe, vd., 2007). El bileği çevresi, radius ve ulnanın distal ucundan ölçülmüştür. El çevresi ise elin orta kısmından 2. ve 5. metakarpal kemiklerin orta noktasından ölçülmüştür (Li, Hewson, Duchene, Horgel 2010). Tüm ölçümler 1 mm $\pm$ hassasiyetle antropometrik şerit metre (Gullick Metre) kullanılarak yapıp, cm olarak kaydedilmiştir.

3.14 İstatistiksel Analiz

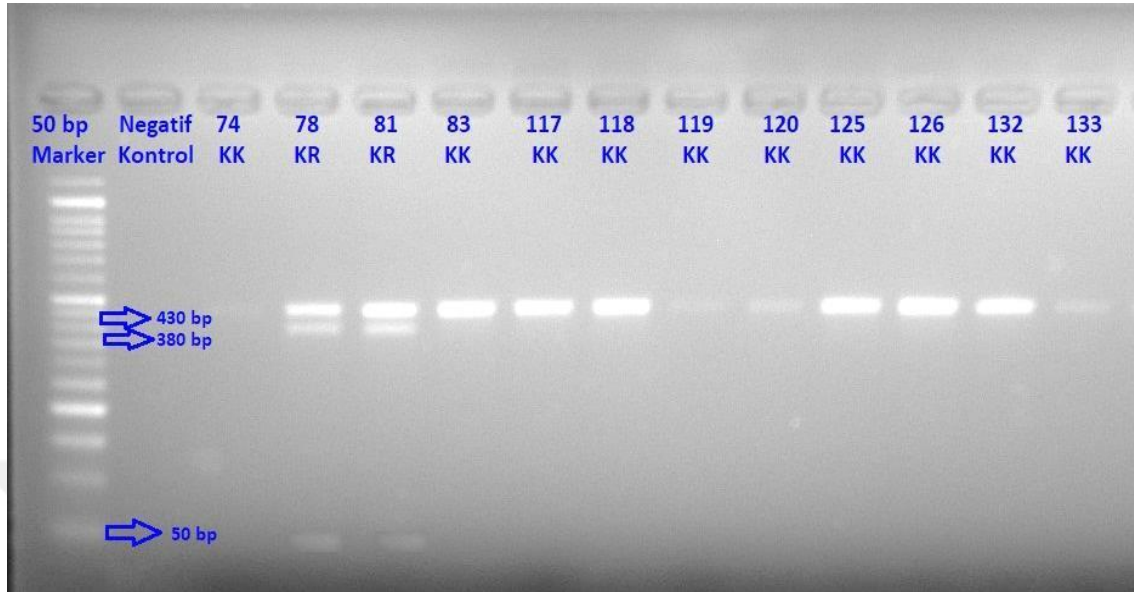
Verilerin analizinde SPSS 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılmıştır. Gruplar arasında MSTN geni genotip dağılımı ile K, R, A, T alel frekansı yüzde olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk testiyle, varyans homojeniteleri ise Levene testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasında el ayası çevresi, el bileği çevresi ve ön kol genişliği değerleri arasındaki farkın değerlendirilmesinde Anova Tek Yönlü Varyans Analizi kullanılmış olup, farkın hangi gruptan kaynaklandığının anlaşılması için Bonferroni Testi kullanılmıştır ve anlamlılık $p < .05$ düzeyinde sınanmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmada milli, amatör bilek güreşi sporcularının MSTN geni rs1805086 ve rs1805065 dağılımı araştırılmıştır. Katılımcılardan gönüllü olarak alınan kan numunelerinden elde edilen DNA ekstraksiyonlarına konvensiyonel PZR yöntemi uygulanmıştır. PZR yöntemi ile hedeflenen gen bölgeleri amplifiye edilmiştir. Amplifiye işleminden sonra MSTN rs1805086 için BanII enzimi ile MSTN rs1805065 için AluI enzimi ile kesim işlemleri gerçekleştirilmiştir. Bilek güreşi sporcuları ve polimorfizm bölgeleri çalışmanın hedeflerine göre sınıflandırılmıştır.

Bu çalışmanın amacı, milli, amatör bilek güreşi sporcuları ve sedanterlerde MSTN rs1805086 ve rs1805065 polimorfizmleri ile el ayası çevresi, el bileği çevresi ve ön kol çevresi gibi antropometrik özelliklerin incelenmesidir.

4.1 Sedanterlerde rs1805086 Polimorfizmi BanII Restriksiyon Enzimi ile Kesim Sonucunda Elde Edilen Jel Görüntüleri

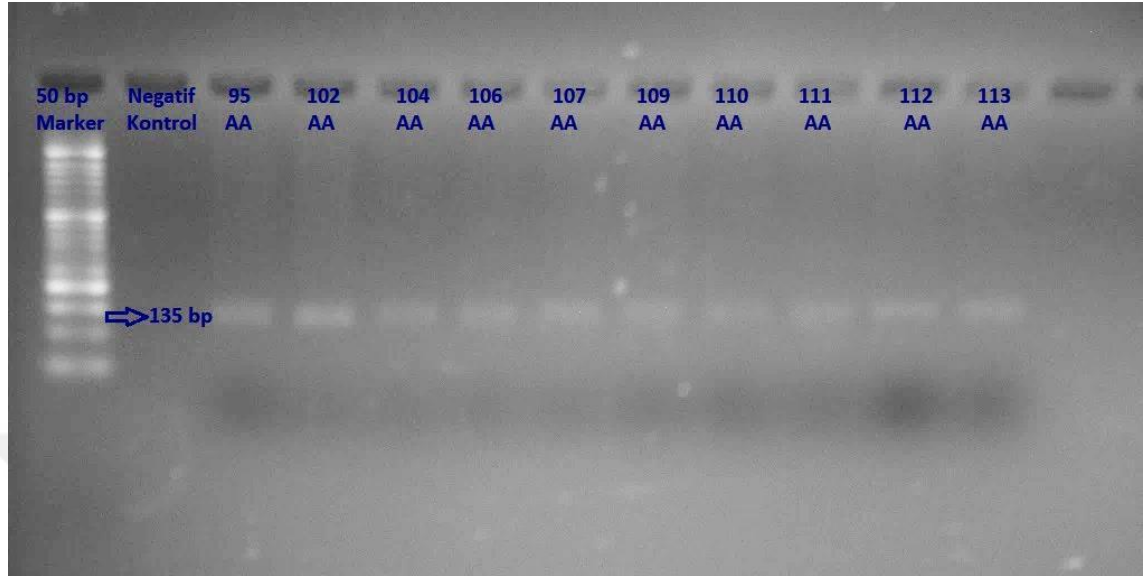


Şekil 4.1. Sedanterlerde rs1805086 polimorfizmi BanII restriksiyon enzimi ile kesim sonucunda elde edilen jel görüntüsü.

Bilek güreşi sporcularında rs1805086 polimorfizmi incelemesinin jel görüntüsünde 1. kuyucukta bant büyüklüğünü tespit etmek amacıyla kullandığımız marker vardır. İkinci kuyucukta ise negatif kontrol yani ortamda istenilen örnekler dışında farklı bir DNA'nın olup olmadığını kontrol amacıyla yüklenen ve sadece DNA/RNA'sız su içeren örnek vardır. Diğer tüm kuyucuklarda sedanterlere ait RFLP ürünleri vardır. Marker 50 baz çiftlik (bp) olduğu için bantlar 50'şer 50'şer artmaktadır.

MSTN rs1805086 polimorfizminde üç farklı tipte genotip görülebilir. Birincisi homozigot normal (yani 153KK genotipi) genotiptir ve bu genotipte 430 bp'de tek bir bant görülür. İkinci genotip olan heterozigot normal (yani 153KR) genotipte 430 bp, 380 bp ve 50 bp olmak üzere üç farklı bant görülür. Üçüncü genotip ise homozigot mutant (yani 153RR) genotiptir. Bu genotipte 380 bp ve 50 bp'de iki farklı bant görülmesi beklenir (Bkz. Şekil 4.1). Çalışmamızda PZR ve RFLP uygulanan tüm katılımcılara ait jel görüntüleri elimizde bulunmaktadır.

4.2 Amatör Bilek Güreşi Sporcularında rs1805065 Polimorfizmi AluI Restriksiyon Enzimi ile Kesim Sonucunda Elde Edilen Jel Görüntüleri



Şekil 4.2. Amatör bilek güreşi sporcularında rs1805065 polimorfizmi AluI restriksiyon enzimi ile kesim sonucunda elde edilen jel görüntüsü.

Bilek güreşi sporcularında rs1805065 polimorfizmi incelemesinin jel görüntüsünde 1. kuyucukta bant büyüklüğünü tespit etmek amacıyla kullandığımız marker vardır. Marker 50 baz çiftlik (bp) olduğu için bantlar 50’şer 50’şer artmaktadır. İkinci kuyucukta ise negatif kontrol yani ortamda istenilen örnekler dışında farklı bir DNA’nın olup olmadığını kontrol amacıyla yüklenen ve sadece DNA/RNA’sız su içeren örnek vardır. Diğer tüm kuyucuklarda ise bilek güreşi sporcularına ait RFLP ürünleri mevcuttur.

MSTN rs1805065 polimorfizminde üç farklı tipte genotip görülebilir. Birincisi homozigot normal (yani 55AA genotipi) genotiptir ve bu genotipte 135 bp’de tek bir bant görülür. İkinci genotip olan heterozigot normal (yani 55AT) genotipte 135 bp, 80 bp ve 55 bp olmak üzere üç farklı bant görülür. Üçüncü genotip ise homozigot mutant (yani 55TT) genotiptir. Bu genotipte 80 bp ve 55 bp’de iki farklı bant görülmesi beklenir (Bkz. Şekil 4.2). Çalışmamızda PZR ve RFLP uygulanan tüm katılımcılara ait jel görüntüleri elimizde bulunmaktadır.

4.3 Milli ve Amatör Bilek Güreşi Sporcularında ve Sedanterlerde MSTN Geni rs1805086 (K/R) Polimorfizmi Sonuçları

Çizelge 4.1. Milli bilek güreşçiler, amatör bilek güreşçiler ve sedanterlerin MSTN geni rs1805086 (K/R) polimorfizmi sonucu.

Grup	MSTN			TOPLAM
	KK	KR	RR	
Milli Bilek Güreşçileri	24 %100.0	0 %0	0 %0	24 %100.0
Amatör Bilek Güreşçileri	21 %100.0	0 %0	0 %0	21 %100.0
Sedanterler	32 %94.12	2 %5.88	0 %0	34 %100.0
TOPLAM				79 %100.0

Milli ve amatör bilek güreşi sporcuları ve sedanterlerden elde ettiğimiz MSTN rs1805086 verilerinin sonuçlarına göre; hem milli bilek güreşçilerde (n=24) hem de amatör bilek güreşçilerde (n=21) %100.0 MSTN KK genotipi görülürken sedanterlerde ise (n=32) %94.12 MSTN KK, (n=2) %5.88 MSTN KR genotipi görülmüştür (Bkz. Çizelge 4.1).

4.4 Milli ve Amatör Bilek Güreşi Sporcularında ve Sedanterlerde MSTN Geni rs1805065 (A/T) Polimorfizm Sonucu

Çizelge 4.2. Milli bilek güreşçiler, amatör bilek güreşçiler ve sedanterlerin MSTN geni rs1805065 (A/T) polimorfizmi sonucu.

Grup	MSTN			TOPLAM
	AA	AT	TT	
Milli Bilek Güreşçileri	24 %100,0	0 %0	0 %0	24 %100,0
Amatör Bilek Güreşçileri	21 %100,0	0 %0	0 %0	21 %100,0
Sedanterler	34 %100,0	0 %0	0 %0	34 %100,0
TOPLAM				79 %100,0

Milli ve amatör bilek güreşi sporcuları ve sedanterlerden elde ettiğimiz bir diğer MSTN rs1805065 veri sonuçlarına göre; çalışmada yer alan katılımcıların tamamında (n=79, %100.0) MSTN AA genotipi görülmüştür (Bkz. Çizelge 4.2).

4.5 Erkek Milli ve Amatör Bilek Güreşi Sporcuların El Ayası Çevresi

Çizelge 4.3. Erkek milli bilek güreşçilerin ve amatör bilek güreşçilerin el ayası çevresi.

Grup	$\bar{x}$	ss	f	p
Milli Bilek Güreşçiler	22.82	1.53	11.37	0.218
Amatör Bilek Güreşçiler	22.00	1.18		

* $p < 0.05$, anlamlı.

$\bar{x}$: Aritmetik ortalama

f: Frekans

ss: Standart sapma

p: Anlamlılık derecesi

Erkekler kategorisine ait el ayası verileri incelendiğinde; milli ve amatör bilek güreşçiler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Bkz. Çizelge 4.3).

4.6 Erkek Milli ve Amatör Bilek Güreşi Sporcuların El Bileği Çevresi

Çizelge 4.4. Erkek milli bilek güreşçiler ve amatör bilek güreşçiler el bileği çevresi.

Grup	$\bar{x}$	ss	f	p
Milli Bilek Güreşçiler	19.13	1.60	8.74	0.527
Amatör Bilek Güreşçiler	18.36	2.12		

* $p < 0.05$, anlamlı.

$\bar{x}$: Aritmetik ortalama

f: Frekans

ss: Standart sapma

p: Anlamlılık derecesi

Erkekler kategorisine ait el bileği çevresi verileri incelendiğinde; milli ve amatör bilek güreşçileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Bkz. Çizelge 4.4).

4.7 Erkek Milli ve Amatör Bilek Güreşi Sporcuların Ön Kol Çevresi

Çizelge 4.5. Erkek milli bilek güreşçiler ve amatör bilek güreşçilerin ön kol çevresi.

Grup	$\bar{x}$	ss	f	p
Milli Bilek Güreşçiler	31.73	2.58	30.76	0.022*
Amatör Bilek Güreşçiler	29.47	2.04		

* $p < 0.05$, anlamlı.

$\bar{x}$: Aritmetik ortalama

f: Frekans

ss: Standart sapma

p: Anlamlılık derecesi

Erkekler kategorisinde ön kol çevresine ait veriler incelendiğinde; milli ve amatör bilek güreşçileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (Bkz. Çizelge 4.5).

4.8 Kadın Milli ve Amatör Bilek Güreşi Sporcuların El Ayası Çevresi

Çizelge 4.6. Kadın milli bilek güreşçiler ve amatör bilek güreşçilerin el ayası çevresi.

Grup	$\bar{x}$	ss	f	p
Milli Bilek Güreşçiler	20.29	1.25	11.17	0.045*
Amatör Bilek Güreşçiler	18.79	1.04		

* $p < 0.05$, anlamlı.

$\bar{x}$: Aritmetik ortalama

f: Frekans

ss: Standart sapma

p: Anlamlılık derecesi

Kadınlar kategorisinde el ayası çevresine ait veriler incelendiğinde; milli ve amatör bilek güreşçileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (Bkz. Çizelge 4.6).

4.9 Kadın Milli ve Amatör Bilek Güreşi Sporcuların El Bileği Çevresi

Çizelge 4.7. Kadın milli bilek güreşçiler ve amatör bilek güreşçilerin el bileği çevresi.

Grup	$\bar{x}$	ss	f	p
Milli Bilek Güreşçiler	17.14	1.14	9.94	0.024*
Amatör Bilek Güreşçiler	15.29	1.58		

*p<0.05, anlamlı.

$\bar{x}$: Aritmetik ortalama

f: Frekans

ss: Standart sapma

p: Anlamlılık derecesi

Kadınlar kategorisinde el bileği çevresine ait veriler incelendiğinde; milli ve amatör bilek güreşçileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (Bkz. Çizelge 4.7).

4.10 Kadın Milli ve Amatör Bilek Güreşi Sporcuların Ön Kol Çevresi

Çizelge 4.8. Kadın milli bilek güreşçiler ve amatör bilek güreşçilerin ön kol çevresi.

Grup	$\bar{x}$	ss	f	p
Milli Bilek Güreşçiler	26.57	2.37	10.88	0.022*
Amatör Bilek Güreşçiler	23.79	1.75		

*p<0.05, anlamlı.

$\bar{x}$: Aritmetik ortalama

f: Frekans

ss: Standart sapma

p: Anlamlılık derecesi

Kadınlar kategorisinde ön kol çevresi verileri incelendiğinde; milli ve amatör bilek güreşçileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (Bkz. Çizelge 4.8).

4.11 Erkek Milli ve Amatör Bilek Güreşi Sporcuların Tanımlayıcı Verileri

Çizelge 4.9 Erkek milli bilek güreşçiler ve amatör bilek güreşçilerin tanımlayıcı verileri.

Tanımlayıcı Veriler	Erkek Bilek Güreşi Sporcuları	
	Erkek Milli Bilek Güreşçiler (n=17)	Erkek Amatör Bilek Güreşçiler (n=14)
	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$
Yaş (yıl)	22.48±2.18	21.36±2.24
Vücut Ağırlığı (kg)	88.82±4.55	77.58±3.31
Boy Uzunluğu (cm)	178±2.19	176±2.17
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	27.84±2.37	25±1.76

$\bar{x}$: Aritmetik ortalama

ss: Standart sapma

Çalışmaya katılan erkek milli bilek güreşçilerin ve amatör bilek güreşçilerin tanımlayıcı verilerin aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları verilmiştir (Bkz. Çizelge 4.9).

4.12 Kadın Milli ve Amatör Bilek Güreşi Sporcuların Tanımlayıcı Verileri

Çizelge 4.10 Kadın milli bilek güreşçiler ve amatör bilek güreşçilerin tanımlayıcı

Tanımlayıcı Veriler	Kadın Bilek Güreşi Sporcuları	
	Kadın Milli Bilek Güreşçiler (n=7)	Kadın Amatör Bilek Güreşçiler (n=7)
	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$
Yaş (yıl)	25.86±11.20	16.14±1.39
Vücut Ağırlığı (kg)	67.71±3.11	59.14±2.85
Boy Uzunluğu (cm)	166.14±2.24	164.42±1.87
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	24.37±1.51	21.78±1.65

verileri.

$\bar{x}$: Aritmetik ortalama

ss: Standart sapma

Çalışmaya katılan kadın milli bilek güreşçilerin ve amatör bilek güreşçilerin tanımlayıcı verilerin aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları verilmiştir (Bkz. Çizelge 4.10).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada milli, amatör bilek güreşi sporcuları ve sedanterlerde rs1805086 ve rs1805065 polimorfizmleri ile el ayası çevresi, el bileği çevresi ve ön kol çevresi gibi antropometrik özellikler incelenmiştir.

Bu çalışma için bazı veri tabanlarında (NCBI, Scopus, Springer, Science Direct gibi) MSTN geninin kas hipertrofisine etkileri, rs1805086, rs1805065 polimorfizmleri ve antropometrik özellikler için çeşitli literatür araştırmaları yapılmıştır. Yapılan bu araştırmalar sonucunda bilek güreşinde rs1805086 ve rs1805065 polimorfizmleriyle ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Bu çalışma bilek güreşi sporcularında MSTN geninin rs1805086 ve rs1805065 polimorfizmlerinin incelendiği ilk çalışma olarak literatüre katkı sağlayacaktır. Bu nedenle bu çalışma neticesinde elde edilen veriler yüzücüler, atletler, vücut geliştiriciler ve halterciler gibi diğer branşlarla gerçekleştirilen çalışma sonuçları ile tartışılacaktır. Yine bu verilerin değerlendirilmesi insan anatomisine benzerlik gösteren domuz ve fare gibi canlılarla yapılan çalışma sonuçlarıyla da karşılaştırılacaktır.

Bu çalışma için yapılan literatür incelemesinde, Xing vd. (2017)'nin domuzlar üzerinde miyostatin heterozigot normal (MSNT +/-) kas karakteristik etkilerini, özellikle de lif tipi dağılımı ve miyozin ağır zincir izoformlarının ekspresyonunu araştırdığı tespit edildi. Hennebry vd. (2017) IGF-1'in aşırı eksprese edilmesi ve Mstn'nin silinmesinin bağımsız olarak T. anteriorda hızlı tip IIB miyozin ağır zincir izoformlarının oranını arttırdığını ve Mstn +/-'lerin Mstn +/+'lere göre artmış kas kütlesine sahip olduklarını bildirmiştir.

Sprinter sporcularının nispeten düşük kas süksinat dehidrogenaz aktivitelerine ve çeşitli lif kompozisyonlarına sahip olduğu bildirilmiştir (Costill, vd., 1976). Xing vd. (2017) yaptıkları çalışmanın verilerine göre MSTN +/- domuzlarının yabanıl tip domuzlara göre daha hızlı kasılan tipteki liflere, daha düşük süksinat dehidrogenaz aktivitesine ve semitendinosus ve semimembranosus kaslarında glikolitik kaymaya sahip olduklarını göstermişlerdir (Xing, vd., 2017). Lif tiplerindeki kayma, MHC izoformunun transkripsiyon seviyesinde düzenlenmiştir. MHCIIB'nin ekspresyonu, MSTN +/- domuzların semitendinosus ve semimembranosus kaslarında yabanıl tip

domuzlarıninkinden anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonucun, Baa'n vd. (2013)'nin çalışmasındaki MHCIIB mRNA düzeyinin, Kompakt MSTN mutasyonu ile farelerin tibialis anterior kasında önemli ölçüde arttığını öne sürdükleri sonuç ile benzer olduğunu söylemişlerdir. Ayrıca MSTN kaybının ekstansör digitorium longus kasındaki MHCIIB seviyesini arttırdığı gösterilmiştir (Wang vd. 2012).

Xing vd. (2017) domuzun, insanlara anatomi ve fizyoloji açısından benzer olduğunu, potansiyel insan kas fonksiyonunu ve spor yeteneğini keşfetmek için hayvan modeli olarak kullanılabilir olduğunu vurgulamışlardır. Yapılan bu çalışmada MSTN rs1805086 polimorfizmi verilerine göre heterozigot normal genotipe sahip iki kişinin (153KR) düşük kas süksinat dehidrogenaz aktivitesi ile birlikte daha hızlı kasılan lif tipII kas yapısına sahip olması beklenir. Bu kişiler heterozigot normal genotipe sahip oldukları için Hennebry vd. (2017) ve Xing vd. (2017)'nin de belirttiği gibi kaslarında MHCIIB ekspresyon seviyesinin homozigot normal (153KK) katılımcılardan daha yüksek olmasını bekleyebiliriz. rs1805065 polimorfizmi için incelenen tüm katılımcılar homozigot normal genotipe sahip oldukları için bu katılımcılarda heterozigot normallere göre daha yavaş kasılan kas yapısı, yüksek süksinat dehidrogenaz aktivitesi ve Wang, vd., (2012)'nin bildirdiğine zıt olarak ekstansör digitorium longus kasında azalmış MHCIIB seviyesinin görülmesi beklenir.

Xing vd. (2017) MSTN +/- domuzların MSTN -/- domuzlardan büyük ölçüde farklı olduğunu belirtmişlerdir. MSTN +/- domuzların çok hareketli ve sık sık ileri geri koştuklarını, bu nedenle kas kütlesi ve atletik performans arasındaki dengenin MSTN +/- hayvanlarda en uygun olduğunu bildirmişlerdir (Xing, vd. 2017).

Bu sonuçtan yola çıkarak MSTN geninin her iki bölgesi için heterozigot normal genotipe sahip kişilerin daha başarılı bir atletik performans sergilemelerini bekleyebiliriz.

Yine bu çalışma için yapılan literatür araştırmaları sırasında büyüme hormonu IGF-1'in MSTN yokluğunda daha büyük kas hipertrofisini uyardığına dair bazı çalışmalar tespit edilmiştir. Bunlardan biri Hennebry vd. (2017)'nin erkek fareler ile yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada Mstn'siz farelerle Igf-1 aşırı eksprese fareler çaprazlanmıştır. Kas kütlesinin Mstn +/+'ya göre Mstn +/-'de arttığını tespit

etmişlerdir. Buna karşılık, gonadal yağ bezlerinin kütlesi, Mstn'nin çıkarılması ve Igf-1 eklenmesi ile uygun şekilde azaltılmıştır. AKT ve rpS6'nın miktarı Mstn -/- farelerinin kaslarında artarken, AKT^{S473}'ün fosforilasyonu Igf-1 + farelerinde artmıştır (Hennebry, vd., 2017).

Buna göre bu çalışmada heterozigot normal genotipe sahip katılımcılara (153KR) IGF-1 enjeksiyonu yapılması durumunda homozigot normallere göre gonadal yağ bezi kütlesinde azalma bekleriz. Ayrıca MSTN genin kişilerde nakavt edilmesi durumunda AKT^{S308}'ün fosforilasyonu protein degradasyonunu baskılar ve kas hipertrofisi açığa çıkar.

Miyostatine veya aktivin 2B reseptörünün antagonistlerine bağlanan (Amthor, vd., 2004) ve antagonize eden follistatin gibi antikorlar (Latres, vd., 2015) aynı zamanda in vitro ve postnatal miyofibrillerde miyotüplerin hipertrofisini de indükler (Lee ve McPherron, 2001). Bununla birlikte, miyostatin aktivitesi bloke olduğunda, hipertrofisi hala IGF-1 reseptörlerinin varlığını gerektirir (Kalista, vd., 2012; Winbanks, vd., 2012).

Bu çalışmaya katılan ve miyostatin homozigot normal katılımcılara miyostatine karşı antagonist çalışan follistatin gibi antikorların enjekte edilmesi miyostatin genini bloke eder ve bu durumda hem kas kütlesinde hem de spesifik güçte artış görülebilir. Bu da miyostatinin kas hipertrofisinde önemli bir rol oynadığını bir kez daha gösterir.

Miyozin hafif zincir promotörü tarafından uyarılan Igf-1 transgen ekspresyonunun doğumdan sonraki 10 gün sonra aktive edildiği göz önüne alındığında, postnatal iskelet kasında transgenik Igf-1'in artmış üretimi ve varlığı bu büyüyen kasların kütlesindeki artışı daha da şiddetlendirir. Bu destekleyici etki, özellikle doğumdan sonraki ilk 6 haftadaki hızlı büyüme aşamasında belirgindir (Musaro, vd., 2001). Bu sonuç da bizlere Schulke vd. (2004)'nin 4.5 yaşındaki çocukta doğum sonrası tespit ettikleri kas hipertrofisini açıklayabilir.

Bununla birlikte, gebelik sırasında iskelet kasında hem Igf-1 hem de Igf-2 mRNA'nın kısmen yüksek bir ekspresyonu vardır ve örneğin, domuzların semitendinosus kasında, hem Igf-1 hem de Igf-2'nin doğumdan hemen önce en yükseğe ulaştığı ve daha sonra postnatal yaşamda azaldığı gözlenmiştir (Lee, vd., 1993; Gerrard,

vd., 1998). Benzer şekilde, Igf-1,-2 ve Igf-1r mRNA konsantrasyonları, doğumdan sonra, kemirgenlerin iskelet kaslarında, farelerde yaklaşık 1 ay (Fiorotto, vd., 2014) ve sıçanlarda 2 ay sonra artmıştır (Adamo, vd., 1989; Alexandrides, vd., 1989; Shoba, vd., 1999). Son zamanlarda, Igf-2'nin Mstn'siz farelerdeki aşırı kas gelişmesine katkıda bulunduğu rapor edilmiştir. Bunun sebebi ise Igf-2 mRNA konsantrasyonlarının 3 ila 10 haftalık yabanıl tip farelere kıyasla Mstn'siz kaslarda daha yüksek olmasıdır (Clark, vd., 2015). Mstn'siz farelerinin iskelet kaslarında artmış Igf-2 mRNA konsantrasyonları hakim iken, bunlar hem Mstn'siz hem de yabanıl tip farelerde doğumdan sonra giderek azalmaktadır (Clark, vd., 2015). Buna karşılık, 3 haftalık Mstn'siz farelerin iskelet kaslarında Igf-1 mRNA konsantrasyonları azalmıştır (Clark, vd., 2015) ve 6 haftadan büyük farelerde Mstn'siz ve yabanıl tip arasındaki farklar daha da azalmıştır (Kocamis, vd., 2002; Clark, vd., 2015).

IGF-1 geninin aşırı ekspresyonunun aksine IGF-1 geni nakavt edilirse iskelet kasında miyostatin proteininin artan ifadesi gözlenir ve bunun sonucunda hipoplazi meydana gelmektedir (Reisz-Porszasz, vd., 2003). Bu sonuca göre IGF-1/AKT sinyal yolağında IGF-1'in reseptörüne (IGF-1R) bağlanması engellenirse AKT-1 fosforlanamaz ve protein degradasyonu meydana gelerek kas boyutunda artma engellenir. Böylece kas hipertrofisi değil de kas hiperplazisi meydana gelir.

Ayrıca bu yolak negatif ve pozitif geri bildirimler ile kontrol edildiği için (Harrington, vd., 2004) kas hipertrofisi yolağın belli bölgelerinde engellenebilir. Negatif geri bildirimde IRS'yi birden fazla yerde fosforilasyon ile inhibe eden S6K ile gerçekleşir. Böylece IRS'nin degradasyonunu ve hücre lokalizasyonunu indükler. Hücre plazma içinde gerçekleşen bu olaylar dizisi baskılanır ve kas hipertrofi engellenir (Schiaffino ve Mammucari, 2014).

Bu çalışma için yapılan literatür araştırmalarında MSTN rs1805086 ve rs1805065 polimorfizmleri ile ilgili sporcularda yapılan bazı çalışmalar da karşımıza çıkmıştır.

Bu çalışmalardan ilki Ben-Zaken vd (2015)'nin İsrailli atlet ve yüzücülerle yaptıkları çalışmada MSTN rs1805086 polimorfizminin sıklığının ve farklı düzeylerdeki sporcularda etkinliğinin araştırılmasıdır. Ben-Zaken vd (2015) allel ve

genotip frekanslarının, sporcular ve kontroller arasında yaş veya cinsiyete göre farklı olmadığı gösterilmiştir. Bu sonuca göre MSTN 153R allel frekansının, milli atletlere kıyasla elit koşucularda önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Yine bu sonuç, MSTN rs1805086 polimorfizminin hem uzun mesafe hem de sprinterlerde üstün başarı için olası önemini ortaya koymuştur. Bir diğer bulgu ise MSTN 153R allelinin sıklığı, kısa mesafeli yüzücülere kıyasla uzun mesafe yüzücüler arasında daha fazla olduğudur. MSTN 153RR genotipini taşıyan uzun mesafeli yüzücülerden hiçbiri elit sporcu değilken MSTN 153R allelini taşıyanın tek bir kısa mesafe yüzücüsü olduğunu bildirmişlerdir (Ben-Zaken, vd., 2015).

Milli ve amatör Türk bilek güreşçileri ile yapılan bu çalışmada milli (n=24) ve amatör (n=21) sporcuların hepsinde (n=45, %100.0) homozigot normal genotip (153KK) tespit edilirken sedanter gruptan iki kişinin (n=2, %5.88) heterozigot normal genotip (153KR), otuz iki kişinin (n=32, %94.12) homozigot normal genotip taşıyıcısı olduğu görülmüştür. Ben-Zaken vd (2015) bu polimorfizmin yüzmede, özellikle de sprintlerde başarı için önemli olmadığını vurgulamışlardır. Bu çalışmada da, milli ve amatör Türk bilek güreşi sporcuların genetik altyapıları istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık içermiyor olsa da sporcuların müsabakalarda elde ettikleri başarılarında antropometrik parametrelerinin etkili olduğunu ve bu parametrelerin MSTN geni dışında başka gen ve faktörlerden etkilendiği yorumunu yapabiliriz.

Kostek vd (2009) sağlıklı yetişkinlerden oluşan bir grupta 12 haftalık tek taraflı progresif dayanıklılık antrenmanına kas boyutu ve kuvvet cevabı ile MSTN rs1805086 polimorfizmi arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. MSTN 153R allelinin varlığı ile her iki cinsiyetteki Afro-Amerikalı genç yetişkinlerde dirsek kas fleksörlerinin maksimal izometrik kasılması arasında bir ilişki bulurken Kafkasyalılar arasında bir ilişki bulamamışlardır. Kuvvet antrenmanına yanıt MSTN 153R polimorfizmiyle ilişkili bulunmazken, cinsiyet açısından değerlendirildiğinde, sadece kadın katılımcılarda hipertrofik yanıt bulmuşlardır (Kostek, vd., 2009).

Kostek vd (2009)'nin araştırması bu çalışma ile paralel sonuçlar göstermektedir. Bu çalışmada da düzenli antrenman yapan milli ve amatör Türk bilek güreşçilerinden hiçbiri MSTN rs1805086 polimorfizmiyle ilişkili bulunmamıştır. Sedanter grupta bu polimorfizmi taşıyan iki kişiye rastlanılmıştır. Bilek güreşi sporcularının kuvvet geni

olan MSTN geni tarafından etkilenmediği ve başarılarında etkili olabilecek başka faktörlerin araştırılmasının gerekli olduğu bu çalışma sonucunda açığa çıkmıştır.

Ferrel vd (1999) dünya çapında vücut geliştiriciler ve elit halterciler de dahil olmak üzere her iki cinsiyete ait Kafkasyalı ve Afro-Amerikalılarla bir çalışma yapmıştır. Bu çalışma sonucunda hem Kafkasyalı hem de Afro-Amerikalıların güç antrenmanı ile kas kütlesine yanıtları üzerine MSTN rs1805086 ve MSTN rs1805065 varyantlarının anlamlı bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir (Ferrel, vd., 1999).

Ferrel vd (1999) ve Kostek vd (2009)'nin araştırmaları ve yapılan bu çalışma birbirine paralel sonuçlar göstermiştir. Bir kuvvet sporu olan bilek güreşi ile ilgili yapılan bu çalışma sonucunda da MSTN rs1805086 varyantlarının sporcularda istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna varılmıştır.

Yine bu çalışmanın MSTN rs1805065 polimorfizmi ile ilgili sonuçları Ferrel vd (2009)'nin çalışma sonuçları ile benzerdir. Bu çalışmada MSTN rs1805065 polimorfizm verilerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Çalışmaya katılan tüm katılımcıların (n=79, %100.0) homozigot normal genotip (yani 55AA genotipi) taşıyıcısı olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada her ne kadar MSTN geninin her iki bölgesi için istatistiksel olarak anlamlı veriler elde edilmemiş olursa da çalışmaya katılan sporcuların antropometrik özellikleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Özellikle hem kadın hem de erkek milli sporcuların antropometrik özellikleri diğer grup göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu sonuçta milli sporcuların başarılı olma nedenlerini açıklamaktadır.

Ivey vd (2000) 11 genç erkek, 11 genç kadın, 12 yaşlı erkek ve 11 yaşlı kadından oluşan bir grup katılımcı ile çalışma gerçekleştirmişlerdir. Miyostatin genotipi 32 kişiden oluşan bir alt grupta belirlenmiştir. Bu gruptan beş kadın katılımcının bir miyostatin gen varyantı taşıyıcısı olduğunu tespit etmişlerdir. Myostatin genotipi, tüm 32 katılımcı değerlendirildiğinde kuvvet antrenmanına hipertrofik yanıtı açıklamamıştır. Bununla birlikte, sadece kadınlar analiz edildiğinde, daha az miyostatin aleli olanlar kuvvet antrenmanına yanıt olarak kas hacminde % 68 daha fazla bir artış sergilemiştir. MSTN genotipleri, her iki cinsiyet için değerlendirildiğinde kuvvet antrenmanına verilen cevabın MSTN rs1805086

polimorfizmiyle ilişkili olmadığını, ancak hipertrofik yanıtın sadece kadın katılımcılarda test edildiğinde bulunduğunu bildirmişlerdir (Ivey, vd., 2000).

Bu çalışmada Ivey vd (2000)'nin çalışmasından farklı olarak MSTN rs1805086 polimorfizmi iki kişide görülmüştür ve bu iki kişi erkek olmakla birlikte herhangi bir antrenman yapmayan sedanter grupta karşımıza çıkmıştır. Milli ve amatör sporcularda her iki cinsiyet için değerlendirilme yapıldığında MSTN rs1805086 polimorfizmi ile ilişkili herhangi bir sonuca rastlanılmamıştır.

Santiago vd (2011) bu çalışmalarını daha önceki araştırmalarında yer alan 281 sağlıklı genç yetişkin üniversite öğrencileri (214 erkek, 67 kadın) ile yapmıştır. Bu çalışma neticesinde MSTN rs1805086 polimorfizminin varyant 153R alelinin, atletik olmayan genç erkeklerde dikey sıçrama performansı ile ilişkili olduğunu ancak sprint performansın MSTN rs1805086 genotipleri ile ilişkili olmadığını vurgulamışlardır. Bu çalışma sonucunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğunu fakat egzersizle ilişkili fenotiplerin poligenik olduğunun da unutulmaması gerektiğini bildirmişlerdir (Santiago, vd., 2011).

Yapılan bu çalışmada MSTN rs1805086 polimorfizmi için 153R allellerinden birini taşıyan iki kişi tespit edilmiştir. Santiago vd (2011)'lerinin çalışmasında yer alan katılımcılar gibi bu iki genç erkeğin de herhangi bir kuvvet sporu ile uğraşmadığı ve antrenman yapmadığı bilinmektedir. Çalışmanın diğer grupları olan milli ve amatör Türk bilek güreşi sporcularında ise MSTN rs1805086 polimorfizmine rastlanılmamıştır. Bu çalışmada Santiago vd(2011)'nin de belirttiği gibi sporcuların elde ettiği başarılarla bu polimorfizmin ilişkili olmadığı ve çalışmada incelenen antropometrik parametrelerin müsabakalarda elde edilen başarılarla etkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

Filonzi vd (2015)'nin yaptıkları bir çalışmada çalışma popülasyonları Kafkasyalı, Afro-Amerikalı, Afro-Avrupalı ve Yeni Zelanda yerlileri kökeninden oluşan 16 kadın ve 34 erkek 50 elit sporcudan oluşmuştur. Çalışmadaki tüm sporcular Dünya/Avrupa şampiyonalarında ve Olimpiyat Oyunlarındaki en üst derecelerine göre sınıflandırılmıştır. Bu çalışma sonucunda 153KK genotipi sırasıyla %86 ve %92 ile hem elit sporcularda hem de sedanter grubunda en fazla temsil edilen genotip olarak bulmuşlardır. İncelenen tüm kişiler arasında sadece iki kişide 153RR genotipi

görülmüştür. Bu iki kişinin de sedanter grupta yer aldığı ve elit sporcu grubunda yer alan hiçbir sporcuda bu genotipe rastlanılmadığını ayrıca bildirmişlerdir. Heterozigot 153KR genotipi de elit sporcuların %14'ünde, kontrollerin %6'sında belirlenmiştir. Her iki grupta en yaygın allel K alleli idi (Elit sporcularda % 93 ve sedanterlerde %95). Filonzi vd (2015) MSTN rs1805086 polimorfizmi ile elit sporcuların Olimpiyat/Dünya şampiyonalarındaki başarılı sonuçları arasında doğrudan ilişki olmadığını göstermişlerdir. Elit sporcular ve kontroller arasında istatistiksel olarak da anlamlı bir sonuç ortaya çıkmamıştır (Filonzi, vd., 2015).

Bilek güreşi sporcuları ile yapılan bu çalışma sonuçları Filonzi vd (2015)'lerinin çalışma sonuçları ile büyük bir benzerlik göstermektedir. Bu çalışmada 153KK genotipi hem milli ve amatör sporcularda (n=45, %100.0) hem de sedanter grupta (n=32, %94.12) en fazla temsil edilen genotip olmuştur. 153KR genotipine sedanterlerde (n=2, %5.88) rastlanılmıştır. Bu çalışma sonucunda da tıpkı Filonzi vd (2015)'lerinin çalışma sonucu gibi MSTN rs1805086 polimorfizmi ile milli ve amatör sporcular arasında doğrudan bir ilişki olmadığı gösterildi. Bilek güreşi sporcuları ve sedanterler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bu çalışmada her ne kadar genetik olarak istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmese de yukarıda da belirtildiği gibi antropometrik özelliklerin istatistiksel olarak anlamlı olması sportif performansta etkili olmuştur.

Li vd (2014) yaşları 18-22 arasında değişen Han Çinli etnik kökenli 94 sağlıklı sedanter erkekten oluşan bir grup ile çalışma yapmıştır. MSTN rs1805065 polimorfizmi için değerlendirilen 94 kişiden 81 (%86.17)'nin AA genotipli, 12 (%12.17)'sinin AT genotipli ve 1 (%1.06)'nin ise TT genotipli olduğunu bildirmişlerdir. Yine bu çalışmada MSTN rs1805086 polimorfizmi için değerlendirilen 94 kişiden 88 (%93.62)'inin KK genotipli, 6 (%6.38)'sının KR genotipliyken RR genotipine sahip hiç kimseyi tespit edememişlerdir.

Li vd (2014), MSTN rs1805065 ve MSTN rs1805086 polimorfizmlerinin küçük alel sıklıkları sırasıyla % 7.4 ve % 3.2 olarak göstermiştir. MSTN rs1805065 polimorfizminin küçük alel sıklığını, İtalyan bir popülasyonda (<% 1) gözlenen ile karşılaştırıldığında daha yüksek (Corsi, vd., 2002), fakat bir Hint popülasyonunda gözlenenle karşılaştırıldığında ise daha düşük olduğu (% 15.67) tespit edilmiştir (Bhatt,

vd., 2012). Ayrıca bu polimorfizm İspanyol (González-Freire, vd., 2010), Japon (Nishiyama, vd., 2007) ve Belçika popülasyonunda (Thomis, vd., 2004) gözlenmemiştir. Han Çinli popülasyonunda gözlenen MSTN rs1805086 polimorfizminin küçük alel sıklığının İspanyol (% 2.83) (Santiago, vd., 2011), İtalyan (% 0,44) (Corsi, vd., 2002), Japon (% 0.00) (Nishiyama, vd., 2007) ve Belçika popülasyonunda (% 0.87) (Thomis, vd., 2004) gözlenenlerden daha yüksek, ancak Hindistan popülasyonundan (% 15.82) daha düşük olduğu (Bhatt, vd., 2012) bildirilmiştir.

Bu çalışmada MSTN rs1805065 polimorfizmi için değerlendirme yapıldığında sonuçlar Li vd (2014)'nin elde ettiği sonuçlara benzemektedir. Çalışmaya katılan 79 kişinin tümünün (%100.0) AA genotip taşıyıcısı olduğu belirlenmiştir. Yine bu çalışmada MSTN rs1805086 polimorfizmi için değerlendirilen sonuçlar Li vd (2014)'nin elde ettiği sonuçlarla büyük oranda örtüşmektedir. Bu çalışmada 79 kişinin 77 (%94.12)'si KK genotipi taşıyıcısıyken 2 (%5.88)'sinin KR genotipi taşıyıcısı olduğu tespit edilmiştir. RR genotipi taşıyan hiç kimse (n=0, %0.0) belirlenememiştir. Bu çalışma neticesinde MSTN rs1805086 ve rs1805065 polimorfizmleri için anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.

Bunun yanı sıra, Li vd (2014) Han Çinli erkeklerin kuvvet antrenmanına cevap olarak kas hipertrofisini önemli ölçüde artırabildiğini göstermiştir. Bu, MSTN rs1805086 polimorfizminin Afro-Amerikalılar arasında kas büyüklüğü ile ilişkili olduğunu gösteren Kostek vd (2009) ile uyumludur. Li vd (2014)'nin çalışmasında, rs1805086 polimorfizmin varyant alellere sahip bireylerin daha yaygın alellerin taşıyıcılarına kıyasla, antrenman öncesi kas kalınlıklarının anlamlı olarak daha büyük olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç, antrenmansız koşullar altında polimorfik alellerin de kas kalınlığını modüle etmede etkileri olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, polimorfizmlerin taranması, Han Çinli popülasyon arasında dayanıklılık sporcularının seçimi için bir kriter olarak düşünülmesi gerektiğini bildirmişlerdir (Li, vd., 2014).

Bilek güreşi sporcuları ile yapılan bu çalışmada MSTN rs1805086 polimorfizmi için anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Milli ve amatör Türk bilek güreşçilerinde rs1805086 polimorfizmin varyant alellere sahip hiç kimse belirlenememiştir. Li vd (2014) ve Kostek vd (2009)'nin birbiri ile uyumlu olan sonuçları bu çalışma ile uyumlu

değildir. Bu sporcuların elde ettikleri başarıların yine çalışmada değerlendirdiğimiz antropometrik özelliklerin istatistiksel olarak anlamlı çıkan sonuçları ile örtüştüğünü söyleyebiliriz. Ayrıca, sporcuların rs1805065 ve rs1805086 polimorfizmlerini taşıyor olmaları onların girdikleri müsabakalarda başarı elde edemeyecekleri anlamına gelmemektedir. Bu çalışmada yapılan gibi sportif performansı etkileyen başta antropometrik parametreler olmak üzere diğer parametreler de değerlendirilmelidir.

MSTN geni verileri istatistiksel olarak anlamlılık göstermese de antropometrik özellikler değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı veriler tespit edilmiştir. Bu anlamlı sonuçlar literatür verileri ile korelasyon göstermektedir.

Zileli vd (2017) yaptıkları bir çalışmada kadın bilek güreşçilerinde bilek ve el ayası genişliğinin yarışma performansına etkilerini incelemişlerdir. Çalışmanın sonucunda sol ve sağ ellerde başarılı olan sporcuların el ayası değerlerinin başarılı olmayan sporcuların el ayası genişlik değerlerinden daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$). Benzer şekilde, sol ve sağ ellerde başarılı olan sporcuların bilek genişlik değerleri, başarılı olmayan sporcuların bilek genişlik değerlerinden daha yüksek olarak belirlenmiştir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0.05$) (Zileli vd 2017).

Bu çalışmada Zileli vd (2017)'nin sonuçlarından farklı olarak kadın bilek güreşçilerde el bileği çevresi milli ve amatör Türk bilek güreşçiler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiş bulunmaktadır. Yine kadın bilek güreşçilerde el ayası çevresi için milli sporcular ve amatör bilek güreşi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Çalışmanın genel sonucunda MSTN geninin her iki bölgesi için istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilemese de antropometrik parametrelerde elde edilen anlamlı farklılıklar sporcuların başarılarının açıklanmasına yardımcı olmaktadır.

Antropometrik özellikler üzerine yapılan çalışmalarda, hangi vücut profillerinin hangi branşlar için uygun olduğu ve bu yeteneklerin ne kadar önemli olduğunu belirleyen tartışmalar vardır. Türkiye Tenis Federasyonu (TTF) puanlarına göre sınıflandırmada, A kategorisindeki genç erkek tenis oyuncularının el ve el bileği çap ölçümleri, B kategorisindeki genç erkek tenisçilerden önemli ölçüde farklıdır. Bu, el ve

el bileği çap ölçümlerinin, önceki kategoriden daha üstte sınıflandırılacak olan eski kategoriye etkileyen önemli faktörler olduğunu göstermektedir (Söğüt, vd., 2004). Destekleyici olarak, biatlonlar üzerine yapılan bir başka çalışmada, sporcuların daha geniş bir bilek çapına sahip olduklarını göstermektedir (Shepieliev, 2012; Zileli, vd., 2017).

Yapılan bu çalışma sonucunda el ayası ve el bileği çevre ölçümlerinin milli sporcularda daha geniş olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar Söğüt vd (2004) ve Shepieliev (2012)'nin çalışmalarında yaptıkları yorumlar ile desteklenmektedir.

Ayrıca, Zileli vd., (2012)'de bilek güreşi üzerine yaptıkları bir çalışmada Türkiye Üniversitelerarası Şampiyonası'na katılan 53 erkek bilek güreşçisinin antropometrik özellikleri incelendiğinde biceps kas genişliğinin, ön kol genişliğinin, humerus uzunluğunun, el ayası uzunluğunun ve el uzunluğunun, el kavrama kuvveti ile pozitif yönde ($p < 0.001$) etkilendiğini bulmuşlardır (Zileli, vd., 2012).

Buna göre Akpınar vd (2013) Avrupa Şampiyonası için Milli Takım seçmelerinde başarılı olan (ilk üçte sıralamada başarılı olan) ve başarısız olan (ilk üç sırada yer almayan) profesyonel erkek bilek güreşçileri (69 sağ kol, 65 sol kol) arasındaki bir farkı analiz etmiştir. Sonuç olarak, başarılı sporcuların her iki elinde daha yüksek kavrama gücüne sahip olduklarını ve sol kol için daha yüksek ön kol genişliğine sahip olduklarını ($p < 0.05$) ve sol kol için daha az işitsel reaksiyona ($p < 0.05$) sahip olduklarını bulmuşlardır (Akpınar, vd., 2013).

Bu çalışmada erkekler kategorisinde el ayası ve ön kol genişlikleri değerlendirildiğinde; el ayası çevresi verileri milli ve amatör Türk bilek güreşçilerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir fakat ön kol genişliği milli ve amatör Türk bilek güreşçileri arasında anlamlı sonuç vermiştir. Milli sporcuların başarıları MSTN geni yönünden istatistiksel olarak açıklanamasa da Zileli vd (2012) ve Akpınar vd (2013)'nin gösterdiği gibi ön kol genişlikleri ile başarıları açıklanabilir.

Başka bir çalışmada Akpınar vd (2012), Avrupa Şampiyonası Ulusal Takım için seçmelerde başarılı olan (ilk üç sırada yer alan) ve başarısız (ilk üç arasında yer almayan) profesyonel kadın bilek güreşçileri (31 güreşçi) arasındaki farkı analiz etmişlerdir. Sağ el ile yarışan güreşçiler için başarılı sporcuların daha yüksek kavrama

gücü ve ön kol uzunluğuna sahip olduklarını saptadılar ($p < 0.05$). Ayrıca, ilk üç sporcunun geri kalanı ile karşılaştırıldığında daha yüksek ön kol genişliğine ve daha az işitsel tepki süresine sahip olduklarını bulmuşlardır. Ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p < 0.05$) (Akpınar, vd., 2012).

Bu çalışmanın antropometrik ölçüm sonuçlarını özetleyecek olursak; her iki cinsiyet için milli bilek güreşi sporcularında el bilek çevresi, el ayası çevresi ve ön kol çevresinin geniş olduğu belirlenmiştir. Literatür bilgileri ile uyumlu olarak (Zileli, vd., 2017; Zileli, vd., 2012) antropometrik ölçümleri geniş olan sporcuların müsabakalarda başarı elde etme olasılığının daha yüksek olduğu düşünülebilir.

Sportif performansın multifaktöriyel bir kavram olduğu bu çalışma ile bir kez daha ortaya çıkmıştır. Ayrıca üst düzey performans için yetenek seçiminde el bileği çevresi, el ayası çevresi ve ön kol çevresi parametrelerin yanında MSTN geni dışında diğer parametreleri etkileyen genlere de bakılması önerilmektedir.

Yapılan bu çalışmada elde edilen verilere göre milli ve amatör Türk bilek güreşçilerinde MSTN geninin her iki bölgesi için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Ayrıca bu çalışma sonucunda kas hipertrofisine etkisi olduğu bilinen MSTN geninin el bileği çevresi, el ayası çevresine ve ön kol çevresinin geniş olmasına katkı sağlamadığı düşünülebilir. Fakat MSTN geninin bu parametrelere bir katkısının olmaması bu sporcuların başarılı olamayacağı anlamına gelmemektedir. Bu antropometrik parametrelerin gelişiminde başka birçok gen etkili olabilir. Ayrıca sportif performansın multifaktöriyel bir kavram olduğu akıllardan çıkarılmamalıdır. Sportif performans için değerlendirmeler yaparken genetiğin dışında diğer tüm parametrelerde incelenmelidir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Yaptığımız araştırma sonucunda sportif performansı değerlendiren MSTN rs1805086 ve rs1805065 polimorfizmleri ile ilgili çalışmalar daha çok yüzücüler, atletler, vücut geliştiriciler, halterciler, etnik köken ve kuvvet antrenmanına yanıt ile ilgilidir. Bilek güreşinde MSTN rs1805086 ve rs1805065 polimorfizmleri ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Yapılan bu çalışma bu alanda ilk olma özelliği taşımaktadır.

Literatürde yer alan MSTN rs1805086 polimorfizmi ile ilgili çalışmalarda 153RR genotipine ve MSTN rs1805065 polimorfizmi ile ilgili çalışmalarda da 55TT genotipine çok nadir olarak rastlanılmıştır. Çalışmaların sonucunda çoğunlukla ya KK/AA ya da KR/AT genotipleri tespit edilmiştir. Bu çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlarda milli ve amatör Türk bilek güreşi sporcularında R alleli taşıyan hiçbir sporcuya rastlanılmazken sedanterlerde R allelinin bir kopyasını taşıyan (153KR genotipli) iki kişiye (n=2, %5.88) rastlanılmıştır. Geri kalan otuz iki sedanterin (n=32, %94.12) homozigot 153KK genotipi taşıdığı tespit edilmiştir. MSTN rs1805065 içinse çalışmaya katılan 79 kişinin tümünde (n=79, %100.0) AA genotipine rastlanılmıştır.

Literatürde farklı parametreler ile birlikte bu polimorfizme bakılsa bile çalışmamızın verileri bu sonuçlar ile örtüşmektedir (Ferrel, vd., 1999; Filonzi, vd., 2015; Li, vd., 2014). Ayrıca MSTN geni kaynaklı kas hipertrofisi ile ilgili de literatürde çeşitli çalışmalar yer almaktadır. Bu çalışmalarda da homozigot mutant MSTN geninin artmış kas hipertrofisine neden olduğu bildirilmiştir.

Yapılan bu çalışmada MSTN genini her iki bölgesi için bu katılımcılarda herhangi bir artmış kas kütlesine ya da üstün yarış performansına etki eden homozigot mutant genotip görülme de bu durum sporcuların üstün başarı sağlayamayacakları anlamına gelmez. Sportif performans birçok bileşenden etkilenen multidisipliner bir alandır. Genetik sadece bu bileşenlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Sporcuların yaptıkları antrenmanlar, teknik kapasiteleri ve sahip oldukları fiziksel özellikler de göz önünde tutularak daha iyi değerlendirilmeler yapılabilir.

MSTN geni dışında başka gen ve faktörlerin katkısıyla kazanılan antropometrik özelliklerin milli sporcularda yüksek olması onlar için müsabakalarda ekstra avantaj

sağladığı düşünülebilir. Ayrıca bu antropometrik özellikler antrenmanlar ile güçlendirilerek sporcular için avantaj haline getirilebilir. Literatürde bunu destekleyen çeşitli çalışmaların yer aldığı bilinmektedir (Memberal, vd., 2014; Li, vd., 2010; Koley ve Singh, 2009; Shepieliev, 2012).

Daha sonra yapılacak olan araştırmalar için çalışma grupları Dünya ve Avrupa Şampiyonalarında derece yapmış örneklem sayıları daha geniş sporcular olarak seçilirse homozigot mutant genotipe rastlanılma olasılığı daha yüksek olabilir. Literatür araştırması bilek güreşi alanında kısıtlı çalışmaların olduğunu göstermiştir. Daha fazla çalışmanın bilek güreşine katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz.



KAYNAKLAR

- Adamo, M., Lowe, W.L., LeRoith, D. & Roberts, C.T., “Insulin-like growth factor I messenger ribonucleic acids with alternative 5'-untranslated regions are differentially expressed during development of the rat”, *Endocrinology*, 124: 2737–2744 (1989).
- Adams, G. R., McCue, S. A. “Localized infusion of IGF-I results in skeletal muscle hypertrophy in rats”, *J. Appl. Physiol.* 84: 1716–1722 (1998).
- Aguilar, V., Alliouachene, S., Sotiropoulos, A., Sobering, A., Athea, Y., Djouadi, F., Miraux, S., Thiaudiere, E., Foretz, M., Viollet, B., Diolet, P., Bastin, J., Benit, P., Rustin, P., Carling, D., Sandri, M., Ventura-Clapier, R., Pende. M. “S6 kinase deletion suppresses muscle growth adaptations to nutrient availability by activating AMP kinase”, *Cell Metab*, 5: 476–487 (2007).
- Ahmetov, II., Egorova, E. S., Gabdrakhmanova, L. J., Fedotovskaya, O. N. “Genes and Athletic Performance: An Update”, *KARGER*, 61: 41-54 (2016).
- Ahmetov, II., Fedotovskaya, O.N., “Current progress in sport genomics”, *Adv. Clin. Chem*, 70: 247-314 (2015).
- Ahmetov, II., Hakimullina, A.M., Popov, D.V., Lyubaeva, E.V., Missina S.S., Vinogradova, O.L., Williams, A.G., Rogozkin, V.A., “Association of the *VEGFR2* gene His472Gln polymorphism with endurance-related phenotypes”, *Eur. J. Appl. Physiol*, 107: 95-103 (2009).
- Ahmetov, II., Kulemin, N.A., Popov, D.V., Naumov, V.A., Akimov, E.B., Bravy, Y.R., Egorova, E.S., Galeeva, A.A., Generozov, E.V., Kostryukova, E.S., Larin, A.K., Mustafina, L.J., Ospanova, E.A., Pavlenko A.V., Starnes, L.M., Zmijewski, P., Alexeev, D.G., Vinogradova, O.L., Govorun, V.M., “Genome-wide association study identifies three novel genetic markers associated with elite endurance performance”, *Biol. Sport*, 32: 3-9 (2015).

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Ahmetov, II., Naumov, V.A., Donnikov, A.E., Maciejewska-Karlowska, A., Kostryukova, E.S., Larin, AK., Maykova, E.V., Alexeev, D.G., Fedotovskaya, O.N., Generozov, E.V., Jastrzebski, Z., Zmijewski, P., Kravtsova, O.A., Kulemin, N.A., Leonska-Duniec, A., Martykanova, D.S., Ospanova, E.A., Pavlenko, A.V., Podol'skaya, A.A., Sawczuk, M., Alimova, F.K., Trofimov, DY., Govorun, V.M., Cieszczyk, P., "SOD2 gene polymorphism and muscle damage markers in elite athletes", *Free Radic Res*, 48: 948-955 (2014).
- Akpınar, S., Zileli, R., Şenyüzlü, E. & Tunca, S. A. "Anthropological and perceptual predictors affecting the ranking in arm wrestling competition," *Int. J. Morphol.*, 31(3): 832-838 (2013).
- Akpınar, S., Zileli, R., Şenyüzlü, E., Tunca, S.A. "Predictors affecting the ranking in women armwrestling competition," *Monten, J. Sport Sci. Med*, 1: 11–14 (2012).
- Alexandrides, T., Moses, A.C., & Smith, R.J," Developmental expression of receptors for insulin, insulin-like growth factor I (IGF-I), and IGF-II in rat skeletal muscle", *Endocrinology*, 124: 1064–1076 (1989).
- Alonso, L., Souza, E., Oliveira, M., do Nascimento, L., Danta, P., "Heritability of aerobic power of individuals in northeast Brazil", *Biol. Sport*, 31: 267-270 (2014).
- Alzghoul, M.B., Gerrard, D., Watkins, B.A., Hannon, K. "Ectopic expression of IGF-I and Shh by skeletal muscle inhibits disuse-mediated skeletal muscle atrophy and bone osteopenia in vivo", *FASEB J*, 18: 221–223 (2004).
- Amthor, H., Huang, R., McKinnell, I., et al. "The regulation and action of myostatin as a negative regulator of muscle development during avian embryogenesis," *Dev. Biol.*, 251 (2): 241–257 (2002).
- Amthor, H., Nicholas, G., McKinnell, I., Kemp, C.F., Sharma, M., Kambadur, R. & Patel, K. "Follistatin complexes myostatin and antagonises myostatin-mediated inhibition of myogenesis", *Developmental Biology*, 270: 19–30 (2004).

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- An, P., Perusse, L., Rankinen, T., Borecki, I.B., Gagnon, J., Leon, A.S., Skinner, J.S., Wilmore, J.H., Bouchard, C., Rao, D.C., “Familial aggregation of exercise heart rate and blood pressure in response to 20 weeks of endurance training : the HERITAGE family study”, *Int. J Sports Med*, 24: 57-62 (2003).
- Anakwe, R. E.; Huntley, J. S. & McEachan, J. E. “Grip strength and forearm circumference in a healthy population”, *J. Hand Surg. Eur.* 32(2): 203-9 (2007).
- Atasür, T.; Yücesir, İ., “Doping ve futbolda performans artırma yöntemleri”, İstanbul, (2004).
- Baa’n, J.A., Kocsis, T., Keller-Pinte’r, A., Mu’ller, G., Za’dor, E., Dux, L., Mendler, L. “The compact mutation of myostatin causes a glycolytic shift in the phenotype of fast skeletal muscles”, *J Histochem Cytochem*, 61: 889–900 (2013).
- Barton-Davis, E. R., Shoturma, D. I., Sweeney, H. L. “Contribution of satellite cells to IGF-I induced hypertrophy of skeletal muscle”, *Acta Physiol. Scand*, 167: 301–305 (1999).
- Ben-Zaken, S., Meckel, Y., Nemet, D., Rabinovich, M., Kassem E., Eliakim A. “Frequency of the MSTN Lys(K)-153Arg(R) polymorphism among track & field athletes and swimmers”, *Growth Hormone & IGF Research*, 25: 196–200 (2015).
- Bhatt, S.P., Nigam, P., Misra, A., Guleria, R., Luthra, K., Jain, S.K., & Qadar, Pasha, MA. “Association of the Myostatin gene with obesity, abdominal obesity and low lean body mass and in non-diabetic Asian Indians in north India”, *PLoS One*, 7(8): 40977 (2012).
- Bodine, S.C., Latres, E., Baumhueter, S., Lai, V.K., Nunez, L., Clarke, B.A., Poueymirou, W.T., Panaro, F.J., Na, E., Dharmarajan, K., Pan, Z.Q., Valenzuela, D.M., DeChiara, T.M., Stitt, T.N., Yancopoulos, G.D., Glass, D.J. “Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy”, *Science*, 294: 1704–1708 (2001).

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Bouchard, C., An, P., Rice, T., Skinner, J.S., Wilmore, J.H., Gagnon, J., Perusse, L., Leon, A.S., Rao, D.C., “Familial aggregation of VO₂max) response to exercise training: results from the HERITAGE family study.”, *J Appl Physiol*, 87: 1003-1008 (1999).
- Bouchard, C., Leon, A.S., Rao, D.C., Skinner, J.S., Wilmore, J.H., Gagnon, J., “The HERITAGE family study. Aims, design, and measurement protocol”, *Med Sci Sports Exerc*, 27: 721-729 (1995).
- Bray, M.S., Hagberg, J.M., Pérusse, L., Rankinen, T., Roth, S.M., Wolfarth, B., Bouchard, C., “The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006-2007 update”, *Med. Sci. Sports Exerc.*, 41: 35–73 (2009).
- Brookes, A.J. “Single Nucleotide Polymorphism (SNP)”, *Encyclopedia Of Life Sciences*, (2005).
- Brown, J.C., Miller, C.J., Posthumus, M., Schwellnus, M.P., Collins, M., “The COL5A1 gene, ultra-marathon running performance, and range of motion”, *Int J Sports Physiol Perform*, 6: 485-496 (2011).
- Brown, L.E., “Isokinetics in Human Performance”, *Human Kinetics*, USA (2000).
- Brutsaert, T. D., Parra, E. J., “What makes a champion? Explaining variation in human athletic performance”, *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 151: 109–123 (2006).
- Carnac, G., Ricaud, S., Vernus, B., Bonnieu, A. “Myostatin: biology and clinical relevance”, *Mini Rev MedChe.*, 6(7): 765-70 (2006).
- Charge, S.B., Brack, A.S., Hughes, S.M. “Aging-related satellite cell differentiation defect occurs prematurely after Ski-induced muscle hypertrophy”, *Am J Physiol Cell Physiol*, 283: 1228–1241 (2002).
- Chelh, I., Meunier, B., Picard, B., Reecy, M., Chevalier, C., Hocquette, J.F. et al., “Molecular profiles of Quadriceps muscle in myostatin-null mice reveal PI3K and apoptotic pathways as myostatin targets”, *Bmc Genomics*, 10: 196 (2009).

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Clark, D.L., Clark, D.I., Hogan, E.K., Kroscher, K.A. & Dilger, A.C. “Elevated insulin-like growth factor 2 expression may contribute to the hypermuscular phenotype of myostatin null mice”, *Growth Hormone and IGF Research*, 25: 207–218 (2015).
- Coleman, M.E., DeMayo, F., Yin, K.C., Lee, H.M., Geske, R., Montgomery, C. et al., “Myogenic vector expression of insulin-like growth factor I stimulates muscle cell differentiation and myofiber hypertrophy in transgenic mice”, *J. Biol. Chem*, 270: 12109-12116 (1995).
- Corsi, A.M., Ferrucci, L., Gozzini, A., Tanini, A., Brandi, M.L. “Myostatin polymorphisms and age-related sarcopenia in the Italian population.” *J. Am. Geriatr. Soc.*, 50 (8): 1463 (2002).
- Costill, D.L., Daniels, J., Evans, W., Fink, W., Krahenbuhl, G. “Skeletal muscle enzymes and fiber composition in male and female track athletes”, *J Appl Physiol*, 40: 149–154 (1976).
- Cross, D. A., Alessi, D. R., Cohen, P., Andjelkovich, M., Hemmings, B. A., “Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B”, *Nature*, 378: 785–789 (1995).
- De Moor, M.H., Spector, T.D., Cherkas, L.F., Falchi, M., Hottenga, J.J., Boomsma, D.I., De Geus, E.J. “Genome-wide linkage scan for athlete status in 700 British female DZ twin pairs”, *Twin Res Hum Genet*, 10: 812-820 (2007).
- Derynck, R., Zhang, Y., Feng, X.H. “Smads: transcriptional activators of TGF-beta Responses”, *Cell*, 95: 737-740 (1998).
- Döring, F., Onur, S., Kürbitz, C., Boulay, M.R., Pérusse, L., Rankinen, T., Bouchard, C. “Single nucleotide polymorphisms in the myostatin (MSTN) and muscle creatine kinase (CKM) genes are not associated with elite endurance performance”, *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 21(6): 841–845 (2011).
- Drozdovska, S.B., Dosenko, V.E., Ahmetov, I.I., Ilyin, V.N., “The association of gene polymorphism with athlete status in Ukrainians”, *Biol Sport*, 30: 163-167 (2013).

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Engert, J.C., Berglund, E.B., Rosenthal, N. “Proliferation precedes differentiation in IGF-I stimulated myogenesis”, *J. Cell. Biol.* 135: 431-440 (1996).
- Eroğlu, O., Zileli, R., “Genetik Faktörlerin Sportif Performansa Etkisi”, *Uluslararası Spor, Egzersiz ve Antrenman Bilimi Dergisi*, 1 (1): 63-76 (2015).
- Eynon, N., Nasibulina, E.S., Banting, L.K., Cieszczyk, P., Maciejewska-Karłowska, A., Sawczuk, M., Bondareva, E.A., Shagimardanova, R.R., Raz, M., Sharon, Y., Williams A.G., Ahmetov, I., Lucia, A., Birk, R., “The *FTO* A/T polymorphism and elite athletic performance: a study involving three groups of European athletes”, *PLoS One*, 8: 60570 (2013).
- Fedoruk, M.N., Rupert, J.L., “Myostatin inhibition: a potential performance enhancement strategy?”, *Scand. J. Med. Sci. Sports*, 18 (2): 123–131 (2008).
- Ferrell, R.E., Conte, V., Lawrence, E.C., Roth, S.M., Hagberg, J.M., Hurley, B.F. “Frequent sequence variation in the human myostatin (GDF8) gene as a marker for analysis of muscle-related phenotypes”, *Genomics*, 62 (2): 203–207 (1999).
- Filonzi, L., Franchini, N., Vaghi, M., Chiesa, S. and Nonnis, Marzano, F. “The potential role of myostatin and neurotransmission genes in elite sport performances” *J. Biosci.* 40(3): 531–537 (2015).
- Fiorotto, M.L., Davis, T.A., Sosa, H.A., Villegas-Montoya, C., Estrada, I. & Fleischmann, R. “Ribosome abundance regulates the recovery of skeletal muscle protein mass upon recuperation from postnatal undernutrition in mice”, *Journal of Physiology*, 592: 5269–5286 (2014).
- Fuentes, E.N., Valdés, J.A., Molina, A., Björnsson, B.T., “Regulation of skeletal muscle growth in fish by the growth hormone and Insulin-like growth factor system”, *Gen. Comp. Endocrinol.* 192: 136-148 (2013).
- Gamer, L. W., Wolfman, N. M., Celeste, A. J., Hattersley, G., Hewick, R., Rosen, V. “A novel BMP expressed in developing mouse limb, spinal cord, and tail bud is a potent mesoderm inducer in *Xenopus* embryos”, *Dev. Biol.* 208: 222–232 (1999).

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Genome Reference Consortium Human Build 38, October 15 update.
<http://www.ensembl.org/index.html> (Erişim Tarihi: 04.03.2016).
- Gerrard, D.E., Okamura, C.S., Ranalletta, M.A. & Grant, A.L. “Developmental expression and location of IGF-I and IGF-II mRNA and protein in skeletal muscle”, *Journal of Animal Science*, 76: 1004–1011 (1998).
- Girgenrath S., Song K., Whittemore L.A. “Loss of myostatin expression alters fiber-type distribution and expression of myosin heavy chain isoforms in slow- and fast-type skeletal muscle”, *Muscle Nerve*, 31: 34–40 (2005).
- Glass, D.J. “PI3 Kinase Regulation of Skeletal Muscle Hypertrophy and Atrophy”, *Curr. Top. Microbiol. Immunol*, 346: 267-278 (2010).
- Goldspink, G. “Changes in muscle mass and phenotype and the expression of autocrine and systemic growth factors by muscle in response to stretch and overload”, *J Anat*, 194: 323–334 (1999).
- González-Freire, M., Rodríguez-Romo, G., Santiago, C., Bustamante-Ara, N., Yvert, T., Gómez-Gallego, F., Lucia, A. “The K153R variant in the myostatin gene and sarcopenia at the end of the human lifespan”, *Age (Omaha)*, 32(3): 405–409 (2010).
- Grobet, L., Martin, L.J., Poncelet, D., et al. “A deletion in the bovine myostatin gene causes the double-muscling phenotype in cattle”, *Nat.Genet*, 17 (1): 71–74 (1997).
- Gupta, K., Rajeev, K., Cereal Genomics II, *Springer*, (2008).
- Hara, K., Yonezawa, K., Kozlowski, M. T., Sugimoto, T., Andrabi, K., Weng, Q. P., Kasuga, M., Nishimoto, I., Avruch, J. “Regulation of eIF-4E BP1 phosphorylation by mTOR” *J. Biol. Chem*, 272: 26457–26463 (1997).
- Hara, K., Yonezawa, K., Weng, Q. P., Kozlowski, M. T., Belham, C., Avruch, J. “Amino acid sufficiency and mTOR regulate p70 S6 kinase and eIF-4E BP1 through a common effector mechanism”, *J. Biol. Chem*, 273: 14484–14494 (1998).

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Harrington, L.S., Findlay, G.M., Gray, A., Tolkacheva, T., Wigfield, S., Rebholz, H., Barnett, J., Leslie, N.R., Cheng, S., Shepherd, P.R., et al: "The TSC1-2 tumor suppressor controls insulin-PI3K signaling via regulation of IRS proteins", *J Cell Biol*, 166: 213-223 (2004).
- Hay, N., Sonenberg, N. "Upstream and downstream of mTOR", *Genes Dev*, 18: 1926–1945 (2004).
- Hennebry, A., Oldham, J., Shavlakadze, T., Grounds, M.D., Sheard, P., Fiorotto, M.L., Falconer, S., Smith, H.K., Berry, C., Jeanplong, F., Bracegirdle, B., Matthews, K., Nicholas, G., Salerno, M.S., Watson, T. and McMahon, C.D. "IGF1 stimulates greater muscle hypertrophy in the absence of myostatin in male mice", *Journal of Endocrinology* 234: 187 200 (2017).
- Huang, Z., Chen, X., & Chen, D. "Myostatin: A novel insight into its role in metabolism, signal pathways, and expression regulation", *Cellular Signalling*, 23(9): 1441–1446 (2011).
- Hughes, D.C., Day, S.H., Ahmetov, II., Williams, A.G. "Genetics of muscle strength and power: polygenic profile similarity limits skeletal muscle performance", *J Sports Sci*, 29: 1425-1434 (2011).
- Ivey, F.M., Roth, S.M., Ferrell, R.E., et al. "Effects of age, gender, and myostatin genotype on the hypertrophic response to heavy resistance strength training", *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 55 (11): 641–648 (2000).
- Izumiya, Y., Hopkins, T., Morris, C., Sato, K., Zeng, L., Viereck, J., Hamilton, J.A., Ouchi, N., Lebrasseur, N.K., Walsh, K. "Fast/glycolytic muscle fiber growth reduces fat mass and improves metabolic parameters in obese mice", *Cell Metab*, 7: 159–172 (2008).
- Jiang, M. S., Liang, L. F., Wang, S., Ratovitski, T., Holmstrom, J., Barker, C., & Stotish, R. "Characterization and identification of the inhibitory domain of GDF-8 propeptide", *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 315(3): 525–531 (2004).

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Kalista, S., Schakman, O., Gilson, H., Lause, P., Demeulder, B., Bertrand, L., Pende, M. & Thissen, J.P. “The type 1 insulin-like growth factor receptor (IGF-IR) pathway is mandatory for the follistatin-induced skeletal muscle hypertrophy”, *Endocrinology*, 153: 241–253 (2012).
- Kambadur, R., Sharma, M., Smith, T. P., & Bass, J. J. “Mutations in myostatin (GDF8) in double-muscled Belgian Blue and Piedmontese cattle”, *Genome Research*, 7(9): 910–916 (1997).
- Karlowatz, R.J., Scharhag, J., Rahnenführer, J., Schneider, U., Jakob, E., Kindermann, W., & Zang, K.D. “Polymorphisms in the IGF1 signalling pathway including the myostatin gene are associated with left ventricular mass in male athletes”, *British Journal of Sports Medicine*, 45(1): 36–41 (2011).
- Kocamis, H., Gahr, S.A., Batelli, L., Hubbs, A.F. & Killefer, J. “IGF-I, IGF-II, and IGF receptor-1 transcript and IGF-II protein expression in myostatin knockout mice tissues”, *Muscle and Nerve*, 26: 55–63 (2002).
- Koley, S., Singh, A.P., “An association of dominant hand grip strength with some anthropometric variables in Indian collegiate population”, *Anthropol Anz*, 67(1): 21-8 (2009).
- Kostek, M.A., Angelopoulos, T.J., Clarkson, P.M., et al. “Myostatin and follistatin polymorphisms interact with muscle phenotypes and ethnicity.” *Med. Sci. Sports Exerc*, 41 (5): 1063–1071 (2009).
- Lai, K.M., Gonzalez, M., Poueymirou, W.T., Kline, W.O., Na, E., Zlotchenko, E., Stitt, T.N., “Economides AN, Yancopoulos GD, Glass DJ. Conditional activation of akt in adult skeletal muscle induces rapid hypertrophy”, *Mol Cell Biol*, 24: 9295–9304 (2004).
- Langley, B., Thomas, M., Bishop, A., Sharma, M., Gilmour, S., Kambadur, R., “Myostatin inhibits myoblast differentiation by down-regulating MyoD Expression”, *J. Biol. Chem*, 277: 49831-49840 (2002).

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Latres, E., Pangilinan, J., Miloscio, L., Bauerlein, R., Na, E., Potocky, T.B., Huang, Y., Eckersdorff, M., Rafique, A., Mastaitis, J., *et al.* “Myostatin blockade with a fully human monoclonal antibody induces muscle hypertrophy and reverses muscle atrophy in young and aged mice”, *Skelet Muscle*, 5: 34 (2015).
- Lee, C.Y., Chung, C.S. & Simmen, F.A. “Ontogeny of the porcine insulin-like growth factor system”, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 93: 71–80 (1993).
- Lee, S.J., & McPherron, A.C. “Regulation of myostatin activity and muscle growth”, *PNAS*, 98: 9306–9311 (2001).
- Lee, S.J., McPherron, A.C. “Regulation of myostatin activity and muscle growth.” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 98 (16): 9306–9311 (2001).
- Li, K., Hewson, D.J., Duchene, J., Hogrel, J.Y. “Predicting maximal grip strength using hand Circumference”, *Man Ther*, 15(6): 579-585 (2010).
- Li, X., Wang, S.-J., Tan, S.C., et al. “The A55T and K153R polymorphisms of MSTN gene are associated with the strength training-induced muscle hypertrophy among Han Chinese men.” *J. Sports Sci*, 32 (9): 883–891 (2014).
- Li, Z.B., Kollias, H.D., Wagner, K.R. “Myostatin directly regulates skeletal muscle fibrosis.” *J. Biol. Chem*, 283 (28): 19371–19378 (2008).
- Lortie, G., Bouchard, C., Leblanc, C., Tremblay, A., et, al. “Familial similarity in aerobic power”, *Hum Biol*, 54: 801-812 (1982).
- MacArthur, D.G., and North, K.N., “Genes and human elite athletic performance”, *Human Genetics*, 116: 331-339 (2005).
- McCall, G.E., Allen, D.L., Haddad, F., Baldwin, K.M. “Transcriptional regulation of IGF-I expression in skeletal muscle”, *Am J Physiol Cell Physiol*, 285: 831–839 (2003).
- McCarthy, J.J., Esser, K.A. “Counterpoint: Satellite cell addition is not obligatory for skeletal muscle hypertrophy”, *J Appl Physiol*, 103: 1100–1102 (2007).

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- McPherron, A. C., Lawler, A. M., Lee, S. J. “Regulation of anterior/posterior patterning of the axial skeleton by growth/differentiation factor 11”, *Nat. Gene*, 22: 260–264 (1999).
- McPherron, A.C., Lawler, A.M., Lee, S.J. “Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta super family member.” *Nature*, 387 (6628): 83–90 (1997).
- McPherron, A.C., Lee, S.J., “Double muscling in cattle due to mutations in the myostatin gene.” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 94 (23): 12457–12461 (1997).
- Memberal, M., Doreswamy, V., Rajkumar, S., Hemberal, M., “Correlation between hand circumference and maximum grip strength (MGS)”, *National Journal of Physiology, Pharmacy & Pharmacology*, 4(3): 195–197 (2014).
- Meyersfeld, D., Joffe, Y. “The Genetics of Weight Management.” *DNAFit*, (2009).
- Mieulet, V., Roceri, M., Espeillac, C., Sotiropoulos, A., Ohanna, M., Oorschot, V., Klumperman, J., Sandri, M., Pende, M. “S6 kinase inactivation impairs growth and translational target phosphorylation in muscle cells maintaining proper regulation of protein turnover”, *Am J Physiol Cell Physiol*, 293: 712–722 (2007).
- Mosher, D.S., Quignon, P., Bustamante, C.D., et al. “A mutation in the myostatin gene increases muscle mass and enhances racing performance in heterozygote dogs.” *PLoS Genet*, 3 (5): 79 (2007).
- Moss, F.P., Leblond, C.P. “Satellite cells as the source of nuclei in muscles of growing rats”, *Anat Rec* 170: 421–435 (1971).
- Murgia, M., Serrano, A.L., Calabria, E., Pallafacchina, G., Lomo, T., Schiaffino, S. “Ras is involved in nerveactivity- dependent regulation of muscle genes.”, *Nat Cell Biol*, 2: 142–147 (2000).
- Musaro A, McCullagh K, Paul A, Houghton L, Dobrowolny G, Molinaro M, Barton ER, Sweeney, H.L., Rosenthal, N. “Localized IGF1 transgene expression sustains hypertrophy and regeneration in senescent skeletal muscle”, *Nat Genet*, 27: 195–200 (2001).

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Musaro, A., McCullagh, K., Paul, A., Houghton, L., Dobrowolny, G., Molinaro, M., Barton, E.R., Sweeney, H.L. & Rosenthal, N. “Localized Igf-1 transgene expression sustains hypertrophy and regeneration in senescent skeletal muscle”, *Nature Genetics*, 27: 195–200 (2001).
- Nader, G.A., Esser, K.A. “Intracellular signaling specificity in skeletal muscle in response to different modes of exercise”, *J Appl Physiol*, 90: 1936–1942 (2001).
- Nave, B. T., Ouwens, M., Withers, D. J., Alessi, D. R., Shepherd, P. R. “Mammalian target of rapamycin is a direct target for protein kinase B: Identification of a convergence point for opposing effects of insulin and amino-acid deficiency on protein translation”, *Biochem. J.*, 344: 427–431 (1999).
- Nicholson, K. M., Anderson, N. G. “The protein kinase B/Akt signalling pathway in human malignancy”, *Cell. Signal.*, 14: 381–395 (2002).
- Nishiyama, A., Takeshima, Y., Saiki, K., Narukage, A., Oyazato, Y., Yagi, M., & Matsuo, M. “Two novel missense mutations in the myostatin gene identified in Japanese patients with Duchenne muscular dystrophy”, *BMC MedicalGenetics*, 8: 19 (2007).
- O’Connell, K., Posthumus, M., Collins, M., “COL6A1 gene and Ironman triathlon performance”, *Int J Sports Med*, 32: 896-901 (2011).
- Ohanna, M., Sobering, A.K., Lapointe, T., Lorenzo, L., Praud, C., Petroulakis, E., Sonenberg, N., Kelly, P.A., Sotiropoulos, A., Pende, M. “Atrophy of S6K1(–/–) skeletal muscle cells reveals distinct mTOR effectors for cell cycle and size control”, *Nat Cell Biol*, 7: 286–294 (2005).
- Ostrander, E.A., Comstock, K.E. “The domestic dog genome”, *Curr Biol*, 14: 98–99 (2004).
- Ozveren, Y., Ozcaldiran, B., Durmaz, B., Oral, O., “Talent selection and genetics in sport”, *Turkish Journal of Sport and Exercise*, (2014).

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Pallafacchina, G., Calabria, E., Serrano, A.L., Kalhovde, J.M., Schiaffino, S. “A protein kinase B-dependent and rapamycin-sensitive pathway controls skeletal muscle growth but not fiber type specification”, *Proc Natl Acad Sci USA*, 99: 9213–9218 (2002).
- Pan, H., Ping, X.C., Zhu, H.J., Gong, F.Y., Dong, C.X., Li, N.S., Yang, H.B. “Association of myostatin gene polymorphisms with obesity in Chinese north Han human subjects.” *Gene*, 494(2): 237–241 (2012).
- Pathway Unification Database/PathCards. “Factors and pathways affecting insulin-like growth factor (IGF1)-Akt signaling”, [http://pathcards.genecards.org/card/factors_and_pathways_affecting_insulin-like_growth_factor_\(igf1\)-akt_signaling](http://pathcards.genecards.org/card/factors_and_pathways_affecting_insulin-like_growth_factor_(igf1)-akt_signaling) (Erişim Tarihi: 27.06.2018).
- Peeters, M.W., Thomis, M.A., Beunen, G.P., Malina, R.M., “Genetics and sports: an overview of the pre-molecular biology era”, *Med Sport Sci*, 54: 28-42 (2009).
- Perusse, L., Gagnon, J., Province, M.A., Rao, D.C., Wilmore, JH., Leon, AS., Bouchard, C., Skinner, Js., “Familial aggregation of submaximal aerobic performance in HERITAGE family study”, *Med Sci Sports Exerc*, 33: 597-604 (2001).
- Perusse, L.; Rankinen, T.; Rauramaa, R.; Rivera, S.M.; Bouchard, C.; Wolfarth, B.: The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2002 update. *Med. Sci. Sports Exerc.* 35 (8): 1248-1264 (2003).
- Pitsiladis, Y., Wang, G., Wolfarth, B., Scott, R., Fuku, N., Mikami, E., He, Z., Fiuza-Luce, C., Eynon, N., Lucia, A. “Genomics of elite sporting performance: what little we know and necessary advances”, *Br J Sports Med*, 47: 550-555 (2013).
- Posthumus, M., Collins, M., “Genetic and Sports, 2nd edition”, **KARGER**, Cape Town, 42-43 (2016).
- Rebbapragada, A., Benchabane, H., Wrana, J.L., Celeste, A.J., Attisano, L., “Myostatin signals through a transforming growth factor beta-like signaling pathway to block adipogenesis”, *Mol. Cell. Biol*, 23: 7230-7242 (2003).

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Rehfeldt, C., Mantilla, C.B., Sieck, G.C., Hikida, R.S., Booth, F.W., Kadi, F., Bodine, S.C., Lowe, D.A. “Satellite cell addition is/is not obligatory for skeletal muscle hypertrophy”, *J Appl Physiol*, 103: 1104–1106 (2007).
- Reisz-Porszasz, S., Bhasin, S., Artaza, J.N., Shen, R., Sinha-Hikim, I., Hogue, A., et al. “Lower skeletal muscle mass in male transgenic mice with muscle-specific overexpression of myostatin”, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 285: 876-880 (2003).
- Retamales, A., Zuloaga, R., Valenzuela, C.A., Gallardo-Escarate, C., Molina, A., Valdes, J.A. “Insulin-like growth factor-1 suppresses the Myostatin signaling pathway during myogenic differentiation”, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, xxx 1: 7 (2015).
- Ríos, R., Carneiro, I., Arce, V.M., Devesa, J. “Myostatin is an inhibitor of myogenic differentiation”, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 282 (5): 993–999 (2002).
- Rodriguez, J., Vernus, B., Chelh, I., Cassar-Malek, I., Gabillard, J.C., Hadj Sassi, A. et al., “Myostatin and the skeletal muscle atrophy and hypertrophy signaling pathways”, *Cell. Mol. Life Sci. Cmls*, 71: 4361-4371 (2014).
- Rommel, C., Bodine, S.C., Clarke, B.A., Rossman, R., Nunez, L., Stitt, T.N., Yancopoulos, G.D., Glass, D.J. “Mediation of IGF1-induced skeletal myotube hypertrophy by PI(3)K/Akt/mTOR and PI(3)K/Akt/GSK3 pathways”, *Nat Cell Bio*, 3: 1009–1013 (2001).
- Rommel, C., Clarke, B. A., Zimmermann, S., Nunez, L., Rossman, R., Reid, K., Moelling, G., Yancopoulos, D., Glass, D. J. “Differentiation stage-specific inhibition of the Raf-MEK-ERK pathway by Akt”, *Science*, 286: 1738–1741 (1999).
- Sakamoto, K., Arnolds, D.E., Ekberg, I., Thorell, A., Goodyear, L.J. “Exercise regulates Akt and glycogen synthase kinase-3 activities in human skeletal muscle”, *Biochem Biophys Res Commun*, 319: 419–425 (2004).

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Sakamoto, K., Aschenbach, W.G., Hirshman, M.F., Goodyear, L.J. “Akt signaling in skeletal muscle: regulation by exercise and passive stretch”, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 285: 1081–1088 (2003).
- Sakamoto, K., Hirshman, M.F., Aschenbach, W.G., Goodyear, L.J. “Contraction regulation of Akt in rat skeletal muscle”, *J Biol Chem*, 277: 11910–11917 (2002).
- Sandri, M. “Signaling in Muscle Atrophy and Hypertrophy” *PHYSIOLOGY* 23: 160–170 (2008).
- Santiago, C., Ruiz, J.R., Rodríguez-Romo, G., et al. “The K153R polymorphism in the myostatin gene and muscle power phenotypes in young, non-athletic men.” *PLoS ONE*, 6 (1): 16323 (2011).
- Sartorelli, V., Fulco, M. “Molecular and cellular determinants of skeletal muscle atrophy and hypertrophy”, *Sci STKE*, re11 (2004).
- Schiaffino, S., Bormioli, S.P., Aloisi, M. “The fate of newly formed satellite cells during compensatory muscle hypertrophy”, *Virchows Arch B Cell Pathol*, 21: 113–118 (1976).
- Schiaffino, S., Mammucari, C., “Regulation of skeletal muscle growth by the IGF1-Akt/PKB pathway: insights from genetic models”, *Skeletal Muscle*, 1: 4 (2011).
- Schuelke, M., Wagner, K.R., Stolz, L.E., Hubner, C., Riebel, T., et al. “Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child.” *N Engl J Med*, 350: 2682–2688 (2004).
- Seibert, M.J., Xue Q.L., Fried, L.P., Walston, J.D., “Polymorphic Variation in the Human Myostatin (GDF-8) Gene and Association with Strength Measures in the Women’s Health and Aging Study II Cohort”, *J Am Geriatr Soc*, 49: 1093–1096 (2001).
- Shepieliev, A., “Anthropometric features of ukrainian national women’s team in biathlon”, *4th International Conference Physical Activity and Sport at University*, 150-153 (2012).

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Shoba, L., An, M.R., Frank, S.J., & Lowe, W.L. “Developmental regulation of insulin-like growth factor-I and growth hormone receptor gene expression”, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 152: 125–136 (1999).
- Simoneau, J.A., Bouchard, C., “Genetic determinism of fiber type proportion in human skeletal muscle”, *FASEB*, 9: 1091-1095 (1995).
- Song, Q., Yu, Y., Ge, Y., Gao, Z., Shen, H. & Deng, X. “A real-time EMGdriven arm wrestling robot considering motion characteristics of human upper limbs”, *Int. J. Human Robot.*, 4(4):645-70 (2007).
- Söğüt, M., Müniroğlu, R.S., Deliceoğlu, G., “Investigation of Anthropometric and Somatotype Characteristics of Junior Male Tennis Players in Different Categories”, *Spormetre*, 2 (4): 155-162 (2004).
- Stitt, T. N., Drujan, D., Clarke, B. A., Panaro, F., Timofeyva, Y., Kline, W. O., Gonzalez, M., Yancopoulos, G. D., Glass, D. J. “The IGF-1/PI3K/Akt pathway prevents expression of muscle atrophy-induced ubiquitin ligases by inhibiting FOXO transcription factors”, *Mol. Cell*, 14: 395–403 (2004).
- Stubbe, J.H., Boomsma, D.I., Vink, J.M., Cornes, B.K., Martin, N.G., Skytthe, A., Kyvik, K.O., Rose, R.J., Kujala, U.M., Kaprio, J., et. al: “Genetic influences on exercise participation in 37,051 twin pairs from seven countries”, *PLoS One*, 1-22 (2006).
- Teleman, A.A., Hietakangas, V., Sayadian, A.C., Cohen, S.M. “Nutritional control of protein biosynthetic capacity by insulin via Myc in *Drosophila*”, *Cell Metab*, 7: 21–32 (2008).
- The Human Gene Database/GeneCards “MSTN Gene” <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MSTN> (Erişim tarihi: 27.06.2018).
- Thomas, M., Langley, B., Berry, C., et al. “Myostatin, a negative regulator of muscle growth, functions by inhibiting myoblast proliferation.” *J. Biol. Chem*, 275 (51): 40235–40243 (2000).

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Thomis, M. A., Huygens, W., Heuninckx, S., Chagnon, M., Maes, H. H., Claessens, A. L., Beunen, G. P. “Exploration of myostatin polymorphisms and the angiotensin converting enzyme insertion/deletion genotype in responses of human muscle to strength training”, *European Journal of Applied Physiology*, 92(3): 267–274 (2004).
- Trendelenburg, A.U., Meyer, A., Rohner, D., Boyle, J., Hatakeyama, S., Glass, D.J. “Myostatin reduces Akt/TORC1/p70S6K signaling, inhibiting myoblast differentiation and myotube size”, *Ajp Cell. Physiol.* 296: 1258-1270 (2009).
- Turinsky, J., Damrau-Abney, A. “Akt kinases and 2- deoxyglucose uptake in rat skeletal muscles in vivo: study with insulin and exercise”, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 276: 277–282 (1999).
- Um, S.H., Frigerio, F., Watanabe, M., Picard, F., Joaquin, M., Sticker, M., Fumagalli, S., Allegrini, P.R., Kozma, S.C., Auwerx, J., Thomas, G. “Absence of S6K1 protects against age- and diet-induced obesity while enhancing insulin sensitivity”, *Nature*, 431: 200–205 (2004).
- Usanov, E. I. & Gugina, L. V. “Arm wrestling”, 2nd ed., *RVDN*, 15-42 (2012).
- Valdés, J.A., Flores, S., Fuentes, E.N., Osorio-Fuentealba, C., Jaimovich, E., Molina, A. “IGF-1 induces IP 3 -dependent calcium signal involved in the regulation of myostatin gene expression mediated by NFAT during myoblast differentiation”, *J. Cell. Physiol*, 228: 1452-1463 (2013).
- Wan, M., Wu, X., Guan, K.L., Han, M., Zhuang, Y., Xu, T. “Muscle atrophy in transgenic mice expressing a human TSC1 transgene”, *FEBS Lett*, 580: 5621–5627 (2006).

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Wang, G., Mikami, E., Chiu, L.L., de Perini, A., Deason, M., Fuku, N., Miyachi, M., Kaneoka, K., Murakami, H., Tanaka, M., Hsieh, L.L., Hsieh SS., Caporossi, D., Pigozzi, F., Hilley, A., Lee, R., Galloway, S.D., Gulbin, J., Rogozkin, V.A., Ahmetov, II., Yang, N., North, K.N., Ploutarhos, S., Montgomery, H.E., Bailey, M.E., Pitsiladis, Y.P., “Association analysis of *ACE* and *ACTN3* in elite Caucasian and East Asian swimmers”, *Med Sci Sports Exerc*, 45: 892-900 (2013).
- Wang, M., Yu, H., Kim, Y.S., Bidwell, C.A., Kuang, S. “Myostatin facilitates slow and inhibits fast myosin heavy chain expression during myogenic differentiation”, *Biochem Biophys Res Commun*, 426: 83–88 (2012).
- Williams, A.G., Folland, J.P. “Similarity of polygenic profiles limits the potential for elite human physical performance”, *J Physiol*, 586: 113-121 (2008).
- Winbanks, C.E., Weeks, K.L., Thomson, R.E., Sepulveda, P.V., Beyer, C., Qian, H., Chen, J.L., Allen, J.M., Lancaster, G.I., Febbraio, M.A. *et al.* “Follistatin-mediated skeletal muscle hypertrophy is regulated by Smad3 and mTOR independently of myostatin”, *Journal of Cell Biology*, 197: 997–1008 (2012).
- Xing, X.X., Xuan, M.F., Jin, L., Guo, Q., Luo, Z.B., Wang, J.X., Luo, Q.R., Zhang, G.L., Cui, C.D., Cui, Z.Y., Kang, J.D., Yin, X.J. “Fiber-type distribution and expression of myosin heavy chain isoforms in newborn heterozygous myostatin knockout pigs”, *Biotechnol Lett*, 39: 1811–1819 (2017).
- Yan, X., Papadimitriou, I., Lidor, R., Eynon, N. “Nature versus Nurture in Determining Athletic Ability”, *KARGER*, 61: 15-28 (2016).
- Yang, Z.Z., Tschopp, O., Baudry, A., Dummmler, B., Hynx, D., Hemmings, B.A. “Physiological functions of protein kinase B/Akt”, *Biochem Soc Trans*, 32: 350–354 (2004).
- Zhang, Z.L., He, J.W., Qin, Y.J., Hu, Y.Q., Li, M., Zhang, H., Gu, J.M. “Association between myostatin gene polymorphisms and peak BMD variation in Chinese nuclear families”, *Osteoporosis International*, 19 (1): 39–47 (2008).

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Zhu, X., Topouzis, S., Liang, L.-F., Stotish, R.L., “Myostatin signaling through Smad2, Smad3 and Smad4 is regulated by the inhibitory Smad7 by a negative feedback mechanism”, *Cytokine*, 26: 262-272 (2004).
- Zileli, R., Diker, G., Özkamçı, H. “The Impact Of Wrist Width And Palm Width To Competition Performance In Professional Female Arm Wrestlers”, *Science, Movement and Health*, 17 (2): 559-565 (2017).
- Zileli, R., Vatansever, Ö.Ş., Özen, G., Şenyüzlü, E. “The correlation between strength and anthropometric characteristics in arm wrestling athletes with performance”, *The Online Journal of Recreation and Sport*, 1 (4):18-20 (2012).
- Zuloaga, R., Fuentes, E.N., Molina, A., Valdés, J.A. “The cAMP response element binding protein (CREB) is activated by insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and regulates myostatin gene expression in skeletal myoblast”, *Biochem. Biophys. Res. Commu.*, 440: 258-264 (2013).

Ek-1: Klinik Araştırmalar Etik Kurul Karar Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Profesyonel, Amatör Türk Bilek Güreşi Sporcuları ve Sedanterlerde MSTN geninin Lizin(K)153Arginin(R) Polimorfizminin Dağılımı”
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	09.11.2016 24.01.2016 03.03.2017	- - -	Türkçe ☒	İngilizce ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	09.11.2016	-	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	-	-	Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	-	-	Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama			
	SIGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒				
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☒	1. Isı Bloğu Teknik Şartnamesi 2. Gradient PCR Cihazı Teknik Şartnamesi 3. Otomatik Pipet Seti Teknik Şartnamesi 4. İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu ve Taahhütnamesi (İmzalı) 5. Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi (İmzalı) 6. Diğer Taahhütnameler 7. Literatürler 8. Özgeçmiş Formları			
	KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 17	Tarih: 09.03.2017	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

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

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Nihal DOĞAN	Mikrobiyoloji	Eskişehir Osmangazi Üniv. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr. Ertuğrul ÇOLAK	Biyoistatistik	Eskişehir Osmangazi Üniv. Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Öğr.Gör.Dr.Nilüfer DEMİR SOY	Tıp Tarihi ve Etik	Eskişehir Osmangazi Üniv. Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr. Hamdi ÇAKLI	Kulak Burun Boğaz	Eskişehir Osmangazi Üniv. Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

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

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

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		"Profesyonel, Amatör Türk Bilek Güreşi Sporcuları ve Sedanterlerde MSTN geninin Lizin(K)153Arginin(R) Polimorfizminin Dağılımı"							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU									
Prof.Dr.Fezan ŞAHİN MUTLU	Biyoistatistik	Eskişehir Osmangazi Üniv. Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Coşkun YARAR	Çocuk Sağ. Ve Hast.	Eskişehir Osmangazi Üniv. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr. Nurdan ACAR	Acil Tıp	Eskişehir Osmangazi Üniv. Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.Orhan Tansel KORKMAZ	Fizyoloji	Eskişehir Osmangazi Üniv. Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd.Doç.Dr.Semra YİĞİTASLAN	Farmakoloji	Eskişehir Osmangazi Üniv. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr.Ecz.Gökçen YAZ GÜZEY	Sorumlu Eczacı	Eskişehir Osmangazi Üniv. Tıp Fakültesi Sağlık, Uyg. ve Arş Hst. Eczanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.Emre MUMCU	Diş Hekimliği	Eskişehir Osmangazi Üniv. Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Ted. Anabilim Dalı	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd.Doç.Dr. Nazmiye ÖZENBAŞ BOYDAĞ	Hukuk	Anadolu Üniversitesi Hukuk Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Ahmet AKÇAY	Fizik Mühendisi	-Atabey Beton Ve Zemin Laboratuvarı Ltd. Şti. -Akçay Ltd. Şti.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Ayşe FERT DÖKMECİ	Avukat	Serbest Avukat	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

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

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

Ek-2: Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Örneği

	ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ	Doküman Adı: KADB-F.23-R.00
		Yayın Tarihi: 18.04.2013
		Sayfa No: 79/98
		Onaylayan: Daire Başkanı

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu katıldığınız proje, bilimsel bir çalışma olup, araştırmanın adı “Profesyonel, Amatör Bilek Güreşi Sporcuları Ve Sedanterlerde MSTN Geninin rs1805086 Ve rs1805065 Polimorfizmleri İle Antropometrik Özelliklerinin İncelenmesi”dir. Bu çalışmanın amacı, milli, amatör Bilek Güreşi Sporcuları ve sedanterlerde genetik alt yapılarının spordaki performans olumlu katkısını moleküler yöntemlerle araştırılmasıdır. Moleküler genetik çalışma, 24 milli (7 kadın, 17 erkek), 21 amatör (7 kadın, 14 erkek) bilek güreşi sporcusu ve 34 sedanter (12 kadın, 22 erkek) olmak üzere kadın ve erkeklerden oluşan toplam 79 gönüllü sedanterde uygulanacaktır. Her bir gönüllüden EDTA içeren tüplere 5'er ml kan alınacaktır. DNA izolasyonu, standart protokollere göre yapılacaktır.

Araştırmada yer alacak gönüllülerin toplam sayısı 79'dir. Araştırmaya katılacak her bir gönüllüden çeşitli ölçümler (el bileği çevresi, el ayası çevresi ve ön kol çevresi gibi) araştırmacılar eşliğinde alınacaktır.

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

Bu araştırmada sizin için, test yaparken hafif düzeyde sakatlanma, kan alımında kan alınan kolda ağrı ve çok hafif düzeyde kanama söz konusu olabilir. Ancak, sizin için beklenen birinci yarar, MSTN rs1805086 geninizden genetik kapasitenizin ortaya çıkarılması, ikincil yararı ise ortaya çıkan genetik kapasitenize göre daha başarılı olabileceğiniz yetilerinize yönelik bireysel antrenman yapabilmeniz üçüncül yararı ise Marmara Bölgesi öncelikli olmak üzere ülkemizde genetik ve egzersiz bilimine katkı sağlamanızdır. Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun telafisi koordinatör Yrd. Doç. Dr. Raif Zileli tarafından yapılacaktır. Bir adet ambulans egzersizler sırasında acil durumlar için bekletilecektir. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size derhal bildirilecektir.

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

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

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz veya herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz. Bu

durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararınıza engel duruma yol açmayacaktır. Fakat çalışma süresince bu tip olumsuzluklarla karşılaşmamak ümidi taşımaktayız. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da koordinatör tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi verilerde gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

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

Çalışmaya katılma onayı

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacılara sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma koordinatörüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyor ve elde edilen biyolojik materyaller üzerinde genetik araştırma yapılabilmesi için; “Profesyonel, Amatör Bilek Güreşi Sporcuları Ve Sedanterlerde MSTN Geninin rs1805086 Ve rs1805065 Polimorfizmleri İle Antropometrik Özelliklerinin İncelenmesi” başlıklı çalışma kapsamında alınan biyolojik örneklerimin “İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum”.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Telefon:

Tarih ve imza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı: Yrd. Doç. Dr. Raif ZİLELİ

Görevi: Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi – Beden Eğitimi ve Spor Bölüm Başkanı

Adresi: Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Gülümbe Kampüsü / BİLECİK

Telefon: 0 544 543 82 11

Tarih ve imza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/Görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Telefon:

Tarih ve imza:

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

Proje Numarası:

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

Kan Grubu:.....Rh

Adı soyadı:

Yaşı:

Vücut ağırlığı:.....kg

Boy uzunluğu:.....cm

Doğum yeri:

En uzun süre ikamet ettiği il:

Kurumu:

Branşı:

İlgili branşta spora başlama yaşı:

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

EK-4: Antropometrik Ölçüm Epikrizi

[illegible]

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı :Gamze USAÇ
Doğum Yeri ve Tarihi :KDZ. Ereğli/ZONGULDAK
Doğum tarihi :20.12.1993
E-posta adresi :gamzeusac@gmail.com



Eğitim Durumu

İlkokul ve Ortaöğretim :Alaplı Atatürk İlköğretim Okulu
Lise :Alaplı Anadolu Lisesi
Lisans Öğrenimi :Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi
Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü
Lisans Mezuniyet Tarihi :2016
Yüksek Lisans Öğrenimi :Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi
Biyoteknoloji Anabilim Dalı (2016-halen devam ediyor)
Bildiği Yabancı Diller :İngilizce

İş Deneyimi

Stajlar :Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Lisans Bitirme Tezi:

MDA-MB-231 Meme Kanseri Hücre Hattında Kafeik Asit Fenil Ester (CAPE), Zebularine (ZEB) ve CAPE-ZEB Kombininin Apoptoz Yolağında Görevli Kaspaz-7 Ekspresyonu Üzerine Etkisinin Western Blotlama Tekniği İle İncelenmesi

Bilimsel Yayınlar**Poster Sunumları:**

MDA-MB-231 Hücre Hattında Kafeik Asit Fenil Ester (CAPE) ve Zebularin (ZEB)'in Kaspaz-9 ve Kaspaz-7 Ekspresyonları Üzerine Etkisinin İncelenmesi XII. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi (05.10.2016 - 09.10.2016)

Sözlü Sunumlar:

Amatör Fitness Sporcularında ACE Geninin Görülme Sıklığı 4.Uluslararası Spor Bilimleri Turizm ve Rekreasyon Öğrenci Kongresi (20.04.2017-22.04.2017)