

Sporda Damar Mekanizmasını Etkileyen Genetik Faktörler: Geleneksel Derleme

Genetic Factors Affecting the Vascular Mechanism in Sports: Traditional Review

 Sedat KAHYA^a

^aOndokuz Mayıs Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi, Beden Eğitimi ve Spor ABD, Samsun, Türkiye

ÖZET Mevcut çalışmamız, sporda genetik etmenlerin damar mekanizması üzerindeki etkisini incelemek amacıyla yapılmıştır. Damarlar, sportif performansın etkili ve verimli bir şekilde sürdürülmesinde anahtar bir role sahip olabilir. Anjiyogenez, mevcut damarlardan birtakım fizyolojik süreçler yoluyla yeni damar oluşumudur. Mevcut çalışmamız, bugüne kadar VEGFA, HIF-1A, ACE ve NOS3 genleri ile ilgili NCBI veri tabanına kayıtlı; PubMed arama motoru ile Google Akademik, ResearchGate, MPDI, Academia, GeneCards, Semantic Scholar, MLTJ Online ve Genetic Applications veri tabanlarına kayıtlı çalışmaların özetlenmesini içermektedir. Çalışmamızda, damar anjiyogenezini stimüle eden gen yapılarının hipoksiye karşı geliştirdiği mekanizma sayesinde damar anjiyogenezini artırdığı sonucuna ulaşılmıştır. Bu amaçla HIF-1A geni, hem patolojik yönden hem de fizyolojik yönden bir etkiye sahip olabilir. Özellikle oksijenin yetersiz olduğu durumlarda aktif hâle geçen HIF-1A geni, diğer birçok gen için önemli bir biyolojik yapıdır. Çalışmamızda, kardiyovasküler sistemin egzersize tepki olarak verdiği yanıtta anjiyotensin dönüştürücü enzim aktivitesinin damarların daralmasını sağlayarak damar içi basıncı artırdığı, bu durumun da maksimal kuvvet/güç sporlarında sporculara avantaj sağladığı görülmüştür. ACE geninin endotel üzerindeki degradasyonunun birey sağlığını olumsuz bir şekilde etkileyebileceği ve NOS3 ile VEGFA genlerinin, endotelin varlığında damar iç yüzeylerinde oluşturduğu vazodilatasyonun özellikle dayanıklılık sporlarında önemli bir regülatör olabileceği mevcut çalışmamız sonucunda gözlemlenmiştir. Sonuç olarak kardiyovasküler sistem, genetik faktörlerden etkilenerek sportif performansın gelişimine olumlu katkılar sağlayabilmektedir.

ABSTRACT Our study was conducted to investigate the effect of genetic factors on vascular mechanism in sports. Veins could play a key role in maintaining sports performance effectively and efficiently. Angiogenesis was the formation of new vessels from existing vessels through a number of physiological processes. It includes a summary of studies registered in Google Scholar, ResearchGate, MPDI, Academia, GeneCards, Semantic Scholar, MLTJ Online, Genetic Applications and PubMed engine that has been registered in the NCBI database regarding VEGFA, HIF-1A, ACE and NOS3 genes to date. It was concluded that gene structures that stimulate vascular angiogenesis increase angiogenesis thanks to the mechanism developed against hypoxia. The HIF-1A gene has both a pathological/physiological effect. The HIF-1A gene, which is activated especially in cases where oxygen is insufficient, is an important biological structure for many genes. It observes that angiotensin converting enzyme activity increases the intravascular pressure by constricting the vessels in the response of the cardiovascular system to exercise, and in this case, it provides an advantage to the athletes in maximal strength sports. It was seen degradation of the ACE gene on the endothelium may adversely affect individual health. It observes that NOS3 and VEGFA genes may be an important regulator, especially in endurance exercises, in the vasodilation mechanism that they form on the inner surfaces of the vessels in the presence of endothelium. Result, the cardiovascular system can make positive contributions to the development of sports performance by being affected by genetic factors.

Anahtar Kelimeler: Anjiyogenez; endotel; gen; hipoksi; spor

Keywords: Angiogenesis; endothelial; gene; hypoxia; spor

Kalıtımsal kodlar; bebeğin anne rahmine düşmesiyle birlikte insanın anatomik yapısını, fiziksel-psikolojik kapasitesi ile fizyolojik ve biyolojik niteliklerini belirleyebilmektedir. Kalıtımın bu mükemmel ve kusursuz kodları, insanların yaşamlarında

önemli bir madde olan proteinleri şifrelemektedir. Proteinlerin işlevsel ve yapısal özellikleri, insanların farklı bir boyuttan değerlendirilmesine olanak sağlayarak genetik özellik adı verilen yapının ortaya çıkmasını sağlamıştır. Genetik özellikler, insanları

Correspondence: Sedat KAHYA

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi, Beden Eğitimi ve Spor ABD, Samsun, Türkiye

E-mail: sedatkayha58@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Sports Sciences.

Received: 19 Nov 2022

Received in revised form: 11 Mar 2023

Accepted: 27 Mar 2023

Available online: 30 Mar 2023

2146-8885 / Copyright © 2023 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

diğerlerinden ayıran önemli biyobelirteçlerdir. Bu biyobelirteçler, sporcuların sportif becerilerinde önemli ölçüde kendini göstererek sportif performansın sınırlarını ve türünü belirleyebilmektedir. Sporcu olabilmek yalnız yüksek derecede azim, adanmışlık, beslenme ile yoğun bir şekilde yapılan antrenman çalışmaları değil, aynı zamanda genetik özellikler tarafından ortaya çıkarılabilen içsel bir yetenek durumudur.¹

Sportif performans ile ilgili genetik özellikler (dayanıklılık, kuvvet, kas boyutu, kas lifi tipi ve miktarları, akciğer kapasitesi gibi özellikler), özellikle 2003 yılından itibaren (İnsan Genom Projesinin tamamlanmasıyla) büyük önem kazanmaya başlamıştır.^{2,3} Bu tarihten sonra sportif performans ile ilgili genlerin belirlenmesi çalışmaları giderek hızlanarak sportif performans üzerinde etkili olabilecek birçok gen yapısı ortaya çıkarılmıştır. Sportif performans ile ilgili olarak bu zamana kadar yaklaşık 200 gen olduğu bilinmektedir.⁴ Bunların bazıları, sportif performans esnasında (oksijen taşıma kapasitesi, kasların kasılma hızı, laktik asit birikim seviyesi gibi) fizyolojik etkilere sahipken bazıları ise yumuşak dokuların fibril kollajen formasyonları üzerinde önemli fiziksel etkilere sahip olabilmektedir. Sportif performans üzerinde etkili olan gen yapılarının bir diğer misyonu da sporcunun egzersize olan uyumunu kolaylaştırmak olabilir. Bu amaçla egzersize gereken uyumun sağlanması, kan damarlarının sorumluluğunda gerçekleşen bir durumdur.⁵ Bu uyum sürecinde kan damarları, egzersiz sırasında kalpten aldığı kanı, vücudun ilgili dokularına daha kolay bir şekilde iletmede önemli bir araçtır. Damarların bu önemli görevi yerine getirebilmesinde egzersizler, kritik bir rol oynayabilir. Egzersizler, kan damarlarının anjiyogenez/anjiyojenez (damarlanma) olumlu katkılar sağladığı gibi kalp üzerinde yer alan koroner damarların beslenmesinde de önemli aktivitelerdir.^{6,7} Damarlar, egzersizin türüne göre çeşitli mekanizmalar geliştirmektedir. Bu mekanizmalar, özellikle damar duvarlarının iç yüzeyinde bulunan endotel adı verilen yapının damarlarda ifade edilebilmesi ile ilgilidir. Endotel, damar iç yüzeyini saran tek katlı yassı hücrelerden oluşmuş patolojik durumlarda düzenleyici görevi olan bir dokudur.^{8,9} Endotel, egzersizin türüne bağlı olarak damar duvarlarının va-

zodilatasyonunu (damarın genişlemesi) uyurabilmektedir. Bu durum özellikle dayanıklılık egzersizlerinin baskın olduğu spor branşlarında daha yoğun olarak görülmektedir. Bu doğrultuda, endotelin damar duvarları üzerindeki metabolik faaliyetlerini düzenleyen bazı gen varyantlarının olduğu bilinmektedir. Kan damarlarının yapısını etkileyerek kanın dolaşım sisteminde uygun miktarlarda taşınmasında etki gücüne sahip *VEGFA*, *ACE*, *NOS3* ve *HIF-1A* gen varyantları bulunmaktadır.¹⁰⁻¹³ Bu genlerin egzersiz sırasında metabolizmayı düzenleyen fizyolojik bir misyon üstlenmeleri, başta doku anjiyogenez olmak üzere dokuların ihtiyaç duyduğu metabolik gereksinimlerin karşılanması bakımından oldukça önemlidir.

Bu amaçla derlememiz, sportif performans esnasında genetik etmenlerin damar mekanizması üzerine olan etkisini incelemek amacıyla yapılmıştır. Derlememizin, sportif performans ve gen ilişkisinin incelenmesi bakımından mevcut literatüre değerli katkılar sunacağı düşüncesindeyiz.

YÖNTEM

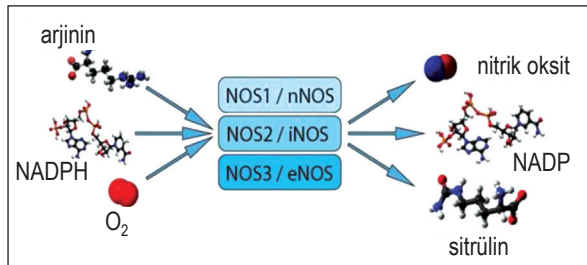
Derlememiz, bugüne kadar *VEGFA*, *HIF-1A*, *ACE* ve *NOS3* genleri ve kan damarları ile ilgili NCBI veri tabanına kayıtlı; PubMed arama motoru ile Google Akademik, ResearchGate, MPDI, Academia, GenCards, Semantic Scholar, MLTJ Online ve Genetic Applications veri tabanlarına kayıtlı toplam 16 çalışmanın değerlendirmesini içermektedir. Bu çalışmaların 15'i deneysel, 1'i ise derleme türündedir. Çalışmamızda, ilgili arama motorlarına; allel, anjiyogenez, endotel, gen, genotip, hipoksi, polimorfizm ve spor anahtar kelimeleri ile genetik ve spor, sporda kan damarlarının rolü, endotel ve egzersiz ilişkisi, anjiyogenez ve spor, *VEGAF*, *HIF1A*, *ACE*, *NOS3* genleri ve sportif performans cümleleri yazılarak elde edilen veriler değerlendirilmiştir. Literatür kapsamında elde edilen verilerin derlememize kaynaklık etmesinde genlerin popülasyon içerisindeki dağılımlarında, Hardy-Weinberg Dengesi'ne dikkat edilmiştir. Hardy-Weinberg, uygun genomların seçildiği seleksiyon, mutasyon gibi birçok durumda gen ve genotip frekanslarının nesilden nesile değişmediğini savunan bir yasadır.

NOS-3 GENİ

Nitrik oksit (NO), nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi tarafından birtakım fizyolojik süreçlerden geçerek L-arjinininden L-sitrülin amino asidini katabolizleyerek üretilen bir üründür (Şekil 1).¹⁴ Diffüze edilebilir oldukça reaktif bir gaz olan NO'nun 3 formu bulunmaktadır. Bunlar; NOS1 (nöral), NOS2 (uyarıcı) ve NOS3 (endotelial) şeklindedir.¹⁵

NO'nun sentezlenmesinde önemli görevleri olan *NOS-1* geni 12. kromozomun 12q24.22 uzun kolunda, *NOS-2* geni 17. kromozomun 17q11.2 uzun kolunda, *NOS-3* geni ise 7. kromozomun 7q36.1 uzun kolunda lokalizedir (Şekil 2).¹⁶

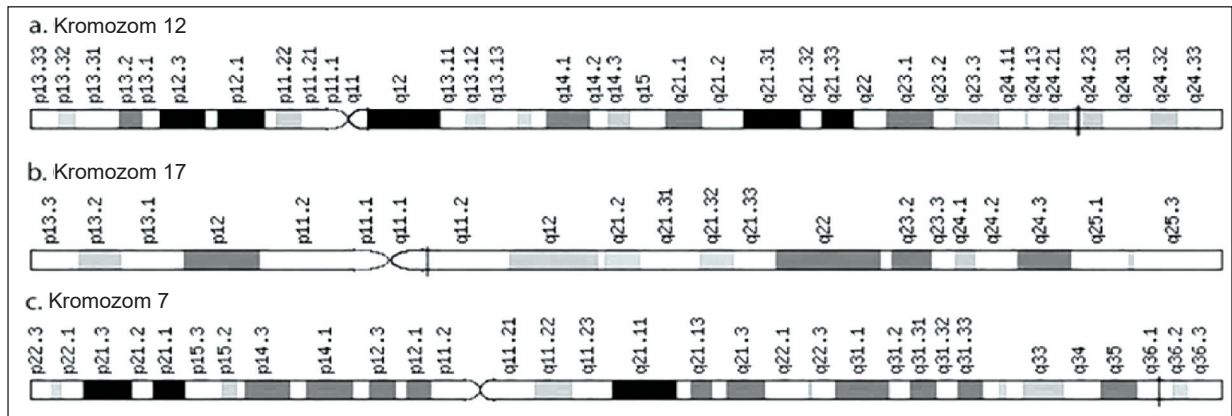
NOS-3, 21 kb uzunluğunda 26 ekzondan oluşan 1.203 amino asitli bir gendir.¹⁷ *NOS-3* geni, sıklıkla endotel hücreler ile kardiyovasküler sistemin homeostazında kritik bir rol oynamaktadır.¹⁸⁻²⁰ *NOS-3* geninin sentezlediği NO, damar duvarlarının belirli bir düzen içerisinde aktivitesini sürdürmesi için önemli bir regülatördür.



ŞEKİL 1: Nitrik oksit sentezi.

NOS: Nitrik oksit sentaz; NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat.

NOS-3 geninin, kalp damar sistemi üzerindeki düzenleyici etkisinin bir diğer boyutu ise bu genin sportif performans sırasında gösterdiği verimliliklerdir. Bu durum, *NOS-3* geni tarafından sentezlenen NO'nun, kardiyovasküler sistemde içerisinde kan akışını düzenleyerek egzersiz performansını artırması şeklinde gerçekleşmektedir.²¹ Sporcunun uzun süren ve dayanıklılık gerektiren sportif etkinliklerinde büyük bir öneme sahip olan *NOS-3* geni, sportif performansın uzamasına bağlı olarak vücutta birtakım biyolojik süreçleri stimüle etmektedir. *NOS-3* geni, sporcunun uzun süren sportif etkinliklerinde ilgili dokuların ve hücrelerin ihtiyaç duyduğu (oksijen, besin, vitaminler, mineraller gibi) bazı maddelerin organizmada daha rahat taşınmasında önemli faydalar sağlayabilmektedir. *NOS-3* geninin bu düzenleyici etkisi, daha çok NO molekülünün salınımına bağlı olarak damar duvarlarının genişlemesi şeklindedir. Bu durum sonucunda, kardiyovasküler sistem daha verimli bir hâle gelmektedir. Bu amaçla Zmijewski ark.nın *NOS-3* G894T (rs1799983) ile -786 T/C (rs2070744) polimorfizmlerini elit yüzücüler ile ilişkilendirdikleri çalışmaya, 104 erkek, 93 kadından oluşan deney grubu ile 222 erkek ile 157 kadından oluşan kontrol grubundan bireyler dâhil olmuştur. Çalışma sonunda *NOS-3*, G894T polimorfizmleri ile -786 T/C'nin G-T haplotipi ve T allelinin uzun mesafe yüzücüler için önemli yapılar olabileceği sonucuna ulaşılmıştır.²² Gronek ve ark.nın dayanıklılığı genetik ile ilişkilendirdikleri çalışmalarında, *NOS-3* geni içerisinde yer alan G894T (Glu298Asp,



ŞEKİL 2: *NOS-1* (a), *NOS-2* (b) ve *NOS-3* (c) genlerinin kromozom üzerindeki lokasyonları.

NOS: Nitrik oksit sentaz.

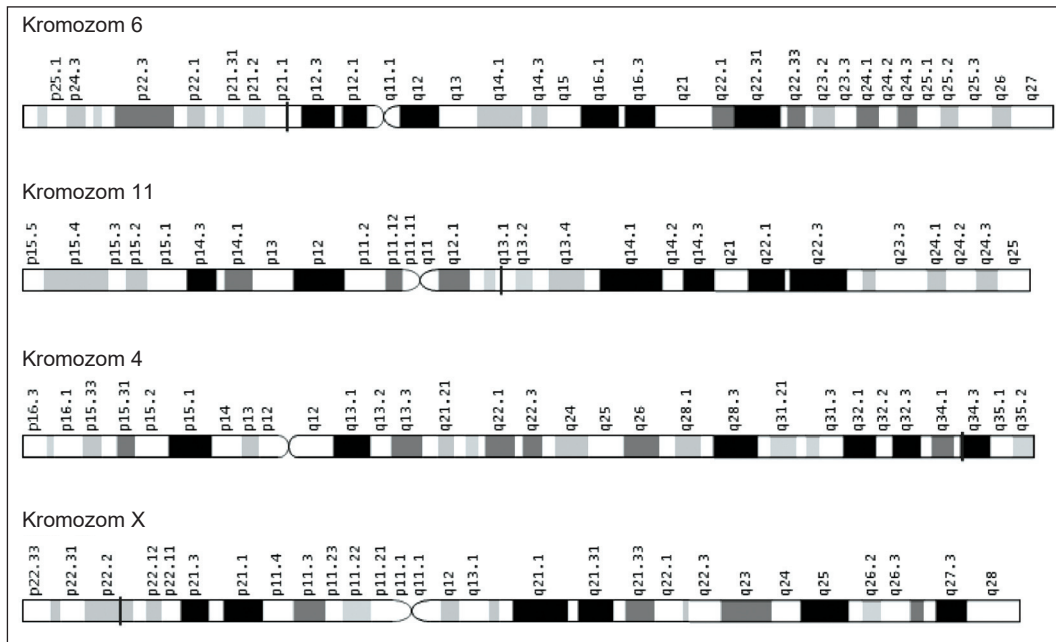
rs1799983) ile -786T/C (rs2070744) polimorfizmlerin sağlık ve fitness ile ilgili olabileceği sonucuna ulaşmışlardır.²³

NOS-3 geni, dolaşım sisteminin düzenlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. *NOS-3* geninin, bu düzenleyici rolünde kaslarda depo hâlinde bulunan adenosin trifosfatın da [adenosine triphosphate (ATP)] katkısı olabilir. ATP, kimyasal bir molekül olan adenosin ve bu moleküle bağlı 3 fosfat grubunun oluşturduğu yüksek enerjili bağlardan meydana gelmiş kompleks bir yapıdır. ATP'de son bölümde yer alan fosfatın kopması sonucu ortaya çıkan enerji, canlı metabolizmasında mekanik bir içi gerçekleştirmek için kullanılmaktadır. ATP'nin NO üzerindeki etkisi göz önüne alındığında, plazmada bulunan ATP, *NOS-3* üretimi için önemli bir uyarıcı olabilir. Bu durum, eritrositlerin ATP'yi serbest bırakması sonucu, kan akımında NO'ya bağlı bir artışın gerçekleşmesiyle açıklanabilir.²⁴ ATP'nin yenilenme hızına bağlı olarak hücre içi *NOS*'nin artması, uzun süreli egzersizlerde sporculara avantaj sağlayabilmektedir. Bu amaçla Jenkins ve ark.nın akut ve kronik dayanıklılık egzersizinin dolaşımdaki CD34+ ve CD34- hücrelerinde hücre içi NO'nun ve süperoksitin etkilerini inceledikleri çalışmaya, deney grubundan 10 birey ile kontrol grubundan 10 birey

katılmıştır. Çalışma sonunda, deney grubunda bulunan dayanıklılık sporcularının kontrol grubuna kıyasla *NOS-3* genini daha fazla temsil ettikleri sonucuna ulaşmışlardır. Bu durumun, *NOS-3* geninin daha fazla anjiyogenik mRNA özelliği göstermesinden kaynaklanabileceğini varsaymışlardır.²⁵ Çalışmalardan elde edilen bulgular değerlendirildiğinde, sportif performans esnasında NO'nun önemli bir yapı olduğu görülmektedir. *NOS-3* geni tarafından aktif hâle gelen NO, metabolizmanın uzun süreli aktivitelerinde fizyolojik bir düzenleyici olarak görev yapmaktadır.

VEGFA GENİ

Vasküler endotelial büyüme faktörü [vasculer endothel growth factor [VEGF]]; endotel hücrelerin büyümesi, kemikleşme, anjiyogenez, vaskülogenez ve damar geçirgenliğinin düzenlenmesinde kritik öneme sahip uyarıcı bir proteindir.²⁶⁻³⁰ VEGF proteini, *VEGF* geni tarafından kodlanmaktadır. *VEGF* geni; *VEGFA*, *VEGFB*, *VEGFC* ve *VEGFD* formlarına sahiptir (Şekil 3).³¹ *VEGFA* geninin, 8 ekzon ve 7 intronda bulunan bazı izoformları bulunmaktadır. Bunlar; *VEGF-A121*, *VEGF-A145*, *VEGF-A148*, *VEGF-A162*, *VEGF-A165*, *VEGF-A183*, *VEGF-A189* ile *VEGF-A206* olarak sıralabilir.³²



ŞEKİL 3: VEGF geninin formları; kromozom 6 (VEGFA), kromozom 11 (VEGFB), kromozom 4 (VEGFC), kromozom X (VEGFD).

VEGFA geni, fizyolojik ve patolojik anjiyogenezde önemli bir uyarıcıdır.³³ Ajyiyogenez üzerinde önemli etkisi olan *VEGFA* geni, vücut hücrelerindeki metabolik faaliyetleri düzenlemede de kritik bir öneme sahiptir. *VEGFA* geninin damarlar üzerinde oluşturduğu bu düzenleyici etki, sportif faaliyetlerde de kendini gösterebilmektedir. Bu amaçla Bizjak ve ark.nın iskelet kaslarında gen ifadesini inceledikleri çalışmaya, dayanıklılık ve güç/kuvvet sporu yapan deney grubundan 16 birey ile spor yapmayan kontrol grubundan 8 birey dâhil edilmiştir. Çalışma sonunda, *VEGFA* geninin anyiyogenezini artırmada önemli bir regülatör olduğu sonucuna ulaşmışlardır.³⁴ Silvenoinen ve ark.nın dayanıklılık egzersizleri, direnç egzersizleri ve *VEGFA* geni arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmaya, dayanıklılık egzersizi yapan 8 birey ile direnç egzersizi yapan 11 birey katılmıştır. Çalışma sonunda, anjiyogenezin hem dayanıklılık egzersizlerinde hem de direnç egzersizleri sonucu arttığı ve bu durumun da *VEGFA* geninin anjiyogenezini düzenleyen mRNA ifadesini artırmasından kaynaklandığı sonucuna ulaşmışlardır.³⁵

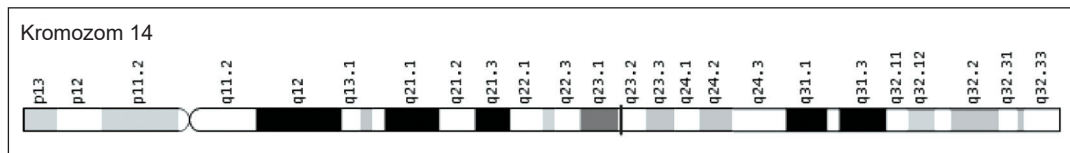
VEGFA geninin damar sistemi üzerindeki düzenleyici etkisi ile ilgili olarak kollajen dokuların yeteri düzeyde beslenmesi, yumuşak dokuların yaralanma hassasiyeti için oldukça önemlidir. Bu amaçla Lulińska-Kuklik ve ark.nın *VEGFA* geni ile ön çapraz bağ yaralanma ilişkisini inceledikleri çalışmaya, ön çapraz bağ yaralanması geçmişine sahip 222 birey ile herhangi bir yaralanma geçmişi olmayan 190 sağlıklı birey katılmıştır. Çalışma sonunda, *VEGFA* rs2010963 polimorfizmi ile ön çapraz bağ yaralanmaları arasında potansiyel bir ilişki durumu olabileceğini tespit etmişlerdir.³⁶ Shukla ve ark.nın *VEGFA* rs699947 ve rs35569394 polimorfizmlerini ön çapraz bağ yaralanmalarıyla ilişkilendirdikleri çalışmaya, ön çapraz bağ yaralanması olan 90 birey ile hiçbir yaralanması olmayan 76 birey dâhil edilmiştir. Çalışma sonunda, *VEGFA* A alleli (rs699947) ile I al-

lelinin (rs35569394), ön çapraz bağ yaralanmaları ile ilişkili yapılar olabileceği sonucuna ulaşmışlardır.³⁷ Sportif performans esnasında vücut hücrelerinin azalan metabolik ihtiyacı, dokuların homeostazında birtakım düzensizlikler oluşturabilmektedir. Bu düzensizlikler, vücudun kollajen yapıları olan yumuşak dokuları önemli bir şekilde etkileyebilmektedir. Bu amaçla *VEGFA* geninin kronik aşıl tendonipatisi ve ön çapraz bağ kopuklarında önemli görevleri olduğu bilinmektedir.³⁸ *VEGFA* geni ile ilgili yapılan çalışma sonuçları değerlendirildiğinde, *VEGFA* geninin damar mekanizması üzerinde oluşturduğu etkinin sportif performansın hem gelişiminde hem de sağlığında kritik bir öneme sahip olduğu görülmektedir.

HIF-1A GENİ

Hipoksi sonucunda doku ve hücrelerde birçok değişiklik meydana gelmektedir.³⁹ Bu değişiklikler, transkripsiyonel düzenleyici olan HIF-1 (hypoxia inducible factor 1) proteinini harekete geçirmektedir.⁴⁰ HIF-1 proteini, birçok genin oluşan düşük oksijen baskısına karşı geliştirdiği; anjiyogenez, eritropoez, glukoz alımı, hücre proliferasyonu ile demir metabolizması gibi süreçlerde transkripsiyonel aktivasyonunu düzenleyen bir moleküldür.⁴¹ Dokulara gelen oksijenin azalması sonucu aktive olan *HIF-1* geni, anjiyogenezde oldukça önemli bir yapıdır.⁴² *HIF-1* geni, heterojen bir özellik göstermektedir. *HIF-1* devamlı ekspres edilen *HIF-1* β (beta) ile hipoksiye karşı duyarlı olan *HIF-1A* (α) alt birimlerinde oluşmaktadır.⁴³ *HIF-1A* geni, 14. kromozomun 14q23.2 uzun kolunda lokalizedir (Şekil 4).

HIF-1A geni, oksijen homeostazı ile hücre regülasyonunda anahtar bir role sahiptir.⁴⁴ Hipoksi, genel olarak patofizyolojik (kanser, inflamasyon, infarktüs vb.) gerçekleşen bir olayken, egzersiz esnasında bu durum fizyolojik bir etki göstermektedir.⁴⁵ *HIF-1A* geninin oksijenin yetersiz olduğu koşullarda damar anjiyogenezini üzerine etkinlik göstermesi, bu genin



ŞEKİL 4: *HIF-1A* geninin kromozom üzerindeki lokasyonu.

sportif performans ile ilişkilendirilmesine olanak sağlamıştır. Bu amaçla *HIF-1A* geni; glukoz metabolizmasını, aerobik performans ve oksidatif reaksiyonu etkileyerek dayanıklılık kapasitesini artırabilmektedir.⁴⁶ Bu durum, egzersiz esnasında dokuların ihtiyaç duyduğu glukoz ve oksijenin, damarlar vasıtasıyla taşınma işleminde *HIF-1A* geninin düzenleyici bir etkiye sahip olması sonucu meydana gelmektedir. Sportif performans esnasında hipoksinin artması, dokuların ihtiyaç duyduğu MaxVO₂ oranını da artırmaktadır. Özellikle dayanıklılık egzersizlerinde gerçekleşen bu mekanizma ile ilgili olarak Çetin ve ark.nın kayaklı koşucularda MaxVO₂ tüketimini inceledikleri çalışmaya, 10 erkek, 8 kadın kayakçı dâhil edilmiştir. Çalışma sonunda, hipoksi ve normoksi koşullarında MaxVO₂ ve bazı solunum parametrelerinin, kayak sporcularında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılıklar oluşturduğu sonucuna ulaşımlardır.⁴⁷ Bu sonucun aksine, Akgül ve ark.nın normoksik ve hipoksik koşullarda yüksek yoğunluklu interval antrenman [high intensity interval training (HIIT)] antrenmanlarının kan yağ parametreleri üzerindeki etkisini inceledikleri çalışmaya, 16 birey dâhil edilmiştir. Çalışma sonunda, HIIT antrenmanlarının kan yağ parametreleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılıklar oluşturmadığı sonucunda ulaşımlardır.⁴⁸ Hipoksinin bazı değişkenler üzerindeki etkisi ile ilgili yapılan çalışma sonuçları her ne kadar farklı sonuçlar ortaya çıkarsa da *HIF-1A* geninin, hiposik koşullarda dokularda oluşturduğu mekanizma çoğu durumda ortak özellik gösterebilmektedir.

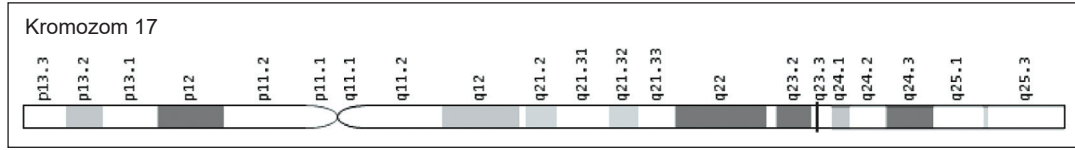
HIF-1A geni aerobik enerji metabolizmasındaki etkinliği kadar anaerobik metabolizmadaki yollar üzerinde de önemli etkilere sahip olabilmektedir. Gabbasov ve ark.nın Rus kuvvet/güç sporcularında *HIF-1A* Pro582Ser polimorfizmini inceledikleri çalışmaya, 122 halter-86 güreşçiden oluşan deney grubu ile 1.413 kontrol grubundan birey katılmıştır. Çalışma sonunda, *HIF-1A* 582Ser allelinin, kontrol grubuna kıyasla güreşçi ve haltercilerde daha fazla temsil edildiği sonucuna ulaşımlardır.⁴⁹ Ciğszczyk ve ark.nın Polonyalı güç sporcularında *HIF-1A* Pro582Ser polimorfizmini inceledikleri çalışmaya, 48 kısa mesafe koşucusu-54 kısa mesafe yüzücüsü-56 halter sporcusundan oluşan deney grubu ile kontrol

grubundan oluşan 254 birey dâhil edilmiştir. Çalışma sonunda, *HIF-1A* Pro/Ser genotipi ile Ser allel dağılımının oransal olarak kontrol grubuna kıyasla güç sporcularında daha yüksek sayıda temsil edildiği sonucuna ulaşımlardır.⁵⁰ Çalışmalardan elde edilen sonuçlar incelendiğinde, *HIF-1A* geninin hem aerobik hem de anaerobik egzersizlerde dokuların ihtiyaç duyduğu oksijene bağlı bir mekanizma geliştirdiği görülmektedir. Çalışmamızdan elde edilen bulgular değerlendirildiğinde, *HIF-1A* geninin hipoksi koşullarında metabolizmada oluşturduğu etkinin, sportif performansın sürdürülmesinde kritik bir öneme sahip olduğu görülmektedir.

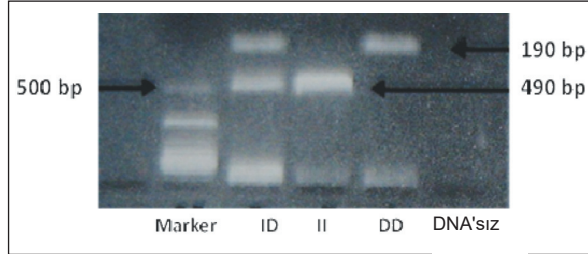
ACE GENİ

Böbreklerden ve karaciğerden salgılanan ve damar sisteminde akut ve kronik etkilere sahip anjiyotensin dönüştürücü enzim [angiotensin converting enzyme (ACE)] metabolizmadaki değişikliklere (kan basıncı, sodyum, potasyum konsantrasyonları) tepki olarak renin salınımını artırır.^{51,52} ACE, renin anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) önemli bir bölümünü oluşturmaktadır.⁵³ RAAS, kan dolaşımı ve serum elektrolitlerinin homeostazında kritik rol oynamaktadır.⁵⁴ RAAS sistemi tarafından artan renin salınımı, damarların iç yüzeyinde bulunan endotel dokularındaki bradikinin proteinini parçalar. Bu sayede artan damar içi basınç, dokuların gelişimi için uygun ortam sağlanmış olur. Damar sistemi üzerinde etkili olan *ACE* geni, insertion/deletion polimorfizmi, anjiyotensin I'i, vücuttaki sıvı, elektrot ile kan basıncını düzenleyen ACE II'ye dönüştürür.⁵⁵⁻⁵⁷ *ACE* geni, 17. kromozomun uzun kolunda 17q23'te 26 ekzon ve 25 introndan oluşmaktadır (Şekil 5). *ACE* geninin 3 genotipi ile 2 alleli bulunmaktadır. Bunlar: DD, II ve ID genotipleri ile I ve D allelleridir (Şekil 6).

Damar sistemi üzerinde birtakım düzenleyici etkilere sahip olan *ACE* geni, sağlık açısından birtakım riskleri de içerebilmektedir. Bu durumla ilgili olarak Sticchi ve ark.nın *eNOS* ile *ACE* geninin, sigara içen bireylerdeki etkisini inceledikleri çalışmaya, 281 hasta birey ile 562 sağlıklı birey dâhil edilmiştir. Çalışma sonunda *ACE* geninin, stimüle ettiği NO'nun damar iç yüzeyinde bulunan endoteli parçalayarak ateroskleroz (atar damarın iç yüzeylerinde yağ, ko-



ŞEKİL 5: ACE geninin kromozom üzerindeki lokasyonu.



ŞEKİL 6: ACE primer kullanılarak yapılan PCR analizi sonucunda belirlenen DD, II ve ID genotipleri.⁵⁸

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim; PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu.

lestrol ve iltihabi atık maddelerin oluşturduğu darlık) riskini artırdığı sonucuna ulaşmışlardır.⁵⁹

Spor genetiği açısından ACE geni, sportif performans limitlerini belirlemede önemli bir biyobelirteç olabilir. Bu amaçla ACE DD genotipine sahip sporcular (yüksek ACE enzim düzeyine sahip bireyler), kısa süreli ve maksimal kuvvet gerektiren spor branşlarında daha etkili bir performans ortaya koyabilirken; II genotipine sahip bireyler, dayanıklılığın ve oksijen gereksiniminin yoğun olduğu spor branşlarında daha etkili sonuçlar ortaya koyabilmektedirler. ID genotipi ise ACE geninin ara formu oluşturan bir yapı olarak her iki genotipin ortak özelliğini göstermektedir.⁶⁰ ACE geninin dayanıklılık esnasında damar sistemi üzerinde geliştirdiği etki mekanizması sayesinde sporcular daha verimli bir performans gösterebilirler. Bu amaçla, Bae ve ark.nın dayanıklılık antrenmanları ile renin anjiyotensin sistemini inceledikleri çalışmaya, 17 kadın sporcu dâhil edilmiştir. Çalışma sonunda, ACE T -3892 C polimorfizmi ile MaxVO₂ ve beden kitle indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılıklar tespit etmişlerdir.⁶¹ Varillas-Delgado ve ark.nın DNA testlerine dayalı yeteneğin belirlenmesi çalışmalarında, ACE I/D polimorfizmin kan basıncı üzerine etkisi ile ilgili yapılmış çalışmaların bulunduğunu belirtmişlerdir.⁶² Bir başka çalışmada ise Montgomery ve ark.nın ACE I/D polimorfizmini fiziksel egzersiz ve sol ventrikül bo-

yutu ile ilişkilendirdikleri çalışmaya, tamamı askerlerden oluşan toplam 460 birey dâhil edilmiştir. Çalışma sonunda, ACE I/D polimorfizminin sol ventrikül büyümesi ile güçlü bir ilişki durumu içerisinde olduğu sonucuna ulaşmışlardır.⁶³ Elde edilen bu verilerin aksine Bosnyák ve ark.nın Macar sporcularında ACE ve ACTN-3 gen polimorfizmlerini inceledikleri çalışmaya, farklı spor branşlarından 100 kadın sporcu dâhil edilmiştir. Çalışma sonunda, ACE I/D ile ACTN-3 R/X polimorfizmlerinin kano, kürek çekme ve su topu spor branşlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılıklar oluşturmadığı sonucuna ulaşmışlardır.⁶⁴ ACE geni ile ilgili yapılan çalışma sonuçları incelendiğinde, bu genin kardiyovasküler sistem homeostazında önemli etkilere sahip olduğu görülmektedir.

SONUÇ

Atletik performans, çevresel faktörler ile genetik etkileşim tarafından şekillenen multifaktöriyel bir özelliktir.⁶⁵ Atletik performans üzerinde etki gücüne sahip genetik özellikler, sporcuların başarılı bir spor yaşantısı geçirmelerinde anahtar bir role sahip olabilir. Araştırmamızda, egzersiz sırasında metabolizmanın ihtiyaç duyduğu birtakım maddelerin vücutta taşınmasında anjiyogenezin önemli bir biyolojik olgu olabileceği sonucu görülmüştür. Çalışmamıza konu olan gen yapılarını incelediğimizde, HIF-1A geninin fizyolojik olarak dokularda oluşan hipoksiye karşı geliştirdiği mekanizma sayesinde doku anjiyogenezini artırdığı görülmüştür. Ayrıca çalışmamızda, kardiyovasküler sistemin egzersize yanıtında ACE enzim aktivitesinin damarlar üzerindeki düzenleyici etkisinin, sportif performansın sürdürülmesinde kritik bir öneme sahip olduğu görülmüştür. NOS3 ile VEGFA genlerinin endotelin varlığında damar iç yüzeylerinde oluşturduğu mekanizmanın da özellikle dayanıklılık egzersizlerinde önemli bir regülatör olabileceği sonucu mevcut çalışmamızda göz önünde bulundurul-

muştur. Çalışmamızdan elde edilen bulgular değerlendirildiğinde, sportif performans esnasında metabolizmanın etkili ve verimli bir şekilde çalışmasında önemli bir görev üstlenen kan damarlarının, genetik faktörlerden etkilenen bir özellik olabileceği sonucuna ulaşılabilir. Bu alanla ilgili daha fazla çalışmanın yapılarak sağlam metodolojilere dayandırılması, konunun anlaşılması bakımından büyük önem arz etmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet,

gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup başka hiçbir yazar katkısı alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Naureen Z, Perrone M, Paolacci S, Maltese PE, Dhuli K, Kurti D, et al. Genetic test for the personalization of sport training. *Acta Biomed.* 2020;91(13-S):e2020012. [PubMed] [PMC]
- Egesoy H, Gümüşdağ H, Kartal A. Gen dopingi ve sportif performans [Gene doping and sports performance]. *Hittit Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi.* 2013;6(1):71-85. [Link]
- Ulucan K, Topal ES, Aksulu BK, Yaman B, Çiftçi İC, Bıyıklı T. Atletik performans, genetik ve gen dopingi [Athletic performance, genetics and gene doping]. *İKSST Dergisi.* 2015;7(2):58-62. [Crossref]
- Bulğay C, Çetin E, Ergün MA. Sportif performans ve BDNF ilişkisi [The relationship between athletic performance and BDNF]. *GMJ.* 2020;31:686-9. [Crossref]
- Cerit M, Çakıroğlu T. Genetik ve atletik performans [Athletic performance and genetics]. *Turan-Sam Uluslararası Bilimsel Hakemli Dergisi.* 2019;11(43):494-500. [Crossref]
- Demir M, Filiz K. Spor egzersizlerinin insan organizması üzerindeki etkileri [Effects of sport exercises on human organism]. *Gazi Üniversitesi Kırşehir Eğitim Fakültesi.* 2004;5(2):110-4. [Link]
- Kılınçarslan G. Fizyolojik özel dolaşım ve egzersiz [Physiological special circulation and exercise]. *Herkes için Spor ve Rekreasyon Dergisi.* 2019;1(1):1-10. [Link]
- Dursunoğlu N, Dursunoğlu D. Obstrüktif uyku apne sendromu, endotel disfonksiyonu ve koroner ateroskleroz [Obstructive sleep apnea syndrome, endothelial dysfunction and coronary atherosclerosis]. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi.* 2005;53(3):299-306. [Link]
- Yaylalı YT, Küçükaslan M. Endotel disfonksiyonu [Endothelial dysfunction]. *Pamukkale Tıp Dergisi.* 2011;4(3):152-7. [Link]
- Akkiprik M, Çevik D, Özer A, Emerk K. Homosisteinin insan göbek kordon ven endotel hücre kültüründe eNOS ve DDAH Gen ekspresyonları üzerine etkisi [Effects of homocysteine on eNOS and DDAH gene expression levels in primary human umbilical endothelial cell culture]. *Marmara Medical Journal.* 2007;20(3):144-9. [Link]
- İrteğün S, Ağaçaçay E, Deveci E. Preeklampatik ve normotansif plasentalarda VEGF ve Vimentin ekspresyon düzeylerinin immunohistokimya ve Western Blot yöntemleri ile incelenmesi [Examining the expression level of VEGF and vimentin by immunohistochemistry and Western Blot in preeclamptic and normotensive placentas]. *Dicle Tıp Dergisi.* 2016;43(3):400-5. [Crossref]
- Movafagh S, Raj D, Sanaei-Ardekani M, Bhatia D, Vo K, Mahmoudieh M, et al. Hypoxia inducible factor 1: a urinary biomarker of kidney disease. *Clin Transl Sci.* 2017;10(3):201-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Tokyl Ç, Aktepe F, Dilek FH, Yılmaz M. Expression of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-2 in uterine leiomyoma and correlation with angiogenesis. *SDU Medical Faculty Journal.* 2011;18(3):86-91. [Link]
- Shnayder NA, Petrova MM, Popova TE, Davidova TK, Bobrova OP, Trefilova VV, et al. Prospects for the personalized multimodal therapy approach to pain management via action on NO and NOS. *Molecules.* 2021;26(9):2431. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Jones SP, Greer JJ, van Haperen R, Duncker DJ, de Crom R, Lefler DJ. Endothelial nitric oxide synthase overexpression attenuates congestive heart failure in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(8):4891-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- GeneCards [Internet]. [Cited: September 20, 2022]. ACE, VEGFA, HIF1A, NOS3 Gen Lokasyonları. Available from: [Link]
- Murthy J, Gurramkonda VB, Lakkakula S, Pathapati RM, Maram R, Lakkakula BV. Endothelial nitric oxide synthase VNTR (intron 4 a/b) polymorphism association with nonsyndromic oral clefts. *Turkish Journal of Biochemistry.* 2013;38(3):308-12. [Crossref]
- Bayram A, İğci M, Yiğiter R, Elçi MA, Cengiz B, Öztuzcu S, et al. Multiple sklerozlu hastalarda NOS3 geninin mRNA seviyesinde ifadesi [mRNA expressions of NOS3 gene among patients with multiple sclerosis]. *Firat Med J.* 2014;19(1):38-42. [Link]
- Ben-Zaken S, Eliakim A, Nemet D, Kaufman L, Meckel Y. Genetic characteristics of competitive swimmers: a review. *Biol Sport.* 2022;39(1):157-70. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Gökbay İZ, Oyacı Y, Pehlivan S. NOS3 (intron 4 A/B VNTR ve rs1799983) ve PER3 (rs57875989) gen varyantlarının madde kullanım bozukluklarındaki davranış eğilimlerine etkisinin gini indeksi ve bilgi kazanım sınıflandırması algoritmalarıyla analizi [Assesment of gini index and information gain classification on predicting substance use disorders tendency related NOS3 (intron 4A/B VNTR and rs1799983) and PER3 (rs57875989) gene variants. *ICONDATA'21.* 2021;1(1):669-79. [Link]
- Diñç N, Gökmen MH. Atletik performans ve spor genetiği [Athletic performance and sports genetics]. *Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi.* 2019;6(2):127-37. [Crossref]

22. Zmijewski P, Cięszczyk P, Ahmetov II, Gronek P, Lulińska-Kuklik E, Dornowski M, et al. The NOS3 G894T (rs1799983) and -786T/C (rs2070744) polymorphisms are associated with elite swimmer status. *Biol Sport*. 2018;35(4):313-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
23. Gronek P, Gronek J, Lulińska-Kuklik E, Spieszny M, Niewczas M, Kaczmarczyk M, et al. Polygenic study of endurance-associated genetic markers NOS3 (Glu298Asp), BDKRB2 (-9/+9), UCP2 (Ala55Val), AMPD1 (Gln45Ter) and ACE (I/D) in polish male half marathoners. *J Hum Kinet*. 2018;64:87-98. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
24. Mairbäurl H. Red blood cells in sports: effects of exercise and training on oxygen supply by red blood cells. *Front Physiol*. 2013;4:332. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
25. Jenkins NT, Landers RQ, Prior SJ, Soni N, Spangenburg EE, Hagberg JM. Effects of acute and chronic endurance exercise on intracellular nitric oxide and superoxide in circulating CD34+ and CD34- cells. *J Appl Physiol* (1985). 2011;111(3):929-37. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
26. Claesson-Welsh L, Welsh M. VEGFA and tumour angiogenesis. *J Intern Med*. 2013;273(2):114-27. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Hamutoğlu R, Önder O. Fizyolojik ve patolojik koşullarda anjiyogenezin rolü [The role of angiogenesis in physiological and pathological conditions]. *FNG & Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi*. 2017;2(2):56-62. [[Crossref](#)]
28. Liutkeviciene R, Vilkeviciute A, Gedvilaite G, Kaikaryte K, Kriaciuniene L. Haplotypes of HTRA1 rs1120638, TIMP3 rs9621532, VEGFA rs833068, CFI rs10033900, ERCC6 rs7393784, and KCTD10 rs56209061 gene polymorphisms in age-related macular degeneration. *Dis Markers*. 2019;2019:9602949. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
29. Soyocak A, Coşan DT, Özgen M, Kurt H, Mutlu FŞ. Primer diz osteoartrit hastalarında VEGFA ve HIF1-A gen ekspresyon seviyelerinin araştırılması [Investigation of VEGFA and HIF1-A gene expression levels in primary knee osteoarthritis patients]. *Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg*. 2020;13(1):97-106. [[Crossref](#)]
30. Zelzer E, Mamluk R, Ferrara N, Johnson RS, Schipani E, Olsen BR. VEGFA is necessary for chondrocyte survival during bone development. *Development*. 2004;131(9):2161-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Cuzziol CI, Castanhole-Nunes MMU, Pavarino EC, Goloni-Bertollo EM. MicroRNAs as regulators of VEGFA and NFE2L2 in cancer. *Gene*. 2020;759:144994. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Vural P. Fizyolojik ve patolojik anjiyogenezde vasküler endotelial büyüme faktörünün rolü [Role of vascular endothelial growth factor in physiological and pathological angiogenesis]. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2018;16(1):53-62. [[Link](#)]
33. Naik NA, Bhat IA, Afroze D, Rasool R, Mir H, Andrabi SI, et al. Vascular endothelial growth factor A gene (VEGFA) polymorphisms and expression of VEGFA gene in lung cancer patients of Kashmir Valley (India). *Tumour Biol*. 2012;33(3):833-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Bizjak DA, Zügel M, Treff G, Winkert K, Jerg A, Hudemann J, et al. Effects of training status and exercise mode on global gene expression in skeletal muscle. *Int J Mol Sci*. 2021;22(22):12578. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
35. Silvennoinen M, Ahtiainen JP, Hulmi JJ, Pekkala S, Taipale RS, Nindl BC, et al. PGC-1 isoforms and their target genes are expressed differently in human skeletal muscle following resistance and endurance exercise. *Physiol Rep*. 2015;3(10):e12563. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
36. Lulińska-Kuklik E, Leźnicka K, Humińska-Lisowska K, Moska W, Michałowska-Sawczyn M, Ossowski Z, et al. The VEGFA gene and anterior cruciate ligament rupture risk in the Caucasian population. *Biol Sport*. 2019;36(1):3-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
37. Shukla M, Gupta R, Pandey V, Rochette J, Dhandapany PS, Tiwari PK, et al. VEGFA promoter polymorphisms rs699947 and rs35569394 are associated with the risk of anterior cruciate ligament ruptures among Indian athletes: a cross-sectional study. *Orthop J Sports Med*. 2020;8(12):2325967120964472. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
38. Brazier J, Antrobus M, Stebbings GK, Day SH, Hefferman SM, Cross MJ, et al. Tendon and ligament injuries in elite rugby: the potential genetic influence. *Sports (Basel)*. 2019;7(6):138. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
39. Karagenç N, Meydancı D, Küçüksayan H. Akciğer kanseri hücre dizilerinde hipoksi indüklenebilir faktör-1 (HIF-1) ve paraoksonaz enzim ilişkisinin araştırılması [Association of hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) and paraoxonase enzyme in lung cancer cell lines]. *Dicle Tıp Dergisi*. 2015;42(3):361-7. [[Crossref](#)]
40. Pasiakos SM, Berryman CE, Carrigan CT, Young AJ, Carbone JW. Muscle protein turnover and the molecular regulation of muscle mass during hypoxia. *Med Sci Sports Exerc*. 2017;49(7):1340-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Demirel SH, Çetinkaya S. Hipoksiyle indüklenen faktör-1: hücrenin hipoksiye fizyolojik ve patolojik cevabı [Physiological and pathological response to hypoxia of cell]. *Sakaryamj*. 2014;4(4):172-7. [[Crossref](#)]
42. Güran Ş. Kalp yetmezliğinde anjiyogenezis ve gen tedavisi [Angiogenesis and gene therapy in heart failure]. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2004;46(1):84-7. [[Link](#)]
43. Tepebaşı MY, Calapoğlu NŞ. Hipoksi ile indüklenen faktör-1 alfa (HIF-1 α) C111A gen polimorfizmi ile hemoglobin konsantrasyonu arasındaki ilişkinin araştırılması [Hypoxia-induced factor-1 alpha (HIF-1 α) Between C111A gene polymorphism and hemoglobin concentration investigation of the relationship]. *SDÜ Tıp Fak Derg*. 2016;23(2):53-9. [[Link](#)]
44. Lippi G, Franchini M, Guidi GC. Blood doping by cobalt. Should we measure cobalt in athletes? *J Occup Med Toxicol*. 2006;1:18. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
45. Calapoğlu NŞ. Hipoksiye karşı hücrel cevabın düzenleyicisi: HIF-1 [Regulator of cellular response to hypoxia] *Smyrna Tıp Dergisi*. 2016;48:1-6. [[Link](#)]
46. Cıcavoğlu HE, Kaya C, Cerit M. Effects of genetic factors on high altitude training performance. *Genetics & Applications*. 2021;5(1):2-9. [[Crossref](#)]
47. Çetin E, Çolak M, Ateşoğlu U. Kayaklı koşucularda dayanıklılık egzersizlerinin normoksi ve hipoksi koşullarında maksimum oksijen tüketimi (MaxVO₂) ve bazı solunum parametreleri üzerine etkisi [The effect of endurance training in the conditions of normoxia and hypoxia on maximal oxygen consumption (VO₂max) and some ventilator parameters in cross-country skiers]. *Fırat Tıp Dergisi*. 2008;13(1):18-23. [[Link](#)]
48. Akgül MŞ, Baydil B, Gürses VV, Karabıyık H, Koz M. Normoksik ve hipoksik koşullarda uygulanan yüksek şiddetli interval antrenman programının kan yağ parametreleri üzerine etkisi [The effect of high intensity interval training programme in blood lipid parameters on normoxic and hypoxic conditions]. *Uluslararası Kültürel ve Sosyal Araştırmalar Dergisi*. 2018;4(1):130-8. [[Link](#)]
49. Gabbasov RT, Arkhipova AA, Borisova AV, Hakimullina AM, Kuznetsova AV, Williams AG, et al. The HIF1A gene Pro582Ser polymorphism in Russian strength athletes. *J Strength Cond Res*. 2013;27(8):2055-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Cieszczyk P, Eider J, Arczewska A, Ostanek M, Leońska-Duniec A, Sawczyn S, et al. The HIF1A gene Pro582Ser polymorphism in Polish power-oriented athletes. *Biol Sport*. 2011;28:111-4. [[Crossref](#)]
51. Başar Y, Ayalp K. Venöz tromboembolizmin plazma ACE düzeyleri ve ACE gen polimorfizmi ile ilişkisi [The relationship of venous thromboembolism with plasma ace levels and ace gene polimorfizm]. *Turkish J Vasc Surg*. 2006;15(1):1-6. [[Link](#)]
52. Yıldırım ME, Koçak N, Özen F, Özdemir Ö. Anjiotensin dönüştüren enzim (ACE) insersiyon/delesyon (I/D) gen polimorfizmi [Angiotensin converting enzyme (ACE) insertion/deletion (I/D) gene polymorphism]. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*. 2010;17(1):15-8. [[Link](#)]
53. Akgül M, Ünlüişler Ş, Karaca D. Genetik yapının sportif performans etkisi [The effect of genetic structures' on sports performance]. *Social and Human Scientific*. 2018;1(3):424-37. [[Crossref](#)]

54. Sezer S, Altınışik J, Bozkurt N, Akkanet S, Ateş HÖ. Migrende anjiyotensin enzim (ACE) insertiyon/delesyon (I/D) gen polimorfizmin analizi [Analysis of angiotensin converting enzyme (ACE) gene insertion/deletion (I/D) polymorphism in migraine]. *Çağdaş Tıp Dergisi*. 2013;3(1):7-11. [[Link](#)]
55. Ginevičienė V, Utkus A, Pranckevičienė E, Semenova EA, Hall ECR, Ahmetov II. Perspectives in sports genomics. *Biomedicines*. 2022;10(2):298. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
56. Maffulli N, Margiotti K, Longo UG, Loppini M, Fazio VM, Denaro V. The genetics of sports injuries and athletic performance. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2013;3(3):173-89. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
57. Oruç N, Lamb J, Whitcomb DJ, Sass DA. The ACE gene I/D polymorphism does not affect the susceptibility to or prognosis of PBC. *Turk J Gastroenterol*. 2008;19(4):250-3. [[PubMed](#)]
58. Sayın BE, Bayram B, Türkoğlu Z, Keleştemur Ü, Mutlu F. Angiotensin converting enzyme (ACE) gene I/D polymorphism genotypes and ACE levels of serum and synovial fluid of patients with osteoarthritis. *Pharm Sci*. 2009;34:77-81. [[Link](#)]
59. Sticchi E, Sofi F, Romagnuolo I, Pratesi G, Pulli R, Pratesi C, et al. eNOS and ACE genes influence peripheral arterial disease predisposition in smokers. *J Vasc Surg*. 2010;52(1):97-102.e1. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
60. Sercan C, Eken BF, Erel Ş, Ülgüt D, Kapıcı S, Ulucan K. Spor genetiği ve ACE gen ilişkisi [The relationship of sports genetics and ACE gene]. *İnönü Üniversitesi, Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*. 2016;3(2):26-34. [[Link](#)]
61. Bae JS, Kang BY, Lee KO, Lee ST. Genetic variation in the renin-angiotensin system and response to endurance training. *Med Princ Pract*. 2007;16(2):142-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
62. Varillas-Delgado D, Del Coso J, Gutiérrez-Hellín J, Aguilar-Navarro M, Muñoz A, Maestro A, et al. Genetics and sports performance: the present and future in the identification of talent for sports based on DNA testing. *Eur J Appl Physiol*. 2022;122(8):1811-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
63. Montgomery HE, Clarkson P, Dollery CM, Prasad K, Losi MA, Hemingway H, et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. *Circulation*. 1997;96(3):741-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
64. Bosnyák E, Trájer E, Udvardy A, Komka Z, Protzner A, Kováts T, et al. ACE and ACTN3 genes polymorphisms among female Hungarian athletes in the aspect of sport disciplines. *Acta Physiol Hung*. 2015;102(4):451-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
65. Chen Y, Wang D, Yan P, Yan S, Chang Q, Cheng Z. Meta-analyses of the association between the PPARGC1A Gly482Ser polymorphism and athletic performance. *Biol Sport*. 2019;36(4):301-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]