

Darbeye Bağlı Olmayan Yumuşak Doku Yaralanmalarında Moleküler Yaklaşım

Molecular Approach to Soft Tissue Injuries Not Affected by Pulse

Başak Funda EKEN*
Canan SERCAN**
Defne KAYA***
Korkut ULUCAN****

Öz

Spor geniği, atletik performansın yanı sıra darbeye bağlı olmayan sakatlıklarının belirlenmesinde önemli rol oynar. Darbeye bağlı olmayan sakatlıkların bireye öğü genetik analizlerinin bilinmesi, sporcunun avantajlarını belirlemede ve üstesinden gelinmesi gereken dezavantajlarının saptanmasını sağlayacaktır. Darbeye bağlı olmayan sakatlıklarda çevresel faktörlerin yanı sıra bireyin genetik özelliklerinin etkili olduğu ifade edilmiştir. Hücrelerarası matris proteinlerinden olan kolajen molekülü ve biyosentezindeki bir çok genetik faktör bu konuda çalışılan en önemli genlerdir. *COL1A1*, *COL5A1*, *COL12A1*, *COL14A1*, *MMP3*, *TGFBI*, *GDF-5* ve *TNC* gen polimorfizmleri ise günümüzde tendon yapısı bozuklukları ile ilişkilendirilebilen genlerin başında gelmektedir. Bu bilgiler ışığında sakatlanma durumlarında uygun önlemler ile sakatlanma oranlarının azaltılması amaçlanmaktadır. Bu derlemede, darbeye bağlı olmayan sakatlıkların genetik risk faktörlerinin literatür taramaları sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kollajen, Tendon, Sporcu sakatlığı, Genetik

Abstract

Sports genetics play an important role in determining athletic performance as well as injuries not related to the physical touch. Having knowledge about the individual genetic endowment of the parameters related with sports injuries will help to determine the advantages of the athlete and identify

* Doktora Öğrencisi, Marmara Üniversitesi, Dış Hekimliği Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bölümü, basak.funda@marmara.edu.tr

** Doktora Öğrencisi, Üsküdar Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, canan.sercan@uskudar.edu.tr

*** Doç. Dr., Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, defne.kaya@uskudar.edu.tr

**** Korkut Ulucan, Doç. Dr., Marmara Üniversitesi, Dış Hekimliği Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bölümü, korkut.ulucan@marmara.edu.tr

the disadvantages that must be addressed. It has been stated that the genetic factors of the individual, as well as the environmental factors, are also important in determining sports injuries. The collagen molecule, which is one of the cellular matrix proteins, and many genetic factors in its biosynthesis are the most important genes studied in this regard. *COL1A1*, *COL5A1*, *COL12A1*, *COL14A1*, *MMP3*, *TGFBI*, *GDF-5* and *TNC* gene polymorphisms are among the leading genes that can be associated with tendon structure disorders today. This information is intended to reduce the rate of injuries by appropriate measures in case of light injury. In this review, literature scans of genetic risk factors of sports injuries are outlined.

Keywords: Collagen, Tendon, Sports injury, Genetics

GİRİŞ

Yumuşak dokuyu etkileyen spor yaralanmaları, sporcuların sıklıkla kliniklere başvurma nedenidir. Kas, tendon ve bağı içeren yumuşak doku yaralanmaları, akut, subakut ve kronik olarak sınıflandırılabilir. Kas ve tendonu etkileyen spor yaralanmaları, sıklıkla aşırı yüklenmeye ya da aşırı kullanıma bağlı olarak gelişmektedir (Longo ve ark., 2010). Vücudun en güçlü tendonları olsa da en sık yaralanan aşil, patellar ve rotator kılıf tendonları aşırı yüklenme ve aşırı kullanım hataları nedeniyle ya yırtılmakta ya da spora ara verilmesine neden olacak ağrılı durumlara maruz kalmaktadır.

Tendonun herhangi bir bölgesinde (kas-tendon birleşkesi, tendonun gövdesi ya da insersiyosunda) aşırı kullanım ya da aşırı yüklenmenin birikmesiyle oluşan klinik ve patolojik değişiklikler "Tendinopati" şemsiyesi altında adlandırılmaktadır. Histopatolojik olarak kanıtlanmış, enflamasyonun eşlik etmediği ve aşırı kullanıma kronik bir yanıt olarak ortaya çıkan tendonun kollajen yapısındaki dejeneratif değişiklikler 'tendinozis', enflamasyonun eşlik ettiği ve kas-tendon birleşim yerinde mikro yırtıklara neden olan dejeneratif değişikliklere ise "tendinit" denir (Maffuli ve ark., 1998). Artmış tenosit proliferasyonu, bozulmuş kollajen fibrilleri ve kollajen dışı matriks problemleri tendinopatilerin en genel özelliklerindedir (Arya ve ark., 2010). Yapılan çalışmalar, sporculardaki bazı genetik özelliklerin, tendinopati gelişme riski açısından önemli düzeyde belirleyici olduğunu göstermiştir (Longo ve ark., 2010; Mann ve ark., 2001).

Sporcularda sıkça görülen ön çapraz bağ yırtığı (ÖÇB) çoğu zaman cerrahi müdahale gerektirmektedir (Cook ve ark., 2009). ÖÇB'in yırtılmasına etki eden risk faktörleri arasında hormonal durum, anatomik, biyomekanik ve nöromüsküler faktörler ile ailesel yatkınlığın yanı sıra gen sekansları da değerlendirilebilmektedir (Posthumus ve ark., 2009).

Darbeye bağlı olmayan yaralanmalar ile ilişkilendirilebilecek polimorfizmleri belirlemek, sporcular için bireysel antrenman yöntemlerinin oluşturulmasında ve yaralanmaların engellenmesinde önemli bir rol oynayabilir. Ayrıca yaralanma riski yüksek genotipli bireylerin belirlenmesi ile ya bireye özgü antrenman programları oluşturulmasına ya da kendileri için ağır sayılabilecek antrenmanlara adapte olabilmesi farklı yaklaşım ve stratejiler geliştirilebilecektir.

Kollajen yapısı

Kollajen protein fibrilleri, ekstrasellüler matriks ve bağ dokuda yer alır, üç fibriler proteinin bir araya gelmesiyle oluşmaktadır ve günümüzde 27 farklı tipi olduğu bilinmektedir. İnsandaki kollajenlerin %80-90'ını tip I, II ve III kollajen oluşturmaktadır (Lodish ve ark., 2000; Myllyharju ve ark., 2004).

Kollajen süper-ailesinin ilk bulunan üyesi fibril oluşumundan sorumlu fibriler kollajen ailesi olarak kabul edilmektedir. Diğer kollajen ailelerine göre daha basit yapıya sahip olmasından dolayı klasik kollajenler olarak da sınıflandırılırlar. Üçlü heliks yapının zamanla kesintiye uğraması ile oluşmakta olan non-fibriler kollajen ailesinden FACIT (Fibril Associated Collagens with Interrupted Triple-helices) alt grubu ise hücre dışı matriks bileşenleri ile kollajen liflerinin iletişim kurmasını sağlamaktadır. Tip I, II, III, V ve XI fibriler kollajen ailesine, Tip IX, XII, XIV ise non-fibriler kollajen ailesinden FACIT alt grubuna aittir (Ricard-Blum ve Ruggiero, 2005).

Kollajen kodlayan genler, vücudun en büyük yapısal proteini olan kollajenin doğru üretilmesinden sorumludur. Tüm bağ dokularının görevini tam olarak gerçekleştirebilmesi için gerekli olan kollajen, çekme – gerilme fizyolojisine direnç gösteren ince lifli bir proteindir. Bu genlerde görülen çeşitli mutasyon ve polimorfizmler aşırı elastikiyete neden olarak işlev kaybının oluşmasına ve kas hastalıkları başta olmak üzere farklı durumlara yol açmaktadır. Bununla birlikte, bağ dokusunun biyomekanik açıdan sert bir yapıya sahip olmasından dolayı, esneklik özelliğinin kısıtlı olması ve enerjinin daha uzun süre muhafaza edilebilme gibi dayanıklılığın artırımı için avantaj sağlayan özelliklere sahiptir (Eroğlu ve Zileli, 2015). Bu özellikleri ile genellikle koşucu ve triatloncuların yaralanma bölgesi olan tendonlar, ligamentler ve eklem yüzeyleri (eklemler) için önemli olmakta kollajen genlerinin sentezi ve metabolizması özellikle sporcular için büyük önem taşımaktadır.

Kollajen tip 1α1 geni (COL1A1)

Tip I kollajen, vücutta en çok bulunan proteinlerden olup fibroblast, osteoklast ve odontoblast tarafından sentezlenen tendon ve ligaman demetlerinin önemli yapıtaşlarıdır. Tip I kollajen, kollajen 1α1 ve kollajen 1α2 polipeptitlerinin 2:1 oranı ile birleşmesi ile oluşur ve sırasıyla COL1A1 ve COL1A2 genleri tarafından sentezlenir (Hoffmann ve ark., 2007).

COL1A1 geni, 17q21.33 kromozomu üzerine lokalizedir. Genin 1. intronunda Sp1 transkripsiyon faktör bağlanma bölgesinde G>T transversiyonu (rs1800012) polimorfizmi bulunmaktadır. Transkripsiyon faktörlerinin bağlanma yerlerindeki bu değişim COL1A1'in aşırı sentezlenmesine neden olmakta ve zayıf tip 1 kollajen homotrimeri oluşmaktadır. T alelinin Sp-1 bağlanmasını fonksiyonel olarak arttırdığı yapılan çalışmalar ile belirtilmiştir (Mann ve ark., 2001).

Sp1 bağlanma bölgesi polimorfizminin, osteoporotik kırıklar, osteoartrit, miyokard enfarktüsü, lumbal disk hernisi gibi çeşitli çoklu ve bütünlük bozukluklarla ilişkili olduğu belirtilmektedir.

358 hasta (233 çapraz bağ kopması ve 126 omuz dislokasyonu) ve 325 kontrolle yapılan bir olgu – kontrol araştırmasında COL1A1 TT genotipli bireylerde GG genotipli bireylere kıyasla daha az çapraz bağ kopması ve omuz dislokasyonu görüldüğünü ve Sp1 polimorfizminin çapraz bağ yırtığı ve omuz çıkıklarında artmış risk ile ilişkili olduğunu belirtilmiştir ((Khoschnau ve ark., 2008).

Başka bir çalışmada COL1A1 Sp1 polimorfizmi ile çapraz bağ yırtığı arasındaki ilişki araştırılmış, vaka grubunda COL1A1 Sp1 TT polimorfizmini sedanter gruba kıyasla düşük oranda bulunmuştur (Posthumus ve ark., 2009a). Diğer bir öncü çalışmada Kafkas popülasyonundan aşıl tendon kopması (n = 41) ve kronik aşıl tendinopati (n = 83) sorunu yaşayan bireyler ve 126 kontrol grubu üzerinde Sp1 bağlanma polimorfizmini incelemişler, allelik veya genotip frekanslarında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Sonuç olarak, bu çalışma COL1A1 Sp1 bağlayıcı bölge polimorfizmi incelenen popülasyonda Aşıl tendinopati veya Aşıl tendonu kopması ile TT genotipi arasında herhangi bir ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır (Posthumus ve ark. 2009b).

Kollajen tip 5a1 geni (COL5A1)

Tip-V kollejenler 3 alfa1(V) ipliklerinden veya 2 alfa1(V) ve 1 alfa2(V) zincirlerinden oluşan trimerik yapıli protein yapılarıdır. Kollejen yapıları iplik benzeri pro-kollejen zincirlerin bir araya gelmesi ile oluşur, hücrelerarası boşlukta enzimler tarafından modifiye edilerek olgun kollejen yapılarını oluştururlar. Tip-V kollejenler Tip-1 kollejenlerin enine büyümesine destek olur ve Tip V kollajenin tip I ve tip III kollajenler ile etkileşerek kollajen fibrilogenезinin düzenlenmesinde rol oynar (Birk ve ark., 2001). Tip-V kollajenin alfa1 zinciri COL5A1 geni tarafından sentez edilmektedir.

COL5A1 geni, 9q34'da lokalizedir ve aşıl tendon yaralanmalarıyla ilişkili olduğu bildirilen ilk kollajen genlerden biri olarak bilinmektedir. COL5A1 geninin 3' translyasyona uğramayan bölgesinde (3-UTR), BstUI ve DpnII olarak adlandırılan 2 farklı polimorfizm gen metabolizması açısından oldukça önemlidir (Mokone ve ark. 2006).

COL5A1 BstUI polimorfizminin önemi, ön çapraz bağı ile aşıl ve kuadriseps tendon yaralanmaları arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar sonucunda belirtilmiştir. Ironman triatloncularda yapılan bir çalışmada, COL5A1 BstUI TT genotipli bireylerin dayanıklılık performansının diğer genotiplilere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Posthumus ve ark., 2011). Mokone ve ark. (2006) BstUI polimorfizmi ile aşıl tendon yaralanması arasındaki ilişkiyi 11 aşıl tendon patolojisi gösteren birey ve 129 kontrol grubu ile karşılaştırmış, polimorfizmin A2 alleli taşıyanların patolojiye karşı daha dirençli olduğunu belirtmişlerdir.

Posthumus ve ark (2009a), COL5A1 BstUI ve DpnII polimorfizmleri ve ön çapraz bağ yırtığı olan 129 vaka ile 216 sağlıklı bireyi karşılaştırmış, BstUI polimorfizmi ile ilişki saptanmış ancak DpnII polimorfizmi ile ilgili herhangi bir ilişki bulunmamıştır.

September ve ark. (2009) aşıl tendinopatili Avusturalyalı ve Güney Afrikalı bireyler ve kontroller ile yapmış oldukları çalışmalarında, tendinopatili bireylerde BstUI CC genotipinde anlamlı azalma olduğunu, Güney Afrikalı bireylerde ise ayrıca CT genotipinde anlamlı artış olduğunu belirtmişlerdir.

Kollajenler atletik performansın yanı sıra kasların toparlanma süreçleri ile de ilişkilidir. *COL5A1* ve tenascin-C (TNC) genlerindeki GT dinükleotid tekrarları fiziksel açıdan sürekli aktif bireylerde aşıl tendon yaralanmaları ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. 12 ve 14 GT tekrarı içeren varyantların aşıl tendon sorunlarıyla yüksek derecede ilişkili, 13 ve 17 tekrarlı allellerin ise aynı derecede ilişkili olmadığı belirtilmiştir (Mokone ve ark, 2006).

COL5A1 polimorfizmlerinin, eklem hipermobilitesi ile karakterize klasik Ehlers Danlos Sendromuna (EDS) yatkınlık sağladığı bildirilmiştir (Malfait ve ark. 2010). Ayrıca, *COL5A1*'in benin eklem hipermobilitate sendromu (BJHS) ile ilişkili olduğu da öne sürölmektedir (Grahame, 2009).

COL5A1 rs12722 polimorfizminin CC genotipli bireylerinde, CT veya TT genotiplerine göre maksimum diz ekstansör tendon uzamasında ve gerginliklerinde ölçüm değerlerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Kubo ve ark., 2013). Yapılan bu çalışma, çevresel faktörlerden ziyade, gen varyantlarının harekete etki seviyesinin dokular arasında farklılık gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

Ayrıca, bu dayanıklılık koşucuları hem yarışın bitiş sürelerine hem de SR ROM önlemlerine dayalı olarak hızlı ve esnek olmayan, hızlı ve esnek, yavaş ve esnek olmayan, yavaş ve esnek olarak gruplara ayrıldığında, *COL5A1* rs12722 T alleleline sahip koşucular aşırı – hızlı ve esnek olmayan grupta temsil edilmiştir (Brown ve ark., 2011a).

Egzersizle ilişkili kas krampları (EAMC) riskini modöle etmek için hareket aralığının yanı sıra egzersiz yoğunluğunun veya süresinin uzatılması da önerilmektedir. Yapılan bir araştırmada *COL5A1* rs12722 ile EAMC risk ilişkisi araştırılmış, rs12722 TT genotipinin, kas krampları ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (O'Connell ve ark, 2013).

Kollajen tip XII alfa I geni (COL12A1)

Son yapılan araştırmalarda aşıl tendon problemleri ve ön çapraz bağ yırtılması arasındaki ilişkiyi *COL5A1* ve *COL1A1* genlerinin yanı sıra benzer biyolojik süreçlerde yer alan *COL12A1* ve *COL14A1* genlerinin de önemi vurgulanmıştır.

Tip XII kollajen, kollajen I fibrilleri ile çevreleyen matris arasındaki etkileşimi değiştirdiği düşünölen 3 α 1 (XII) zincirlerinden oluşan bir homotrimerdir. Tip XII kollajen, fibriler olmayan kollajenlerin bir ailesine aittir ve fibrillerin yüzeyi ile ilişkilidir. Alternatif olarak, farklı izoformları kodlayan transkript varyantları tanımlanmıştır. Tip XII kollajen, *COL12A1* ile kodlanır ve bu gen 6q12-q13'te lokalizedir. Tip V kollajen ile benzerlik göstermektedir (Gordon ve ark., 1987).

September ve ark. (2008), aşil tendon yaralanmaları ile iki *COL12A1* bölgesini, rs970547 (A>G transisyonu) ve rs240736 (T>C transisyonu), kontrol grubu ile karşılaştırmış ve ilgili polimorfizmlerin çalışma yapılan kohortta anlamlı bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir.

Posthumus ve ark. (2010), ön çapraz bağ yırtığı (142 kişi) ile sağlıklı kontrolleri karşılaştırdıkları çalışmalarında *COL12A1*'in rs240736 ve rs970547 polimorfizmlerini analiz etmiş ve rs240736 polimorfizmindeki AA genotipinin ön çapraz bağ yaralanması olan kadın katılımcılarda 2.4 kat yırtık riskini arttırdığını, erkeklerde ise herhangi bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca rs970547 polimorfizminin ise her iki cinsiyette yaralanmak ile ilişkili olmadığını belirtmişlerdir.

Kollajen tipi XIV alfa I geni (COL14A1)

COL14A1 geni aşil tendon yaralanmaları için belirlenen aday genlerden biridir. Fibriler kollajenlerden farklı olarak, tip XIV kollajen, kollajen fibril yüzeyiyle ilişkilidir. Tip XIV kollajen, $\alpha 1$ (XIV) zincirlerinden oluşan homotrimerik bir moleküldür. *COL14A1* geni tarafından kodlanır ve 8q23'te lokalizedir (Dublet, 1991).

Kronik aşil tendinopati ve akut aşil tendon yırtığı olan toplam 137 birey ile 133 kontrolün karşılaştırıldığı bir çalışmada *COL14A1* rs4870723 ve rs1563392 polimorfizmleri analiz edilmiş, ancak hem vaka hem de kontrol grubundaki bireyler arasında herhangi bir farklılık bulunmamıştır (September, 2008).

Tenascin-C geni (TNC)

Bazı araştırmacılar, ABO kan grubunun aşil tendon problemleri ile ilişkili olduğunu iddia etmiş, buna ek olarak kan grubu O olan kişilerin tendon yaralanmalarına daha yatkın olduklarını belirtmişlerdir (Kujala ve ark., 1992). Bu bilgiler ışığında *TNC* genini *ABO* ve *COL5A1* genlerinin kromozomal lokalizasyonuna yakın olan 9. kromozomda 9q34 bölgesine yakın bir lokasyondadır (Rocchi ve ark., 1991). Tenascin-C (*TNC*) tarafından kodlanan ekstrasellüler matriks glikoproteini olan tenascin-C, tendonlar da dahil olmak üzere çeşitli dokularda eksprese edilir. Tenascin-C, hücre dışı matriksin ve hücre reseptörlerinin bağlayarak hücre-matriks etkileşimlerinin düzenlenmesinde kilit görev aldığı belirtilmektedir (Jones ve ark., 2000). Normal yetişkinlerin tendonlarında, miyotendinöz ve osteotendinöz bağlantılar yani yüksek düzeyde mekanik kuvveti ileten bölgelerde daha yüksek oranda bulunur. *TNC* geni intron 17 içerisinde bir guanin timin (GT) dinükleotid tekrar polimorfizmini (farklı bireylerde değişen uzunluklarda tekrarlanan 2-baz çift diziden oluşan tekrar dizileri) içerir (Mokone ve ark., 2005).

Mokone ve ark. (2005), *TNC* geninin GT dinükleotid tekrar polimorfizminin aşil tendon yaralanmasıyla ilişkisini 72 kronik aşil tendinopati ve 42 akut aşil tendon yaralanmalı birey ile kontrol grubunu karşılaştırarak analiz etmişlerdir. Araştırmacılar semptomatik grup ile kontrol grubu arasında anlamlı farklar bulunduğunu belirtmiştir. *Tenascin-C* geni içindeki guanin-timin

dinükleotid tekrar polimorfizmi, aşıl tendon hasarı ile ilişkili olduğu, 12 ve 14 GT tekrarlarını içeren allellerin, tendon yaralanması olan kişilerde anlamlı derecede yüksek olduğu, ancak 13 ve 17 tekrar içeren allellerin ise daha az saptandığı araştırmacılarca belirtilmiştir.

Matrix metalopeptidaz 3 geni (MMP3)

Hücre dışı matris proteinlerini kodlayan genlerin yanı sıra, adaptasyon, iyileştirme ve yeniden şekillendirme gibi tendon ve biyolojik iletişim moleküllerin süreçlerini düzenleyen genlerin de yaralanmalarla ilişkisi olduğu bilinmektedir.

Tendinopati etyolojisinde matriks metalloproteinaz proteinlerinin (MMP) rollerini araştıran Raleigh ve ark (2009), MMP'lerin, hücreler arası matriks (ECM) dengesinin korunmasında düzenleyici rolü olduğunu bildirmişlerdir. MMP'ların hem ECM hem de ECM de bulunmayan moleküllerin geniş bir spektrumunu katalize edebilen 20 farklı endopeptidazdan olduğu bilinmektedir. Bu aileye bağlı olan MMP3, tip II, IV, V, IX, X kolajenler, laminin, fibronektin, proteoglikan, dekorin gibi çoklu substratları katalitik olarak parçalayabildiği bilinmektedir.

MMP3 geni, diğer beş MMP geni (*MMP-7* ve *MMP-10, 11, 12, 13*) ile birlikte kümelenmiş olarak 11q22.3'te bulunur. *MMP-3*'ün promotor bölgesinin – 1171 bölgesinde Adenin nükleotidinin beş (5A) veya altı (6A) defa tekrar etmesi ile karakterize bir polimorfizm içermektedir. *MMP3* geninin ekspresyonunun 5A/6A promotör polimorfizmi ile büyük ölçüde değişebileceği ve bu varyantın bir takım patolojik durumlarla ilişkili olduğu da gösterilmiştir (Birkedal-Hansen ve ark., 1993).

Raleigh ve ark. (2009), *MMP3* genindeki varyantlarla aşıl tendinopati veya aşıl tendon yaralanması arasındaki ilişkiyi araştırmak amacı ile aşıl tendon yaralanmalı (75 kronik aşıl tendinopati ve 39 kısmi veya tam aşıl rüptürü dâhil) bireyler ile kontrolleri, *MMP3* 5A/6A polimorfizmi açısından karşılaştırmış, ancak *MMP3* polimorfizmi ile aşıl tendon sorunları arasında herhangi bir ilişki bulamadıklarını bildirmişlerdir. Ancak *MMP3* rs679620 ve *COL5A1* rs12722'in birbiri üzerine etki edebileceğini bu nedenle de iki bölgenin beraber değerlendirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir.

Malila ve ark. (2011) *MMP-3* 5A/6A polimorfizmi ile ön çapraz bağ (ÖÇB) yırtılması arasındaki ilişki için ÖÇB yırtığı olan 86 bireyle ligament veya tendon hasar öyküsü olmayan 100 sağlıklı kontrolü karşılaştırmış, ÖÇB yırtığı olan bireylerde 5A/5A ve 5A/6A genotiplerinin ve 5A allel frekansların, kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Sonuçları ışığında, araştırmacılar ÖÇB yırtığı için *MMP3* 5A/6A polimorfizminin önemli bir biyobelirteç olabileceğini vurgusunu yapmıştır.

Dönüşen büyüme faktörü beta I geni (TGFB1)

Posthumus ve ark (2009), aşıl tendon patolojisine neden olabilecek aday genlerden birinde *TGFB1* rs1800469 polimorfizmi olduğunu belirtmiştir. Araştırmacılar, Avustralya ve Güney Afrikalı iki grup

ile sağlıklı kontrolleri içeren kohort çalışmasında, çeşitli büyüme/ farklılaşma faktörlerini (GDFs) içeren TGF-B süper ailesinin, dokularda (tendon da dahil) büyüme ve homeostatisde önemli bir rol oynadığını bildirilmiştir. Bu ailenin iki üyesi olan *TGF-B1* (TGFb'nin bir izoformu) ve *GDF-5*'in, deneysel olarak yaralanmış hayvan aşıl tendonunda gen aktarımı sonrasında mekanik gücü artırdığı gösterilmiştir. *TGF-B1*, çeşitli uyarılara (mekanik yükleme dahil) yanıt olarak serbest bırakıldığı ve hücre çoğalması, göç ve hücre dışı matris sentezini artırdığı bilinmektedir. *TGF-B1* kromozom 19q13 üzerinde bulunmaktadır. *TGF-B1* geninin promotor bölgesinde fonksiyonel bir polimorfizm (rs1800469) içerdiği bildirilmiştir (Posthumus ve ark., 2009).

Posthumus ve ark. (2010), Avustralı ve Güney Afrikalı iki grup belirleyip, grupların kendi içinde kontrol gruplarını oluşturdukları bir araştırmada, aşıl tendon patolojisi tanısı konan hastalar ile kontrol grupları karşılaştırdığı, *TGFB1* rs1800469 varyantının genotipi ve allel frekansı, aşıl tendon patolojisi ve Güney Afrika ve Avustralya kohort çalışmasında, kontrol grupları arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Yazarlar anlamlı olmasa da, genotip dağılımlarında, *TGFB1* rs1800469 polimorfizminin aşıl tendon patolojisinde, özellikle de Avrupa kökenli bireylerde yaralanmaya yatkınlık faktörü olabileceğini bildirmişlerdir.

Büyüme / farklılaşma faktörü-5 geni (GDF-5)

Tendonlarda *GDF-5*'in faktörünün etkisinin büyük olduğu bildirilmektedir. *GDF-5* geninin ve ürünü olan proteinin kemik, kıkırdak, çeşitli kas-iskelet yumuşak dokularının ve tendonların bakım, geliştirme ve onarımına katkı sağladığı bilinmektedir (Eliasson ve ark., 2008).

GDF-5 geni, 20q11'da lokalizedir. *GDF5* genindeki mutasyonların bir takım kalıtsal gelişimsel bozukluklara neden olduğu bilinmektedir. *GDF5* geninin, osteoartrit ve konjenital kalça displazisi gibi çoklu etken bozukluklarıyla ilişkili olan fonksiyonel bir polimorfizmin (rs143383; T>C) olduğu ifade edilmektedir. *GDF5* rs143383'ün T alleli, yumuşak dokuda *GDF5* geninin ekspresyonunda azalma ile ilişkilendirilmiştir (Dai ve ark., 2008).

GDF5'in tendonlardaki rolünü daha ayrıntılı olarak araştırmak için Posthumus ve ark. (2010) Avustralya ve Güney Afrika'da bir vaka kontrolü kohort çalışmada *GDF5* geninin fonksiyonel polimorfizmlerinin rs14338'in aşıl tendon patolojisi ile ilişkili araştırmak için Avustralyalı vaka ve kontroller karşılaştırılmış, her iki grup arasında farklar bulunduğunu bildirmişlerdir. Güney Afrika kohortunda ise genotip frekansları arasında farklılık bulunmadığını bildirilmiştir.

SONUÇ

Sonuç olarak moleküler biyoloji ve genetik alanında ki teknolojik gelişmeler, bizlere anatomik yapının detayları hakkında önemli bilgiler sunarak atletik performans açısından ilişki kurmamıza olanak sağlamaktadır. Tendon yapımızdaki farklılıkların sakatlıklardaki rollerinin anlaşılması ile darbeye bağlı olmayan yaralanma profillerinin belirlenmesine, bireye özgü antrenman

modellerinin şekillenmesinde, tedavi sürecine karar vermede ve belki de yeni tedavi ve koruyucu yöntemler geliştirmede önemli bilgiler sağlayacaktır. Bu konu ile ilgili yapılacak çalışmalarda *COL1A1*, *COL5A*, *MMP3*, *GDF5* gibi genler üzerindeki polimorfizmler spor bilimciler için önem taşıyacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Arya, S., Kulig, K.** (2010). Tendinopathy alters mechanical and material properties of the Achilles tendon. *J Appl Physiol.*, 108,670-675.
- Birk, D.E.** (2001). Type V collagen: heterotypic type I/V collagen interactions in the regulation of fibril assembly. *Micron*, 32 (3), 223–237.
- Birkedal-Hansen, H., Moore, W.G., Bodden, M.K., Windsor, L.J.** (1993). Matrix metalloproteinases: a review. *Crit Rev Oral Biol Medicine*,4,197-250.
- Brown, J.C., Miller, C.J., Posthumus, M., Schwellnus, M.P., Collins, M.** (2011a). The COL5A1 Gene, Ultra-Marathon Running Performance, and Range of Motion. *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 6(4), 485–496.
- Brown, J.C., Miller, C.J., Schwellnus, M.P., Collins, M.** (2011b).Range of motion measurements diverge with increasing age for COL5A1 genotypes. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 21(6), e266–e272.
- Collins, M., Posthumus, M.** (2011).Type V collagen genotype and exercise-related phenotype relationships: a novel hypothesis. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 39 (4), 191–198.
- Collins, M., Mokone, G.G., September, A.V., Van der, Merwe L., Schwellnus, M.P.**(2009).The COL5A1 genotype is associated with range of motion measurements. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 19 (6), 803–810.
- Cook, J.L., Purdam, C.R.** (2009). Is tendon pathology a continuum? A pathology model to explain the clinical presentation of load-induced tendinopathy. *Br J Sports Medicine*, 43,409-416.
- Dai, J., Shi, D., Zhu, P., Qin, J., Ni, H., Xu, Y., Yao, C., Zhu, L., Zhu, H., Zhao, B., Wei, J., Liu, B., Ikegawa, S., Jiang, Q., Ding, Y.** (2008).Association of a single nucleotide polymorphism in growth differentiate factor 5 with congenital dysplasia of the hip: a case-control study. *Arthritis Res Ther*, 10(5),R126.
- Dublet, B., Van der Rest, M.** (1991). Type XIV collagen, a new homotrimeric molecule extracted from fetal bovine skin and tendon, with a triple helical disulfide-bonded domain homologous to type IX and type XII collagens. *J Biol Chem*,266, 6853-6858.
- Eliasson, P., Fahlgren, A., Aspenberg, P.** (2008). Mechanical load and BMP signaling during tendon repair: a role for follistatin? *Clin Orthop Relat Resarch*, 466,1592-1597.
- Eroğlu, O., Zileli, R.** (2015). Genetik Faktörlerin Sportif Performansa Etkisi. *Uluslararası Spor, Egzersiz ve Antrenman Bilimi Dergisi*, 1(1), 63-76.
- Grahame, R.** (2009).Joint hypermobility syndrome pain. *Current Pain and Headache Reports*,13 (6), 427–433.
- Gordon, M.K, Gerecke, D.R, Olsen, B.R.**(1987). Type XII collagen: distinct extracellular matrix component discovered by cDNA cloning. *Proc Natl Acad Sci USA*, 84(17),6040-6044.
- Hoffmann, A., Gross, G.** (2007). Tendon and ligament engineering in the adult organism: mesenchymal stem cells and gene-therapeutic approaches. *Int Orthop*, 31, 791-797.
- Jones FS, Jones PL.**(2008). The tenascin family of ECM glycoproteins: structure, function, and regulation during embryonic development and tissue remodeling. *Dev Dyn*, 218,235-259.

- Khoschnau, S., Melhus, H., Jacobson, A., Rahme, H., Bengtsson, H., Ribom, E., Grundberg, E., Mallmin, H., Michaelsson, K.** (2008). Type I collagen alpha1 Sp1 polymorphism and the risk of cruciate ligament ruptures or shoulder dislocations. *Am J Sports Medicine*, 36 (12), 2432–2436.
- Kubo, K., Yata, H., Tsunoda, N.** (2013). Effect of gene polymorphisms on the mechanical properties of human tendon structures. *Springer Plus*, 2 (1), 343.
- Kujala, U.M., Jarvinen, M., Natri, A., Lehto, M., Nelimarkka, O., et al.** (1992). ABO blood groups and musculoskeletal injuries. *Injury*, 23, 131-133.
- Lodish, H., Berk, A., Zipursky, S.L., Matsudaira, P., Baltimore, D., Darnell, J.** (2000). *Molecular Cell Biology*, 4th ed. New York, NY, WH Freeman and Company.
- Longo, U.G., Fazio, V., Poeta, M.L., Rabitti, C., Franceschi, F., Maffulli, N., Denaro, V.** (2010). Bilateral consecutive rupture of the quadriceps tendon in a man with BstUI polymorphism of the COL5A1 gene. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 18, 514-518.
- Maffulli, N., Reaper, J.A., Waterston, S.W., Ahya, T.** (2000). ABO blood groups and achilles tendon rupture in the Grampian Region of Scotland. *Clin J Sport Medicine*, 10, 269-271.
- Malila, S., Yuktanandana, P., Saowaprut, S., Jiamjarasrangi, W., Honsawek, S.** (2011) Association between matrix metalloproteinase – 3 polymorphism and anterior cruciate ligament ruptures. *Genet Mol Res*, 10(4), 4158-4165.
- Malfait, F., Wenstrup, R.J., De, P.A.** (2010). Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome, classic type. *Genetic Medicine*, 12 (10), 597–605.
- Maffulli, N., Reaper, J.A., Waterston, S.W., Ahya, T.** (2000). ABO blood groups and achilles tendon rupture in the Grampian Region of Scotland. *Clin J Sport Medicine*, 10, 269-271.
- Mann, V., Hobson, E.E., Li, B., Stewart, T.L., Grant, S.F., Robins, S.P., Aspden, R.M., Ralston, S.H.** (2001). A COL1A1 Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. *J. Clin Invest*, 107 (7), 899–907.
- Mokone, G.G., Gajjar, M., September, A.V., Schweltnus, M.P., Greenberg, J, Noakes TD, Collins M.** (2005). The guanine-thymine dinucleotide repeat polymorphism within the tenascin-C gene is associated with Achilles tendon injuries. *Am J Sports Medicine*, 33, 1016-1021.
- Mokone, G.G., Schweltnus, M.P., Noakes, T.D., Collins, M.** (2006). The COL5A1 gene and Achilles tendon pathology. *Scand J Med Sci Sports*, 16(1), 19-26.
- Myllyharju, J., Kivirikko, K.I.** (2004). Collagens, modifying enzymes and their mutations in humans, flies and worms. *Trends Genetic*, 20, 33-43.
- O’Connell, K., Posthumus, M., Schweltnus, M.P., Collins, M.** (2013). Collagen genes and exercise-associated muscle cramping. *Clin J Sport Medicine*, 23 (1), 64–69.
- Posthumus, M., September, A. V, O’Cuinneagain, D, van der Merwe, W., Schweltnus, M.P, Collins, M.** (2009). The COL5A1 gene is associated with increased risk of anterior cruciate ligament ruptures in female participants. *Am J Sports Medicine*, 37, 2234-2240.
- Posthumus, M, September, A.V., Keegan, M, O’Cuinneagain, D., Van der Merwe, W., Schweltnus, M.P., Collins, M.** (2009a). Genetic risk factors for anterior cruciate ligament ruptures: COL1A1 gene variant. *Br J Sports Medicine*, 43, 352-356.
- Posthumus, M., September, A.V., Schweltnus, M.P., Collins, M.** (2009b). Investigation of the Sp1-binding site polymorphism within the COL1A1 gene in participants with Achilles tendon injuries and controls. *J. Sci. Med. Sport*, 12 (1), 184–189.
- Posthumus M., Schweltnus M.P., Collins M.** (2011). The COL5A1 gene: a novel marker of endurance running performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 43 (4), 584–589.

- Posthumus M, Collins M, Cook J, Handley CJ, Ribbans WJ.**(2010). Components of the transforming growth factor-beta family and the pathogenesis of human Achilles tendon pathology – a genetic association study. *Rheumatology (Oxford)* 49,2090-2097.
- Posthumus M, September AV, O’Cuinneagain D, van der Merwe W, Schwellnus MP, Collins M.** (2010). The association between the COL12A1 gene and anterior cruciate ligament ruptures. *Br J Sports Medicine*, 44,1160-1165.
- Raleigh, S.M., van der Merwe, L., Ribbans, W.J., Smith, R.K., Schwellnus, M.P., Collins, M.** (2009). Variants within the MMP3 gene are associated with Achilles tendinopathy: possible interaction with the COL5A1 gene. *Br J Sports Med*, 43,514-520.
- Rees, J.D, Wilson, A.M., Wolman, R.L.**(2006). Current concepts in the management of tendon disorders,*Rheumatology*, 45,508-521.
- Ricard-Blum, S., Ruggiero, F.**(2005). The collagen superfamily: from the extracellular matrix to the cell membrane. *Pathol Biol*, 53(7), 430-442.
- Rocchi, M., Archidiacono, N., Romeo, G., Saginati, M., Zardi, L.** (1991). Assignment of the gene for human tenascin to the region q32-q34 of chromosome 9. *Human Genetic*, 86,621-623.
- September, A.V., Cook, J., Handley, C.J, van der Merwe, L., Schwellnus, M.P., Collins M.** (2009). Variants within the COL5A1 gene are associated with Achilles tendinopathy in two populations. *Br J Sports Medicine*, 43,357-365.
- September AV, Posthumus M, van der Merwe L, Schwellnus M, Noakes TD, Collins M.** (2008). The COL12A1 and COL14A1 genes and Achilles tendon injuries. *Int J Sports Medicine*, 29,257-263.