

Research Article / Araştırma Makalesi

Collagen type 1 gene (COL1A1) rs1800012 polymorphism in long and short distance runners

Uzun ve kısa mesafe koşucularında kollajen tip 1 gen (COL1A1) rs1800012 polimorfizmi

Celal Bulğay¹ , Canan Sercan Doğan² , Ebru Çetin¹ , Tolga Polat² , Başak Funda Eken³ , Orkun Akkoç⁴ , Işık Bayraktar⁵ ,
Korkut Ulucan³ 

¹Faculty of Sport Sciences, Gazi University, Ankara, Turkey

²Laboratory of Medical Genetics and Molecular Diagnosis, Üsküdar University, İstanbul, Turkey

³Department of Medical Biology and Genetics, Faculty of Dentistry, Marmara University, İstanbul, Turkey

⁴Department of Movement and Training, Cerrahpaşa Faculty of Sport Sciences, İstanbul University, İstanbul, Turkey

⁵Faculty of Sport Sciences, Alanya Alaaddin Keykubat University, Antalya, Turkey

ABSTRACT

Objective: Understanding the genetic nature of injuries in athletes may be conceived as an important step in the prevention and rehabilitation process of the injuries. The aim of this study is to analyze the rs1800012 genotype and allele distribution of the collagen type I alpha 1 gene (COL1A1), which is effective in non-contact injuries of long distance and short distance runners.

Material and Methods: A total of 94 participants, including 19 long distance runners, 25 short distance runners and 50 sedentary individuals were enrolled in the study. Genomic DNA was isolated from oral epithelial cells using the Invitrogen DNA isolation kit (Invitrogen, USA) according to the manufacturers' protocol. Genotyping was performed with real-time PCR.

Results: There were no statistically significant differences between long distance-short distance ($p=0.870$), short distance-sedentary individuals ($p=0.510$) and long distance-sedentary individuals ($p=0.201$) group variables in terms of genotype. Similarly, when the same groups were compared in terms of allelic distribution (respective p values 0.680, 0.337 and 0.201), there were no statistically significant differences.

Conclusion: In the study, it was found that GG genotype and G allele were higher for rs1800012 polymorphism than the other genotypes. Therefore, both athletes and sedentary individuals are considered to be less at risk of non-impact injury predisposition.

Keywords: Injury risk, runners, COL1A1, polymorphism, sport genetics

ÖZ

Amaç: Sporcularda yaralanmaların genetik mimarisini anlamak, pek çok yaralanmanın önlenmesine veya rehabilitasyon sürecine önemli katkılar sağlayabilir. Bu çalışmanın amacı, uzun mesafe ve kısa mesafe koşucularının darbeye bağlı olmayan yaralanmalarda etkili olan kollajen tip 1 alfa 1 geninin (COL1A1) rs1800012 genotip ve allel dağılımını analiz etmektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 19 uzun mesafe koşucusu, 25 kısa mesafe koşucusu ve 50 sedanter birey olmak üzere toplam 94 katılımcı dâhil edildi. Genomik DNA, kullanıcı protokolüne göre Invitrogen DNA izolasyon kiti (Invitrogen, ABD) kullanılarak oral epitel hücrelerden izole edildi. Genotipleme işlemi gerçek zamanlı PZR metodu ile gerçekleştirildi.

Bulgular: Gruplar arası karşılaştırmalarda uzun mesafe-kısa mesafe ($p=0.870$), kısa mesafe-sedanter ($p=0.510$) ve uzun mesafe-sedanter ($p=0.201$) gruplarında genotip bakımından istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık saptanmadı. Gruplar arası allelik dağılım açısından yapılan değerlendirilmede de (p değerleri aynı sırayla 0.680, 0.337 ve 0.201) benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p<0.05$).

Sonuç: Tüm gruplarda rs1800012 polimorfizmi için GG genotip ve G allelinin diğer genotiplere göre daha yüksek değerlere sahip olduğu saptandı, ancak bu yükseklik istatistiksel açıdan herhangi bir anlamlı bir fark ortaya çıkarmadı. Literatür bilgileri de dikkate alındığında bu bağlamda hem sporcularda hem de sedanter bireylerde darbeye bağlı olmayan yaralanma yatkınlığının daha az riskli olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Yaralanma riski, koşucular, COL1A1, polimorfizm, spor genetiği

GİRİŞ

Spor ve egzersizin uzun vadeli sağlıklı yararları olduğu gibi egzersize bağlı yaralanma riski de bulunmaktadır (1). Özellikle koşucuların yaklaşık %50'sinin her yıl birden fazla spor yaralanması geçirdiği bilinmektedir (2,3). Sporcularda yaralanmanın hem genetik hem de çevresel faktörlerden

etkilenen karmaşık ve çok faktörlü bir durum olduğu bilinmektedir (4,5). Son yıllarda sportif performans ve yaralanma özellikleri ile ilişkili olarak 200'den fazla polimorfizm tanımlanmıştır. Bu polimorfizmlerin yirmiden fazlası elit sporcularda performans ve yaralanma ile ilişkilendirilmiştir

Received / Geliş: 11.06.2020 · Accepted / Kabul: 13.07.2020 · Published / Yayın Tarihi: 10.11.2020

Correspondence / Yazışma: Korkut Ulucan · Marmara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Turkey · korkutulucan@hotmail.com

Cite this article as: Bulğay C, Doğan CS, Çetin E, Polat T, Eken BF, Akkoç O, et al. Collagen type 1 gene (COL1A1) rs1800012 polymorphism in long and short distance runners. *Turk J Sports Med.* 2021;56(1):28-32.; <http://dx.doi.org/10.47447/tjism.0469>

tır (6). Sporcularda yaralanma ve genetik ilişkisi günümüzde oldukça yeni bir bilimsel araştırma alanı olarak dikkat çekmektedir. Ancak bu alan çok faktörlü ve oldukça detay içeren bir alan olması nedeniyle son derece hassas bir yaklaşım gerektirmektedir.

Sporcular uzun yıllar düzenli ve artan yüklenmeli antrenmanlara maruz kalmaktadır (7). Artan şiddetteki antrenmanların temel amacı koşucunun yarışmada en iyi performansı gösterebilmesidir. Antrenman programlarında yüklenmelerin istenen gelişimi sağlayabilmesi için yüklenme sıklığı ve yüklenme süresi gibi bazı temel yüklenme dinamiklerinin ihmal edilmemesi gerekmektedir (8). Bu dinamikler göz ardı edildiğinde yaralanma riskleri ortaya çıkabilmektedir (9). Antrenman protokollerine bağlı risklerin yanı sıra yaralanmalarda etkili olduğu düşünülen kollajen; ekstrasellüler matriks ve bağ dokuda yer alan, üçlü sarmal yapıda çözünmez fibröz bir proteindir. Kollajenleri oluşturan a zincirlerinin farklılıklarına göre günümüzde en az 27 kollajen tipi raporlanmıştır. İnsan vücudundaki kollajenin %80-90'ını tip I, II ve III kollajenler oluşturur. Tip 1 kollajen vücutta en çok bulunan protein olup; fibroblastlar, osteoklastlar ve odontoblast tarafından sentezlenir. Tip 1 kollajen 2:1 oranında kollajen 1a1 ve kollajen 1a2 polipeptitlerinden oluşur. Bu polipeptitler ise *COL1A1* ve *COL1A2* genleriyle kodlanır. *COL1A1* geni 17q21.33 insan kromozomu üzerinde yer alır. (10).

COL1A1 geni içindeki çeşitli polimorfizmler arasında en sık incelenen +1245/T bölgesinde yar alan rs1800012 polimorfizmidir. Bu fonksiyonel polimorfizm 1996'da tanımlanmıştır (11). Daha sonrasında hem sedanterlerde hem de sporcularda yaralanma ile ilişkili olup olmadığını detaylandıran bazı çalışmalar yapılmıştır. örneğin, *COL1A1* rs1800012 polimorfizminin aşıl tendon yırtılması, öçB yırtılması ve omuz dislokasyonu gibi yumuşak doku yaralanmaları ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca TT genotipinin akut yumuşak doku yırtılmalarına karşı koruyucu olabileceğini bildirilmiştir (12). Başka bir çalışmada *COL1A1* rs1800012 polimorfizmi ile öçB yırtığı arasındaki ilişki araştırılmış, öçB yırtılmasına sahip grubun rs1800012 TT genotipinin sedanter gruba kıyasla daha düşük oranda olduğu saptanmıştır (13). Khoschnau vd. (14), öçB yırtılması ve omuz dislokasyonu hasta grup ile kontrol grubu üzerinde yaptıkları bir olgu-kontrol çalışmasında, rs1800012 TT genotipine sahip bireylerde GG genotipli bireylere kıyasla daha az yaralanma olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca rs1800012 polimorfizminin öçB yırtılması ve omuz çıkıklarıyla ilişkili olduğunu saptamışlardır.

Wang vd. (15) bir meta analiz çalışmasında, *COL1A1* rs1800012 polimorfizminin sporla ilişkili öçB, tendon ve ligament yaralanma riskinin azalması ile ilişkili olabileceğini

bildirmişlerdir. Ek olarak, nadir görülen TT genotip taşıyıcıların yaralanmalara karşı koruyucu etkide olduğunu belirtmişlerdir. rs1800012 TT genotipinin öçB yaralanmasına karşı koruyucu etkisi olduğunu bildiren bir çalışma da Gibbon vd. (16) tarafından gerçekleştirilmiştir. Profesyonel futbolcularda *COL1A1* rs1107946 ve *COL1A1* rs1800012 polimorfizmleri incelendiğinde, *COL1A1* G-T haplotipine sahip futbolcuların öçB yaralanma risklerinin düşük olduğu saptanmıştır. Ek olarak, öçB yaralanma grubunda TT genotip frekansı düşük oranda bulunmuştur (17).

Bu araştırmalardan farklı sonuçların elde edildiği birkaç çalışma da vardır. Polonyalı kayakçıların rs1800012 polimorfizmleri ile öçB yırtığı arasındaki ilişki incelendiğinde, öçB yaralanma riski G allel taşıyıcıların T allel taşıyıcılarına kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır (18). Kafkas popülasyonunda aşıl tendon yırtılması ve kronik aşıl tendinopati sorunu yaşayan bireyler ve kontrol grubu üzerinde rs1800012 polimorfizmi incelenmiş, aşıl tendinopati veya aşıl tendonu yırtılması ile TT genotipi arasında herhangi bir ilişki olmadığı belirlenmiştir (19). Türk popülasyonunda tenisçilerle yapılan bir çalışmada da rs1800012 polimorfizmi ile tenisçi dirseği yaralanmaları arasında bir ilişki olmadığı belirtilmiştir (20).

Yaralanmalarda genotip etkisini anlamak, sporda oluşabilecek yaralanmaların önlenmesinde ve rehabilitasyon sürecinde önemli bir adım olarak görülmektedir (21). Ayrıca yaralanma riski yüksek genotipli sporcuları belirlenmesi sporcuya özgü antrenman programları oluşturulmasına veya kendileri için ağır sayılabilecek antrenmanlara adapte olabilmeleri konusunda farklı yaklaşım ve protokollere katkıda bulunabilir (22). Bilgilerimiz dahilinde kısa mesafe ve uzun mesafe branşlarında *COL1A1* rs1800012 polimorfizminin genotip ve allel frekans dağılımı Türk koşucularda henüz bilinmemektedir. Bu doğrultuda, mevcut çalışmanın amacı kısa ve uzun mesafe branşlarındaki koşucuların *COL1A1* rs1800012 polimorfizminin genotip ve allelik frekans dağılımlarını belirlemek ve değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma Grubu

Bu çalışmaya 19 uzun mesafe koşucusu, 25 kısa mesafe koşucusu ve 50 sedanter birey olmak üzere toplam 94 katılımcı dahil edildi. çalışmaya katılma kriterleri olarak: (1) her atletin bir takımın lisanslı sporcusu olması ve düzenli egzersizlerini gerçekleştiriyor olması, (2) herhangi bir kardiyovasküler veya bulaşıcı hastalık ve diyabet belirtisinin olmaması, (3) kendisinde, birinci veya ikinci derece akrabalarında herhangi genetik hastalık bulunmaması belirlendi. Üsküdar Üniversitesi Etik Kurulu çalışma protokolünü onayladı ve her katılımcıdan çalışma protokolünü ve araş

tırma çıktılarını açıklayan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

COL1A1 rs1800012 Genotiplenmesi

Genomik DNA, kullanıcı protokolüne göre Invitrogen DNA izolasyon kiti (Invitrogen, ABD) kullanılarak oral epitel hücrelerden izole edildi. Her bir numuneden ortalama toplam 20 ng DNA izole edildi ve izolatların saflıkları OD 260/280 spektrofotometrik oranı ile kontrol edildi. COL1A1 rs1800012 polimorfizmi tüm numunelerde gerçek zamanlı PZR (RT-PCR) yöntemi (ThermoFisher Quantstudio 3, ABD) ve Taqman genotiplenme kitleri (Katalog no: 4362691 ThermoFisher, ABD) kullanılarak genotiplenme işlemleri tamamlandı.

Genotiplenme işlemleri 10 ml reaksiyon hacminde 5 ml Genotiplenme master karışımı (Applied Biosystems, Foster City, CA), 0.5 ml genotiplenme karışımı (Applied Biosystems), 3.5 ml nükleaz-free H₂O (ThermoFisher, ABD) ve 1 ml DNA içe-

recek şeklinde gerçekleştirildi. Gerçek zamanlı PZR koşulları kullanıcı protokolüne bağlı olarak tamamlandı.

Verilerin Analizi

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS 25.0 (Statistical Package for Social Sciences) kullanılarak yapıldı. Sporcu ve sedanter bireylerin hem genotip hem de allel sıklıklarının karşılaştırılmasında Fisher's exact test analiz yöntemi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edildi. Verilerin Hardy-Weinberg dengesine uyumu ki-kare analizi ile belirlenmiştir.

BULGULAR

Sporcu ve sedanterlerin COL1A1 rs1800012 polimorfizmi için genotip ve allel dağılımları (Tablo 1), genotip karşılaştırmaları (Tablo 2) ve polimorfizm-allel karşılaştırmaları (Tablo 3) aşağıda verilmektedir.

Tablo 1. Sporcu ve sedanterlerin COL1A1 rs1800012 polimorfizmi genotip ve allel dağılımları

COL1A1 (rs1800012)	Genotip			Allel	
	TT	GT	GG	T	G
Uzun mesafe (n=19)	1	5	13	7	31
%	5	26	69	18	82
Kısa mesafe (n=25)	1	9	15	11	39
%	4	36	60	22	78
Sedanter birey (n=50)	8	14	28	30	70
%	16	28	56	30	70
Toplam koşucu (n=44)	2	14	28	18	70
%	4	32	64	20	80

Tablo 2. Sporcu ve sedanterlerin COL1A1 rs1800012 polimorfizmi genotip karşılaştırılması

Değişken	TT	GT	GG	p
Kısa mesafe	1	9	15	0.870
Uzun mesafe	1	5	13	
Kısa mesafe	1	9	15	
Sedanter birey	8	14	28	0.510
Uzun mesafe	1	5	13	
Sedanter birey	8	14	28	0.201

Tablo 3. Sporcu ve Sedanterlerin COL1A1 rs1800012 polimorfizm allel karşılaştırılması

Değişken	T	G	p
Kısa mesafe	11	39	0.680
Uzun mesafe	7	31	
Kısa mesafe	11	39	0.337
Sedanter birey	30	70	
Uzun mesafe	7	31	0.201
Sedanter birey	30	70	

Çalışmaya katılan atletlerin ikisi TT (%4), 14'ü GT (%32) ve 28'i de GG (%64) genotipinde idi. Allel sayısı ve yüzdeleri ise T ve G alleleri için sırası ile 18 (%20) ve 70 (%80) olarak sayıldı. Disiplin olarak değerlendirildiğinde ise uzun mesafe atletlerinin biri TT (%5), beşi GT (%26) ve 13'ü GG (%69) genotipinde olarak belirlendi. Allel ve sayısı yüzdeleri ise T ve G alleleri için sırasıyla 7 (%18) ve 31 (%82) olarak saptandı. Aynı değerlendirmeyi kısa mesafe atletlerinde yapıldığında biri TT (%4), dokuzu GT (%36) ve 15'i GG (%60) olarak belirlendi. Allel sayısı ve yüzdeleri ise T ve G alleleri için sıra-

sayılı 11 (%22) ve 39 (%78) olarak sayıldı. Sedanter bireylerde ise TT, GT ve GG genotip ve yüzdeleri sırası ile 8 (%17), 14 (%28) ve 28 (%55) olarak; allel sayıları ise T ve G alleleri için sırasıyla 30 (%30) ve 70 (%70) olarak belirlendi. Sporcuların hem branş olarak hem de toplam olarak genotip ve allel sayısı dağılımları Tablo 1'de özetlendi. Tablo 2 ve Tablo 3'te görüldüğü üzere, uzun mesafe ve kısa mesafe, kısa mesafe ve sedanter birey, sedanter birey ve uzun mesafe değişkenlerinde hem genotip hem de allel karşılaştırılması sonucunda anlamlı farklılıklar saptanmadı ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, Türkiye Atletizm Federasyonuna bağlı farklı kulüplerde lisanslı olarak yarışan koşucuların ve sedanter bireylerin *COL1A1* genin genotip ve allel dağılımları incelendi. Yaralanma ve *COL1A1* arasındaki değerlendirilmenin daha detaylı şekilde yansıtılması amacıyla da gruplar arası karşılaştırmalar yapıldı. Tüm grupların genotip ve allel bakımından karşılaştırılmasında gruplar arasında anlamlı herhangi bir farklılık gözlenmedi. Genotip ve allel dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmasa da, hem koşucularda hem de sedanter bireylerde daha fazla GG genotip ve G allelinde yığılma olduğu saptandı.

Türkiye popülasyonunda *COL1A1* rs1800012 polimorfizminin genotip ve allel frekans dağılımlarına ilişkin çalışmalar incelendiğinde, Aslan vd. (23) bisikletçilerde ve Erduran vd. (20) tenisçilerde TT genotip frekans dağılım oranının popülasyonda düşük oranda temsil edildiğini saptamışlardır. Bizim çalışmamızda elde edilen bulguların literatür ile benzer olduğu görülmektedir. Ancak çalışmada rs1800012 polimorfizminin frekans dağılımları değerlendirildiğinden ilişkisel açıdan yorum yapılması sınırlanmaktadır.

Literatürde *COL1A1* polimorfizminin, kemik mineral yoğunluğu (24), osteoporotik kırıklar (11), osteoartrit (25), lomber disk hastalığı (26), miyokard enfarktüsü (27) ve stres üriner inkontinans (28) gibi çok faktörlü bozukluklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Posthumus vd. (13) ise, *COL1A1* geni içindeki rs1800012 polimorfizminin öçB yaralanma riski ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Sonraki araştırmalarda ise, Hintli sporcularda rs1800012 polimorfizmi ile öçB yaralanması arasında polimorfizmin öçB yırtılması ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. önceki çalışmalar rs1800012 TT genotipinin kontrol gruba kıyasla hastalarda anlamlı düzeyde yetersiz temsil edildiğini rapor etmiştir. Araştırmalar nadir TT genotipin çeşitli bağ doku yaralanmalarına karşı koruyucu bir rolü olduğunu göstermektedir (13,14,29). Buradaki çalışmada TT genotipi ve T allelin popülasyonda az oranda temsil edilmesi sonucu hem sporcularda hem de sedanter bireylerde darbeye bağlı olmayan yaralanma yatkınlığının literatür ile benzer şekilde daha az riskli olduğu ortaya konmaktadır.

Son veriler, aynı genin farklı polimorfizmleriyle ilişkili riskin, bireysel varyantlardan ziyade haplotiplerden kaynaklandığını göstermektedir (20). Buna göre Ficek vd. öçB yaralanması olan profesyonel futbolcularda *COL1A1* geninin iki farklı polimorfizmini (rs1107946 ve rs1800012) incelemiş, *COL1A1* G/T haplogrubunun (rs1107946 ve rs1800012) öçB yaralanma riskinin düşük olmasıyla ilişkili ve koruyucu olabileceğini bildirmişlerdir (17). Fonksiyonel analiz, *COL1A1* rs1800012 T alleli varlığında, transkripsiyon faktörü Spl için afinite de bir artışın artan *COL1A1* gen ekspresyonu ile

sonuçlandığını gösterir. Bunun sonucu henüz tam olarak anlaşılammıştır, ancak TT bireylerde artan *COL1A1* üretiminin tendonların ve bağların gerilme mukavemetini arttırdığı, a1 ve a2 zincirleri arasındaki dengesizliğin ise kemik gücünü bozduğu varsayılmaktadır (11). Nitekim sporcularda yaralanma ve polimorfizm hakkında daha net bilgi verebilmek için konuyla ilgi daha geniş bir örneklem ve farklı branştaki sporcular ile araştırma gerektiği de söylenebilir. çalışmamız popülasyonunun elit sporculardan oluşması çalışmanın güçlü yönü olarak değerlendirirken, ulaşılabilen sporcu sayısı ise çalışmayı sınırlamaktadır.

Sonuç olarak; araştırma bilgilerine göre, *COL1A1* TT genotipinin sporcu veya sedanter bireyleri akut veya kronik yumuşak doku yaralanmalarından koruyabildiği söylenebilir. Bu spesifik genetik varyantın yaralanma etiyojisinin ve risk faktörünü belirlemek için geliştirilen çok faktörlü modellere dahil edilmesi gerektiği düşünülebilir. özetle spor genetiği alanında yapılan bu araştırmada, koşucularda darbeye bağlı olmayan yaralanmaların etki mekanizması üzerine farklı veriler ortaya konmaktadır. Koşucuların uzun vadeli performans gelişimi için yaralanma risklerinin en aza indirgenmesinde bu genotip ve allel bilgilerinin varlığının önemli olabileceği düşünülmektedir.

Conflict of Interest / Çıkar Çatışması

The authors declared no conflicts of interest with respect to authorship and/or publication of the article.

Financial Disclosure / Finansal Destek

The authors received no financial support for the research and/or publication of this article.

KAYNAKLAR

- Goodlin GT, Roos AK, Roos TR, Hawkins C, Beache S, Baur S, et al. Applying personal genetic data to injury risk assessment in athletes. *PLoS One*. 2015;10(4):171397.
- Alonso JM, Tscholl PM, Engebretsen L, Mountjoy M, Dvorak J, Junge A. Occurrence of injuries and illnesses during the 2009 IAAF World Athletics Championships. *Br J Sports Med*. 2010;44(15):1100-5.
- Çimen Polat S, Bulğay C, Yarım I, Cicioğlu H, Çetin E. Analysis of the relationship between elite wrestlers' leg strength and balance performance, and injury history. *Sports*. 2018;6(2):35.
- Çorak A, Kapıcı S, Sercan C, Akkoç O, Ulucan K. A pilot study for determination of anxiety related SLC6A4 promoter 'S' and 'L' alleles in healthy Turkish athletes. *Cell Mol Biol*. 2017;63(5):29-31.
- John R, Dhillon MS, Dhillon S. Genetics and the elite athlete: our understanding in 2020. *Indian J Orthop* [Internet]. 2020;54(3):256-63.
- Ulucan K, Topal ES, Aksulu BK, Yaman B, Ciftci İC, Bıyıklı T. Athletic performance, genetics and gene doping. *IKSST Derg*. 2015;7(2):58-62.
- Polat SC, Çetin E, Yarım I, Bulğay C, Cicioğlu Hİ. Effect of ballistic warm-up on isokinetic strength, balance, agility, flexibility and speed in elite freestyle wrestlers. *Sport Mont*. 2018;16(3):85-9.
- Çetin E, Bulğay C, Demir GT, Cicioğlu Hİ, Bayraktar I, Orhan Ö. The examination of the relationship between exercise addiction and performance enhancement in elite athletes. *Int J Ment Health Addict*. 2020;(12). <https://doi.org/10.1007/s11469-019-00208-9>.
- Bulğay C, Orhan Ö, Çetin E. Uzun mesafe koşucularında alt ekstremitte yaralanmaları ve risk faktörleri. *Türkiye Klinikleri J Sports Sci*. 2020. doi: 10.5336/sportsci.2020-74959.
- Shukla M, Gupta R, Pandey V, Tiwari PK, Amrathlal RS. COL1A1 + 1245 G > T Sp1 Binding site polymorphism is not associated with ACL injury risks among Indian athletes. *Indian J Orth*

- hop [Internet]. 2020;1(0123456789).
11. Mann V, Hobson EE, Li B, Stewart TL, Grant SFA, Robins SP, et al. A COL1A1 Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. *J Clin Invest*. 2001;107(7):899-907.
 12. Collins M, Posthumus M, Schweltnus MP. The COL1A1 gene and acute soft tissue ruptures. *Br J Sports Med*. 2010;44(14):1063-4.
 13. Posthumus M, September A V, Keegan M, O'Cuinnagain D, Van Der Merwe W, Schweltnus MP, et al. Genetic risk factors for anterior cruciate ligament ruptures: COL1A1 gene variant. *Br J Sports Med*. 2009;43(5):352-6.
 14. Khoschnau S, Melhus H, Jacobson A, Rahme H, Bengtsson H, Ribom E, et al. Type I collagen $\alpha 1$ Sp1 polymorphism and the risk of cruciate ligament ruptures or shoulder dislocations. *Am J Sports Med*. 2008;36(12):2432-6.
 15. Wang C, Li H, Chen K, Wu B, Liu H. Association of polymorphisms rs1800012 in COL1A1 with sports-related tendon and ligament injuries: A meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(16):27627-34.
 16. Gibbon A, Raleigh SM, Ribbans WJ, Posthumus M, Collins M, September A V. Functional COL1A1 variants are associated with the risk of acute musculoskeletal soft tissue injuries. *J Orthop Res* [Internet]. 2020;(January):1-9.
 17. Ficek K, Cieszczyk P, Kaczmarczyk M, Maciejewska-Karłowska A, Sawczuk M, Cholewinski J, et al. Gene variants within the COL1A1 gene are associated with reduced anterior cruciate ligament injury in professional soccer players. *J Sci Med Sport* [Internet]. 2013;16(5):396-400.
 18. Stępień-Słodkowska M, Ficek K, Eider J, Leońska-Duniec A, Maciejewska-Karłowska A, Sawczuk M, et al. The +1245G/T polymorphisms in the collagen type I alpha 1 (Col1a1) gene in Polish skiers with anterior cruciate ligament injury. *Biol Sport*. 2013;30(1):57-60.
 19. Posthumus M, September A V, Schweltnus MP, Collins M. Investigation of the Sp1-binding site polymorphism within the COL1A1 gene in participants with Achilles tendon injuries and controls. *J Sci Med Sport*. 2009;12(1):184-9.
 20. Erduran M, Altinisik J, Meric G, Ates O, Ulusal AE, Akseki D. Is Sp1 binding site polymorphism within COL1A1 gene associated with tennis elbow? *Gene* [Internet]. 2014;537(2):308-11.
 21. Eroğlu O, Zileli R. Genetik faktörlerin sportif performans etkisi. Uluslararası Spor, Egzersiz ve Antrenman Bilim Derg. 2015;1(1):63-76.
 22. Eken BF, Sercan C, Kaya D, Ulucan K. Darbeye bağlı olmayan yumuşak doku yaralanmalarında moleküler yaklaşım. *Eurasian Research in Sports Science*. 2018;3(1):15-25.
 23. Aslan BT, Eken BF, Kaman T, Sercan C, Ulucan K. Collagen type I alpha 1 (COL1A1) rs1800012 polymorphism in cyclists. *Pamukkale Spor Bil Derg*. 2020;11(2):1-4.
 24. Mann V, Ralston SH. Meta-analysis of COL1A1 Sp1 polymorphism in relation to bone mineral density and osteoporotic fracture. *Bone*. 2003;32(6):711-7.
 25. Lian K, Zmuda JM, Nevitt MC, Lui L, Hochberg MC, Greene D, et al. Type I collagen $\alpha 1$ Sp1 transcription factor binding site polymorphism is associated with reduced risk of hip osteoarthritis defined by severe joint space narrowing in elderly women. *Arthritis Rheum*. 2005;52(5):1431-6.
 26. Tilkeridis C, Bei T, Garantzotis S, Stratakis CA. Association of a COL1A1 polymorphism with lumbar disc disease in young military recruits. *J Med Genet*. 2005;42(7):7-8.
 27. Speer G, Szenthe P, Kosa JP, Tabak ÁG, Folhoffer A, Fuszek P, et al. Myocardial infarction is associated with Sp1 binding site polymorphism of collagen type 1A1 gene. *Acta Cardiol*. 2006;61(3):321-5.
 28. Skorupski P, Król J, Starega J, Adamiak A, Jankiewicz K, Rechberger T. An $\alpha 1$ chain of type I collagen Sp1-binding site polymorphism in women suffering from stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(2):346-50.
 29. Collins M, Posthumus M. Type V collagen genotype and exercise-related phenotype relations-hips: a novel hypothesis. *Exerc Sport Sci Rev*. 2011;39(4):191-8.