

**Düşük-Orta İrtifaya Aklimatize Sporcularda
Egzersiz Öncesi ve Sonrası HIF-1 α ve EPO Düzeylerinin Karşılaştırılması¹**

Mehmet KUZUCU¹, Sibel TETİK DÜNDAR², Murat ÖZDAL³

DOI: <https://doi.org/10.38021/asbid.1373832>

ORJİNAL ARAŞTIRMA

¹Erzincan Binali
Üniversitesi, Fen-Edebiyat
Fakültesi, Biyoloji Bölümü,
Moleküler Biyoloji
Anabilim Dalı
Erzincan/Türkiye

Öz

Bu çalışma, düşük-orta irtifaya uyum sağlamış, iyi antrenmanlı erkek kayakçılarda akut egzersiz öncesi ve sonrası HIF-1 α ve EPO serum düzeylerinin karşılaştırılması amacıyla yapıldı. Çalışma, yaş ortalaması 20.33 \pm 1.91 yıl, boy ortalaması 170.93 \pm 10.62 cm, vücut kütle ortalaması 62.80 \pm 11.00 kg olan 15 erkek kayakçı ile yapıldı. Katılımcıların, VO_{2max} için Bruce treadmill testi yapıldı. Seçilmiş kan hücreleri, HIF-1 α ve EPO düzeylerinin belirlenmesi; 1000 m rakım düzeyinde katılımcılardan kan alımı, aynı gün içerisinde 2000 m rakımlı kayak merkezinde egzersiz testi ve 2 saat sonrasında tekrar kan alımı, ertesi sabah yine kan alımı şeklinde üç tekrarlı olarak yapıldı. Normal antrenman döngülerine devam eden kayakçılar, tek tekrarlı egzersiz protokolüne tabi tutularak, öncesi-sonrası yapılan kan testleriyle, ilgili markerlerin düzeyi belirlendi. Sonuç olarak, seçilmiş kan parametrelerinde en yüksek düzeye son testte (24 saat sonra) ulaşıldı (WBC hariç). WBC, RBC, HGB, HCT parametrelerinde testler arası farkın anlamlı olduğu ($p < 0.05$) görüldü (PLT hariç). HIF-1 α düzeyinde testler arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p > 0.05$) görülürken, EPO düzeyinde anlamlı olduğu ($p < 0.05$) belirlendi. Bu tip çalışmalarda, sedanter-sporcu karşılaştırması, kronik egzersiz testlerinin yapılması ve zamansal takibin daha geniş saatlere/günlere yayılmasının daha nitelikli sonuçlarla literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

²Erzincan Binali
Üniversitesi,
Spor Bilimleri Fakültesi,
Antrenörlük Eğitimi
Bölümü, Erzincan/Türkiye

³Erzincan Binali
Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
Beden Eğitimi ve Spor
Anabilim Dalı, Yüksek
Lisans Öğrencisi,
Erzincan/Türkiye

Anahtar kelimeler: Hif-1 Alfa, Epo, İrtifa, Hipoksi, Aerobik Egzersiz

Sorumlu Yazar: Sibel
TETİK DÜNDAR
s_tetik55@hotmail.com

**Comparison of HIF-1 α and EPO Levels Before and After
Exercise in Athletes Acclimatized to Low-Middle Altitude**

Abstract

This study was conducted to compare HIF-1 α and EPO serum levels before and after acute exercise in well-trained male skiers adapted to low-medium altitude. The study was conducted with 15 male skiers with an average age of 20.33 \pm 1.91 years, average height of 170.93 \pm 10.62 cm, and average body mass of 62.80 \pm 11.00 kg. Bruce Treadmill test was performed to determine the participants' maximum oxygen consumption and to interpret their aerobic power levels. Determination of levels of selected blood cells, HIF-1 α and EPO; Blood was taken from the participants at an altitude of 1000 m, an exercise test was performed at the ski resort at an altitude of 2000 m on the same day, blood was taken again 2 hours later, and blood was taken again the next morning, three times. Skiers who continued their normal training cycles were subjected to a single-repetition exercise protocol and the levels of relevant markers were determined with before and after blood tests. As a result, the highest level in selected blood parameters was reached at the last test (after 24 hours) (except WBC). It was observed that the difference between the tests was significant ($p < 0.05$) in WBC, RBC, HGB, HCT parameters (except PLT). While the difference between the tests at the HIF-1 α level was not significant ($p > 0.05$), it was determined to be significant at the EPO level ($p < 0.05$). In such studies, it is thought that sedentary-athlete comparison, chronic exercise tests and temporal follow-up spread over wider hours/days will contribute to the literature with more qualified results.

Keywords: Hif-1 Alpha, Epo, Altitude, Hypoxia, Aerobic Exercise

Yayın Bilgisi

Gönderi Tarihi:
10.10.2023

Kabul Tarihi:
20.10.2023

Online Yayın Tarihi:
29.10.2023

¹ Bu Çalışma 7. Uluslararası akademik spor araştırmaları kongresinde bildiri olarak sunulmuştur.

Giriş

Elit spor/sporcularda performans; fizyolojik, biyomekanik ve psikolojik faktörlerin entegrasyonunu gerektirir. Elit düzeydeki performansın gelişmesinde, katkıları bir tartışma konusu olsa da hem fizyolojik/biyokimyasal süreçlerdeki hem de genetik/kalıtsal faktörlerde antrenmanla ilgili gelişmelerin sonucu olduğu kabul edilir (Ericsson vd., 2009; Tucker ve Collins, 2012). Antrenman ile indüklenen hücresel ve tüm vücut adaptasyonlarının irtifaya alışması karmaşıktır. Ancak bu tür ortamlar, belirli spor dallarında performans göstermek için gereklidir. Hipoksi (O_2 yetersizliği), potansiyel olarak yıkıcı etkileri olan aşırı bir metabolik zorluktur (Hawley vd., 2018).

İrtifada yapılan antrenmanlarda yeterli O_2 'nin alınamaması durumunda oksijen algılama mekanizmaları, oksijenasyonu (O_2 eklenmesi) yeniden sağlamak, artan solunum ve kan akışı gibi fizyolojik tepkileri başlatarak irtifa koşullarına hızlı bir şekilde uyum sağlamak için aktive edilir (Eltzschig ve Carmeliet, 2011).

Ana O_2 algılama mekanizması, prolin hidrosilazlara (PHD) bağımlı olan Hipoksi İndüklenebilir Faktördür (HIF) (Li vd., 2020). İlk olarak 1997'de bildirilen HIF-1, eritropoietini (EPO) kodlayan insan geninin bir transkripsiyon (gen okuma) faktörüdür ve hipoksiye yanıt veren genlerin ana regülatörüdür (düzenleyici) (Semenza, 1999).

Semenza vd. (1991), hipoksiye bağlı bir transkripsiyon faktörünün varlığını ortaya koymuşlardır. Wang ve Semenza (1993), HIF-1'i hücre sel hipoksi yanıtı için bir transkripsiyon faktörü olarak tanımlamışlardır. HIF-1, O_2 tarafından düzenlenen birim (HIF-1 α) ve yapısal olarak ifade edilen birim (HIF-1 β) olmak üzere iki alt birimden oluşur (Li vd., 2020).

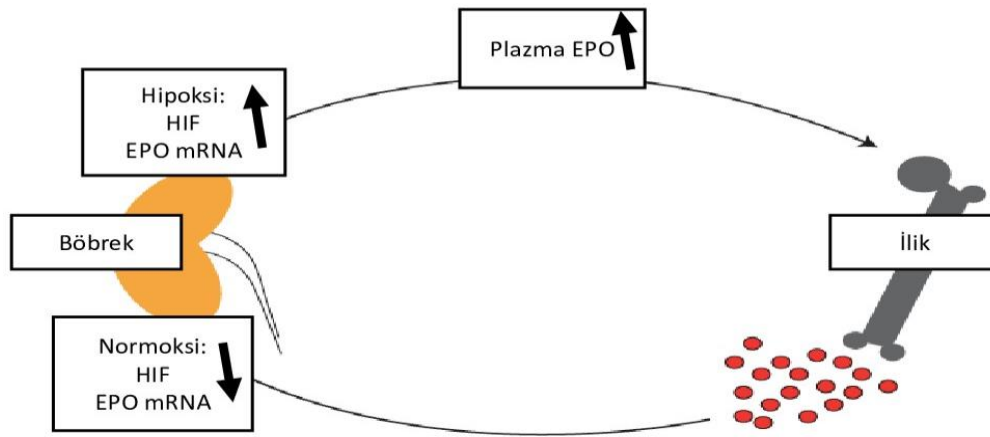
HIF'ler (HIF-1 ve HIF-2), oluşan fizyolojik sorunu çözmek için gen ekspresyonunu yönlendiren temel transkripsiyon faktörleridir. HIF-1, glikolitik genlerin (Hu vd., 2003), bazı proanjiyojenik genlerin ve pH düzenlemesinde yer alan genlerin (Kalinowski vd., 2016) ekspresyonunu (gen ifadesi) indükler. HIF-2, matriks metalloproteinazları ve EPO gen ekspresyonunu uyarır (Keith vd., 2011). HIF-1 anjiyogenezi başlatsa da damar ağının olgunlaşması HIF-2 tarafından yönetilir (Koh ve Powis, 2012).

Hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 α (HIF-1 α), EPO üretiminin ana düzenleyicisidir ve çok sayıda hipoksi ile indüklenebilir gen için bir transkripsiyon faktörü görevi görür (Semenza, 2001). EPO geninin transkripsiyonunun meydana gelmesi için HIF-1 α , EPO geninin 30-yan bölgesinde bulunan bir hipoksi yanıt elemanına bağlanır (Zhu ve Bunn, 2001). HIF-1 α oksijen olmadığında bozulmaya duyarlı değildir ve HIF-1 α seviyeleri hızla yükselir, ardından EPO dahil olmak üzere birçok hipoksiye yanıt veren genin yukarı regülasyonu gelir (Foley, 2008).

O₂ kaynağının yetersiz olduğu hipoksik ortamlarda HIF-1 hedef genleri, EPO-aracılığı eritropoez ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) indüklü anjiyogenez mekanizmaları ile O₂ taşınmasını geliştirir ve optimize edilmiş glikoz taşınması ve glikolitik enzim aktivitesi yoluyla dayanıklılık antrenmanına iskelet kası adaptasyonlarına aracılık eder (Van Thienen vd., 2016).

Eritropoez, doku oksijenasyonu ve hormon eritropoetin (EPO) sentezinin negatif geri besleme döngüsü tarafından düzenlenen bir kırmızı kan hücresi (RBC) üretim sürecidir. Düşük doku oksijenasyonunda böbrekte EPO ekspresyonu, oksijen algılama yolu yoluyla hipoksi ile indüklenebilir transkripsiyon faktörü (HIF) tarafından indüklenir (Tomc ve Debeljak, 2021).

EPO daha sonra kan dolaşımına salınır ve kemik iliğindeki kırmızı hücre progenitörleri üzerindeki EPO reseptörüne (EPOR) bağlanarak eritropoezi tetikler ve doku hipoksisinin kompensasyonu ile sonuçlanır (Haase, 2013).



Şekil 1. EPO Tarafından Kırmızı Hücre Üretiminin Düzenlenmesi (Tomc ve Debeljak, 2021).

Böbrekler, Epo üretiminin ana bölgesidir ve HIF-1, böbrekteki EPO transkripsiyonunun ana düzenleyicisidir (Hirota ve Semenza, 2006). Beyin ve karaciğer (dolaşımdaki EPO'nun yaklaşık 20%'sini oluşturan) gibi diğer dokularda EPO gen transkripsiyonu HIF-2'ye bağlıdır (Chavez vd., 2006; Rankin vd., 2007; Gruber vd., 2007).

Bu çalışma, düşük-orta irtifaya uyum sağlamış, iyi antrenmanlı erkek kayakçılarda akut egzersiz öncesi ve sonrası HIF-1 α ve EPO serum düzeylerinin karşılaştırılması amacıyla yapıldı.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Grubu

Çalışma, küme örnekleme yöntemi ile seçilen; yaş \bar{X} =20.33 \pm 1.91yıl, boy \bar{X} =170.93 \pm 10.62cm, vücut kütlesi \bar{X} =62.80 \pm 11.00kg olan, iyi düzeyde antrenmanlı ve normal antrenmanlarına devam

eden, düşük-orta derece irtifaya aklimatize olmuş 15 erkek (kadın sayısı yetersiz ve yaş grubu dağılımı heterojen olması nedeniyle) kayakçı (dağ kayağı, alp disiplini, kayak kros) ile yapıldı.

Fiziksel Ölçümler

Katılımcıların boy (cm) ve vücut kütlesi (kg) bilgileri, 0-300kg duyarlı boy-kilo ölçer dijital baskül ile belirlendi.

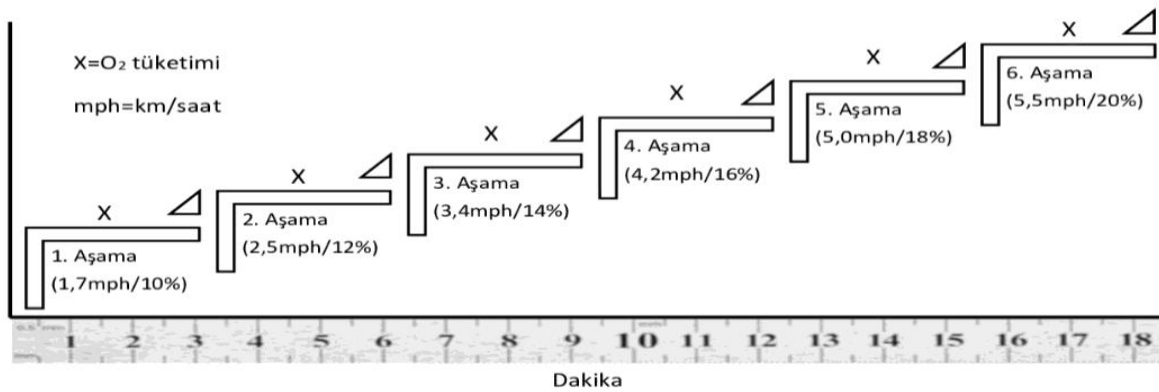
Bilgilendirme

Mevcut araştırma süresince “Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi” çerçevesinde hareket edildi.

Katılımcılar, testten 24-48 saat öncesi itibariyle kafein, alkol, ilaç gibi herhangi bir uyarıcı almamak ve şiddetli egzersiz-fiziksel aktivite yapmamak konusunda uyarıldı (Amaro-Gahete vd., 2019). Aynı zamanda, herhangi bir hastalığa sahip olmadıkları (kardiyovasküler ve hormon tedavisi gibi) ve düzenli olarak alkol, sigara, ilaç kullanmadıkları belirlendi (Mostafidi vd., 2016).

Bruce Treadmill (Koşu Bandı) Testi (Aerobik Güç)

Koşu bandı kullanarak yapılan aerobik güç testi ile katılımcıların dk’da tükettikleri maksimum O₂ tüketim düzeyi (VO_{2max}) belirlenmektedir. Test, 2,7 km/saat hız, 10% eğim şeklinde başlatılır. 3dk’da bir hız-eğim artışı (Şekil 2) yapılır. Katılımcı teste devam edemeyeceğini bildirene kadar devam ettirilir. Test yapılırken mesafe, kalp atım hızı, algılanan efor oranları, hız ve güç değerleri belirlenir (Bruce vd., 1973). Testin toplam süresi formüle yerleştirilerek VO_{2max} hesaplanır (aktif erkekler için eşitlik 2.5: $VO_{2max} = 14.76 - (1.379 \times T) + (0.451 \times T^2) - (0.012 \times T^3)$ (T: toplam zaman) (Foster vd., 1984)).



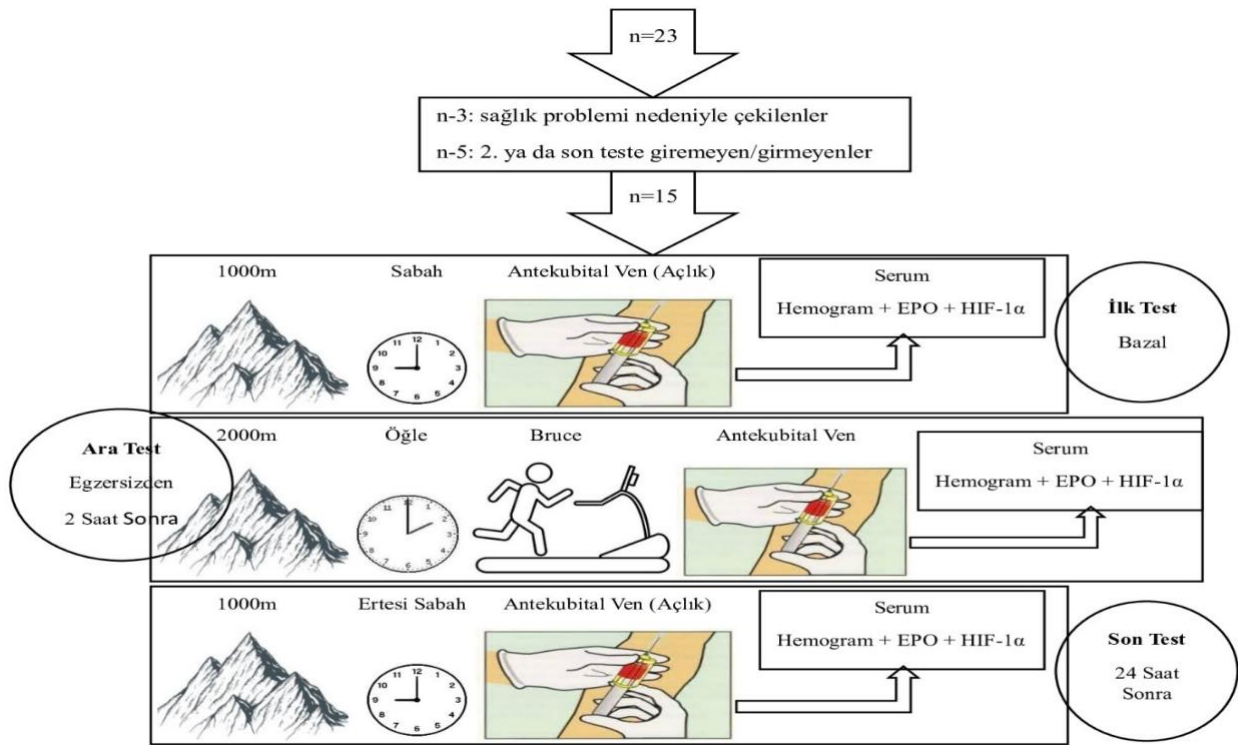
Şekil 2. Bruce Protokolü Hız ve Eğim Artış Çizelgesi (Modifiye edildi)

(Bruce vd., 1973; Tetik-Dündar vd.,2023a).

Kan Örneklerinin Alınması ve Biyokimyasal Analizler

1000m rakım düzeyine sahip şehir merkezinde, katılımcıların kamp amacıyla konakladıkları alanda, bazal düzeyde veri alımı için Bruce aerobik güç testi öncesi, oturur pozisyonda iken antekubital venden kan örnekleri alındı (sabah saat 09.00'da ve açlık durumunda). Daha sonra katılımcılar rakım düzeyi 2000m olan kayak merkezine (aynı zamanda antrenman alanı) götürülerek aerobik güç testi uygulandı (saat 14.00, antrenman saatine endeklendi). Her katılımcının testi bitirmesinden 2 saat sonra, ilk ve erken etkinin görülmesi için tekrar kan örnekleri alındı. İlk kan alımını takip eden 24 saat sonraki değişimi takip edebilmek için ise egzersiz testinden sonra, ertesi sabah (saat 09.00) tekrar kan örnekleri alındı. Böylece, tek tekrarlı aerobik güç testi ve 3 tekrarlı kan örnekleri alımı tamamlandı. Kan numuneleri santrifüj ile plazma-serum ayrılarak tek seferde analiz edildi. Numuneler, analiz yapılana kadar geçen süre içinde (2-4 saat) +4°'de bekletildi. Hemogram testi düşük frekanslı doğru akım empedans yöntemiyle (Sysmex Instrumentation, Roche Diagnostics Company-SE serisi, XE2100) yapıldı ve seçilmiş kan parametreleri sonuçları kullanıldı (Budak vd., 2023). HIF-1 α ve EPO düzeyleri, üretici talimatlarına göre, enzime bağlı immünosorbent analizi (ELISA) cihazı ve Mikroelisa yöntemi ile serum örneklerinden incelendi (McArdle vd., 2001, Chen vd., 2007, Pedersen vd., 2013, Mostafidi vd., 2016, Amaro-Gahete vd., 2019, Saghiv vd., 2019, Girginer vd., 2019, Akın ve Arıkan, 2020; Tetik-Dündar vd., 2023b).

EPO (Human EPO/Erythropoietin, E-EL-H3640 96-Test) ve HIF-1 α (Human HIF-1 α /Hypoxia Inducible Factor 1 Alpha, E-EL-H6066 96-Test) ELISA kitleri için Elabscience marka (Menşei: USA / Üretim: Çin Halk Cumhuriyeti) kullanıldı. ELISA yöntemi için Epoch Biotek marka Elisa Reader ve Biotek (ELx50TM) marka otomatik strip yıkayıcı (Menşei: Almanya) kullanıldı. Yöntem, kitlerin geçerlik ve güvenilirliği açısından iki tekrarlı olarak çalışıldı (doğrusal aralık: R2 \geq 0.99, CV%: 9,084 HIF-1alfa, CV%: 6,385 EPO (İdeal %CV= \leq 10%)).



Şekil 3. Yöntemin Şekilsel İfadesi

Veri Analizi

Veriler, IBM SPSS versiyon 24.0 (IBM Statistical Package for the Social Sciences Corporation, Armonk, NY, ABD) paket programında analiz edildi. Veri dağılımı için Shapiro-Wilk analizi kullanıldı ve normal dağılım sergilediği anlaşıldı. Ortalamaların belirlenmesi için Tanımlayıcı İstatistik yapıldı. Üç tekrarlı olarak alınan numunelerden elde edilen verilerin kıyaslanması için ise Tekrarlı Ölçümlerde ANOVA yapıldı. Tip I hatanın kontrolü için Bonferroni düzeltilmesi yapıldı. Sonuçlar, aritmetik ortalama-standart sapma ($\bar{X} \pm SS$) ve ortalama fark (MD) şeklinde verildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Aerobik güç testi ile katılımcıların VO_{2max} düzeyi $\bar{X} = 68.12 \pm 8.35 \text{ mL.kg.dk}^{-1}$ olarak belirlendi

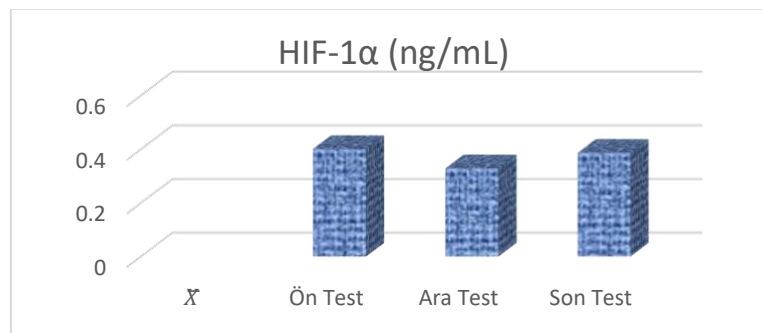
Tablo 1
Seçilmiş Kan Parametrelerindeki Düzeyin Zamana Göre Karşılaştırılması (n=15)

WBC ($\times 10^6$)						
	Ön Test		Ara Test		Son Test	
	$\bar{X} = 5.172$		$\bar{X} = 6.851$		$\bar{X} = 5.950$	
	Ara Test	Son Test	Ön test	Son Test	Ön test	Ara Test
MD	-1.679*	-.777	1.679*	.901*	.777	-.901*
SS	.247	.310	.247	.272	.310	.272
p	.000	.075	.000	.015	.075	.015
RBC ($\times 10^6$)						
	Ön Test		Ara Test		Son Test	
	$\bar{X} = 5.040$		$\bar{X} = 4.921$		$\bar{X} = 5.150$	

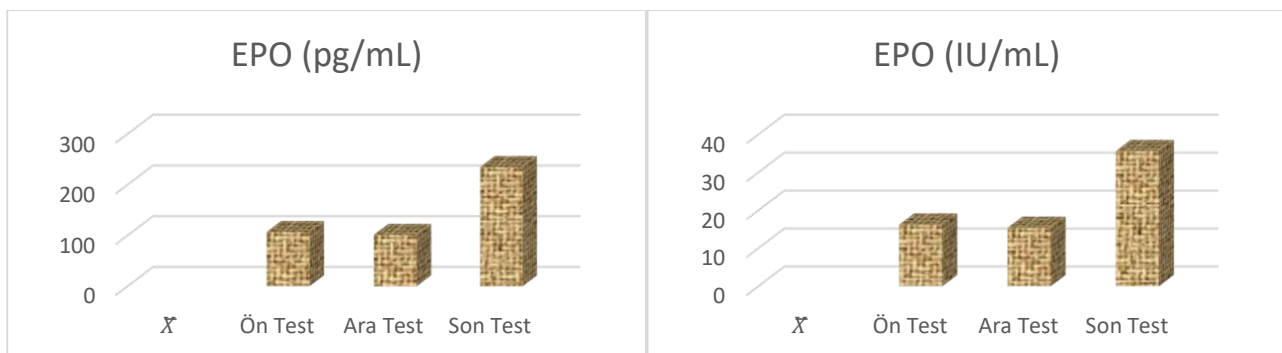
	Ara Test	Son Test	Ön test	Son Test	Ön test	Ara Test
<i>MD</i>	.119*	-.110*	-.119*	-.229*	.110*	.229*
<i>SS</i>	.031	.034	.031	.036	.034	.036
<i>p</i>	.005	.017	.005	.000	.017	.000
HGB (g/L)						
	Ön Test $\bar{X}=15.033$		Ara Test $\bar{X}=14.707$		Son Test $\bar{X}=15.293$	
	Ara Test	Son Test	Ön test	Son Test	Ön test	Ara Test
<i>MD</i>	.327*	-.260	-.327*	-.587*	.260	.587*
<i>SS</i>	.080	.108	.080	.112	.108	.112
<i>p</i>	.003	.090	.003	.000	.090	.000
HCT (%)						
	Ön Test $\bar{X}=52.713$		Ara Test $\bar{X}=51.133$		Son Test $\bar{X}=53.353$	
	Ara Test	Son Test	Ön test	Son Test	Ön test	Ara Test
<i>MD</i>	1.580*	-.640	-1.580*	-2.220*	.640	2.220*
<i>SS</i>	.371	.294	.371	.345	.294	.345
<i>p</i>	.002	.141	.002	.000	.141	.000
PLT (hücre/mL)						
	Ön Test $\bar{X}=195.33$		Ara Test $\bar{X}=190.20$		Son Test $\bar{X}=209.33$	
	Ara Test	Son Test	Ön test	Son Test	Ön test	Ara Test
<i>MD</i>	5.133	-14.000	-5.133	-19.133	14.000	19.133
<i>SS</i>	6.800	7.539	6.800	7.644	7.539	7.644
<i>p</i>	1.000	.253	1.000	.076	.253	.076

*WBC: lökosit, beyaz kan hücresi, RBC: eritroit, kırmızı kan hücresi, HGB: hemoglobin, HCT: hematokrit, kırmızı kan hücrelerinin oluşturduğu hacmin toplam kan hacmine oranı, PLT: platelet, trombosit, pıhtılaşma faktörü, *MD*: ortalama fark, *SS*: standart sapma, *p*: önem değeri= <0.05 .

Tablo 1 incelendiğinde, WBC ve HCT'nin; ön testin ara test ile arasında, ara testin de ön test ve son test ile arasında anlamlı fark olduğu, RBC ve HGB'nin; tüm testler arasında fark olduğu ($p<0.05$), PLT'nin ise tüm testler arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0.05$) belirlendi.



Şekil 4. HIF-1α'nın Zamana Göre Ortalamaları



Şekil 5. EPO'nun Zamana Göre Ortalamaları

Şekil 6. EPO'nun Zamana Göre Ortalamaları

Şekil 4 incelendiğinde, istatistiki sonuçlara göre, HIF-1 α 'nın ön test ortalaması \bar{X} =.401 \pm .306 ara test ortalaması \bar{X} =.329 \pm .321, son test ortalaması \bar{X} =.387 \pm .259 olarak belirlendi. Şekil 5 incelendiğinde, EPO'nun ön test ortalaması \bar{X} =107.019 \pm 46.522, ara test ortalaması \bar{X} =101.394 \pm 48.905, son test ortalaması \bar{X} =235.005 \pm 167.631 olarak belirlendi. Şekil 6 incelendiğinde, EPO'nun ön test ortalaması \bar{X} =16.213 \pm 7.048, ara test ortalaması \bar{X} =15.361 \pm 7.409, son test ortalaması \bar{X} =35.603 \pm 25.396 olarak belirlendi.

Tablo 2

HIF-1 α ve EPO Düzeylerinin Zamana Göre Karşılaştırılması (n=15)

HIF-1 α (ng/mL)						
	Ara Test	Son Test	Ön test	Son Test	Ön test	Ara Test
MD	.073	.014	-.073	-.059	-.014	.059
SS	.071	.042	.071	.068	.042	.068
p	.967	1.000	.967	1.000	1.000	1.000
EPO (pg/mL)						
	Ara Test	Son Test	Ön test	Son Test	Ön test	Ara Test
MD	5.625	-127.986*	-5.625	-133.611*	127.986*	133.611*
SS	13.905	42.572	13.905	44.776	42.572	44.776
p	1.000	.028	1.000	.030	.028	.030
EPO (IU/mL)						
	Ara Test	Son Test	Ön test	Son Test	Ön test	Ara Test
MD	.852	-19.390*	-.852	-20.242*	19.390*	20.242*
SS	2.107	6.450	2.107	6.783	6.450	6.783
p	1.000	.028	1.000	.030	.028	.030

*MD: ortalama fark, SS: standart sapma, p: önem değeri= \leq 0.05.

Tablo 2 incelendiğinde, HIF-1 α düzeyinde testler arasındaki farkın anlamlı olmadığı (p>0.05), EPO düzeyinde ise ön testin son test ile, ara testin son test ile arasında anlamlı bir fark olduğu belirlendi.

Tartışma

Düşük-orta irtifaya aklimatize sporcularda akut aerobik egzersiz öncesi ve sonrası HIF-1 α ve EPO serum düzeylerindeki farkların incelenmesi ile ilgili doğrudan ve dolaylı literatür sonuçları tartışılarak raporlandı.

Żebrowska vd. (2019), fiziksel olarak aktif olan 12 erkek ile normoksi (n=6) ve normobarik hipoksida (n=6) (FiO₂=15.2%) yapılan 3 haftalık yüksek şiddetli interval antrenmanın HIF-1 α üzerindeki etkisini araştırmışlardır. 6 hafta sonra gruplar yer değiştirerek protokolü tekrar etmişlerdir. Uygulamada hipoksi/normoksi koşullarına alışmak için oturma pozisyonunda 15dk dinlenmenin ardından, 30Watt yoğunlukta 5dk bisiklette pedal çevirmeden oluşan ısınma gerçekleştirilmiştir. Her

katılımcı için ayrı ayrı hesaplanan bireysel laktat eşliğinin 120% yoğunluğunda aralıklı bisiklet egzersizi yapılmıştır. 6 tekrar, 5dk dinleme, 5dk pedal çevirme şeklinde uygulanmıştır. Hipoksik ortamda yapılan egzersizin, normoksik ortamdaki egzersize kıyasla maksimum oksijen alım düzeylerini ($p=0,01$) önemli ölçüde artırdığı belirlenmiştir. Serum HIF-1 α , hipoksi grubunda; HIF-1 α rest (ng/mL) 16.6, sonrası 32.2, HIF-1 α max (ng/mL) 36.5, sonrası 98.0 bulunmuştur. Normoksi grubunda ise bu değerler HIF-1 α rest (ng/mL) 18.6, sonrası 20.1, HIF-1 α max (ng/mL) 30.1, sonrası 37.6 olarak bulunmuştur ($p<0.01$). Yani, egzersize yanıt olarak arttığı görülmüştür. Bu sonuç, hipoksizde yüksek şiddetli interval antrenmanın, normoksizde aynı antrenman yöntemiyle karşılaştırıldığında, proanjijogenik faktörlerin serum konsantrasyonlarında önemli bir artış yoluyla egzersize faydalı adaptasyonlar sağladığı şeklinde yorumlanmıştır.

Pramkratok vd. (2022), hipoksik ortamda yapılan tekrarlı sprint antrenmanının, Rugby'de aerobik performans, tekrarlanan sprint yeteneği ve kas oksijenasyonu üzerindeki etkilerini incelemiştir. Gruplar, randomize hipoksik ($FIO_2=14.5\%$, $n=7$) ve normoksik ($FIO_2=20.9\%$, $n=7$) olarak ayrılmıştır. Her iki grupta antrenmanlarına ek olarak 6 hafta, haftada 3 gün, koşu bandında, 140% hız ile 3 set, 6snx10 tekrarlı sprint antrenmanı yapmıştır. Çalışma sonucunda, hipoksik ortamdaki tekrarlı sprint antrenmanının serum HIF-1 α değerinde ($r=-0.81$, $p=0.03$) artışa neden olduğu bildirilmiştir.

Baygatalp vd. (2021) yaptıkları çalışmada, amatör sporcularda farklı yoğunluktaki egzersiz modalitelerinin temel inflamasyon ve hipoksi belirteçlerinin salgılanması üzerine etkilerini belirlemek ve karşılaştırmak istemişlerdir. Çalışmaya 1850m rakımda yaşayan, yaş ortalaması 20.1 olan 23 sporcu katılmıştır. Katılımcıların VO_{2max} değerleri, artan bisiklet egzersiz testi ile 54.15 ± 6.14 mL.kg.dk-1 olarak belirlenmiştir. Dinlenme halinde, VO_{2max} 'ın 50%'si, VO_{2max} 'ın 75%'i ve birer hafta aralıklı olarak VO_{2max} 'ın 100%'ü (tükenene kadar) şeklinde dört protokol yapılmıştır. VO_{2max} 'ın 50% ve 75%'i ile olan seanslar 30dk boyunca sürekli olarak yapılmıştır. Kan örnekleri istirahat halinde ve her egzersiz seansı sonrası alınmış, serum tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), C-reaktif protein (CRP), interlökin-10 (IL-10) ve HIF-1 α düzeyleri ölçülmüştür. Çalışma sonucunda, serum HIF-1 α düzeylerinin dinlenme durumuna kıyasla, VO_{2max} 'ın 75%'i ile yapılan seansta anlamlı derecede yüksek (1.26 ± 0.16 ; 1.08 ± 0.19 ng/mL) çıktığı bildirilmiştir. Egzersiz protokolünün süre ve şiddet bakımından kısmi olarak benzerliği düşünüldüğünde çalışmamızdaki örneklem grubunun HIF-1 α düzeylerinin egzersiz öncesi ve sonrası tüm düzeylerde daha düşük olduğu anlaşılmıştır. Çalışmamızdaki örneklem grubu kayakçı, iyi antrenmanlı, aklimatize sporculardan oluştuğu için bu sonuç düşündürücü olmuştur. Bir yandan da aklimatize olmayan kişilerdeki akut yanıtın daha yüksek bir reaksiyonla gerçekleşmesinin fizyolojik olarak normal olduğu kanısı oluşmuştur.

Wojan vd. (2023) yaptıkları çalışmada, kısa süre aralıklı hipoksiye maruz kalan yaşlı yetişkinlerde eritropoetin düzeylerini araştırmışlardır. 22 katılımcı (12 kadın, yaş: 53 ± 7 yıl) aralıklı hipoksi grubuna (IH, n=11) veya aralıklı normoksi grubuna (IN, n=11) rastgele atanmıştır. IH grubu, yeniden doyunluğa kadar, normoksik döngüler serpiştirilen ve O₂ saturasyonunda 80%'inin hedeflendiği, 8x4dk'lık hipoksi döngüsünden oluşan, 4.5 hafta süren bir protokol izlenmiştir. EPO düzeyleri her protokolün başlangıcından önce ve 4.5 saat sonra ölçülmüştür. Çalışma sonucunda, IH grubunun (3.2 ± 2.2 mU/mL) IN grubuna (0.7 ± 0.8 mU/mL) göre EPO düzeylerinde daha büyük bir artış olduğu belirlenmiştir. Kırmızı kan hücresi hacmi azalmış bir popülasyonda, aralıklı hipoksiye maruz kalmanın O₂ taşıma kapasitesini artırma potansiyeli olduğu bildirilmiştir. Çalışmamız sonuçları ile kıyaslandığında, kırmızı kan hücresi hacmi yüksek olan genç yetişkin grupta yapmış olduğumuz akut protokol sonucu, EPO düzeylerinde ciddi artışlar olduğu görülmüştür. Yani yaş grubu önemli olmaksızın, irtifaya uyum sağlamış ya da akut/aralıklı maruz olmuş kişilerde hem eritrositler hem de eritrositler için aracı EPO'nun arttığı anlaşılmaktadır.

Czuba vd., (2014) yaptıkları çalışmada, Chapman vd., (1998) tarafından açıklanan HiHiLo (live high-base train high-interval train low) prosedürüne göre 3 haftalık irtifa antrenmanının seçkin biatletlerde eritropoez, maksimum oksijen alımı ve normoksi altında egzersizin enerji maliyeti üzerine etkilerini araştırmışlardır. 15 erkek elit biatloncu, rastgele deney grubu (n=7, yaş 27.1 ± 4.6 yıl) ve kontrol grubu (n=8, yaş 23.2 ± 0.9 yıl) olarak ayrılmıştır. Deney grubu, 3 hafta 2015m yükseklikte kalarak, haftada 4 kez 3000m'de kayakta dayanıklılık antrenmanı yapmıştır. Ek olarak, 1000m'de 3 kez yüksek şiddetli interval antrenman yapılmıştır. Kontrol grubunda ise aynı antrenman protokolü normokside (600m) yapılmıştır. Deney grubunun, 1780-2800m'deki HiHiLo prosedürünün ilk 2 haftasında serum EPO düzeyleri; antrenman öncesi 6.4 mU/mL iken 24 saat sonra 15.8 mU/mL olmuştur. Bu da 146.8% oranında artış olduğunu göstermektedir. Kontrol grubunda ise değişiklik gözlenmemiştir. Çalışmamız ile farklı prosedürlerde olsa dahi örneklem grubunun yaş ortalaması ve elit sporcu olması dikkate alındığında, sonuçlarda benzer düzeyde artışlar olduğu anlaşılmıştır. Bu durum, her iki çalışma için de kırmızı kan hücrelerindeki seyir ile ilişkilendirilebilir.

Czuba vd. (2018) yaptıkları çalışmada, normoksideki off-road bisikletçilerinde aralıklı hipoksik antrenman (IHT) ve yüksekte yaşa-düşükte antrenman yap stratejisinin (LH-TL) aerobik kapasite ve performans üzerindeki etkisini araştırmışlardır. 30 off-road bisikletçisi rastgele üç gruba ayrılmış ve 4 haftalık antrenman uygulamasına tabi tutulmuştur. Birinci deney grubundaki katılımcılar (LH-TL; n=10, yaş: 20.5 ± 2.9 yıl), dinlenme ve uyku sırasında normobarik hipoksi koşullarına (FiO₂=16.3%) maruz bırakılmıştır. Bu grupta antrenman normoksik koşullar altında yapılmıştır. İkinci deney grubunda (IHT; n=10, yaş: 20.7 ± 3.1 yıl), aralıklı bir hipoksik antrenman (IHT, haftada 3 kez, FiO₂ =16,3%) uygulaması yapılmıştır. Egzersiz yoğunluğu hipokside belirlenen

laktat eşiği (LT) yüküne göre ayarlanmıştır. Kontrol grubu (C; n=10, yaş:21.8±4.0yıl) ise normoksik koşullar altında yaşayarak antrenman yapmıştır. Tüm katılımcılar, 4 hafta, 15dk ısınma, 30-40dk ana bölüm, 15dk soğuma şeklinde aynı uygulamayı yapmıştır. Performans her iki grupta da (LH-TL: 3.6%, IHT: 2.5%) iyileşmiştir. LH'de hipoksiye maruz kalınan ilk (81.4%) ve üçüncü gün (101%) sonrası serum EPO düzeyinde en yüksek anlamlı artış yakalanmıştır. Daha sonra kademeli olarak azaldığı, yine de ön teste göre (bir hafta sonra 77.7%, iki hafta sonra 66%) anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir. Üç ve dördüncü hafta sonrası oluşan değişikliklerin anlamlı olmadığı bildirilmiştir.

Park vd. (2022), Koreli 20 kadın amatör koşucularda (yaş: 24.85±3,84yıl), 6 hafta boyunca hipoksizde interval antrenmanın hematolojik parametreler, hemodinamik fonksiyon ve dayanıklılık egzersiz performansı üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Normoksi (760mmHg) altında aralıklı antrenman için; normoksik antrenman grubu ve hipobarik hipoksi (526 mmHg, 3000m simüle edilmiş rakım) grubu olarak ayrılmıştır. Tüm katılımcılar 6 hafta, haftada 3 gün, 20dk ısınma, 60dk interval antrenman, 20 dakika soğuma olmak üzere toplam 120 dakikalık antrenman yapmışlardır. Çalışma sonucunda, normoksik antrenman grubunda EPO düzeyi önce 10.0 (IU/mL), sonra 12.1 (IU/mL), hipoksik antrenman grubunda önce 10.7 (IU/mL), sonra 16.4 (IU/mL) olduğu belirlenmiştir. EPO'nun hipoksik antrenman grubunda daha yüksek bir artış gösterdiği anlaşılmıştır.

Yatsutani vd. (2020), hipoksizde akut dayanıklılık egzersizinin, endokrin ve metabolik tepkiler üzerindeki etkisini araştırmışlardır. 12 sağlıklı erkek, 60dk boyunca sabit bir iş yükünde (her bir koşul altında maksimum O₂ alımlarıyla ilişkili güç çıkışının 60%'ı) pedal çevirmişlerdir. Hipoksi altında (HYP; FiO₂:14.5%, 23°C) ve normoksi altında egzersiz (NOR; FiO₂: 0,9%, 23°C) yapılmıştır. Egzersizi tamamladıktan sonra katılımcılar, her ortamdaki metabolik ve endokrin yanıtları değerlendirmek için 3 saat boyunca odada kalmışlardır.

Serum EPO düzeyi, HYP'de egzersiz öncesine kıyasla egzersizden 3 saat sonra (136.7±9.1%) yükselmiş, fakat NOR'da anlamlı (101.9±7.1%) yükselme görülmemiştir. HYP'de dayanıklılık egzersizinin, egzersizin tamamlanmasından 3 saat sonra NOR ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek serum EPO seviyesi ile sonuçlandığı bildirilmiştir.

Sonuç ve Öneriler

İyi düzeyde antrenmanlı 15 erkek kayakçı ile yapılan bu çalışmada, yaş \bar{X} =20.33±1.91yıl, boy \bar{X} =170.93±10.62cm, vücut kütlesi \bar{X} =62.80±11.00kg, VO_{2max} \bar{X} =68.12±8.35mL.kg.dk⁻¹ olarak belirlendi.

Seçilmiş kan parametrelerinde en yüksek düzeye son testte (24 saat sonra) ulaşıldı (WBC hariç). WBC, RBC, HGB, HCT parametrelerinde testler arası farkın anlamlı olduğu (p<0,05) görüldü

(PLT hariç). HIF-1 α düzeyinde testler arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0.05$) görülürken, EPO düzeyinde anlamlı olduğu ($p<0.05$) belirlendi. Egzersiz test protokolünden 2 saat sonraki ölçüme göre ilk testin daha yüksek çıkması aklimatizasyon olarak düşünüldü. Egzersiz sonrası 24~zirve yapması beklenen HIF-1 α 'nın ilk testte daha yüksek düzeye erişmesi yine aklimatizasyon kaynaklı bir seyir izlediğini düşündürdü. İrtifaya çıkılmasından itibaren 2 saat sonra düşük bir seyirde de olsa kademeli yükseliş göstermesi beklenen EPO'nun en yüksek düzeyi 24 saat sonra yapılan son testte görüldü. Bu da hem irtifaya hem de egzersize verilen geç yanıtın daha olumlu olduğunu düşündürdü. Aynı zamanda HGB kütleğinde, WBC sayısında ve HTC değerindeki seyir ile ilişkilendirildi. Genel olarak, seçilmiş kan hücreleri, HIF-1 α ve EPO'nun saatlere göre değişimi incelendiğinde; aklimatizasyon kaynaklı yüksek ön test sonuçları, egzersizden 2 saat sonra düşüş, 24 saat sonra ise tekrar yükseliş olduğu görüldü.

Bu tip çalışmaların, sedanter-sporcu karşılaştırması, kronik egzersiz testlerinin yapılması ve zamansal takibin daha geniş saatlere/günlere yayılmasının daha nitelikli çalışma ve sonuçlarla literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Etik Kurul İzin Bilgileri

Etik değerlendirme kurulu: Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Etik değerlendirme belgesinin tarihi: 20.03.2020

Etik değerlendirme belgesinin sayı numarası: 33216249-903.99-E.14479

Araştırmacıların Katkı Oranları Beyanı

Araştırmanın tüm aşamalarında üç yazar da eşit katkıda bulunmuştur.

Çatışma Beyanı

Yazarın/yazarların araştırma ile ilgili bir çatışma beyanı bulunmamaktadır.

Kaynakça

- Amaro-Gahete F.J., de-la-O, A., Jurado-Fasoli, L., Gutiérrez, Á., Ruiz, J.R. ve Castillo, M.J. (2019). Association of physical activity and fitness with S-Klotho plasma levels in middle-aged sedentary adults. the FIT-AGEING study. *Maturitas*, 123,25-31. DOI: 10.1016/j.maturitas.2019.02.001
- Baygıtalp, F., Buzdağlı, Y., Ozan, M., Koz, M., Kılıç Baygıtalp, N. ve Atasever, G. (2021). Impacts of different intensities of exercise on inflammation and hypoxia markers in low altitude, *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 13(1), 145. DOI: 10.1186/s13102-021-00375-0
- Bruce, R.A., Kusumi, F. ve Hosmer, D. (1973): Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J* 85:546-551. DOI: 10.1016/0002-8703(73)90502-4
- Budak, C., Uçan, İ., Dündar, S.T. ve Mertoğlu, C. (2023). Sstudy on vitamin d, cortisol and testosterone values in male skiers by seasonal cycles, *The Online Journal of Recreation and Sports (TOJRAS)*, 12(3), 270-278.DOI: 10.22282/tojras.1275508
- Chapman, R.F., Stray-Gundersen, J. ve Levine, B.D. (1998). Individual variation in response to altitude training. *Journal of Applied Physiology* 85, 1448-1456. DOI: 10.1152/jappl.1998.85.4.1448

- Chavez, J.C., Baranova, O., Lin, J. ve Pichiule, P. (2006). The transcriptional activator hypoxia inducible factor 2 (HIF-2/EPAS-1) regulates the oxygen-dependent expression of erythropoietin in cortical astrocytes. *J Neurosci*, 26(37), 9471-9481. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2838-06.2006
- Chen, C.D., Podvin, S., Gillespie, E., Leeman, S.E. ve Abraham, C.R. (2007). Insulin stimulates the cleavage and release of the extra-cellular domain of Klotho by adaM10 and adaM17. *procNatl Acad Sci USA*, 104:19796-801. DOI: 10.1073/pnas.0709805104
- Czuba, M., Fidos-Czuba, O., Płoszczyca, K., Zając, A. ve Langfort, J. (2018). Comparison of the effect of intermittent hypoxic training vs. the live high, train low strategy on aerobic capacity and sports performance in cyclists in normoxia. *Biol Sport*. 35(1): 39–48. DOI: 10.5114/biolsport.2018.70750
- Czuba, M., Maszczyk, A., Gerasimuk, D., Rocznik, R., Fidos-Czuba, O., Zając, A., Gołaś, A., Mostowik, A. ve Langfort, J. (2014). The effects of hypobaric hypoxia on erythropoiesis, maximal oxygen uptake and energy cost of exercise under normoxia in elite biathletes. *J Sports Sci Med*. Dec 1;13(4): 912-20.
- Eltzschig, H.K. ve Carmeliet, P. (2011). Hypoxia and inflammation. *N. Engl. J. Med.* 364, 656–665. DOI: 10.1056/NEJMra0910283
- Ericsson, K.A., Nandagopal, K. ve Roring, R.W. (2009). Toward a science of exceptional achievement: attaining superior performance through deliberate practice. *Ann N Y Acad. Sci*, 1172, 199–217. DOI: 10.1196/annals.1393.001
- Foley, R.N. (2008). Erythropoietin: physiology and molecular mechanisms, *Heart Fail Rev* 13:405–414. DOI: 10.1007/s10741-008-9083-0
- Foster, C., Jackson, A. S., Pollock, M. L., Taylor, M. M., Hare, J., Sennett, S. M., Rod, J. L., Sarwar, M. ve Schmidt, D. H. (1984) Generalized Equations For Predicting Functional Capacity From Treadmill Performance. *American Heart Journal* 107: 1229: 1234. DOI: 10.1016/0002-8703(84)90282-5
- Girginer, F., Büyükyazı, G., Ulman, C., Doğru, Y., Taneli, F., Yıldız, R., Taş, M. ve Keskinoglu, P. (2019). Comparison of Some Plasma InflammationMarkers in Elite Master Athletes, Recreational Athletes andSedentary Males. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 39(2), (s. 202-11). DOI: 10.5336/medsci.2018-63235
- Gruber, M., Hu, C.J., Johnson, R.S., Brown, E.J., Keith, B. ve Simon, M.C. (2007). Acute postnatal ablation of Hif-2alpha results in anemia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104(7):2301-2306. DOI: 10.1073/pnas.0608382104
- Haase, V.H. (2013). Regulation of Erythropoiesis by Hypoxia-Inducible Factors. *Blood Rev.* 27, 41–53. DOI: 10.1016/j.blre.2012.12.003
- Hawley, J.A., Lundby, C., Cotter, J.D. ve Burke, L.M. (2018). Maximizing Cellular Adaptation to Endurance Exercise in Skeletal Muscle, *Cell Metabolism* 27(5):962-976. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.04.014
- Hirota, K. ve Semenza, GL. (2006). Regulation of angiogenesis by hypoxia-inducible factor 1. *Crit Rev Oncol Hematol*, 59(19):15-26. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2005.12.003
- Hu, C.J., Wang, L.Y., Chodosh, L.A., Keith, B. ve Simon, M.C. (2003). Differential roles of hypoxia-inducible factor 1alpha (HIF-1alpha) and HIF-2alpha in hypoxic gene regulation. *Mol. Cell. Biol.* 23, 9361–9374. DOI: 10.1128/MCB.23.24.9361-9374.2003
- Kalinowski, L., Janaszak-Jasiecka, A., Siekierzycka, A., Bartoszevska, S., Woźniak, M., Lejnowski, D., Collawn, J.F. ve Bartoszevska, R. (2016) Posttranscriptional and transcriptional regulation of endothelial nitric-oxide synthase during hypoxia: the role ofmicroRNAs. *Cell. Mol. Biol. Lett.* 21, 16. DOI: 10.1186/s11658-016-0017-x
- Keith, B., Johnson, R.S. ve Simon, M.C. (2011). HIF1a andHIF2a: sibling rivalry in hypoxic tumour growth and progression. *Nat. Rev.Cancer*, 12, 9–22. DOI: 10.1038/nrc3183
- Koh, M.Y. ve Powis, G. (2012). Passing the button: the HIF swich. *Trends in Biochemical Sciences*; 37(9):364-372. DOI: 10.1016/j.tibs.2012.06.004
- Li, J., Li, Y., Atakan, M.M., Kuang, J., Hu, Y., Bishop, D.J. ve Yan, X. (2020). The Molecular Adaptive Responses of Skeletal Muscle to High-Intensity Exercise/Training and Hypoxia, *Antioxidants*, 9(8):656. DOI: 10.3390/antiox9080656
- McArdle, A., Pattwell, D., Vasilaki ,A., Griffiths, R.D. ve Jackson M.J. (2001). Contractile activity-induced oxidative stress: cellu-lar origin and adaptive responses. *Am J Physiol Cell Physiol*, 280:C621-7. DOI: 10.1152/ajpcell.2001.280.3.C621
- Mostafidi, E., Moeen, A., Nasri, H., Ghorbani, Hagjo. ve A, Ardalan M. (2016). Serum klotho levels in trained athletes. *Nephrourol Mon*,8:e30245. DOI: 10.5812/numonthly.30245

- Park, H.Y., Jung, W.S., Kim, S.W., Kim, J. ve Lim, K. (2022). Effects of Interval Training Under Hypoxia on Hematological Parameters, Hemodynamic Function, and Endurance Exercise Performance in Amateur Female Runners in Korea, *Physiol*, May 18; 13: 919008. DOI: 10.3389/fphys.2022.919008
- Pedersen, L., Pedersen, S.M., Brasen, C.L. ve Rasmussen LM. (2013). Soluble serum Klotho levels in healthy subjects.comparison of two different immunoassays. *Clin Biochem*, 46:1079-83. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2013.05.046
- Pramkratok, W., Songsupap, T. ve Yimlamai, T. (2022). Repeated sprint training under hypoxia improves aerobic performance and repeated sprint ability by enhancing muscle deoxygenation and markers of angiogenesis in rugby sevens, *Eur J Appl Physiol*, Mar;122(3):611-622. DOI: 10.1007/s00421-021-04861-8
- Rankin, E.B., Biju, M.P., Liu, Q., Unger, T.L., Rha, J., Johnson, R.S., Simon, M.C., Keith, B ve Haase, V.H.(2007). Hypoxia-inducible factor-2 (HIF-2) regulates hepatic erythropoietin in vivo. *J Clin Invest*, 117(4):1068-1077. DOI: 10.1172/JCI30117
- Saghiv MS, Ben-Sira D, Goldhammer E ve Sagiv M. (2019). Are s-klotho's maximal concentrations dependent on exercise in-tensity and time in young adult males? *J cardiol cardiovasc Med*, 4:6-11. DOI: 10.29328/journal.jccm.1001033
- Semenza, G.L. (1999). Regulation of mammalian O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol*, 15, 551–578. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.15.1.551
- Semenza, G.L. (2001) HIF-1, O (2), and the 3 PHDs: how animal cells signal hypoxia to the nucleus. *Cell* 107:1–3. DOI: 10.1016/s0092-8674(01)00518-9
- Semenza, G.L., Neifelt, M.K., Chi, S.M. ve Antonarakis, S.E. (1991). Hypoxia-inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3' to the human erythropoietin gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88, 5680–5684. DOI: 10.1073/pnas.88.13.5680
- Tetik Dündar, S., Akcan, İ.O, ve Ağgön, E. (2023a). Investigation of some physical parameters and aerobic–anaerobic power outcomes in mountain skiers. *Research in Sport Education and Sciences*, 25(1), 1-6.
- Tetik Dündar, S., Kuzucu, M. ve Varol, S.R. (2023b). Effect of the aerobic power test performed at low-medium altitude on the myostatin, pgc-1 alpha and klotho levels. *Gazz Med Ital-Arch Sci Med*, 182:342-51.
- Tomc, J. ve Debeljak, N. (2021). Molecular Insights into the Oxygen-Sensing Pathway and Erythropoietin Expression Regulation in Erythropoiesis, *Int. J. Mol. Sci.* 22, 7074. DOI: 10.3390/ijms22137074
- Tucker, R. ve Collins, M. (2012). What makes champions? A review of the relative contribution of genes and training to sporting success. *Br. J. Sports Med.* 46, 555–561. DOI: 10.1136/bjsports-2011-090548
- Van Thienen, R., Masschelein, E., D'Hulst, G., Thomis, M. ve Hespel, P. (2016). Twin Resemblance in Muscle HIF-1alpha Responses to Hypoxia and Exercise. *Front. Physiol.* 7, 676. DOI: 10.3389/fphys.2016.00676
- Wang, G.L. ve Semenza, G.L. (1993). General involvement of hypoxia-inducible factor 1 in transcriptional response to hypoxia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 4304–4308. DOI: 10.1073/pnas.90.9.4304
- Wojan, F., Stray-Gundersen, S., Massoudian, S.D. ve Lalande, S. (2023). Brief exposure to intermittent hypoxia increases erythropoietin levels in older adults, *J Appl Physiol.* 1;135 (1): 88-93. DOI: 10.1152/jappphysiol.00172.2023
- Yatsutani, H., Mori, H., Ito, H., Hayashi, N., Girard, O. ve Goto, K. (2020). Endocrine and Metabolic Responses to Endurance Exercise Under Hot and Hypoxic Conditions. *Front. Physiol.* 11:932. DOI: 10.3389/fphys.2020.00932
- Żebrowska, A., Jastrzębski, D., Sadowska-Krępa, E., Sikora, M. ve Di Giulio, C. (2019). Comparison of the Effectiveness of High-Intensity Interval Training in Hypoxia and Normoxia in Healthy Male Volunteers: A Pilot Study, *Biomed Res Int*, Sep 22; 7315714. DOI: 10.1155/2019/7315714
- Zhu, H. ve Bunn, H.F. (2001). Signal transduction: how do cells sense oxygen? *Science* 292:449–451. DOI: 10.1126/science.1060849



Bu eser [Creative Commons Atf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) ile lisanslanmıştır.