



T.C.

ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI
NÖROBİLİM YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**GENÇ FUTBOLCU ADAYLARINDA SLC6A4 PROMOTER
S/L POLİMORFİZMİNİN BELİRLENMESİ**

SEDANUR SABRİOĞLU AKKALE

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Korkut ULUCAN

İSTANBUL - 2020

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI
NÖROBİLİM YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

GENÇ FUTBOLCU ADAYLARINDA SLC6A4 PROMOTER
S/L POLİMORFİZMİNİN BELİRLENMESİ

SEDANUR SABRİOĞLU AKKALE

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Korkut ULUCAN

İSTANBUL – 2020

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Anabilim Dalı : NÖROBİLİM
Program : NÖROBİLİM
Öğrenci No : 174202041
Öğrenci Adı Soyadı : Sedanur SABRİOĞLU AKKALE

“Genç Futbolcu Adaylarında SLC6A4 Promoter S/L Polimorfizminin Belirlenmesi” isimli çalışma aşağıdaki jüri tarafından 13/01/2020 tarihinde yapılan sınavda Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı : Doç.Dr.Mesut KARAHAN
(Üsküdar Üniversitesi)

İmza



Danışman : Doç.Dr.Korkut ULUCAN
(Marmara Üniversitesi)

İmza



Üye : Dr.Öğr. Üyesi Şehkar OKTAY
(Marmara Üniversitesi)

İmza



ONAY

Bu tez, yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun tarih ve sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Doç.Dr. Türker Tekin ERGÜZEL
Enstitü Müdürü V.

ÖZET

GENÇ FUTBOLCU ADAYLARINDA SLC6A4 PROMOTER S/L POLİMORFİZMİNİN BELİRLENMESİ

Sportif performansa önemli ölçüde etki eden unsurlardan biri de kaygı düzeyidir. Kaygı düzeyini kontrol eden sistemlerden biri de merkezi sinir sistemindeki serotonerjik sistemdir. Serotonerjik sistemin temel elemanlarından biri de serotoninin sinaptik boşluklardan geri alınımını sağlayan serotonin taşıyıcı proteinidir (5-HTT). Bu protein SLC6A4 geni tarafından kodlanmakta olup bu genin promotor bölgesindeki işlevsel delesyon/insersiyon polimorfizmi, genin transkripsiyon hızını etkilemektedir. SLC6A4 geni kısa (S) ve uzun (L) olmak üzere iki alel formu bulundurur. Genin kısa (S) alelinin, bugüne kadar yapılan araştırmalarda sportif performans üzerinde de büyük etkiye sahip olan kaygı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu araştırmalar ışığında, çalışmamızda SLC6A4 geni üzerinde durulmuş olup bu genin 14-16 yaş arasındaki 44 genç erkek futbolcu adaylarının kısa (S) ve uzun (L) alel dağılımlarının belirlenmesi hedeflenmiştir. Çalışmamızda DNA izolasyonu için gerekli kan örnekleri, sporcuların rutin biyokimyasal analizleri için verdikleri kan örneklerinin arta kalanlarından elde edilmiştir. Genotipleme çalışması DNA izolasyonu ve sonrasında konvensiyonel polimeraz zincir reaksiyonu ile (PCR) tamamlanmıştır. “S” ve “L” alellerinin analiz edilmesi sonucu sporcularda LL, LS ve SS genotipleri dağılımları belirlenmiştir. Bu belirlemeye göre futbolcuların 10’u (%23) LL, 25’i (%57) LS ve 9’u da (%20) SS genotiplemesi olarak ortaya çıkmıştır. Alellik dağılımları ise kaygı düzeyine etkisi bulunan S aleli 43 (%49) iken L aleli 45 (%51) şeklinde bulunmuştur. Bu çalışma futbolculardaki LL genotip ve L alelinin, SS genotip ve S aleline kıyasla daha yoğun oranda olduğunu belirten ilk rapor niteliğindedir.

Anahtar Kelimeler: Futbol, genetik, SLC6A4, serotonin, spor genetiği

ABSTRACT

DETERMINATION OF SLC6A4 PROMOTER S/L POLYMORPHISM IN YOUNG FOOTBALL PLAYER CANDIDATES

One of the factors that have a significant effect on sport performance is the level of anxiety. One of the systems that control the level of anxiety is the serotonergic system in the central nervous system. One of the basic elements of the serotonergic system is the serotonin transporter protein (5-HTT) that provides the reuptake of serotonin from synaptic spaces. This protein is encoded by the SLC6A4 gene, and the functional deletion / insertion polymorphism in the promoter region of this gene affects the rate of transcription of the gene. The SLC6A4 gene has two allele forms, short (S) and long (L). The short (S) allele of the gene has been found to be associated with anxiety, which has a major impact on sporting performance. In this study, it was aimed to determine the short (S) and long (L) allele distributions in SLC6A4 gene of 44 young male footballer candidates between the ages of 14-16. In our study, blood samples required for DNA isolation were obtained from the remainder of the blood samples given by the athletes for routine biochemical analysis. Genotyping was completed by DNA isolation followed by conventional polymerase chain reaction (PCR). As a result of the analysis of "S" and "L" allele, the distribution of LL, LS and SS genotypes in the athletes were determined. According to this determination, 10 (23%) of the players were LL, 25 (57%) were LS and 9 (20%) were SS genotyping. The allele distributions were 43 (49%) S allele, which had an effect on anxiety level, and 45 (51%) L allele. This study is the first report that the LL genotype and L allele in footballers are more intense compared to SS genotype and S allele.

Keywords: Football, genetic, SLC6A4, serotonin, sports genetics

TEŞEKKÜR

Gerçekleştirdiğim tez alışmamda danışmanlığımı yapan desteğini, hoşgörösünü ve süre içerisinde herşeyi halledebileceğimizi söyleyip beni yüreklendiren kıymetli hocam Doç. Dr. Korkut ULUCAN'a,

Çalışmam boyunca laboratuvar aşamalarında bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen Canan SERCAN DOĞAN'a ve Tolga POLAT'a,

Tez yazım aşamam boyunca bilgi birikimini benden esirgemeyen arkadaşım Efe Cuma YAVUZSOY'a,

Başta tez süreci olmak üzere bütün yüksek lisansım boyunca yanımda olarak desteğini hiç bir zaman eksik etmeyen eşim Muhammed İsmail AKKALE'ye

Ve son olarak beni bugünlere getirip maddi ve manevi emeklerini benden hiç esirgemeyen Anne ve Babam'a

Hep yanımda olarak bana varlıklarını hissettirdikleri için teşekkürlerimi sunuyorum.

BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, tarafımdan üretildiğini ve Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.

Tarih: 24/12/2019

Sedanur SABRİOĞLU AKKALE

İmza

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
BEYAN	iv
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Spor	3
2.2.Spor Genetiği	4
2.3.Sporcu Performansı.....	5
3.SEROTONİN	6
3.1.Serotonin Biyosentezi	7
3.2.Serotonin Reseptörleri	11
3.3. Serotonerjik Yayılma ve Etki Alanları	12
3.4.Serotonin Taşıyıcı Proteini (SERT,5-HTT,SLC6A4).....	15
4.GENETİK MEKANİZMA	16
4.1.Genetik Polimorfizm.....	16
4.2.Serotonin Taşıyıcı Geni (SLC6A4)	17
4.3.Polimorfizm	18
4.4.Serotonin Taşıyıcı Gen (SLC6A4) Polimorfizmi	20
4.5.Taşıyıcı Gen (SLC6A4) Polimorfizmi ile İlgili Araştırmalar.....	21
4.6.Agaroz Jel Elektroföresi	22
5.GEREÇ ve YÖNTEM	24
5.1.Gereçler.....	24
5.1.1.Kullanılan Aletler	24
5.1.2.Kimyasal Maddeler.....	24
5.1.3.Kullanılan Primerler	25
5.1.4.Kimyasal Çözeltiler	26
5.2.Yöntemler	26
5.2.1.Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR).....	26
5.2.2.Agaroz Jel Elektroföresi	27

5.3.Çalışma Grubu	27
6.BULGULAR.....	29
6.1.SLC6A4 (5-HTT) S/L İnsersiyon /Delesyon PZR Bulguları	29
6.2.Genotip Dağılımları ve Alel Frekansları	29
7.TARTIŞMA.....	31
8.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	34
KAYNAKLAR	35
EK.2.ÖZGEÇMİŞ.....	48
EK.3.ETİK KURUL ONAYI.....	50



TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: SLC6A4 PZR protokolü için kullanılan primerler.	25
Tablo 2: SLC6A4 PZR Protokolü.....	26
Tablo 3: Futbolcuların SLC6A4 genotip ve alel sayı ve yüzdeleri.....	30



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1: Serotonin molekülünün çizgisel gösterimi.....	6
Şekil 2: Serotonin sentezi ve yıkımı.....	8
Şekil 3: Serotonerjik nöronda serotonin sentezi ve salınması.....	9
Şekil 4: 5-HT reseptörlerinin hipotetik serotonerjik nörondaki şematik gösterimi ve bu reseptörlerin depresyon ve anksiyete ile olası bağlantıları	12
Şekil 5: Serotonerjik yayılma ve etki alanları Özpoyraz ve ark, 2015.....	13
Şekil 6: İnsan beyninde serotonerjik yolların anatomik dağılımı.....	14
Şekil 7: PZR yöntemi ile elde edilen genotiplerin gösterilmesi.....	29



SİMGELER VE KISALTMALAR

SLC6A4: Solute Carrier Family 6 Member 4

5-HT: 5-hidroksitriptamin (Serotonin)

5-HTT: Serotonin taşıyıcı proteini (SLC6A4,SERT)

5-HTTLRP: 5-Hidroksitriptamin Taşıyıcıya Bağlı Polimorfik Bölge

SERT: Serotonin Tasıyıcısı

DNA: Deoksiribonükleik Asit

RNA: Ribonükleik Asit

PRC: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SSRI: Selektif serotonin gerilim inhibitörleri

VNTR: Variable Number of Tandem Repeats (Değişken Tandem Tekrarı Sayısı)

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

SNP: Tek Nükleotid Polimorfizmi

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

1. GİRİŞ

Spor performansını etkileyen birçok unsur olduğu bilinmektedir. Antrenmanlar, diyet programları ve uyku düzeni gibi etmenler sportif performans açısından çok önemli olsa da genetik unsurlar yadsınamaz derecede önemlidir. Örnek olarak; boy uzunluğu, dayanıklılık, kalp verimliliği, güç üretimi, kandaki taşınan oksijen miktarı, kas miktarı ve kuvveti, esneklik gibi fiziksel, metabolik ve fonksiyonel özellikler spor performansını ve başarıyı yüksek oranda etkilemektedir. Bu özelliklerin tamamı dış görünüşümüzde olduğu gibi ebeveynlerimizden aldığımız genler aracılığıyla bize miras kalmakta ve bu genler tarafından kontrol edilmektedirler (Yağmur R., 2011). Dolaylı olarak genler spor performansına büyük ölçüde etki etmekte ve doğru şekilde araştırılıp yönlendirildiği takdirde fayda sağlamaktadır. Genlerin spordaki etkinliğinin ve genetik mühendisliğinin sporcu bedeni üstündeki değişim, gelişim hatta yeniden inşa gibi etkilerinin farkında olan spor camiası, genetik araştırmalara büyük derecede önem vermektedir (Haisma HJ. ve ark., 2004; Friedmann T. ve ark., 2010).

İnsan genom projesinin tamamlanmasıyla tahmini olarak 20 – 25 bin adet arasında olan insan genlerinin araştırılması imkanı doğmuştur ve bu araştırmalar ışığında bir kısım genlerin sportif performansa etki ettiği gözlemlenmiştir. Genetik unsurların sportif performansa etkisinin belirlenmesi sayesinde biyolojik metabolizmalar daha net bir şekilde incelenmiş, yeni biyolojik tezler öne sürülmüş ve farklı spor-egzersiz çeşitleri ile birey yatkınlığı arasındaki ilişkiler gözlemlenerek kaydedilmiştir (Ulucan ve ark., 2013).

Genetik faktörler sportif performansa etkisiyle beraber dolaylı olarak sportif başarıyı da önemli ölçüde etkilemektedir. Sporda başarılı sonuca ulaşabilmek için spor genetiği alanında yapılan çalışmalar üç aşamada gerçekleşmektedir; ilk aşamada sportif performansa etki eden aday genler ve gen bölgeleri belirlenmektedir, ikinci aşamada belirlenen ve aday olarak önerilen genlerin ve gen bölgelerinin çeşitli spor dallarında başarılı olan sporcu bireyler ile sedanter bireyler arasında karşılaştırılması yapılmaktadır, üçüncü aşamada ise aday genlerin çeşitli popülasyonlardaki etkilerinin araştırılması gerçekleştirilmektedir (Ulucan ve ark., 2015). Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, insan genomunda yaklaşık 250 genetik bölgenin sportif performans ile ilişkili olduğu bulunmuş ve bu genetik bölgelerin çeşitli popülasyonlarda analize tabi

tutulmuştur (Santos ve ark., 2015). Spor genetiği alanındaki çalışmalar yalnızca kas yapısı, kanların taşıdığı oksijen miktarı, kemik yapısı ve şekli gibi fizyolojik özellikleri araştırmanın yanı sıra sportif performansı etkileyen serotonerjik ve dopaminerjik gibi psikolojik duygu durumlarını belirleyen faktörlerin analiz edilmesini de kapsamaktadır (Ulucan ve ark., 2018).

Serotonin, merkezi ve periferel sinir sistemleri için önemli nörotransmitter bir maddedir. Literatürde 5-hidroksitriptamin veya 5-HT olarak da vurgulanmaktadır. Serotonin beyin sinaplarına salınır ve sonra presinaptik nöranal membranlarda bulunan, Na⁺ ve Cl⁻ iyonlarına bağımlı yüksek afiniteli serotonin transporter protein (SLC6A4, SERT, 5-hidroksitriptamin transporter (5-HTT)) adı verilen madde sayesinde sinaptik boşluktan etkin bir şekilde alınır (Stahl, 1996; Gelernter ve ark., 1998; Catalano, 1999). Bu sayede serotoninin etkinliği 5-HTT aracılığıyla sonlandırılmış olur. Sinaptik boşluktan alınan serotonin yeniden kullanmak üzere tekrar nörotransmitter havuz içine gönderilir. Kısaca 5-HTT, serotoninin geri alınması ve serotonerjik fonksiyonların kesintisiz yürütülmesi için önemli bir role sahiptir. Bu yüzden psikiyatrik hastalıklar üzerinde de birçok etkinliği bulunmaktadır.

Sporcunun hedeflenen ya da beklenen performansı sağlamlasında önemli etkenlerden birisi de kaygı düzeyidir. Kaygı düzeyi sporcu performansın ve dolayısıyla müsabaka sonucunu önemli ölçüde etkileyebilmektedir (Başer, 1998). Kaygı düzeyinin yükselmesi sporcunun müsabaka sırasında ya da antrenmanlarda doğru karar vermesini ve yeteneklerini doğru şekilde sergileyebilmesini olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir (Gümüş, 2002).

Bu çalışmanın amacı; insan psikolojisini etkileyen önemli sistemlerden birisi olan serotonerjik sistemi incelemek ve bu sistem çerçevesinde sporcuların genetik mekanizmalarını kullanarak sportif performans oranlarını üst düzeye çıkarabilmek hedeflenmektedir. Sporcuların sportif aktiviteleri süresince performanslarını arttırma, sporcuların iş stresini azaltma, buna bağlı olarak psikopatolojik süreçlerden uzak tutmak ve özellikle genç erkek futbolcu adaylarında serotonerjik düzeylerinin yani kaygı seviyelerinin belirlenmesi açısından SLC6A4 geni promoter bölgesi olan S / L alellerinin ve polimorfizmlerinin belirlenmesi hedeflenmektedir. Bu konuyla ilgili çalışmaların sayısının az miktarda olması çalışmamızı daha anlamlı hale getirmiş olup literatüre katkıda bulunmak amaçlanmaktadır

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Spor

Spor kendi içerisinde yenme ve yenilmeyi barındıran, diğerleriyle rekabet içerisinde olursa da sosyalleşmeyi gerektiren, bütünleyici, bir takım kurallarla yönetilen, istekleri tatmin etmeyi hedefleyen, kişinin bedensel ve ruhsal etkinliklerini tamamı olarak tanımlanmaktadır (Şahin, 2002 ve Yazıcı, 2014). Spor en aktif olan sosyalleşme alanlardandır. Spor aktivitelerinin temel olarak fiziksel etkinlik olarak görülse de zamanla kişinin; kazanma, kaybetme, toplumsallaşma, saygı gösterme, iş birliği kurma ve durumu kabullenme gibi değerler kazanmasına yardımcı olur (Erkal, 1992 ve Yetim, 2000). Kişinin aktif olarak sosyalleşmesine yardımcı olan alanlardan birisi olan spor kişinin hayatında zamanla önemli konumlara ulaşır. Bu özelliğinden dolayı sporun yeni arkadaşlık ortamları oluşturup devam ettirilebildiği ve bireyin hayatında ki sosyal etkileşimi olumlu olarak desteklediği söylenebilmektedir (Çaha, 2000).

Tarihsel gelişimine bakıldığında günümüz itibariyle spor ekonomik, fizyolojik, psikolojik ve sosyolojik olarak pek çok açıdan ele alınarak incelenmektedir. Spor faaliyetlerinde sporcuya başarı getirebilmek adına fiziksel ve ruhsal bir takım kriterler mevcuttur. Gelişmişlik düzeyini tamamlamış kas ve iskelet sistemi; fiziksel aktivitede gerekli olan hareketleri yapabilecek kondisyon, sürat, kuvvet, esneklik ve dayanıklılık gibi kriterler sporcunun fiziksel yönü olarak nitelendirilmektedir. Oyun içerisinde iş birliği, dikkatini odaklayıp sürdürebilme, saldırganlık dürtüsünü barışçıl ve toplumsal yapıya uygun olarak dışarı vurma, antrenmanlar süresinde motivasyonunu devam ettirebilmek gibi kriterler ise sporcunun psikolojik yönünü kapsamaktadır (Başer, 1998).

Spor günümüzde dünya üzerinde insanlar tarafından dinamik ya da yarı dinamik olarak kendi alanını belirleyerek her geçen gün gelişmişlik düzeyinin arttırarak genişlemektedir (Şahan, 2007). Spora karşı ilgilinin bu derecede yoğun olması milletler arasında yarışma alanı oluşmaktadır. Ülkeler bu yarış ortamlarının etkilerini olumlu olarak değerlendirebilmek adına tüm imkanlarını kullanmaktadırlar. Bilim ve teknolojinin etkisi ile sporcunun simgelediği toplumların ekonomik yapılarında, eğitim düzeylerinde ve gelişmişlik seviyelerinde zaman zaman artış göstermekte ve bu gelişmişlik artarak devam etmektedir. Günümüzde sporun ve sporcunun öneminin

artması sporcuya ruhsal olarak bir takım yükler yüklediği için sporcuların psiko-sosyal olarak ele alınıp bilimsel olarak incelenmesi bir ihtiyaç haline gelmiştir (Gümüş M., 2002).

2.2. Spor Genetiği

Şüphesiz genlerimizin birçok yapısal ve fonksiyonel karakterler üzerindeki etkisi, spor performansı açısından önem taşımaktadır. Bu yüzden genetiğin spor performansına direkt anlamda etki edebilen bir unsur olduğu söylenebilir (Ahmetov ve ark., 2013; Ahmetov ve ark., 2015 ve Lopez-Leon ve ark., 2016). Genetik, elit sporcularda performansı yüksek ölçüde etkilediği için günümüzde sporcuların genetik işleyişlerini ve düzenlemelerini konu alan spor genetiği yeni bir bilim dalı olarak kabul görmektedir. Bu kabul, 2000 yılında gerçekleştirilen Genom Projesi ile insan DNA dizisinin ortaya konmasının sonucunun günümüze yansımadır. İnsan DNA dizisinin ortaya konmasının ardından araştırmacılar, spor performansını etkileyen genleri de incelemeye başlamışlardır (Ahmetov ve ark., 2015).

Sporda performansın artırılması için uygun tekniklerin geliştirilmesi ve doğru programlama önemli etkenler olurken, genetik yatkınlık sportif performansın temelini meydana getirmektedir (Montgomery H.E., ve ark., 1998). Genetik, güç, kuvvet, dayanıklılık, kas fibril kompozisyonu ve boyutları, sinir-kas koordinasyonu gibi sportif performans için önemli ve gerekli olan unsurlar ile doğrudan ilişkilidir. Araştırmalar sportif performansını etkileyen unsurların %66 'sının genetik unsurlar, geri kalanının iste beslenme, ekipman, psikoloji, antrenman ve uyku gibi genetik dışı faktörler ile ilgili olduğunu ortaya koymaktadır (Ahmetov ve ark., 2013; Ahmetov ve ark., 2015 ve Lopez-Leon ve ark., 2016).

İnsanlarda sportif performansa etki eden 214'ü otomozal gen, 18 tanesi mitokondrial ve 7 tanesi de X kromozomunda olmak üzere toplamda 239 gen belirlenmiştir. Belirlenen bu genler insan kaslarının yapıları ve kemik kalınlıkları gibi anatomik özellikleri belirlemede rol oynarken kaslara taşınacak oksijen miktarı, mitokondrial faaliyetler ve kasların kasılması gibi unsurları da düzenlemektedirler (De La Chapelle ve ark., 1993). Montgomery ve ark. (1998), spor genetiği üzerinde öncü çalışmalarda bulunmuş, Yong ve ark. (2007)'nin yaptıkları araştırmaların da vermiş olduğu destek ile bu alandaki çalışmaların tümü daha büyük önem kazanmıştır. Sportif

performansla ilişkili olan genlerin büyük çoğunluğu son birkaç yıl içinde keşfedilmiştir ve günümüzde bu alandaki çalışmalar hala dünyanın bir çok noktasında yürütülmektedir (Ahmetov ve ark., 2015).

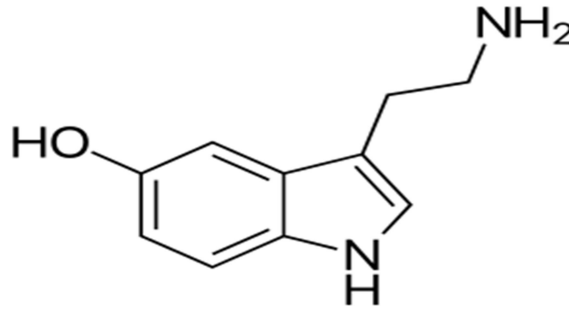
2.3. Sporcu Performansı

Sporcunun antrenman veya müsabaka sırasında psikolojik veya fizyolojik performansı genel olarak atletik performans olarak nitelendirilmektedir. Sporcunun belli bir düzen içerisinde sistematik olarak yaptığı antrenmanlarla gelişim gösteren spor performansının hem oluşum sürecinde hem de gelişiminde genetik yapının ve psikolojik unsurların etkisi yapılan bir takım araştırmalarla ortaya koyulmaktadır (Ulucan, 2014 ve Çorak, 2017). Sporcunun kaygı seviyesi istenen performansı ortaya koyabilmesinde önemli bir unsurdur. Çünkü sporcunun kaygı düzeyi müsabaka sonucunu ve sporcunun performansına olumsuz yan etkileri görülebilmektedir (Başer, 1998). Sporcunun kaygı seviyesinin yükselmesi sporcuda yeteneklerini sergileyememe veya takım içerisinde doğru kararları alamama gibi etkiler oluşturabilir. Kaygı sporcularda duygu karmaşası oluşturmaktadır. Bundan dolayı sporcunun antrenmanlarda en iyi yapabildiği hareketleri müsabaka da yapamaması veya unutabilmesi gibi karmaşıklıklar oluşturup olumsuz durumlara yol açabilmektedir (Gümüş, 2002).

Gerçekleştirilen yarışma, sporcunun maddi ve sosyal açıdan toplumsal yaşamını sürdürebilmek için büyük önem üstlenmektedir. Bu önemin nedenleri ise müsabaka sırasında sporcunun performansındaki başarısızlık korkusu, değer kaybı, kariyer zedelenmesi ve kibir mevcuttur (Bird ve Cripe, 1986). Sporcunun performansını fizyolojik ve psikolojik durumu ne kadar iyi durumda olsa da, müsabaka ve antrenmanlarda performansını ne kadar üst düzeyde tutabilse de başarıya ulaşabilmesi için kaygısı ile başa çıkabilmesi son derece önemlidir. Sporcuların performansını arttırabilmek adına sporcuya sağlanan psikolojik destek sporcunun bulunduğu spor dalına göre değişiklik göstermelidir. Bireysel spordaki psikolojik baskıyla takım sporlarındaki psikolojik baskı farklı neden ve sonuçları doğurmaktadır. Çünkü kaygı bireysel spor yapan sporcularda daha yoğun olduğundan dolayı performansı daha fazla olumsuz yönde etkilemektedir (Konter, 1998).

3. SEROTONİN

Serotonin ya da diğerk adıyla 5-hidroksitriptamin (5-HT) çeşitli hayvanlarda ve bitkilerde doğal olarak bulunan bir amindir (**Şekil-1**). Yüzyılımızın başlarında serotoninin farklı etkileri gözlenerek farklı isimlendirilmiştir. Öncü çalışmalarda kanda vazokonstriktör etkide bir madde bulunmuş ve "vazotonin" olarak adlandırılmıştır (Hoyer D. ve ark., 1991; Hoyer D. ve ark., 1994). Aynı dönemlerde Erspamer ve arkadaşları, gastrointestinal sistemde yaptıkları araştırmalarında çeşitli etkileri olan ve bu sistemde yaygın olarak bulunan bir madde bulmuşlar ve "enteramine" isimli bir heterosiklik amin bileşimini kandan ayırtmışlardır (Erspamer ve ark., 1952). 1948'de Rapport ve arkadaşları düzeyleri farklılaşan enterokromafin ve gastrik hücrelerinin sebebi olarak 5-hidroksitriptamin, bileşiminin olduğunu saptamışlardır. Bu yapılan çalışmalar ve araştırmalar sonucunda bunun daha önce tanımlanan 5-HT ile aynı madde olduğuna karar vermişlerdir (İrge E., 2014). Böylece Serotonin ilk kez kanda trombositlerden daha sonra da merkezi sinir sisteminden izole edilmiştir. Serotoninin kimyasal özelliklerinin belirlenmesi 1948 yılındaki çalışmalarla kesinleşmiş olup 1951'den itibaren de laboratuvar ortamlarında sentezlenmeye başlanmıştır. (Aghajanian ve ark., 1987). Serotoninin sentezlenmesi %90 oranında sindirim sisteminde gerçekleşirken %10'luk oranı da beyindeki raphe nükleus çekirdeklerinde gerçekleştirilmektedir. İnsan beyninin birçok bölgesinde serotonerjik raphe nükleus nöronları bulunmaktadır. Hipofiz bezinde, gastrointestinal mukozada, enterokromafin hücrelerinde, merkezi ve periferel sinir sisteminde ve beyin trombositlerinde çok miktarda serotonerjik nöron vardır (Kim ve ark. 2000). Öte yandan serotonin, ruh halini, duyuşal işlemeyi, biliş ve uykuyu etkileyebilen çok sayıda etki alanına sahip bir monoamin nörotransmitteridir (Covault ve ark, 2007).

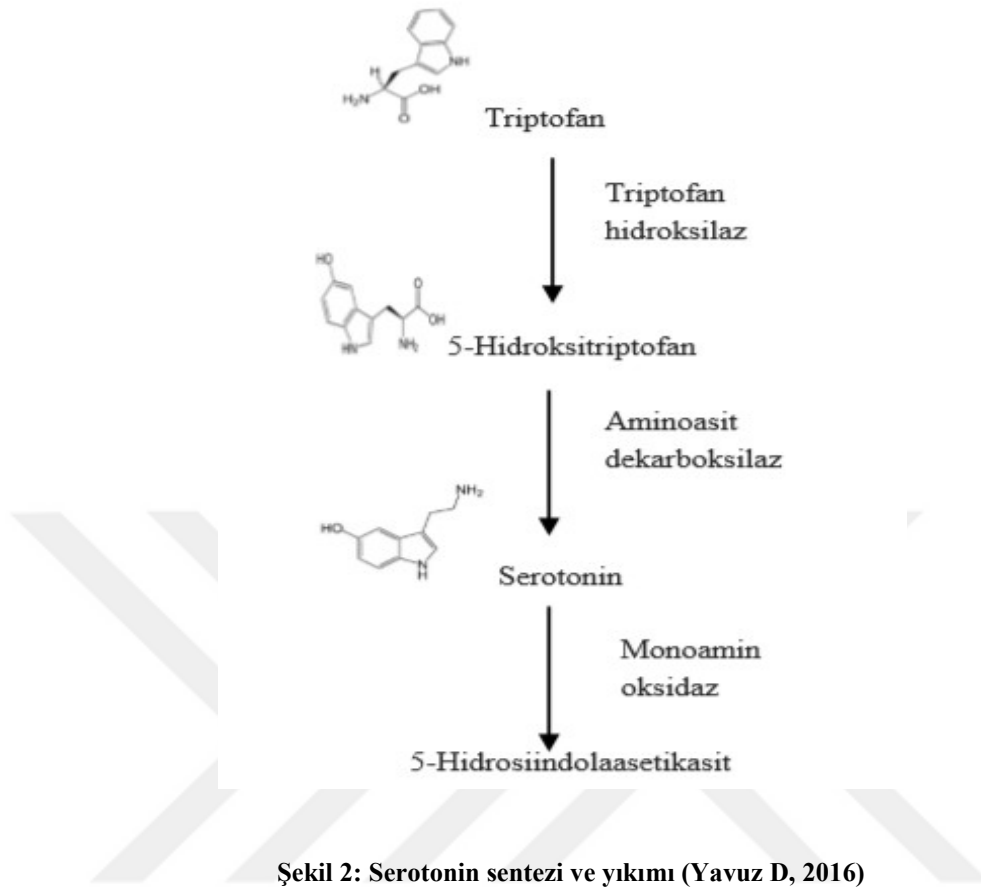


Şekil 1: Serotonin molekülünün çizgisel gösterimi (Okutucu B., 2007)

3.1. Serotonin Biyosentezi

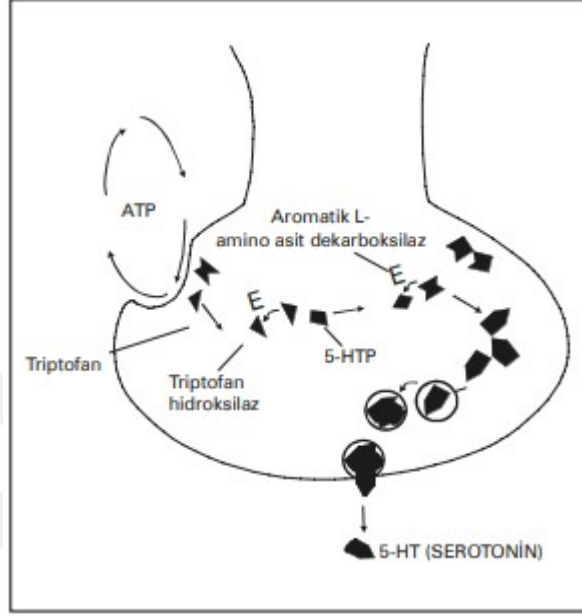
Serotonin bugüne değin en fazla araştırılmış ve dolayısıyla üzerinde en fazla bilgi edinilmiş nörotransmitterlerden biridir. Serotonin; dopamin, noradrenalin ve GABA (Gama amino butirik asit) arasındaki homeostazın düzenlenmesiyle doğrudan bağlantılıdır. Serotoninin modülatör görevi yapıyor olması nedeniyle homeostaz zarar gördüğünde depresyon oluşumunun gözleneceği öngörülmüştür. Homeostazi düzenlemek için günümüzde serotonerjik ilaçlar kullanılır (Davis ve ark.1999). Serotoninin insan vücudunda fizyolojik öneme sahip olduğu diğer bölgeler; sindirim sistemi, kardiyovasküler sistem, dermatolojik sistem ve serebrovasküler sistemdir. Kişideki kan basıncının düzenlenmesinde, düz kasların kasılmasında ve sinir sistemlerinde nörotransmitter olarak da görev yapmaktadır (Kim ve ark. 2000).

5-HT sentezi beyindeki “raphe nuclei” ve gastrointestinal sistemlerdeki enterokmaffin hücrelerinde gerçekleşir. Aynı zamanda bu sistemlerde yoğun derecede serotonerjik nöron gövdeleri de bulunmaktadır (Yiğit S., 2019). 5-HT sentezinin ana kaynağı triptofandır. Triptofan esansiyel bir aminoasittir ve miktarı serotonin sentezinin oranını belirlemektedir. Triptofan kandan beyne kendisine özel bir taşıyıcı sistem ile taşınır. Taşandıktan sonra beyinde seratonerjik sinir uçları tarafından alınır ve 5-hidrosiklaz enzimi ile 5-hidroksitriptofan (5-HTP)’a dönüştürülür. 5-HT üretim hızını hidrosilasyon tepki aşamasında sınırlanır (Bayraktar, 1993). Serotonin sentezinde triptofan hidrosiklaz enzimi hız sınırlayıcı olduğu için önem arz etmektedir. Triptofan hidrosiklaz enziminin oluşturduğu 5-hidroksitriptofan aminoasit dekarboksilaz enzimi ile serotonin meydana gelir. Serotonin sentezlendikten sonra sinir uçlarındaki granüllerde depo edilir. Sinirlerden uyarı gelmesi ile sinaptik aralığa geçer ve sonrasında sinaptik membranlardaki reseptörlere bağlanır. Aktif olarak perisinaptik nörona geri alınarak buradaki reseptörlere bağlanır veya monoamin oksidaz enzimi yardımıyla parçalanır. **Şekil-2**'de serotonin sentezi ve yıkımı gösterilmiştir (Öztaş, 1993).



Serotonerjik nöronlarda triptofana özel olan aktif taşıma pompaları vardır. Bu taşıma pompalarıyla beraber 5-HT'nin geri alınması için özel geri alım pompaları, enzimler ve üretilen nörotransmitteri depolamak için de veziküller bulunmaktadır. Serotonin veziküllerde depolanmış halde salınmaya hazır durumdadır ve hücre içinde metabolize edilir. Gelen bir sinir uyarısı ile sinaptik boşluğa salınır, presinaptik ve postsinaptik zarlardaki reseptörlere bağlanır ve burada görevlerini yerine getirir. Serotonin terminallerin üstünde bulunan, her biri kendine özel taşıyıcı maddeyle bağlantılı olan geri alım pompaları sinaptik boşluğa boşalan serotoninin bir kısmını işlevini yerine getirdikten sonra sinaps öncesi terminale taşır. Aktif bir süreç olan bu süreç, serotonin üretildikten sonra daha verimli bir şekilde kullanılmasını sağlar. Serotonin geri emildikten sonra monoamin oksidaz (MAO) enzimi ile yıkılır. Bu yıkımda monoamin oksidazın yanısıra aldehit dehidrogenaz enzimi de görev alır. Serotonin nöron içine alındıktan sonra büyük bir kısmı MAO ile yıkıma uğrar ve MAO-A enzimiyle etkileşmesi sonucu 5-hidroksiindolasetaldehit meydana gelir. Bu da

metabolitaldehit dehidrogenaz ile aldehitlenerek ana motaboliti 5-hidroksiindolasetikasite (5-HIAA) dönüşür. Bu dönüşümden sonra beyin omurilik sıvısına, oradan kana ve kandan da idrara geçerek vücuttan atılır. (Heninger ve ark. 1984; Kırılı 2000; Kırılı 2002). **Şekil-3'**de Serotonerjik nöronda serotonin sentezi ve salınması gösterilmektedir (Lut T, ve ark., 2002).



Şekil 3: Serotonerjik nöronda serotonin sentezi ve salınması (Lut T. ve ark., 2002)

Presinaptik serotonin terminalleri, kendilerine özel taşıyıcı madde ile bağlantılı olan gerialım pompalarıyla kaplıdır. Bu gerialım pompalarıyla hücre içine alınan serotonin moleküllerinin tamamı yıkılmaz. Serotonin taşıyıcı proteini presinaptik zarlarda mevcut olan Na^+/Cl^- molekülüne bağımlı olan bir taşıyıcı proteindir. Bu taşıyıcı protein (5-HTT, SLC6A4, SERT) tarafından sinaptik boşluktaki serotonini hücre içine geri alarak etkinliğine son verir (Yiğit S. 2019). Hücre içine geri alınan 5-HT bir sonraki uyararla tekrar aksiyona geçmek üzere veziküllerde depolanır (Heninger ve ark.,1984; Kırılı 2000; Kırılı 2002).

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) birçok hastalığın birinci basamak tedavisi olarak onaylanmıştır. Çünkü SSRI kaygı bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu, OKB ve depresif bozukluklar gibi bir çok hastalığın tedavisinde kullanılan antidepressanlardan ve trisikliklerden daha olumlu bir yan etki özelliğine sahiptir (Sangkuhl ve ark. 2009).

Seçici serotonin geri alım inhibitörü 5-HT'nin sinaptik boşlukta kalmasını sağlamaktadır ve bunu serotonin taşıyıcı proteinlerin çalışmasını durdurarak yapmaktadır. SSRI'lar serotonin nöronunda geri alımını durdurduğu için somatodentritik alanda 5-HT'de ani bir artış gözlemlenir, bu durum SSRI'ların akut etkisi olarak ortaya çıkmaktadır. Fakat akson terminallerinde böyle bir artış gözlemlenemez. İlaç kullanımı durumunda uzun süreli kullanımda 5-HT_{1A} reseptörü duyarsızlaşır. Nöronal iletim hızı artışa geçer ve serotonerjik iletim hızı kazanır. Daha sonra akson terminalindeki serotonin miktarında artış gözlemlenir (Tamam L. ve ark. 2002). Meydana gelen bu süreç sonucunda SSRI'larda etki başlangıcının gecikmesi durumu ortaya çıkar. Bu etkileri şu şekilde sıralayabiliriz; 5-HT_{1A} otoreseptör duyarsızlaşması, somatodentritik 5-HT artışı akson terminallerinde 5-HT artışı, nöronal iletim hızının artışı ve postsinaptik 5-HT reseptörlerinde duyarsızlaşma. Tüm bu etki süreçlerinin sonucu olarak terapötik etkiler ve yan etkilere karşı bir tolerans gelişimi gözlemlenir. (Westenberg, 1999; Shelton, 2004 ve Nutt, 2006). Bunlarla beraber SSRI'ların nöronal serotonin alım dışında periferik serotonin modüle ettiği saptanmıştır. (Celada P., 1992; Markovitz JH., 1991).

Yapılan araştırmalarda serotoninin, konsantrasyon metabolizmasını etkilediği görülmüştür. Hamile sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada kontrol grubunda serotonin konsantrasyonunun düşük olduğu belirlenmiş ve hamilelik sonrası davranışların değişikliğe uğramasında serotonin konsantrasyonunun değişikliğe uğraması etkili olabileceği üzerinde durulmuştur. Beyindeki serotonin konsantrasyonunun yaş ilerledikçe azalması, serotoninin sıcakkanlı hayvanlarda ısı düzenlemeye yardımcı olduğu ve serotonin konsantrasyonunun artışının vücut sıcaklığını arttırdığı da yapılan araştırmalardaki bulgular arasındadır. (Öztaş, 1993).

Serotonin ve serotonin reseptörlerinin uykuyla olan ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir. Fakat uykunun nörofarmakolojisi bugün detaylı biçimde ortaya konulamadığı için literatür bu konuyla ilgili çelişkiler barındırmaktadır. Standart bir uykuda iki alternatif nörotransmitter rol üstlenmektedir. Bu nörotransmitterlerden ilki serotonin, ikincisi ise noradrenalin/dopamin oranıdır. Serotonerjik nöronlardaki aktivasyon retikuler formasyonu etkileyerek REM ve NREM fazlarını içine alan hipersomniaı meydana getirir. Retikuler formasyonun baskılanmasının farmakolojik antagonistler tarafından durdurulması da REM ve NREM'i azaltarak insomnia durumunu meydana getirir (Bonate PL., 1991).

Chaouloff ve arkadaşları 1 - 8 hafta süre aralığında farelere fiziksel egzersizler yaptırılmıştır. Farelerin hem dinlenirken hem de fiziksel aktivite sırasında beyinlerindeki serotonin miktarına bakılmıştır. Sonuçlara göre;

- Yapılan egzersiz kısa olduğunda beyindeki serotonin miktarı değişmemektedir.
- Yapılan uzun süreli egzersizlerde ise beyin serotonin seviyesinin azaldığı ama 5-hidroksindolasetik asit miktarının arttığı saptanmıştır.
- Serotoninin temel taşı olan triptofanın egzersiz sonrasında artış gösterdiği saptanmıştır.

Yapılan bu çalışmanın sonuçlarına göre egzersizin beyindeki serotonin düzeyinde değişikliklere sebep olduğu saptanmıştır (Chaouloff ve ark., 1987).

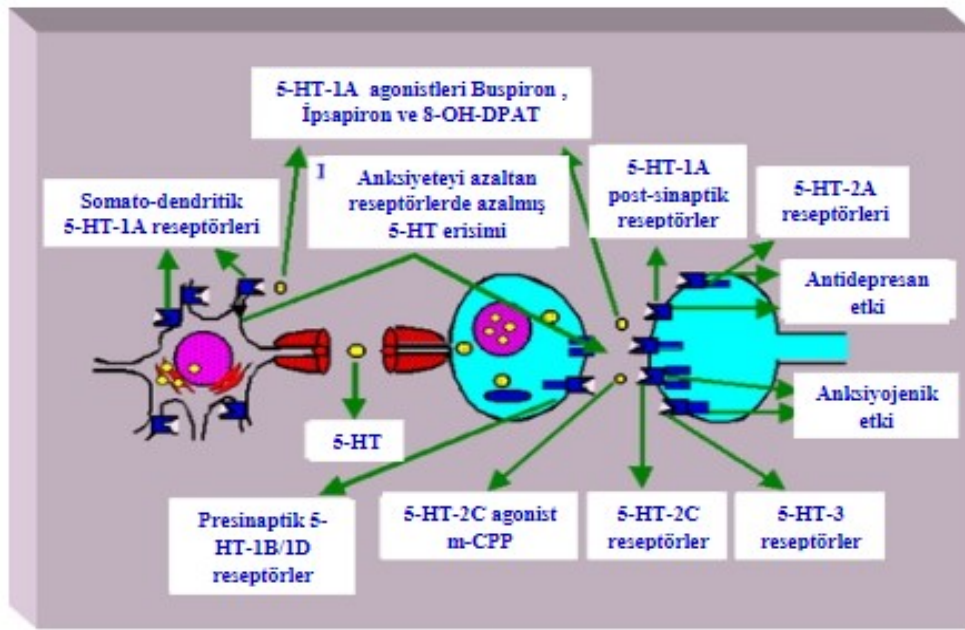
Farmakolojik uygulamaların duygu durumu serotonerjik nörotransmisyonunda duygusal hafızayı, duygusal süreci, karar verme mekanizmasını ve dikkati değiştirdiği ve davranış bozukluklarında değişimlere yol açtığı bilinmektedir. Sağlıklı bir insanda serotonerjik nörotransmisyondaki artışlar sayesinde dikkat artımında olumlu sonuçlar alınmaktadır. Bu durumda, olması gerekenin aksine akut serotonerjik nörotransmisyon artışı endişe verici veya negatif uyarıyı arttırır. Genel anlamda serotonerjik nörotransmisyonun sonucu olarak sağlıklı insanlarda dikkat bozukluğu azalır, negatif uyarının taraflı seçimi artar. Serotonin taşıyıcı genin polimorfizmi duygusal ve davranışsal süreci de etkilediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. (Julie G, ve ark., 2010; Lilach T, ve ark., 2010; Merens W. ve ark., 2007; Jonathan P. ve ark., 2009 ve Falk W. ve ark., 2010).

3.2. Serotonin Reseptörleri

Serotonin kendisine özgü reseptörleri aracılığı ile etki oluşturmaktadır. Serotonin reseptörleriyle ilgili ilk sınıflama 1957 yılında Gaddum ve Piccarelli tarafından yapılmıştır (Meltzer H.Y., 2003). Serotonin reseptörü ailelerinin tamamı limbik sistemdeki hipokampüste koordine bir çalışma ile göze çarpmaktadır. Hafıza işleme, değerlendirme, hafıza – duygu ilişkisi, motivasyon, eylemlerin planlanması ve organizasyonu gibi işlemlerde bir bütünlük göstermekle dikkat çekmektedirler (Hensler JG., 2006). Serotonin reseptör sistemleriyle serotonerjik taşıma gerçekleştirmektedir ve birden çok nörotransmitterlerle iletişim halindedir. Aynı zamanda serotonin

reseptörlerinin diğer reseptörlerden farklı özellikleri de vardır. Başka hücrelerde de bulunması, merkezi ve periferik yerleşime sahip olması veya presnaptik bölgelerde yerleşmeleri bu farklara örnek olarak verilebilir (Glennon ve ark., 2000). Serotonin reseptörleri alt gruplarına göre farklı ikincil mesajcı yoluyla etkisini gösterir ve gösterdikleri etkilere göre fonksiyonları farklılaşabilmektedir. Ayrıca reseptörlerin beyinde dağılım yoğunluğu da fark göstermektedir (Şekil-4).

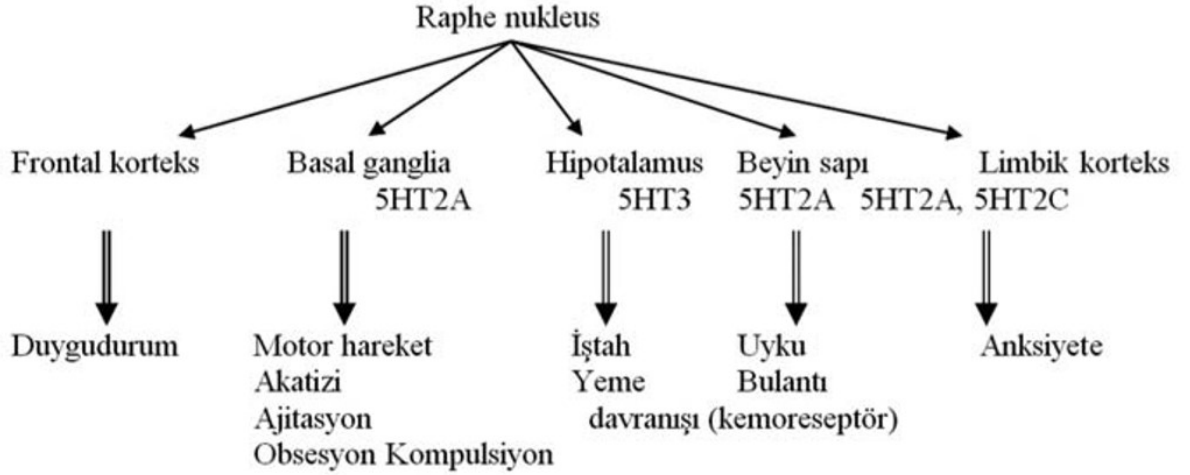
Mann'ın yaptığı araştırmalara göre 14 farklı serotonin 5-HT tipi mevcuttur; 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1C, 5-HT1D, 5-HT1E, 5-HT1F, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5A, 5-HT5B, 5-HT6 ve 5-HT7. Fakat fizyolojik yapı işlerken sadece bir bölümünün işlevi mevcuttur. Kaygı durumunda aktif olan alt tipler ise 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A ve 5-HT3'tür (Mann, 1999).



Şekil 4: 5-HT reseptörlerinin hipotetik serotonerjik nörondaki şematik gösterimi ve bu reseptörlerin depresyon ve anksiyete ile olası bağlantıları (Batool, 2008)

3.3. Serotonerjik Yayılma ve Etki Alanları

Serotoni (5-HT) konum olarak beyin sapındaki raphe nukleusda bulunmaktadır. Bulunduğu yerden yolaklar sayesinde yayılmaktadır (Artigas ve ark., 2002 ve Stahl 2000). 5-HT nöronlarının raphe nukleustan beyin değişik bölgelerine yayılımı ve etkiledikleri ruhsal ve bedensel süreçler Şekil-5'te gösterilmiştir.

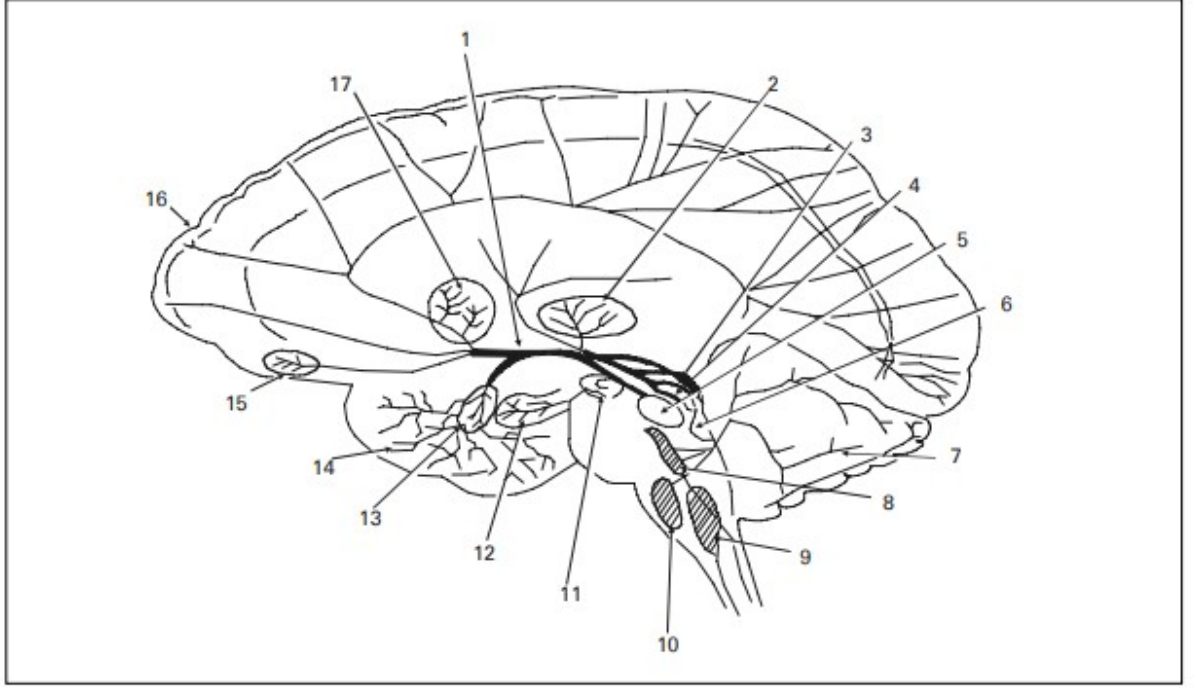


Şekil 5: Serotonerjik yayılma ve etki alanları (Özpoğraz ve ark, 2015)

Serotonin nöronları çok geniş bir yayılma politikası izlemektedirler (Aydın, 2000). Bunların gruplandırılması, **Şekil-6'da** insan beyninde serotonerjik yolların anatomik dağılımı olarak gösterilmiştir.

1- Merkezi sindirim sistemi:

Serotonerjik sistem medullada (örn. Dorsal ve medial raphe hücre gövdeleri) ve ponsta birçok nöron içermektedir. Dorsal raphe çekirdekleri hipokampusu, hipotalamusu, beyin korteksini ve limbik alanları innerve etmektedirler. Kaudat çekirdekleri çoğunlukla spinal kordu ve medulla spinalisi innerve etmektedirler. 5-HT1 reseptörleri neredeyse tüm insan beyin korteksinde dorsal raphe çekirdeğinde yoğunlaşmış olmasına karşın presantral ve postsantral girus bu duruma istisna olarak gösterilebilmektedir. Dorsal raphe ile hipokampüste özellikle 5-HT1A reseptörleri lokalize olarak görülmektedir. SSRI'lar farklı sistemlerde farklı etkiler ile ortaya çıkabilmektedir. Bunlar; bazal gangliyonlarda antiobsesyonel, hipotalamik yollardaki disinhibasyon ile antibulimik, prefrontal yollardaki disinhibasyon ile antidepresan, limbik korteks ve hipokampusteki disinhibasyon ile de antipanic etkilerdir (Lut T. Ve ark.,2002). **Şekil-6'da** insan beyninde serotonerjik yolların anatomik dağılımı gösterilmiştir.



1. Median forebrain bundle, 2. Talamus, 3. Raphe dorsalis, 4. Pars dorsalis, 5. Pars medialis, 6. Locus coeruleus 7. Cerebellum, 8. Raphe magnus, 9. Raphe obscurus, 10. Raphe pallidus, 11. Substantia nigra, 12. Hippocampus, 13. Amygdaloid çekirdek, 14. Temporal korteks, 15. Olfactory bulb, 16. Frontal korteks, 17. Septum

Şekil 6: İnsan beyinde serotonerjik yolların anatomik dağılımı (Lut T. ve ark., 2002)

2- Bağırsak duvarları:

Serotonin bağırsaklarda gastrointestinal sistem motilitesini düzenlemeye yardımcı olur (Lut T. ve ark., 2002).

3- Kan damarları:

Serotonin geniş damarlarda büzüşmeye sebep olabilmektedir. Serotoninin birçok sinirsel rahatsızlıkta etkili olmasının sebeplerinden biri olarak yolların karmaşık yapısı ve dağılımları gösterilebilmektedir (Yüksel, 2000).

Sistemin birbirinden farklı alanlarda birçok fizyolojik düzenleyici etkileri mevcuttur. Bu etkiler insanda uyku, iştah gibi vital etmenlerden duygu durum kontrolü gibi normal ve patolojik biçimde insan hayatını etkileyen duygusal etmenlere kadar birçok faktörü kapsayan geniş bir yelpazeden oluşmaktadır. Serotonin sisteminin bu etkiler dışında bir takım bozukluk süreçleriyle de yakından ilişkisi bulunmaktadır. Özellikle depresif bozuklukların biyolojik anlamda açıklanmaları hususunda serotonin sistemi özel bir önem arz etmektedir (Yüksel, 2000; Kırılı, 2000 ve Mann, 1999).

Serotonin sistemi üzerinden serotonerjik özellikteki antidepresanlar başka yollardaki reseptörleri etkilediklerinden dolayı bazı farklılıklar meydana gelmektedir. Limbik kortekste lokalize olmuş olan 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C} reseptörleri akut olarak uyarıldıklarında gerginlik, huzursuzluk ve anksiyete gibi bozukluklara, yan etki anlamında, neden olabilmektedirler. Serotonerjik antidepresanların 5-HT_{2A} reseptörünü özel olarak etkilemesi ise çeşitli uyku problemlerine yol açabilmektedir. Bazal gangliyonlardaki reseptörlerin uyarılması ise dopaminerjik baskınlık sebebiyle bir takım motor hareketlerde, psikomotor retardasyon ve distonik hareket gibi yan etkilere neden olabilmektedir. Serotonerjik nöronlar spinal korddan yayılarak spinal refleks aracılığıyla seksüelliği etkilemekte ve bazı cinsel işlev bozukluklarına sebep olabilmektedir. Hipotalamus ve beyin sapında konumlanan 5-HT₃ reseptörü etkilendiği durumda ise bazı gastrointestinal problemlere (kusma, bulantı vb.) yol açabilmektedir (Stahl, 2000 ve Skolnick, 2002).

3.4. Serotonin Taşıyıcı Proteini (SERT,5-HTT,SLC6A4)

Serotonin taşıyıcı proteini (5-HTT) 17q11.1-17 q12 kromozomundaki taşıyıcı familyasına ait 6 genden 4.sü olarak sınıflandırılmış olan SLC6A4 geni tarafından kodlanmıştır (Ramamoorthy S, ve ark., 1993). 5-HTT yoğun olarak serotonerjik nöronların presinaptik terminalerinde bulunan bir membran proteinidir. 5-HT'nin sinapstan bağlanarak daha sonra çıkarılması dolayısıyla nörotransmitter etkisinin sonlandırılmasında önem arz etmektedir (Amara SG, ve ark 1993 ve Ramamoorthy S. ve ark.1993). SERT'ler sinaptik boşluktaki 5-HT'yi geri alarak 5-HT'nin işlevini sonlandırmış olmaktadır ve bu sayede nöronal iletimi durmuş olmaktadır. 5-HT geri alımı sayesinde sinir hücrelerinde aşırı uyarılma önlenmekte olup kritik önem taşımaktadır (Marazziti ve ark., 1999). 5-HT'nin sinaps içindeki etkinliğini artırmak için uzun vadede 5-HT salınımının azaltılması gerekmektedir. Bu yüzden en etkili antidepresanlar bu proteinin etkisini inhibe ederek 5-HT salınımı uzun vadede uzatmayı amaçlamaktadır (Smith ve ark., 2000 ve Bundgaard ve ark., 2006).

4. GENETİK MEKANİZMA

Genetik mekanizma DNA moleküllerinin parçası olup anne ve babadan kalıtım yoluyla yani genler (kromozomlar) aracılığıyla çocuklarına aktarılmasıdır. İnsanlarda toplam 46 kromozom üstünde bulunan, biyolojik kodlar taşıyan ve bu kodlarla fonksiyonel protein kodlayan ve her biri birbirinden farklı işlevlere sahip olup gen lokuslarında lokalize edilmiş DNA moleküllerindeki bu kısımlara gen adı verilir. Kromozomların üzerinde bulunan gen miktarları ve genişlikleri farklılık gösterebilmektedir. 1.kromozom en makro kromozom olarak bilinmekte ve üstünde 2706 gen bulunmaktadır. Y kromozomu ise en mikro gen olarak bilinerek üstünde 104 gen mevcuttur. DNA belirli vasıfları taşıyan genlerin birer parçasıdır ve her gen fonksiyonel olarak bir proteine mahsustur. Her çocuk bir gen için bir tanesi anneden bir tanesi babadan gelen 2 alele sahiptir (Yavuz D. 2016). Kişinin tanınabilen öz yapısı (boy, ağırlık, vs.) o kişinin fenotipini meydana getirmektedir. Kişide bu fenotipin meydana gelebilmesi anne ve babadan aldığı cevher genotip olarak tanımlanmaktadır (Vural, 1996). Belirli konuma sahip ve belirli fenotipi denetleyen alellerin ikiden fazla şekli mevcuttur. Bilinen lokustaki gen çiftini meydana getiren aleller birbirlerine benziyorlarsa kişinin taşıdığı gen ve onu simgeleyen fenotip açısından homozigot olarak kabul edilmektedir. Bir fenotipik karakteri meydana getiren aleller homozigot olmasının yanında heterozigot olarak da bulunabilirler, bu durumda dominant alellerden bahsetmek gerekir. Diğer alellerden oluşan fenotip ise yalnızca resesif homozigot bireylerde meydana gelmektedir (Kayaalp, 2000).

4.1. Genetik Polimorfizm

Genetikle ilgili yapılan çalışmalarda polimorfizmlerden önemli miktarda faydalanılmaktadır. Tek nükleotid polimorfizmleri (TNP), çeşitli uzunluklarda tekrar dizileri (VNTR-Variable Number Tandem Repeat), kısa tekrar dizileri (STR-Short Tandem Repeat), insersiyon/delesyon genetik polimorfizmler olarak kabul görmektedirler. Popülasyonda geniş olarak görülen genetik polimorfizm görüldüğü coğrafyaya ve etnik yapılara göre çeşitlilik gösterdikleri için önemlidirler. Bundan dolayı yapılan çeşitli genetik araştırmalarında DNA dizilerindeki varyantlar kullanılmaktadır. Hücre dayanıklılığı ve DNA onarım sisteminde yer alan polimorfizmler sentez yollarında konumlandıkları için ve bireyler arasındaki

çeşitlilikleri, hastalıklara duyarlılıkları ve duyarlılıklarındaki iyileştirmeyi etkilemesi açısından önemlidir. Aynı zamanda polimorfizmler sentezlenen enzimi ve miktarını, proteinlere tesir edebilen önemli bir değişimdir (Yavuz D. 2016).

4.2. Serotonin Taşıyıcı Geni (SLC6A4)

Serotonin taşıyıcı geni olan SLC6A4 geni bugüne kadar üzerinde en çok araştırma yapılmış olan genlerden biri olmasının yanında 5-HTT'yi şifreleyen gen olarak da bilinmektedir. SLC6A4 gen koduyla bilinen 5-HTT geni, 17q11.1 q12 kromozomunda bulunan, yaklaşık olarak 40 kb kadar uzanan 14/15 ekzon içeren bir gen profili vermektedir (Ramamoorthy S. ve ark., 1993). SLC6A4 geni için iki genetik polimorfizm belirlenmiştir ve bu polimorfizmin serotoninle ilgili olan davranışların düzenlenmesinde rol oynadığı saptanmış olup özellikle depresyon, otizm, anksiyete, bipolar bozukluk gibi bazı psikolojik bozukluklarla (Lesch ve ark., 1996; Klauck ve ark., 1997; Flory ve ark., 1999; Lenziger ve ark., 1999; Ohara ve ark., 1999) beraber migren ve fibromiyalji gibi psikosomatik bozukluklarda (Offenbecher ve ark., 1999; Ogilvie ve ark., 1998) da etkili olduğu belirtilmiştir. SLC6A4 geni serotoninini, sinaptik boşluğa saldıktan sonra düzenlemekte ve gerek sinir uçlarından gerekse plateletlerden geri alınmasına yardımcı olmaktadır (Yavuz D. 2016).

Serotoninin geri alımından 5-HTT sorumludur aynı zamanda sinaptik boşluktaki serotonin düzeyinde de anahtar düzenleyici olarak görev yapmaktadır. Aktif polimorfizmi, SERT ile bağlantısı bulunan promotör bölgesi (5-HTTLPR), olup uzun (L) kısa (S) olarak 2 çeşit alelleri bulunmaktadır. (Lesch ve ark., 1996). DNA üzerindeki bilgilerin RNA üzerine yazdırılması S aleli tarafından gerçekleştirilmektedir. Böylece yazdırılma işleminin (transkripsiyon) seviyesinin düşmesine ve düşük seviyede gen ekspresyonuna neden olarak 5-HT geri alımının azalmasına sebep olmaktadır. Bazı araştırmalarda S alelinin alkol bağımlılığı ve anksiyete ile bağlantılı olduğu bulunmakla birlikte bazı sonuçlarda çelişkilidir. S aleli strese mazur kaldığında davranışlar üzerindeki müdahalesinde artış görülebilir. 5-HTTLPR strese maruz kalmış yaşamların intihar, depresyon gibi durumlar üzerinde baskın bir etki göstermektedir (Caspi ve ark., 2002; Hu XZ. ve ark., 2006; Roy ve ark., 2007). L alelinden 2 kopyaya sahip kişilerle S aleli taşıyan (yani düşük transkripsiyona sahip taşıyıcılar) kişiler karşılaştırıldığında S aleli taşıyan kişilerde daha yoğun bir şekilde depresyon ve intihar riski olduğu saptanmıştır (Caspi ve ark., 2002). Regülasyon ve bir takım çevresel farklılıklara yanıt

veren 5-HTTLPR amigdala gibi bölgelerin faaliyetleri etkinliklerini düzenler. Alel taşıyıcıları düşük seviyedeki aktivitenin ardından korkulu uyaranlara karşı artış gösteren amigdala reaksiyonu (Hariri ve ark., 2002), amigdala hacminde düşüş (Pezawas ve ark., 2005) ve ventromedikal prefrontal korteks ile amigdala arasında fonksiyonel iletişimde artış gösterir (Heinz ve ark., 2005). SLC6A4 alkol kullanım bozukluğu (AKB) açısından riskli gen olarak gösterilmiştir (Villalba ve ark., 2015).

Depresyon, 5-HT patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. 5-HTT, serotoninin sinaptik aralıktan nöronun içerisine geri alınmasından, serotonerjik sinyallerinden etkisinden, 5-HT verilen postsinaptik geri dönüşlerin süresinden ve hücre dışının tekrardan düzenlenmesinden sorumludur. Bundan dolayı sinaptik aralıktaki serotonin seviyesinde kritik bir etkisi görülmektedir (Lesch ve ark., 1996). Son durum incelendiğinde 5-HTT'nin herhangi bir problemi serotonerjik sistemi olumsuz etkileyerek depresyon patogenezinde olumsuz katkıları oluşabilir. 5-HTTLPR, sonuçları değişiklik gösteriyor olmasına rağmen çoklu ilişkilendirme çalışmalarında (Lotrich ve ark., 2004; Furlong ve ark., 1998) depresyon ile ilintilendirilmiştir (Lasky-Su ve ark., 2005; Chaouloff F. ve ark., 2010).

5-HTT, ön sinaptik zarla bağlantılı olup, intra-sinaptikte serotoninin düzenlenmesinde temel bir rol oynar. Polimorfik bölgedeki alel varyansları postsinaptik ve gen transkripsiyonunda serotonin seviyesini etkilemektedir (Lesch ve ark., 1996). İndirilmiş gen transkripsiyonu ve 5-HTT proteinin indirilmiş seviyeleri Kısa (S) varyantı ile ilişkilidir. Serotoninin tekrardan alınmasında uzun (L) varyantına kıyasla %50 oranında azalma görülmüştür (Heils ve ark., 1996; Homberg ve ark., 2007). 5-HTT proteinin mevcut durumundaki azalma ve serotoninin sinaptik yarıktan geri alınması daha atılmış bir “serotonin dozu” ile sonuçlanmaktadır. Anksiyete, depresyon ve stres duyarlılığındaki yükselme risklerinin kısa (S) alel homojenliğiyle ilintilendirilmektedir (Goldman ve ark., 2005 ve Diamond, 2011).

4.3. Polimorfizm

DNA polimorfizmleri, genlerin hem protein kodlayan hem de kodlamayan bölgelerinde meydana gelebilmektedirler ve Mendel kanunlarına uygun şekilde sonraki nesillere aktarılmaktadırlar. DNA polimorfizmleri; tek nükleotid polimorfizmi (SNP, single nucleotide polymorphism), sınırlayıcı enzim parça uzunluğu polimorfizmi

(RFLP, restriction fragment length polymorphism), değişken sayıda tandem tekrarlar (minisatellitler; VNTR, variable numbers of tandem repeats) ve kısa tandem tekrarlar (mikrosatellitler; STR, short tandem repeats) olmak üzere üç çeşit olarak sıralanabilmektedir (Reid, 1998).

Polimorfizmlerin meydana gelmeleri Şu üç Şekilde özetlenebilmektedir: Tek nükleotid değişimi, insersiyon ve delesyon. Transisyon veya transversiyon yoluyla gerçekteşen tek nükleotid değişimi DNA üzerinde her 2000-2500 bazda bir olacak Şekilde gözlemlenebilmektedir (Özden A. 2006). Tek nükleotid polimorfizmi (SNP) aynı zamanda en fazla rastlanılan polimorfizm çeşididir. Bir insan genomunda 3 ila 10 milyon arasında SNP varyantı mevcut olduğu düşünölmektedir (Wright, 2005).

Sınırlayıcı enzim parça uzunluğu polimorfizmi (RFLP), bir takım restriksiyon enzimleri tarafından tanınan DNA dizisindeki çeşitliliklerin ortaya çıkmasıyla enzim aktivitesi sonucunda meydana gelecek olan DNA fragmentlarının uzunluğundaki değişimler Şeklinde ifade edilebilir. RFLP bir açıdan, restriksiyon enzimlerinin tanıdığı DNA dizilerindeki değişime yol açan tek nükleotid değişimi Şeklinde düşünölebilmektedir (Snustad ve Simmons, 2011). RFLP sonucunda fragment değişikliğinin saptanabilmesi için ilgilenilen RFLP bölgesinin yakınındaki polimorfik restriksiyon enziminin kesim dizilerinin bilinmesi gerekmektedir. Bu sayede polimerize zincir reaksiyon (PCR) analizleriyle fragment değişiklikleri kolayca belirlenebilir. Minisatellitlerin ve mikrosatellitlerin insan genomunda kullanılan RFLP'lerin çoğuna dahil olduğu söylenebilir (Hart, 2002).

VNTR'lar STR'lar ile karşılaştırıldığında daha uzun tekrarlardan oluşmaktadırlar. 7 baz çiftinden başlayarak birden fazla onluk çiftlerine kadar uzanabilmektedirler. VNTR'lar ilk olarak 1985 yılında Alec J. Jeffreys tarafından gözlemlenmiştir (Jeffreys AJ, ve ark., 1985). VNTR lokusları, STR lokuslarına göre insan genomunda daha seyrek bulunmaktadırlar. Analizlerinde PCR yerine restriksiyon kesiminden sonra Souther blot yöntemi kullanılmaktadır, bunun sebebi ise STR lokuslarına göre daha uzun olmalarıdır. VNTR'ın uzunluğunun öğrenilebilmesi, VNTR dizisine uygun prob kullanımıyla mümkün olmaktadır ve STR'lar gibi VNTR'lar da adli araştırmalardaki kullanımlara uygunluk göstermektedirler. (Hart, 2002).

4.4. Serotonin Taşıyıcı Gen (SLC6A4) Polimorfizmi

Polimorfizm, DNA üzerinde ki nükleotid farklılıklarıdır. DNA polimorfizminin anlatılabilmesi için her zaman polimorfizm kullanılmaktadır. SLC6A4 için PRC-2 formatlı 5-HTTLPR kullanılmaktadır. Bu polimorfizmler promotör (5-HTTLPR) bölgede konumlanmaktadır (Arango ve ark., 2003). Polimorfizmlerden ilki gendeki 2.intronunda 17 bp'lik bir alanın 7, 9, 10 yada 12 defa tekrar etmesiyle ilişkili olan VNTR (Variable Number of Tandem Repeats) polimorfizmidir. VNTR'e göre genotipler 12/10, 7/7, 10/9, 9/9, 12/12, 10/10, 12/9 10/7, 10/9, 12/7 ve 10/7 şeklinde değerlendirilmiştir. İkinci polimorfizm SLC6A4'deki transkripsiyonel kontrol bölgesinde bulunan 44 baz (bp) çifti insersiyon/delesyon döngüsüyle birlikte tanımlanan polimorfizm çeşididir. 44 bp'lik dizi 14 tekrar ile Short (S) formundaki aleli, 16 tekrar ile Long (L) formundaki aleli meydana getirmektedir. Bu polimorfizm ile L/L, S/S ve L/S şeklindeki genotipler meydana gelmektedir (Michaelovsky ve ark., 1999).

SLC6A4 geninin kısa formu olan S aleli, 5-HTT'nin geri alınımında daha büyük rol oynayan L aleline oranla yarı yarıya daha az transkripsiyona uğramaktadır (Lesch ve ark., 1996; Heils ve ark.,1996; Cavallini ve ark., 2002). Gende transkripsiyonel aktivitenin düşmesi bir takım psikolojik bozukluklara ve nöronda da 5-HTT ekspresyonuna neden olabilmektedir. Bu bozukluklar, anksiyete, depresyon, duygudurum bozukluğu şeklinde sıralanabilmektedir (Lesch ve ark., 1996; Collier ve ark., 1996). Daha sonra yapılan çalışmalarda da amigdala sigulat dejenerasyonu ve limbik sistemde gri madde hacminde azalma gibi sonuçlar, volümetrik nörogörüntülenmeden elde edilen sonuçlar arasındadır (Pezawas ve ark., 2005).

17 tekrar LJ, 18 tekrar XL, 20 tekrar XXL alelleri bu polimorfizmde görülen nadir aleller olarak belirlenmiştir (Michaelovsky ve ark., 1999). SLC6A4 gen polimorfizmlerinden biri de 5-HT transporter aktivasyonunu düşürdüğü belirlenen rs6355 polimorfizmidir. Bu polimorfizm intihar eğilimiyle ilişkili olduğu düşünülmüş olsa da bu konuda yeterli araştırma bulunmamaktadır (Yavuz, 2016).

SLC6A4 gen polimorfizmlerinden biri olan rs6355 polimorfizmi 17.q 11. 1-q12'de bulunan ve konum olarak 5-HTTLPR polimorfizmine yakın olan A/G tek nükleotid polimorfizmi olarak bilinmektedir. rs6355 polimorfizmi bağımsız 2

polimorfizm olarak düşünülmektedir. Çünkü 5-HTTLRP bölgesinde bulunmamaktadır. G ve A alelleri rs25531 polimorfizminin alelleridir. G aleli rs25531 polimorfizminin kritik alelidir. 5-HTTLPR polimorfizminin S aleli ile rs25531 polimorfizminin G aleli benzerdir ve iki alel de serotoninin transkripsiyonel aktivasyonunu azaltmaktadır. Bu polimorfizmin A aleli mRNA gen ekspresyonu yükseltirken, G aleli ise düşürmektedir (Bortolato ve ark., 2013). rs25531 polimorfizminin ile 5-HTTLRP polimorfizminin yakınlığı bazı öncü araştırmalarda trialel olarak varsayılmasına neden olmaktadır (De Luca ve ark., 2008; Bozina ve ark., 2012). Yapılan çalışmalarda 5-HTTLPR polimorfizminin L aleli, rs25531 polimorfizminin A aleli ile birlikte LA alelini; yine 5-HTTLPR polimorfizminin S aleli ise rs25531 polimorfizminin G aleli ile birlikte LG aleli olarak onaylanmış olup LG alelinin düşük seviyede ki 5-HT düzeyi ile LA alelinin yüksek 5-HT düzeyi arasında bağlantı olduğu düşünülmektedir (Hu ve ark., 2006; Zalsman ve ark., 2006; Bozina ve ark., 2012).

4.5. Taşıyıcı Gen (SLC6A4) Polimorfizmi ile İlgili Araştırmalar

SLC6A4 geninin promotor bölgesinde bulunan 44bp'ik insersiyon/delesyon polimorfizmi kişideki agrasif davranışlarla (Gerra ve ark., 2005; Lesch ve Merschdorf, 2000; Popova, 2006) ve bir takım psikopatolojik durumlarla ilintilendirilmiştir (Gonda ve ark., 2008). Uyuşturucu madde kullanımı olan ve aynı zamanda agresif davranışlar gösteren öğrencilerle uyuşturucu kullanmayan öğrenciler karşılaştırıldıklarında agresif olup uyuşturucu kullanan öğrencilerin daha yoğun olarak SS genotipine sahip oldukları gözlemlenmiştir (Gerra ve ark., 2005). Temelde amigdala olmakla birlikte limbik sistem S alel taşıyıcıları olarak bilinmekte olup gri cevher kaybı ile bağlantısı olduğu belirtilmiştir (Pezawas ve ark., 2005). Öte yandan Heils ve ark. (1996) ile Lesch ve Merschdorf (2000) kaygı ile S alelinin; Beitchman ve ark (2006) ise çocuklarda görülen saldırganlığın ise SS aleli ile ilişkili oldukları belirtmişlerdir. Diğer yandan stresli yaşama karşı daha direncin fazla olduğu kişilerde ise LL aleliyle ilişkisi olduğu belirtilmiştir (Caspi ve ark., 2006).

Türkiye'de gerçekleştirilen bir polimorfizm çalışmasında 5-HTTLPR polimorfizmi 121 sağlıklı birey üzerinde incelenerek %29,8'inde L/L, %31,4'ünde S/S ve %38,8'inde S/L alelleri belirlenmiş olup L alelinin frekans oranı %49 bulunurken S alelinin frekans oranı %50 olarak bulunmuştur ve SLC6A4 5-HTTLPR polimorfizminin Türk popülasyonu sonuçları ve Rus Tatarları sonuçları uyum göstermektedir (Erdal ve

ark., 2000). Serotonin gen polimorfizminin ait olduğu birbirinden farklı birey ve toplumlarda, biyolojik olarak farklı aktivitelere sahip serotonin proteinleri meydana gelmekte ve meydana gelen bu proteinler genellikle serotonerjik reaksiyonlarda görev almaktadırlar. Bu süreç sayesinde serotonerjik disfonksiyonların meydana getirdiği patolojilerin anlaşılmasında, tanı konulmasında ve tedavi edilmesinde serotonin polimorfizminin daha büyük önem arz edeceği öngörülmektedir (Yiğit, 2019)

Ülkemizde 2002 yılında Zoroğlu ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada 71 ADHD hastası, 128 kontrol vakasıyla serotonin taşıyıcı genin promotör bölgesindeki polimorfizmi (5-HTTLPR) ve aynı bölgedeki VTNR polimorfizmi açısından kıyaslanarak incelenmiştir. Sonuç olarak; ADHD tanısı konulan hastalarda 5-HTTLPR'nin SS genotipinde kontrol grubuna göre daha düşük olduğu belirlenmiş, bununla beraber L varyantının heterozigot ve homozigot formlarının kontrol grubuna göre daha baskın olduğu gözlemlenmiştir. VTNR ST 2.12/12 genotipinin ADHD hastalarında daha düşük oranda mevcut olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar bu polimorfizmlerin ADHD tanısı konulan hastalarda kayda değer oranda daha az olmasıyla ADHD hastalığı riskinin artması arasında bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir (Zoroğlu ve ark, 2002).

4.6. Agaroz Jel Elektroforezi

Agaroz Jel Elektroforezi nükleik asitleri, boyut farklılıklarından yola çıkarak ayırmaya yarayan, rutin şekilde kullanılan, güçlü ve iyi uygulanabilir olan bir inceleme yöntemidir. Elektroforetik analiz, elektriksel bir ortamdaki moleküllerin yüklendikleri elektrik yüklerine göre hareket etmeleri prensibine dayanmaktadır. Moleküllerden büyük olanları jel üzerinde yavaş hareket ederken kısmen küçük olan moleküller büyük moleküllere göre daha rahat ve hızlı hareket edebilmektedirler (Stellwagen, 1985).

Elektriksel ortamda moleküller anot ve katot olmak üzere iki farklı kutba doğru hareket etmektedirler. Moleküllerin (+) kutup olan anota mı yoksa (-) kutup olan katota mı yönleneceğini üzerlerindeki elektriksel yükler belirlemektedir. Moleküller üzerlerindeki yüklerin zıttı yüklü olan kutuplara yönlenerek, zıt yüklerin birbirlerini çekmesi prensibine dayalı olarak hareket göstermektedirler. Örnek olarak, elektrik alanının uygulandığı jel pH değeri bakımından nötral ise DNA'da bulunan negatif (-)

yüklü fosfat grupları negatifin tersi olan pozitif (+) kutba (anota) doğru hareket edeceklerdir (Westermeier, 1997).

Yapılarındaki serbest fosfat grubundan dolayı negatif yüklü olan DNA ve RNA molekülleri jel üzerinde katottan anota doğru hareket etmektedirler. Protein molekülleri ise üzerlerinde hem pozitif hem de negatif yükler bulundurlar. Üzerlerindeki net yük ortamın pH değeri değiştirilerek istenilen şekilde düzenlenebilir. Örneğin, proteinler ortamın pH değeri 5'ten büyük olduğu durumda negatif yüklenirler ve katottan anota doğru hareket gerçekleştirirler. Bu hareketin hızı molekülün büyüklüğü, yapısı, ortamın yoğunluğu ve iyonik kuvvetin gücü gibi etmenlere bağlıdır. İncelenen molekülün jel üzerindeki konumunu belirlemek için UV (ultraviyole) ışık altında floresan etki gösteren etidyum bromür (EB) ya da benzeri ışığıcı maddelerin kullanılması gerekmektedir (Aydınöglu, 2014).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Gereçler

5.1.1. Kullanılan Aletler

- ❖ Agaroz Jel Elektroforez Güç Kaynağı, EC 300 XL Thermo Scientific (A.B.D.)
- ❖ Agaroz Jel Tankı ve Düzenegi, Thermo Scientific, Owl Eastcast B1A (A.B.D.)
- ❖ Bilgisayar, HP (A.B.D.)
- ❖ Biyogüvenlik Kabini İçin Ayak 750 MM Thermo Scientific Safe Class (A.B.D.)
- ❖ Biyogüvenlik Kabini-01, Thermo Scientific Safe Class (A.B.D.)
- ❖ Buzdolabı, SEG (Türkiye)
- ❖ Çevrim Tablası, FC 26 WL, Vilbert Lourmat (Fransa)
- ❖ Derin Dondurucu, 20°C Arçelik (Türkiye)
- ❖ Distile Su Cihazı, Thermo Scientific Smart2Pure 3 (A.B.D.)
- ❖ Hassas Terazı, Radwag AS 220/C/2 (Polonya)
- ❖ Isı Döngü Cihazı, Bio-Rad T100 (A.B.D.)
- ❖ Mikrosantrifüj, Beckman Coulter, Microfuge 16 (A.B.D.)
- ❖ Mor kapaklı EDTA'lı tüpler, Tıp Kim San (Türkiye)
- ❖ Otomatik Mikropipetler, Eppendorf Research Plus, Thermo Scientific (A.B.D.)
- ❖ pH Metre, InoLab WTW (Almanya)
- ❖ Su Banyosu, Block Heater, SBH130 (İngiltere)
- ❖ Tarayıcı, HP DeskJet (A.B.D.)
- ❖ UV Jel Dökümantasyon Sistemi, Fusion Fx, Vilbert Lourmat (Fransa)
- ❖ -V Kaynağı, Vilber Lourmat (Fransa)
- ❖ Vorteks, Stuart (İngiltere)
- ❖ Yazıcı, HP Laser P1102 (A.B.D.)

5.1.2. Kimyasal Maddeler

- ❖ 100 bp Step Ladder, DNA belirteç, Genesta (İsveç)
- ❖ Agaroz, Pronal Basica Le (İspanya)
- ❖ Asetik Asit, Merck (Almanya)
- ❖ Borik asit, Merck (Almanya)
- ❖ Brom fenol mavisi, Geneaid (Tayvan)
- ❖ dNTPset, GeneAll (Kore)

- ❖ EDTA, J. T. Baker(A.B.D.)
- ❖ Etanol, Merck (Almanya)
- ❖ Etidyum bromür, BioShop (Kanada)
- ❖ Hidrojen Klorür (HCl), Rokim(Türkiye)
- ❖ İzopropanol, Balmumcu Kimya (Türkiye)
- ❖ Ksilen siyanol, Merck (Almanya)
- ❖ Magnezyum klorür, Thermo Scientific (A.B.D.)
- ❖ Primerler, NZY Sentegen (Türkiye)
- ❖ Proteinaz K, Roche (İsviçre)
- ❖ Taq Buffer, GeneAll (Kore)
- ❖ Taq DNA Polimeraz Enzim seti, GeneAll (Kore)
- ❖ Tris, Merck (Almanya)

5.1.3. Kullanılan Primerler

Primer dizileri daha önce literatürde belirtildiği şekilde 5-HTT geninin 44 bp'lik insersiyon/delesyon polimorfizmlerinin bulunduğu genin promoter bölgesini çoğaltmak için kullanılmıştır (Evans ve ark., 1997). Primerler liyofilize formda alınmış olup steril distile su ile sulandırılarak başlıca stok elde edilip -20°C'de saklanmıştır. Polimer zincir reaksiyonlarında primerler, bu stoklardan hazırlanan 10 pmol/μl konsantrasyonlar halinde kullanılmıştır (**Tablo 1**).

Tablo 1: SLC6A4 PZR protokolü için kullanılan primerler.

Kullanılan Primerler	
Genomik DNA Bölgesi	DNA dizisi (5' → 3')
SLC6A4	5'-primer: 5'- TCTGAATGCCAGCACCTAAC-3' (forward)
	3'-primer: 5'- GGTAGGGTGCAAGGAGAATG- 3' (reversed)

5.1.4. Kimyasal Çözeltiler

- ❖ **10mM dNTP;** 100 mM dCTP, dATP, dGTP, dTTP, solüsyonlarından 10'ar µl alınarak karıştırıldı ve üzerine 60 µl steril dH₂O eklenerek hazırlandı.
- ❖ **10x TAE (1 lt);** 54 gr Tris-HCl, 27,5 gr Asetik Asit, 20 ml 0,5 M EDTA (pH 8.0) distile su içinde çözülerek 1000 ml'ye kadar dH₂O ile tamamlandı.
- ❖ **Agaroz Jel Yükleme Tamponu;** %0,25 brom fenol mavisi (a/h), %0,25 ksilen siyanol FF (a/h) ve %30 gliserol (h/h) ile distile su içinde çözüldü.
- ❖ **Etidyum Bromür Stok Solüsyonu;** 10 mg/ml (EtBr)

Polimorfizmlerin tayininde kullanılan çözeltiler yukarıda belirtildiği gibi hazırlanmıştır.

5.2. Yöntemler

5.2.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

SLC6A4 geninin çoğaltılması için şekilde gösterildiği gibi PZR yöntemi kullanılarak gerekli olan çözelti hazırlanmıştır. Karışımın 25 µl'lik hacimdeki miktarları **Tablo 2'**de gösterilmiştir.

Tablo 2: SLC6A4 PZR Protokolü

Reaksiyon içeriği	Miktar (µl)
Steril su	28.5
MgCl ₂	3
dNTP karışımı	1
Buffer	5
İleri ve geri primerleri	1
Taq polimeraz enzimi	0.5
Kalıp DNA	10
Toplam	50

Bu işlemler 0.5 ml'lik ependorf tüplerinde gerçekleştirildi ve tüpler ısı döngü cihazına yerleştirilerek belirlenen program uygulandı. SLC6A4 bölgesi için PZR döngü programı;

- Ön denatürasyon - 95°C'de 3 dakika,
 - Denatürasyon - 95°C'de 30 saniye,
 - Eşleşme - 53°C'de 45 saniye,
 - Sentez - 72°C'de 1 dakika,
 - Final - 72°C'de 10 dakika final uzaması olarak uygulandı.
- } 35 döngü

Polimeraz zincir reaksiyonu sonrası elde edilen, 5-HTT bölgesi için ampliconlar %2'lik agaroz jel elektroforezi ile görüntülendi.

5.2.2. Agaroz Jel Elektroforezi

1. PZR ile çoğaltılan ürünlerin tanımlanması için % 2'lik agaroz jel hazırlandı. Bunun için 0,7 gr agaroz, 35 ml 1x TAE içinde çözülmüş ve mikrodalga fırında kaynatılmıştır.
2. Çözeltiyeye DNA'nın UV ışık altında görüntülenebilmesi için 2 µg/ml etidyum bromid (EtBr) ilave edildi.
3. Jel kalıbının üzerine yeterli sayıda kuyucuk oluşturmaya uygun olacak şekilde tarak yerleştirildi ve jel kalıba dökülerek iyice polimerize olana kadar oda sıcaklığında bekletildi.
4. 10 µl PZR ürünleri, 2 µl yükleme tamponu ile karıştırılarak kuyucuklara yüklendi.
5. Elektroforez 100 V/40 mA olacak şekilde ayarlandı.
6. Yaklaşık 30 dakika sonra incelenen jelde UV altında etidyum bromür sayesinde ışığa veren PZR bantları gözlenerek standart belirteçle karşılaştırıldı.

5.3. Çalışma Grubu

Bu çalışma, Beşiktaş Futbol Akademi Takımları'ndaki hocaları tarafından başarılı bulunup gelecek vadede futbolcu olarak nitelendirilmiş olan 14-16 yaş aralığındaki sağlıklı ve/veya devamlı rahatsızlığı bulunmayan, genç erkek futbolcu adaylarının katılımlarıyla gerçekleştirilmiştir. Sporcu grubundan, hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul ettiklerine dair onayları

alınmıştır. Olgu gurubu fiziksel (yaş ve cinsiyet) olarak yakın özelliklerde olan, ailesinde ve kendinde herhangi bir genetik hastalık bulunmayan 18 yaş altı erkeklerden oluşturulmuştur.

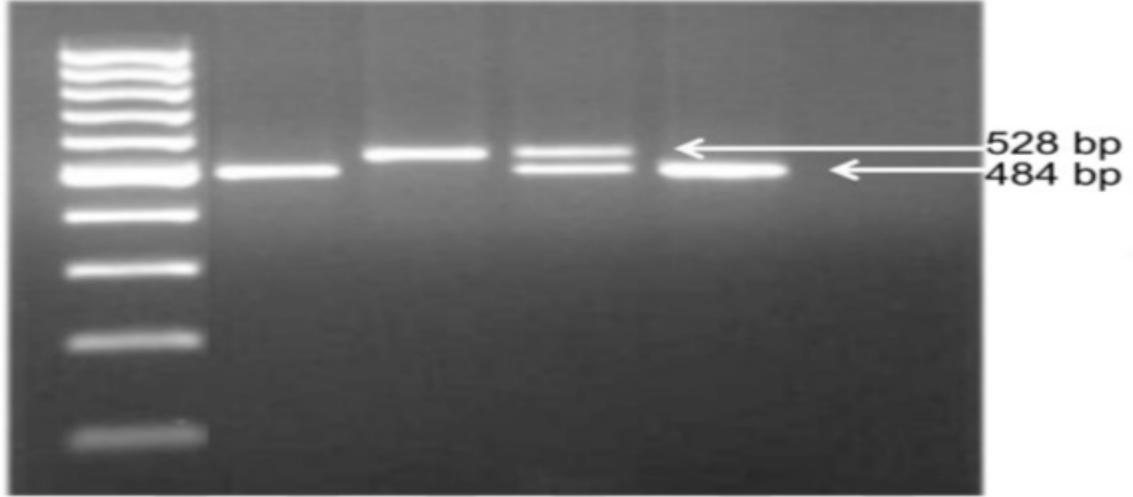


6. BULGULAR

Bu araştırmada 18 yaş altında sağlıklı 44 genç futbolcu adayından alınan kan örneklerinde, SLC6A4 S/L insersiyon/delesyon promotor bölgesinin belirlenmesi üzerinde çalışılmıştır. Bu doğrultuda, genç futbolcu adaylarından alınan kan örneklerine genomik DNA izolasyonu yapılmış olup SLC6A4 genine ait S/L insersiyon/delesyon promotor bölgesi PZR yöntemi ile çoğaltılmıştır.

6.1. SLC6A4 (5-HTT) S/L İnsersiyon /Delesyon PZR Bulguları

Çalışmamızdaki genç futbolcu adaylarının kan örneklerindeki SLC6A4 S/L insersiyon/delesyon PZR sonuçları Şekil-7'de gösterildiği gibidir.



Şekil 7: PZR yöntemi ile elde edilen genotiplerin gösterilmesi (M; moleküler belirteç, 100 bp; 1,4,5,6,7 LS; 2 LL; 3,8 SS).

6.2. Genotip Dağılımları ve Alel Frekansları

Çalışmamıza yaşları 14-16 arasında değişen toplam 44 erkek futbolcu katılmıştır. Sporcuların 10'u (%23) LL, 25'i (%57) LS ve 9'u (%20) ise SS genotipinde bulunmuştur. Alel dağılımlarında ise L aleli 45 (%51), S aleli 43 (%49) olarak saptanmıştır. Analiz edilen futbolcuların genotip ve alel dağılımları Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3: Futbolcuların SLC6A4 genotip ve alel sayı ve yüzdeleri.

Alel	Genotip Dağılımları			Alel Freqansları	
	LL	LS	SS	L	S
Futbolcular	10	25	9	45	43
Sayı (%)	23	57	20	51	49

7. TARTIŞMA

Spor araştırmacıları sporcunun performansını en üst düzeye çıkarabilmek adına sıkı bir meşguliyet içerisindedir. Sporcular için farklı antrenman kuralları araştırmada ve sporcu durumunu üst düzey performansa ulaştırmayı hedeflemekte olup araştırmaları devam etmektedir (Akarçeşme, 2004). Sporcunun sadece motorsal özellikleri, fiziksel yapısı ve fizyolojisinin spora uygun olması başarılı bir sporcu olması anlamına gelmemektedir. Bunların yanı sıra sporcunun psikolojik tahlilleri yapılarak sonuçlar dikkate alınıp bu süreçlerinin de kontrol altında tutulması gerekmektedir (Gümüş, 2002).

Sporcunun gerçekleştirilecek müsabakada ya da öncesinde son derece kaygılı ve stresli olacağı düşünölmektedir ve kontrol altına alınmayan kaygı sporcunun performansını sergilemesini negatif olarak etkileyerek başarısızlık doğurmasına sebep olmaktadır. Bundan dolayı sporcuların kaygı düzeylerinin bilinmesi, stres seviyelerini azaltarak başarı oranları üzerinde etkili olunacağı düşünölmektedir (Başaran, 2009).

Sporcunun kaygı seviyesinin yükselmesi sporcuda yeteneklerini sergileyememe veya takım içerisinde doğru kararları alamama gibi etkiler oluşturabilir. Kaygı sporcularda duygu karmaşası oluşturmaktadır. Bundan dolayı sporcunun antrenmanlarda en iyi yapabildiğı hareketleri müsabakada yapamaması veya unutulması gibi karmaşıklıklar oluşturup olumsuz durumlara yol açabilir (Gümüş, 2002).

Müsabaka ve antrenman gibi sportif faaliyetlerde sporcular ağır bir stres altına girer. Sporcunun performansı kaygı düzeyinden etkilendiğı için, sporcu strese karşı dayanıklı olmalıdır. Bununla birlikte psikopatoloji ve sportif performans arasında yakın bir ilişki olduğu da bilinmektedir (Raglin, 2001; Patel ve ark., 2010). Serotonerjik düzen stres kontrolü veya duygu-durum kontrolü insanın psikolojik durumu üzerinde etkin bir role sahiptir. Serotonin düzeyindeki azalma kişinin duygu-durumunda belli problemlere sebep olduğu için sporcuların performans düzeylerinde de negatif yaptırımları mevcuttur. Membren üzerindeki 5-HTT proteini 5-HT'nin sinaptik yarıktan geri alınmasını sağlamayan yapıya sahiptir. Bundan dolayı membranda oluşan 5-HTT doluluğı serotonerjik yapının miktarını belirlemede temel yapı taşlarındandır. SLC6A4 geninin promoter bölgesindeki polimorfizm, yarıktan geri alınan serotoninin, taşıyıcının

hızını yani taşıyıcı proteini olan 5-HTT yoğunluğu (Greenberg ve ark., 1999), nedeniyle serotonerjik düzeninin ve duygu-durumunun üzerinde tesiri mevcuttur. S alelinin 5-HTT protein sentez hızı düşük seviyede olup düşük düzeyde membran proteini ile bağlantılıyken L alelinin sentezlenme hızı membran protein yoğunluğu ile bağlantılıdır. Bugüne kadar gerçekleştirilen araştırmalar SS genotipine sahip sporcuların kaygı ve stres bakımından negatif bir genetik yapıya sahip oldukları söylenirken, LL genotipine sahip sporcuların başarı düzeylerinin yüksek oluşu ve seçkin sporcular düzeyine yükselme olasılıkları daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bunun yanında aşırı stres altında S alelinin yüksek amigdala aktivitesiyle ilişkili olduğu saptanırken LL genotipi ile kıyaslandığında kontrol düzeylerinin daha düşük olduğu belirlenmiştir (Caspi ve ark., 2006; Klucken ve ark., 2015).

Yaptığımız bu kohort çalışmada 44 genç erkek futbolcu adayında SLC6A4 promotor S/L polimorfizmi analizini gerçekleştirdik. Bu 44 futbolcu adayından 10'u LL, 25'i LS ve 9'u da SS genotipleme olarak ortaya çıkmıştır. Yüzde dağılımları olarak %23 LL, %57 LS ve %20 de SS şeklindedir. Alel dağılımları ise S aleli 43 adet ile %49 oranında olup L aleli 45 adet ile %51 oranındadır. 35 sporcunun en az bir L aleline sahip olduğu, 34 sporcunun da en az bir S aleline sahip olduğu bulgular arasındadır. Spor performansının SLC6A4 promotor polimorfizmi ile ilişkisini inceleyen kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların başlıcaları Saunders ve arkadaşları ile Trushkin ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Saunders ve ark. (2006) tarafından gerçekleştirilen çalışmada erkek triatletlerde SLC6A4 promotor polimorfizmi üzerinde durulmuş olup LL ve LS genotiplerinin SS genotipine nazaran daha yüksek miktarda olduğu belirlenmiştir. Trushkin ve ark. (2011) sporcular üzerinde yaptığı SLC6A4 promotor polimorfizmiyle ilgili çalışmada sporcu olan bireylerin, sporcu olmayan kontrol grubuna göre daha fazla sayıda LL genotipine sahip olduğunu ve yine aynı çalışmada SS genotipine sahip olan sporcuların LL genotipine sahip olan sporculardan daha az yorgunluk toleransı gösterdikleri bulgularına varmışlardır. Corak ve ark. (2017) 26 sağlıklı Türk atletlerde yaptığı çalışmasında LL, LS ve SS genotiplerini sırasıyla %46, %35 ve %19 oranlarında bulmuştur. Benzer şekilde, Sanhueza ve ark. (2016) 192 Şilili atlet üzerinde SLC6A4 promotor polimorfizmi alanındaki çalışmasında LS genotipinin LL ve SS genotiplerine nazaran daha yüksek miktarda olduğu belirlenmiştir. Yapılan bir başka araştırmada ise genç Türk basketbolcularda SS genotipinin LL ve LS genotiplerine nazaran daha düşük sayıda

olduğu Ulucan ve ark. (2014) tarafından belirlenmiştir. Bu bilgiler ışığında kohortumuz şimdiye kadar SLC6A4 promotor polimorfizmi ile ilgili yapılan araştırmalarla aynı doğrultuda sonuçlar vermiş olup araştırmamızı destekleyen birçok bulgu ve kaynak bulunmaktadır. Yalnızca Sanhueza ve ark. (2016) tarafından yapılan araştırmada, bizim çalışmamızın aksine S alelinin L aleline göre daha yüksek oranda olduğu verisi elde edilmiştir. Bu farklılık, çalışma gruplarının heterojenitesine ve çalışılan grupların farklı spor dallarına mensup olmalarıyla açıklanabilir.

Chaouloff ve ark. (1987) tarafından yapılan bir araştırmada farelere bir süre egzersiz yaptırılarak farelerin hem dinlenirken hem de fiziksel aktivite esnasında beyinlerindeki serotonin düzeyleri incelenmiştir. Bu inceleme sonucunda egzersiz yapmanın beyindeki serotonin düzeyinde değişikliklere sebep olduğu saptanmıştır.

Bu kohort, genç Türk futbolcu adaylarında SLC6A4 S/L alellerinin analiz edildiği ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. SLC6A4 geninin kaygı ile ilişkisi olduğu bilinen S alelinin L aleline nazaran daha düşük oranda çıkması beklenmişken %51 oranındaki L aleline karşılık S alelinin %49 gibi bir oranla karşılık vermesi göstermiştir ki SLC6A4 polimorfizminin futbolcu performansında belirgin bir rolü bulunmamaktadır. Öte yandan LS genotipinin LL ve SS genotiplerinden büyük oranda daha fazla yer alıyor olması da ayrıca dikkat çekici bir husustur. Daha önce yapılan araştırmalarla aynı doğrultudaki bulgulara sahip olan çalışmamızdan sonra yapılacak olan araştırmalarda bu gibi hususların dikkati alınması gerekmektedir. Elde edilen genetik bilgiler ışığında genlerin sporcuların sportif başarıları konusunda önemli etkilere sahip olduğunu söylemek yadsınamaz. Fakat sporda performansı etkileyen beslenme, dinlenme, motivasyon, doğru yönlendirme, fiziksel ve mental antrenmanlar gibi bir çok etken varken yalnızca bir genetik varyasyon ile açıklamanın istenilen derecede kesin sonuçlar veremeyeceği ortadadır. Araştırmamızda SLC6A4 polimorfizminin sportif performansa etkisini genç Türk futbolcu adaylarda incelemiş bulduk; SLC6A4 polimorfizminin sportif performansa etkisinin daha net bir şekilde ortaya konulması için bu konu hakkında çeşitli branşlardaki ve uyruklardaki sporcular üzerinde daha fazla çalışmalar yapılarak bu çalışmaların çeşitlendirilmesi gerekmektedir.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Modern çağda sporu, sporcuyu ve sportif performansı konu alan birçok bilimsel araştırma yapılmaktadır. Bu araştırmaların neredeyse tamamı sporda performansı arttırmaya yönelik araştırmalar olup fiziksel, duygusal ve becerisel gelişimi hedeflemektedir. Sportif performansı etkileyen önemli faktörlerden biri de genetik yatkınlıktır. Gerçekleştirilen bu çalışma ile genetik yatkınlığın sportif performansla olan ilişkisine bir nebze ışık tutmak amaçlanmıştır. Modern teknolojiler sayesinde sporcunun genetik yatkınlığına göre antrenman, beslenme, dinlenme ve motivasyon programlarını düzenlemek mümkün hale gelmiştir. Bu doğrultuda genetik bilgiler ile modern tekniklerin bir araya getirdiği doğru çalışma planlarıyla sportif performans, buna bağlı olarak da sportif başarı elde etmek mümkündür.

Sporcunun müsabaka sırasındaki psikolojisine bağlı olarak sportif performansını önemli ölçüde etkileyen kaygı düzeyi, üzerinde durulması gereken bir husustur. Genetik anlamda kaygı düzeyinin kontrolü SLC6A4 geni polimorfizmi ile yapılmakta olup doğru çalışma programlarıyla dengede tutulabilir. Genç Türk futbolcularda yapılan bu araştırma, bu konuda öncü bir kohort çalışma özelliği göstermektedir ve yapılacak olan yeni çalışmalarla beraber genetik yatkınlığın kaygı düzeyi kontrolü ile birlikte sportif performansı arttırabileceği öngörülmektedir. Bu konuda daha fazla araştırmanın yapılması gerekliliği sugötürmez bir gerçektir.

KAYNAKLAR

Aghajanian Gk., Sprousev Js., Rasmussen K. (1987) Physiology of the midbrain serotonin system. in: meltzer hy, ed. psychopharmacology: the third generation of progress. new yoric raven press;141-9.

Ahmetov Iı, Ve O. N. Fedotovskaya. (2015): Current progress in sports genomics. adv clin chem, 70, 247-314.

Ahmetov Iı, D. N. Gavrilov, I. V.Astretonkova, Ve Ark. (2013): The association of ACE, ACTN3 and PPARA gene variants with strength phenotypes in middle school-age children. J Physiol Sci, 63, 79-85.

Akarçeşme C. (2004). Voleybolda Müsabaka Öncesi Durumluk Kaygı İle Performans Ölçütleri Arasındaki İlişki, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Aksoy Zb, Soydemir E.(2017) Polimorfizm, güncel gastroenteroloji 21/1, Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara.

Amara Sg, Kuhar Mj. Nörotransmitter taşıyıcıları: son gelişmeler. Annu Rev Neurosci. 1993;16:73-93.

Arango, V. Huang, Y., Underwood, M.D., Mann, J.J. (2003). genetics of the serotonergic system in suicidal behavior. journal of psychiatricresearch. 37: 375-386.

Artıgas F., Nutt Dj., Shelton R. (2002). Mechanism of action of antidepressants. psychopharmacol bull,36 (Suppl 2):123-32

Aydın H. (2000) Beynin Biyokimyasal işlevleri: Nörotransmitterler ve yolları, psikiyatride kullanılan ilaçlar ve etki yolları. multidisipliner yaklaşımla beyin ve kognisyon, Ankara, Çizgi Tsp Yayınevi, S.71-81.

Aydınöglü, F. (2014) Moleküler biyolojide temel teknikler; agoroz jel elektroforezi, Gebze Teknik Üniversitesi Biyoloji Laboratuvarı I-MBG113,İstanbul

Başaran, H.M., Taşgın, Ö., Sanioğlu, A. ve Taşkın, K.A., (2009). “Sporcularda Sürekli Kaygı Düzeylerinin Bazı Değişkenlere Göre İncelenmesi”, Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, 21.

Başer, E. (1998). Uygulamalı spor psikoloji. Ankara: Sporsal Kuram Dizisi, Bağırçan Yayınevi.

Batool, F., (2008) Buspirone and anxiety disorders: a review with pharmacological and clinical perspectives, the internetournal of pharmacology issn: 1531-2976

Bayraktar E., Saygılı R. (1993) Depresyonun biyokimyası. Depresyon Monografları Serisi 4, Hekimler Yayın Birliği, 157-174.

Beitchman Jh, Baldassarra L, Mik H, De Luca V, King N, Bender D, Et Al. (2006). Serotonin transporter polymorphisms and persistent, pervasive childhood aggression. Am J Psychiatry, 163, 1103–1105.

Bırd, A.M., & Cripe, B.K. (1986). Psychology and sport behavior, Mosby Inc.

Bonate P.L. (1991), Serotonin receptor subtypes: functional, physiological, and clinical correlates ginical neuropharmacol. 191, 14: 116

Booth MI, Hunter C, Gore Cj, Bauman A, Owen N. (2000) The relationship between body mass index and waist circumference: implications for estimates of the population prevalence of overweight. Int J Obes Relat Metab Disord;24:1058-61.

Bortolato, M., Pıvac, N., Muck Seler, D., Nicolac Perkovic, M., Pessia, M., Dı Giovanni, G. (2013). The role of the serotonergic system at the interface of aggression and suicide. Neuroscience. 236: 160-185.

Bozına, N., Javanovic, N., Podlesek, A., Kuzman, R.M., Slijepevcı, M.K., Roguljic, A., Dimitrovic, A., Bozına, T., Lovric, J., Ljubic, H., Medved, V. (2012). Suicide ideators and 67attempters with schizophrenia- the role Of 5-Httlpr, Rs25531, And 5-Htt Vntr İntron 2 Variants. Journal Psychiatry. 46: 767-773

Bundgaard C, Larsen F, Jørgensen M, VD. (2006) Sıçanlarda SSRI uygulamasından sonra akut oto inhibitör geri bildirim eyleminin mekanik modeli: beyin serotonin düzeyleri üzerinde essitalopram kaynaklı etkilere uygulama. Eur J Pharm Sci.29 (5): 394-404.

by a polymorphism in the 5-HTT gene. Science, 301, 386–389.

Caha, O. (2000), Aşkın Devletten Sivil Topluma, Gendaş Kültür, İstanbul.

Carver Cs, Johnson Sl, Joormann J.(2008) Serotonerjik fonksiyon, iki modlu kendi kendini düzenleme modelleri ve depresyona açıklık: depresyonun itici saldırganlık ile ortak noktası nedir. Psikolojik Bülten.134:912-943.

Caspí A, Mcclay J, Moffitt Te, Mill J, Martin J, Craig Iw, Et Al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. Science. 2002;297(5582):851-4.

Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H,et al. (2006). Influence of life stress on depression:moderation

Catalano M, (1999) Psychiatric Genetics'99. The Challenges of Psychopharmacogenetics. Am J Hum Genet, 65:606-610.

Cavallını, M.C., Dı Bella, D., Sılıprandı, F., Malchiodı, F., Bellodı, L. (2002) Exploratory factor analysis of obsessive-compulsive patients and association with 5-HTTLPR polymorphism, Am J Med Genet 114(3): 347–353.

Celada P, Dolera M, Alvarez E, Vd. Akut ve kronik tedavinin flüvoksamin ile majör depresif hastaların kanında hücre dışı ve trombosit serotoninine etkileri: klinik iyileşme ile ilişkisi. J Disect Disord 1992; 25 (4): 243–50

Chaoulloff F, Laude D, Serrurier B. Clarke H, Flint J. Brain serotonin response tochiatry ,65(supp 17):5-10. Attwood as, munafo mr. 5-httlpr genotip ve tek kutuplu depresyon birliği: Bir Meta-Analiz. Psychol Med. 2010; 40:1767–78

Collier, D.A., Stober, G., Lı, T. Ve Ark. (1996) A novel functional polymorphism within the promotor of the serotonin transporter gene:possible role in susceptibility to affective disorders, Mol Psychiatry, 1: 453-460

Covault J, Tennen H, Armelı S, Conner Ts, Herman Al, Cıllessen Ah, Kranzler İk. Serotonin taşıyıcı 5-httlpr polimorfizminin ve stresli yaşam olaylarının üniversite öğrencilerinin içki ve uyuşturucu kullanımı üzerindeki etkileşimli etkileri. Biyolojik Psikiyatri. 2007; 61 (5): 609-16.

Davis, L.L, Yonkers, K. A., Trivedı, M., Kramer, G. L., Petty, F. (1999) The mechanism of action of ssris: a new hypothesis. in: stanford,s.c. (ed.), selective serotonin reuptake inhibitors (ssris): Past, Present And Future.RG Landes, 18– 182.

De La Chapelle. A., Traskeln, A.L., Juvonen, E. (1993). Truncated erythropoietin receptor causes dominantly inherited benign human erythrocytosis. Proc Natl Acad Sci U S A, 90(10):4495-9.

De Luca, V., Strauss, J., Keneddy J.L. (2008). Power based association analysis (pbat) of serotonergic and noradrenergic polymorphisms in bipolar patients with suicidal behavior. Progress In Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry. 32: 197-203

Diamond, A. (2011). Prefrontal kortekse bağlı bilişsel kontrol süreçlerinde biyolojik ve sosyal etkiler. Prog. Brain Res . 189, 319-339. Doi: 10.1016

Eken B.F., Gezmiş H.,Sercan C.,Kapıcı S.,Chousem O.M.,Kırac D.,Akyüz S.,Ulucan K., Türk atletlerde d vitamini reseptör geni fok1 (rs2228570) ve bsm1 (rs1544410) polimorfizmlerinin analizi, IGUSABDER, 6 (2018): 561-572

Erdal M.E, Herken H, Barlas O. Ve Ark. (2000) Serotonin transporter gen polimorfizmi. Klinik Psikiyatri 2000;3: 192-19

Erkal, M. E. (1992). Sosyolojik Açıdan Spor, Türk dünyası araştırmalar vakfı, istanbul: Kutsun Matbaa ve Reklamcılık Merkezi.

Erlıch, H A, D. H. Gelfand And J. J. Snınsky. (1991). Recent advances in polymerase chain reaction. Science, 252:1643-1650

Erspamer V, Asero B. enterokromaffin hücre sisteminin spesifik hormonu olan enteramin 5-hidroksitriptamin olarak tanımlanması. Doğa. (1952) 169 (4306): 800-801.

Evans J, Battersby S, Oğivie Ad, Smith Cad, Harmar Aj, Nutt Dj. Association of Short Aleles of a VNTR of the Serotonin transporter gene with anxiety symptoms in patients presenting after deliberate self harm. Neuropharm. 1997; 36: 439-44

Falk W, Overview of the genetics of major depressive disorder. Curr Psychiatry Rep. 2010;12(6):539-546.

Feinn R, Nellissery M, Kranzler Hr. Fonksiyonel serotonin taşıyıcı promotör polimorfizminin alkol bağımlılığı ile ilişkisinin meta-analizi. Amerikan Tıbbi Genetik Dergisi Bölüm B. 2005; 133B : 79-84.

Flory Jd, Manuck Sb, Ferrell Re Ve Ark. (1999) Neuroticism is not associated with the serotonin transporter (5-httlpr) polymorphism. Mol Psychiatry, 4:93-96.

Fozard J.R, Hoyer D., Clarke D.E., Hartıg P.R, Martın G.R, Mylecharane E.J., (1994) Saxana P.R, And. Humphrey P.P.A. Vii. International union of pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin), pharmacol. Rew. 46, (2) : 157 -203

Friedmann T, Rabın O, Frankel Ms. Ethics. Gene doping and sport. Science (2010); 327(5966):647-8. 4. Kelly EB. Scientific

Furlong Ra, Hol, Walshc, Rubınsztein Js, Jain S, Paykel Es, Easton Df, Rubınsztein Dc. Bipolar ve tek kutuplu afektif bozukluklarda iki serotonin taşıyıcı gen polimorfizminin analizi ve meta-analizi. J Med Genet. 1998; 81:58-63.

Gelernter J, Kranzler H, Coccaro EF ve ark. (1998) Serotonin transporter protein gene polymorphism and personality measures in African American and European American subjects. Am J Psychiatry, 155:1332-1338.

Gerra G, Garofano L, Castaldını L, Rovetto F, Zaimovic A, Moı G, Et Al. (2005). Serotonin transporter promoter polymorphism genotype is associated with temperament, personality traits and illegal drugs use among adolescents. J Neural Transm, 112, 1397–1410.

Glennon R., Dukat M., Westkaemper Rb (2000) Serotonin receptor subtypes and ligands, psychopharmacology: the fourth generation of progress online. Fe bloom, d kupfer (ed), available at: [Http://www.Acnp.Org/G4/GN401000039/Default.Htm](http://www.Acnp.Org/G4/GN401000039/Default.Htm)

Goldman, D., Oroszı, G. Ve Duccı, F. (2005). Bağımlılıkların genetiği: genlerin açığa çıkarılması. Nat. Rev. Genet. 6, 521-532. Doi: 10.1038

Greenberg BD, Tolliver TJ, Huang SJ, Li Q, Bengel D, Murphy DL. (1999). Genetic variation in the serotonin transporter promoter region affects serotonin uptake in human blood platelets. Am J Med Genet, 88, 83–87.

Gümüş, E. (2002). Sosyal kaygıyla başa çıkma programının üniversite öğrencilerinin sosyal kaygı düzeylerine etkisi. Yayımlanmamış Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Ankara

Gümüş, M. (2002) Profesyonel futbol takımlarında puan sıralamasına göre durumluk kaygı düzeylerinin incelenmesi, yayınlanmamış yüksek lisans tezi, Sakarya Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Sakarya,

Haışma HJ, De Hon O, Sollie P, Vorstenbosch J. Gene doping. Netherland Centre for Doping Affairs: Topical Puplication; (2004). p.16-24. 3. Friedmann T, Rabin O, Frankel MS. Ethics. Gene doping and sport. Science (2010); 327(5966):647-8.

Harırı Ar, Mattay Vs, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D, Et Al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. Science. 2002;297(5580):400-3

Hart S. Using DNA to Solve Cold Cases. Natl Inst Justice - Spec Rep. 2002:1-32. papers2://publication/uuid/B09B9697-FAB9-42CF-8202-F65C0B57DCBC.

Heıls, A., Teufel, A., Petrı, S., Stöber, G., Rıederer, P., Bengel, D., Vd. (1996). İnsan serotonin taşıyıcı gen ekspresyonunun alel varyasyonu. J. Neurochem . 66, 2621-22624. Doi: 10.1046

Heinz A, Braus Df, Smolka Mn, Puls I, Hermann D, Et Al. Wrase current addiction research, amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter. Nat Neurosci. 2005;8(1):20-1.

Heninger, G. R, Chamey, D. S, Stenberg, D. E. (1984). Serotonergic function in depression. Arch Gen Psychiatry,41:398-402.

Hensler, Jg. Limbik sistemin serotonerjik modülasyonu. sinirbilim ve biyo-davranış incelemeleri . 2006; 30 (2): 203-214

Homberg, J., Olivier, J., Smits, B., Mul, J., Mudde, J., Verheul, M., Vd. (2007). Serotonin taşıyıcı nakavt faresinin karakterizasyonu: serotonerjik sistemin işleyişinde seçici bir değişiklik. Sinirbilim 146, 1662-1676. Doi: 10.1016

Hopf Sm. You Are What You Eat: How food affects your mood. dartmouth undergraduate journal of science (2013). Http://Dujs.Dartmouth.Edu/2011/02/You-A

Hoyer D. And Schoeffler P. (1991) 5-HT Receptors: Subtypes and second messengers j. recep. Res, 11 (1-4): 197 -214

Hu Xz, Lipsky Rh, Zhu G, Akhtar La, Taubman J, Greenberg Bd, Et Al. Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet.* 2006;78(5):815-26.

Irge E. (2014) Preeklampatik gebe plesantalarında 5-ht7 reseptör ekspresyonunun incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Clinic Psychiatry, 60 (Supp 17): 4-8.

Jeffreys AJ, Wilson V, Thein SL (1985) Hypervariable "minisatellite" regions in human DNA. *Nature (Lond)* 314, 67-73

Jonathan P Roiser, Jamey Levy, Stephen J Fromm Et Al. The effects of tryptophan depletion on neural responses to emotional words in remitted depression. *Biol Psychiatry.*2009;66(5):441-

Julie G Hensler. Handbook of the behavioral neurobiology of serotonin chapter 3.5 – serotonin in mood and emotion. *Handbook Of Behavioral Neuroscience.* 2010;21: 367–378.

Kaya A, S.O (2000) Tıbbi Farmakoloji, s: 96 – 107

Kaya A, S.O (2000) Tıbbi Farmakoloji, S: 150- 158

Kım Dy, Camılları, M., (2000) Serotonin: a mediator of the brain-gut connection, *Am. J. Gastroentero.*95, 2698-2709.

Kırlı S. (2002) Duygu durumunun düzenlenmesi ve 'sinaptik homeostaziste' etkili olan mekanizmalar. *Depresyon, Bursa.*

Kırlı S. (2002) Duygu Durumunun Düzenlenmesi ve 'SinaptikHomeostaziste' Etkili olan Mekanizmalar. *Depresyon, Bursa.*

Klauck Sm, Pautska F, Benzer A Ve Ark. (1997) Serotonin transporter (5-htt) gene variants associated with autism. *Hum Mol Genet,* 6:2233-2235.

Klucken T, Schweckendiek J, Blecker C, Walter B, Kuepper Y, Hennig J. (2015). The association between the 5-HTTLPR and neural correlates of fear conditioning and connectivity. *Soc Cogn Affect Neurosci,* 10, 700–707

Konter E. (1998). Sporda psikolojik hazırlığın teori ve pratiği. Ankara: Bağırğan Yayımevi,

Lasky-Su Ja, Faraone Sv, Glatt Sj, Tsuang Mt. Serotonin taşıyıcı genindeki iki polimorfizm ile afektif bozukluklar arasındaki ilişkinin meta-analizi. J Med Genet B Neuropsikiyatri Genetiği. 2005; 133b:110-5.

Lenzinger E, Neumeister A, Praschak-Reider N Ve Ark. (1999) Behavioral effects of tryptophan depletion in seasonal affective disorder associated with the serotonin transporter gene. Psychiatry Res, 22:241-246.

Lesch Kp, Balling U, Gross J, Vd. İnsan serotonin taşıyıcı geninin organizasyonu. J Sinirsel Trans. 1994; 95:157-162.

Lesch K-P, Bengel D, Heils A Ve Ark. (1996) Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. Science, 274:1527-1531.

Lesch Kp, Merschdorf U. (2000). Impulsivity, aggression, and serotonin: a molecular psychobiological perspective. Behav Sci Law, 18, 581–604.

Lılach Toker, Shirly Amar, Yuly Bersudsky Et Al. The biology of tryptophan depletion and mood disorders. Isr J Psychiatry Relat Sci. 2010;47: 46-55

Lopez-Leon, S.C. Tuvblad, Ve D. A. Forero. (2016): Sports genetics: the PPARA gene and athletes' high ability in endurance sports. A systematic review and meta-analysis. Biol Sport, 33, 3-6.

Lotrich Fe, Pollock Bg. Serotonin taşıyıcı polimorfizmleri ve afektif bozuklukların meta-analizi. Psikiyatri Genetiği. 2004; 14:121–9.

Lut T, Zeren T, (2002), Depresyonda serotonerjik düzenekler, KLİNİK PSİKİYATRİ 2002;Ek 4:11-18

Mann JJ. (1999) Role of the serotonergic system in the pathogenesis of amjor depression and suicidal behaviour. Neuropsychopharmacology, 21:99-105

Marazziti D, Akiskal'in Hs, Rossi, Cassano Tr. Romantik aşıkta trombosit serotonin taşıyıcısının değiştirilmesi. Psychol Med. 1999; 29 (3): 741-5

Markovitz JH, Matthews Ka. Trombositler ve koroner kalp hastalığı: potansiyel psikofizyolojik mekanizmalar. *Psychosom Med* 1991; 53 (6): 643–68

Markovitz JH, Shuster JI, Chitwood Ws, Mayıs Rs. Depresyonda trombosit aktivasyonu ve sertralin tedavisinin etkileri: açık etiketli bir çalışma. *Ben J Psikiyatri*. 2000; 157:1006-1008.

Mdawar B, Ghossoub E, Khoury R. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri ve alzheimer hastalığı. *Neural Regen Res* 2019; 15: 41-6

Meltzer Hy, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27:11591172.

Merens W, Willem Van Der Does Aj, Spinhoven P. The effects of serotonin manipulations on emotional information processing and mood. *Journal of Affective Disorders* 2007;103: 43-62.

Michaelovsky E, Frisch A, Rockah R Ve Ark. (1999) A novel allele in the promoter region of the human serotonin transporter gene. *Mol Psychiatry*, 4:97-99.

Montgomery H.E, Marshall R, Hemingway H, ve ark. (1998) Human gene for physical performance. *Nature*; 393:221-222,

Neyzi O, Gunoz H, Furman A, Bundak R, Gokcay G, Darendeliler F Et Al. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51:1– 14.

Nutt Dj (2006). The role of dopamine and norepinefrine in depression and antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry*, 67(Supp6):3-8

Offenbaecher M, Bondy B, De Jonge S Ve Ark. (1999) Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum*, 42:2482-2488.

Ogilvie Ad, Russel Mb, Dhall P Ve Ark. (1998) Altered allelic distribution of the serotonin transporter gene in migraine without aura and migraine with aura. *Cephalgia*, 18:23-26.

Ohara K, Suzuki Y, Ochiyanı M Ve Ark. (1999) A Variable-number tandem repeat of the serotonin transporter gene and anxiety disorder. *Prog neuropsychopharmacol biol psychiatry*, 23:55-65.

Okutucu B. (2007) Serotonin'e spesfk moleküler damgalı polmerlern hazırlanması ve karakterzasyonu, Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İzmir

Ozden A, Emir F. (2006) Genetik polimorfizm ve polimorfizm çalışmaları. *Güncel Gastroenteroloji*.24-Reid E. Emery's Elements of Medical Genetics. Vol 35. 14th editi. doi:10.1136/jmg.35.9.792-a

Oztaş, B. (1993). Beyin serotoninini ve fizyolojik fonksiyonları. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 3: 1-2.

Patel DR, Omar H, Terry M. (2010). Sport-related performance anxiety in young female athletes. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 23, 325-335.

Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant Em, Verchinski Ba, Munoz Ke, Kolachana Bs, Et Al. (2005). 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: A Genetic Susceptibility Mechanism For Depression. *Nat Neurosci*, 8, 828– 834..

Popova Nk. (2006). From genes to aggressive behavior: the role of serotonergic system. *Bioessays*, 28, 495–503.

Prasad C. Food, Mood And Health: A neurobiological outlook. *Brazilian Journal Of Medical And Biological Research* 1998;31,1517–27. *Psychiatr* , 63(Supp 2):19-23

Raglin JS. (2001). Psychological factors in sport performance: the Mental Health Model revisited. *Sports Medicine*, 31, 875-890

Ramamoorthy S, Bauman Al, Moore Kr, Han H, Yang-Feng T, Chang As, Vd. Antidepresan ve kokaine duyarlı insan taşıyıcı-moleküler klonlama, ekspresyon ve kromozomal lokalizasyon. *Proc Natl Acad Sci ABD*. 1993; 90:2542–6.

Reid E., (1998) Emery's elements of medical genetics. Vol 35. 14th editi. doi:10.1136/jmg.35.9.792-a.

Roy A, Hu Xz, Janal Mn, Goldman D. Interaction between childhood trauma and serotonin transporter gene variation in suicide. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(9):2046-52

Sahan H. (2007). "Üniversite öğrencilerinin sosyalleşme sürecinde spor aktivitelerinin rolü" Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yayınlanmamış Doktora Tezi.

Saka T, Yıldız Y, Tekbas O, Aydın T. Genç erkeklerde spor okulu eğitim programının bazı antropometrik ve fonksiyonel testler üzerine etkisi. *Niğde Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi* (2008);2(1):1-8.

Sanguhl K, Klein Te, Altman Rb (2009) Seçici serotonin geri alım inhibitörleri yolu. *Farmakogenetik Genomik* 19: 907-909.

Sanhueza JA, Zambrano T, Bahamondes-Avila C, Salazar LA. (2016). Association of Anxiety-Related Polymorphisms with Sports Performance in Chilean Long Distance Triathletes: A Pilot Study. *J Sports Sci Med* , 5: 554-561.

Santos C.G., Pimentel-Coelho, P.M. Budowle, B., de Moura-Neto, R.S., DornelasRibeiro, M., Pompeu, F.A., Silva, R. (2015). The heritable path of human physical performance: from single polymorphisms to the "next generation". *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 26(6), 600-12.

Shelton, R. C. (2004). The dual-action hypothesis: Does pharmacology matter? *The Journal of Clinical Psychiatry*, 65(Suppl17), 5–10.

Sırınıyıldız F, Cesur G, Alkan A, Ek. Ro. (2017) Beden eğitimi ve spor yüksekokulu öğrencilerinin vücut kitle indeksi farkındalığının belirlenmesi, *Smyrna Tıp Dergisi* -1.

Skolnick P. (2002). Beyond monoamine based therapies: Clues To New Approaches. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 63 Suppl 2:19-23

Smith Td, Kuczenski R, George-Friedman K, Vd. Sürekli fluoksetin uygulaması sırasında uyanık maymunlarda hücre dışı serotonin ve dopamin seviyelerinin in vivo mikrodializ değerlendirmesi. *Sinaps*. 2000; 38 (4): 460-470.

Snustad Dp, Simmons Mj. *Genetics.*, (2011) In: *Genetics*. Sixth. Wiley; :402-405.

Stahl SM (2000). *Essential Psychopharmacology*. 2nd ed. New York, NY: Cambridge University Press.

Stahl SM , Sramek JJ ,Tansman M ,Suri A ,Hornig-Rohan M ,Amsterdam JD ,Weisler RH ,Genel anksiyete bozukluğunda buspironun hafif depresif belirtilerle birlikte etkinliği. Klinik Psikiyatri Dergisi (1996) ; 57 (7): 287-291

Stellwagen Nc. Elektrik alanın agaroz jellerinde büyük DNA fragmanlarının görünür hareketliliği üzerindeki etkisi. Biyopolimerler. 1985; 24: 2243-2255.

Stone Tw, Darlington Lg. The kynurenine pathway as a therapeutic target in cognitive and neurodegenerative disorders. Br J Pharmacol (2013);169:1211–27.

Strasser B, Gostner Jm, Fuchs D. Mood, food, and cognition: role of tryptophan and serotonin. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2016;19:55–61.

Trushkin EV, Timofeeva MA, Sysoeva OV, Davydov YI, Knicker A, Struder H, et al. (2011). Association of SLC6A4 Gene 5-HTTLPR Polymorphism with Parameters of Simple and Complex Reaction Times and Critical Flicker Frequency Threshold in Athletes during Exhaustive Exercise. Bull Exp Biol Med, 150: 471-474.

Ulucan K, Yalçın S, Akbaş B, Konuk M. Analysis of Solute Carrier Family 6 Member 4 Gene promoter polymorphism in young Turkish basketball players. The Journal of Neurobehavioral Sciences 2014; 1: 37-40

Ulucan, K., Gole, S., Altındas, N., Guney, Aı. (2013). Preliminary findings of alpha-actinin-3 gene distribution in Turkish elite wind surfers. Balkan journal of medical genetics, 16(1), 69- 72

Ulucan, K., Topal, E.S., Yaman, B., Bıyıklı, T. (2015). Athletic performance, genetics and gene doping. İKSST Derg, 7(2), doi:10. 5222 /iksst.2015.058.

Villalba K, Attonito J, Mendy A, Devieux Jg, Gasana J, Dorak Tm. A meta-analysis of the associations between the slc6a4 promoter polymorphism (5httlpr) and the risk for alcohol dependence. Psychiatr Genet. 2015;25(2):47-5

VURAL N. (1996) Toksiloloji, s: 299 -301

Weinstein Ar, Sesso Hd, Lee Im, Rexrode Km, Cook Nr, Manson Je, et al. The joint of physical activity and body mass index on coronary heart diseaserisk in women. Arch Intern Med 2008;168(8):884-90.

Westenberg, H. G. M. (1999). Pharmacology of antidepressants: Selectivity or multiplicity? *The Journal of Clinical Psychiatry*, 60(Suppl 17), 4–8.

Westemeier, R. (1997) *Electrophoresis in practice: a guide to methods and applications of dna and protein separation*, VCH, Weinheim.

Wiggins, R.C., Gregory, F., Enna S.J. (1984). Undernutrition and the development of brain neurotransmitter systems. *Life Science*. 35: 2085-2094

Wilson V, Them Sl. Individual-specific “fingerprints” of human DNA. *Nature*. 1985;316(6023):76-79. doi:10.1038/316076a0. 18. Hart S. Using DNA to Solve Cold Cases. *Natl Inst Justice - Spec Rep*. 2002:1-32. papers2://publication/uuid/B09B9697-FAB9-42CF-8202-F65C0B57DCBC.

Wray Nr, James Mr, Gordon Sd, Dumenil T, Ryan L, Coventry Wl, Statham Dj, Pergadia Ml, Madden Pa, Heath Ac, Montgomery Gw, Martin Ng. Depresyon, anksiyete ve kişilik ölçütlerinin birlikte çalışıldığı bir çalışmada 5httlpr'in kesin, büyük ölçekli genotiplemesi ve yandaki tek nükleotid polimorfizmleri. *Biyolojik Psikiyatri*. 2009; 66: 468-476.

Wright A. Genetic variation: polymorphisms and mutations. *eLS*. 2005:1-10. doi:10.1038/npg.els.0005005.

Yağmur R., (2011), Güreş milli takım sporcularında kan gruplarının ve beslenme alışkanlıklarının başarılarındaki rolünün araştırılması, Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Afyonkarahisar

Yavuz, D. (2016) SLC6A4, Tph-1, Tph-2 genlerine ait polimorfik varyantların tamamlanmış intihar olgularında araştırılması, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Disiplinlerarası Adli Bilimler Anabilim Dalı.

Yazıcı, A. G. (2014). Toplumsal dinamizm ve spor, *Uluslararası Türkçe Edebiyat ve Kültür Dergisi*, Sayı:3/1,s.396

Yetim, A. (2000). *Sosyoloji ve Spor*, Ankara

Yigit, S. (2019) Profesyonel voleybolcularda slc6a4 promoter bölgesi s/l gen polimorfizminin belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Üsküdar Üniversitesi, İstanbul.

Young, S.N. (2007) How to increase serotonin in the human brain without drugs, Rev. Psychiatr. Neurosci., 32 (6): 394–99.

Yuksel, N. (2000) Depresyonun nedenleri. Birinci basamakta depresyon tanı ve tedavisi, Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara.

Zalsman, G., Huang, Y.Y., Oquendo, M.A., Burke, A.K., Hu, X.Z., Brent, D A., Ellis, S.P., Goldman, D., Mann, J.J. (2006). Association of a triallelic serotonin transporter gene promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with stressful life events and severity of depression. American Journal Psychiatry. 163: 1588-1593

Zoroglu Ss, Erdal Me, Alasehırlı B, Erdal N, Sivaslı E, Tutkun H, Savas Ha, Herken H: (2002) Significance of serotonin transporter gene 5-HTTLPR and variable number of tandem repeat polymorphism in attention deficit hyperactivity disorder.

EK.2. ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı: Sedanur SABRİOĞLU AKKALE

Medeni Durumu: Evli

İletişim Bilgisi: sedanursabrioglu@gmail.com

Doğum yeri ve Tarihi: 16.09.1994 – İstanbul/Gaziosmanpaşa

Eğitim Durumu:

-Lisans; İstanbul Arel Üniversitesi - Psikoloji Bölümü (Ösym Burslu)

- **Yüksek Lisans;** Üsküdar Üniversitesi – Nörobilim (Tezli) Yüksek Lisansı

İş Tecrübesi:

- Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi Hatanesi / Çocuk Nörolojisi (1.5 yıl gönüllü)
- Özel Akgüneş Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi
- Özel Detay Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi
- Merkez Sürücü Kursu- Kurum Psikoloğu (2020-Ocak-Halen)



EK.3. ETİK KURUL ONAYI



www.uskudar.edu.tr

Altunizade Mahallesi Haluk Türksöy Sokak No:14 34662 Üsküdar/İSTANBUL
T: 0216 400 22 22 F: 0216 474 12 56 bilgi@uskudar.edu.tr

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU BAŞKANLIĞI


SAYI: 61351342/ 2019-568

27/11/2019

Sayın Doç.Dr.Korkut ULUCAN
(Sedanur SABRİOĞLU AKKALE)

Üsküdar Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulunun 27/11/2019 tarihinde yapılan 11 no.lu toplantısında “Genç Futbolcu Adaylarında SLC6A4 Promoter S/L Polimorfizminin Belirlenmesi” adlı araştırma projenizin etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.


Doç. Dr. Cumhuri TAŞ
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik
Kurul Başkanı