



T.C.  
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI  
NÖROBİLİM YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**PROFESYONEL VOLEYBOLCULARDA SLC6A4 PROMOTER  
BÖLGESİ S/L GEN POLİMORFİZMİNİN BELİRLENMESİ**

**Selin YİĞİT**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Korkut ULUCAN**

**İSTANBUL – 2019**

T.C.  
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI  
NÖROBİLİM YÜKSEK LİSANS PROGRAMI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**PROFESYONEL VOLEYBOLCULARDA SLC6A4 PROMOTER  
BÖLGESİ S/L GEN POLİMORFİZMİNİN BELİRLENMESİ**

**Selin YİĞİT**

**Tez Danışmanı**  
**Doç.Dr. Korkut ULUCAN**

**İSTANBUL – 2019**

**T.C.**  
**ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Anabilim Dalı : Nörobilim  
Program : Nörobilim  
Öğrenci No :174202012  
Öğrenci Adı Soyadı : Selin YİĞİT

Profesyonel Voleybolcularda *Slc6a4* Promoter Bölgesi S/L Gen Polimorfizminin Belirlenmesi isimli çalışma aşağıdaki jüri tarafından 25/04/2019 tarihinde yapılan sınavda Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı : Prof. Dr. Elif ÖZKÖK  
İstanbul Üniversitesi

İmza



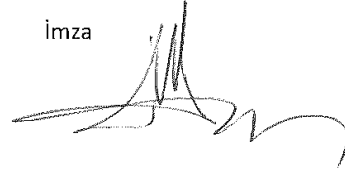
Danışman : Doç. Dr. Korkut ULUCAN  
Marmara Üniversitesi

İmza



Üye : Doç. Dr. Türker Tekin ERGÜZEL  
Üsküdar 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 Müdür V.**

## ÖZET

*SLC6A4* promoter LS polimorfizminin genotip ve allel dağılımlarını voleybolcularda analiz etmeyi amaçladık. Çalışmamıza 21 voleybolcu katıldı. Yanak içi epital hücrelerinden DNA elde edildikten sonra genotipleme işlemi PCR ile yapılarak, yorumlanmıştır. Kohortumuzda, LL, LS ve SS genotipleri sayı ve yüzde olarak sırasıyla 10(%48), 7(%33) ve 4(%19) olarak bulundu. L ve S allel sayı yüzdeleri ise sırasıyla 27(%64) ve 15(%36) olarak bulundu. Son dönemlerde yapılan çalışmalar "S" alelinin daha az tespit edilmiş ve anksiyete ile daha fazla ilişkilendirdiğini göstermiştir *SLC6A4* allellerinin, farklı milletlere göre nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkisinde farklılıklar bildirilmiştir. Bu, voleybolcularda ki LL genotip ve L alelinin, SS genotip ve S alelinden daha sık olduğunu gösteren ilk rapordur.

**Anahtar Kelimeler:** *genetik, spor genetiği, SLC6A4, serotonin, voleybol*

## ABSTRACT

We aimed to analyze the genotypes and allele distributions of *SLC6A4* promoter L/S polymorphism in volleyball players. 21 volleyball players participated in our study. Genotyping was performed by PCR after the isolation DNA from the epithelial cells after. The genotypes of LL, LS and SS were determined as 10 (48%), 7 (33%) and 4 (19%) respectively. L and S allele numbers were 27 (64%) and 15 (36%), respectively. Recent studies have shown that the "S" allele is less identified and more associated with anxiety. Differences in *SLC6A4* alleles have been reported in relation to neuropsychiatric disorders compared to different nations. This is the first report showing that LL genotype and L allele in volleyball players are more frequent than SS genotype and S allele.

**Keywords:** *Genetics, sport genetics, SLC6A4, serotonin, volleyball*

## TEŞEKKÜR

Desteklerini, hoşgörülerini, değerli bilgilerini hiçbir zaman esirgemeyen her zaman yanımda olduklarını hissettiren, birlikte çalışmaktan, öğrenmekten, dinlemekten, büyük gurur ve onur duyduğum, çok sevdiğim kıymetli hocalarım sayın, Prof. Dr. Öget ÖKTEM TANÖR, Prof. Dr. Erdem Tüzün, Prof. Dr. Elif ÖZKÖK, Doç. Dr. Korkut ULUCAN ve Doç. Dr. Türker Tekin ERGÜZEL'e,

Tez çalışmamda destek ve emeklerini eksik etmeyen, sevgili dostlarım, Canan SERCAN ve Tolga POLAT'a,

Tez sürecimde yanımda olan güzel KIZIM'a ve AİLEM'e,

Varlıkları, anlamları ve bendeki eşsiz olan yerleri için ne kadar TEŞEKKÜR etsem azdır, İYİKİ VARSINIZ...

## BEYAN

Bu çalışmanın kendi tez çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.



Tarih:23.05.2019

Selin YİĞİT

İmza:

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b> .....	<b>i</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>iii</b>
<b>EK 2. BEYAN FORMU</b> .....	<b>iv</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>v</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>SİMGELER VE TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1. Spor</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2. Genom</b> .....	<b>3</b>
<b>2.3. Spor Genetiği</b> .....	<b>4</b>
2.3.1. Atletik Performans .....	<b>5</b>
<b>2.4. Serotonin (5-HT)</b> .....	<b>5</b>
2.4.1. Serotonin (5-HT) Reseptörleri .....	<b>9</b>
2.4.2. Serotonin Taşıyıcı Proteini (5-HTT, SERT, SLC6A4).....	<b>10</b>
2.4.3. Serotonin Taşıyıcı Geni (SLC6A4) .....	<b>11</b>
<b>2.7. Serotonin Taşıyıcı Gen (SLC6A4) Polimorfizmleri</b> .....	<b>12</b>
2.7.1. 5-HTTLPR İnsersiyon/Delesyon Polimorfizmi .....	<b>12</b>
2.7.2. SLC6A4 Serotonin Taşıyıcı Gen (rs16965628) Polimorfizmi .....	<b>17</b>
2.7.2. 5-HTTLPR ile Çevre Etkileşimi .....	<b>18</b>
<b>2.8. Vücut Kitle İndeksi</b> .....	<b>19</b>
<b>2.9. Moleküler Teknikler</b> .....	<b>19</b>
2.9.1. Moleküler Genetik Çalışmaları.....	<b>19</b>
2.9.2. Polimorfizm .....	<b>20</b>
2.9.3. Tek Nükleotit Polimorfizmi (SNP).....	<b>21</b>



2.9.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) .....	21
2.9.5. Agaroz Jel Elektroforezi .....	22
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>23</b>
<b>3.1. Gereçler.....</b>	<b>23</b>
3.1.1. Kullanılan Aletler .....	23
3.1.2. Kimyasal Maddeler.....	23
3.1.3. Kullanılan Ticari Kitler.....	24
3.1.4. Kullanılan Primerler .....	24
3.1.5. Kullanılan Bilgisayar Programları .....	25
3.1.6. Kimyasal Çözeltiler .....	25
<b>3.2. Yöntemler .....</b>	<b>25</b>
3.2.1. Swab DNA İzolasyonu .....	25
3.2.2. Ön Hazırlık .....	26
3.2.3. Çalışma .....	26
3.2.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR).....	26
3.2.5. Agaroz Jel Elektroforezi .....	27
3.2.6. Örneklem Grubunun Oluşturulması.....	28
3.2.7. Bilgilendirilmiş Olur Formu.....	28
3.2.8. Etik Kurul Onayı.....	28
3.2.9. Laboratuvar .....	28
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>29</b>
<b>4.1. Fiziksel Değerlendirmeler.....</b>	<b>29</b>
<b>4.2. SLC6A4 (5-HTT) S/L insersiyon-delesyon PZR Bulguları .....</b>	<b>30</b>
<b>4.3. Genotip Dağılımları ve Allel Frekansları .....</b>	<b>30</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>31</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER .....</b>	<b>34</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>35</b>
<b>EK 3. ETİK KURUL KARARI.....</b>	<b>42</b>
<b>EK 4. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>43</b>

## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 1:</b> 5-HTTLPR LL, LS ve SS genotipleri ile L ve S allellerinin farklı popülasyonlardaki frekansları (Noskova ve ark., 2008).....	16
<b>Tablo 2:</b> HTTLPR genotipi ve allel frekanslarının farklı etnik gruplarda dağılımı.....	17
<b>Tablo 3:</b> VKI değerine göre, yapılan sınıflandırma.....	19
<b>Tablo 4:</b> SLC6A4 PZR protokolü için kullanılan primerler.....	25
<b>Tablo 5:</b> SLC6A4 PZR Protokolü.....	27
<b>Tablo 6:</b> Sporcuların yaş, boy, kilo ve vücut kitle indeksleri.....	29
<b>Tablo 7:</b> Voleybolcuların analiz edilen genotip ve allel dağılımları.....	30

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1:</b> Serotonin Sinapsı.....	7
<b>Şekil 2:</b> Anksiyete ve depresyonda olası rolünün 5-HT reseptörlerinin hipotetik serotonerjik nörondaki sematik gösterimi.....	10
<b>Şekil 3:</b> Serotonin taşıyıcı proteini 5-HTTLPR promotor allelik varyasyonları.....	13
<b>Şekil 4:</b> 5-HTT geninde yapısal ve düzenleyici varyantlar.....	14
<b>Şekil 5:</b> SLC6A4 ekzon/intron yapısı ve SNP leri (Erdal ve ark., 2000).....	18
<b>Şekil 6:</b> Genotiplerin PZR ile gösterilmesi (M; moleküler belirteç, 100 bp; 1,4,5,6,7 LS; 2 LL; 3,8 SS).....	30

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

**SLC6A4:** Solute Carrier Family 6 Member 4

**SERT:** Serotonin Taşıyıcısı

**5-HT:** 5-hidroksitriptamin (Serotonin)

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

**5-HTTLPR:** 5-Hidroksitriptamin Transporter Linked Polymorphic Region

**SNP:** Single Nucleotid Polymorphism

**MSS:** Merkezi Sinir Sistemi

**BGOF:** Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

**DNA:** Deoksiribonükleik Asit

**PCR:** Polimeraz Zincir Reaksiyonu

**SSRI:** Selektif serotonin geri alım inhibitörleri

**HPA:** Hipotalamus-hipofiz-adrenal Aks

**VNTR:** Variable Number of Tandem Repeats

**WHO:** World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

# 1.GİRİŞ

Genetik faktörlerin sportif performans üzerine önemli etkileri bulunmaktadır. Atletik performans için önemli olan kuvvet, güç, dayanıklılık, kas fibril boyutları, kas fibril kompozisyonu, esneklik, sinir kas koordinasyonu gibi bileşenler genetik ile doğrudan ilişkilidir. Araştırmalar sportif performansın %66 oranında genetik ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Geri kalanı ise antrenman, beslenme, ekipman, motivasyon, uyku ve genetik dışı faktörlerle ilişkilidir (Ahmetov ve ark., 2013; Ahmetov ve ark., 2015; Lopez-Leon ve ark., 2016).

Elit sporcuların genetik işleyişini ve düzenlemelerini inceleyen spor genetiği yeni bir bilim dalı olarak kabul görmektedir. İnsan Genom Projesi ile sportif performans ile ilişkili genlerde araştırılmaya başlanmıştır. Yapılan araştırmalarla desteklenmekte olan özellikle güç sporları ve dayanıklılık ile uğraşan sporcularda değişik genetik özellikler bulunmaktadır. Doğuştan belirlenen ve değiştirilemeyen kas fibril tipleri oranı, genetik bilginin önemini vurgulamaktadır. Andersan ve ark., 1988'de sporda genetik temele dikkat çekmek için 'Sporcu olunmaz sporcu doğulur' tezini savunmuşlardır. Bireyin hangi spor dalında başarı sağlayabileceğini öngören genetik bilgi son derece önemlidir.

Serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT) merkezi ve periferal sinir sisteminde önemli nörotransmitter bir maddedir. 5-HT, beyin sinapslarına salındıktan sonra, presinaptik nöronal membranlarda lokalize olmuş  $Na^+$  ve  $Cl^-$  iyonlarına bağımlı yüksek afiniteli serotonin transporter (5-hydroxytryptamine transporter, 5-HTT, SERT, SLC6A4) protein adı verilen bir madde aracılığıyla sinaptik boşluktan etkin şekilde temizlenir (Stahl 1998, Gelernter ve ark. 1998, Catalano 1999). Böylece, 5-HT'nin sinaptik etkinliği 5-HTT tarafından sonlandırılır ve yeniden kullanılmak üzere nörotransmitter havuz içine yeniden gönderilir. Yani, 5-HTT, serotoninin geri alınımında ve serotonerjik fonksiyonun yürütülmesinde önemli role sahiptir. Stres, kaygı, agresyon gibi psikolojik parametreler sporcuların performansının belirlenmesinde etkili olmaktadır. Serotonin, dopamin, nitrik oksit gibi nörotransmitter maddeler ve onları metabolize eden genler sporcularda psikolojik faktörlerin etkisinin belirlenmesinde önem taşımaktadırlar ve birçok sporcu grubunda günümüze kadar üzerinde çalışmalar yapılmıştır.

Spor genetiği alanındaki çalışmalar sportif aktiviteye etki eden, sporcu beslenmesi ile ilgili olan ve serotoenerjik, dopaminenerjik gibi psikolojik duygu durumumuzu belirleyen genetik faktörlerin analiz edilmesi çalışmalarını da kapsamaktadır. Bu alandaki çalışmalar tek ve çift yumurta ikizlerini de içeren geniş bir kohortta başlamış, ve günümüze kadar hızla devam etmiştir (Ulucan ve ark., 2018).

5-HT, canlı ve zinde hissettiren ve kaygıyı regüle eden bir hormondur. Yetersizliğinde yorgun, sıkılgan ve depresif bir ruh hali gözlenmektedir (Young, 2007). Spor müsabakaları ise doğal olarak stres içerirler. Kişinin yeterliliği ve çevrenin beklentileri arasında görülen dengesizlik ve bu beklentilerin karşılanamamasının önemli sonuçları olduğuna dair algı, anksiyetenin artmasına yani stres durumunun oluşmasına sebep olmaktadır. Bu bakımdan, sporcunun performansı ile anksiyete düzeyi arasındaki ilişki önemli bir çalışma sahasıdır (Sanhueza ve ark., 2016).

Sporcular antrenmanlarda ve sportif aktivitelerde; başarmaları gerektiğini hissetmeleri, takımda kalamayacakları düşüncesi, rekabet ve hayatlarındaki sıkı kontrol ve engellenmelerle başa çıkmak durumunda olduklarından anksiyete ile karşı karşıya kalmaktadırlar. Bu çalışmada anksiyete ile ilişkili SLC6A4 geni promotor bölgesi S/L polimorfizminin Türk profesyonel bayan voleybolcularda araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmamızın alanda yapılan araştırmalara ışık tutacağı ve genetik bilgi havuzuna katkı sağlaması hedeflenmiştir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Spor

Spor, kişinin doğal ortamını sosyal ortama çevirirken, elde ettiği yeteneklerini geliştiren, bir takım kurallar ile oynanan, zihinsel ve fiziksel iyilik hali oluşturan, boş zamanlarda ya da meslekleştirilerek tam zamanlı yapılabilen, sosyalleştirici, dayanışmacı, rekabetçi, toplum ile birleştirici, fiziksel ve ruhsal yapıyı geliştiren kültürel bir fiziksel aktivitedir (Kılıçgil E., 1985). Kişilerin şekillenmesine göre varlığını sürdüren spor, günümüzde yaşam tarzı olarak benimsenmektedir. Bir ülkede spora katılımın düzeyi, şekli ve spor sevgisi yalnızca bireylerin ilgileri ve yetenekleri ile ilgili olamamaktadır bu nedenle spor kabiliyetleri de kendiliğinden değil, toplum ile etkileşim ve toplumsal ilişkiler aracılığıyla şekillenir. Spora önemli boyut kazandıran faktörlerden bazıları; bireylerin stresten ve anksiyeteden uzaklaşmak istemeleri, sağlıklı olmak, fiziksel görünüm özellikle sporda kazanılan uluslararası başarılarıdır. Başarının temelinde sporun en sağlıklı ve en yüksek performansta yapılması yatmaktadır. Dolayısıyla performansın, fiziksel yeteneklerin ve başarıyı getirecek bilginin önemi artmaktadır. Spor yapmak artık dünya genelinde uygar insan olmanın da gereklileri içerisinde bulunmaktadır (Bucher,1987). Bu aşamada, spor ve sportif etkinliklerin çoğaltılması yaygınlaştırılması ve gereken tedbirlerin alınması büyük önem arz etmektedir.

### 2.2. Genom

Genom, bir organizmada **DNA moleküllerinin** yani genetik yönergelerin bütünüdür. Her genom, ait olduğu organizmayı yapılandırmak ve gelişmesini sağlamak için gereken bilgiye sahiptir. DNA'daki farklılıkları, organizmanın en küçük ve temel yapı taşı olan hücrelerin çeşitliliği belirlemektedir. DNA çift sarmal biçiminde kıvrılan bir yapıdadır. Genomdaki yönergeler DNA kodundan oluşmaktadır. Bu kod, DNA'yı oluşturan dört nükleotit bazın sıralaması ile belirlenmektedir. Bu bazlar: Adenin, sitozin, guanin ve timindir. Dört bazın dizilim kombinasyonlarındaki farklılık, çeşitli proteinleri kodlamaktadır.

Proteinlerdeki dizilim çeşitliliği, farklı biyokimyasal zincir reaksiyonunu, iki safhada translasyon ve transkripsiyon olarak başlatmaktadır. DNA'nın gen koduna doğru olan bilgi transferine transkripsiyon, mRNA'nın kodonlar (dörtlü nükleotid dizileri) olarak taşıdığı bilginin peptitlere (ribozomlarda aminoasit zincirine) dönüşmesine translasyon denilmektedir. Akış sırasındaki farklılıktan gen protein sentezi oluşmaktadır. Mitoz ve mayoz bölünme, hücre çoğalmasını oluşturan sekiz safhanın ayrışmasıdır. DNA replikasyonu, hücrelerin bölünerek çoğalması için öncelikle genomun bütünü kopyalanmasıdır. Ayrıca bu süreçte olası mutasyonlarla karşılaşılması için translasyon ve transkripsiyonun en doğru biçimde yapılması gerekmektedir. Mutasyon geliştiğinde ise DNA tamir enzimleri devreye girer ve organizma bu durumla kısmen başedebilmektedir. Fakat hasarın boyutu yüksekse ve tamir enzimleri yeterli çalışmayabilirse mutasyon gelecek nesillere aktarılabilir. Mutasyon yaşamı etkilemeyecek düzeydeyse, organizma yaşamını sürdürmeye devam etmektedir. İnsan evrim süreci temelini, 'rekombinasyon' ve mutasyonlar oluşturmaktadır.

### 2.3. Spor Genetiği

Spor performansında ve fonksiyonel-yapısal karakterin oluşmasında genlerimiz büyük önem taşımaktadır (Montgomery HE, ve ark., 1998; Gayagay G, ve ark., 1998). Genetik faktörler direkt olarak metabolik etkinlik, kas-iskelet sistemi yapısı-dağılımı, akciğer enerjisini-kapasitesini verimli kullanabilmek ve refleks kapasitesi ile ilişkilidir (Myerson S, ve ark., 1999; Gayagay G, ve ark., 1998). Genetik yatkınlık sportif faaliyetlerde performansın temelini oluşturmakta ve performansın artırılması için uygun teknikler ve programlama gerekmektedir (Montgomery HE, ve ark., 1998).

Sporcularda genetik düzenlemeyi ve işleyişi inceleyen spor genetiği yeni bir bilim dalı olarak kabul edilmektedir. Genom Projesi ile 2000 yılında insan DNA dizisinin belirlenmesi, araştırmacılar için spor performansına etkisi olan genlerin çalışılmasını sağlamış ve bu alana 'Spor Genetiği' adı verilmiştir. Bu dönemde atletik performansla ilgili birkaç gen (*ACE*, *ACTN3* vb.) belirlenmişken günümüzde atletik performansla ilişkili 120 gen bulunmuş ve bu genlerin çoğu son birkaç yılda keşfedilmiştir (Ahmetov ve ark., 2015). Spor genetiği çalışmaları ilk olarak atletik performansı etkileyen genlerin çalışılması ile başlamaktadır. Genler ve genlerin çevreleriyle etkileşimleri sonucu organizmanın anatomik ve fizyolojik farklılıkları belirlenmektedir. Spor performansı ile



bağlantılı gen ve gen gruplarının belirlenebilmesi için aynı ebeveynden oluşan tek ya da çift yumurta ikizlerinde bağlantı analizleri yapılmaktadır. Daha sonra bulunan veya aday gen olarak önerilen genlerin, sporcu olmayan normal bireylerde ve başarılı sporcularda tekrar analizi yapılmaktadır. Bu araştırmalar sonucunda elde edilen veriler, farklı popülasyonlarda tekrarlanır ve ilgili genetik varyasyonun analizi yapılan performansa etkisini belirlemeye çalışılır. Montgomery ve arkadaşları ile başlayan çalışmalar, Yang ve arkadaşları ile çoğaltılmıştır. Bugün spor genetiği araştırmaları dünyada ülkemizde sürmekte olup, bazıları farklı popülasyonlarda incelenen 250 genetik bölgenin insan performansı ile ilişkisi bulunmuştur (Ulucan ve ark.,2015).

### **2.3.1. Atletik Performans**

Herhangi bir spor dalında, sporcuların gösterdikleri zihinsel ve fiziksel performansın tamamına atletik performans denilmektedir. Atletik performansın oluşmasında ve geliştirilmesinde, düzenli antrenman ve genetik faktörlerin katkısı yapılan çalışmalarla desteklenmektedir (Ulucan ve ark., 2014). Atletik performansa etki eden genlerin ve etki mekanizmalarını belirlenmesi spor genetiği çalışmalarını kapsamaktadır. Bireysel sporlar gibi takım sporlarında da genetik yapıyla uyumlu, beslenme programları ve antrenmanların belirlenmesi başarı için önemlidir (Ulucan ve ark.,2016). Bu veriler sporcuların uygun spor dallarına yönlendirilmesine yardımcı olacaktır.

### **2.4. Serotonin (5-HT)**

5-HT ilk olarak 1946 yılında gastrointestinal mukozadaki enterokromaffin hücrelerinden ayrıştırılmasıyla "enteramine" olarak adlandırılmış olup, 1948'de kimyasal özelliklerinin belirlenmesinin ve 1951'de laboratuvarında sentezlenmesinin ardından farmakologların ve psikiyatrların ilgi odağı olmaya başlamıştır (Aghajanian ve ark., 1987). Kimyasal olarak tanımlanması üzerine LSD (liserjik asit dietilamid) ile yapısal benzerliği yüzünden bilişsel bozukluklara yol açabileceği üzerine durulmuştur. Öte yandan, 1950'lilerde tuberküloz hastaları ile çalışan hekimler, bir anti-tuberküloz ilacı ve MAO inhibitörü olan Iproniazid'in birçok kişinin ruhsal durumunu düzelttiğini keşfetmişlerdir. O dönemde 5-HT'nin beyinde endojen olduğu ya da olmadığı bilinilmemektedir. 1960'larda Dahlstrom ve Fuxe'un Falk-Hillarp yöntemi ile uyguladığı spektrofotoflorometrik çalışmaları, merkezi sinir sisteminde monoamin

içeren yolların izlenmesini sağlar. Bu gelişme, modern nöropsikofarmakolojinin başlangıcı sayılır ve bununla birlikte 5-HT nöroiletimindeki değişimlerin psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde önemli rol aldığı ortaya konulmuş olur (Owens MJ, 1994). Böylelikle yaklaşık 40 yıl önce, depresif bozuklukların beyinde 5-HT düzeyindeki azalma sonucu geliştiğini öne süren Serotonin Hipotezi veya İndolamin Hipotezi ortaya atılmıştır (SM, 1998; Racagni G, 1999)

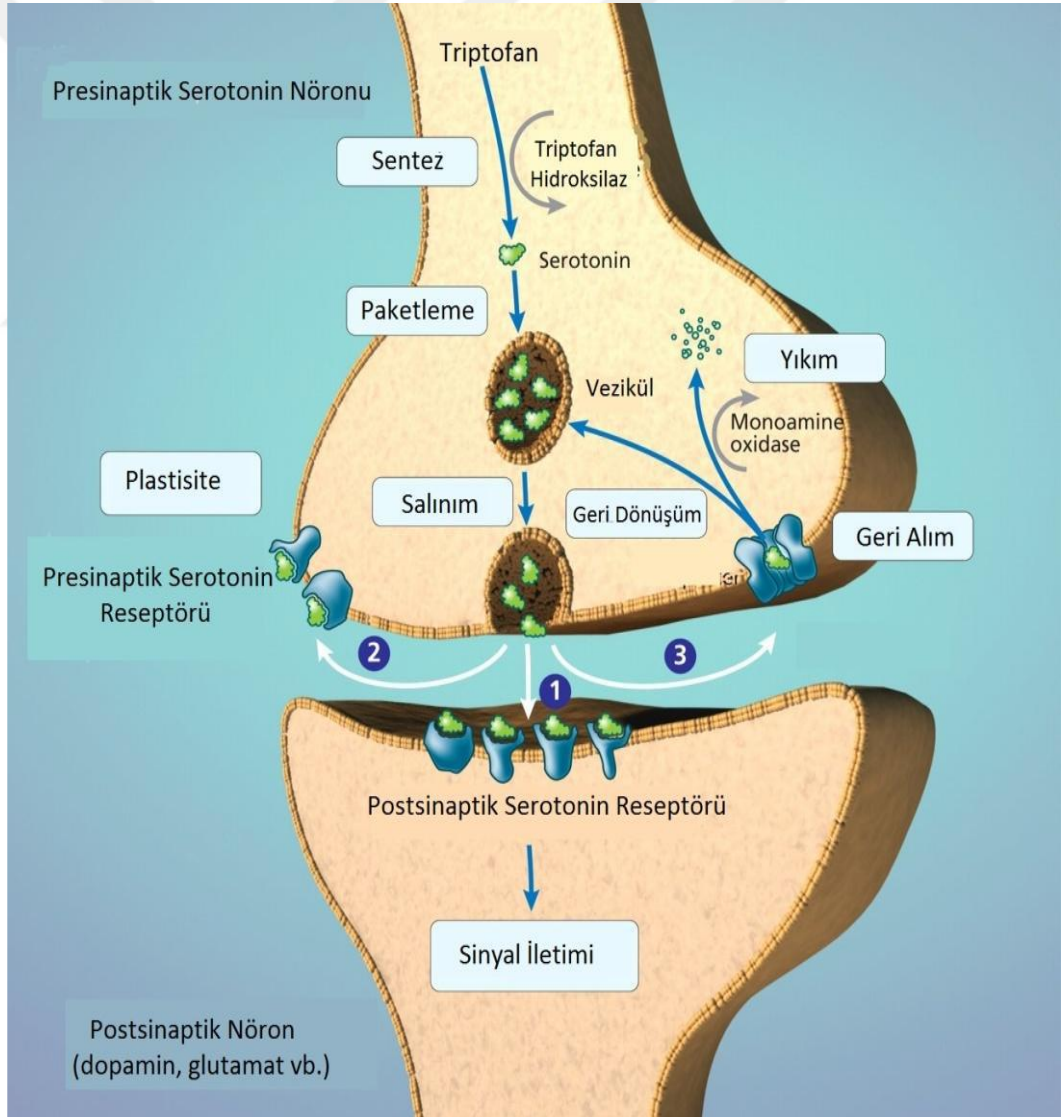
Erişkin insan beyninin birçok bölgesine serotonerjik rafe nöronları (korteks, hipokampus, amigdala, vb.) uzanmaktadır. Bu nöronlar biliş, motor fonksiyonlar, duygu, yeme davranışı, ağrı, uyku cinsel ve aktivite gibi nöroendokrin fonksiyonlarla sirkadyen ritmin düzenlenmesinde yer almaktadırlar. 5-HT'nin farklı nörotransmitter sistemlerin aktivitesi ve etkileşiminin düzenlenmesinde aldığı rol fizyolojik fonksiyonlarındaki çeşitliliği açıklamaktadır. 5-HT dopamin, noradrenalin ve Gama Aminobutirik Asit arasındaki homeostazi düzenleyen bir modülatör olmasından dolayı, anksiyete, ve duygudurumla doğrudan ilişkilidir (Davis ve ark., 1999). Merkezi sinir sisteminde (MSS), ağırlıklı olarak inhibitör olarak görev almaktadır. Duygudurumu düzenleyici işleyişine ek olarak vasküler fonksiyon ve gastrointestinal motilite için önemli bir mediatördür. Etiyolojisinde Anksiyete bozuklukları, migren, şizofreni, yeme bozuklukları hipertansiyon, bulunur. 5-HT triptofan aminoasitinden sentezlenir, serotonerjik reseptör (5-HTR) aileleri ile etkilerini göstermektedir. 5-HT periferik ve santral sinir sisteminde, düz kaslarda, gastrointestinal sistemde yer alarak dopamin salınımını kontrol eden önemli bir monoamin nörotransmitterdir (Kaplan, 1999). Beyinde serotonerjik nöron gövdelerinin yoğun olduğu "*raphe nuclei*"de ve gastrointestinal sistemdeki enterokromaffin hücrelerinde temel serotonin sentezi gerçekleşir.

Serotonin sentezinin oranını triptofan belirler. Kandan beyne özel bir taşıyıcı sistem ile taşınan triptofan burada serotonerjik sinir uçları ile devralınır ve 5-hidroksilaz enzim etkinliği ile 5-hidroksitriptofan (5-HTP)'a çevrilir. 5-HT üretim hızını sınırlayan basamak, hidroksilasyon tepki aşamasıdır (Bayraktar, 1993) Trombositlerden salıverilen derişimlerde lokal olarak vazokonstriktör etki göstermekte ve % 8 oranında trombositlerde depolanmaktadır (Young, 2007).

Serotonerjik nöronlarda (5-HTP) triptofan için özel bir aktif taşıma pompası, enzimler ve üretilen nörotransmitterlerin depolanması için veziküller, 5-HT için özel bir geri-alım pompası vardır (Yüce, 2012). Üretilen serotonin salınmaya hazır veziküllerde depolanır;

bir sinir iletisi ile sinaptik aralığa salınır; presinaptik ve postsinaptik zarlarda olan alıcılara tutunarak normal işleyişini yerine getirmektedir, işlevinin tamamlanmasıyla hücre içinde metabolize edilmektedir. Presinaptik 5-HT terminallerinin üzerinde bulunan geri-alım pompaları kendilerine özel taşıyıcı madde ile bağlantılıdır. Geri alınma ardından sitoplazmaya sızan serotonin yıkımı MAO enzimi tarafından 5-hidroksiindolasetik asite dönüştürülerek gerçekleştirilir. Presinaptik membranda bulunan  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  bağımlı bir taşıyıcı olan serotonin taşıyıcı proteini (5-HTT, *SLC6A4*, SERT) tarafından Sinaptik boşluğa salınan serotonin hücre içine alınarak etkinliğine son bulmaktadır. Bu şekilde serotoninin nörotransmitter havuzuna geri Emilimi sağlanmakta ve etkisi sınırlandırılmış olur (Şekil 1).

**Şekil 1. Serotonin Sinapsı (5-HT post-sinaptik reseptörlerine bağlanır, Presinaptik reseptörlere bağlanır, 5-HT, SLC6A4 tarafından pre-sinaptik nörona geri emilir).**



(Aan Het Rot ve ark., 2009).

Gelişimin erken dönemlerinede serotonin sisteminde ve serotonininde oluşan farklılıkların, post-sinaptik serotonin reseptör sıklığını ve fonksiyonelliğini etkilediği ve bu yüzden hedef nöronlar ve hedef nöronların uyarılara olan tepkilerini değiştirdiği belirtilmiştir (Holmes A. ve ark., 2003). Şimdiye kadar yapılan araştırmalardan en iyi sonuç alınan bölgeler, *SLC6A4* (serotonin taşıyıcı gen) varyantı, *SLC6A4* transkripsiyonel kontrol bölgesindeki 5-HTTLPR bölgesi ve burada bulunan rs25531-rs25532 SNP'leridir (Hu, X.Z. ve ark., 2006; Lesch, K.P. ve ark., 1996). *SLC6A4* transkripsiyonel kontrol bölgesinde 44 bp'lik bir dizinin insersiyon/delesyon varyasyonuna bağlı olarak S/L allelerinin oluşturduğu polimorfizm 5-HTTLPR'dir (Heils, A. ve ark., 1996). *SLC6A4*'ün 5-HTTLPR polimorfizminde S alleli baskındır ve varlığı *SLC6A4*'de azalmış ekspresyonla ilişkilidir. S alleleline sahip bireyler homozigot veya heterozigot olarak S alleleline taşıyabilmektedirler (Heils A, ve ark.,1996). Kısa olan S alleli, uzun olan L alleleline göre iki kat daha çok transkripsiyona uğramaktadır bu yüzden 5-HTT geri alınımı daha etkindir (Lesch, K.P. ve ark., 1996; Heils, A. ve ark., 1996; Cavallini, M.C. ve ark 2002). Dolayısıyla serotonin geri alım aktivitesinin, S alleli bulunan kişilerde L alleli bulunan kişilere göre 2 kat daha az olması ve gende transkripsiyonel aktivite azalmasıyla; nöronda serotonin ekspresyonun azalacağı ve bunun sonucu olarakta psikiyatrik bozuklukların ortaya çıkabileceği belirtilmiştir (Lesch, K.P. ve ark., 1996; Collier, D.A. ve ark., 1996).

Serotonin ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi incelemek için yapılan araştırmalara göre serotonin dikkate olan etkisi dikkatin türüne göre değişmektedir. Serotonin alımı dikkatin sürdürülebilirliğinde olumsuz bir etki oluşturduğu ancak dikkatin bölünmesinde olumsuz bir etkisinin söz konusu olmadığı belirtilmiştir (Mendelsohn, ve ark., 2009). Bilişsel esnekliğin (değişen durumlara oryantasyon sağlayabilme yeteneği) incelendiği bir diğer çalışmada, serotonin düzeyindeki azalmanın, olumsuz geribildirime karşı duyarlılık oluşturduğu ve bu sürecin bilişsel esneklik performansında bir gerilemeye sebep olabileceği yorumlanmıştır (Schmitt, ve ark., 2006).

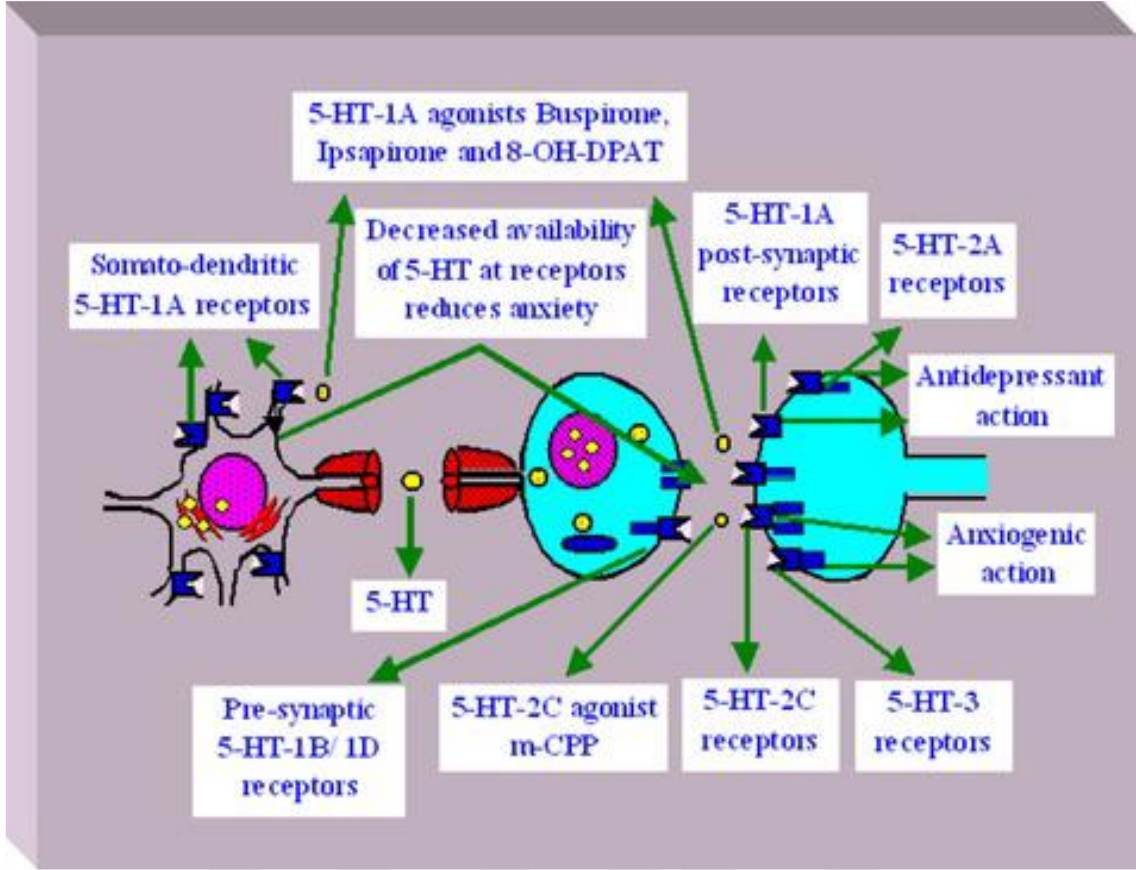
Uykuda iki alteranatif nörotransmitter görev almaktadır; bunlar serotonin ve dopamin/norarenalin oranlarıdır, serotonerjik nöronların aktivasyonunun retiküler formasyonu baskıladığından dolayı REM ve NREM fazlarını içeren hipersomnianın gelişmekte olduğu, farmakolojik antagonistlerle retiküler formasyon baskılanmasının ortadan kaldırılması REM ve NREM azaltarak insomnia durumu oluşturduğu belirtilmiştir (Bonate P.L, 1991). Serotonin, santral serotonerjik mekanizmalarla iştahı düzenlemektedir (Blundell J.E. 1984).

Serotoninin yeme davranışı üzerinde sirkadiyen bir etkisi bulunmaktadır, gıda alımı arasındaki zaman dilimini ve gıda alımını kontrol etmektedir. Serotonin agonist ve antagonistleri yeme alışkanlığı davranışını etkilemektedir. Serotonin işlevlerindeki bir anormallik yeme bozukluklarına sebep olabilmektedir (Leibowitz S.F.,1990). Duygudurum bozuklukları, anksiyete, OKB ve madde kötüye kullanım bozukluğu gibi psikiyatrik hastalıkların çoğunluğu serotonerjik sistemdeki iletimin anormallikleri ilişkili bulunmaktadır. 5-HT düzeyindeki azalmanın depresyonun önemli sebepleri arasında olduğu düşünülmektedir. Sağlıklı bayanlarla yapılan bir araştırmada, triptofan azaltımı sırasında depresyon gelişme riskini, ailede daha önce görülen depresyon ve 5-HTTLPR'nin S alleli ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (Neumeister A. ve ark.,2002). Yapılan araştırmaların çoğunda *SLC6A4*'ün S allelinin 1 ya da 2 kopyasının olmasının kaçınma davranışlarıyla ve anksiyete ile ilişkili bulunmuştur. S alleleline sahip bireylerden sosyal fobisi olan yetişkinlerin topluluk önünde konuşma yaparken, amigdalanın uyarılmasının L alleleline göre daha yoğun olduğu hatta dinlenme halindeyken bile daha yoğun anksiyete yaşadıkları belirtilmiştir (Furmark T. ve ark., 2004).

#### **2.4.1. Serotonin (5-HT) Reseptörleri**

5-HT reseptör sistemleri aracılığıyla serotonerjik nöral taşıma düzenlenir ve birçok nörotransmitter sistemiyle etkileşim içindedir ayrıca başka nörotransmitterlerle beraber bulunduğu bazı nöronlar vardır. 5-HT reseptörlerini birbirinden farklılaştıran özellikler: presinaptik veya postsinaptik yerleşimli olmaları, başka hücreler üzerinde olmaları ve merkezi veya periferik yerleşimli olmalarıdır (Glennon ve ark.,2000). Serotonin reseptörlerinin sistemlerinin birkaç ölçüte dayanılarak alttıplendirilmesi yapılır; genetik, farmakolojik ve ikinci mesajcı eşleşmeleri gibi (Yüce, 2012). Şu anda bildiğimiz kadarıyla 14 farklı 5-HT alt tipi vardır; 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. Beynin fizyolojik süreçlerinde sadece bir kısmı görev üstlenmektedir, anksiyete ve depresyonda rol alan önemli serotonin alttıpleri 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A ve 5-HT3'dur (Mann, 1999) **Şekil 2**'de, anksiyete ve depresyonda olası rolü olan 5-HT reseptörlerinin hipotetik serotonerjik nörondaki gösterimi sematik olarak gösterilmektedir.

**Sekil 2. Anksiyete ve depresyonda olası rolünün 5-HT reseptörlerinin hipotetik serotonerjik nörondaki sematik gösterimi**



(Yüce, 2012).

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

Presinaptik boşlukta homeostazisi sağlayan 5-HTT, önemli bir proteindir (Bengel ve ark., 1999). Beyin, periferik organlar ve dolaşım sisteminde serotoninin kendine özgü nöronların reseptörlerine bağlanmalarını ayarlamaktadır. 5-HTT seviyesindeki değişimler, 5-HT reseptörü ve indirekt 5-HT sentez ve metabolizmasında değişimlere yol açmaktadır (Dennis ve ark., 2008). 5-HTT, SSRI grubunda yer alan antidepresan tedavilerde önemli hedef proteinler içerisinde bulunur (Saiz ve ark., 2008). Ancak SSRI kronik kullanımı, *SLC6A4* ekspresyonu ve aktivitesinde kalıcı azalmaya yol açmaktadır (Stein ve ark., 1998)

#### 2.4.3. Serotonin Taşıyıcı Geni (SLC6A4)

*SLC6A4* (Solute Carrier Family 6 Member4) gen koduyla, kromozom 17q 11.1-q12'ye lokalize olmuştur. 5-HTT geni 31 kb uzunluğunda, 14 ekzondan oluşur ve 12 transmembran domaini olan 630 aminoasitten oluşan bir proteini kodlamaktadır. Bu gen

için iki genetik polimorfizm tanımlanmış ve bu polimorfizmin serotoninle ilgili davranışların düzenlenmesinde özellikle, anksiyete, depresyon, otizm, bipolar bozukluk, şizofreni ve mevsimsel affektif bozukluğunu içeren psikiyatrik bozukluklarda (Lesch ve ark. 1996, Klauck ve ark.1997, Flory ve ark. 1999, Lenziger ve ark. 1999, Ohara ve ark. 1999), migren ve fibromiyalji gibi psikosomatik bozukluklarda (Offenbecher ve ark. 1999, Ogilvie ve ark. 1998) etkili olabileceği bildirilmektedir.

*SLC6A4* ile ilgili mutasyonlar 5-HTT'de değişikliklere sebep olmaktadır. *SLC6A4*'de farelerle yapılan deneylerde görülen mutasyonlar sonucunda genetik varyasyonlara bağlı şekilde 50 farklı polimorfik protein ürünü olduğu gözlemlenilmiştir (Hu ve ark., 2006; Lesch ve ark., 1996; Wendland ve ark., 2008). *SLC6A4*'ün S kısa alleli ve L uzun alleli olmak üzere iki alleli vardır ve S allelinde azalan transkripsiyon ilişkisinin transporter seviyesinin azalması ve düşük serotonun alımından kaynaklandığı ileri sürülmektedir (Battaglia ve ark., 2005).

Yapılan çalışmaların çoğunda S allelinin bir ya da iki kopyası olmasının anksiyeteye yatkınlık ve kaçınma davranışları ile ilişkili olduğu gözlenmektedir S alleli taşıyan bireylerde (homozigot ya da heterozigot) LL genotipine göre korkulu uyaranlar karşısında amigdalada kanlanma oranının artmasına daha fazla neden olduğu, bir diğer çalışmada ise aversif uyaranlara karşı amigdalada bilateral aktivasyona neden olduğu kanıtlanmaktadır (Hariri ve ark., 2002; Heinz ve ark., 2005). *SLC6A4* transkripsiyon hızındaki farklılığın dayanıklılık performansını etkilediği belirtilmiştir (Heils ve ark., 1996). Beynin 5-HTT aktivesine farmakolojik yaklaşım ile serotonin manipülasyonu uygulandığında, dürtü kontrol bozukluğu, anksiyete, depresyon gibi duygudurum bozuklukları ve psikiyatrik hastalıklarda etkili olabileceği dolayısıyla santral yorgunluk, fiziksel performans, motivasyon ve algı ile de azımsanmayacak bir ilişkisi olduğu bildirilmiştir (Caspi ve ark., 2003; Gee, 2010).

## 2.7. Serotonin Taşıyıcı Gen (SLC6A4) Polimorfizmleri

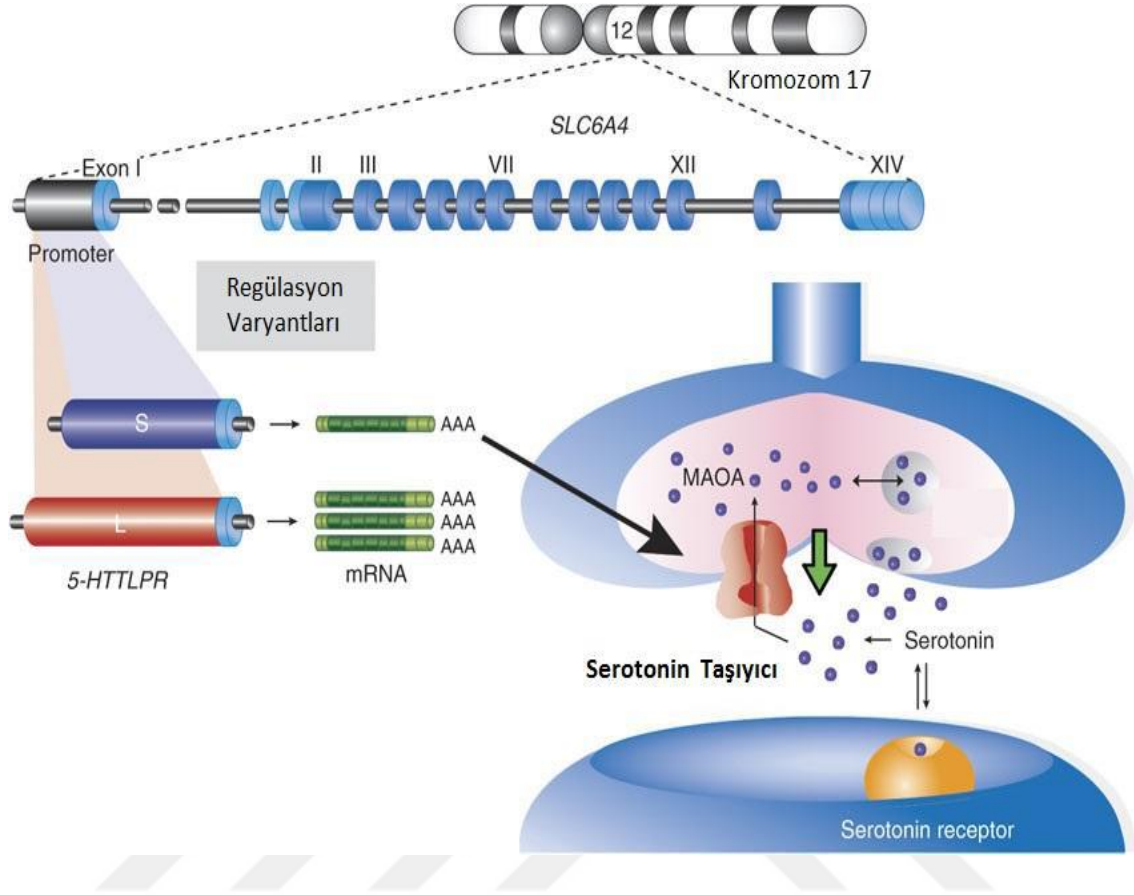
### 2.7.1. 5-HTTLPR İnsersiyon/Delesyon Polimorfizmi

DNA dizilimindeki farklılık süreci mutasyondur, lokusta en az 2 allelde 0,001'den fazla allelik varyantlara polimorfizm denir. 5-HTT geni için iki polimorfizm tanımlanmaktadır bu iki polimorfizmden birincisi, genin 2. intronunda 17 bp'lik bir bölgenin 7, 9, 10 veya 12 defa tekrar etmesine bağlı VNTR (Variable Number of Tandem Repeats) polimorfizmidir. Bu polimorfizme göre genotipler 12/12, 12/10, 10/10, 12/9, 10/9, 9/9, 12/7, 10/7, 9/7 ve 7/7 olarak değerlendirilmektedir. Fakat 7 ve 9 alelinin sıklığı çok az olduğundan bazı populasyonlarda rastlanmayabilir. İkinci polimorfizm ise 5-HTT geninin transkripsiyonel kontrol bölgesinde (5-HTT gene-linked polymorphic region 5-HTTLPR) 44 bp'lik GC (guanin, sitozin) zengin bir dizinin farklı sayıda insersiyon/delesyon tekrarına bağlı olarak tanımlanan polimorfizmdir. 44 bp'lik tekrar dizisi 14 defa tekrarlanırsa Short (S) formu, 16 defa tekrarlanırsa Long (L) formu, olarak adlandırılan alelleri oluşmaktadır (**Şekil 3**).

Bu polimorfizme göre genotipler; L/L, L/S ve S/S olarak değerlendirilmektedir. Bu polimorfizmin de ender görülen bazı alelleri tanımlanmıştır. Bu aleller LJ (17 defa tekrar), XL (18 defa tekrar), XXL (20 defa tekrar) olarak adlandırılmaktadır (Michaelovsky ve ark. 1999). Bu ender görülen alellere de bazı populasyonlarda rastlanmayabilir. 5-HTT geninde tanımlanan bu iki polimorfizmin, psikiyatrik bozuklukların etiolojisinde rol oynadığı ayrıca, ırksal değişim gösterdiği bildirilmektedir. Bu zamana kadar en iyi araştırılan *SLC6A4* gen varyantı, *SLC6A4* transkripsiyonel kontrol 5 promoter başlama bölgesinde yer alan 5-HTTLPR bölümü ve bu bölümde keşfedilen rs25531 ve rs 25532 tek nükleotid polimorfizmleridir (Hu ve ark., 2006; Lesch ve ark., 1996; Wendland ve ark., 2008).



Şekil 3. Serotonin taşıyıcı proteini 5-HTTLPR promotor allelik varyasyonları

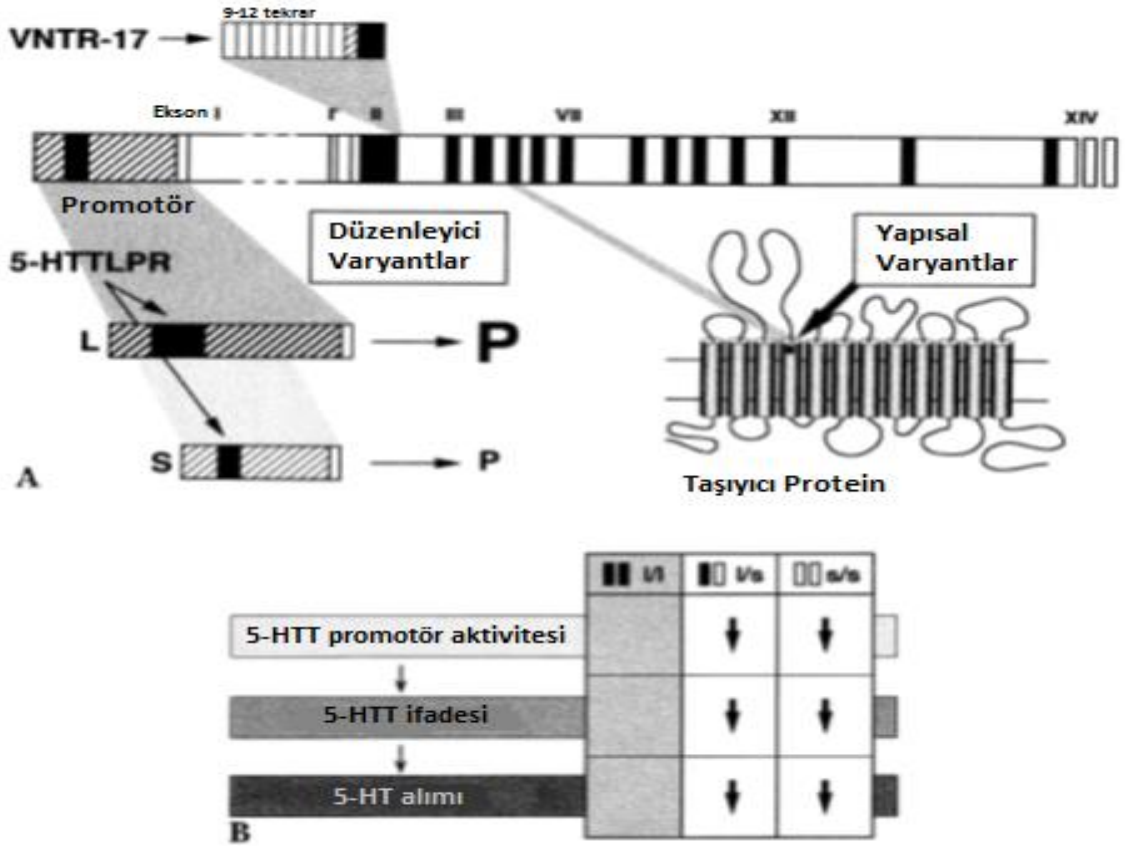


5-HTT' daha etkin geri alınımını sağlayan L alelinin, S aleline oranla iki kat fazla transkripsiyona uğramasıdır (Lesch ve ark., 1996; Heils ve ark.,1996; Cavallini ve ar., 2002). 5-HTTLPR'ın allelini taşıyanlara göre, S allelini taşıyanlar sinaptik yarıқта yüksek oranlarda serotonin ile sonuçlanmakta olan önemli oranda az 5-HTT protein ve mRNA konsantrasyonları ölçülmüştür. Bu şekilde S alleli taşıyanlarda, L alleli taşıyanlara oranla 5-HT gerilim aktivitesinin iki kat daha düşük olduğu gözlenmektedir ve gende transkripsiyonel aktivitenin azalması ile bağlantılı olarak, nöronda da 5-HTT ekspresyonunun ve sonuçta psikiyatrik bozuklukların oluşabileceği ifade edilmektedir (Lesch ve ark., 1996; Collier ve ark., 1996). Yapılan çalışmalarda volümetrik nörogörüntülemeyle elde edilen sonuçlar ise amigdala sigulat dejenerasyonu ve limbik sistemde gri madde hacminin azalması şeklindedir (Pezawas ve ark., 2005).

SC6A4 polimorfizmleri incelendiğinde, intron 2 bölümünde, 17 baz tekrarlanmasından oluşmakta olan ve VNTR (variable number of tandem repeat) olarak isimlendirilen bir polimorfik bölüm daha bulunmaktadır (Lesch ve ark.,1998).

Polimorfik bu bölümün 2 ana varyantı dah tanımlanmaktadır; bu varyantlar 10 ve 12 tekrarlı formlardır, ender olarak 7 ve 9 tekrarlı olan varyantlarda gözlenmiştir (Sekil 4). Bir çalışmada 9 tekrarlı allelin ünipolar depresyonla ilişkilendirilmiş olsada (Ogilvie ve ark., 1996) daha fazla yapılan çalışmalarda 12 allel ile bipolar bozukluğun ilişkili olduğu gözlenmiştir (Rees ve ark., 1997; Stober ve ark., 1996; Collier ve ark., 1996b). *SLC6A4*'deki allelik varyasyonlar ile anksiyöz kişilik, zarardan kaçınma ve nörotiklik arasındaki ilişki yapılan ikiz çalışmalarında belirtilmiştir (Bouchard TJ Jr, 1994). Akabinde farklı bir sürü araştırmada *SLC6A4* ile duygudurumbozuklukları ve anksiyete ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Doğan O, 2000; Kunugi ve ark., 1997; Matsushita ve ark., 1997; Nakamura ve ark., 1997; Ball ve ark., 1997; Ebstein ve ark., 1997; Gutierrez ve ark., 1997). S alleli taşıyıcılarının yakınlarında depresyonun daha sık görüldüğü bildirilmiş ve S allelinin mevsimsel afektif bozukluğa sebep olabileceği (Rosenthal ve ark., 1998) ayrıca intihar girişimi ile ilişkili belirtilmiştir (Bondy ve ark., 2000).

Sekil 4. 5-HTT geninde yapısal ve düzenleyici varyantlar



İskandinavlı bireylerle yapılan bir çalışmada *SLC6A4* genindeki polimorfik bölgeler ile şizofrenilerde intihar eğilimi arasındaki ilişki araştırılmıştır (Carlstrom, E. ve ark., 2012). Değişik polimorfik bölgelerden sadece rs 16965628 C alleleline sahip kişilerde intihar oranlarının azaldığı bulgusu elde edilmiştir. rs 16965628 C alleleline sahip şizofreni hastalarında *SLC6A4* daha az transkripsiyona uğrayarak serotonin taşıyıcı proteininde azalmaya neden olduğu ve bunun şizofreni bozukluğun şiddetini azaltıcı etki oluşturduğu hipotezi öne sürülmüştür.

Bir nörogörüntüleme araştırmasında ise 5-HTTLPR ile beraber rs16965628'in psikiyatrik bozukluklara yatkınlık oluşturduğunu destekler nitelikte, rs16965628 G alleli ile 5-HTTLPR S alleli beraberliğinin prefrontal korteks fonksiyonlarını etkileyerek psikiyatrik bozukluklara yatkınlık oluşturduğunu savunmuşlardır (Martin J, ve ark., 2007). Bir başka çalışmada S allelinin serotonin geri alım mekanizmasındaki işlev bozukluklarını provke ettiği ve böylece agresif davranışları ve yenilik arayışını arttırdığı öne sürülmüştür (Gerra G. ve ark., 2005).

Polonya'da yaşayan bireylerle yapılan bir çalışmada, 5-HTTLPR'nin S alleli için, Polonyalılarda %36, Japonlarda %16-19, Afrika kökenli Amerikalılarda %30-31 ve Avrupa kökenli Amerikalılarda %40-43 oranları bulunmuştur (Sieminska A. ve ark., 2008; Gelernter J. ve ark 1997; Ishikawa H. ve ark., 1999). Irklar arasındaki bu değişiklikler, genetik varyasyonlar ile açıklanabilmektedir. *SLC6A4*'de transkripsiyonel kontrol bölegesindeki 5-HTTLPR sağlıklı bireylerle farklı coğrafi bölgelerde çalışılmış olup ulaşılan gen frekansları Tablo 1'de gösterilmektedir. Tabloya göre farklı popülasyonlarda genotipler ve allel frekansları bakımından değişiklikler gözlenebilmektedir. 5-HTTLPR'nin genetik varyansları bilinmesine karşın fonksiyonel olarak biallellik kabul görmektedir.

Türkiye'deki bir polimorfizm araştırmasında 121 sağlıklı bireyin 5-HTTLPR polimorfizmi incelenmiş %31,4'ünde S/S, %29,8'inde L/L ve %38,8'inde S/L genotipi saptanılmıştır ve S allelinin gen frekansı %50, L allelinin gen frekansı %49 şeklinde bulunmuştur ve *SLC6A4* 5-HTTLPR polimorfizminin Türk popülasyonu sonuçları ve Rus Tatarları sonuçları uyum göstermektedir (Erdal ve ark., 2000). Bu bağlamda serotonin gen polimorfizmine sahip farklı bireyler ve popülasyonlarda, biyolojik aktiviteleri farklı serotonin proteini oluşmakta ve oluşan bu proteinler yoğunlukla serotonerjik reaksiyonlarda rol almaktadırlar. Bu önemli süreç serotonerjik

disfonksiyonun sebep olduğu patolojilerin anlaşılıp, tanı ve tedavi aşamasında 5-HTT polimorfizmlerinin daha önemli hale geleceğini düşündürmektedir.

**Tablo 1. 5-HTTLPR LL, LS ve SS genotipleri ile L ve S allellerinin farklı popülasyonlardaki frekansları**

TOPLUM	Genotipler, n (%)			Allel Frekansları, n (%)	
	LL	LS	SS	L	S
<b>Rusya</b>	156(31.3)	243(48.8)	99 (19.9)	555(55.7)	441(44.3)
<b>Rus Tatarları</b>	106(27.9)	170(44.7)	104(27.4)	382(50.3)	378 (49.7)
<b>Almanya</b>	85(37.3)	102(44.7)	41(18.0)	272(59.6)	184(40.4)
<b>Avusturya</b>	51(34.9)	65(44.5)	30(20.6)	167(57.2)	125(42.8)
<b>İngiltere</b>	648(33.4)	944(48.7)	348(17.9)	2240(57.7)	1640(42.3)
<b>Macaristan</b>	53(35.1)	69(45.7)	29(19.2)	175(58.0)	127(42.0)
<b>İspanya</b>	29(34.9)	37(44.6)	17(20.5)	95(57.2)	71(42.8)
<b>İtalya</b>	21(14.0)	86(57.3)	43(28.7)	128(42.7)	172(57.3)
<b>Çin</b>	13(13.0)	32(31.0)	58(56.0)	58(28.0)	148(72.0)
<b>Kore</b>	12(4.8)	103(40.9)	137(54.4)	127(25.1)	377(74.9)
<b>Japonya</b>	4(4.0)	31(30.7)	66(65.3)	39(19.3)	163(80.7)

(Noskova ve ark., 2008)

Daha önce de belirtildiği gibi S alleli düşük serotonin mRNA üretimi ve hücre zarında düşük serotonin düzeylerine yol açtığından in vivo çalışmalarda L allelinin trombositlerde daha yüksek serotonin düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmektedir (Little ve ark., 1998; Heinz ve ark., 2000; Greenberg ve ark., 1999). Ayrıca fonksiyonelliğiyle S allelinin daha dominant olduğu gözlenmiştir (Lesch ve ark., 1998; Hu ve ark., 2006) ve bu sayede daha sonra yapılan araştırmalarda S/L ve S/S genotiplerinin aynı alt kategoride değerlendirilmesine özen gösterilmiştir (Caspi ve ark., 2003; Hariri ve ark., 2002). 5-HTTLPR de çok sayıda SNP saptanmaktadır, içlerinde ön

planda olan 6. Nükleotitte A/G farklılaşmasından kaynaklanan LA ve LG formunda işlevsel olarak 2'ye ayrılan L allelidir.LG formunun, S alleli ile aynı fonksiyonellikte olduğu belirtilmiştir (Hu ve ark., 2006). Daha kapsamlı bir araştırmada farklı popülasyonlardan 2998 bireyin S ve L allelerine ilave olarak LG ve LA frekanslarında bakılmıştır (Hu ve ark., 2006). Sonuçlarda ulaşılan genotip ve allel frekansları Tablo 2'de gösterilmiştir buna göre en düşük S alleli frekansı Afrika kökenli bireylerde en yüksek ise Kuzey Amerika yerlisi bireylerde görülmüştür. S:LA:LG oranı Kuzey Amerika yerlilerinde 2:1:0, beyaz ırkta 4:5:1, Afrika kökenli Amerikalılarda 2.5:5:2.5 olarak bulunmuştur.

**Tablo 2. HTTLPR genotipi ve allel frekanslarının farklı etnik gruplarda dağılımı**

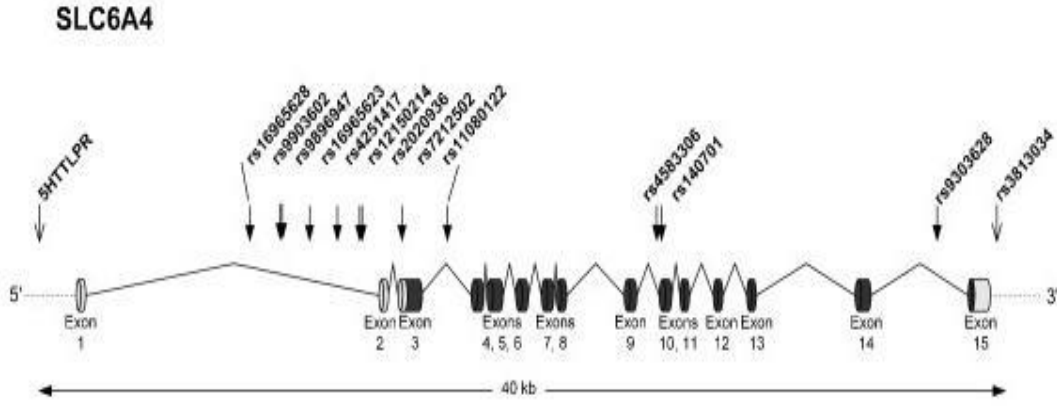
Popülasyon	N	Genotip Frekansı						Allel Frekansı		
		SS	SL <sub>A</sub>	SL <sub>G</sub>	L <sub>A</sub> L <sub>A</sub>	L <sub>A</sub> L <sub>G</sub>	L <sub>G</sub> L <sub>G</sub>	S	L <sub>A</sub>	L <sub>G</sub>
Finli beyazlar	771	.15	.44	.08	.24	.09	.01	.40	.51	.09
ABD beyaz grup 1	297	.16	.33	.09	.26	.14	.03	.37	.49	.14
ABD beyaz grup 2	286	.12	.37	.08	.22	.18	.02	.35	.50	.15
Ova yerlileri	456	.42	.47	.01	.09	.01	.00	.66	.33	.01
Güney-batı yerlileri	564	.42	.43	.01	.13	.01	.00	.64	.35	.01
Afrika kökenli ABD	624	.07	.25	.12	.27	.23	.06	.25	.51	.24

### 2.7.2. SLC6A4 Serotonin Taşıyıcı Gen (rs16965628) Polimorfizmi

İşlevsel polimorfik bölgelerin tarandığı bir çalışmada *SLC6A4*, genin 5HTTLPR promoter bölgesi ile geni saran 100kb.'lık alan incelemiştir. Özellikle ilk intron içerisinde bulunan iki yeni SNP bölgesi (rs16965628 ve rs2020933) tespit edilmiştir ve OKB ile ilişkili bulunmuştur (Wendland ve ark.,2008). Yapılan bir başka araştırmada ise *SLC6A4* içerisinde bulunan ve rs16965628'inde olduğu 7 ayrı SNP genotiplemesi ile şizofreni ve intihar eğilimi araştırılmış ve sadece rs16965628 düşük C alleli ile olgu arasında anlamlılık gözlenmiştir, rs16965628 düşük C alleli taşıyan şizofrenlerin, *SLC6A4* daha fazla transkripsiyona uğratarak 5-HTT'nin artmasına neden olduğu düşünülmüştür (Erdal ve ark., 2000; Carlstrom ve ark., 2012). rs16965628 G alleli ile 5-HTTLPR S alleli beraberliğinde beyinde ventrolateralprefrontalkorteks fonksiyonlarında gözlenen farklılıkların psikiyatrik bozukluklara yol açabileceği hipotezi yapılan bir nörogörüntüleme çalışmasında destenlenmektedir (Martin ve ark.,

2007). *SLC6A4* ekzon/intron yapısı ve SNP leri Şekil 5’de gösterilmektedir (Erdal ve ark., 2000).

Şekil 5. *SLC6A4* ekzon/intron yapısı ve SNP leri (Erdal ve ark., 2000).



### 2.6.5. 5-HTTLPR ile Çevre Etkileşimi

Gen-çevre etkileşimini araştıran çalışmalardan bir tanesinde sağlıklı fareler (5-HT +/+), sağlıklı olmayan *SLC6A4*'e sahip farelerle kıyaslanmış ve sağlıklı olmayan gruptan homozigot ve heterozigot (5-HTT -/- ve +/-) kalıtmı olanlar stresöre maruz bırakıldıklarında daha yüksek ACTH seviyesine ulaştıkları ve daha çok korku durumu gösterdikleri gözlenmiştir. Stresörle karşılaşmadığı süreçlerde ise genotipler arasında farklı bir durum gözlenmemiştir (Murphy ve ark., 2001).

Diğer bir çalışma Rhesus makaklarında yapılmış, S allelini taşıyanlarda stresli şartlarla büyümek durumunda kalmaları serotonerjik aktivitenin azalması ile ilişkili bulunmuş, normal şartlarda büyüyenlerde serotonerjik aktivitenin yeterli olduğu bildirilmiştir (Bennett ve ark., 2002). Örneklem korkutucu uyarıların gösterildiği bir beyin görüntüleme araştırmasında da benzer şekilde, S allelinin bir ya da iki kopyasını taşıyanlarda L allelini taşıyanlara göre amigdalarında homozigot daha yüksek düzeyde nöronal aktivite izlenmiş, strese karşı oluşan tepkinin 5-HTTLPR ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Hariri ve ark., 2002). Serotonerjik iletim çevresel faktörlere karşı daha esnek yapı gösterdiğinden, LS genotipinin koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir (Hu, X.Z. ve ark., 2006). S alleli taşıyıcıları çevresel faktörlerden daha fazla etkilenirken, L/L genotipinin çevresel faktörlere karşı daha dayanıklı bir

polimorfik varyant olduğu düşünölebilmektedir. Bu durumda 5-HTTLPR'nin çevre etkisini farklılaştırdığı saptanmıştır.

## 2.8. Vücut Kitle İndeksi

Dünya Sağlık Örgütü tarafından kabul edilen, antropometrik ölçüm, vücut ağırlığı ve boy ölçümlerinden elde edilen vücut kitle indeksi (VKİ), kolay ulaşılabilen, cinsiyet ayırımı yapılmadan, tüm bireylere uygulanabilen, en yaygın ve geçerli standart bir boy-ağırlık indeksidir. **Tablo 3**'de Dünya Sağlık Örgütü'nün de kabul ettiği, VKİ değerlerine göre bireyler; zayıf, normal, kilolu, obez olarak sınıflandırıldığı gibi obezlerde kendi aralarında sınıflara ayrılabilir. VKİ kullanımı, çocuklarda, hamile kadınlarda ve kas kitlesi fazla olan sporcularda doğru sonuç vermez.

**Tablo 3: VKİ değerine göre, yapılan sınıflandırma**

VKI (kg/m <sup>2</sup> )		
<18.5	Zayıf	
18.5-24.9	Normal	
25-29.9	Fazla kilolu	
30-39.9	Obez (şişman)	
30-34.9		sınıf 1
35-39.9		sınıf 2
>40	İleri derecede obez	sınıf 3

## 2.9. Moleküler Teknikler

### 2.9.1. Moleküler Genetik Çalışmaları

Öncelikle genlerin lokuslarını saptayabilmek için markerlar (polimorfik belirleyiciler) kullanılmaktadır daha sonra genlerin olası lokalizasyonlarının belirlenmesi için bir dizi karmaşık istatistik analizler yapılmaktadır. Bu analizlerin amacı, ilişkilendirme ve bağlantı analizleri olup, genin neden anormal işlediğini bulmak ve fenotipin kalıtımını belirlemek yani genleri tespit etmektir, bu işleme 'Gen Haritalama' denilmektedir.

Gen haritalama araştırmalarında, kalıtım kabının kesin olarak belirlenmesi önemlidir; soyun incelenip, aileye ait verilerin belirli kalıtsal modellere uyup uymadığına göre kalıtım kalıbı belirlenmektedir (Akarsu N, 1999). Dört çeşit kalıtım modeli bulunmaktadır. Bunlar; tek majör lokus modeli, multilokus modeli, multifaktöryel model ve miks modeldir.

### 2.9.2. Polimorfizm

Genetik bilgi canlılarda DNA üzerine kodalanabilmektedir. Belirli bir özelliği kodlayan birçok genden ve dört farklı nükleotidin (A, T, G, C) doğrusal dizisinden DNA oluşmaktadır. Ekzonlar ve intronlar olarak genler başlıca iki kısımda incelenmektedir. İfade bulup, proteine dönüşen kısım ekzonlardan oluşur ve bu kısımda RNA aracılığıyla taşınırken genetik bilgi korunur, kesilip atılan kısım intronlardan oluşmaktadır.

Nükleotid dizilerinde dış etkenlerden kaynaklanan kimyasal ya da fiziksel bozulmalar görülebilmektedir. Genin ifade bulan kısmı olduğu için hastalığa, yani fenotipik değişikliğe ekzon kısmı yol açmaktadır. Fakat bu bozulmalara intron kısmında rastlanabilir ancak proteine dönüşmediğinden fenotipik değişikliğe neden olmamaktadır. Feneotipik değişimlere neden olmayan bu değişikliğe allelik varyant ya da polimorfizm denir. Polimorfizm DNA'nın her insanda birbirinden farklı olmasını sağlamaktadır (Hales ve ark., 2003). Mutasyonlar toplumda %1'den az iken, polimorfizmde %1'den daha fazla genetik varyasyon gözlenmektedir. Mutasyonlar fenotipe sebep olabilirken, polimorfizmlerin daha çok fenotipe yatkınlık oluşturduğu düşünölmektedir (Tunçbilek, 2005).

Farklı tiplerde polimorfik değişimler vardır, tekrarlayan baz çifti sayılarının değişimleriyle oluşan ikili DNA dizileri en sık gözlenenlerdir ve tekrarlama sayılarına göre üçe ayrılırlar; bu alttipler, 171 baz çifti içeren Satellit DNA'lar, 9- 80 baz çifti içeren ve "Variable Number of Tandem Repeat" (VNTR) olarak da adlandırılan Minisatelit DNA parçaları ve 1-6 baz çiftten oluşan, tekrar sayılarında kişisel farklılıklar gösterebilen Mikrosatelit parçaları, bir diğeri DNA'nın belli noktalardan kesilmesini yani farklı uzunlukta kesilmesini sağlayan restriksiyon enzimlerini tanıyan sekanslardaki değişimler, "Restriction Fragment Length Polymorphism" (RFLP) polimorfizmidir. Tek nükleotid polimorfizmi ise; bir tek baz çifti değişikliği sonucu oluşmaktadır (Single Nucleotid Polymorphism, SNP) olarak da adlandırılır



(Stollerman, 1991). Ayrıca delesyon veya insersiyon biçiminde çok fazla baz çiftini etkileyen varyantlar oluşabilmektedir (Arısoy, 2004).

### **2.9.3. Tek Nükleotit Polimorfizmi (SNP)**

Tek Nükleotid Polimorfizmleri (Single Nucleotide Polymorphisms: SNP) ve Kopya Sayısı Farklılıkları (Copy Number Variations: CNV), insanlardaki genom farklılığının temel iki türüdür. Genom dizisinde tek nükleotid (A, T, C, G) farklılıkları SNP olarak adlandırılmaktadır. SNP'ler, aynı koşullarda insanların bazılarının daha sağlıklı bazılarının hastalığa yatkın olmasının, benzer hastalıkların değişik kişiler arasında değişik biçimlerde seyretmesinin ve bazı bireylerin tedaviye olumlu yanıt verebilirken, bazılarının vermemesinin sebeplerini açıklamaya çalışmaktadır. Bu soruların yanıtlarındaki çeşitlilik DNA arasındaki %0,1'lik yapısal farklılıktan oluşmaktadır ve %0,1'lik değişikliğin büyük bölümü SNP'lerden kaynaklanmaktadır. Bu değişiklikler organizmanın farklı etkilenmesine neden olmaktadır. Tek nükleotit polimorfizmleri gene yakın bir bölümde ya da genlerin içinde bulunabilmektedirler. Genomda ufak bir bölge gen kodladığından, tek nükleotit polimorfizmlerinin çoğunluğu gen kodlamayan bölgelerde bulunmaktadır. Yaklaşık olarak 15-30 milyon SNP'nin insan genomunda bulunduğu ön görülmekte ve 13 milyon kadarı günümüzde tanımlanmıştır. Tek nükleotit polimorfizmleri ile mutasyon arasındaki farklılıklar; - SNP olarak adlandırılabilmesi için, bir farklılığın geniş bir popülasyonun en az %1'inin DNA dizinde görülmesi gerekir, - Penetranslarının düşüklüğüne karşın yaygın olan SNP'ler, tek başlarına hastalığa sebep olmazlar, - Mutasyonlar ender görülmelerine karşın penetransları yüksektir ve tek başlarına hastalık sebebidirler (E Battaloğlu, AN Başak., 2010).

### **2.9.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)**

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) in vitro bir tekniktir, spesifik bir DNA parçasının oligonükleotid primerlerce yönlendirilerek, enzimatik olarak kopyaların sentezlenmesi olarak tanımlanmaktadır. Tekniğin temelinde çift iplikli bir DNA molekülünde hedef dizilere 2 oligonükleotid primerler bağlanmaktadır. Bu primerler yüksek ısı derecelerinde denatüre edilerek tek iplikli hale gelen DNA'nın komplementer bölümlerine bağlanmaktadır. Uygun iyon ve pH şartlarını (Mg<sup>2+</sup>) sağlayan tampon karışımı ve sentezinde kullanılan deoksiribonükleotidtrifosfat (dNTP 'ler; A, G,C,T)

eşliğinde primerlerin 3'hidroksil ucundan uzamasını DNA polimeraz enzimi sağlamaktadır. Bu şekilde yeni DNA molekülü sentezlenmektedir. Polimeraz zincir reaksiyonu tekniği genelde üç aşamada gerçekleşmektedir; DNA Zincirinin Açılması (Denaturation), Primerlerin Açılan DNA Zincirlerine Yapışması (Annealing), Primer Uzaması (Primer Extension) ve bu üç basamaktan oluşan işlem bir PCR devrini ifade etmektedir. DNA parçalarının üssel şekilde artması için, denatürasyon, primerlerin bağlanması ve primerlerin uzaması evreleri ardarda tekrarlanmaktadır.

### **2.9.5. Agaroz Jel Elektroforezi**

Agaroz Jel Elektroforezi moleküler bir inceleme yöntemi olup yaygın olarak, saflaştırılan nükleik asitlerin molekül ağırlığı miktarının ve alt tiplerin saptanması için kullanılır. Diğer moleküler inceleme yöntemlerinde gereken düzeyde ayrılamayan nükleik asit parçalarının ayrılmasını sağlaması, hızlı ve basit olması agaroz jel elektrofrezinin avantajıdır. Elektriksel bir ortamda, alanda çözünen moleküllerin elektrik yüklerine göçmeleri elektroforetik prensibine dayanmaktadır. Bu göç etme hızı, ortamın yoğunluğuna, molekül yapısı ve büyüklüğüne, uygulanan akım ve iyonik kuvvete göre belirlenmektedir. Voltaj, elektroliz için gereken jelin 2 ucundaki elektrotlara uygulanır. Anoddan katoda doğru DNA'nın (-) yüklü fosfatları göç etmektedirler. Elektroforetik iletişimi alandaki tampo çözeltilerinin iyonik kuvveti belirlemektedir. Trisborat (TBE), EDTA, Tris-asetat (TAE) ya da Trisfosfat, DNA elektrofrezinde kullanılan tampon çözeltilerdendir. UV ışığı altında floresan etki gösteren etidyum bromürün (EB) ya da aynı özellikte bir ışığıcı maddenin bulunması kullanılan molekülün jel üzerindeki yerini belirlemek için gereklidir (Erlich ve ark., 1991).

## 3.GEREÇ ve YÖNTEM

### 3.1. Gereçler

#### 3.1.1. Kullanılan Aletler

- Agaroz Jel Elektroforez GüçKaynağı, EC 300 XL Thermo Scientific (A.B.D.)
- Agaroz Jel Tankı ve Düzenegi Thermo Scientific, Owl Eastcast B1A (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)
- 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.)
- Mor kapaklı EDTA'lı tüpler, Tıp Kim San (Türkiye)
- Mikrosantrifüj, Beckman Coulter, Microfuge 16 (A.B.D.)
- Otomatik Mikropipetler, Eppendorf Research plus, Thermo Scientific (A.B.D.)
- pH Metre, İnoLab WTW (Almanya)
- Su Banyosu, Block Heater, SBH130 (İngiltere)
- UV Kaynağı, Vilber Lourmat (Fransa)
- UV Jel Dökümantasyon Sistemi, Fusion Fx, Vilbert Lourmat (Fransa)
  - Yazıcı, HP Laser P1102
  - Vorteks, Stuart (İngiltere)
  - Bilgisayar, VENTO (Tayvan)
  - Çevrim Tablası-FC 26 WL, Vilbert Lourmat (Fransa)

#### 3.1.2. Kimyasal Maddeler

- Agaroz, Pronal Basica Le (İspanya)
- Asetik Asit, Merck (Fransa)
- Brom fenol mavisi, Geneaid (Tayvan)
- Borik asit, Merck (Almanya)

- dNTPset, GeneAll (Kore)
- EDTA, J. T. Baker(A.B.D.)
- Etanol, Merck (Fransa)
- Etidyum bromür, BioShop (Kanada)
- İzopropanol,Balmumcu Kimya (Türkiye)
- Hidrojen Klorür (HCl),Rokim(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)
- 100 bp Step Ladder, DNA belirteç, Genesta (İsveç)

### 3.1.3. Kullanılan Ticari Kitler

Swab DNA İzolasyon Kiti: Thermofisher İnvitrogen (ABD)

### 3.1.4. Kullanılan Primerler

Daha önce literatürde tanımlandığı şekilde, 5-HTT geninin 44 bp'lik insersiyon/delesyon polimorfizmlerinin bulunduğu genin promoter bölgesini çoğaltmak için primer dizileri kullanılmıştır (Evans J. ve ark., 1997). Primerler liyofilize formda alınıp steril distile su ile sulandırılarak ana stok oluşturulmuş ve -20°C'de saklanmıştır. PZR reaksiyonlarında primerler, bu stoklardan hazırlanan 10 pmol/μl konsantrasyonlarda kullanılmıştır (**Tablo 4**).

**Tablo 4: SLC6A4 PZR protokolü için kullanılan primerler**

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

### **3.1.5. Kullanılan Bilgisayar Programları**

Tez yazımında, tablo ve şekillerin hazırlanmasında; Microsoft Office; Word, Excel ve Numbers, Software, programları kullanıldı.

### **3.1.6. Kimyasal Çözeltiler**

- **10mM dNTP;** 100 mM dATP, dTTP, dCTP, dGTP solüsyonlarından 10'ar µl alınarak karıştırıldı ve üzerine 60 µl steril dH<sub>2</sub>O 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 dH<sub>2</sub>O 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.

## **3.2. Yöntemler**

### **3.2.1. Swab DNA İzolasyonu**

Swab DNA izolasyonu İnvitrogen (USA) ile üretici firmanın protokolü doğrultusunda yapıldı. İnvitrogen Swab DNA izolasyonu protokol aşamaları;

### 3.2.2. Ön Hazırlık:

1. Su banyosu 56°C'ye getirildi.
2. Pens ve kesici aletler steril hale getirildi.
3. 1xPBS (phosphate buffered saline) ve etanol 1.5 ml ependorfa koyuldu ve Binding Buffer ile çözüldürüldü.
4. 200 µl Binding Buffer ekleyip karıştırıldı.

### 3.2.3. Çalışma:

1. Örneği swaptan çubuk yardımıyla alınması ve bu işlemi 5-6 kez swaptan alıp ependorfa doldurup çıkartıldı.
2. 400 µl 1xPBS ile karıştırıldı.
3. 20 µl Protein Kinaz (PK) ve 400 µl Binding Buffer kimyasalları ile karıştırıldı.
4. 56°C'de 10 dakika inkübe edildi.
5. 400 µl etanol eklendikten sonra 1 dk santrifüj yapıldı.
6. Karışımdan 700 µl aldıktan sonra, 6000xg'de 1 dk santrifüj yapıldı. Sonra başka yeni bir tüpe alındı.
7. Yeni tüpe 600 µl Wash Buffer-1 ekleyip kısaca çevrildi.
8. 700 µl Wash Buffer-2 ekleyip santrifüj'de 1 dakidka bekletildi ve yeni ependorfa alındı.
9. 200 µl Elution Buffer ilave edip çevirdikten sonra DNA elde edilmiş oldu.

### 3.2.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

PZR yöntemi ile şekilde gösterildiği gibi *SLC6A4*' nün çoğaltılması için gerekli çözelti hazırlanmıştır. 25 µl'lik hacimde reaksiyon karışımı **Tablo 5**'de verilmiştir:

**Tablo 5 : SLC6A4 PZR Protokolü**

<b>Reaksiyon içeriği</b>	<b>Miktar (µl)</b>
Steril su	28.5
MgCl <sub>2</sub>	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 eppendorf tüplerinde gerçekleştirildi ve tüpler ısı döngü cihazına yerleştirilerek belirlenen program uygulandı. SLC6A4 Bölgesi için PZR döngü programı olarak:

95 °C'de 3 dakika ön denatürasyon  
95 °C'de 30 saniye ... .. (denatürasyon )  
53°C'de 45 saniye ... .. (eşleşme )  
72 °C'de 1 dakika ... .. (sentez )  
72 °C'de 10 dakika final uzaması olarak uygulandı.

} 35 döngü

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

### **3.2.5. 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 oluşturacak uygun 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 uygulandı.
6. Yaklaşık 30 dakika sonra incelenen jelde UV altında etidyum bromür sayesinde ışımaya veren PZR bantları gözlenerek standart belirteçle karşılaştırıldı.

### **3.2.6. Örneklem Grubunun Oluşturulması**

Bu çalışmaya, İstanbul Sarıyer Bayan Voleybol Takımı 18 yaş üstü 21 sağlıklı bayan voleybolcu dahil edilmiştir. 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 üstü bayanlardan oluşturulmuştur.

### **3.2.7. Bilgilendirilmiş Olur Formu**

Çalışmamızda yer alan voleybolculara (olgu/bireylere), çalışmanın kapsamı ve içeriği hakkında “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Örneği (BGOF)” ile bilgilendirme yapılmıştır. Voleybolcuların bilgileri dâhilinde yazılı onayları alınmıştır.

### **3.2.8. Etik Kurul Onayı**

Araştırmamız Üsküdar Üniversitesi Etik Kurulu tarafından incelenip, ‘61351342-/2019-11.24/01/2019’ sayılı yazı ile onanmıştır.

### **3.2.9. Laboratuvar**

Araştırmamızın analizi ve sonuçları, İstanbul Üsküdar Üniversitesi Tıbbi Genetik ve Moleküler Tanı Laboratuvarında yürütülüp tamamlanmıştır.



## 4.BULGULAR

Araştırmamızda, *SLC6A4* (5-HTT) S/L insersiyon-delesyon promoter bölgesini belirlemek için, 18 yaş üstü 21 sağlıklı profesyonel voleybolcuların her birinden alınan swab örnekleri üzerinde çalışılmıştır. Araştırmamızda voleybolculardan alınan swab örneklerine genomik DNA izolasyonu yapılmıştır. *SLC6A4*'e ait S/L insersiyon-delesyon promoter bölgesi PZR ile çoğaltılmıştır.

### 4.1. Fiziksel Değerlendirmeler

**Tablo 6**'da Çalışmamıza katılan sporcularımızın yaş, boy, kilo oranları ve ortalamaları ile vücut kitle indeksleri bulunmaktadır.

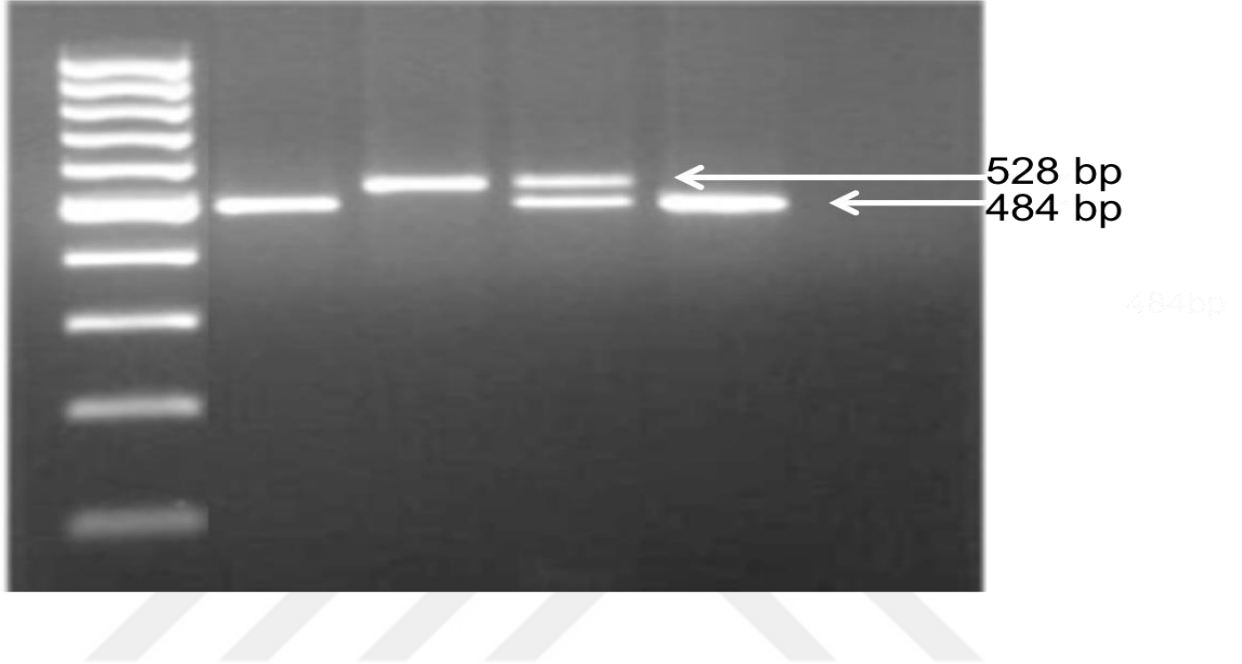
**Tablo 6: Sporcuların yaş, boy, kilo ve vücut kitle indeksleri**

Sporcular	YAŞ	BOY	KİLO	Vücut Kitle İndeksi
S1	27	187	75.1	21.48
S2	24	186	82.2	23.76
S3	20	174	57.7	19.06
S4	31	184	72.4	21.38
S5	21	187	80.3	22.96
S6	19	186	71.5	20.67
S7	21	169	55.8	19.54
S8	20	188	70	19.81
S9	25	185	73.5	21.48
S10	19	180	70.4	21.73
S11	19	167	54.3	19.47
S12	20	188	72.9	20.63
S13	18	186	79.5	22.98
S14	40	187	77	22.02
S15	25	159	56	22.15
S16	27	187	136	38.89
S17	47	178	80	25.25
S18	24	180	79	24.38
S19	21	182	78	23.55
S20	24	187	76	21.73
S21	17	180	74	22.84
<b>Ortalama</b>	<b>24,23</b>	<b>181.28</b>	<b>80.66</b>	

#### 4.2. SLC6A4 (5-HTT) S/L insersiyon-delesyon PZR Bulguları

Çalışmamıza dahil edilen voleybolcuların *SLC6A4* (5-HTT) S/L insersiyon-delesyon PZR bulguları aşağıda gösterilmiştir.

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



#### 4.3. Genotip Dağılımları ve Allel Frekansları

Araştırmamıza sağlıklı 21 bayan voleybolcu katılmıştır. Voleybolculardan 10'u LL, 7'si LS ve 4 voleybolcu da SS genotipi saptanmıştır ve yüzdelik dağılımları sırasıyla sırasıyla %48, %33 ve %19 olarak analiz edilmiştir (**Tablo 7**). Voleybolcuların allel sayılarına bakıldığında, L Alleli 27 (%64) ve S Alleli 15 (%36) olarak saptanmıştır.

**Tablo 7: Voleybolcuların analiz edilen genotip ve allel dağılımları.**

Allel	Genotip Dağılımları			Allel Frekansı	
	LL	LS	SS	L	S
Voleybolcular Sayı (%)	10	7	4	27	15
	% 48	% 33	% 19	% 64	% 36

## 5.TARTIŞMA

Sporcuların performansını belirleyen antrenmanlar ve sportif faaliyetlerde anksiyete düzeyi ve anksiyeteye olan dayanıklılık önem taşımaktadır. Spor toplumdaki en geniş ve etkili kuruluşlardandır, insan yaşamında ve toplum sağlığında önemli yer kaplamaktadır (Özbydar S.1983). Sporcularda genetik düzenlemeyi ve işleyişi inceleyen spor genetiği yeni bir bilim dalı olarak kabul edilmektedir. Genom Projesi ile 2000 yılında insan DNA dizisinin belirlenmesi, araştırmacılar için spor performansına etkisi olan genlerin çalışmasını sağlamış ve bu alana 'Spor Genetiği' adı verilmiştir Spor performansı ile ilişkili genlerin sayısı zamanla çoğalmaktadır. Atletik performansın farklı bileşenlerinin fizyolojik sisteme etkisi sonucu sporcularda atletik performansı oluşturduğu belirtilmektedir (Bouchard C, ve ark.,1992).

5-HT, MSS'nin en önemli nörotransmitterlerindedir. Beyin kan akımı regülasyonu, uyku, ısı regülasyonu ve agresyon gibi birçok fizyolojik mekanizmada etkisi bulunmaktadır. 5-HT, triptofan aminoasidinden sentezlenir, sentezlenen 5-HT sinir uçlarında depo granüllerde depolanır ve sinirden gelen uyarı ile sinaptik aralığa boşalır. Fizyolojik işlevleri ve beyinde yerleşimleri farklı, çeşitli 5-HT reseptörleri bulunmaktadır. Beyinde 5-HT nöronlarının en yoğun olduğu bölge rafe nukleus ve prefrontal korteks, nukleus akkumbens, striatum, talamus, subtansia nigra, medulla spinalisin gri maddesi, amigdala septum, hipokampus, hipotalamus ve ponstur.

Serotonin transporter (5-hydroxytryptamine transporter, SERT, 5-HTT) geni, serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT) taşınmasından dolayı psikiyatrik rahatsızlıkların etiyolojisinde yer aldığı bilinmektedir. 5-HTT knockout farelerde yapılan çalışma sonuçlarında değişken 5-HT işlevlerinin beyin gelişimi ve davranış üzerinde olumsuz etkileri gözlenmiştir (Holmes A. ve ark., 2003).

Kohortumuzda, LL, LS ve SS genotipleri sayı ve yüzde olarak sırasıyla 10(%48), 7(%33) ve 4(%19) olarak bulundu. L ve S allel sayı yüzdeleri ise sırasıyla 27(%64) ve 15(%36) olarak bulundu. Son dönemlerde yapılan çalışmalar "S" alelinin daha az tespit edilmiş ve anksiyete ile daha fazla ilişkilendirdiğini göstermiştir *SLC6A4* allellerinin, farklı milletlere göre nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkisinde farklılıklar bildirilmiştir. Bu, voleybolcularda ki LL genotip ve L alelinin, SS genotip ve S alelinden daha sık olduğunu gösteren ilk rapordur.

Spor performansına SLC6A4 promoter polimorfizminin etkisini inceleyen araştırmalar yeterli sayıda bulunmamaktadır. Her ne kadar psikolojik bozuklukların spor performansını etkilediği belirtilse de (Raglin, 2001; Patel ve ark., 2010) iyi bir performans için sporcuların anksiyetelerini kontrol edebilmeleri gerekmektedir.

Sporcularda yapılan araştırmalarda, S allelinde daha fazla amigdala aktivitesi gösterildiği ve LL alleleline göre daha az dürtü kontrolü sağlanabildiği, LL genotipinde performansın ve elit sporcu olabilme ihtimalinin yüksek olduğu, SS genotipinde stresin daha etkili olduğu açıklanmıştır (Caspi ve diğ., 2006; Klucken ve diğ., 2015). Erkek triatletlerle yapılan bir çalışmada, SLC6A4 polimorfizminde SS genotipinin LL,LS genotipine oranla daha az olduğu gözlenmiştir (Saunders ve ark., 2006). Sedanter grup ile erkek endurans atletler kıyaslandığında, atletlerde LL genotipinin düzeyi daha yüksek bulunduğu ve SS genotipine göre yorgunluk toleransının daha fazla olduğu belirtilmiştir (Trushkin ve ark., 2011). SLC6A4 polimorfizminin incelendiği şili triatletlerinde LS genotipi daha dominant bulunmuştur (Sanhueza ve ark., 2016). Benzer bir incelemede, sağlıklı Türk atletleri araştırılmış, L alleli %61, S alleli %39, SS-LS-LL genotipleri %19-%35-%46 olarak bildirilmiştir (Corak ve ark.,2017) bu araştırmanın bulguları bizim tez çalışmamız ile paralellik göstermektedir. Yüzücülerle yapılan bir araştırmada 86 bayan ile çalışılmış ve LL,LS genotiplerine oranla SS genotipinin oranının daha az olduğu sonucuna varılmıştır (Maliuchenko ve ark., 2007) bu araştırma bizim çalışmamızın bulgularını destekler niteliktedir.

SLC6A4 polimorfizminin saldırganlığa olan etkisi, sedanter grup ile senkronize yüzücüler arasında incelenmiş, sedanter gruba oranla senkronize grupta LL genotipi daha yüksek, LS oranı daha düşük bulunmuştur (Sysoeva ve ark., 2009). Bir diğer çalışmada SLC6A4 SS,SL,LL genotipleri polimorfizmlerinin, 10 ve 24 yaşları arasında 31 yüzücüde araştırılmış, LL genotipinin psikolojik gelişime önemli düzeyde etkisi olduğunu belirtmişlerdir (Golby ve ark., 2006). SLC6A4 dağılımını incelendiği Türk basketbolcularda 24 genç ile çalışılmış, erkeklerde S allelinin, bayanlarda L allelinin daha yüksek düzeyde olduğu belirtilmiştir (Ulucan ve ark., 2014).

Kas gelişimi ile ilişkili MSTN geni K153R polimorfizmleri, atletik performans, saldırganlık ve anksiyeteye etkisi olduğu düşünölen SLC6A4, MAO-A, DAT gen polimorfizmleri ile karşılaştırılmışve bu çalışmada 100 sedanter- 50 elit dayanıklı sporcu incelenmiştir. Araştırma sonuçlarına göre, DAT polimorfizminin dayanıklılık performansında etkili olurken, SLC6A4,MSTN gen polimorfizmlerinin dayanıklılığa bir

etkisinin bulunmadığı belirtilmiş ve dopaminin performansta güçlü etkisi olduğu açıklanarak ilk defa spor başarısında psikolojik faktörlerin önemi vurgulanmıştır (Filonzi ve ark., 2015) bizim çalışmamız bu açıdan incelendiğinde bulgular benzerlik göstermektedir.

*SLC6A4* 5-HTTLPR polimorfizmi ile dayanıklılık performansı ve anksiyete arasındaki ilişkinin incelendiği bir araştırmada İtalyan olimpiyat komitesinden hokey, basketbol, futbol oyuncularından 133 sporcu ile çalışılmış, anksiyete bozukluğu ve nevrozluğun S alleli ilişkili olduğu bildirilmiştir (Petito ve ark., 2016). Yapılan çalışmalara göre, serotonin gen polimorfizminin belirlenmesi, sporcularda karşılaşılan anksiyete ve duygudurum bozuklukları için erken önlem alınmasına yardımcı olabilmektedir.

Günümüze kadar olan araştırmalar, 5-HT düzeyinin egzersiz ile değiştiği saptamıştır. Chauloff ve ark. tarafından bu konudaki en detaylı çalışma sıçanlar ile yapılmıştır. Sıçanlara bir-sekiz hafta süre ile fiziksel egzersiz yaptırılarak, dinlenme ve egzersiz sırasında 5-HT düzeyleri ölçülmüştür (Chaouloff F. ve ark., 1987). Bu sonuçlar incelendiğinde; kısa süreli egzersizde 5-HT düzeyinin değişmediği, ancak triptofanın arttığı, uzun süreli egzersizde 5-HT düzeyinin azaldığı, ancak 5-hidroksiindolasetikasit düzeyinin arttığı, sonuç olarak uzun süreli egzersizin 5-HT kullanımını arttırdığı gözlenmiştir.

Sportif performansı maximum düzeye çıkartabilmek için teknik çalışmaların yanında zihinsel ve fiziksel olarak en iyi hissedilebilecek koşulların sağlanması gerekmektedir. Tıp, moleküler genetik çalışmaları ve spor bilimleri bu süreci kolaylaştırmak ve geliştirmek için sporculara destek vermektedir. Bilimsel veriler göstermektedir ki, genetik bilgi yetenek seçimine katkıda bulunarak sportif performans hakkında önemli bilgiler verebilmektedir ayrıca gerekli uyku, sağlıklı beslenme, ekonomik yeterlilik, dinlenme aralıklarının yeterli olması, boş vakitlerin iyi değerlendirilmesi, memnuniyet, olumlu alışkanlıklar, huzurlu ev ortamı, bilişsel esneklik, düzenli iklim koşulları, zihinsel ve fiziksel antreman programları başarıyı yani spor performansını maximum düzeye çıkartabilmektedir.

## 6.SONUÇ ve ÖNERİLER

Günümüzde modern tekniklerin kullanıldığı araştırmalar birçok duygu-durum bozukluğunun genetik temellerini açıklamakla birlikte epigenetik farklılıklar ve moleküler çalışmalardaki yöntemsel sınırlılıklar bilimsel verilerin analizini zorlaştırmaktadır. Psikolojik faktörler sporcuların performansını etkilemektedir. Bu açıdan spor performansı ile ilişkili psikolojik faktörlere etkisi olan genlerin polimorfizmlerinin belirlenmesi sporcular için uygun antrenman ve düzenlemeyi beraberinde getirecektir. Çalışmamızda voleybolcuların sayısının az olması aynı zamanda psikometri kullanamamız ve serotonin düzeylerini ölçmemiz araştırmanın kısıtlılıkları arasındadır. Daha sağlam bulgulara ulaşabilmek için çok daha fazla örneklem grupları ile uluslararası konsorsiyumlarda çalışmaların planlanması gerekmektedir. Diğer açıdan spor performansında *SLC6A4* promoter polimorfizminin voleybolcularda etkisini inceleyen ilk çalışma olması ve bu tür araştırmaların sayısının az olması çalışmamızı anlamlı kılmaktadır. Bulgularımızın atletik performansa olan etkilerinin eğilimlerini belirlemek ve spor genetiği alanında bilimsel çalışmalara katkı sağlayabileceği düşünölmektedir.

## KAYNAKLAR

- AAN HET ROT, M., MATHEW, S.J., CHARNEY, D.S. (2009) Neurobiological mechanisms in major depressive disorder, *CMAJ*, 180: 305–13.
- AGHAJANIAN GK, SPROUSEV JS, RASMUSSEN K (1987) Physiology of the midbrain serotonin system. In: Meltzer HY, ed. *Psychopharmacology: the third generation of progress*. New York Raven Press;141-9.
- AHMETOV II, ve O. N. FEDOTOVSKAYA. (2015): Current Progress in Sports Genomics. *Adv Clin Chem*, 70, 247-314.
- AHMETOV II, D. N. GAVRİLOV, 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.
- ARISOY O (2004) Psikiyatrik genetik, *Dusunen Adam*, 17 (2): 109-125.
- AKARSU N (1999) Genetik hastalıklara neden olan genlerin saptanmasında aile ağacı analizlerinin önemi. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 30(1): 85-91.
- BAYRAKTAR E, SAYGILI R (1993) Depresyonun biyokimyası. *Depresyon Monografaları Serisi 4*, Hekimler Yayın Birliği, 157-174.
- BALL D, HİLL L, FREEMAN B, ELEY TC, STRELAU J, RİEMANN R ve ark. (1997) The serotonin transporter gene and peer-rated neuroticism. *Neuroreport* 8: 1301–1304.
- BATTAGLIA M, OGLIARİ A, ZANONİ A, CİTTERİO A, POZZOLİ U, GIORDA R, et al. Influence of the serotonin transporter promoter gene and shyness on children's cerebral responses to facial expressions. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(1):85-94.
- BATTALLOĞLU E, BAŞAK AN - Kompleks Hastalık Genetiği: Güncel Kavramlar ve Nörolojik Hastalıkların Tanısında Kullanılan Genomik Yöntemler -Klinik Gelişim Dergisi, 2010 - klinikgelisim.org.tr
- BONATE P.L. Serotonin receptor subtypes: functional, physiological, and clinical correlates *Genical Neuropharmacol.* 191, 14: 116.
- BENGEL, D., GREENBERG, B.D., CORA-LOCATELLİ, G., ALTEMUS, M., HEİLS, A., Lİ, Q, ve ark. (1999) Association of the serotonin transporter promoter regulatory region polymorphism and obsessive–compulsive disorder, *Mol Psychiatry*, 4: 463–6.
- BENNETTV AJ, LESCH KP, HEİLS A, LONG JC, LORENZ JG, SHOAF SE, CHAMPOUX M, SUOMİ SJ, LİNNOİLA MV, HİGLEY JD (2002) Early experience and serotonin transporter gene variation interact to influence primate CNS function. *Mol Psychiatry*, 7(1):118-22.
- BOUCHARD TJ Jr (1994): Genes, environment and personality. *Science* 264:1700 –1701.
- BOUCHARD C, DİONNE F, SİMONEAU F, BOULAY M. Genetics of aerobic and an-aerobic performances. *Exerc. Sport Sci Rev* 1992;20:27-58.

- BONDY B, ERFURTH A, de JONGE S, KRUGER M, MEYER H (2000) Possible association of the short allele of the serotonin transporter promoter gene polymorphism (5-HTTLPR) with violent suicide. *Mol Psychiatry*, 5:193–5.
- BUCHER , A. CHARLES., WUEST . A. DEBORAH ., Foundations of Physical Education and Sport , Tenth Edition, Times Mirror College Published St Louise Toronto , Santo Carlo, pp:344-345, 1987.
- BLUNDELL J.E. Serotonin and Appetite. *Neuropharmacology*, 1984 23: 1537-1551.
- CARLSTROM, E., LINDHOLM, P. SAETRE, A., ROSENGREN, J.H. THYGESSEN, S. DJUROVIĆ, I. MELLE ve ark. (2012) Association between a genetic variant in the serotonin transporter gene (SLC6A4) and suicidal behavior in patients with schizophrenia, *Behav. Brain Funct.*, 8 (1), 24.
- CASPI A, SUGDEN K, MOFFITT TE, TAYLOR A, CRAIG IW, HARRINGTON H, MCCLAY J, MILL J, MARTIN J, BRAITHWAITE A, POULTON R (2003) Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301:386–389
- CAVALLINI, M.C., DI BELLA, D., SILIPRANDI, F., MALCHIODI, F., BELLODI, L. (2002) Exploratory factor analysis of obsessive-compulsive patients and association with 5-HTTLPR polymorphism, *Am J Med Genet* 114(3): 347–353.
- CHAULOFF F., LAUDE D., SERRURIER B. et al. Brain serotonin response to exercise in the rat The influence of training duration. *Biogenic Amines*, 1987, 4: 99-106.
- COLLIER, D.A., STOBBER, G., LI, T. ve ark. (1996) A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders, *Mol Psychiatry*, 1: 453-460.
- CORAK A, KAPICI S, SERCAN C, AKKOÇ O, ULUCAN K. (2017). A pilot study for determination of anxiety related SLC6A4 promoter “S” and “L” alleles in healthy Turkish athletes. *Cell Mol Biol*, 63(5), 29-31.
- DAVIS LL, YONKERS KA, TRIVEDI M, KRAMER GL, 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, 181– 182.
- DENNIS, L., MURPHY, MEREDITH A., FOX, KIORA R., TAMPANO, PABLO R., MOYA, RENEE REN-PATTERSON, ANNE M. ANDREWS, ANDREW HOLMES, KLAUS-PETER, LESCH, JENS R. WENDLAND (2008) How the serotonin story is being rewritten by new gene-based discoveries principally related to SLC6A4, the serotonin transporter gene, which functions to influence all cellular serotonin systems, *Neuropharmacology*, Volume 55, Issue 6, 932- 960.
- DOĞAN O (2000) Depresyonun Epidemiyolojisi. *Duygudurum Dizisi*, 1:29-38
- Ebstein RP, Belmaker RH (1997) Saga of an adventure gene: Novelty seeking, substance abuse and the dopamine D4 receptor (D4DR) exon III repeat polymorphism. *Mol Psychiatry* 2: 381–384.
- EBSTEIN RP, GRITSSENKO I, NEMANOW L, FRISC A, OSHER Y, BELMAKER RH (1997) No association between the serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and the tridimensional personality questionnaire (TPQ) temperament of harm avoidance. *Mol Psychiatry* 2: 224 – 226.
- EEDAL M.E, HERKEN H, BARLAS Ö ve ark. (2000) Serotonin Transporter Gen Polimorfizmi. *Klinik Psikiyatri* 2000;3: 192-19



- ERLICH ve ark. 1991 ERLICH, H A, D. H. GELFAND and J. J. SNINSKY. 1991. Recent advances in polymerase chain reaction. *Science*, 252:1643-1650
- EKEN BF, AKPINAROĞLU C, ARSLAN KS, SERCAN C, ULUCAN K. Genlerin Sporda Psikolojik Faktörlerle İlişkisi. *The Journal Of Neurobehavioral Sciences*, CİLT 5 / SAYI 1 / 2018
- EVANS J, BATTERSBY S, OGİVİE AD, SMİTH CAD, HARMAR AJ, NUTT DJ. Association of Short Alleles of a VNTR of the Serotonin Trasporter Gene With Anxiety Symptoms In Patients Presenting After Deliberate Self Harm. *Neuropharm.* 1997; 36: 439-44
- FİLONZİ, L., FRANCHİNİ, N., VAGHİ, M., CHİESA, S., & MARZANO, F.N. (2015). The potential role of myostatin and neurotransmission genes in elite sport performances. *J Biosci*, 40(3),531-537.
- FURMARK T, TİLFORS M, GARPENSTRAND H, MARTEİNSDOTTİR I, LANGSTRÖM B, ORELAND L, et al. Serotonin transporter polymorphism related to amigdala excitability and symptom severity in patients with social phobia. *Neurosci Lett* 2004;362(3):189-92.
- GAYAGAY G, YU B, HAMBLY B, ve ark. Elite endurance and the ACE I allele-the role of genes in athletic performance. *Hum Genet.*; 103: 48-50, 1998.
- GEE, C.J. (2010). How does sport psychology actually improve athletic performance ? A framework to facilitate athletes and coaches' understanding. *Behav. Modif*, 34,386-402.
- GELERNTER J., KRANZLER H. and CUBELLS J. F. 1997 Serotonin transporter protein (SLC6A4) allele and haplotype frequencies and linkage disequilibria in African and European American and Japanese populations and in alcohol dependent subjects. *Hum. Genet.* 101, 243-246.
- 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., ZAI NOVİC A., MOİ G., BRANCHİ B., BUSSANDRİ M. et al Association of the serotonin transporter promoter polymorphism with smoking behavior among adolescents. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2005; 135, 73-78.
- GREENBERG BD, TOLLİVER TJ, HUANG SJ, Lİ Q, BENDEL 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
- 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>
- GOLBY, J., & SHEARD, M. (2006). The Relationship Between Genotype and Positive Psychological Development in National-Level Swimmers. *European Psychologist*, 11, 143-148.
- GUTİERREZ B, PİNTOR L, GASTO C, ROSA A, BERTRANPETİT J, FANANA'S L (1997) Genetic variation in the serotonin transporter gene and risk for major depression. *Am J Med Genet* 74:589.
- HALES RA, YUDOFKY SC, GABBARD GO: APA textbook of clinical psychiatry, psychiatric genetics bolumu, 4th Edition, New York, American Psychiatric Publishing, 2003.
- HARİRİ AR, MATTAY VS, TESSİTORE A, KOLACHANA B, FERA F, GOLDMAN D, et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amigdala. *Science* 2002;297(5580):400-3.

- HEİLS, A., TEUFEL, A., PETRİ, S., STOBBER, G., RİEDERER, P., BENGEL, D., LESCH, K.P. (1996) Allelic variation of human serotonin transporter gene expression, *J Neurochem* 66(6): 2621–2624.
- HEİNZ A, BRAUS DF, SMOLKA MN, WRASE J, PULS I, HERMANN D, et al. Amigdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter. *Nat Neurosci* 2005;8(1):20-1.
- HOLMES A, LİT Q, MURPHY DL, GOLD E, CRAWLEY JN. Abnormal anxiety-related behavior in serotonin transporter null mutant mice: the influence of genetic background. *Genes Brain Behav.* 2003;2:365–380
- HOLMES A, MURPHY DL, CRAWLEY JN. Abnormal behavioral phenotypes of serotonin transporter knockout mice: parallels with human anxiety and depression. *Biol Psychiatry.* 2003;54:953–959.
- HU, X.Z., LİPSKY, R.H., ZHU, G., AKHTAR, L.A., TAUBMAN, J., GREENBERG, B.D., ve ark. (2006) Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive–compulsive disorder, *Am J Hum Genet.*, 78: 815–26.
- ISHİKAWA H., OHTSUKİ T., ISHİGURO H., YAMAKAWA-KOBAYASHİ K., ENDO K., LİN Y. L. et al. Association between serotonin transporter gene polymorphism and smoking among Japanese males. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1999; 8, 831–833.
- KAPLAN, Hİ., Sadock, B.J. (1999) *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, vol 1, Lippincott, Williams and Wilkins.
- KİLİCİGİL. E., *Sosyal Çevre-Spor İlişkileri*, Bağırın Yayınevi, Ankara, 1985.
- 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, SCHWECKENDİEK J, BLECKER C, WALTER B, KUEPPER Y, HENNİG J. (2015). The association between the 5-HTTLPR and neural correlates of fear conditioning and connectivity. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 10, 700–707.
- KUNUGİ H, HATTORİ M, KATO T, TATSUMİ M, SAKAİ T, SASAKİ T ve ark. (1997): Serotonin transporter gene polymorphisms: Ethnic difference and possible association with bipolar affective disorder. *Mol Psychiatry* 2: 457– 462.
- LENZİNGER E, NEUMEİSTER A, PRASCHAK-REİDER 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, K.P., BENGEL, D., HEİLS, A., SABOL, S.Z., GREENBERG, B.D., PETRİ, S., BENJAMİN, J., MULLER, C.R., HAMER, D.H., MURPHY, D.L. (1996) Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region, *Science* 274(5292): 1527–1531.
- LESCH KP, MOSSNER R (1998): Genetically driven variation in serotonin uptake: Is there a link to affective spectrum, neurodevelopmental, and neurodegenerative disorders? *Biol Psychiatry* 44:179 –192.
- Leibowitz S.F. The role of serotonin in eating disorders. *Dugs.* 1990, 39 (suppl 3) 33-48.
- LİTTLE KY, MCLLAUGHLİN DP, ZHANG L, LİVERMORE CS, DALACK GW, MCFİNTON PR ve ark. (1998) Cocaine, ethanol, and genotype effects on human midbrain serotonin transporter binding sites and mRNA levels. *Am J Psychiatry* 155:207–213
- 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.

MARTIN J, CLEAK J, WILLIS-OWEN SAG, FLINT J, SHIFMAN S. (2007) Mapping regulatory variants for the serotonin transporter gene based on allelic expression imbalance. *Molecular Psychiatry*.12: 421–422.

MALIUCHENKO, N.V., SYSOEVA, O.V., VEDIÁKOV, A.M., TIMOFEEVA, M.A., POPRTANOVA, G.V, IVANIŤSKIĀ, A.M., TONEVIŤSKIĀ, A.G., & KIRPIČNIĀKOV, M.P. (2007). Effect of 5HTT genetic polymorphism on aggression in athletes. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova*, 57(3),276-81.

MANN JJ (1999) Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior. *Neuropsychopharmacology*, 21: 99-105.

MATSUSHITA S, MURAMATSU T, KIMURA M, SHIRAKAWA O, MITA T, NAKAI T ve ark. (1997):Serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and panic disorder. *Mol Psychiatry* 2: 390 –392.

MENDELSON., D. ve RIEDEL, W. J. (2009). Effects of acute tryptophan depletion on memory, attention and executive functions: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33(6), 926-952.

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 HE, CLARKSON P, DOLLERY CM, ve ark. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. *Circulation*; 96: 741-747, 1997.

MONTGOMERY HE, MARSHALL R, HEMINGWAY H, ve ark. Human gene for physical performance. *Nature*; 393:221-222, 1998.

MYERSON S, HEMINGWAY H, BUDGET R, ve ark. Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance. *J Appl Physiol.*; 87(4): 1313-1316, 1999.

MURPHY DL, LI Q, ENGEL S, WICHEMS C, ANDREWS A, LESCH KP, UHL G (2001):Genetic perspectives on the serotonin transporter. *Brain Res Bull.* Nov 15;56(5):487-94.

NAKAMURA T, MUARAMAYSU T, ONO Y, MATSUSHITA S, HIGUCHI S, MIZUSHIMA H ve ark.(1997): Serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and anxiety-related traits in the Japanese. *Am J Med Genet* 74: 544 –545.

NESTADT G, GRADOS M, SAMUELS J. F. (2010) Genetics of ObsessiveCompulsive Disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, Volume 33, Issue 1, 141-158

NEUMEISTER A, KONSTANTINIDIS A, STASNTY J, SCHWARZ MJ, VITOUCH O, WILLEIT M (2002) Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism (5HTTLPR) and 105 behavioral responses to tryptophan depletion in healthy women with and without family history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 59:613– 620.

NOSKAVA T, PIVAC N, NEDIĆ G, KAZANTSEVA A, GAYSINA D, FASKHUTDINOVA G, GAREEVA A, KHALILOVA Z, KHUSNUTDINOVA E, KOZARIĆ KOVACIĆ D, KOVACIĆ Z, JOKIĆ M, MUCK SELER D, Ethnic differences in the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) in several European populations *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 32 (2008), pp. 1735–1739

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.

OGİLVİE AD, BATTERSBY B, BUBB VJ, FİNK G, HARMAR AJ, GOODWİN GM ve ark. (1996): Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression. *Lancet* 347:731–733.

OGİLVİE 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.

OWENS MJ, NEMEROFF CB (1994): The role of serotonin in the pathophysiology of depression: Focus on the serotonin transporter. *Clin Chem* 40:288–295.

ÖZBAYDAR S. İnsan Davranışının Sınırları ve Spor Psikolojisi. Altın Kitaplar Yayınevi. I. Baskı 1983.

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

PETİTO, A., ALTAMURA, M., IUSO S., PADALİNO, FA., SESSA, F, D'ANDREA G., MARGAGLİONE M., & BELLOMA, A. (2016). The Relationship between Personality Traits, the 5HTT Polymorphisms, and the Occurrence of Anxiety and Depressive Symptoms in Elite Athletes. *PLoS ONE*. 11(6): e0156601. doi:10.1371/journal.pone.0156601

PEZAWAS, L., MEYER-LİNDENBERG, A., DRABANT, E.M., VERCHİNSKİ, B.A., MUNOZ, K.E., KOLACHANA, B.S., EGAN, M.F., MATTAY, V.S., HARİRİ, A.R., WEİNBARGER, D.R. (2005) 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: A genetic susceptibility mechanism for depression, *Nat. Neurosci* 8(6): 828–834.

RACAGNİ G, BRUNELLA N (1999) Physiology to functionality: the brain and neurotransmitter activity. *Int Clin Psychopharmacol*;14(Suppl 1):3-7.

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

REES M, NORTON N, JONES I, MCCANDLESS F, SCOURFIELD J, HOLMANS P ve ark. (1997): Association studies of bipolar disorder at the human serotonin transporter gene (HSERT, 5HTT). *Mol Psychiatry* 2:398–402.

Rosenthal N, Mazzanti C, Barnett R, Hardin TA, TURNER EH, LAM GK ve ark. (1998) Role of serotonin transporter promoter repeat length polymorphism (5-HTTLPR) in seasonality and seasonal affective disorder. *Mol Psychiatry*;3:175–7.

SAİZ, P.A., GARCİA-PORTİLLA, M.P., ARANGO, C., MORALES, B., BASCARON, M.T., MARTİNEZ-BARRANDO, S. Ve ark. (2008) Association study between obsessive compulsive disorder and serotonergic candidate genes, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32: 765-70.

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.

SAUNDERS CJ, MİLANDER L, HEW-BUTLER T, XENOPHONTOS SL, CARİLOU MA, ANASTASSİADES LC, et al. (2006). Dipsogenic genes associated with weight changes during Ironman Triathlons. *Hum Mol Genet*, 15, 2980–2987.

SIEMİNSKA A., BUCZKOWSKİ K., JASSEM E. and TKACZ E. Lack of association between serotonin transporter gene polymorphism 5-HTTLPR and smoking among Polish population: a case-control study. *BMC Med. Genet*. 2008; 9, 76.

SCHMİTT, J. A., WİNGEN, M., RAMAEKERS, J. G., EVERS, E. A. ve RİEDEL, W. J. (2006). Serotonin and human cognitive performance. *Current Pharmaceutical Design*, 12, 2473- 2486.

STAHL SM (1998) Basic psychopharmacology of antidepressant, part 1: Antidepressants have seven distinct mechanism of action. *J Clin Psychiatry*;59(Suppl 4):5-14.

STEİN, M.B., CHARTİER ,M.J., KOZAK, M.V., KİNG, N., KENNEDY, J.L. (1998) Genetic linkage to the serotonin transporter protein and 5HT2A receptor genes excluded in generalized social phobia, *Psychiatry Research*, 81: 283-291.

STOBER G, HEİLS A, LESCH KP (1996): Serotonin transporter gene polymorphism and affective disorder. *Lancet* 347:1340–1341.

STOLLERMAN GH. Rheumatogenic streptococci and autoimmunity. *Clin Immunol Immunopathol.* 1991; 61:131-42.

SYSOEVA, O. V., MALUCHENKO, N.V., TİMOFEEVA, M.A., PORTNOVA, G.V., KULİKOVA, M.A., TONEVİTSKY, A.G., & IVANİTSKY, A.M. (2009). Aggression and 5HTT polymorphism in females: Study of synchronized swimming and control groups. *International Journal of Psychophysiology*, 72, 173–178.

TRUSHKİN EV, TİMOFEEVA MA, SYSOEVA OV, DAVYDOV YI, KNİCKER 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.

TUNÇBİLEK E., *Tıbbi Genetik Kitabı*, 2005; 73-93.

ULUCAN K, YALÇIN 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., TOPAL, E.S., YAMAN, B., BIYIKLI, T. (2015). Athletic Performance, Genetics and Gene Doping. *İKSST Derg*, 7(2), doi:10. 5222 /iksst.2015.058.

ULUCAN K. (2016). Spor Genetiği Açısından Türk Sporcuların ACTN3 R577X Polimorfizm Literatür Özeti. *Clin Exp Health Sci*, 6, 44-47.

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

YÜCE NN (2012): Depresyon Hastalarında Sertralin'nin Farmakogenetik Yönden Arastırılması Ve Plazma ilac Ve Metabolitinin Tayini Doktora Tezi, Ankara Uni. Biyoteknoloji Enst.

WENDLAND, J.R., MOYA, P.R., KRUSE M.R., REN-PATTERSON, R.F., JENSEN, C.L., TİMPANO, K.R. MURPHY, D.L.(2008), A novel, putative gain-of-function haplotype at SLC6A4 associates with obsessive-compulsive disorder, *Human Molecular Genetics*, 17 (5) , 717-723.

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı:** *Selin YİĞİT*

**Doğum Yeri ve Tarihi:** *Kırıkkale, 29.08.1987*

**Yabancı Dili:** *İngilizce*

**İletişim (Telefon/e-posta):** *05074163540 / ikra-sy@hotmail.com*

### **Eğitim Durumu(Kurum ve Yıl)**

**Lise:** *Mehmet Akif Ersoy Anadolu Lisesi*

**Lisans:** *İstanbul Bilim Üni. 'Psikoloji' (Üstün Başarı Burslu)*

**Yüksek Lisans:** *Üsküdar Üni. 'Nörobilim' (Tezli)*

### **Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl:**

- *DİSİPLİNLER ARASI BEYİN ARAŞTIRMALARI DERNEĞİ: 2017-Halen*
- *FLORENCE NIGHTINGALE HASTANESİ: 2014- 2018*
- *İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİK BİLİMLER NÖROPSİKOLOJİ LABORATUVARI: 2013 – 2017*



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

SAYI: 61351342-/2019-11

24/01/2019

Sayın Doç.Dr.Korkut Ulucan  
(Selin YİĞİT)

Üsküdar Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulunun 24/01/2019 tarihinde yapılan 01 No.lu toplantısında “**Profesyonel Voleybolcularda SLC8A4 Prooter Bölgesi S/L Gen Polimorfizminin Belirlenmesi**” adlı araştırma projenizin etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

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