



T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI
NÖROBİLİM PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**PROFESYONEL VOLEYBOLCULARDA KATEKOL-O-
METİLTRANSFERAZ (rs4680) POLİMORFİZMLERİNİN
BELİRLENMESİ**

Seçil TUNALI

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

İSTANBUL-2019

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI
NÖROBİLİM PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**PROFESYONEL VOLEYBOLCULARDA KATEKOL-O-
METİLTRANSFERAZ (rs4680) POLİMORFİZMLERİNİN
BELİRLENMESİ**

Seçil TUNALI

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

İSTANBUL-2019

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Anabilim Dalı : Nörobilim

Program : Nörobilim

Öğrenci No :174202011


Öğrenci Adı Soyadı : Seçil TUNALI

Profesyonel Voleybolcularda Katekol-o-metiltransferaz (rs4680) Polimorfizmlerinin Belirlenmesi isimli çalışma aşağıdaki jüri tarafından 25/04/2019 tarihinde yapılan sınavda Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir.

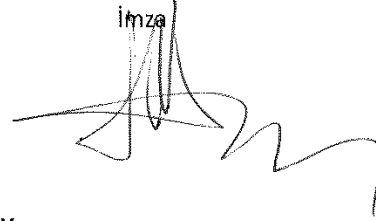
Jüri Başkanı : Prof. Dr. Elif ÖZKÖK
İstanbul Üniversitesi

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 Müdürü V.

ÖZET

Katekol-O-Metil Transferaz (COMT) katekolamin nörotransmitterlerin (dopamin, epinefrin, norepinefrin) inaktivasyonunda rol alır. COMT genindeki keşfedilen fonksiyonel polimorfizmlerin COMT enzim aktivitesinde değişime sebep olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda, *COMT* geninin Val(108/158)Met rs4680 polimorfizmi profesyonel voleybolcularda incelenmiş ve *COMT* rs4680 polimorfizminin voleybolcularda genotip ve allel dağılımlarının incelenmesi amaçlanmıştır. Bu kapsamda 21 profesyonel voleybol sporcumuz çalışmamıza katılmıştır. Bu çalışma Üsküdar Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul tarafından onaylanmış ve (61351342-/2019-13) Helsinki-II deklarasyonuna uygun olarak gerçekleşmiştir. Sporculardan Swab DNA izolasyon kiti yardımıyla DNA toplanmış, DNA izolasyonları Invitrogen Kiti kullanılarak yapılmıştır. Genotipleme ise Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu yöntemi ile tamamlanmıştır. Bu yöntemde genotipleme kiti olarak TaqMan SNP Genotipleme ve TaqMan Universal Master Mix kullanılmıştır. Araştırmamızın sonuçlarına göre sporcularımızda AA, AG ve GG genotip dağılımları; 6 sporcumuzda (%29) GG, 7 sporcumuzda (%33) GA ve 8 sporcumuzda ise (%38) AA genotipi saptanmıştır. Voleybolcularımızın allel sayılarına bakıldığında G Alleli 19 (%45) ve A Alleli 23(%55) olarak saptanmıştır. Kohortumuzda AA genotipi diğer genotiplere göre, A alleli G alleleline göre daha yüksek bulunmuştur. Bulgularımıza göre voleybol sporcularının düşük aktiviteli AA genotipinin fazla bulunması voleybol sporuna yatkınlık için biyolojik belirteç olabileceğini kanıtlanmıştır. *COMT* rs4680 polimorfizminin dopamin ile ilgili önemli bir genetik faktör olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: COMT, Voleybol, Genetik, Spor, SNP

ABSTRACT

Catechol-O-Methyl Transferase (COMT) is involved in the inactivation of catecholamine neurotransmitters (dopamine, epinephrine, norepinephrine). The discovered functional polymorphisms in the COMT gene are known to cause changes in COMT enzyme activity.

In this context, there were 21 professional volleyball athletes participated in our study. This study was approved by Üsküdar University Interdisciplinary Ethics Committee (61351342-/2019-13) in accordance with Helsinki-II declaration. DNA was collected by using swab DNA isolation kit and DNA isolation was done by using Invitrogen Kit. Genotyping was completed by Real Time Polymerase Chain Reaction method. In this method, TaqMan SNP Genotyping and TaqMan Universal Master Mix were used as genotyping kit.

According to the results of our study, AA, AG and GG genotype distributions in our athletes; In 6 of our athletes (29%), 7 of our athletes (33%) had GA and 8 of our athletes (38%) had AA genotype. When we look at the allele numbers of our volleyball players, G Allele was 19 (45%) and A Allele 23 (55%). AA genotype in our cohort was higher than other genotypes, compared to A allele G allele. According to our findings, volleyball athletes' low activity AA genotype has been proved to be a biomarker for predisposition to volleyball sport. We believe that COMT rs4680 polymorphism is an important genetic factor associated with dopamine.

Keywords: COMT, Volleyball, Genetics, Sport, SNP

TEŞEKKÜR

Üsküdar Üniversitesi laboratuvarlarında araştırma ve çalışmamıza imkan sağlayan her zaman bilimin arkasında ve bizim arkamızda olduğunu hissettiren Rektörümüz Sayın Prof. Dr. Nevzat TARHAN'a,

Tezimin planlanmasında, gerçekleştirilmesinde ve yürütülmesinde bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, bana öğrenme fırsatı veren, yoğun çalışmalarının arasında dahi beni sabırla dinleyen, destek olan ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Korkut ULUCAN'a,

Bilim insanı olma yolunda örnek aldığım, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, manevi desteklerini her daim bana hissettiren değerli hocalarım Sayın Öget Öktem TANÖR'e, Sayın Prof.Dr.Elif ÖZKÖK'e, Sayın Prof.Dr.Erdem TÜZÜN'e

Yüksek lisans eğitimim boyunca üzerimde emekleri olan, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli hocam Doç.Dr.Türker Tekin ERGÜZEL'e,

Tezimin başından sonuna kadar laboratuvarında bilgileri ile yardımcı olan, tezimi birlikte yaptığım ve yardımları ile birlikte dostlukları benim için önemli olan, bir çalışmanın ekip işiyle daha kısa sürede bitirileceğini öğreten, değerli arkadaşlarım Sayın Canan SERCAN'a ve Sayın Tolga POLAT'a,

Her zaman yanımda olan, bana güç veren, dostluklarını ve sevgilerini içtenlikle hissettiren Oğuz ASLAN'a ve Selin YİĞİT'e en içten sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca aldığım her önemli kararda yanımda oldukları, her konudaki sonsuz sabırları, bana olan inançları, her koşulda hissettirdikleri kayıtsız şartsız sevgileri, ilgi ve destekleri için annem Arzu TUNALI, babam Ertuğrul TUNALI ve kardeşim İpek TUNALI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

BEYAN FORMU

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.

. .2019

Seçil TUNALI

İmza



İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR	iii
BEYAN FORMU	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Spor	3
2.2. İnsan Genom Projesi ve Spor Genetiği	3
2.3 Polimorfizm	4
2.4 Katekol-O-Metiltransferaz (COMT)	5
2.5. COMT Geni.....	6
2.6 COMT Enzimi.....	7
2.7. COMT(rs4680) SNP	8
2.8. COMT ve Psikiyatrik Hastalıklar	9
2.9. <i>COMT</i> ve Atletik Performans	10
2.10 Vücut Kitle İndeksi.....	11
2.11 Moleküler Teknikler	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	13
3.1. Gereçler.....	13
3.2. Yöntemler	14
4. BULGULAR.....	17
4.1.Fiziksel Değerlendirmeler	17
4.2. <i>COMT</i> rs4680 Polimorfizm Sonuçları	18
4.3. <i>COMT</i> rs4680 Genotiplemesinin Belirlenmesi	19
4.4. Genotip Dağılımları ve Allel Frekansları	21
5.TARTIŞMA	22
6.SONUÇ ve ÖNERİLER	25
7.KAYNAKLAR	26
ÖZGEÇMİŞ	30

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Katekolamin Biyosentezi	6
Şekil 2: COMT geninin genomik lokasyonu.....	7
Şekil 3: Katekol-o-metiltransferaz (COMT) Geninin Yapısı.....	7
Şekil 4: Genotiplerin Gerçek Zamanlı Polimeraz Zinciri (RT-PZR) ile gösterilmesi. ..	18
Şekil 5: “G” genotipinin FAM ışması ile belirlenmesi.	19
Şekil 6: “A” allelinin VIC ışması ile belirlenmesi.	20



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Vücut kitle indeksi değerleri ve sınıflandırılması	11
Tablo 2: <i>COMT</i> protokolü için kullanılan primerler.....	14
Tablo 3: <i>COMT</i> PZR Protokolü	15
Tablo 4: Sporcuların yaş, boy, kilo ve vücut kitle indeksleri	17
Tablo 5: Voleybolcuların analiz edilen genotip ve allel dağılımları.....	21



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A: Adenin

C: Sitozin

COMT: Katekolamin-O-Metiltransferaz

DNA: Deoksiribonükleik Asit

G: Guanin

İGP: İnsan Genom Projesi

Met: Metionin

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PFC: Prefrontal Korteks

RT-PZR: Real Time (Gerçek Zamanlı) Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SNP : Single Nucleotides Polymorphism

Val: Valin

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VIC : 4,7,2'-trichloro-7'-phenyl-6-carboxyfluorescein

1.GİRİŞ

Spor, bireylerin zihinsel, fiziksel, duygusal, sosyal açıdan gelişimlerini sağlayan, bilgi, beceri ve liderlik becerilerini geliştiren bir araçtır (Sunay,2003). Günümüzde spor ve insan yaşamı ayrılmaz bir bütün halindedir.

Sportif performans, atletik bir görevin başarıyla tamamlanması için ortaya konulan çabaların bütünü olarak tanımlanmaktadır (Bayraktar, 2009). Sporcuların başarılı bir sportif performans göstermesi birçok etkene bağlıdır. Bu etkenler içsel ve dışsal faktörler olarak belirtilmiştir. İçsel faktörler kısmen doğuştan gelen ve zaman içerisinde küçük değişikliklerle farklılaşabilen; genetik, yaş, cinsiyet, psikolojik durum, anatomik yapı, zeka gibi dış etkenlerden bağımsız faktörlerdir. Dışsal faktörler ise performansa dolaylı olarak etki eden bireyin yapısından kaynaklanmayan; iklim, sıcaklık, seyirci, aile, sosyal çevre, eğitim, mentörlük, beslenme, doping gibi sayıları içsel faktörlere oranla daha fazla olan etkenlerdir (Bayraktar, 2009). Bu etkenlerden genetik faktörlerin sportif performans üzerinde önemli etkileri bulunduğu yapılan araştırmalarda belirtilmiştir. Literatüre bakıldığında, sportif performansın %66'sının genetik faktörlerle ilişkili olduğu belirtilmiştir. Geriye kalan oranın ise eğitim, beslenme, ekipman, uyku, motivasyon gibi epigenetik faktörler ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Lopez-Leon ve ark., 2016). Sportif performans için oldukça önemli olan kas-iskelet sisteminin yapısı, kas tipi dağılımı, akciğer kapasitesi ve enerjisini kullanabilme, refleks kapasitesi, metabolik etkinlik gibi bileşenler genetik faktörlerle direkt olarak ilişkilidir (Myerson ve ark., 1999; Gayagay ve ark., 1998).

Sporcuların genetik yapılarını inceleyen bilim dalı spor genetiği olarak kabul edilmektedir. Sportif performans ile ilişkili genlerin incelenmesi, İnsan Genom Projesi ile insan DNA dizisi hakkında değerli bilgilere ulaşılması sonucu başlamıştır. Genetik yapı ile atletik performans arasındaki ilişkinin incelenmesi İGP'nin sonlanmasının ardından çok daha önem kazanmıştır.

Katekol-O-Metiltransferaz (COMT) geni 22 numaralı kromozomun 22q11.1-22q11.2 bölgesinde lokalizedir. COMT enzimi katekolaminler olarak bilinen dopamin, epinefrin, ve norepinefrin nörotransmitterlerin inaktivasyonunda rol alır. COMT geninde keşfedilen polimorfizmlerin COMT enzim aktivitesinde değişime yol açarak psikiyatrik hastalıklar ile ilişkisi olduğunu ortaya koyan bir çok araştırma bulunmaktadır.

Bu tez çalışmasına dahil olan profesyonel ve başarılı sporcularda Katekol-O-Metiltransferaz (COMT) geni Val108/158Met (rs4680) polimorfizminin belirlenmesiyle sportif performansa etki eden psikolojik faktörlerin incelenmesi amaçlandı.

Bu çalışmayla spor genetiği alanında ülkemizde yapılan çalışmaları çoğaltarak, genetik alanında yapılan bilimsel çalışmalara katkı sağlanabileceği düşünülmektedir.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.Spor

Spor, bireylerin zihinsel, fiziksel, duygusal, sosyal açıdan gelişimlerini sağlayan, bilgi, beceri ve liderlik becerilerini geliştiren bir araçtır (Sunay,2003). Günümüzde spor ve insan yaşamı ayrılmaz bir bütün halindedir. Hangi yaşta olunursa olunsun spor, bilimsel bilgileri temel alarak, bilinçli ve sistematik bir şekilde yapıldığı takdirde insanların yaşam süresi boyunca sağlıklı, başarılı, uyumlu ve mutlu olmasında önemli bir rol oynamaktadır. Sporun toplumda yaygınlaştırılması, bireylerin fiziksel ve psikolojik kazanımlarının yanı sıra, yarışmaya dayalı sistematik, yoğun bir çalışma gerektiren ve tüm dünyada uluslararası kültür ögesi olarak değerlendirilen spor için de güçlü bir temel oluşturulmasına destek olmaktır (Atasoy ve ark., 2005). Spor, evrensel bir kültür ögesi olarak toplumların sosyo-ekonomik düzeylerine bağlı olarak yaygınlık kazanmaktadır. Sporun sosyo-ekonomik ve sosyo-kültürel açıdan dev bir sektör haline gelmesi, sporcuların dolayısıyla kulüplerin ve ülkelerin başarısının da önemini arttırmıştır. Bu açıdan sporcuların başarılı olabilmesinin temelinde, sporu en sağlıklı ve en yüksek performansta yapması yatmaktadır. Bilimsel bilgi ve gelişmelerin artması bedensel yeteneklerin ve performansın gelişmesi için oldukça önemli bir rol oynamaktadır.

2.2. İnsan Genom Projesi ve Spor Genetiği

1990 yılında başlayan İnsan Genom Projesi ile insan DNA dizisinin belirlenmesi bilim dünyasına ve araştırmacılara oldukça önemli bilgiler sağlanmıştır. İGP'nin 2003 yılında tamamlanmasıyla genlerin lokasyonları, fonksiyonları, yaklaşık olarak sayısı hakkındaki değerli bilgilere ulaşılmıştır. Projenin sonuçları sayesinde genler ve hastalıklar arasındaki ilişki araştırmacılar tarafından incelenmekte, genetik yapı ve mutasyon analizleri yapılabilmektedir.

Sporcuların genetik yapı ve işleyişlerini inceleyen bilim dalı spor genetiği olarak kabul edilmektedir. Genom projesinin çıktıları ile sportif performansa etkisi olan genetik faktörlerin belirlenmesi, anatomik ve fizyolojik sistemlerin aydınlatılmasını sağlamıştır. Atletik performans ve genetik arasındaki ilişki İGP'nin 2003 yılında tamamlanmasının ardından daha çok önem kazanmıştır. Spor genetiği ile ilgili çalışmaların ilk aşaması sportif performansa etkisi olduğu düşünülen genetik bölgelerin ve genlerin belirlenmesiyle başlar. Belirlenen bu genetik bölgelerin ve aday genlerin farklı spor dallarındaki sporcularda ve sporcu olmayan normal bireyler arasında karşılaştırılması çalışmaların ikinci basamağını oluşturmaktadır. Elde edilen verilerin farklı popülasyonlarda analiz edilmesi spor genetiği çalışmalarının son basamağını

oluşturmaktadır. (Santos ve ark., 2016; Ulucan ve ark., 2015) Dünyada ve ülkemizde halen sürmekte olan ve farklı popülasyonlarda araştırılmaya devam edilen spor genetiği çalışmalarıyla sportif performans ile ilişkili 250 genetik bölge bulunmuştur.

2.3 Polimorfizm

Popülasyonda %1'den daha sık görülen genetik değişikliklerdir. Polimorfizm tür içinde değişiklerin oluşmasını sağlayan genetik farklılıklar olarak da tanımlanabilir. Polimorfizmi mutasyondan ayıran özellik ise görülme sıklığındaki farktır. Mutasyonlar polimorfizmlere göre çok daha nadirdir. Polimorfizm görülme sıklığı farklı popülasyonlarda değişken olabilmektedir. İnsan genomunda aynı lokusta iki veya ikiden fazla farklı allel bulunabilmektedir. Bu da insan genomundaki genlerin çoğunun polimorfik olduğunu bizlere göstermektedir. Bir popülasyonda farklı allellere bağlı iki veya daha fazla alternatif fenotipin görülmesi de insan genomunun polimorfik olma özelliğinden kaynaklanmaktadır. Genetik çeşitlilik oranının yüksek olması nedeniyle iki farklı insanın, tek yumurta ikizleri hariç, genetik olarak tamamen birbirinin aynı olması mümkün değildir.

Nükleotid dizilerinde dış etkiler nedeniyle oluşan kimyasal veya fiziksel bozulmalar görülmektedir. Ekzonlar, genlerin ifade bulduğu yani fenotipik değişikliklere neden olan bölümlerdir. Bu bozulmalara intron kısmında rastlanabilir ancak intronlar proteine dönüşmediğinden fenotipik değişikliğe neden olmamaktadır. Polimorfizmler sıklıkla protein kodlamayan DNA dizilerinde yer alırlar ve tek başına herhangi bir hastalık veya bozukluk ile direkt ilişkili değildirler, bu nedenle klinik özellik de göstermemektedirler. İki tip polimorfizm bulunmaktadır. Bunlar; bir tek baz çifti değişikliği sonucu görülen, tek nükleotid polimorfizmi (Single Nucleotid Polymorphisms, SNP) ve Kısa DNA dizilerinin tekrar sayısındaki değişiklikler (VNTR= Variable Number Tandem Repeats) olarak açıklanmaktadır.

2.3.1 Tek Nükleotid Polimorfizmleri (SNPs)

Tek nükleotid polimorfizmleri aynı lokustaki alleller arasındaki bir baz çiftini içeren farklılıklardır. İnsanda olduğu gibi pek çok diğer organizmada da en sık gözlenen polimorfizm tipi SNP'dir. SNP'ler kişilerin bir hastalığa yatkınlığı ya da ilaçlara verdiği cevabı etkileyebilmektedirler. Pek çoğunun hücre fonksiyonları üzerine direkt etkisi bulunmamaktadır (Bozkaya ve ark., 2016). Dış görünüşümüz birbirimizden nasıl farklıysa hastalıklara yatkınlık ve ilaç etkileşimlerimizde bu denli farklıdır. Bu çeşitlilik DNA'larımız arasındaki %0,1'lik oranındaki yapısal değişikliklerden

kaynaklanmaktadır. Bu farkın büyük çoğunluğunu da tek nükleotid polimorfizmi oluşturur. İnsan genomunda çok küçük bir bölüm gen kodlamaktadır. Genlerin içinde veya gene yakın bir bölgede bulunabilen tek nükleotid polimorfizmlerinin büyük kısmı insan genomunda gen kodlamayan bölgelerde bulunmaktadır. İnsan genomunda yaklaşık olarak 15-30 milyon SNP'nin bulunduğu ön görülmekte ve günümüzde 13 milyon kadar tanımlanmıştır. Tek nükleotid polimorfizmlerinin penetransları düşük olmasına rağmen yaygındırlar, tek başlarına hastalığa sebep olmazlar. Bu özellikleri açısından mutasyondan farklılık gösterirler. Mutasyonlar ender görülmelerine karşın penetransları yüksektir ve tek başlarına hastalığa neden olabilmektedirler (Battaloğlu ve Başak, 2000).

2.4 Katekol-O-Metiltransferaz (COMT)

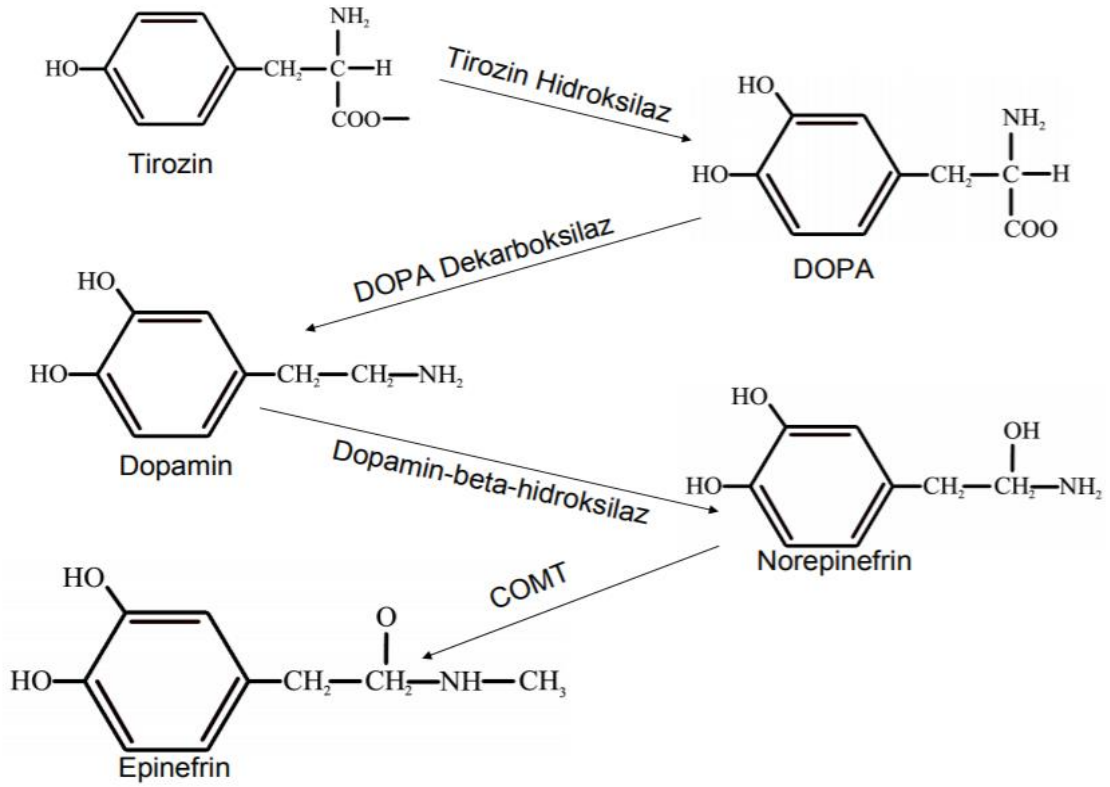
COMT, dopamin, epinefrin, norepinefrin gibi katekolaminlerin metabolizmasında rol oynamaktadır. Bu nörotransmitterler insan vücudunda duyu durumu, duysal girdilerin anlamlandırılması, uyku, öğrenme, bellek, hafıza, psikomotor fonksiyonlar ve bazı hormonların salınımının düzenlenmesinden sorumludur. Katekolamin metabolizmasında meydana gelecek değişiklikler, etkilediği ve fonksiyon gördüğü alanlar düşünüldüğünde klinik olarak önemli sonuçların ortaya çıkmasına neden olabilir.

2.4.1 Katekolaminler

Kimyasal olarak monoamin yapısına sahip bileşikler olan dopamin, epinefrin ve norepinefrin katekolaminler olarak adlandırılır. Katekolaminlerin sentezlendiği öncül bileşik tirozin amino asididir. Katekolaminlerin sentez mekanizması sentezi yapabilen bütün hücrelerde aynıdır. Katekolaminlerin sentezinin ilk aşaması kandan tirozinin bir taşıma pompası ile nöral sistem içine alınmasıdır. Nöron içine giren tirozin önce tirozin hidroksilaz enzimi ile etkileşime girip, DOPA'ya dönüşür. Dopamin DOPA'nın dopa dekarboksilaz enzimi ile etkileşime girmesi sonucu oluşmaktadır. Bu aşama sentezin ikinci basamağını oluşturur. Dopamin oluşumunun ardından işlevini yerine getirmek ve sinir uyarısı ile sinapsa salınmak amacıyla depolanır.

Dopaminin norepinefrine dönüşmesi dopamin beta hidroksilaz enziminin dopaminerjik yollarda bulunmasıyla gerçekleşir. Veziküllerde depolanan norepinefrin bir sinir uyarısı ile salınmaya hazır hale gelir. Depolananın haricinde bir miktar norepinefrin sitoplazma içerisinde serbest halde bulunur. Norepinefrinin sentez işlemi adrenal medulla ile beynin kısıtlı bir alanında bulunan feniletolamin-N-metiltransferaz enzim yolu sayesinde epinefrin haline dönüşmesiyle devam eder.

Şekil 1. Katekolamin Biyosentezi



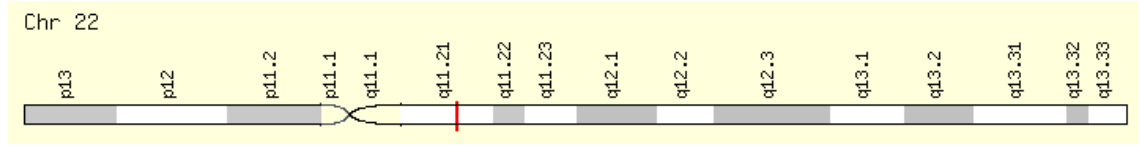
Dopamin, epinefrin ve norepinefrin presinaptik nöronal uçta yapıldıktan sonra sinaps boşluğuna salınırlar ve postsinaptik uçta reseptöre bağlanıp, aktivite gösterirler. Son aşamada ise serbest nörotransmitterler postsinaptik uçta COMT tarafından ya da presinaptik uçtan geri alınarak MAO tarafından yıkılırlar. Bu döngü belli bir denge içinde tutulmaya çalışılarak sürekli yapılıp yıkılır. Katekolaminlerin metabolizmasında yıkım işleminde yer alan COMT enzimi, Sadenozil metioninden bir metil grubunu (-CH₃) yıkılacak olan katekolamine aktarılması reaksiyonunu düşürür. Bu metilasyon işlemi katekolaminlerin başlıca yıkım işlemlerinden biridir. COMT yanında hipertansiyon, astım tedavisinde kullanılan katekolamin yapılı ilaçların yıkımını da sağlar (Rutherford ve ark., 2008).

2.5. COMT Geni

Katekol-o-metiltransferaz 22 numaralı kromozom üzerindedir. 1992 yılında Grossman ve ark. tarafından ilk kez 22q11.1-22q11.2 bölgesinde bulunduğu yayınlanmıştır. COMT'un gen yapısı 1994 yılında tanımlanmıştır (Tenhunen ve ark., 1994). Katekol-o-metiltransferaz geni 27.22 kb uzunluğundadır ve altı eksondan meydana gelmektedir. Birinci ve ikinci eksonları ifade edilmemektedir. İnsan dokularındaki enzim varyantlarının başlangıcı üçüncü kodon üzerinde bulunmaktadır.

Yapılan çalışmalarda 1.3 ve 1.5 kb'lik transkriptler farklı insan dokularından elde edilmiştir.

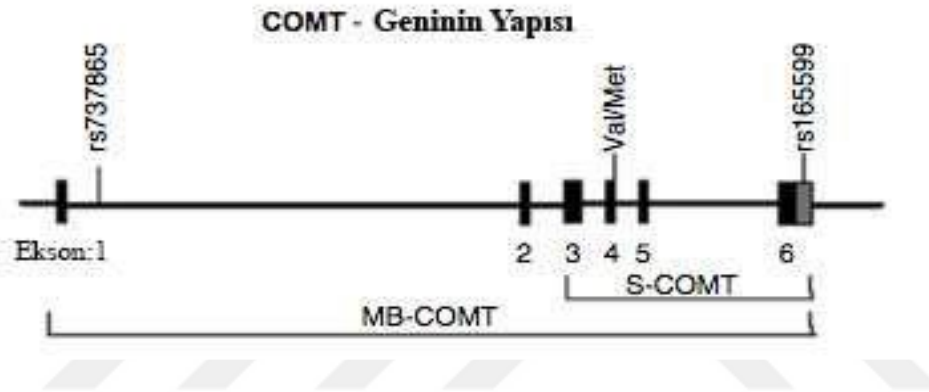
Şekil 2: COMT geninin genomik lokasyonu



(genecards.org/gene=COMT).

Kromozom 22q11 üzerinde olan COMT geninin yapısı Şekil 2’de gösterilmiştir.

Şekil 3: Katekol-o-metiltransferaz (COMT) Geninin Yapısı



(Craddock ve ark., 2006).

2.6 COMT Enzimi

COMT enzimi katekolaminlerin ve bunları içeren ilaçların yıkım aşamasında görev almaktadır. Katekol-o-metiltransferaz enzimi, karaciğer ve böbreklerde yüksek miktarda yer almaktadır. Farklı memeli dokularında ve alyuvarlarda ise önemli miktarlarda COMT enzimi bulunmaktadır. Enzim, birçok dokuda çözülmüş sitoplazmik (S-COMT) ve özellikle beyinde membrana bağlı (MB-COMT) isoformları halinde bulunur (Tenhunen ve ark., 1994). S-COMT ve MB-COMT arasındaki fark translasyon başlangıç noktaları ve promoter bölgelerinden kaynaklanmaktadır. İnsan beyinde %70 oranında MB-COMT polipeptidi bulunmaktadır. (Grossman, ve ark., 1992). MB-COMT merkezi sinir sisteminde korteks, serebellum, amigdala, putamen talamus, spinal kord ve hipokampüste nöronal dendritik proseslerde yaygın olarak yer almaktadır (Tenhunen ve ark., 1994; Hong ve ark.,1998). Kognitif fonksiyonlar için önemli bir nörotransmitter olan dopaminin inaktifleşmesinde COMT’un rolü dopamin taşıyıcı reseptöre göre daha azdır. Dopamin

taşıyıcı reseptörün az ifade edildiği prefrontal kortekste ise COMT'un daha önemli rol aldığı kanıtlanmıştır. Prefrontal kortekste COMT, prefrontal dopamin düzeylerini, sinyalizasyonunu ve nörotransmisyonunu etkileyen önemli bir enzimdir (Matsumoto ve ark., 2003).

2.7. COMT(rs4680) SNP

COMT geninde en çok çalışılan tek nükleotid polimorfizmi (SNP), aynı zamanda Val158Met olarak bilinen rs4680'dir. COMT enzim aktivitesinde değişikliğe neden olan polimorfizm, membrana bağlı formun (MB-COMT) 158., sitoplazmada çözülmüş formunun (S-COMT) 108. kodonunda bulunan guanin-adenin (G-A) nükleotid değişimine, aminoasit dizisinde bulunan Valin-Metionin (Val-Met) değişimine neden olmaktadır. Valin aminoasidinin 108./158. kodonda bulunması yüksek aktiviteli ve ısıya dayanıklı COMT formunun (H), metionin bulunması ise düşük aktiviteli ve ısıya dayanıksız COMT formunu (L) ifade edilmesine sebep olmaktadır. Bu gen bölgesinde iki allel (Val108/158 veya H ve Met 108/158 veya L) ve üç genotip Val158/Val158 veya H/H, Val158/Met158 veya H/L ve Met158/Met158 veya L/L tanımlanmıştır (Karayiorgou ve ark., 1997). AA genotipi düşük enzim aktivitesi göstererek katekolamin metabolizması yavaşlamakta; GG ve AG genotipi ise hızlı enzim aktivasyonu göstererek katekolamin metabolizması hızlanmaktadır. Bu nedenle AA genotipinde bulunan bir bireyde, GG ve GA genotipine kıyasla daha çok katekolamin bulunmaktadır. Genotiplere bakıldığında katekolamin metabolizması üzerinde oluşan değişiklikler nöropsikiyatrik hastalıklara sebep olabilmektedir. Terminoloji değişkenlik gösterebilir ve kafa karıştırıcı olabilir. Valin (Val) alleleline yüksek aktivite (H) allel veya G alleli, metionin (met) alleleline düşük aktiviteli (L) allel veya A alleli denilebilir.

Isıya dayanıksız A allelini taşıyıcı homozygot kişilerde dopamin, ısıya dayanıklı G allelini taşıyan homozygot kişilere göre daha yavaş yıkılmasına rağmen dopamin miktarının PFC'de daha yüksek kaldığı tahmin edilmektedir; çünkü COMT'un tolkapon ile inhibisyonunun dopamin miktarını arttırdığı gözlenmiştir (Tunbridge ve ark., 2004). Heterozygot kişilerde diğer ikisinin değer arasında bir dopamin seviyesinde bulunması beklenmektedir.

Prefronal korteks dopamin düzeyi değişikliklerine, *COMT rs4680* polimorfizminin etkisinin araştırıldığı bir incelemede, prefrontal korteks işlevleri Wisconsin Card Sorting (WCST) ile ölçülmüştür, Met158' e sahip kişilere göre, Val158'e sahip kişiler test

sonucunda daha düşük puanlar almışlardır, fakat test edilen global akademik düzeyindeki yeteneklerde iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (Egan ve ark., 2001). Aynı araştırmanın nörogörüntüleme (fMRI) bulgularına göre, Val158' e sahip kişilerde daha iyi performans için daha yüksek oranda dorsolateralprefrontalkorteks aktivasyonu gerekmektedir. Bu bulgu sonucuna göre Val158' e sahip kişilerde prefrontal korteksin verimli çalışmadığını belirtilmektedir. Farklı bir çalışmada ise, Solis-Ortiz ve ark., Wisconsin Card Sorting (WCST) ve stroop (seçici dikkati ölççeği) testlerinde 48-65 yaş arası bayanlarla çalışmış, Val/Val genotipini yüksek performans sergilediğinin bildirmişlerdir . Ayrıca COMT Val158Met nin sözel akıcılık performans ve sürdürülebilir dikkate etkisi olmadığını tespit etmişlerdir (Solís-Ortiz ve ark., 2010).

2.8. COMT ve Psikiyatrik Hastalıklar

COMT geni Val158Met polimorfizmi şizofreni, iki uçlu duygudurum bozukluğu, panik bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk, depresyon gibi bir çok psikiyatrik hastalık arasında araştırmalar yapılmaktadır. Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) ile düşük aktiviteli COMT alleli arasındaki ilişki Karayiorgou ve ark., (1997) tarafından araştırılmıştır. Çalışma sonucunda OKB ile COMT geni Val158Met polimorfizmi arasında pozitif ilişki belirlemişlerdir. Val158Met polimorfizminin beyinde ve lenfositlerde COMT enzim aktivitesinde %40'lık belirgin bir düşüşe neden olduğu sonucuna varmışlardır. Bunun sonucunda prefrontal hücre dışı dopamin oranlarının arttığı bulunmuştur (Chen ve ark., 2004; Lachman ve ark., 1996). Bunun gibi bir çok çalışmada COMT ile OKB arasında pozitif ilişki saptanmıştır (Niehaus ve ark., 2001; Pooley ve ark.,2007).

COMT enzim aktivitesinin, prefrontal kortekste dopamin regülasyonu ile ilgili olduğu düşünüldüğünde, COMT geninin şizofreni duyarlılığı için de önemli bir aday gen olarak karşımıza çıkmaktadır (Glatt ve ark., 2003; Weinberger ve ark., 2001). Yapılan çalışmalar COMT genotipinin hem şizofreni riskinde hem de prefrontal kortekste (yani dikkat, çalışma belleği ve yönetici işlevleri) bilişsel yetenekler üzerinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Weinberger vd., 2001). COMT geni Val158Met polimorfizminin şizofrenide nörobilişsel işlevleri etkilediği Bilder ve ark. tarafından bulunmuştur (Bilder ve ark., 2002).

Yapılan bir çalışmada COMT geninin Val158Met polimorfizmi,iki uçlu duygudurum bozukluğu, şizofreni ve obsesif kompulsif bozukluk gibi psikiyatrik hastalıklara

yatkınlığı etkilediği bulunmuştur (Kunugi ve ark., 1997). Başka bir çalışmada ise COMT geninin GG polimorfizmini kadın grubunda panik atak ile ilişkilendirilmiş erkek gruplarında herhangi bir bağlantı saptanmamıştır. (Rothe ve ark., 2006)

2.9. COMT ve Atletik Performans

COMT genindeki fonksiyonel polimorfizm, dopamin deşregasyonun düzenlenmesinden sorumlu COMT enzim aktivitesinin değişmesine neden olarak bir çok hastalığın, agresif ve antisosyal davranışların ortaya çıkmasına neden olduğu, yapılan çalışmalarla belirlenmiştir. Met158 homozigot allel taşıyıcılarının Val158 allel taşıyıcılarına göre daha yüksek yenilik arayışı gerektiren yamaç paraşütü, kayak, kaya tırmanışı, güç ve dayanıklılık sporlarında daha yüksek oranda olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (Ulucan ve ark., 2018).

Yapılan bir çalışmada 89 senkronize yüzücüde dopamin yıkımından sorumlu COMT geni polimorfizmleri araştırılarak atletik performans ile COMT arasındaki bağlantıyı kurulmaya çalışılmıştır (Portnova ve ark., 2007). 18-30 yaş arası 16 Judo milli sporcusu ile kontrol bireylerini karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, COMT polimorfizminin dopaminenerjik, serotoenerjik ve androjenik sistemleri ile bağlantılı olan saldırganlık direnci arasındaki ilişkiyi incelenmiştir. COMT geninin Val/Val genotipinin kontrol grubundan daha yüksek frekansta bulunması nedeniyle sporcularda rekabet, risk alma ve saldırganlık direncinin daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (Butovskaya ve Vasilyev, 2013).

51 Ironman sporcusu ile 56 kontrol bireyin COMT Val158Met polimorfizmini incelendiği bir çalışmada Ironman sporcularında Val158Met polimorfizmin yüksek oranda olduğu tespit ederek bu bireylerde yenilik arayışı özelliğinin daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Breda ve ark., 2015).

Abe ve ark. (2018) yüzücülerde dopaminenerjik nöral fonksiyon ve aynı gen polimorfizmini analiz etmiş, Val/ Val genotipi olanlara kıyasla Met alleleline sahip olan yüzücülerin rekabetçi performansının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Diğer bir çalışmada, 303 ragbi oyuncusu, 137 lise öğrencisi, 166 üst düzey amatör ve profesyonel atletlerde kişilik özelliği, depresyon geçmişi ile COMT genotipi arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve Val/ Val genotipinde olanlarda 'beklenti endişesi' özelliğinin daha yüksek olduğu sonucuna varılmışlardır (Mc Fie ve ark., 2018).

2.10 Vücut Kitle İndeksi

Antropometrik ölçüm, vücut ağırlığı ve boy ölçümleri sonucu ulaşılan vücut kitle indeksi (VKİ) Dünya Sağlık Örgütü tarafından kabul edilmiş bir ölçüm metodudur. VKİ'nin kolay ulaşılabilir olması, cinsiyet ayrımı gözetmeksizin tüm bireylere uygulanabilmesi, yaygın ve geçerli standart bir boy-ağırlık indeksi olarak kullanılmasını sağlamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün kabul ettiği, vücut kitle indeksi değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu bilgilere göre bireyler; zayıf, normal, kilolu, obez olarak sınıflandırılmıştır. Tabloda görüldüğü üzere obezlerde kendi aralarında farklı sınıflara bölünmüşlerdir. Çocuklarda, hamile kadınlarda ve kas kitlesi fazla olan sporcularda vücut kitle indeksleri doğru sonuç göstermemektedir.

Tablo 1: Vücut kitle indeksi değerleri ve sınıflandırılması

VKİ (kg/m ²)		
<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

2.11 Moleküler Teknikler

2.11.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), belirli DNA sekansını amplifiye eden bir tekniktir. Erlich, Mllis ve arkadaşları tarafından 1985 yılında geliştirilmiştir. DNA replikasyonunun taklit edilmesi olarak kısaca tanımlanır. DNA replikasyonunun tüp içerisinde hızlı bir şekilde arka arkaya tekrarlanmasıyla başlangıçtaki DNA miktarının milyon kat artırılması işlemidir. Polimeraz zincir reaksiyonu tekniği genelde üç aşamada gerçekleşmektedir; DNA Zincirinin Açılması (Denaturation), Primerlerin Açılan DNA Zincirlerine Yapışması (Annealing), Primer Uzaması (Primer Extesion) ve bu üç basamaktan oluşan işlem bir PCR devrini ifade etmektedir. DNA parçalarının üssel şekilde atması için, denatürasyon, primerlerin bağlanması ve primerlerin uzaması evreleri ardarda tekrarlanmaktadır.

2.11.2.Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR)

Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu DNA'nın çoğaltımını ve ürünlerini tek bir tüpte belirlemeyi mümkün kılan çok yakın bir tarihte uygulamaya başlanılan popüler bir yöntemdir (Gibson ve ark., 1996). Geleneksel PZR yöntemi ve gen analizi bu yöntemde birleştirilmiştir. PCR çoğaltımını görünür hale getirerek, monitorize edebilen floresan işaretli prob ve boyaların kullanıldığı, floresanın oluşan DNA ile doğru orantılı bir şekilde arttığı bir çoğaltma yöntemidir. Bu yöntemin farklı kaynaklarda farklı isimlendirilmeleri mevcuttur. Kinetik PCR, homojen PCR, kantitatif Real-time PCR farklı isimlendirilmeler mevcuttur (Bustin, 2000). DNA'nın kopya sayısının sayısal değerlere çevrilmesi ile mRNA'nın seviyesinin sayısal olarak belirlenmesi RT-PCR'in en sık kullanılan alanlarını meydana getirmektedir. Bunun yanında tek nokta mutasyonlarının belirlenmesi, SNP analizlerinin yapılması, patojen belirlenmesi, DNA hasarı tespiti, metilasyon ve kromozom bozukluklarının tespiti gibi çalışmalarda da kullanım alanları mevcuttur (Kubista ve ark., 2006). Gen ekspresyonunda verimli, hızlı, hassas olması RT-PCR'in tercih sebebidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereçler

3.1.1. Kullanılan Aletler

- Arçelik -20 °C Derin Dondurucu (Türkiye)
- Inolab WTW pH Metre (Almanya)
- Microfuge 16 Mikrosantrifüj, Beckman Coulter (ABD)
- Radway AS 220/C/2 Hassas Terazî (Polonya)
- SBH130 Su Banyosu, Block Heater (İngiltere)
- Stuart Vorteks (İngiltere)
- Thermo Scientific Smart 2 Pure 3 Distile Su Cihazı (ABD)
- Thermo Scientific Otomatik Mikropipetler, Eppendorf Research Plus (ABD)
- Tıp Kim San Mor Kapaklı EDTA'lı tüpler (Türkiye)
- Vestel Buzdolabı (Türkiye)
- Thermo Fisher QuantStudio 3 Real Time Cihazı (ABD)

3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- TaqMan Universal Master Mix I, with UNG (ABD)
- Double Distile Su (dH₂O)

3.1.3. Kullanılan Ticari Kitler

- Swap DNA İzolasyon Kiti: Thermofisher İnvitrogen (ABD)
- TaqMan SNP Genotyping Assays, Human, SM (ABD)

3.1.4. Kullanılan Primerler

Primerler, ana stok olarak oluşturulmuş ve distile su ile sulandırılarak -20 °C'de saklanmıştır. RT-PZR reaksiyonlarında olan primerler, elimizde bulunan stoklardan hazırlanan 10 pmol/μl konsantrasyonlarda kullanılmıştır. *COMT* rs4680 SNP dizisi Tablo1 deki gibidir.

Tablo 2: *COMT* protokolü için kullanılan primerler

Kullanılan Primerler	
Genomik DNA Bölgesi	DNA dizisi (5'→3')
<i>COMT</i> rs4680	CCAGCGGATGGTGGATTTCGCTGGC[A/G]TGAAGG ACAAGGTGTGCATGCCTGA

3.2. Yöntemler

3.2.1. Swab DNA İzolasyonu

Swab DNA izolasyonu Invitrogen (ABD) ile üretici firmanın protokolü doğrultusunda yapıldı.

Invitrogen 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 Lysis Buffer (BL) ile çözündürüldü.
4. 200 µl Binding Buffer ekleyip karıştırıldı.

3.2.3 Çalışma:

1. Örneği swabtan çubuk yardımıyla alınması ve bu işlemi 5-6 kez swabtan alıp ependorfa doldurup çıkartıldı.
2. 400 µl 1xPBS ile karıştırıldı.
3. 20 µl Protein Kinaz (PK) ve 400 µl BL 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 dakika bekletildi ve yeni ependorfa alındı.
9. 200 µl Elution Buffer ilave edip çevirdikten sonra DNA elde edilmiş oldu.

3.2.4. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PZR)

Comt rs4680 polimorfizminin RT-PZR yöntemi ile analizi için gerekli olan kimyasallar ve miktarları Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 3: COMT PZR Protokolü

Reaksiyon içeriği	Miktar (µl)
Steril su	4,2
Master Mix	5
Assays	0,3
Kalıp DNA	0,5
Toplam	10

Bu işlemler 0.5 ml’lik ependorf tüplerinde yapıldı ve tüpler, Real Time (RT) cihazına yerleştirilerek belirlenen program uygulandı. *COMT rs4680* bölgesi için RT-PCR programı:

95 °C’de 600 sn Hold

95 °C’de 15 sn... .. (2- Step Amplification)

60 °C’de 60 sn... .. (2- Step Amplification- Okuma)

Bu programda bulunan işlemlerin sıralamasına göre yapılmıştır. RT-PCR cihazında *COMT rs4680* sonuçlarının analizi yapıldı.

3.2.5. Çalışma Grubu

Araştırmamıza Sarıyer Belediyesi Kadın Voleybol takımı oyuncuları katılmıştır. Sporculara ait yaş, boy, kilo ve vücut kitle indeksi Tablo 3’te gösterilmiştir. Vücut kitle indeksine ağırlığın (kilogram cinsinden), boy uzunluğunun (metre cinsinden) karesine bölünmesiyle (kg/m^2) ulaşılır.

3.2.6. Bilgilendirilmiş Olur Formu

Çalışmamızda olgu grubuna dahil olan ve 18 yaşından büyük katılımcılarımıza araştırmamızın içeriğini kısaca özetleyen, araştırma sırasında uygulanacak işlemler hakkında bilgilendirici, araştırmaya yönelik sahip oldukları haklar ve sorumlulukları katılımcılara bildiren ‘‘Bilgilendirilmiş Gönül Olur Formları’’ kullanılmıştır

3.2.7. Etik Kurul Onayı

Araştırmamız, Üsküdar Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığının etik kurulu tarafından ‘‘(61351342-/2019-13)’’ sayılı yazı ile onaylanmıştır (EK-1).

3.2.8. Laboratuvar

Araştırmamız Üsküdar Üniversitesi Tıbbi Genetik ve Moleküler Tanı Laboratuvarında tamamlanmıştır.

4. BULGULAR

Tez çalışması kapsamında yürütülen çalışmada *COMT* rs4680 polimorfizmini belirlemek için, 18 yaş üstü 21 sağlıklı sporcunun her birinden alınan swab örnekleri üzerinde çalışılmıştır.

Araştırmamızda profesyonel voleybolculardan alınan swab örneklerine genomik DNA izolasyonu yapılmıştır. *COMT* rs4680 RT-PZR ile çoğaltılmıştır.

4.1.Fiziksel Değerlendirmeler

Tablo 4'te çalışmamıza katılan sporcularımızın yaş, boy, kilo oranları ve ortalamaları ile vücut kitle indeksleri bulunmaktadır.

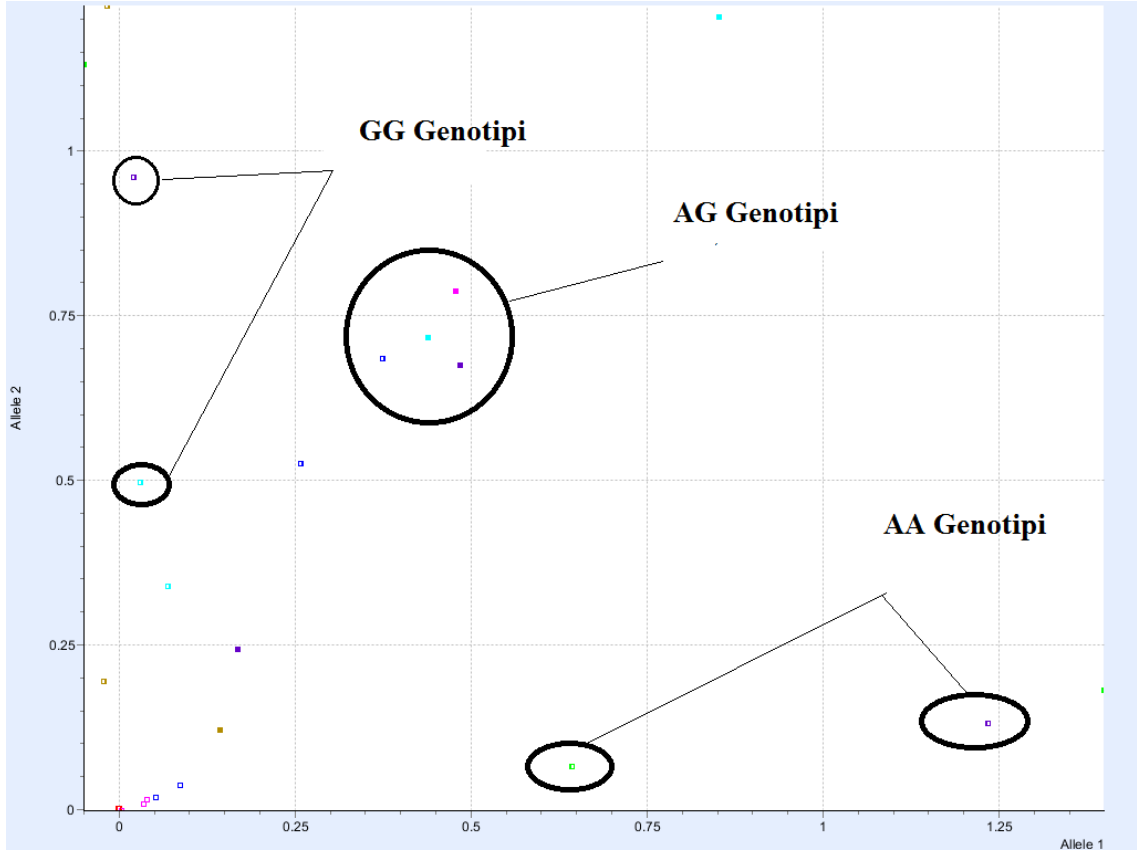
Tablo 4: Sporcuların yaş, boy, kilo ve vücut kitle indeksleri

Sporcular	Yaş	Boy	Kilo	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
Ortalama	24,23	181.28	80.66	

4.2. *COMT* rs4680 Polimorfizm Sonuçları

Çalışmamıza dahil edilen sporcuların *COMT* rs4680 polimorfizm allel genotip dağılımları Şekil 4’de gösterilmiştir.

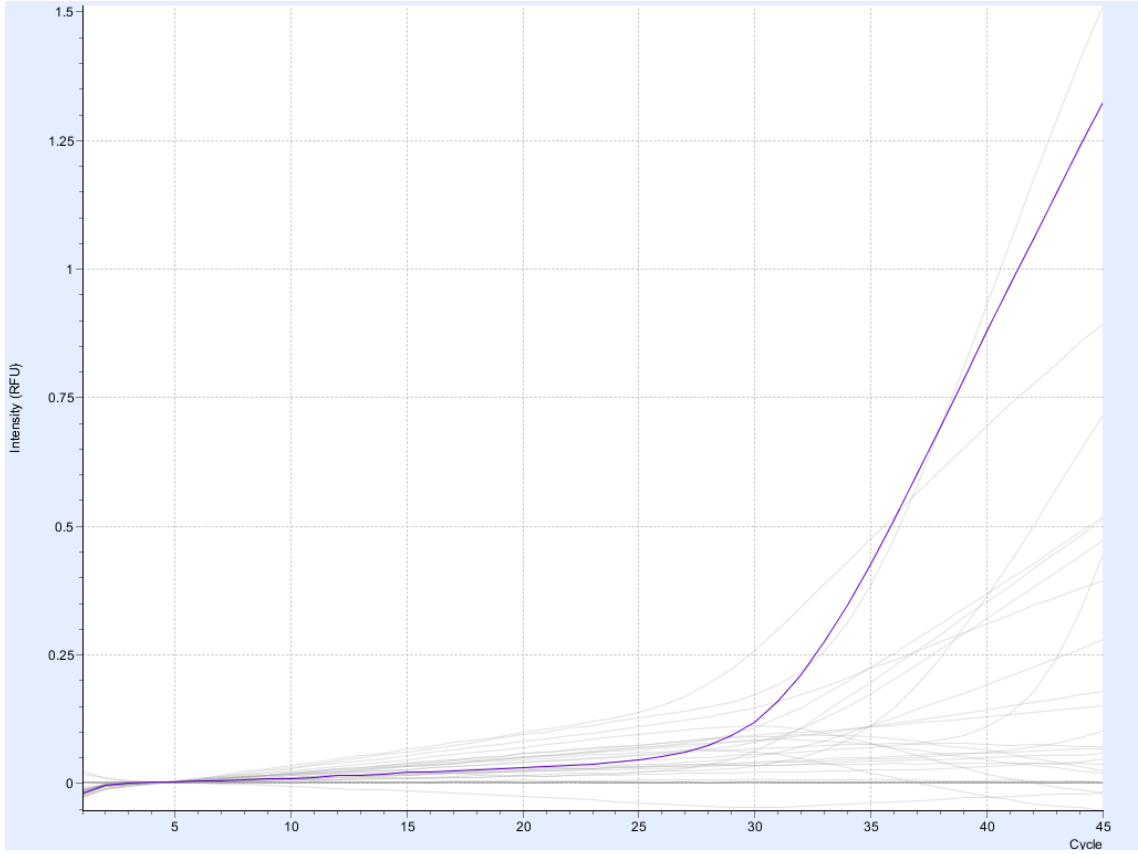
Şekil 4: Genotiplerin Gerçek Zamanlı Polimeraz Zinciri (RT-PZR) ile gösterilmesi.



4.3. *COMT* rs4680 Genotiplemesinin Belirlenmesi

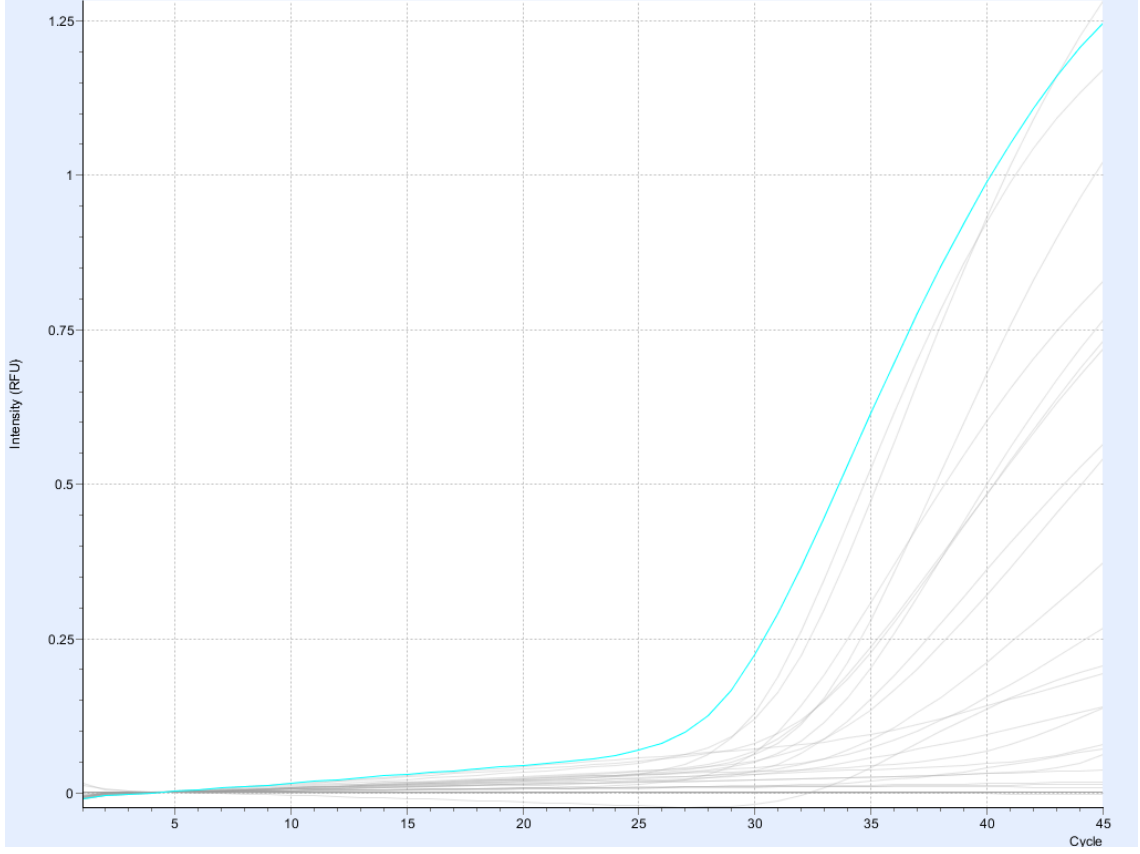
COMT rs4680 polimorfizminin G allelinin FAM (Fluorescein Amidite) ışması ile belirlenmesi şekil 8’de gösterilmektedir.

Şekil 5: “G” genotipinin FAM ışması ile belirlenmesi.



COMT rs4680 polimorfizminin A allelinin VIC (4,7,2'-trichloro-7'-phenyl-6 carboxyfluorescein) ışması ile belirlenmesi şekil 9'da gösterilmektedir.

Şekil 6: "A" allelinin VIC ışması ile belirlenmesi.



4.4. Genotip Dağılımları ve Allel Frekansları

Voleybolculardan sırasıyla 6'sı (%29) GG, 7'si (%33) GA ve 8 kişide ise (%38) AA genotipi saptanmıştır. (Tablo 4)

Voleybolcuların allel sayılarına bakıldığında G Alleli 19 (%45) ve A Alleli 23(%55) olarak saptanmıştır.

Tablo 5: Voleybolcuların analiz edilen genotip ve allel dağılımları.

	Genotip Dağılımları			Allel Frekansı	
Allel	GG	GA	AA	G	A
Voleybolcuların Sayısı	6	7	8	19	23
%	% 29	% 33	% 38	% 45	% 55

5.TARTIŞMA

Katekol-O-Metiltransferaz (COMT) geni 22 numaralı kromozomun 22q11.1-22q11.2 bölgesinde lokalizedir. COMT enzimi katekolaminler olarak bilinen dopamin, epinefrin, ve norepinefrin nörotransmitterlerin inaktivasyonunda rol alır. COMT geninde keşfedilen polimorfizmlerin COMT enzim aktivitesinde değişime yol açarak psikiyatrik hastalıklar ile ilişkisi olduğunu ortaya koyan bir çok araştırma bulunmaktadır. COMT geninde en çok çalışılan tek nükleotid polimorfizmi (SNP), aynı zamanda Val158Met olarak bilinen rs4680'dir. COMT enzim aktivitesini etkileyen polimorfizm, membrana bağlı formun (MB-COMT) 158., sitoplazmada çözülmüş formun (S-COMT) 108. Kodonunda bulunan guanin-adenin (G-A) nükleotid değişimi, aminoasit dizisinde bulunan Valin-Metionin (Val/Met) değişimine bağlı olarak üç genotip (AA, AG, GG) tanımlanmıştır. AA genotipi düşük enzim aktivitesi göstererek katekolamin metabolizması yavaşlamakta; GG ve AG genotipi ise hızlı enzim aktivasyonu göstererek katekolamin metabolizması hızlanmaktadır. Bu nedenle AA genotipinde bulunan bir bireyde, GG ve AG genotipine kıyasla daha çok katekolamin bulunmaktadır. Genotiplere bakıldığında katekolamin metabolizmasında ortaya çıkan bu değişikliklerin şizofreni, iki uçlu duygudurum bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, migren gibi hastalıkların; agresif ve anti sosyal davranışların ortaya çıkmasına neden olduğu yapılan çalışmalarla incelenmiştir.

1990 yılında başlayan İnsan Genom Projesi ile insan DNA dizisinin belirlenmesi bilim dünyasına ve araştırmacılara oldukça önemli bilgiler sağlanmıştır. İGP'nin 2003 yılında tamamlanmasıyla genlerin lokasyonları, fonksiyonları, yaklaşık olarak sayısı hakkındaki değerli bilgilere ulaşılmıştır. Projenin sonuçları sayesinde genler ve hastalıklar arasındaki ilişki araştırmacılar tarafından incelenmekte, genetik yapı ve mutasyon analizleri yapılabilmektedir. Sporcuların genetik yapılarını inceleyen bilim dalı spor genetiği olarak kabul edilmektedir. Genom projesinin çıktıları ile sportif performansa etkisi olan genetik faktörlerin belirlenmesi, anatomik ve fizyolojik sistemlerin aydınlatılmasını sağlamıştır.

Sportif performansa etki sağladığı bilinen genetik faktörlerin belirlenmesi sporcuların başarısını arttırması veya sporcuların genetik yapılarına uygun spor dalına

yönlendirilmesi amacı ile sporculara ve spor bilimcilerine önemli veriler sağlayacaktır. Bu açıdan spor genetiğine etki eden genlerin araştırılması giderek önem kazanmaktadır. Tezimizde *COMT rs4680* polimorfizmi sonucu oluşan farklılıkların profesyonel voleybol sporcularımız üzerindeki etkisini belirlemek istedik. Çalışmamıza katılan 21 sporcumuzdan aldığımız swab örneklerinin izolasyon işlemi sonucunda RT-PCR uygulanmış ve sonuçların görüntüsü sağlanmıştır. Sonuçlara göre; 21 voleybol sporcularımızdan 6'sı (%29) GG, 7'si (%33) GA ve 8 kişide ise (%38) AA genotipi saptanmıştır. Voleybolcularımızın allel sayılarına bakıldığında G Alleli 19 (%45) ve A Alleli 23(%55) olarak saptanmıştır.

Literatüre baktığımızda; Met158 homozigot allel taşıyıcılarının Val158 allel taşıyıcılarına göre daha yüksek yenilik arayışı gerektiren yamaç paraşütü, kayak, kaya tırmanışı, güç ve dayanıklılık sporlarında daha yüksek oranda olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (Ulucan ve ark., 2018). Bizim çalışmamızda da A alleli G allele göre daha yüksek bulunmuş, voleybol sporcularımızın yüksek yenilik arayışı özelliklerinin yüksek olduğu düşünülmektedir.

Rodi ve ark (2018) 76 tenisçi ve 57 yüzücü üzerinde *COMT Val158met* polimorfizminin motivasyon üzerindeki etkisini incelemişlerdir, sonuçlara göre Val/Met genotipi çıkmayıp Met genotip taşıyıcıları Val geneotip taşıyıcılarına kıyasla daha yüksek ego yönelimli motivasyon değerleri bildirmiştir. Dahası, tenisçilerde Met-Met genotipinin taşıyıcıları, yüzücülere Met-Met genotipinin taşıyıcılarına kıyasla daha yüksek iç motivasyon değerleri bulunmuştur. Bizim sonuçlarımıza göre de voleybol sporcuları için daha yüksek ego yönelimli ve yüksek motivasyonlu oldukları düşünülmektedir.

Breda ve ark., (2015) 51 Ironman atletleri ve 56 kontrol bireyi grubunda *COMT Val158Met* polimorfizmini yenilik üzerinde incelemiştir, sonuçlara göre Met158 homozigot allel taşıyıcılarında yenilik arama skorları diğer allelere göre yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre voleybol sporcularımızın yenilik arayışı özelliklerinin yüksek olduğu söylenebilir.

Butovskaya ve Vasilyev (2013)18-30 yaş aralığındaki, 16 judo milli sporcusu ile kontrol bireylerini karşılaştırmış, *COMT* polimorfizminin dopaminenerjik, serotoenerjik

ve androjenik sistemleri ile bağlantılı olan saldırganlık direnci arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. COMT geninin Val/Val genotipinin kontrol grubundan daha yüksek frekansta bulunması nedeniyle sporcularda rekabet, risk alma ve saldırganlık direncinin daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Bizim sonuçlarımıza Met/Met genotipi daha yüksek çıkmış, bu açıdan saldırganlık direncinin sporcularımızda Butovskaya ve Vasilyev'in çalışmalarına göre düşük olduğu yorumunu çıkarabiliriz.

Abe ve ark. (2018) yüzücülerde dopaminerjik nöral fonksiyon ve aynı gen polimorfizmini analiz etmiş, Val/ Val genotipi olanlara kıyasla Met alleleline sahip olan yüzücülerin rekabetçi performansının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bizim sonuçlarımıza baktığımızda Met alleli yüksek oranda bulunmuştur. Buna göre voleybol sporcularımızda rekabetçi performansın yüksek olduğu yorumunu yapabiliriz.

Mc Fie ve ark. (2018), 303 ragbi oyuncusu, 137 lise öğrencisi, 166 üst düzey amatör ve profesyonel atletlerde kişilik özelliği, depresyon geçmişi ile COMT genotipi arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve Val/ Val genotipinde olanlarda 'beklenti endişesi' özelliğinin daha yüksek olduğu sonucuna varılmışlardır. Bizim sonuçlarımıza göre beklenti endişesi özelliği ile ilgili bir sonuca varılmamıştır.

Calvert R. ve ark. (2001) İsviçre Milli takımındaki dokuz kros kayakçısının katılımıyla yaptıkları çalışmada, sporcuların katekolamin metabolizmasını incelemişlerdir. Dopamin ve norepinefrin konsantrasyonu yüksek olan sporcuların rekabetçi performansı yüksek bulunmuştur. Dopamin konsantrasyonunun yüksek bulunması metionin oranının yüksek olması anlamına da gelmektedir. Bu çalışmaya göre bizim sonuçlarımıza baktığımızda voleybol sporcularımız için rekabet performansı yüksektir diyebiliriz.

6.SONUÇ ve ÖNERİLER

Genetik faktörlerin spor ve sporcu üzerindeki etki mekanizmalarının araştırılması sporcuların atletik performansının düzenlenmesine önemli katkılarda bulunmaktadır. Sportif aktiviteye etki eden genlerin ve serotoenerjik, dopaminenerjik ve androjenik sistemlerin işleyişine bağlı olduğu düşünülen stres, duygusal kontrol, rekabet ve saldırganlık direnci gibi psikolojik faktörlere etki eden genlerin belirlenmesinin atletik performansının düzenlenmesinde önemli bir etkisi vardır. Bu kapsamda yapılan araştırmamızda sporcularımız *COMT rs4680* polimorfizmi açısından incelenmiştir. Ancak çalışmamızın yeterli olgunluğa erişmediği görülmektedir. Bu çalışmayı yaparken amacımız Türk sporcularda bu gen varyasyonlarının incelenmesi ve veri sayısının artırılmasıdır. Araştırmamıza katılan kişi sayısının az olması, psikolojik değerlendirme yöntemlerini kullanmamamız ve dopamin düzeylerini ölçmememiz çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır. Diğer açıdan atletik performansta *COMT rs4680* 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 düşünülmektedir.

7.KAYNAKLAR

- ABE D., DOI H., ASAI T., KIMURA M., WADA T., TAKAHASHI Y., SHINOHARA K. (2017). Association between COMT Val158Met polymorphism and competition results of competitive swimmers. *Journal of Sports Sciences*, 36(4), 1–5. <https://doi.org/10.1080/02640414.2017.1309058>
- AHMETOV D. (2013). The association of ACE, ACTN3 and. *J Physiol Sci*, 79-85.
- AHMETOV D., GAVRİLOV IV. Astratenkova, (2013): The association of ACE, ACTN3 and PPARA gene variants with strength phenotypes in middle school-age children. *J Physiol Sci*, 63, 79-85.
- ATASOY B., ÖZTÜRK KUTER F., Gençlik Ve Spor, B., Müdürlüğü, İ., Üniversitesi, U., Fakültesi, E., ... Bölümü, S. (2005). *Küreselleşme ve Spor*.
- BAYRAKTAR B., (2009). Sporda Performans, Etkili Faktörler, Değerlendirilmesi ve Artırılması. *Klinik Gelişim*, 16-24.
- BATTALOĞLU E., BAŞAK AN. (2000). Kompleks Hastalık Genetiği : Güncel Kavramlar ve Nörolojik Hastalıkların Tanısında Kullanılan Genomik Yöntemler. *Kişisel Gelişim*, 3, 128–133.
- BILDER RM., VOLAVKA J., CZOBOR P., MALHOTRA AK., KENNEDY JL., NI X., LIEBERMAN JA. (2002). Neurocognitive correlates of the COMT Val(158)Met polymorphism in chronic schizophrenia. *Biological psychiatry*, 52(7), 701–707.
- BIYIKLI T., ÇİFTÇİ İC., ULUCAN K., YAMAN B., TOPAL ES., AKSULU BK. (2015). Athletic Performance, Genetics and Gene Doping. *İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Dergisi*, 7(2), 58–62. <https://doi.org/10.5222/iksst.2015.058>
- BUSTIN SA. (2000). Absolute quantification of mRNA using real-time reverse transcription polymerase chain reaction assays. *Journal of molecular endocrinology*, 25(2), 169–193.
- BUTOVSKAYA PR., VASILİY A., VASILYEV MLB. (2013). Molecular-Genetic Polymorphisms of Dopamine, Serotonin and Androgenic Systems as Molecular Markers of Success in Judo Wrestling Sportsmen. *Journal of Bioanalysis & Biomedicine*, s3(01), 1–6. <https://doi.org/10.4172/1948-593X.S3-005>
- BROCKMAN R. (2017). Evolution, Shame, and Psychotherapy. *Psychodynamic Psychiatry*, 588–597.
- CRADDOCK N., OWEN MJ., O'DONOVAN MC. (2006). The catechol-O-methyl transferase (COMT) gene as a candidate for psychiatric phenotypes: Evidence and lessons. *Molecular Psychiatry*, 11(5), 446–458. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001808>

- EGAN MF., GOLDBERG TE., KOLACHANA BS., CALLICOTT JH., MAZZANTI CM., STRAUB RE., WEINBERGER DR. (2001). Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(12), 6917–6922. <https://doi.org/10.1073/pnas.111134598>
- EKEN B., AKPINAROĞLU C., ARSLAN K., SERCAN C., ULUCAN K. (2018). Effects of genes to psychological factors in sports. *The Journal of Neurobehavioral Sciences*, 1. <https://doi.org/10.5455/JNBS.1516796381>
- GAYGAY G., YU B., HAMBLY B., BOSTON T., HAHN A., CELERMAJER DS., ve TRENT RJ. (1998). Elite endurance athletes and the ACE I allele--the role of genes in athletic performance. *Human genetics*, 103(1), 48–50.
- GIBSON UE., HEID CA., WILLIAMS PM. (1996). A novel method for real time quantitative RT-PCR. *Genome research*, 6(10), 995–1001.
- GLATT SJ., FARAONE SV., ve TSUANG MT. (2003). Association Between a Functional Catechol O -Methyltransferase Gene Polymorphism and Schizophrenia: Meta-Analysis of Case-Control and Family-Based Studies. *American Journal of Psychiatry*, 160(3), 469–476. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.3.469>
- GROSSMAN MH., EMANUEL BS., ve BUDARF ML. (1992). Chromosomal mapping of the human catechol-O-methyltransferase gene to 22q11.1---q11.2. *Genomics*, 12(4), 822–825.
- HEN J., LIPSKA BK., HALİM N., MA QD., MATSUMOTO M., MELHEM S., WEINBERGER DR. (2004). Functional Analysis of Genetic Variation in Catechol-O-Methyltransferase (COMT): Effects on mRNA, Protein, and Enzyme Activity in Postmortem Human Brain. *The American Journal of Human Genetics*, 75(5), 807–821. <https://doi.org/10.1086/425589>
- HENNING FAST PM. (2012). *Neurobiological underpinnings of shame and guilt: a pilot fMRI study*. munich: ocial Cognitive and Affective Neuroscience.
- HONG J., SHU-LEONG H., TAO X., ve LAP-PING Y. (1998). Distribution of catechol-O-methyltransferase expression in human central nervous system. *Neuroreport*, 9(12), 2861–2864.
- KARAYIORGOU M., ALTEMUS M., GALKE BL., GOLDMAN D., MURPHY DL., OTT J., ve GOGOS JA. (1997). Genotype determining low catechol-O-methyltransferase activity as a risk factor for obsessive-compulsive disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(9), 4572–4575.
- KNÖPFLI B., CALVERT R., BAR-OR O., VILLIGER B., ve VON DUVILLARD SP. (2001). Competition performance and basal nocturnal catecholamine excretion in cross-country skiers. *Medicine and science in sports and exercise*, 33(7), 1228–1232. <https://doi.org/10.1097/00005768-200107000-00023>
- KUBISTA M., ANDRADE JM., BENGTTSSON M., FOROOTAN A., JONÁK J., LIND K., ZORIĆ N. (2006). The real-time polymerase chain reaction. *Molecular Aspects of Medicine*, 27(2–3), 95–125. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2005.12.007>

- KUNUGI H., VALLADA HP., SHAM PC., HODA F., ARRANZ MJ., LI T., COLLIER DA. (1997). Catechol-O-methyltransferase polymorphisms and schizophrenia: a transmission disequilibrium study in multiply affected families. *Psychiatric genetics*, 7(3), 97–101.
- LACHMAN HM., MORROW B., SHPRINTZEN R., VEIT S., PARSIA SS., FAEDDA G., PAPOLOS DF. (1996). Association of codon 108/158 catechol-O-methyltransferase gene polymorphism with the psychiatric manifestations of velo-cardio-facial syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 67(5), 468–472. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19960920\)67:5<468::AID-AJMG5>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19960920)67:5<468::AID-AJMG5>3.0.CO;2-G)
- LOPEZ-LEON S., TUVBLAD C., ve FORERO D. A. (2016). Sports genetics: the PPARA gene and athletes' high ability in endurance sports. A systematic review and meta-analysis. *Biology of sport*, 33(1), 3–6. <https://doi.org/10.5604/20831862.1180170>
- MATSUMOTO M., WEICKERT CS., AKIL M., LIPSKA B. K., HYDE TM., HERMAN MM., WEINBERGER DR. (2003). Catechol O-methyltransferase mRNA expression in human and rat brain: evidence for a role in cortical neuronal function. *Neuroscience*, 116(1), 127–137.
- MC FIE S., ABRAHAMS S., PATRICIOS J., SUTER J., POSTHUMUS M., SEPTEMBER AV. (2018). The association between *COMT* rs4680 and 5-HTTLPR genotypes and concussion history in South African rugby union players. *Journal of Sports Sciences*, 36(8), 920–933. <https://doi.org/10.1080/02640414.2017.1346274>
- MYERSON S., HEMINGWAY, H., BUDGET R., MARTIN, J., HUMPHRIES, S., MONTGOMERY H. (1999). Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance. *Journal of Applied Physiology*, 87(4), 1313–1316. <https://doi.org/10.1152/jappl.1999.87.4.1313>
- NEWMYER ST. (2012). Some Ancient and Modern Views on the Expression of Shame in Animals. *Journal of Animal Ethics*, 87-97.
- NIEHAUS DJ., KINNEAR CJ., CORFIELD VA., DU TOIT PL., VAN KRADENBURG J., MOOLMAN-SMOOK JC., STEIN DJ. (2001). Association between a catechol-o-methyltransferase polymorphism and obsessive-compulsive disorder in the Afrikaner population. *Journal of affective disorders*, 65(1), 61–65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11426511>
- POOLEY EC., FINEBERG N., HARRISON PJ. (2007). The met158 allele of catechol-O-methyltransferase (COMT) is associated with obsessive-compulsive disorder in men: case-control study and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 12(6), 556–561. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001951>
- PORTNOVA GV, SYSOEVA OV, MALIUCHENKO NV, TIMOFEEVA MA., KULIKOVA MA., TONEVITSKIĀ AG., IVANITSKIĀ AM. (y.y.). Genetic basis of time perception in athletes. *Zhurnal vysshei nervnoi deiatelnosti imeni I P Pavlova*, 57(4), 450–460.

- ROTHE C., KOSZYCKI D., BRADWEJN J., KING N., DELUCA V., THARMALINGAM S., KENNEDY, JL. (2006). Association of the Val158Met catechol O-methyltransferase genetic polymorphism with panic disorder. *Neuropsychopharmacology*, 31(10), 2237–2242. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301048>
- RUTHERFORD K., LE TRONG I., STENKAMP, RE., PARSON WW. (2008). Crystal Structures of Human 108V and 108M Catechol O-Methyltransferase. *Journal of Molecular Biology*, 380(1), 120–130. <https://doi.org/10.1016/J.JMB.2008.04.040>
- SANTOS CGM., PIMENTEL-COELHO PM., BUDOWLE B., DE MOURA-NETO RS., DORNELAS-RIBEIRO M., POMPEU FAMS., SILVA R. (2016). The heritable path of human physical performance: From single polymorphisms to the “next generation”. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 26(6), 600–612. <https://doi.org/10.1111/sms.12503>
- SOLÍS-ORTÍZ S., PÉREZ-LUQUE E., MORADO-CRESPO L., GUTIÉRREZ-MUÑOZ M. (2010). Executive functions and selective attention are favored in middle-aged healthy women carriers of the Val/Val genotype of the catechol-o-methyltransferase gene: a behavioral genetic study. *Behavioral and Brain Functions*, 6(1), 67. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-6-67>
- SÖZERİ G., KARADAĞ D. F., ERDAL E., HERKEN, H. (2016). Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Katekol-O-Metiltransferaz Geni Val158Met Polimorfizminin Şizofreni Hastalarındaki Bilişsel İşlevlere Etkileri Araştırmalar / Original Papers Katekol-O-Metiltransferaz Geni Val158Met Polimorfizminin Şizo, 7833.
- SUNAY H., SARACALOĞLU AS. (y.y.). Türk Sporcusunun Spordan Beklentileri İle Spora Yönelten Unsurlar <http://dergipark.gov.tr/download/article-file/604521>
- TENHUNEN J., SALMİNEN M., LUNDSTRÖM K., KIVILUOTO T., SAVOLAİNEN R., ULMANEN I. (1994). Genomic organization of the human catechol O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters. *European journal of biochemistry*, 223(3), 1049–1059. Tarihinde adresinden erişildi <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8055944>
- TUNBRIDGE EM., BANNERMAN DM., SHARP, T., HARRİSON, PJ. (2004). Catechol-O-Methyltransferase Inhibition Improves Set-Shifting Performance and Elevates Stimulated Dopamine Release in the Rat Prefrontal Cortex. *Journal of Neuroscience*, 24(23), 5331–5335. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1124-04.2004>
- VAN BREDA K., COLLİNS M., STEİN DJ., RAUCH L. (2015). The COMT val158met polymorphism in ultra-endurance athletes. *Physiology & Behavior*, 151, 279–283. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.07.039>
- WEİNBERGER, DR., EGAN MF., BERTOLİNO A., CALLİCOTT JH., MATTAY V. S., LİPSKA BK., GOLDBERG TE. (2001). Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biological psychiatry*, 50(11), 825–844. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11743939>

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Seçil TUNALI

Doğum Yeri ve Tarihi: Gaziantep/ 25.11.1994

Yabancı Dili: İngilizce

İletişim (Telefon/e-posta) : secil-tunali@hotmail.com
0530 025 97 27

Eğitim Durumu(Kurum ve Yıl)

Lisans: İstanbul Bilim Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Psikoloji (2013- 2017)

Yüksek Lisans: Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Nörobilim (2017-2019)