



T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DOPAMİN D2 RESEPTÖR TAQ A1 ALLELİNİN UZUN VE KISA
MESAFE KOŞUCULAR ÜZERİNE ETKİSİ**

Öznur Özge ÖZCAN

**Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Mesut Karahan**

İSTANBUL – 2017

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DOPAMİN D2 RESEPTÖR TAQ A1 ALLELİNİN UZUN VE KISA
MESAFE KOŞUCULAR ÜZERİNE ETKİSİ**

Öznur Özge ÖZCAN

**Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Mesut Karahan**

İSTANBUL – 2017

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Anabilim Dalı : Nörobilim
Program : Nörobilim
Öğrenci No : 164202008
Öğrenci Adı Soyadı : Öznur Özge ÖZCAN

Dopamin D2 Reseptör Taq A1 Allelinin Uzun ve Kısa Mesafe Koşucular Üzerine Etkisi isimli çalışma aşağıdaki jüri tarafından 19.12.2017 tarihinde yapılan sınavda Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir.

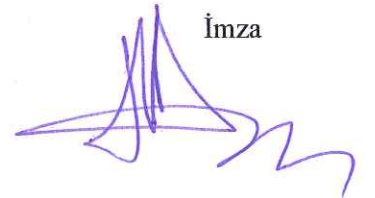
Jüri Başkanı : Doç. Dr. Korkut ULUCAN
(Marmara Üniversitesi)

İmza


Danışman : Yrd. Doç. Dr. Mesut KARAHAN
(Üsküdar Üniversitesi)

İmza


Üye : Yrd. 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.

Prof.Dr.Nilgün SARP
Enstitü Müdürü

ÖZET

Beyindeki dopamin sisteminin gerek yapılan hayvan deneylerinde gerekse bireylerde ödül sistemi ve haz alma duyusuyla ilgili olduğu günümüze kadar yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Dopamine ait beş reseptör bulunmaktadır. Bu reseptörlerden birisi olan Dopamin D2 reseptörü rs1800497 Allel dağılımları bağımlılıklar üzerinde rol oynamaktadır. Özellikle sigara, alkol ve uyuşturucu kullanımındaki rolü çalışmalarla belirtilmiştir. Ayrıca dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, şizofreni gibi psikiyatrik bozukluklar üzerinde de rolü bulunmaktadır. Sporcular üzerinde yapılan çalışmalara ek olarak egzersizin dopamin nörotransmitter mekanizması üzerinde oldukça olumlu etkileri bulunmaktadır. Özellikle Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklarla ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı ise bağımlılıkla ilişkisi olduğu düşünülen Dopamin D2 reseptörü rs1800497 Allel dağılımlarının Türk sporcularında incelenmesidir.

Çalışmamıza 10 tanesi uzun diğer 10 tanesi ise kısa mesafe koşucusu olarak toplam 20 atlet katılmıştır. Bu çalışma Üsküdar Üniversitesi girişimsel olmayan etik kurul tarafından onanmış ve [(B.08.6.YÖK.2.ÜS.0.05.0.06/2016/98) ve (B.08.6.YÖK.2.ÜS.0.05.0.06/2017/288)] Helsinki-II deklarasyonuna uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Sporculardan toplayıcı swap 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 kullanılmıştır.

Araştırmamızın sonuçlarına göre sporcularda AA, AG ve GG Genotip dağılımları sırasıyla 0 (%0), 3 (%15) ve 17 (%85) olarak bulunmuştur. Allel frekans dağılımlarında ise, A Alleli 3 (%7.5) ve G Alleli 37 (%92.5) olarak saptanmıştır. Bağımlılıkla ilişkili olan AA Genotipli birey ise bulunmamıştır. Bağımlılıkla ilişkili olan AA Genotipinin ve allelinin oranının düşüklüğü Dopamin D2 reseptörü rs1800497 polimorfizminin spor yapanlarda düşük olduğu dikkatleri çekmektedir. Tek bir gen üzerinden spor ve bağımlılık ilişkisi kurmak elbette zor olmakla beraber, çalışma grubundan elde ettiğimiz sonuçlara göre Dopamin D2 reseptörü rs1800497 polimorfizminin bağımlılıkla ilgili önemli bir genetik belirteç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Dopamin D2 reseptörü, Polimeraz Zincir Reaksiyonu yöntemi, Spor, Bağımlılık, Egzersiz

The effect of Dopamine D2 receptor Taq A1 Allele on Sprinter and Endurance Athlete

ABSTRACT

Many animal experiments and other studies show that dopamine system has been related with the brain reward system until today. There are five receptors belong to dopamine and one of the receptor is Dopamine D2 receptor rs1800497 which plays a role on addiction such as smoking, alcohol and drug using. Also it plays a role on psychiatric disorders like attention deficit hyperactivity disorder and schizophrenia. Studies on athletes illustrates that exercise contributes many positive effects on dopamine neurotransmitters mechanism. Especially, there are many studies about neurodegenerative disorders as a Parkinson Disease. Our study's goal is analyzing the Dopamine D2 receptor rs1800497 Allele numbers on Turkish Athletes.

Twenty athletes in total participated in our research. Ten of those athletes are sprinter and ten of them are endurance athletes. Our research was consented by Üsküdar University non-invasive ethics committee and [(B.08.6.YÖK.2.ÜS.0.05.0.06/2016/98) and (B.08.6.YÖK.2.ÜS.0.05.0.06/2017/288)] it is suitable with Helsinki-II declaration. DNA samples were collected by DNA collector swap from athletes and Invitrogen kit was used for DNA isolation. Genotyping process was completed with real-time polymerase chain reaction method. In terms of genotyping kit, TaqMan SNP Genotyping and TaqMan Universal Master were used in this research of methodology section.

According to our results, athlete's Genotyping distribution of AA, AG and GG were found to be 0 (%0), 3 (%15) ve 17 (%85) separately. In terms of Allele frequency, it was detected that the Allele A was 3 (%7.5) and the Allele G was 37 (%92.5). The genotype of AA, which is related with addiction was not found. The AA Genotype and its rate of Alleles low result shows us that Dopamine D2 receptor rs1800497 polymorphism is low in sportmen. By just looking at one gene may be hard to make relation between sport and addiction, according to our results that we acquired from our participants, the Dopamine D2 receptor rs1800497 polymorphism is an important genetic marker about addiction.

Keywords: Dopamine D2 receptor, Polymerase Chain Reaction Method, Sport, Addiction, Exercise

TEŞEKKÜR

Üsküdar Üniversitesinde, laboratuvarlarda yaptığımız araştırmalara olanak sağlayan ve bu ortamı bize sunan, her zaman bilimin arkasında olduğu gibi bizim de arkamızda olan Rektörümüz Sayın Prof. Dr. Nevzat TARHAN'a

Bilim insanlarımızdan biri ve beni tez öğrencisi olarak kabul eden, manevi desteklerini esirgemeyip tezimi kendisi ile yapma fırsatı vererek beni onurlandıran Üsküdar Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi Biyomühendislik Bölümü danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Mesut KARAHAN'a

Bu tezin yürütülmesi sırasında her daim genetik bilgisi ile bana destek verip takip eden, araştırmamın sonuçlarını yorumlayan ve bana öğrenme fırsatı veren, ismi spor genetiği ile birlikte anılan, her zaman bilgisi ile bana yardımlarını esirgemeyen, yoğun çalışmalarının arasında dahi beni sabırla dinleyen, destek olan, sorumlu araştırmacı hocam Sayın Doç. Dr. Korkut ULUCAN'a

Tezimin başından ve 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, Sezgin KAPICI ve Hamza KULAKSIZ'a

Tezimin yazımında bana yardımcı olan, Nörobilim Uzmanı değerli meslektaşım Sayın Tayfun GÖZLER'e

Deney Hayvanları Laboratuvarında görevli hayvan bakım uzmanımız Sayın Emre KARACA'ya

Bana her daim inanan ve her türlü desteği sağlayan, beni yarı yolda bırakmayan, her zaman kendilerine dua ettiğim, uzun ömürler dilediğim, onlara olan borçlarımı hiçbir zaman ödeyemeceğim canım aileme;

Bir kere değil, bin kere dahi teşekkür etsem azdır.

Öznur Özge ÖZCAN

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.

19.12.2017

Öznur Özge ÖZCAN

İmza

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR	iii
BEYAN FORMU	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Tarihçe	2
2.2 Dopamin Reseptör Yolakları	2
2.3. Dopamin ve Dopamin Reseptörlerinin Tanımı	4
2.4. Allel ve Genotip.....	5
2.5. DRD2 Taq A1 Alleli.....	7
2.6. DRD2 Taq A1 Allelinin Bağımlılıkla İlişkisi.....	8
2.7. Dopamin ile Egzersiz Arasındaki İlişkisi.....	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM	10
3.1. Gereçler	10
3.1.1. Kullanılan aletler.....	10
3.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler	10
3.1.3. Kullanılan ticari kitler	10
3.1.4. Kullanılan primerler	10
3.2. Yöntemler	11
3.2.1. Swap DNA izolasyonu.....	11

3.2.2. Ön hazırlık.....	11
3.2.3. Çalışma	11
3.2.4. Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR)	12
3.2.5. Çalışma grubu	13
3.2.6. Bilgilendirilmiş olur formu	13
3.2.7. Etik kurul onayı	13
3.2.8. Laboratuvar	13
4. BULGULAR.....	14
4.1. DRD2 Taq A1 Allelinin RT-PZR Bulguları	14
4.2. DRD2 Taq A1 Genotiplemesinin Belirlenmesi.....	15
4.3. Genotip Dağılımları ve Allel Frekansları	16
4.4. İstatiksel Analizler.....	16
5. TARTIŞMA.....	17
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	20
7. KAYNAKLAR	21
ETİK KURUL KARARI.....	31

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Beyinde Ödül Sistemi, Dopamin ve Madde Kullanımı İlişkili Yolaklar.....	3
Şekil 2: Dopamin Reseptörlerinin Gruplanarak Gösterimi.....	4
Şekil 3: D2 Reseptörünün Prefrontal Korteksteki Gösterimi.....	5
Şekil 4: İnsanlarda D2 Dopamin Reseptör Genleri.....	8
Şekil 5: Genotiplerin RT-PZR ile Gösterilmesi.....	14
Şekil 6: “G” Allelinin FAM Boyası ile Belirlenmesi.....	15
Şekil 7: “A” Allelinin VIC Boyası ile Belirlenmesi.....	15



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: DRD2 Protokol İçin Kullanılan Primerler.....	11
Tablo 2: DRD2 Taq A1 Alleli İçin Kullanılan Kimyasallar.....	12
Tablo 3: Atletlerden Analiz Edilen Genotip ve Allel Dağılımları.....	16



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AE	: Elution Buffer
BGOF	: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu
BL	: Binding Buffer
BW	: Wash Buffer-1
CNS	: Central Nervous System
DA	: Dopamin
DEHB	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
dH₂O	: Distile Su
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DRD₂	: Dopamin D ₂ Reseptörü
FAM	: Fluorescein Amidite
PBS	: Phosphate buffered saline
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PH	: Parkinson Hastalığı
PK	: Protein Kinaz
RT-PZR	: Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SN	: Substantia Nigra
SNP	: Single Nucleotides Polymorphism
SPECT	: Single Photon Emission Computed Tomography
STN	: Subtalamik çekirdek
TW	: Wash Buffer-2
VIC	: 4,7,2'-trichloro-7'-phenyl-6-carboxyfluorescein
VTA	: Ventral Tegmental Alan

1.GİRİŞ

Dopamin (DA), beynimizde salınan en önemli nörotransmitterdir. Beyin işlevinin regülasyonunda çok önemli bir işleve sahiptir (Montague ve ark., 2004). İnsanda DA'nın normalden daha da düşük seviyede olması çeşitli nörodejeneratif rahatsızlıklara ayrıca Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite bozukluğuna (DEHB) yol açar (Krause, 2008). Normalden daha yüksek seviyede olduğunda ise anormal çalışan beyin fonksiyonları sebebiyle diğer başka bozukluklara sebep olur (Ndamanisha ve Guo, 2009).

Dopaminin beş reseptöründen biri olan Dopamin D2 Reseptör geninin (DRD2) Taq A1 Alleli (rs1800497 polimorfizmi) üzerinde DEHB, dürtüsel bozukluk ve özellikle madde bağımlılığı (alkol, sigara ve uyuşturucu gibi) gibi durumlarda çok fazla çalışma yapılmıştır. Madde bağımlılığı en fazla görülen sorunlardan birisi olup (Potenza, 2013), 21.6 milyon gibi bir çoğunluktan sayıca fazla insan bu sorunu yaşamaktadır (Substance Abuse and Mental Services Administration, 2013). Bireylerin günlük hayatında spor yapmaları, fiziksel aktivitenin bir sonucu olan sağlıklı olmakla ilgilidir ve sağlıklılar, düzenli fiziksel aktivitenin bireyi depresyon gibi bir çok psikiyatrik hastalıktan ve madde kullanımından koruduğunu belirtmiştir (Lisha ve Sussman, 2010; Pichard ve ark., 2009). Bununla birlikte fiziksel aktivitenin, gençlerin karşılaşabileceği fiziksel ve zihinsel sağlık sorunlarının çoğunu önemli ölçüde azalttığı ve yenilik arayışından kaçınarak madde bağımlılığından uzaklaştıkları tespit edilmiştir (Dunton ve ark., 2011). Diğer yandan fiziksel aktivite ile madde bağımlılığının dolaylı yoldan bağlantısı olsa bile direk olarak kesin bir ilişkiden söz edilemez (Korhonen ve ark., 2009; Peck ve ark., 2008).

Tezimizin amacı, araştırmamıza dahil olan uzun ve kısa mesafe atletlerde bağımlılıkla ilişkili olduğu düşünülen DRD2 Taq A1 Allelinin dağılımını analiz edip gelecek araştırmalara bir katkı sağlamaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Tarihçe:

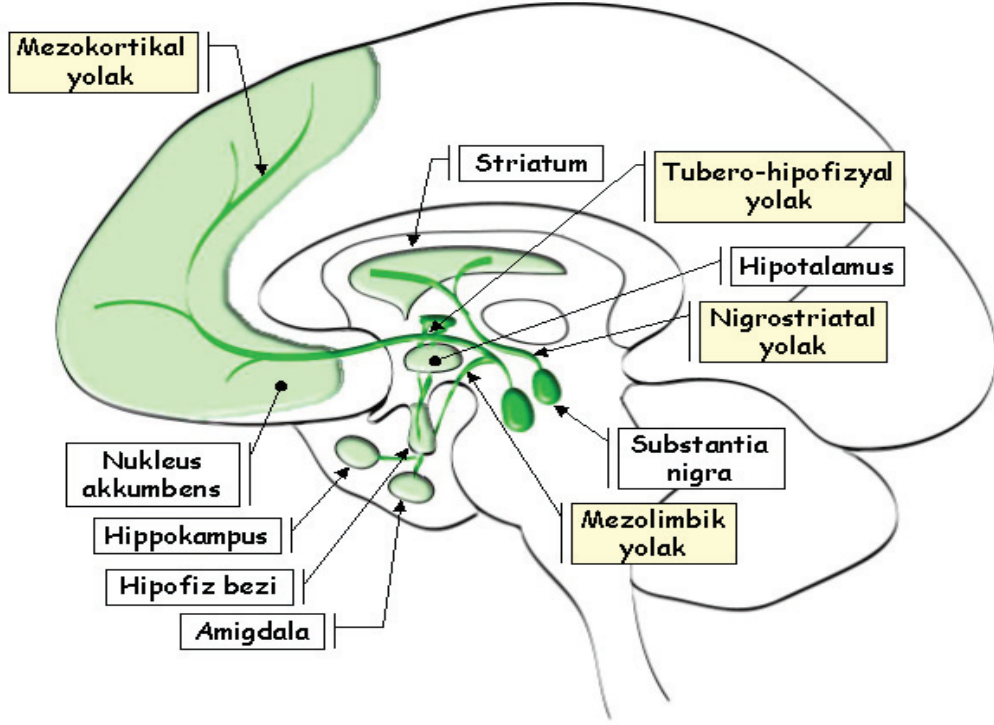
DA, ilk kez 1910 yılında George Barger tarafından 3,4-dihydroxyphenylethylamine olarak sentezlenmiştir. İlk olarak memeli dokularında üriner olarak gözlemlenmiş olup kalp ve adrenal medullada tespit edilmiştir (Goodal, 1951; Holtz ve ark., 1947). Memeli beyinde 1950'li yılların sonlarına doğru DA keşfedildikten sonra bir nörotransmitter olarak tanımlanmıştır (Hornykiewicz, 1958). 1951 yılında da Sir Henry tarafından kimyasal olarak kısaltılarak Dopamin olarak isimlendirilmiştir (Hornykiewicz ve Woodruff, 1986).

Monoamin grubunda bulunan DA beyin santral kısmında motivasyon, motor kontrol ve ödül merkeziyle ilişkilendirilmektedir (Foley ve Fleshner, 2008). DA beyin farklı bölgelerindeki salınımıyla özel bir işleve sahip olmuştur. Bu sebeple şizofreni gibi birçok psikiyatrik ve Parkinson Hastalığı (PH) gibi rahatsızlıklar dopaminle ilişkilendirilmiş ve ilaç tedavisinin de mümkün olabildiği görülmüştür (Strange, 1992). Beyindeki DA aktivitesini restore etmesi amacıyla L-DOPA bulunmuştur (Carlsson ve ark., 1958; Everett, 1970). PH patogenezinde beyinde Corpus Striatumda DA aktivitesinin azlığı ile ilişkilendirildiği gösterilmiştir (Bertler ve Rosengren, 1959; Carlsson ve ark., 1958). Bu sebeple DA eksikliğinin bir sonucu olan PH için L-DOPA kullanımı birçok nörolog tarafından tavsiye edilmeye başlanmıştır (Barbeau, 1969). Buna ilaveten DA'nın, DEHB ve madde bağımlılığı ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (Neve ve ark., 2004; Pivonello ve ark., 2017).

2.2. Dopamin Reseptör Yolakları:

Beyinde DA keşfedildiği ilk zamanlarda beyindeki işlevsel yeri tam olarak bilinmiyordu ancak daha sonra deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda uygulanan Falck-Hillarp metoduyla beyin dilimlere ayrılmış ve monoaminlerin görselleştirilmesiyle birlikte Substantia Nigra (SN) ve Striatum'un nöronal gövdelerinde DA lokalize edilmiştir (Dahlström ve Fuxe, 1964). Bu bölgeler Ventral Tegmental Alan (VTA), SN ve arkuat çekirdeğinden dal alan medial hipotalamustur. DA' yı diğer beyin bölgelerine taşıyan nigrostriatal, mezolimbik, mezokortikal ve tuberoinfundibular olarak keşfedilmiş dört adet DA yolağı bulunmaktadır (Uzbay, 2006) (Şekil 1). Beşincisi olan talamik yolak ise işlevsel olarak araştırmaları hala devam etmektedir (Stahl, 2013).

Şekil 1: Beyinde ödül sistemi, dopamin ve madde kullanımı ile ilişkili yollar



(Uzby, 2006).

Beynin diğer bölgelerine dopamin taşıyan yolların işlevleri aşağıda tanımlanmaktadır:

a) Nigrostriatal yolak: SN'den striatumun dorsal alanına kadar uzanır. Kompleks hareketlerin kognitif olarak algılanmasıyla olan birleşimi, duyu-motor koordinasyonu ve hareketin başlatılması buradaki DA nörotransmitteri ile ilişkilidir.

b) Mezolimbik yolak: İçerisine amigdalayı, hipokampus ve orbitofrontal korteksi dahil ederek VTA'dan striatumun ventraline kadar uzanır. Limbik sistemi dahil ettiği için duygusal, bilişsel ve sensorimotor işlevleri vardır ve sonucunda da hoş duygular, ödül ile ilişkilidir.

c) Mezokortikal yolak: VTA'dan anterior Singulat, dorsal striatum, prefrontal korteks, talamusu içine alarak pariyetal ve temporal alanlarına uzanır. Bellek gibi işlevlerde rol oynar.

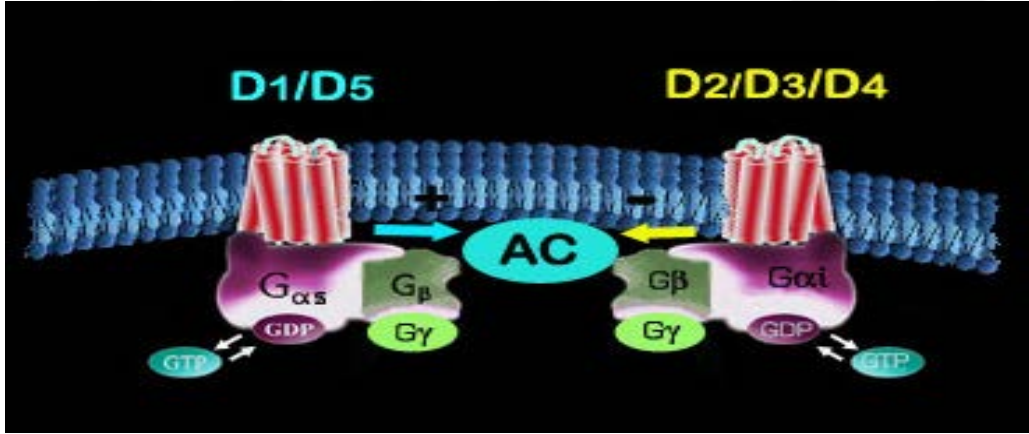
d) Tuberoinfundibular yolak: Mediobazal hipotalamustan hipofize kadar uzanır. Prolaktin seviyesini düzenleyici primer etki ve diğer hormonal işlevleri de vardır (Beaulieu ve ark., 2011; Meisenzahl ve ark., 2007).

Bu yolların işlevsel bozukluklarında şizofreni, DEHB, dürtü kontrol bozuklukları, madde bağımlılığı, Huntington ve Alzheimer gibi rahatsızlıkların meydana geldiği bilinmektedir (Moore ve ark., 1999; Volkow ve ark., 2009). Hafıza konsolidasyonunun modülasyonunda temporalde işlevsel yetersizlik ayrıca bu hastalıklara ek olarak bellek yetersizliğine yol açmaktadır (Costa ve Carmelo, 2012).

2.3. Dopamin ve Dopamin Reseptörlerinin Tanımı:

DA yolları boyunca taşınmasıyla diğer bölgelere taşınmasını sağlayan alıcı görevde olan reseptörler bulunmaktadır. DA'yı taşıyan reseptörler DA reseptörleri olarak isimlendirilmiştir. Bu DA reseptörleri fizyolojik, farmakolojik ve biyokimyasal olarak birçok kritere göre karakterize edilmektedir (Kebabian ve Calne, 1979). G proteinine bağlı DA reseptörleri aynı zamanda katekolaminerjik nörotransmitterlerin tüm fizyolojik işlevlerine aracılık etmektedirler. Bu reseptörler D1, D2, D3, D4 ve D5 olmak üzere beş tanedir (Beaulieu ve Gainetdinov, 2011). DA reseptörleri D1 ve D5 kendi arasında D2, D3, D4 kendi aralarında gruplanarak karşımıza çıkmaktadır (Şekil 2) ve kendi aralarında gruplanmalarının farklı biyokimyasal ve farmakolojik etkileri bulunmaktadır (Sedvall ve Farde, 1995)

Şekil 2: Dopamin reseptörlerinin gruplanarak gösterimi

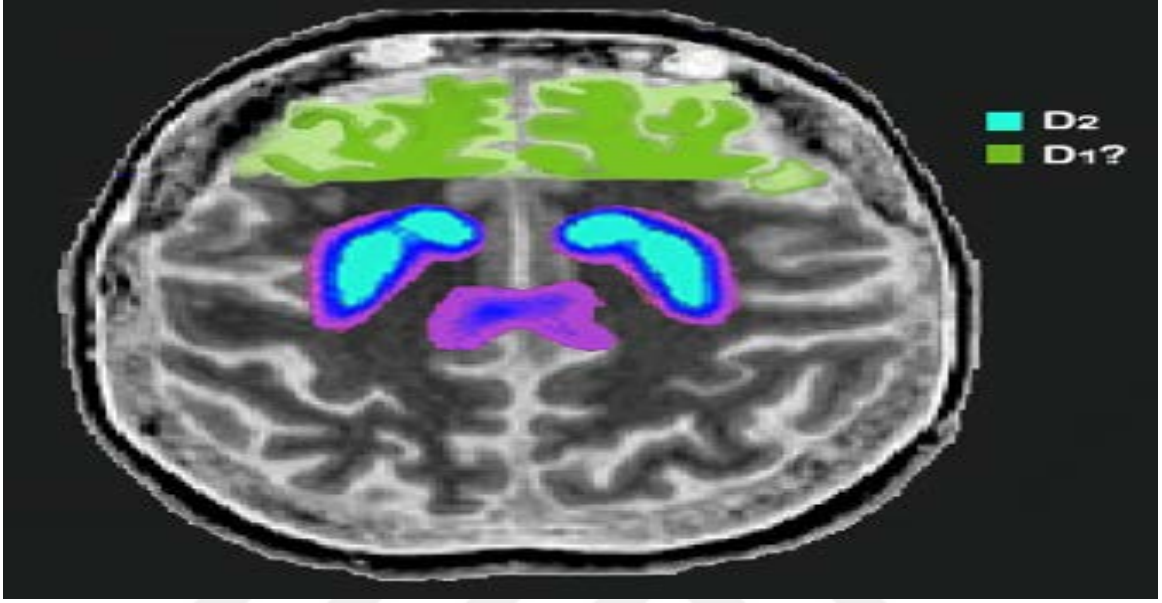


(Sedvall ve Farde, 1995)

Dopamin reseptörleri beyin lokalizasyonu yönüyle de farklı dağılımlar göstermektedir (Meador-Woodruff ve ark., 1996). D1 reseptörü striatumda oldukça fazla bulunurken, D5 reseptörü hipokampus ve entorhinal kortekste bulunmaktadır. D2 reseptörü yine striatumda gözlenirken makul miktarlarda hipokampus, amigdala ve talamusta bulunmaktadır. D2 reseptörünün prefrontal kortekste düşük seviyede olduğu bilinmektedir (Şekil 3). D3 reseptörü yine diğer reseptörler gibi striatumda bulunurken

oldukça fazla miktarda ventral striatumda bulunmaktadır. D4 reseptörü ise prefrontal korteks, hipokampüste bulunurken diğerlerinden striatumda bulunmamasıyla ayrılmaktadır (Lahti ve ark., 1998).

Şekil 3: D2 reseptörünün prefrontal korteksteeki gösterimi



(Lahti ve ark., 1998)

2.4. Allel ve Genotip:

Sıralama teknolojisinin gelişmesiyle birlikte Deoksiribonükleik Asit (DNA) dizilim ile ilgili daha fazla bilgi edinebilme şansını elde ettik. Bu bize istatistiksel metotlarla DNA dizilimi hakkında bilgi elde ederek genomu sekanslama imkanı sağladı (Medvedev ve ark., 2009). Özellikle genom üzerinde dağılmış birçok polimorfizmler karmaşık özellikte oldukları için insanoğlu için poligenik bir temel oluşturmaktadır. Alleller hastalıklara göre incelendiğinde yaygın-nadir olup olmadığı, az-çok lokusun yer alıp almadığı, küçük yada büyük etkiler gibi epistatik etkileşimleriyle ilgili daha çok bilgilere ulaşılmaktadır (Visscher ve ark., 2012). Bizim çalışmamızda da yaptığımız gibi genomdaki yapının hastalıklar üzerindeki etkisini allel frekanslarıyla açıklamak bize çeşitli varyasyonlar hakkında daha geniş bilgi edinme imkanı sağlamaktadır (Atwell ve ark., 2010; Beleza ve ark., 2013). PH ve Alzheimer gibi kliniksel açıdan nöropatolojik özellikler gösteren rahatsızlıkların, aileden çeşitli genetik etkilerini yansıtan çalışmalar mevcuttur (Gasser, 2007; Kuehn, 2006). Özellikle PH' de, çok değişkenli allel tiplerinin hastalığın demans geliştirme ve ilerleme zamanlarını etkilediği tespit edilmiştir (Jellinger, 2007; Levy-Lehad ve ark., 1998). DA sinyallemesini arttıran aday allelleri

taşıyan dopamin replansman tedavisi alan hastalar, daha fazla miktarda impulsif motor koordinasyon hareketler sergilemektedir. Stop Signal Task ile ölçülen DRD2 polimorfizmleri arasında incelendiğinde idiyopatik Parkinsonizmde allel varyasyonlarının önemli ölçüde etkili olduğu tespit edilmiştir. Gen polimorfizmlerin hastalıklar üzerindeki farklı allellerle olan ilişkilerini incelemek özellikle hastalıkların semptomlarının neden bireyden bireye farklılık gösterdiğini açıklamakta çok yüksek oranda net bilgiler vermektedir (Ziegler ve ark., 2014). Psikiyatrik rahatsızlıklara da yol açan farklı dopamin vücuttaki salınım tepkilerinin, allelik formlarda yine yüksek risk taşıdığı gösterilmiştir (Boettiger ve ark., 2007; Chen ve ark., 2004). Örneğin farklı allel gruplarında nörodejeneratif ve psikiyatrik rahatsızlıkların birlikte görülmesi allel frekanslarında kombinasyonlar yapabilmemize olanak sağlayabilmektedir. PH' de görülebilen patolojik kumar bağımlılığı, aşırı yemek yemek, hiperseksüellik ve aşırı alışveriş yapmak gibi impulsif davranışların alt mekanizmasında allel kombinasyonları yapmak mümkün hale gelmiştir (Djamshidian ve ark., 2011; Klos ve ark., 2005; Nirenberg ve Waters, 2006; Weintraub ve ark., 2006). Bununla birlikte farklı dopamin medikasyonlarında genetiğin sorumlu olduğundan da bahsedilebilmektedir. Çeşitli genomlardan elde edilen genlerle (DRD2, DRD4 gibi) bireysel değişkenliğin genetik nedenlerine kadar inilebilmektedir (Boettiger ve ark., 2007; Congdon ve ark., 2008; Eisenberg ve ark., 2007; Thompson ve ark. 1997). Sonuç olarak farklı genlerin etkilerine bakılarak allel frekanslarının hesaplamalarıyla doğrudan antiparkinson ilaçlarının doz seviyeleri hakkında bilgi edinip, DA sinyalizasyonunu arttırmak ve aşırı dozdan kaçınmak ve parkinsondan etkilenmeyen beyin bölgelerinde oluşabilecek çeşitli yan etkileri ortadan kaldırabilme şansı elde edilebilir (Ziegler ve ark., 2014). Sinir ve kimyasal üzerine yapılan davranışsal araştırmanın büyük bir kısmını oluşturan dürtüsellik temelleri tepki inhibisyonu, bir prepotent motor tepki inhibe etme kabiliyetini belgeyen çeşitli deneyler bulunmaktadır ve buradan PH de inhibisyon yeteneğini azaltabileceği sonucuna varılabilmektedir (Cooper ve ark., 1994). Genetik araştırmalar ve onları destekleyen Pozitron Emisyon Tomografi (PET) çalışmaları DEHB gibi psikiyatrik rahatsızlıklara, DA reseptör genlerinde bulunan çeşitli polimorfizmlerin etkili olduğunu göstermektedir (Dalley ve ark., 2007). Dahası PH, dürtüsellik, DEHB ve diğer rahatsızlıklarda DA sinyalizasyonunu arttıran genotiplerin dopamine bağlı tepki inhibisyonunda gen terapilerinin yapılabileceği sonucuna varılmaktadır (Aron ve Poldrack, 2006; Hamarman ve ark., 2004).

Davranış ve beslenme isteği üzerine yoğunlaşan son yıllarda uyuşturucu gibi beynin ödül devrelerinde zevki aramaya iten alanların uyarılma isteği, çeşitli gen polimorfizmleri üzerine gidilmesini sağlamıştır. Uyuşturucu bağımlılığının Dopamin D2 geninin Taq A1 Allelinin kokain, alkol ve opooid ile ilişkilendirildiği çalışmalar yapılmaktadır. Bu tarz polimorfizmlerin yapılması bireyin bağımlılığa yatkınlığını çözümlenmek amaçlı önemli olmaktadır (Carpenter ve ark., 2013; Gelemter ve ark., 2006; Munafo ve ark., 2007).

Atletlerde yapılan depresyona yönelik genotipleme çalışmasında egzersizin ve allel frekanslarının koruyucu etkisi olduğu tespit edilmiştir. Sporcularda yapılan genotipleme çalışmalarının ve düzenli fiziksel egzersizin hastalıklar üzerinde koruyucu bir yönde bağlantısı olduğunu göstermektedir (Haslacher ve ark., 2015). Özellikle monoaminlerin nörotransmitter olarak salgılanmasında görev alan genlerin allel dağılım frekanslarına bakılarak yapılan genotipleme; şizofreni, bipolar bozukluk ve majör depresyon gibi psikiyatrik ve nörolojik hastalıklara olan yatkınlığının Tek nükleotid polimorfizmi (SNP) sonuçlarının analizinde önemli bir rol oynamaktadır (Hirschfeld, 2000; Kishi ve ark., 2011).

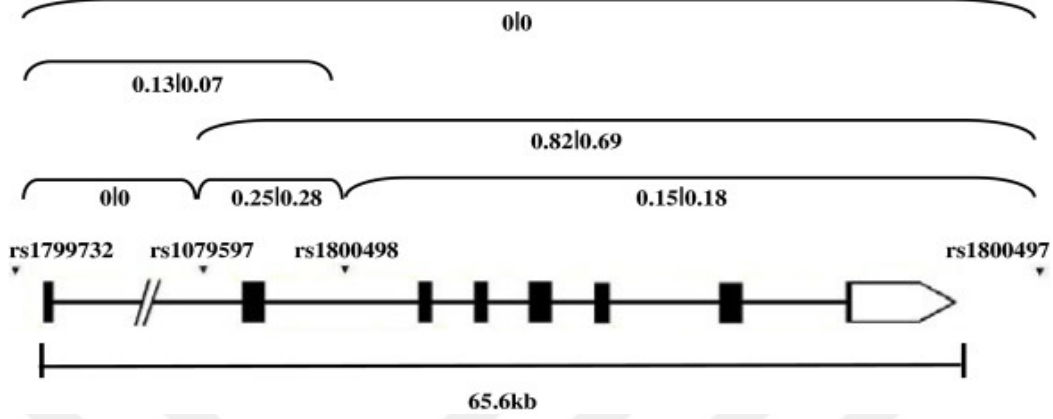
Spor hekimliği ve egzersiz bilimini kapsayan genotipleme, performansa bağlı olarak; kas gücü ve güç, kardiyorespirasyon ve kilo, vücut ağırlığı ve adipozite, insülin ve glikoz metabolizması fenotipleri ve hemodinamik özelliklerle ilgili bilgi edinmeyi sağlamanın yanı sıra fiziksel aktivitenin davranış genetiği üzerine genomolijisini de elde etmemizi sağlamaktadır (Wolfarth ve ark., 2014).

2.5 DRD2 Taq A1 Alleli:

Dopamine ait olan D2 reseptörü insan hayatında önemli bir rol oynamaktadır. Dopamin D2 reseptör geninin (DRD2) stimülasyonunu sağlayan gen 11q22-23 kromozomu üzerinde lokalize olmuştur (Nisoli ve ark., 2007). DRD2 Taq A1 polimorfizmi içeren parça uzunluğu iki allelden sorumlu olup bunlar A1 ve A2 Allelleridir (Grandy ve ark., 1989; Hauge ve ark., 1991). Özellikle Taq A1 Alleli üzerinde alkolizm (Arinami ve ark., 1993) sigara bağımlılığı (Noble ve ark., 1994), obezite (Comings ve ark., 1996) arasındaki ilişkiye dair birçok araştırmalar yapılmıştır. Buna ilaveten, DRD2 Taq A1 Alleli DA'nın striatumda daha düşük yoğunlukta gözlenirken, A2 Alleli nispeten daha yüksek olduğu görülmüştür (Noble , 2003). Şekil 4

İnsanlarda DRD2 geninin yapılan çalışmalarda allelerini ve kromozom üzerinde lokalizasyonu gösterilmektedir.

Şekil 4: İnsanlarda D2 dopamin reseptör genleri



(Hettinger ve ark., 2012)

2.6. DRD2 Taq A1 Alleli ile Madde Bağımlılığı Arasındaki İlişki:

DA, mezolimbik yolak sayesinde motivasyonel davranışı düzenler ve sinir iletimindeki değişiklikler, ödül davranışlarıyla ilişkili çeşitli çevresel uyarılara karşı davranışsal tepkileri değiştirmektedir. Beyin ödül devresinde DA sinyali uyuşturucu bağımlılığı ile ilişki kurmak için yardımcı olurken ödül ilişkili davranışların kontrolünde özellikle D2 reseptörünün alkol bağımlılığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (O' Brien ve ark., 2000). Dopaminerjik sistemin genetik varyasyonu olarak DRD2 alkol ve ağır sigara tüketimi ile ilişkilendirilmiştir (Noble ve ark., 1998). Bağımlılıkla DRD2 arasındaki ilişki bu genin 11. Kromozom lokusu üzerinde iki allel polimorfizmi olarak tanımlanmıştır: Taq A1 ve A2 (Grandy ve ark., 1989). Özellikle alkoliklerde D2 dopamin reseptör seviyesinin eksikliğinin tespiti diğer rahatsızlıklar ve bağımlılıklar üzerinde de var olan etkisiyle ilişkilendirilmiştir (Thompson ve ark., 1997). Ayrıca, DA mekanizmasının bu davranışsal mekanizmada oluşan bozukluklar sonucunda davranışsal olarak seks, madde kullanımı ve kumar bağımlılıklara da yol açabildiği son yıllarda yapılan çalışmalar arasındadır (Di Ciano ve ark., 2017; Greco ve ark., 2014; Kreek ve ark., 2005; Muñiz ve ark., 2017; Richter ve ark., 2017).

2.7 Dopamin ile Egzersiz Arasındaki İlişki:

1950'li yıllarda nörotransmitter olarak tanımlanan DA farklı egzersiz protokolleri üzerinde performansa bağlı olarak dopaminerjik sistem açısından farklılık göstermektedir (Ahlenius ve ark., 1997; Bailey ve ark., 1993). Egzersiz süresince DA

ortabeyin, hipotalamus ve striatumda salınım yönüyle artış göstermektedir (Rabelo ve ark., 2015). Yapılan egzersiz sonucunda salınan DA duyu algısı ve duyu-motor entegrasyonu gibi faktörlerin motor etki dolayısıyla da davranışsal mekanizmalarına uyarlanmasını daha etkin kılmaktadır (Romain ve Meirleir, 1995). DA eksikliğine bağlı oluşan PH gibi birçok nörodejeneratif rahatsızlıkta, koşu egzersizi yapmanın DA arttırıcı etkisi olması sebebiyle hastalık yönünde tedavi edici bir etkisi olduğu tespit edilmiştir. Koşu egzersizine bağlı olarak bazal gangliyonlarda DA artışı da yapılan çalışmalarda (Vuckovic ve ark., 2010) ve normal bireylerde DA salınımını özellikle aerobik egzersiz tiplerinin arttırdığı gösterilmiştir (Volkow ve ark., 2007). Hayvan modelleri üzerinde yoğun egzersizin DRD2 potansiyelini arttırdığı tespit edilmiştir (Christian ve ark., 2000; Mukherjee ve ark., 2001). Yoğun egzersiz striatalde DA yoğunluğunu arttırıcı özelliğe sahiptir (Greenwood ve ark., 2011). Egzersizin motor hareket ve kontrol bozukluğuna bağlı gelişen PH da dopaminerjik terminallerde iyileştirici etkisi olduğu ayrıca D2 ve D3 reseptörlerinin bağlanması arttırıcı etki yarattığı tespit edilmiştir (Vuckovic ve ark., 2010). Fiziksel egzersiz uyuşturucu bağımlılığında önerilen bir tedavi yöntemidir. Nörobiyolojik mekanizmasının ödül yolunda DA konsantrasyonunu ve DA'ya reseptör bağlanmasını arttırdığı yapılmış çalışmalar arasında gösterilmiştir (Malo ve ark., 2010). Buna bağlı olarak da egzersiz sigara bağımlılığı ve madde kullanımını da önemli ölçüde azaltmaktadır (Terry-McElrath ve O'Malley, 2011). Egzersizin nöropsikiyatrik bozukluklarda da etkili olduğunu görülmektedir (Annica ve Fuxe, 1964; Tucker ve Collins, 2012). Hayvan çalışmaları, egzersizin dopaminerjik sistemi aktive ettiği özellikle striatum ve SN'de DA salınımının arttığı gösterilmiştir (Hattori ve ark., 1994; Sutoo ve Akiyama, 2003). Egzersiz motor performansı ve DEHB gibi sosyal davranış problemlerini azaltmada etkili olmuştur (Majorek, 2004). DEHB olan sıçanlarda egzersizin hiperaktivite, dürtüsellik ve nigrostriatal DRD2 ekspresyonu üzerine etkisi olduğu tespit edilmiştir (Cho ve ark., 2014).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereçler

3.1.1. Kullanılan aletler

- Arçelik -20 °C Derin Dondurucu (Türkiye)
- Quant Studio 3 (Thermofisher, USA)
- Inolab WTW pH Metre (Almanya)
- Microfuge 16 Mikrosantrifüj, Beckman Coulter (A.B.D)
- Radway AS 220/C/2 Hassas Terazi (Polonya)
- SBH130 Su Banyosu, Block Heater (İngiltere)
- Stuart Vorteks (UK)
- Thermo Scientific Smart 2 Pure 3 Distile Su Cihazı (A.B.D)
- Thermo Scientific Otomatik Mikropipetler, Eppendorf Research Plus (A.B.D)
- Tıp Kim San Mor Kapaklı EDTA'lı tüpler (Türkiye)
- Vestel Buzdolabı (Türkiye)

3.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler

- TaqMan SNP Genotyping Assays, Human, SM (Catolog no: #4351379 Thermofisher, USA)
- TaqMan Universal Master Mix II, with UNG (USA)
- Distile Su (dH₂O)
- DNA

3.1.3. Kullanılan ticari kitler

- Swap DNA İzolasyon Kiti: Thermofisher Invitrogen (USA)

3.1.4. Kullanılan primerler

Primerler, ana stok olarak oluşturulmuş ve distile su ile sulandırılarak -20 °C'de saklanmıştır. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PZR) reaksiyonlarında olan primerler, elimizde bulunan stoklardan hazırlanan 10 pmol/μl konsantrasyonlarda kullanılmıştır.

Tablo 1: DRD2 Protokolü İçin Kullanılan Primerler.

Kullanılan Primerler	
Genomik DNA Bölgesi	DNA Dizisi (5'→3')
DRD2 (Ekzon 9)	5'-primer: 5'-CACAGCCATCCTCAAAGTGCTGGTC -3' [4,7,2'-trichloro-7'-phenyl-6-carboxyfluorescein (VIC)]
	3'-primer: 5'-AGGCAGGCGCCCAGCTGGACGTCCA' [Fluorescein Amidite (FAM)]

3.2. Yöntemler

3.2.1. Swap DNA izolasyonu

Swap DNA izolasyonu Invitrogen (USA) ile üretici firmanın protokolü doğrultusunda yapıldı.

Invitrogen Swap 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. 1xPhosphate Buffered Saline (PBS) ve etanol 1.5 ml eppendorfa koyuldu ve Binding Buffer (BL) ile çözündürüldü.
4. 200 µl BL ekleyip karıştırıldı.

3.2.3 Çalışma:

1. Örneği swaptan çubuk yardımıyla alınması ve bu işlemi 5-6 kez swaptan alıp eppendorfa 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 dk 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 (BW) ekleyip kısaca çevrildi.

8. 700 µl Wash Buffer-2 (TW) ekleyip santrifüj'de 1 dk bekletildi ve yeni eppendorfa alındı.

9. 200 µl Elution Buffer (AE) ilave edip çevirdikten sonra DNA elde edilmiş oldu.

3.2.4. Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR)

RT-PZR yöntemi ile şekilde gösterildiği gibi DRD2 Taq A1 Allel bölgesinin çoğaltılması için gerekli çözelti hazırlanmıştır.

DRD2 Taq A1 Allel bölgesi için, 10 µl'lik hacimde reaksiyon karışımı Tablo 2'de verilmiştir:

Tablo 2: DRD2 Taq A1 Alleli İçin Kullanılan Kimyasallar

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

Bu işlemler 0.5 ml'lik eppendorf tüplerinde yapıldı ve tüpler, RT-PZR cihazına yerleştirilerek belirlenen program uygulandı.

DRD2 Taq A1 Allel bölgesi için RT-PZR 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-PZR cihazında DRD2 Taq A1 Allel sonuçlarının analizi yapıldı.

3.2.5. Çalışma grubu

Çalışmada kullanılan swap örnekleri, sprinter atlet (kısa mesafe) ve dayanıklı atlet (uzun mesafe) olmak üzere iki gruptan alınarak incelenmiştir.

3.2.6. Bilgilendirilmiş olur formu

Araştırmamıza katılan sporcu (olgu) bireylere, araştırmanın içeriği hakkında “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Örneği (BGOF)” ile kısaca bilgilendirme yapılmıştır. Sporcuların aileleri ve kendilerinin bilgileri dâhilinde yazılı onayları alınmıştır.

3.2.7. Etik kurul onayı

Araştırmamız, Üsküdar Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığının etik kurulu tarafından “B.08.6.YÖK.2.ÜS.0.05.0.06/2016/98” (EK-1) ve “B.08.6.YÖK.2.ÜS.0.05.06/2017/288” (EK-2) sayılı yazı ile onaylanmıştır.

3.2.8. Laboratuvar

Araştırmanın analizi ve sonuçları, İstanbul Üsküdar Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik laboratuvarında yürütülüp tamamlanmıştır.

4. BULGULAR

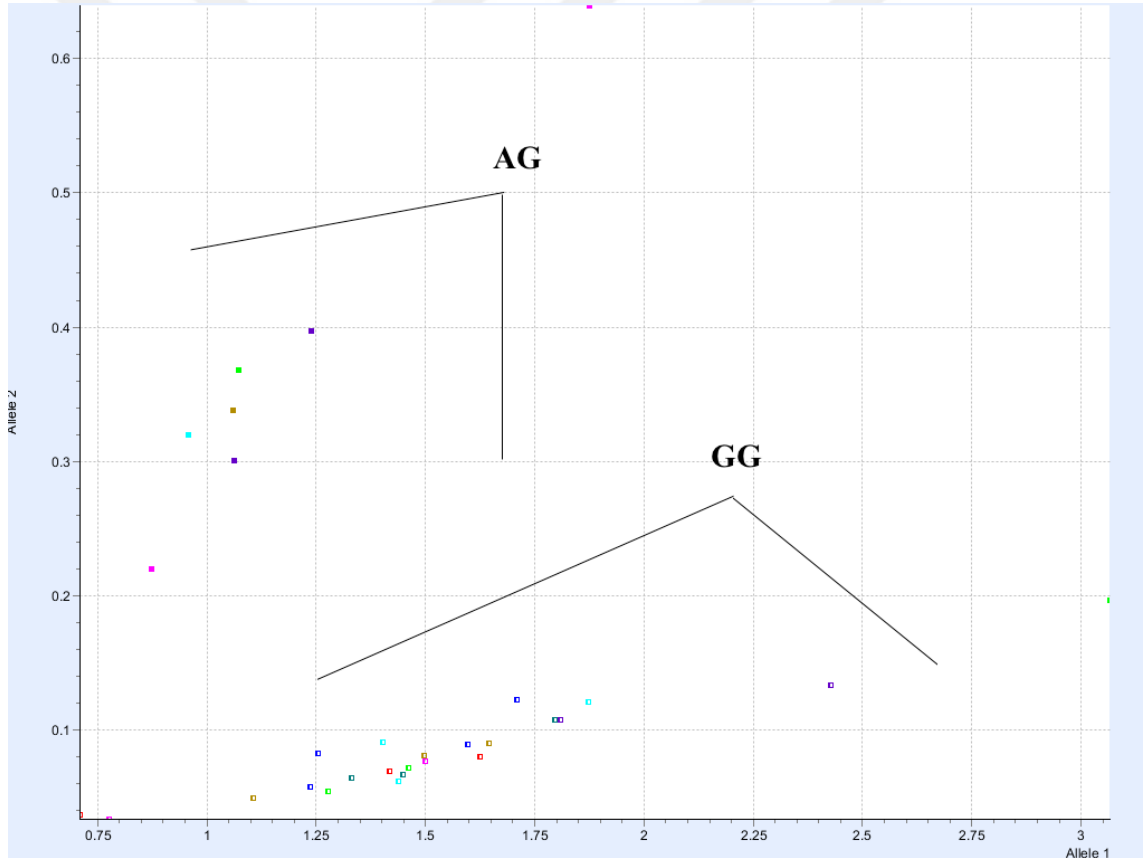
Araştırmamızda yürütülen çalışma, DRD2 Taq A1 polimorfizmini belirlemek için, 10 kişi uzun mesafe ve 10 kişi kısa mesafe koşan atlet olmak üzere toplam 20 sağlıklı sporcuların her birinden alınan swap örnekleri üzerinde çalışılmıştır.

Araştırmamızda atletlerden alınan swap örneklerine genomik DNA izolasyonu yapılmıştır. DRD2 genine ait 9. ekzon bölgesi RT-PZR ile çoğaltılmıştır.

4.1. DRD2 TaqA1 Alleli'nin RT-PZR Bulguları

Çalışmamıza dahil edilen sporcuların Taq A1 polimorfizm Allel Genotip dağılımları şekil 5'te gösterilmiştir.

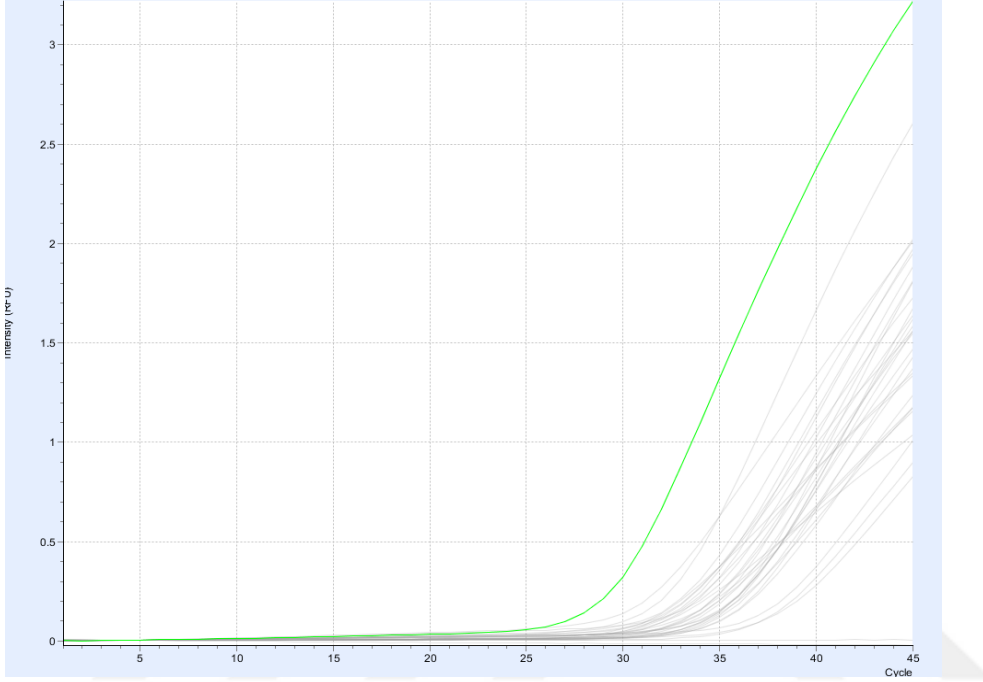
Şekil 5: Genotiplerin RT-PZR ile gösterilmesi



4.2. DRD2 Taq A1 Genotiplemesinin Belirlenmesi

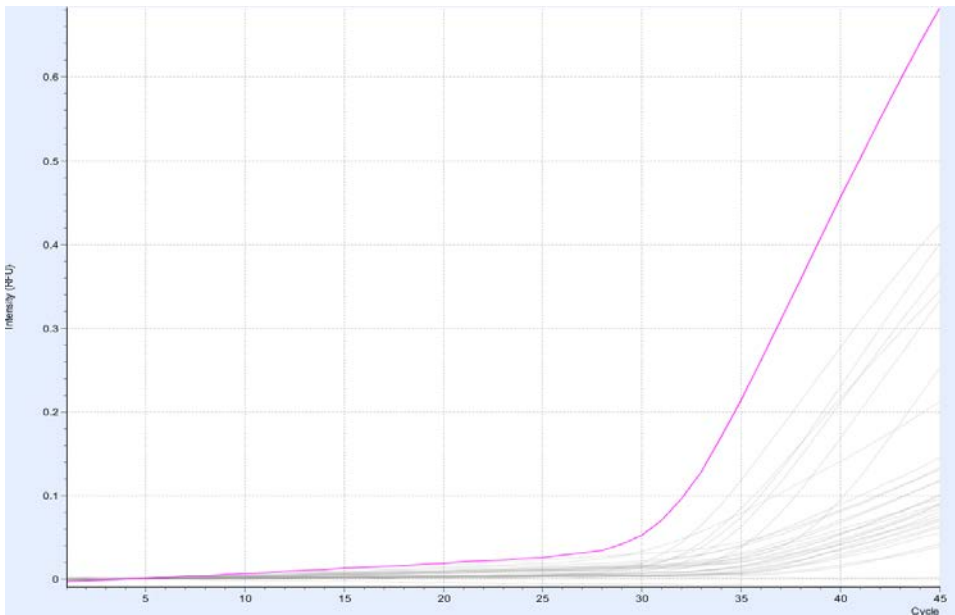
DRD2 Taq A1 polimorfizminin A2 Alleline ait olan G genotipinin FAM ışması ile belirlenmesi şekil 6’da gösterilmektedir.

Şekil 6: “G” Allelinin FAM boyası ile belirlenmesi



DRD2 Taq A1 polimorfizminin A1 Alleline ait olan A genotipinin VIC ışması ile belirlenmesi şekil 7’de gösterilmektedir.

Şekil 7: “A” Allelinin VIC boyası ile belirlenmesi



4.3. Genotip Dağılımları ve Allel Frekansları:

Araştırmamıza sağlıklı toplam 20 uzun ve kısa mesafe koşucu atletler katılmıştır. Atletlerden AA (A₁A₁) Genotipine sahip olan çıkmamış olup, 3'ü (%15) AG (A₁A₂) ve 17 kişide ise (%85) GG (A₂A₂) Genotipi saptanmıştır (Tablo 3). Atletlerin allel sayılarına bakıldığında, A Alleli 3 (%7.5) ve G Alleli 37 (%92.5) olarak saptanmıştır.

Tablo 3: Atletlerden analiz edilen genotip ve allel dağılımları

Allel	Genotip Dağılımları			Allel Frekansı	
	A ₁ A ₁	A ₁ A ₂	A ₂ A ₂	A ₁	A ₂
Atletlerin Sayısı (%)	0	3	17	3	37
	% 0	% 15	% 85	% 7.5	% 92.5

4.4. İstatistiksel Analizler

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için SPSS programı kullanıldı. Gruplar arasında değişkenlerin karşılaştırılması ki-kare testi (IBM SPSS Statistic 24) ile gerçekleştirildi. Genotip dağılımları açısından karşılaştırılan iki grupta anlamlı bir fark tespit edilmemiş olup $p > 0.05$ ($p = 0,53117$) elde edilmiştir. Allel sayılarına göz önüne alındığında ise anlamlı bir fark saptanmamış olup $p > 0.05$ ($p = 0.54832$) bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Merkezi Sinir Sisteminin (CNS) nörotransmiteri olan DA öğrenme, hafıza, motivasyon, ödül ve davranış gibi fonksiyonel birçok regülasyonu bulunmaktadır (Malo, 2010). DA, özellikle striatumda yüksek seviyede bulunur ve beyindeki katekolamin konsantrisi %80 oranında bulunmaktadır (Cooper ve ark., 2003). SN ve VTA olmak üzere dopamin üreten iki bölge vardır (McRitchie ve ark., 1995; Fu ve ark., 2012). VTA alandan uzun süreli olarak DA salınımını arttırdığı ispatlanmış olan D2 reseptörü (Nimitvilai ve Brodie, 2010) 1988’de klonlanmış olup (Bunzow ve ark. 1988) diğer D1, D3, D4 ve D5 reseptörleri ise daha sonra tanımlanmıştır. (Chio ve ark., 1990; Mansour ve ark., 1989; O’Dowd ve ark., 1989; O’Malley ve ark., 1990; Poirier ve Sourkes, 1965; Selbie ve ark., 1989; Sokoloff ve ark., 1990; Van Tol ve ark., 1992). DA fizyolojik açıdan mekanizmaları da etkileyen sinir sisteminin aktivitelerini geliştirici yönünün yanı sıra stres yanıt ve motor kontrolde de etkili olup genel hatlarıyla beyin CNS’ de dayanıklılık egzersizine bağlı olarak artan DA seviyeleri tespit edilmiştir (Balthazar ve ark., 2009; Gerald, 1978). DA seviyelerinin saptanması bu tanımlanan DA reseptörlerine göre incelendiğinde beyinde nasıl etkileri olduğu hakkında fikir edinmemiz sağlanmış olmaktadır. Bu etkilerden birisine neden olan reseptör ise DRD2 reseptörüdür.

DRD2 reseptörüne ait iki allel vardır: Bunlar Taq A1 ve Taq A2 Allelleridir. DRD2 Taq A1 Polimorfizmi, psikiyatri alanında özellikle en çok çalışılan polimorfizmdir (Arinami ve ark., 1996). Alkolik bireylerde DRD2 azlığına bağlı ilişki ilk kez gösterilmiştir (Blum ve ark. 1990). Ayrıca DRD2 reseptör duyarlılığı, kilo alma ve obezite riskinin yanı sıra yiyecek arzusu, duygusal ve dürtüsel davranışlar ve yenilik peşinde koşma gibi isteklerde ayrıca bağımlılık ve kompulsif bozukluklar açısından yüksek risk taşımaktadır (Davis ve ark., 2012; Eisenberg ve ark., 2007; Epstein ve ark., 2007; Ratsma ve ark., 2001; Stice ve ark., 2010). DEHB’li bireylerde Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi (SPECT) ile DA taşıyan reseptörlerin ilişkili olduğu yönünde bilgi edinilmiştir (Dougherty ve ark., 1999; Dresel ve ark., 2000; Krause ve ark., 2000; Larisch ve ark., 2006; Van Dyck ve ark., 2002; Volkow ve ark., 2009).

Gen polimorfizmi DRD2 kullanılabilirliğini etkilemektedir. Taq A1 Alleli taşıyanlar A2 Alleli taşıyanlara nazaran hücresel membranda azaltılmış sayıda reseptör

bağlayıcı taşımaktadırlar (Ariza ve ark., 2012; Thompson ve ark., 1997). Azaltılmış sayıda A1 Alleli taşıyan bireylerde alkol ve sigara kullanımı arasında büyük bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Hücre membranındaki D2 reseptörü kaudat ve putamenin ventral bölgelerinde aktifken A1 Alleli taşıyanlarında striatum, ventral ve medial prefrontal kortekste az metabolizma göstermesi de A1 Allelinin bağımlılıkla alakalı olduğu yönünde bir ilişki kurmamızın sebebi olmaktadır (Noble ve ark., 1998). Madde bağımlılığında, DRD2 reseptörünün A1 Allelinin azalmış membran aktivitesinin rol oynadığı rapor edilmiştir (Charlotte ve ark., 2014; Hamajima ve ark., 2002). Beyindeki dopaminerjik aktiviteyi arttırdığı bilinen egzersiz aynı zamanda reseptör bağlanmasını da arttırmaktadır ve yüksek etkili anaerobik sprinterlerde egzersiz sonrası periferel DA salınımının yüksek oranda arttığı rapor edilmiştir (Winter ve ark 2007).

Çalışmamızda, uzun ve kısa mesafe koşuculardan aldığımız swap örneklerinin izolasyon işlemi sonucunda RT-PZR uygulanmış ve sonuçların görüntüsü sağlanmıştır. Sonuçlara göre; 20 uzun ve kısa mesafe koşucudan AA (A1/A1) Genotipine sahip çıkmamış olup , 3'ü (%15) AG (A1/A2) ve 17 kişide ise (%85) GG (A2/A2) Genotipi ve Allellik frekans dağılımlarında ise, A Alleli 3 (%7.5) ve G Alleli 37 (%92.5) olarak saptanmıştır.

Polonya'da; 169 alkol bağımlısı olan kişilerden 8'i A1/A1, 58'i A1/A2 ve 103 kişide ise A2/A2 Alleleri bulunmuştur (Jasiewicz ve ark., 2014).

Meksika'da toplamda dört grup üzerinde yapılan alkol bağımlılığının üzerinde 680 kişide DRD2 Taq A1 ve Taq A2 Allelleri ile ilgili çalışma yapılmıştır:

Birinci grup bağımlılarda toplamda 87 kişiden 37 kişi A1/A1, 43 kişi A1/A2 ve 7 kişide ise A2/A2 Allelleri; ikinci grupta 139 kişiden 51 kişi A1/A1, 78 kişi A1/A2 ve 10 kişide ise A2/A2 Allelleri; üçüncü grupta 158 kişiden 29 kişi A1/A1, 104 kişi A1/A2 ve 25 kişide ise A2/A2 Allelleri ve dördüncü grupta 296 kişiden 63 kişi A1/A1, 154 kişi A1/A2 ve 79 kişide ise A2/A2 Allelleri tespit edilmiştir. Kişilerde tespit edilen Taq A1 Allelinin alkol tüketimi ile ilişkilendirilmiştir. (Panduro ve ark., 2017). Meksika'da eskiden beri alkollü içki geleneğinin var olduğu buna sebep olarak gösterilmiştir (Fournier ve Mondragon, 2012; Roman ve ark., 2013a).

Depresyon, sigara kullanımı, alkol kullanımı, marijuana kullanımı ve sex bağımlılığı gibi birçok faktörün etkili olduğu 361 genç yetişkinde DRD2 genotipleme yapıldığında arasındaki ilişkiye ek olarak birincil ilgi kaynağının takım sporuna katılma

ve fiziksel egzersizin yetersiz olduğu yönünde analizler elde edilmiştir. Takım sporu yapmanın bu gençlerde yapılan araştırmalarda sigara bağımlılığı riski taşıyan genotiplere sahip olabileceğinin yanı sıra fiziksel egzersizin bu yapılara faydalı etkiler sunan bir mekanizma olduğu tespit edilmiştir (Audrain ve ark., 2006; Kozlowski,1991; Vandenberg ve ark., 2002).

Fiziksel egzersizin ve fiziksel inaktivitenin fizyolojik ve biyolojik yollarının altında yatan birçok farklı mekanizması bulunmaktadır ve bunlar sağlık yönünde veriler elde etmemizle ilişkilidir (Hamilton ve ark., 2007; Vilhena ve ark., 2012). Çoğu egzersiz epidemiyolojisi araştırması, farklı egzersiz tiplerinin psikososyal ve çevresel faktörleri ve fiziksel inaktivite fenotipleri ile karşılaştırılan farklı model ve kuramların onun varyasyonlarının karışıklıklarını kavramak için önerilmektedir (Dishman ve ark., 1985). Bu yüzden çalışmamızda da gösterildiği gibi sporcularda DRD2'nin araştırılması fiziksel aktivitenin diğer birçok genetik ve çevresel faktör üzerinde bilgi edinilmesinin yolunu açacağını düşünmekteyiz. PH ve Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklarda fiziksel egzersiz ve dopaminerjik aktivitenin önemi vardır. Asyalılar ve Avrupalı bireylerde PH'nın DRD2 polimorfizmiyle anlamlı bir ilişkisi olduğu tespit edilmiştir. Özellikle Asyalılarda %76 oranında bir genotip heterojenite saptanmıştır. (Dai ve ark., 2014) Bu genotiplemenin farklı alleler üzerinde de yapılması PH'nın etimiyolojik yetersizliğe katkı sağlayacaktır. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar A1/A2 Genotipine sahip bireylerin en fazla olduğunu göstermektedir. Bu gibi çalışmaların genotipik sonuçları ile bizim çalışmamızın sonuçlarının genotipik özellikleri benzerlik göstermektedir. Genotipleme işleminin doğru olduğunu göstermektedir.

Bağımlılığın nörofizyolojisi hakkındaki araştırmalar istenilen düzeylere gelmemiştir. Bugüne kadar alkolizm, sigara gibi bağımlılık yapan maddeler ile ilişkilendirilse de elimizde net bilgiler bulunmamakta ve farklı popülasyonlarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Sigara ve alkol gibi çeşitli kimyasal maddelerin vücutta yarattığı etki ile spor gibi aktivitelerin temelleri gerek moleküler gerek ise sistemik açıdan bilinmemektedir. Kimyasal maddelere bağımlılık ile fiziksel aktivitelere bağımlılığın temelinde ortak biyolojik etmenlerin olduğu tahmin edilmektedir (Kulaksız, 2017).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışma kohortumuzda DRD2 rs1800497 polimorfizmi açısından AA genotipi saptanmamıştır, bu polimorfizmin sporcu bağımlılığına etkisinin daha net belirlenebilmesi için yüksek sayıda birey ve farklı spor branşları üzerinde araştırılarak desteklenmelidir.

Ayrıca kısa ve uzun mesafe koşucuları arasında genotip ve allellere bakıldığında aralarında anlamlı farklılık yoktur sonucuna varılır.

DRD2 Taq A1 Alleli; DEHB, sigara, dürtüsellik ve cinsel bağımlılığı ile ilişkili olarak bulunmuştur ve bundan sonra yapılacak çalışmaların diğer bağımlılık türlerinde ve psikiyatrik rahatsızlıklarda sıklaştırılması faydalı olacaktır.

Eğer sonuçlar zararlı ya da bağımlılık yapıcı madde kullanan sporcularda DRD2 Taq A1 Alleli'nin yüksekliğini gösterirse, gelecekte bu tür ölçümler amatör ve profesyonel spor branşları için sporcu tarama ve seçmek amaçlı da kullanılabilir bir yöntem haline getirilebilir.

KAYNAKLAR

Ahlenius, S. Kaur, P. Salmi, P. (1997) "Biphasic effects of 8-OH-DPAT on endurance of treadmill performance in the male rat." *Eur Neuropsychopharmacol.* 7(2):89-94.

Annica, D. Fuxe, K. (1964) "Localization of monoamines in the lower brain stem cellular and molecular life science." 7:398-399.

Arinami, T. Itokawa, M. Komiyama, T. Mitsushio, H. Mori, H. Mifune, H. Hamaguchi, H. Toru, M. (1993) "Association between severity of alcoholism and the A1 allele of the dopamine D2 receptor gene TaqI A RFLP in Japanese." *Biol Psychiatry.* 33:108-114.

Arinami, T., Itokawa, M., Aoki, J., Shibuya, H., Ookubo, Y., Iwawaki, A., Ota, K. Shimizu, H. Hamaguchi, H., Toru, M. (1996) "Further association study on dopamine D2 receptor S311C in schizophrenia and affective disorders." *Am. J. Med. Genet.* 67: 133-138.

Ariza, M., Garolera, M., Jurado, M. A., Garcia-Garcia, I., Hernan, I., Sanchez-Garre, C., Vernet-Vernet, M., Sender-Palacios, M. J., Marques-Iturria, I., Pueyo, R. Segura, B., Narberhaus, A. (2012) "Dopamine Genes (DRD2/ANKK1-TaqA1 and DRD4-7R) and Executive Function: Their Interaction with Obesity." *Plos One* 7(7): 41482.

Aron, A. R., Poldrack, R. A. (2006) "Cortical and subcortical contributions to Stop signal response inhibition: Role of the subthalamic nucleus." *Journal of Neurosciences.* 26: 2424- 2433.

Atwell, S., Y. S., Huang, B. J. Vilhjálmsón, G. Willems, M. Horton, Y. Li (2010) "Genome-wide association study of 107 phenotypes in arabidopsis thaliana inbred lines" *Nature* 465:627-631.

Audrain-McGovern, J. Rodriguez, D. Wileyto, E.P., Schmitz, K.H., Shields, P.G. (2006) "Effect of team sport participation on genetic predisposition to adolescent smoking progression". *Arch Gen Psychiatry.* 63:433-41.

Baik, J. (2013) " Dopamine Signaling in reward-related behaviours" *Front Neural Circuits.* 7: 152.

Bailey, S., P. Davis, J., M. Ahlborn, E., N. (1993)" Neuroendocrine and substrate responses to 459 altered brain 5-HT activity during prolonged exercise to fatigue." *J. Appl. Physiol.* 74: 3006-460

Balthazar, C. H., Leite, L. H., Rodrigues, A.G., Coimbra C.C. (2009) "Performance-enhancing and thermoregulatory effects of intracerebroventricular dopamine in running rats." *Pharmacol Biochem Behav.*;93 :465.

Barbeau A. (1969) "L-dopa therapy in Parkinson's disease: a critical review of nine years experience." *Can Med Assoc J.* 101(13): 59-68.

Beaulieu, J., M. Gainetdinov, R. R. (2011) "The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors." *Pharmacol Rev.* 63: 182- 217.

Beleza, S. N. A., Johnson, S. I., Candille, D. M., Absher, M. A., Coram, J. Lopes, J. Campos, Araújo, T. M., Anderson, B. J. Vilhjálmsón, M. Nordborg, A. Correia, E. Silva, M. D. Shriver, J. Rocha, G. S. Barsh, H. Tang (2013) "Genetic architecture of skin and eye color in an African-European admixed population" *PLoS Genetics:* 9.

Bertler, A. Rosengren, E. (1959) "Occurrence and distribution of dopamine in brain and other tissues." *Experientia.*15: 10-1.

- Blum, K., Noble, E. P., Sheridan, P. J., Montgomery, A., Ritchie, T., Jagadeeswaran, P., Nogami, H., Briggs, A. H., Cohn, J. B. (1990) "Allelic Association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism." *JAMA*. 263(15): 2055- 60.
- Boettiger, C. A., Mitchell, J. M., Tavares, V. C., Robertson, M., Joslyn, G. & D. Esposito, M. (2007). "Immediate reward bias in humans: Fronto-parietal networks and a role for the catecho-O-methyltransferase 158Val/Val genotype." *Journal of the Neurological Sciences*. 27: 14383– 14391.
- Bunzow, J. R., Van, T. H., Grandy, H. M., D. K. ve ark. (1988) "Cloning and expression of a rat D2 dopamine receptor cDNA." *Nature* 336: 783– 787.
- Carmelo, C. S. (2012) "Mechanisms underlying the impairment of hippocampal long-term potentiation and memory in experimental Parkinson's disease" *Brain*. 6: 1884–1899.
- Carlsson, A. Lindqvist, M. Magnusson, T. Waldeck, B. (1958) "On the presence of 3-hydroxytyramine in brain" *Science*. 127 : 471.
- Carpenter, L. Angela, M. Wong, Zhaoping, L. Ernest, P. Noble, D. Heber (2013) "Association of Dopamine D2 Receptor and Leptin Receptor Genes with Clinically Severe Obesity" *Obesity (Silver Spring)*. 21(9): 467- 73.
- Charlotte, H., Bartels, M., Groen-Blokhuis, M. M., Dolan, C. V., de Moor, M. H. M., Abdellaoui, A., Beijsterveldt, V., C. M., Ehli, E. A., Hottenga, J. J., Willemsen, G., Xiao, X., Scheet, P., Davies, G. E., Boomsma, D. I., Hudziak, J. J., De Geus, J. C. (2014) "The Dopaminergic Reward System and Leisure Time Exercise Behavior: A Candidate Allele Study." *Biomed Res Int*. 591717.
- Chen, J., Lipska, B. K., Halim, N., Ma, Q. D., Matsumoto, M. & Melhem, S. (2004) "Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): Effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain." *American Journal of Human Genetics*. 75: 807–821.
- Chio, C. L., Hess, G. F., Graham, R. S., Hugg, R. M. (1990) "A second molecular form of D2 dopamine receptor in rat and bovine caudate nucleus." *Nature* 343: 266– 269.
- Cho, H. S., Dae, J. Baek, Soo, S. (2014) "Baek Effect of exercise on hyperactivity, impulsivity and dopamine D₂receptor expression in the substantia nigra and striatum of spontaneous hypertensive rats" *J. Exerc Nutrition Biochem*. 18: 379–384.
- Christian, B., T. Narayanan, T. K., Shi, B., Mukherjee J. (2000) "Quantitation of striatal and extrastriatal D-2 dopamine receptors using PET imaging of [(18)F]fallypride in nonhuman primates". *Synapse*. 38 :71–79.
- Comings, D. E. Wu, S. Chiu, C. Ring, R. H. Gade, R. Ahn, C. MacMurray, J. P. Dietz, G. Muhleman, D. (1996) "Polygenic inheritance of Tourette syndrome, stuttering, attention deficit hyperactivity, conduct, and oppositional defiant disorder: The additive and subtractive effects of the three dopaminergic genes—DRD2, D beta H, and DAT1.", *Am. J. Med. Genet*. 67: 264- 288.
- Congdon, E., Lesch, K. P., Canli, T. (2008) "Analysis of DRD4 and DAT polymorphisms and behavioral inhibition in healthy adults: Implications for impulsivity." *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 147: 27– 32.
- Cooper, J. A., Sagar, H. J., Tidswell, P. & Jordan, N. (1994) "Slowed central processing in simple and go/no-go reaction time tasks in Parkinson's disease." *Brain*. 117: 517– 529.
- Cooper, J. R., Bloom, F. E., Roth, R. H. (2003) "The Biochemical Basis of Neuropharmacology." 8. ed. Oxford University Press, New York, USA.
- Costa, C. Carmelo, S. (2012) "Mechanisms underlying the impairment of hippocampal long-term potentiation and memory in experimental Parkinson's disease" *Brain*. 135(6): 1884–1899.

- Dai, D., Wang, Y., Wang, L., Li, J., Ma, Q., Tao, J., Zhou, X., Zhou, H., Jiang, Y., Pan, G., Xu, L., Ru, P., Lin, D., Pan, J., Xu, L., Ye, M., Duan, S.: (2014) Polymorphisms of DRD2 and DRD3 genes and Parkinson's disease: A meta-analysis. *Biomed Res.* 2:275-281.
- Dalley, J. W., Fryer, T. D., Brichard, L., Robinson, E. S., Theobald, D.E., Laane, K. (2007) Nucleus accumbens D2/3 receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement. *Science*, 315: 1267– 1270.
- Dahlström, A. Fuxe, K. (1964) Localization of monoamines in the lower brain system. *Experientia*.20(7): 398-9.
- Davis, C., Levitan, R. D., Yilmaz, Z., Kaplan, A. S., Carter, J. C., Kennedy, J. L. (2012) Binge eating disorder and the dopamine D2 receptor: genotypes and subphenotypes. *ProgNeuropsychopharmacol Biol Psych*. 38:35.
- Di Ciano, P. Cormick, P. M., Stefan, C. Wong, E. Kim, A. Remington, G. Le, Foll, B. (2017) The effects of buspirone on occupancy of dopamine receptors and the rat gambling task. *Psychopharmacology*. 234(22): 3309-3320.
- Dishman, R. K., Sallis, J. F., Orenstein, D. R. (1985) “The determinants of physical activity and exercise”. *Public Health Rep*. 100:158–171.
- Djamshidian, A., Cardoso, F., Grosset, D., Bowden-Jones, H. Lees, A. J. (2011) “Pathological gambling in Parkinson’s disease a review of the literature” *Movement Disorders.*” 26: 1976– 1984.
- Dougherty, D. D., Bonab, A. A., Spencer, T. J., Rauch, S. L., Madras, B. K., Fischman, A. J. (1999) “Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyper- activity disorder.” *Lancet* 354: 2132–2133.
- Dresel, S. Krause, J. Krause, K. H., La Fougere, C. Brinkbaumer, K. Kung, H. F., Hahn, K. Tatsch, K. (2000) “Attention deficit hyperactivity disorder: binding of [99mTc]TRODAT-1 to the dopamine transporter before and after methylphenidate treatment.” *European Journal of Nuclear Medicine* 27: 1518- 1524.
- Dunton, G. F., Atienza, A. A., Tscherne, J. Rodriguez, D. (2011) “Identifying Combinations of risk and protective factors predicting physical activity change in high school students.” *Pediatric Exercise Science*, 23: 106- 121.
- Eisenberg, D. T., Mackillop, J. Modi, M. Beauchemin, J. Dang, D. Lisman, S. A. (2007) “Examining impulsivity as an endophenotype using a behavioral approach: a DRD2 TaqI A and DRD4 48-bp VNTR association study”. *Behav Brain Func*. 3:2
- Epstein, L. H., Temple, J. L., Neaderhiser, B. J., Salis, R. J., Erbe, R. W., Leddy, J. J. (2007) “Food reinforcement, the dopamine D2receptor genotype, and energy intake in obese andnonobese humans.” *Behav Neuroscience*. 121:86.
- Everett, G. M., Borcharding, J.,W. (1970) “L-dopa: effect on concentrations of dopamine, norepinephrine, and serotonin in brains of mice.” *Science*. 15: 68(3933):849–850.
- Foley, T. Fleshner, E. M. (2008) ”Neuroplasticity of dopamine circuits after exercise:498implications for central fatigue”. *Neuromolecular Med*. 10: 67-80.
- Fournier, G. P., Mondragon, B. L. (2012) “Las bebidas mexicanas. Pulque, mezcal y tesguino. In: *Arqueologia Mexicana: Las bebidas alcohólicas en el México antiguo.*” Vol. 114(19): 53– 59.
- Fu, Y. Yuan, Y. Halliday, G. Rusznak, Z. Watson, C. (2012) “A cytoarchitectonic and chemoarchitectonic analysis of the dopamine cell groups in the substantia nigra, ventral tegmental area, and retrorubral field in the mouse.” *Brain Struct. Funct*. 217: 591- 612.

Gasser, T. (2007) "Update on the genetics of Parkinson's disease." *Mov Disord.* 22(suppl 17):343-350.

Gelernter, J. Yu, Y. Weiss, R. (2006) "Haplotype spanning TTC12 and ANKK1, flanked by the DRD2 and NCAM1 loci, is strongly associated to nicotine dependence in two distinct American populations." *Hum Mol Genet.* 15:3498– 3507.

Gerald, M. C. (1978) "Effects of (+)-amphetamine on the treadmill endurance performance of rats." *Neuropharmacology.* 17:703.

Grandy, D., K. Litt, N. Allen, L. Bunzow, J. R., Marchionni, M., Makam, H. Reed, L. Magenis, E. Civelli, O. (1989) "The human dopamine D2 receptor gene is located on chromosome 11 at q22±q23 and identifies a TaqI RFLP". *Am J Hum Genet.* 45: :778±85.

Greenwood, B. N., Foley, N. T., E. Le, T., V. Strong, P. V., Loughridge, A. B. Day, H. E., Fleshner, M. (2011) "Long-term voluntary wheel running is rewarding and produces plasticity in the mesolimbic reward pathway". *Behav. Brain Res.* 217: 354–362.

Greco, B., Melis, M. Tonini, R. (2014) "Interplay between synaptic endocannabinoid signaling and metaplasticity in neuronal circuit function and dysfunction." *The European Journal of Neuroscience,* 39, 1189–1201.

Goodall, Mc. C. (1951) "Studies of adrenaline and noradrenaline in mammalian heart and suprarenals." *Acta physiol. Scand.* 145: 479–487.

Hamajima, N. Ito, H. Matsuo, K. Saito, T. Tajima, K. Ando, M. (2002) "Association between smoking habits and dopamine receptor D2 taqI A A2 allele in Japanese males: a confirmatory study". *J Epidemiol.* 12:297–304.

Hamarman, S., Fossella, J., Ulger, C., Brimacombe, M. & Dermody, J. (2004) "Dopamine receptor 4 (DRD4) 7-repeat allele predicts methylphenidate dose response in children with attention deficit hyperactivity disorder: A pharmacogenetic study." *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology.* 14: 564– 574.

Hamilton, M. T., Hamilton, D. G., Zderic, T. W. (2007) "Role of low energy expenditure and sitting in obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease". *Diabetes.* 56 :2655–2667.

Haslacher, H. Michlmayr, M. Batmyagmar, D. Perkmann, T. Ponocny-Seliger, E. Scheichenberger, V. Scherzer, T. M., Nistler, S. Pilger, A. Dal-Bianco, P. Lehrner, J. Pezawas, L. Wagner, O. F., Winker, R. (2015) "rs6295 [C]-Allele Protects Against Depressive Mood in Elderly Endurance Athletes." *J Sport Exerc Psychol.* 37(6): 637-45.

Hattori, S., Naoi M., Nishino, H. (1994) "Striatal dopamine turnover during treadmill running in the rat: relation to the speed of running". *Brain Res Bull.* 35(1): 41-9.

Hauge, X. Y., Grandy, D. K., Eubanks, J. H., Evans, G. A., Civelli, O. Litt, M. "Detection and characterization of additional DNA polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene." *Genomics.* 10(3):527-30.

Hettinger, J. Xudong, L. Melissa, L. Hudson, A. Lee, I. L., Cohen, R. C., Michaelis, C. E., Schwartz, S. M., Lewis, E. Jeanette, J. A. (2012) "DRD2 and PPP1R1B (DARPP-32) polymorphisms independently confer increased risk for autism spectrum disorders and additively predict affected status in male-only affected sib-pair families" *Behav Brain Funct.* 8: 19.

Hirschfeld, R. M. (2000) "History and evolution of the monoamine hypothesis of depression." *The Journal of Clinical Psychiatry.* 61 (6): 4- 6.

Holtz, P. Credner, K. Kroneberg, G. (1947). "Über das sympathicomimetische pressorische Prinzip des Harns Urosympathin". *Naunyn-Schmiedeb.Arch.* 204: 228–243.

- Honer, M. Bruhlmeier, M. Missimer, J. Schubiger, A. P., Ametamey, S. M. (2004) "Dynamic imaging of striatal D2 receptors in mice using quad-HIDAC PET." *J Nucl Med.* 45: 464–470.
- Hornykiewicz, O. (1958) "The action of dopamine on the arterial pressure of the guinea pig." *Br J Pharmacol.* 13: 91- 94.
- Hornykiewicz, O. Woodruff, G.N (1986). "A quarter century of brain dopamine research. In: Dopaminergic Systems and their Regulation." London. 3–18.
- Jasiewicz, A. Samochowiec, A. Samochowiec, J. Malecka, I. Suchanecka, A. Grzywacz, A. (2014) "Suicidal Behavior and Haplotypes of the Dopamine Receptor Gene (DRD2) and ANKK1 Gene Polymorphisms in Patients with Alcohol Dependence." *Plos One.* 9(11): e111798.
- Jellinger, K. A. (2007) "Morphological substrates of parkinsonism with and without dementia: a retrospective clinicopathological study." *J Neural Transm Suppl.* 91-104.
- John, D. Elsworth, R. Roth, H. (1997) "Dopamine Synthesis, Uptake, Metabolism, and Receptors: Relevance to Gene Therapy of Parkinson's Disease" *Experimental Neurology.* 144(1): 4-9.
- Kebabian J.W., Calne D. B. (1979) "Multiple receptors for dopamine" *Experimental Therapeutics Branch, National Institutes of Health, Nature.* 277: 93-96.
- Krause, J. (2008) "SPECT and PET of the dopamine transporter in attention-deficit/hyperactivity disorder." *Expert Review of Neurotherapeutics* 8: 611– 625.
- Kishi, T., Okochi, T., Tsunoka, T., Okumura, T., Kitajima, T., Kawashima, K. Iwata, N. (2011) "Serotonin 1A receptor gene, schizophrenia and bipolar disorder: An association study and meta-analysis." *Psychiatry Research.* 185(1-2): 20– 26.
- Klos, K. J., Bower, J. H., Josephs, K. A., Matsumoto, J. Y. & Ahlskog, J. E. (2005). "Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy." *Parkinsonism & Related Disorders.* 11: 381– 386.
- Korhonen, T. Kaprio, J. Kujala, U. M. Rose, R. J. (2009) "Physical activity in adolescence as a predictor of alcohol and illicit drug use in early adulthood: A longitudinal population-based twin study." *Twin Research and Human Genetics.* 13: 261- 268.
- Kozlowski, L. T. (1991) "Rehabilitating a genetic perspective in the study of tobacco and alcohol use" *Br J Addict.* 86:517-520.
- Kreek, M. J., Nielsen, D. A., Butelman, E. R., LaForge, K. S. (2005) "Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction." *Nature Neuroscience* 8: 1450– 7.
- Kuehn, B. M. (2006) "Scientists probe role of genes, environment in Parkinson disease." *JAMA* 295: 1883- 1885.
- Kulaksız, H. (2017) "Dopamin D2 Reseptör A1 Alelinin Spora Yansımaları." (Yüksek Lisans Tezi). Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Lahti, R. A., Roberts, R. C., Cochrane, E. V., Primus, R. J., Gallager, D. W., Conley, R. R., Tamminga, C. A. (1998) "Direct determination of dopamine D4 receptors in normal and schizophrenic postmortem brain tissue: a [3H]NGD-94-1 study.", *Molecular Psychiatry* Stockton Press. 3: 528- 533.
- Larisch, R. Sitte, W. Antke, C. Nikolaus, S. Franz, M. Tress, W. Muller, H. W. (2006) "Striatal dopamine transporter density in drug naive patients with attention- deficit/hyperactivity disorder." *Nuclear Medicine Communications* 27: 267– 270.

Levy-Lahad, E. Tsuang, D. Bird, T. D. (1998) "Recent advances in the genetics of Alzheimer's disease." *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 11: 42- 54.

Lisha, N. E. Sussman, S. (2010) "Relationship of high school and college sports participation with alcohol, tobacco, and illicit drug use: A review." *Addictive Behaviors* 35: 399- 407.

Malo M. L., Brive, K. Luthman, Svensson P. (2010) "Selective pharmacophore models of dopamine D1 and D2 full agonists based on extended pharmacophore features", *ChemMedChem.* 5: 232-246.

Majorek, M. Tüchelmann, T. Heusser, P. (2004) "Therapeutic Eurythmy- movement therapy for children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A pilot study." *Complem Ther Nursing Midwifery.* 10: 46-53.

Mansour, A. Meador-Woodruff, J. H., Camp, D. M. (1989) "The effects of nigrostriatal 6-hydroxydopamine lesions on dopamine D2 receptor mRNA and opioid systems." *Alan R. Liss, Inc.*

McRitchie, D. A., Halliday, G. M., Cartwright, H. (1995) "Quantitative analysis of the variability of substantia nigra pigmented cell clusters in the human." *Neuroscience.* 68: 539– 551.

Meador-Woodruff, J. H., Damask, S. P., Wang, J. Haroutunian, V. Davis, K. L. Watson, S. J. (1996) "Dopamine receptor mRNA expression in human striatum and neocortex." *Neuropsychopharmacology.* 15(1): 17-29.

Medvedev, P., Stanciu, M., Brudno, M. (2009) "Computational methods for discovering structural variation with next-generation sequencing" *Nat. Methods* :13-20.

Meisenzahl, E. M. Schmitt, G. J. Scheuerecker, J. Möller, H. J. (2007) "The role of dopamine for the pathophysiology of schizophrenia." *International Review of Psychiatry.* 19:337-345.

Montague, P. R. Hyman, S. E. Cohen, J. D. (2004) "Computational roles for dopamine in behavioural control." *Nature* 431: 760– 767.

Moore, K. Pang, K. C., Tepper, J. M., Iribe, Y. (1999) "Subthalamic stimulation-induced synaptic responses in substantia nigra pars compacta dopaminergic neurons in vitro." *J Neurophysiol.* 82(2):925-33.

Mukherjee, J. Christian, B. T., Narayanan T. K., Shi, B. Mantil, J. (2001) "Evaluation of dopamine D2 receptor occupancy by clozapine, risperidone, and haloperidol in vivo in the rodent and nonhuman primate brain using 18F-fallypride." *Neuropsychopharmacology.* 25: 476–488.

Munafo, M. R., Matheson, I. J., Flint, J. (2007) "Association of the DRD2 gene Taq1A polymorphism and alcoholism: a meta-analysis of case-control studies and evidence of publication bias." *Mol Psychiatry.* 12:454– 461.

Muñiz, J. A., Prieto, J. P., González, B. Sosa, M. H., Cadet, J. L., Scorza, C. Urbano, F. J., Bisagno, V. (2017) "Cocaine and Caffeine Effects on the Conditioned Place Preference Test: Concomitant Changes on Early Genes within the Mouse Prefrontal Cortex and Nucleus Accumbens." *Front Behav Neurosci.* 11: 200.

Ndamanisha, J. C. Guo, L. (2009) "Nonenzymatic glucose detection at ordered mesoporous carbon modified electrode." *Biosens. Bioelectron.* 23: 60- 63.

Neve, K. A., Seamans, J. K., Trantham-Davidson, H. (2004) "Dopamine receptor signaling." *J Recept Signal Transduct Res.* 24(3): 165-205.

Nimitvilai, S. Brodie, M. S. (2010) "Reversal of prolonged dopamine inhibition of dopaminergic neurons of the ventral tegmental area." *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 333: 555-563.

- Nirenberg, M. J. & Waters, C. (2006) "Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use." *Movement disorders*. 21: 524– 529.
- Nisoli, E. Brunani, A. Borgomainerio, E. Tonello, C. Dioni, L. Briscini, L. (2007): "D2 dopamine receptor (DRD2) gene Taq1A polymorphism and the eating-related psychological traits in eating disorders (anorexia nervosa and bulimia) and obesity." *Eat Weight Disord*. 12: 91-96.
- Noble, E. P., Blum, K. Ritchie, T. Montgomery, A. Sheridan, P. J. (1991) " Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with receptor-binding characteristics in alcoholism. *Arch Gen Psychiatry*. 48(7): 648-54.
- Noble, E. P., Jeor, S. T., St. Ritchie, T. Syndulko, K. Jeor, S. C., St. Fitch, R. J., Brunner, R. L., Sparkes, R. S. (1994) "Medical Hypotheses- D2 dopamine receptor gene and cigarette smoking: A reward gene?" *Sciencedirect*.. 257- 260.
- Noble, E. P., Özkaragöz, T. Z., Ritchie, T. Zhang, L. X., Belin, R. T., Sparkes, R. S. (1998) "D2 and D4 Dopamine Receptor Polymorphisms and Personality." *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*. 81: 257- 267.
- Noble, E. P. (2003) "D2 Dopamine Receptor Gene in Psychiatric and Neurologic Disorders and Its Phenotypes.", *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)*. 116: 103-125.
- O'Brien, C. P., Lyons, F. (2000) "Alcohol and the athlete" *Sports Med*. 5:295-300.
- O'Dowd, B. F., Hnatowich, M. Caron, M. G., Lefkowitz, R. J., Bouvier, M. (1989) "Palmitoylation of the human b2-adrenergic receptor." *J Biol Chem* 264: 7564– 7569.
- O'Malley, K. L., Mack, K. J., Gandelman, K. Y., Todd, R. D. (1990) "Organization and expression of the rat D2A receptor gene: identification of alternative transcripts and a variant donor splice site." *Biochemistry* 29: 1367– 1371.
- Peck, S. C. Vida, M. Eccles, J. S. (2008) "Adolescent pathways to adulthood drinking: Sport activity involvement is not necessarily risky or protective." *Addiction*. 103: 69– 83.
- Panduro, A. Ramos-Lopez, O. Campollo, O. Zepeda-Carrillo, E. A. Gonzalez-Aldaco, K. Torres-Valadez, R. Roman, S. (2017) "High frequency of the DRD2/ANKK1 A1 allele in Mexican Native Amerindians and Mestizos and its association with alcohol consumption." *Drug and Alcohol Dependence* 172: 66- 72.
- Pichard, C. Cohen-Salmon, C. Gorwood, P. A. P. M. Hamon, M. (2009) "Differential effects of free versus imposed motor activity on alcohol consumption in C17BL/ 6J versus DBA/2J mice." *Alcohol* 43: 593- 601.
- Pivonello, R. Waaijers, M. Kros, J. M., Pivonello, C. Angelis, C. Cozzolino, A. Colao, A. Lamberts, S. W., J. Hofland, L. J. (2017) "Dopamine D2 receptor expression in the corticotroph cells of the human normal pituitary gland. " *Endocrine*. 57(2):314-325.
- Poirier, L. J., Sourkes, T. L. (1965) "Influence of the substantia nigra on the catecholamine content of the striatum." *Brain* 88: 181– 192.
- Potenza, M. N. (2013) "Biological contributions to addictions in adolescents and adults: Prevention, treatment, and policy implications." *Journal of Adolescent Health* 52: s22- s32.
- Rabelo, P. C., Almeida, T. F., Guimaraes, J. B., Barcellos, L. A., Cordeiro L. M., Moraes, M. M., Coimbra, C. C., Szawka, R. E., Soares, D. D. (2015) "Intrinsic exercise capacity is related to differential monoaminergic activity in the rat forebrain." *Brain Res Bull*. 112: 7-13.

- Ratsma, J. E., Stelt, V. D., Schoffelmeer A. N., Westerveld, M. Boudewijn, A. Gunning, W. (2001) "P3 event-related potential, dopamine D2 receptor A1 allele, and sensation-seeking in adult children of alcoholics". *Alcohol Clin Exp Res.* 25:7.
- Richter, A. Barman, A. Wüstenberg, T. Soch, J. Schanze, D. Deibele, A. Behnisch, G Assmann, A. Klein, M. Zenker, M. Seidenbecher, C. Schott, B. H. (2017) "Behavioral and Neural Manifestations of Reward Memory in Carriers of Low-Expressing versus High-Expressing Genetic Variants of the Dopamine D2 Receptor." *Front Psychol.* 1;8:654.
- Romain, M. Meirleir, K. D. (1995) "Exercise and Brain Neurotransmission." *sports medicine.* 20(3): 160–188.
- Roman, S. Zepeda-Carrillo, E. A., Moreno-Luna, L. E., Panduro, A. (2013a) "Alcoholism and liver disease in Mexico: genetic and environmental factors." *World J. Gastroenterol.* 19: 7972– 7982.
- Selbie, L. A., Hayes, G. Shine, J. (1989) "The major dopamine D2 receptors: molecular analysis of the human D2A subtype." *DNA* 8: 683– 689.
- Sedvall, G. Farde, L. (1995) "Chemical brain anatomy in schizophrenia" *Lancet* 346: 743- 749.
- Sokoloff, P. Giros, B. Martres, M. P., Bouthenet, M. L., Schwartz, J. C. (1990) "Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics." *Nature.* 347: 146– 151.
- Stahl, S. M. (2013) "Psychosis and schizophrenia". *Stahl's Essential Psychopharmacology-Neuroscientific Basic and Practical Applications.* Stahl S. M. with illustrations by Nancy Muntner. Cambridge University Press.
- Stice, E. Yokum, S. Bohon, C. Mart,i N. Smolen, A. (2010) "Reward circuitry responsivity to food predicts future increases in body mass: moderating effects of DRD2 and DRD4". *Neuro Image.* 50: 25.
- Strange, P. G (1992) " Brain Biochemistry and Brain Disorders. Oxford." Oxford University Press: 92–100.
- Sutoo, D., Akiyama, K. (2003) " Regulation of brain function by exercise." *Neurobiol. Dis.* 13(1): 1–14.
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2013). "Results from the 2013 national survey on drug use and Health: Summary of national findings." NSDUH Series H-48, HHS Publication No. (SMA) 14- 4863. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration.
- Terry, M. Elrath, Y. M., O'Malley, P. M. (2011) "Substance use and exercise participation among young adults: parallel trajectories in a national cohort-sequential study. " *Addiction.* 106(10): 1855–1865.
- Thompson, J. Thomas, N. Singleton, A. Piggott, M. L., loyd, S. Perry, E. K., Morris, C. M., Perry, R. H., Ferrier, I. N., Court, J. A. (1997) " D2 dopamine receptor gene (DRD2) Taq1 A polymorphism reduced dopamine D2 receptor bindingin the human striatum asso-ciated with the A1 allele." *Pharmacogenetics.* 7: 479±84.
- Tucker R, Collins M. (2012) "What makes champions. A review of the relative contribution of genes and training to sporting success." *Br J Sports Med.* 46:555–561.
- Uzbay, İ. T. (2006). "Madde bağımlılığı ve dopaminerjik sistem.", *Türkiye Klinikleri, Dahili Tıp Bilimleri Psikiyatri (Alkol ve Madde Bağımlılığı Özel Sayısı)*, 1(47): 65- 72.

Van Dyck, C. H., Quinlan D. M., Cretella L. M., Staley, J. K., Malison, R. T., Baldwin, R. M., ve ark. (2002) "Unaltered dopamine transporter availability in adult attention deficit hyperactivity disorder." *American Journal of Psychiatry* 159: 309– 312.

Van Tol, H. M., Wu, C. M., Guan, H. C. ve ark. (1992) "Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population." *Nature* 358: 149– 152.

Vilhena S., D. M., Katzmarzyk, P. T., Seabra, A. F., Maia, J. A. (2012) "Genetics of physical activity and physical inactivity in humans." *Behav Genet.* 42:559-78.

Visscher, P. M., Brown M. A., McCarthy, M. I., Yang, J. (2012) "Five years of GWAS discovery" *The American Journal of Human Genetics* 90: 7- 24.

Volkow, N. D., Wang, G. J., Newcorn, J. Fowler, J. S., Telang, F. Solanto, M. V., Logan, J. Wong, C. Ma, Y. Swanson, J. M., Schulz, K. Pradhan, K. (2007) "Brain dopamine transporter levels in treatment and drug naive adults with ADHD." *Neuroimage* 34: 1182– 1190.

Volkow, N. D., Wang, G. J., Newcorn, J. Telang, F. Solanto, M. V., Fowler, J. S. Logan, J. Ma, Y. Schulz, K. Pradhan, K. Wong, C. Swanson, J. M. (2007) "Depressed dopamine activity in caudate and preliminary evidence of limbic involvement in adults with attention-deficit/ hyperactivity disorder." *Arch. Gen. Psychiatry* 64 (8): 932– 940.

Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. J., Baler, R., Telang, F. (2009)." Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction." *Neuropharmacology.* 56(1): 3–8.

Vuckovic, M. G., Li, Q. Fisher, B. Nacca, A. Leahy, R. M., Walsh, J. P. (2010) "Exercise elevates dopamine D2 receptor in a mouse model of Parkinson's disease: in vivo imaging with [(1)(8)F]fallypride." *Mov Disord.* 25: 2777–2784.

Vandenbergh, D. J., Kozlowski, L. T., Bennett, C. J., Grant, M. D., Strasser, A. A., O'Connor, R. Stauffer, R. L., Vogler, G. P. (2002) "DAT's not all, but it may be more than we realize" *Nicotine Tob Res.* 4:251-252.

Weintraub, D., Siderowf, A. D., Potenza, M. N., Goveas, J., Morales, K. H. & Duda, J. E. (2006) "Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease." *Archives of Neurology.* 63: 969– 973.

Winter, B. Breitenstein, C. Mooren, F. C., Voelker, K. Fobker, M. Lechtermann, A. (2007) "High impact running improves learning." *Neurobiol Learn Mem.* 87: 597-609.

Wolfarth, B. Rankinen, T. Hagberg, J. M., Loos, R. J., Pérusse, L. Roth, S. M., Sarzynski, M. A., Bouchard, C. (2014) "Advances in exercise, fitness, and performance genomics in 2013." *Med Sci Sports Exerc.* 46 (5): 851- 9.

Ziegler, D. A., Ashourian, P., Wonderlick, J. S., Sarokhan, A. K., Prelec, D., Scherzer, C. R. & Corkin, S. (2014). "Motor impulsivity in Parkinson disease: Associations with COMT and DRD2 polymorphisms." *Scandinavian Journal of Psychology.* 55: 278– 286.

ETİK KURUL KARAR-1



Altunizade Mah. Haluk Türksoy Sk. No:14, 34662 Üsküdar / İstanbul / Türkiye
Tel: +90 216 400 22 22 Faks: +90 216 474 12 56

info@uskudar.edu.tr

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

SAYI: B.08.6.YÖK.2.ÜS.0.05.0.06 /2016 /98

16.06.2016

Sayın Doç. Dr. Korkut Ulucan
(Hamza Kulaksız)

Üsküdar Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 6 Haziran 2016 tarihinde, 07 No.lu toplantısında değerlendirmeye almış olduğu "*DRD2 Al Aleli'nin Spora Yansımaları*" adlı araştırma projenizin etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

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

A handwritten signature in blue ink, corresponding to the name Doç. Dr. Cumhuriyet TAŞ.

ETİK KURUL KARAR-2



Altunizade Mah. Haluk Türksoy Sk. No:14, 34662 Üsküdar / İstanbul / Türkiye
Tel: +90 216 400 22 22 Faks: +90 216 474 12 56

info@uskudar.edu.tr

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


SAYI: B.08.6.YÖK.2.ÜS.0.05.0.06 /2017 / 288

23/11/2017

**Yrd.Doç.Dr. Mesut KARAHAN
(Öznur Özge ÖZCAN)**

Üsküdar Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulunun 17/11/2017 tarihinde yapılan 11 No.lu toplantısında “**Dopamin D2 Reseptör Taq A1 Alelinin Uzun ve Kısa Mesafe Koşucular Üzerinde Etkisi**” adlı araştırma projenizin etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.


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

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Öznur Özge ÖZCAN

Doğum Yeri ve Tarihi : Edirne / 08.11.1993

Yabancı Dili : İngilizce

İletişim (Telefon/e-posta) : +905456873956

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Edirne Anadolu Lisesi (2007-2011)

Lisans : İstanbul Bilgi Üniversitesi- Fizyoterapi ve Rehabilitasyon (2011-2016)

Yüksek Lisans : Üsküdar Üniversitesi- Nörobilim (2016-2018)