



T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DOPAMİN D2 RESEPTÖR A1 ALELİNİN SPORA YANSIMALARI

Hamza KULAKSIZ

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Muhsin KONUK**

İSTANBUL – 2017

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DOPAMİN D2 RESEPTÖR A1 ALELİNİN SPORA YANSIMALARI

Hamza KULAKSIZ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Muhsin KONUK

İSTANBUL – 2017

ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anabilim Dalı Nörobilim Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından 07.04.2017 tarihinde yapılan sınavda Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliği/ oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı ve Danışman: “Prof. Dr. Muhsin KONUK”
Üsküdar Üniversitesi- MDBF

İmza



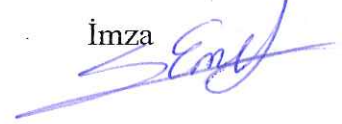
Üye: “Doç. Dr. Korkut ULUCAN”
Marmara Üniversitesi- DHF, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bölümü

İmza



Üye: “Yrd. Doç. Dr. Emel Serdaroğlu KAŞIKÇI”
Üsküdar Üniversitesi- MDBF

İmza



ONAY:

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

İmza

Prof. Dr. Nilgün SARP
Enstitü Müdürü

ÖZET

Beyin dopamin sisteminin bireylerde haz alma duygusu ile ilişkilendirildiği bilinmektedir. Özellikle beyin ödül sisteminin bu olayda rol oynadığı günümüze kadar yapılan çalışmalarla belirlenmiştir. Dopamin molekülü, etkisini hücre yüzeyinde bulunan beş farklı reseptörden gösterir. Bu reseptör moleküllerinden biri olan Dopamin D2 reseptörünü (DRD2) kodlayan genin TaqA1 Alleli özellikle sigara, alkolizm ve dürtüsellikle alkol bağımlılığı arasındaki ilişki üzerine birçok araştırma yapılmıştır. Bu çalışmamızın amacı, bağımlılıkta önemli rol oynadığı düşünülen dopamin reseptörü ailesinden DRD2 TaqA1 Allel dağılımının belirlenerek, Türk sporculardaki frekanslarının saptanmasıdır.

Çalışmamıza toplam 62 erkek futbolcu (yaş ortalaması 18.61), gönüllük esasına dayanarak katılmıştır. Bu sporcuların 44'ü 18 yaşaltı (yaş ortalaması 15.32), 18'i ise 18 yaşüstü profesyonel (yaş ortalaması 26.67) futbolcudur. Çalışmamız Üsküdar Üniversitesi girişimsel olmayan etik kurul tarafından onanmış (B.08.6.YÖK.2.ÜS.0.05.0.06/2016/98) ve Helsinki-II deklarasyonuna uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılmadan önce futbolculardan gönüllü katıldıklarına dair onam formları imzalatılmıştır. 18 yaşaltı futbolculardan ise, ebeveynlere onam formu imzalatılarak çalışmaya dahil edilmiştir. DNA örnekleri sporculardan DNA toplayıcı swap yardımıyla toplanmış, DNA izolasyonları Invitrogen (USA) Kiti kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Genotipleme işlemi Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PZR) (Roche) metodu ile tamamlanmıştır. Bu metodolojide genotipleme kiti olarak TaqMan SNP Genotyping Assays, Human, SM (USA) ve TaqMan Universal Master Mix II, with UNG (USA) kullanılmıştır.

Araştırmamızın sonuçlarına göre sporcularda AA, AG ve GG genotip dağılımları sırasıyla 3 (%4.8), 34 (%54.8) ve 25 (%40.4) olarak bulunmuştur. Alel frekans dağılımlarında ise, A Aleli 40 (%32.3) ve G Alleli 84 (%67.7) olarak saptanmıştır. Bağımlılıkla ilişkili olan AA genotipinin oranı yüzde %3 bulunmuştur. Bağımlılıkla ilişkili olan AA genotipinin ve allelinin oranının düşüklüğü DRD2 Taq1 polimorfizminin spor yapanlarda düşük olduğu izlenimini vermiştir. Tek bir gen üzerinden spor ve bağımlılık ilişkisi kurmak güç olmakla beraber, çalışma grubundan elde ettiğimiz sonuçlara göre DRD2 TaqA1 genotipinin önemli bir etken olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: DRD2 TaqA1 Aleli; RT-PZR; Spor; Alkolizm; Dürtüsellik; Nikotin

Reflections on The Sport of *DRD2* TaqA1 Allele

ABSTRACT

One of the most important part of our brain's dopaminergic system is dopamine metabolism which is known to be related as the sense of pleasure in individuals. It has been identified by studies conducted so far that as nucleus accumbens system has a role in this dopamine metabolism. The molecule of dopamine shows its effect on five different receptors existing on cell surface. There has been many studies conducted on the relationship especially between smoking, alcoholism, impulsivity and TaqA1 Alel, the gene which codes Dopamine D2 receptor (*DRD2*), as being one of the those receptor molecules. The purpose of our study is to identify the distribution of one of the member from the receptor family od *DRD2* TaqA1 Alel, which is thought to be played an important role in addiction, and to detect its frequency on Turkish football players.

62 male athletes (average age 18.61) in total participated in our reseach based on voluntariness. 44 of those male athletes are under 18 (average age 15.32) and 18 of them are professional (average age 26.67) football players who are above 18 years old. Our research was consented by Üsküdar Universtiy non-invasive ethics committee (B.08.6.YÖK.2.ÜS.0.05.0.06/2016/98) and it is suitable with Helsinki-II declaration. Before participating in the study, football players were signed a consent form ragarding that they participate in the study voluntarily. Footbal players, who are under 18 years old, were included in the study by taking a consent form signed by their parents. DNA samples were collected by DNA collector swap and DNA purification kit (USA). Genotyping process was completed with real-time polymerase chain reaction (q-pcr) (Roche) method. In terms of genotyping kit, TaqMan SNP Genotyping Assays, Human, SM (USA) ve TaqMan Universal Master Mix II, with UNG (USA) were used in this research's methodology section.

According to our study's results, athletes' genotyping distribution of AA, AG and GG were found to be 3 (%4.8), 34 (%54.8) ve 25 (%40.4) respectively. In terms of Alel frequency, it was detected that the Alel A was 40 (%32.3) and the Alel G was 84 (%67.7). The ratio of genotype of AA, which is related with addiction, was found to be %3. The AA genotype and the ratio of Alels caused us to infer that *DRD2* Taq1 polymorphism may be related with success in sports. By just looking at one gene may be hard to infer success in terms of sport, but we think that our results suggested. The genotype of *DRD2* TaqA1 could be an important factor.

Keywords: *DRD2* TaqA1 Allele; RT-PZR; Sports; Alcoholism; Impulsivity; Nicotine

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 omurlandıran Üsküdar Üniversitesi Rektör Yardımcısı, Fen ve Sosyal Bilimleri Enstitüsü Müdürü ve danışman hocam Sayın Prof. Dr. Muhsin KONUK'a

Dünyanın sayılı bilim insanları arasında bulunan, tezimin konusunu belirleyen ve her aşamasını takip eden, her daim disiplinli oluşu ve kendisini idol edindiğim, daha çok çalışmalar ve daha büyük araştırmalarda birlikte olmak istediğim, manevi yardımlarını esirgemeyen, her zaman bilgisi- birikimi ve dik duruşuyla benim yolumu aydınlatan, yönlendiren Üsküdar Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi Dekanı hocam Sayın Prof. Dr. Tayfun UZBAY'a

Laboratuvarında çalışmalarımıza izin veren, Moleküler Biyoloji ve Genetik Laboratuvarı sorumlu müdürü hocam Sayın Doç. Dr. Tunç ÇATAL'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

Başta tez çalışmasına yön verenlerden biri olan ve literatür taramasında yönlendiren, yardımlarını esirgemeyen, Psikiyatrist Sayın Yrd. Doç. Fatma Duygu Kaya YERTUTANOL'a ve manevi desteğini esirgemeyen Sayın Yrd. Doç. Dr. Pınar ÖZ'e

Manevi desteklerini her daim bana hissettiren ve yanımda olan, değerli hocalarım Sayın Yrd. Doç. Dr. Emel Serdaroğlu KAŞIKÇI ve Vet. Hek. Burcu ÇEVRELİ'ye

Bize, Beşiktaş kulübünde hoşgörü ve ilgisiyle karşılayan, sporculardan Swap örneklerini almamızı sağlayan, sporda bilgileri ile öne çıkan Sayın Metin ALBAYRAK ve

Gökhan KESKİN hocalarımıza ve ülkemizin önde gelen en iyi spor psikologlarından biri olan, Beşiktaş altyapı Spor Psikoloğu Sayın Ömer ATEŞ'e

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 ve Sezgin KAPICI'ya ve İngilizce özet çevirisine yardımcı olan değerli Okutman Sayın Serpil ÖZ'e

Tezimin yazımında bana yardımcı olan, Nörobilim Uzmanı değerli meslektaşım Sayın Tayfun GÖZLER'e ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Ar. Gör.ler Seda KUŞOĞLU, Sayın Ecem Kaplan ÇOBAN ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Özge ÜNLÜ'ye

Sporculardan Swap örneklerinin toplanmasında bize yardımlarını esirgemeyen, yeri ve zamanı düşünmeksizin benimle gelen, yolculuklarımızda bana destek olan, geleceğin bilim insanları olarak özellikle başta arkadaşım Sayın Sezgin KAPICI olmak üzere, Moleküler Biyoloji ve Genetik bölümü lisans öğrencileri değerli arkadaşlarım Sayın İpek YÜKSEL, Sayın Ülkü TALAY, Sayın Tolga POLAT ve Sayın Mehmet Yunus ÇOMAR ve Deney Hayvanları Laboratuvarında görevli hayvan bakım uzmanımız Sayın Emre KARACA'ya

Sporculardan Swap örnekleri almamızı sağlayan, ilgisini- yardımlarını esirgemeyen Sayın Ar. Gör. Orkun AKKOÇ'a ve sporcuların kanlarını alan, zamanlarını bizim için harcayan hemşire arkadaşlarımız Sayın Burcu BİRLİK ve Sayın Neriman KANTAR'a

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.

Hamza KULAKSIZ

EK 2. 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.

Tarih

Adı Soyadı

İmza

İÇİNDEKİLER

<u>EK 1. TEZ ONAY SAYFASI</u>	i
TÜRKÇE ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET.....	iii
<u>TESEKKÜR</u>	iv
<u>EK 2. BEYAN FORMU</u>	vi
<u>İÇİNDEKİLER</u>	vii
<u>SEKİLLER DİZİNİ</u>	ix
<u>TABLolar DİZİNİ</u>	x
<u>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</u>	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. <u>GENEL BİLGİLER</u>	2
2.1. <u>TARİHCE</u>	2
2.2. <u>DOPAMİN VE DOPAMİN RESEPTÖRLERİNİN TANIMI</u>	2
2.3. <u>DOPAMİN RESEPTÖR YOLAKLARI</u>	5
2.4. <u>DRD2 TAQA1 ALELİ</u>	7
2.5. <u>DOPAMİN2 RESEPTÖR GENİNİN TAQA1 ALELİNİN DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU İLE TOURETTE SENDROMU ARASINDAKİ İLİŞKİ</u>	8
2.6. <u>DOPAMİN2 RESEPTÖR GENİNİN TAQA1 ALELİ İLE MADDE BAĞIMLILIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİSİ</u>	9
2.7. <u>DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU, TOURETTE SENDROMU VE MADDE BAĞIMLILIĞININ SPORCULAR İLE İLİŞKİSİ</u>	9
3. <u>GEREÇ VE YÖNTEM</u>	11
3.1. <u>GEREÇLER</u>	11
3.1.1. <u>KULLANILAN ALETLER</u>	11
3.1.2. <u>KULLANILAN KİMYASAL MADDELER</u>	11

3.1.3. <u>KULLANILAN TİCARİ KİTLER</u>	11
3.1.4. <u>KULLANILAN PRİMERLER</u>	12
3.1.5. <u>KULLANILAN ALETLER</u>	10
3.2. <u>YÖNTEMLER</u>	12
3.2.1. <u>SWAP DNA İZOLASYONU</u>	12
3.2.2. <u>ÖN HAZIRLIK</u>	12
3.2.3. <u>ÇALIŞMA</u>	12
3.2.4. <u>GERÇEK ZAMANLI POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU (RT-PZR)</u>	13
3.2.5. <u>ÇALIŞMA GRUBU</u>	14
3.2.6. <u>BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU</u>	14
3.2.7. <u>ETİK KURUL ONAYI</u>	14
3.2.8. <u>LABORATUVAR</u>	14
4. <u>BULGULAR</u>	15
4.1. <u>DRD2 TAQA1 ALELİ'NİN RT-PZR BULGULARI</u>	15
4.2. <u>DRD2 TAQ1 GENOTİPLEMESİNİN BELİRLENMESİ</u>	16
4.3. <u>GENOTİP DAĞILIMLARI VE ALEL FREKANSLARI</u>	17
5. <u>TARTIŞMA</u>	18
6. <u>SONUÇ VE ÖNERİLER</u>	22
7. <u>KAYNAKLAR</u>	14
8. <u>EK 3. ETİK KURUL KARARI</u>	37
9. <u>EK 4. ÖZGEÇMİŞ</u>	38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Dopamin reseptörlerinin yapısal olarak gösterimi

Şekil 2: D2 -reseptörün-, prefrontal kortekste dağılımı

Şekil 3: Beyinde, madde bağımlılığı ile dopaminerjik sistemi ile ilişkili yollar

Şekil 4: a) nigrostriatal, b) mezolimbik, c) mezokortikal, d) tuberoinfundibular ve e) talamik DA yolları

Şekil 5: İnsanlarda D2 dopamin reseptör geni ve en sık çalışılan polimorfizm genleri

Şekil 6: D2 Dopamin Reseptör Alellerinin gösterimi

Şekil 7: Genotiplerin Gerçek Zamanlı Polimeraz Zinciri (RT-PZR) ile gösterilmesi

Şekil 8: "G" genotipinin FAM ışması ile belirlenmesi

Şekil 9: "A" genotipinin VIC ışması ile belirlenmesi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: D1 ve D2 reseptörlerinin beyindeki, etkisi, yeri ve terapötik potansiyelleri

Tablo 2: *DRD2* protokolü için kullanılan primerler

Tablo 3: *DRD2* TaqA1 Aleli için kullanılan kimyasallar

Tablo 4: Futbolcuların analiz edilen genotip ve allel dağılımları

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AE: Elution Buffer

BGOF: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

BL: Lysis Buffer

BW: Wash Buffer

DA: Dopamin

DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

dH₂O: Double Distile Su

DNA: Deoksiribonükleik Asit

DRD₂: Dopamin₂ Reseptörü

FAM: Fluorescein Amidite

OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk

PBS: Phosphate buffered saline

PET: Pozitron Emisyon Grafisi

PK: Protein Kinaz

RT-PZR: Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SN: Substantia Nigra

SPECT: Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi

TS: Tourette Sendromu

TW: Wash Buffer-2

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

VTA: Ventral Tegmental Alan

1. GİRİŞ

Dopamin (DA), beynimizin en önemli nörotransmitterlerinden biridir. Beyin işlevinin düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir (Montague et al., 2004). İnsanda DA'nın daha düşük seviyede olması çeşitli nörolojik bozukluklara, Parkinson hastalığına ve hiperaktiviteye yol açar. Yüksek seviyede olduğunda, anormal beyin fonksiyonu nedeniyle zihinsel düzensizliğe neden olur (Ndamanisha and Guo, 2009).

Dopaminin beş reseptöründen biri olan Dopamin2 Reseptör geninin (*DRD2*) TaqA1 Aleli üzerinde Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Eksikliği (DEHB), dürtüsellik ve özellikle madde bağımlılığı (alkol ve sigara vd.) gibi alanlarda birden çok araştırmalar yapılmıştır. Madde bağımlılığı yaygın bir sorun olup (Potenza, 2013), 12 yaş ve üzerindeki 21.6 milyondan fazla insan bu sorunu yaşamaktadır (Substance Abuse and Mental Services Administration, 2013). Spor gibi fiziksel aktivitelere katılmak, genel olarak olumlu sağlık sonuçlarıyla ilişkilendirilir (Tassitano et al., 2010) ve sağlıkçılar, spora katılımda fiziksel aktivitenin depresyon, stres ve uyuşturucu kullanımına karşı koruduğunu gördüler (Pichard et al., 2009; Lisha and Sussman, 2010). Buna ilaveten, fiziksel aktivitenin, gençlerin karşılaşabileceği fiziksel ve zihinsel sağlık sorunlarının çoğunu azalttığı ve bu durum, daha sonra madde kullanımını da engellediği gösterilmiştir (Dunton et al., 2011). Bununla birlikte, spora katılım ile madde kullanımı arasında ilişki kesin değildir (Korhonen et al., 2009; Peck et al., 2008).

Tezimizin amacı, araştırmamıza dahil olan profesyonel ve başarılı sporcularda bağımlılıkla ilişkili olduğu düşünülen *DRD2* TaqA1 Alelinin dağılımını analiz etmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe:

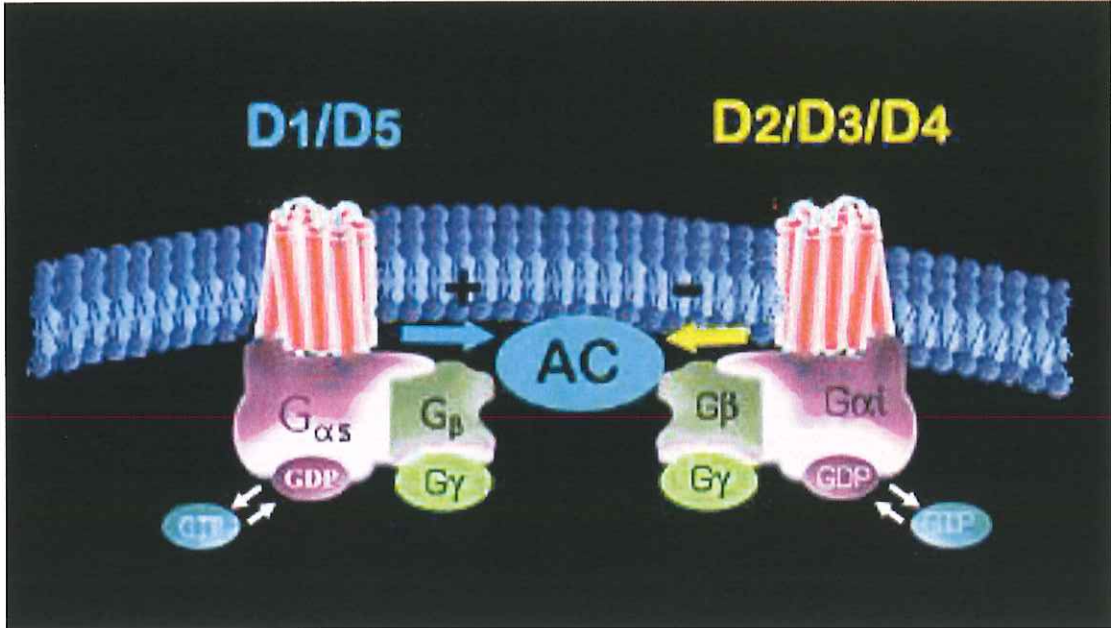
Dopamin (DA) memeli organizmada, geçtiğimiz yüzyılın başlarında sentezlenmiş olsa da (Barger and Ewins, 1910; Mannich and Jacobsohn, 1910), 1951'den önce biyolojik maddeler alanına katılmıştır (Hornykiewicz, 1958). Dopamin (DA), Arvid Carlsson tarafından 1950 yılında bir nörotransmitter olarak tanımlanmıştır. 1951 yılında Goodall, ilk kez memeli dokularında, özellikle koyun kalbi ve adrenal medullada DA tespit etti (Goodall, 1951). Ayrıca 1951'de Dale (Sir Henry), kimyasal olarak β -3,4-dihidroksifeniletilamin ismini kısaltmak için, kısaltılmış olan 3-hidroksitiramin'i DA olarak adlandırdı (Blaschko, 1952).

Katekolaminin bileşeni olan dopamin öğrenme, bellek, davranış ve motivasyon gibi bilişsel işlevleri yöneten bir nörotransmitterdir (Gingrich and Caron, 1993; Vandecasteele et al., 2008; Tritsch and Sabatini, 2012). Dopamin motor koordinasyon, duygu, hafıza, ödül mekanizması ve hipotalamik-hipofizier eksen düzenlemesi de dâhil olmak üzere fizyolojik süreçlerde önemli rol oynayan bir nörotransmitterdir (Beaulieu and Gainetdinov, 2011). 1950'li yılların sonunda tanımlanmış olan dopaminin beyindeki dağılımı özel bir işlevsel rolü olduğuna işaret etmiştir. Parkinson hastalığı ve şizofreni gibi bazı nöropsikiyatrik hastalıkların patogenezi ve ilaç ile tedavisinde önemli bir rolü olduğunun farkedilmesi ile dopamine ilgi yoğunlaşmıştır (Strange, 1992). Ayrıca, dikkat eksikliği, uyuşturucu bağımlılığı ve dikkat eksikliği gibi psikiyatrik ve nörolojik bozukluklardan da sorumlu tutulmaktadır (Neve et al., 2004; Pivonello et al., 2007). Psikiyatrik ve nörolojik hastalıklarda önemli bir işlevi olan dopamine ait reseptörler, bu hastalıklar için tedavilerine uygun ilaçlar kullanmaya başlanmıştır (Emilien et al., 1999).

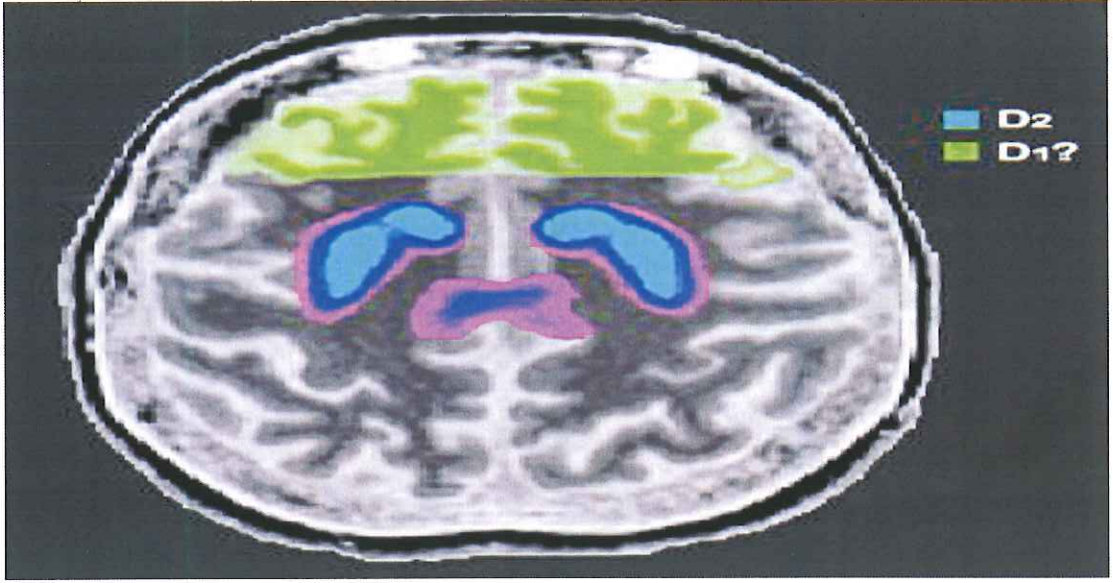
2.2. Dopamin ve Dopamin Reseptörlerinin Tanımı:

Dopamin reseptörleri ve dopaminin beyindeki işlevleri birçok araştırmaya konu olmaya devam etmektedir. Cools ve Van Rossum anatomik, elektrofizyolojik ve farmakolojik çalışmalara dayanarak beyinde DA'in birçok işlevi olabileceğini ileri sürmüştür (Cools and Van Rossum, 1976).

Dopaminerjik sistemi oluşturan sinir lifleri diensefalon ve orta beyinde bulunan nöron gruplarından orijin almaktadır (Hyman and Nestler, 1993). Bugüne kadar 5 adet DA reseptörü belirlenmiştir. Yapısal olarak birbirlerine benzeseler de bunlar biyokimyasal ve farmakolojik olarak iki ana grup içinde incelenmektedir (Sedvall and Farde, 1995). İki grubun birinde D1 ve D5 reseptörlerinin kendi arasında, diğer grupta ise D2, D3 ve D4 reseptörlerinin kendi aralarında gruplandığı gösterilmiştir (Şekil 1) (Guillin and Laruelle, 2005). D1 reseptörü kortikal bölgelerde yaygın dağılım gösterirken, D5 reseptörü ise hipokampus ve entorinal kortekste gösterilmektedir. Diğer gruptakiler düşük konsantrasyon ile talamus ve orta temporal yapılarda bulunurken (hipokampus, entorinal korteks ve amigdala), yoğun olarak striatumda bulunan D2 reseptörünün prefrontal kortekste konsantrasyonunun düşük olduğu bilinmektedir (Şekil 2). D3 reseptörü daha çok ventral striatumda bulunmaktadır. D4 reseptörü ise prefrontal kortekste ve hipokampusta bulunur, ama striatumda tespit edilmemiştir (Lahti et al., 1998).



Şekil 1: Dopamin reseptörleri yapısal olarak gösterimi (Sedvall and Farde, 1995).



Şekil 2: D2 reseptörü, prefrontal korteksteki dağılımı (Lahti et al., 1998).

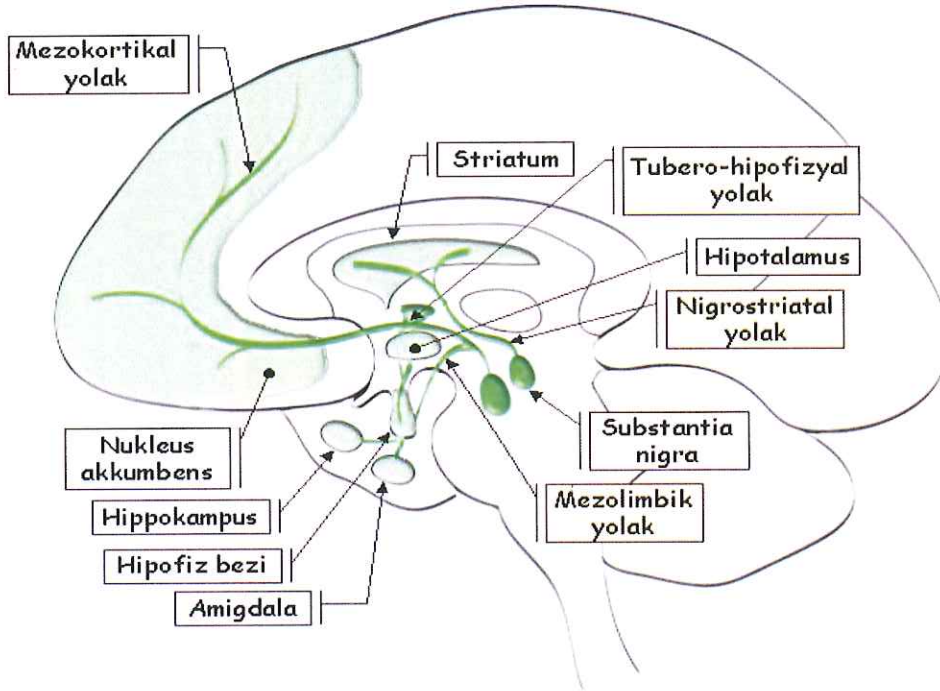
DA'in alt reseptörleri D1 ve D2'nin beyindeki, yeri, etkisi ve terapötik potansiyeli Tablo 1'de verilmiştir (Crocker, 1994).

Reseptör Alt Grupları	Yeri	Etkisi	Terapötik Potansiyeli
Merkezi			
D1 ve D2	Substantia nigra ve striatum	Motor Kontrolü	Agonisti- Parkinson hastalığı
D1 ve D2	Limbik sistem ve ilişkili yapıları	Bilgi İşleme	Antagonisti- Şizofreni
D2	Ön hipofiz bezi	Prolaktin salınımı engeller	Agonisti- Kanda prolaktin yüksekliği
Periferal			
D1	Kan damarları	Kan damarlarının genişlemesi	Agonisti- Konjestif
D1	Proksimal tüp hücreleri	Natriürezis	Kalp yetmezliği
D2	Sempatik sinir uçları	Serbest bırakmayı azaltmak	Hipertansiyon

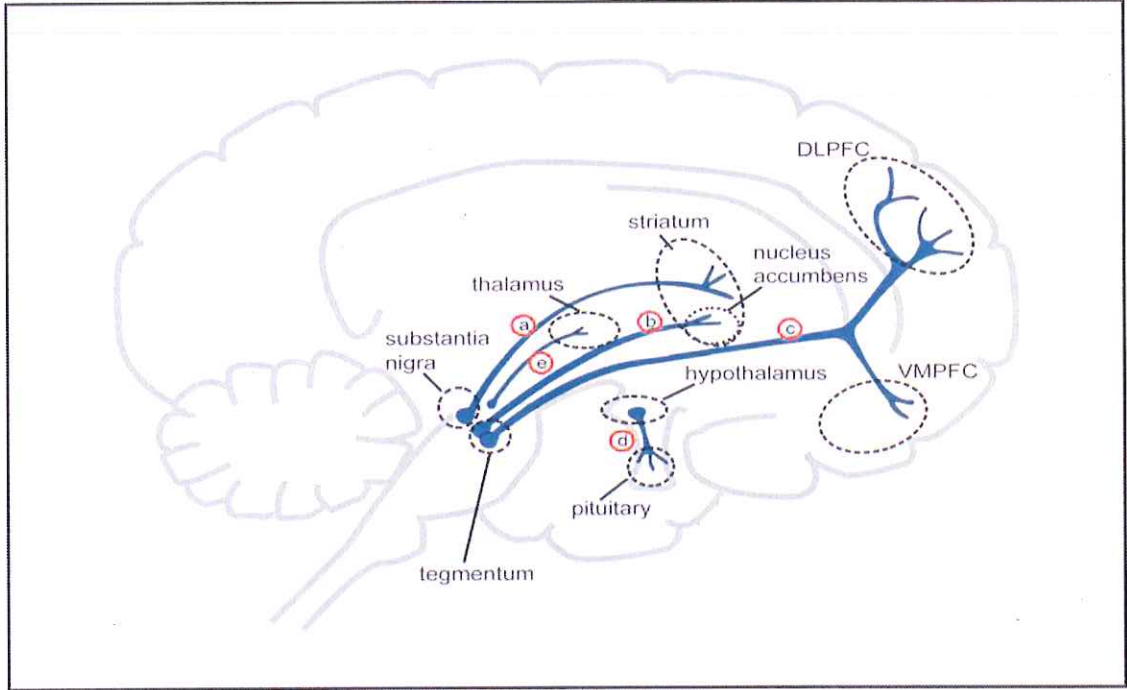
Tablo 1: D1 ve D2 reseptörlerinin beyindeki, etkisi, yeri ve terapötik potansiyelleri (Crocker, 1994).

2.3. Dopamin Reseptör Yolakları:

İnsan beyinde bilinen beş DA yolağı bulunmaktadır. Bunlardan dördü hakkında tartışma yoktur. Sonuncusunun işlevi hala araştırma aşamasındadır. Bilinenler: Nigrostriatal, mezolimbik, mezokortikal ve tuberoinfundibular yolaklardır (Şekil 3) (Uzby, 2004). Sonucusu olan talamik yolağın işlevi hala araştırılmaktadır (Şekil 4) (Stahl, 2013). Mezolimbik ve mezokortikal yolak bazı kaynaklarda mezokortikolimbik yolak olarak tek bir yolak şeklinde de ifade edilmektedir.



Şekil 3: Beyinde, madde bağımlılığı ile dopaminerjik sistemi ile ilişkili yolaklar (Uzby, 2004).



Şekil 4: a) nigrostriatal, b) mezolimbik, c) mezokortikal, d) tuberoinfundibular ve e) talamik DA yolakları (Stahl, 2013).

Dopaminerjik yolaklar substantia nigra (SN), ventral tegmental alan (VTA) ve medial hipotalamusun arkuat çekirdeğinden kaynaklanır:

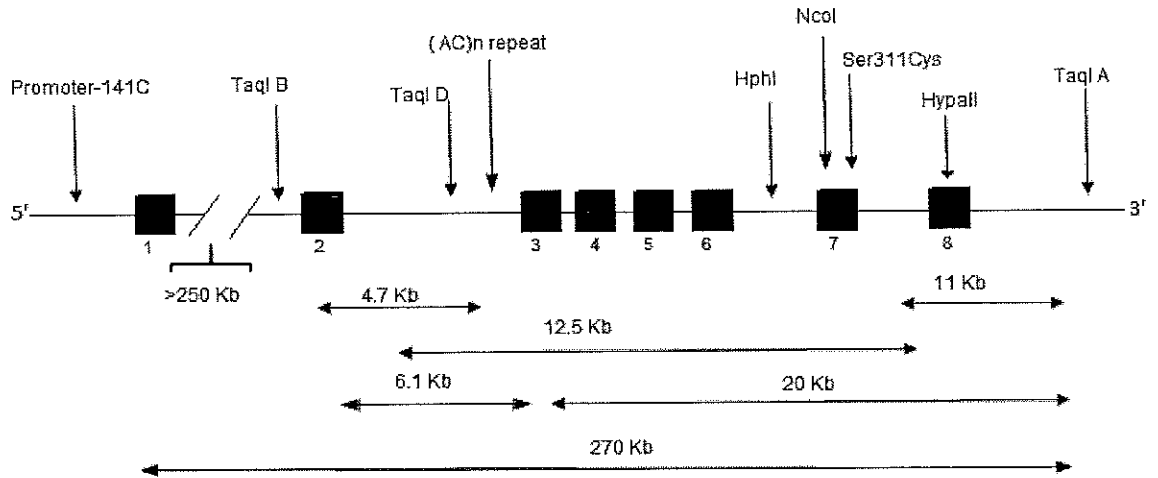
- a) Nigrostriatal yolak: SN'dan dorsal striatuma uzanır. Hareketin bilişsel birleşimi, alışkanlık, duyu-motor koordinasyonu ve başlatması buradaki DA metabolizması ile ilişkilidir.
- b) Mezolimbik yolak: Hoş duygular, ödül ve istek gibi hisler, VTA ile ventral striatum, hipokampus ve amigdala arasında bulunan mezolimbik yolağı ile ilişkilidir.
- c) Mezokortikal yolak: VTA'dan kaynaklanan ve prefrontal, dorsolateral prefrontal, anterior Singulat, pariyetal ve temporal alanlarına uzanır. Çalışma belleği gibi bilişsel işlerde devreye girmektedir.
- d) Tuberoinfundibular yolak: Dopaminerjik nöron topluluğu için kullanılan, mediobazal hipotalamusun (tuberal alan) çekirdeğinden tubero-infundibular alana uzanır (Meisenzahl et al., 2007).

Beyindeki dopamini ileten yolakların diğer sinir sistemlerinin davranışlarını yönlendirdiği bilinmektedir. Bu yüzden, dopamin seviyelerindeki dengesizliklerin otizm, depresyon ve şizofreni gibi davranış bozukluklarına yol açıyor. Dopamin yolaklarının

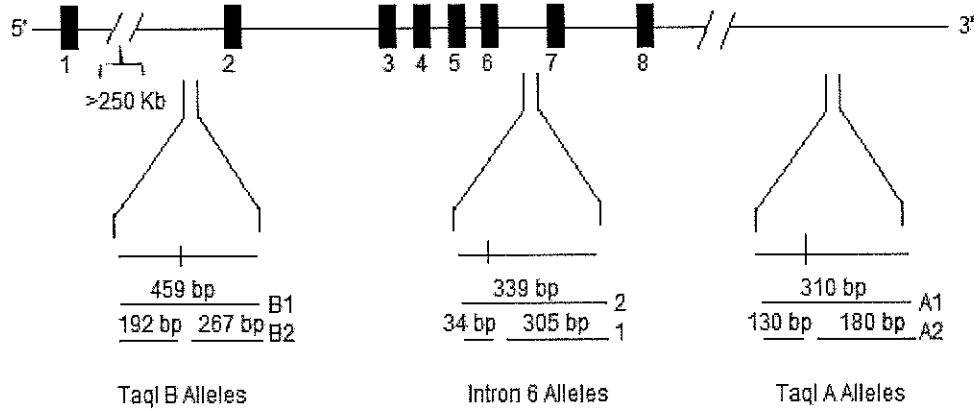
bozulması ise Parkinson, Huntington ve Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıkların patolojisinde önemli bir rol oynamaktadır ve bu hastalıkların genel popülasyonu giderek etkilemektedir (Elsworth and Roth, 1997; Uhlhaas, 2012).

2.4. *DRD2* TaqA1 Aleli:

DA geni, nörokimyasal DA'dan ve onun işlevlerinden sorumlu olan genomumuzda bulunan bir bölgedir. DA D2 reseptör (*DRD2*) geni lokalizasyonu 11q22-q23 kromozomundadır ve *DRD2* geninde çeşitli polimorfizmler bulunmuştur (Turner et al., 1992). TaqI polimorfizmi, *DRD2* geninin polimorfizmler içinde, üzerinde en çok çalışılan ve en önemli polimorfizmlerden bir tanesidir (Grandy et al., 1989). Özellikle TaqA1 Aleli üzerinde DEHB (Comings et al., 1991), sigara (Noble et al., 1994) ve Tourette Sendromu (TS) (Joel Gelernter et al., 1994), alkolizm (Blum et al., 1990) ve dürtüsellelikle alkol bağımlılığı arasındaki ilişki (Gullo et al., 2014) üzerine birçok araştırmalar yapılmıştır. Şekil 5 ve 6'da insanların D2 dopamin reseptör geni, en sık çalışılan polimorfizm genlerinin alelleri ve konumları gösterilmektedir.



Şekil 5: İnsanlarda D2 dopamin reseptör geni ve en sık çalışılan polimorfizm genleri (Noble, 2003).



Şekil 6: D2 Dopamin Reseptör Alellerinin gösterimi (Noble et al., 1998).

2.5. Dopamin2 Reseptör Geninin TaqA1 Aleli'nin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ile Tourette Sendromu Arasındaki İlişkisi:

DRD2 geninin TaqA1 Aleli özellikle çocuklarda ve yetişkinlerde, Tourette Sendromu veya DEHB ile ilişkilendirilmiştir (Comings et al., 1996; Chen et al., 2003). Dopamin sinyalinin işlev bozukluğu sonucu oluşan DEHB dürtüsel zeminde gelişen önemli davranış problemlerinden biridir (Volkow et al., 2007). İzleyen çalışmalarda, orta beyinde bulunan substantia nigranın (SN) DA iletim bozukluğunun DEHB belirtilerinin muhtemel mekanizmalarından biri olduğu gösterilmiştir (Volkow et al., 2007; Bowton et al. 2010). Çocuklarda ve yetişkinlerde DSM-5 verilerine göre yaygınlığına bakılacak olursa, dünya çapında çocukların tahmini olarak %5'i ve yetişkinlerin ise %2,5'inde aşırı dürtüsellik sorunu söz konusudur. Ayrıca, yetişkinlikte devam eden DEHB ile ilişkili dürtüsellik patolojik kumar (Grall- Bronnec et al., 2011), madde bağımlılığı (Verdejo-Garcia et al., 2008), çevreye zayıf uyum becerisi (Ingram et al., 1999), araç kazaları (Barkley et al., 2002) ve tutuklanma (Retz et al., 2004) riski ile de ilişkilendirilmiştir.

Gilles de la Tourette Sendromu'nun (TS), başlangıç yaşı 4-6, en şiddetli dönemleri ise 10-12 yaşlar arasına rastlanmaktadır. Bütün yaş gruplarında ömür boyu benzerlik gösteren tik belirtileri bulunmaktadır. DEHB ile TS arasında ilişki olduğu bilinmektedir: Çocukluk döneminde bazen tik bozukluğu DEHB ile birlikte görülmektedir (DSM-5, 2013). Sıklıkla TS'ye eşlik eden hastalıklar DEHB ve obsesif kompulsif bozukluk (OKB) gibi çeşitli psikiyatrik hastalıkları da içermektedir (Hounie et al., 2006). Kendine zarar

verme davranışı ve dürtüselliğin yaygınlığı TS hastalarında daha yüksektir (Cardona et al., 2004; Kano et al., 2010b). Tourette Sendromunun belirtilerinden biri olan koproli, sosyal olmayan aşâğılık sözler veya müstehcen kelimelerin istemsiz bir şekilde söyleyiş olarak tanımlanmıştır. Koprolali için yaygınlık oranları %8,5 ile %50 arasında değişmektedir (Kano et al., 1997; Miranda et al., 1999).

2.6. Dopamin2 Reseptör Geninin TaqA1 Aleli ile Madde Bağımlılığı Arasındaki İlişkisi:

Madde bağımlılığı, beyni etkileyen ilaca benzer bir maddenin keyif verici etkilerini hissetmek ve yokluğunda kaynaklanan huzursuzluktan kaçınmak için, sürekli olarak madde alma arzusu ve bazı davranış bozukluklarıyla karakterize bir beyin hastalığı olarak tanımlanmıştır (Uzby ve Yüksel, 2003). Madde bağımlılığının hem genetik hem de çevresel faktörler arasında doğrudan ilişki bulunmaktadır (Uzby, 2015). Farmakolojik, fizyolojik, nörokimyasal ve davranışsal çalışmalar alkolizm ve diğer bağımlılık yapan maddelerin etkisiyle sorunların gelişiminde dopaminerjik sistemin rol oynadığı ortaya çıkmıştır (Noble, 1996). Madde bağımlılığı ile alakalı ödüllendirmenin genetik yapısında Dopamin D2 reseptörünün önemli bir katkı sağladığı araştırmalarla gösterilmiştir. Yapılan araştırmaların çoğunda ortak olan, D2 reseptörünün eksikliği ile ödüllendirmenin duyarlılığında bir azalma olduğu şeklindedir -ve buna ilaveten madde bağımlılığının “ödül eksikliği sendromu” olabileceğini ileri süren verilerde artış gözlenmiştir (Bowirrat and Oscar- Berman, 2005; Uzby, 2006). Dopamin D2 reseptörünün zevk ile de ilişkisi bulunmuştur ve *DRD2* A1 Aleli bir ödül geni olarak anılmaktadır (Noble, 2003). Özellikle dopamin D2 reseptör (*DRD2*) geni (Noble, 2000, 2003), aynı zamanda kromozom 11 (11q23) bölgesi sigara tüketimi ile nikotin bağımlılığına eşlik eden alkol bağımlılığı ile ilişkilendirilmiştir (Gelernter et al., 2004).

2.7. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Tourette Sendromu ve Madde Bağımlılığının Sporcular İle İlişkisi:

İnsanlarda, fiziksel aktivite ve alkol arasındaki ilişki ergen ve lisanslı sporcularda çalışılmıştır. Bu çalışmalarda sporcu olanların sporcu olmayanlara göre daha fazla alkol tükettikleri gösterilmiştir (Nattiv and Puffer, 1991; Wechsler et al., 1995; Kokotailo et al., 1996; Leichter et al., 1998; Dunn and Wang, 2003). Fiziksel aktivite ve alkol

tüketimi arasındaki ilişki fizyolojik, nöral, kültürel ve/veya kişilik faktörlerin bir fonksiyonu olarak farklılıklar gösterebilir (Lisha et al., 2011). Tütün ürünlerindeki nikotinin fiziksel performans ile çeşitli vücut fonksiyonlarını uyarıcı yönde etkilemektedir (Chague et al., 2015). Nikotin ve ana metabolitlerinin varlığı ve bazı sporcularda yüksek oranda nikotin tüketimi olduğu kanıtlanmıştır (Morente-Sánchez et al., 2015). Bu sonuçları destekler yönde, sporda nikotinin yaygın bir şekilde kullanıldığını düşündüren pilot çalışmalar yapılmıştır (Marclay et al., 2011).

Sporcuların yaptığı sporlar arasında yokuş aşağı kayak, kayak ve dağ bisikleti (Malkin and Rabinowitz 1998) gibi yüksek hızları içeren (Shealy et al., 2005) ve engebeli arazilerde düşme ya da çarpışmalar ihtimali yüksek olan spor dalları riskli faaliyetler olarak kabul edilmektedir (Cynthina and Carlson, 2014). Sporcuların yaptıkları riskli faaliyetlerin sonucunda riskli davranışlar onların dürtüsel yapısı ve yatkınlığı ile ilişkilendirilmiştir (Cross et al., 2011). Dürtüsellik çok yönlü bir sorun olduğu gibi, DEHB'nin temel bir belirtisidir ve Tourette Sendromu ile birlikte de görülmektedir (Freeman, 2007). Bunlara ilaveten, beyinden Köken Alan Nörotrofik Faktör (BDNF)'e dayanarak atletik performansa yönelik (Ulucan, 2016) ve başarılı sporcu olma potansiyeli olan kişilerle *SLC6A4* promotor bölgesini (Ulucan ve ark., 2014) inceleyen çalışmalarımız bulunmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereçler

3.1.1. Kullanılan Aletler

- Arçelik -20 °C Derin Dondurucu (Türkiye)
- Bio-Rad T100 Isı Döngü Cihazı (A.B.D)
- İmolab 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 (USA)
- TaqMan Universal Master Mix II, with UNG (USA)
- Double Distile Su (dH₂O)
- Deoksiribonükleik Asit (DNA)

3.1.3. Kullanılan Ticari Kitler

- Swap DNA İzolasyon Kiti: Thermofisher İnvitrogen (USA)

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.

Kullanılan Primerler	
Genomik DNA Bölgesi	DNA dizisi (5'→3')
DRD2 (Ekzon 9)	5'-primer: 5'-GGCTGGCCAAGTTGTCTA-3' (forward)
	3'-primer: 5'-CCTTCCTGSGTGTCATCA-3' (reversed)

Tablo 2: DRD2 protokolü için kullanılan primerler

3.2. Yöntemler

3.2.1. Swap DNA İzolasyonu

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. 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 swaptan çubuk yardımıyla alınması ve bu işlemi 5-6 kez swaptan alıp ependorfa doldurup çıkartıldı.
2. 400 μl 1xPBS ile karıştırıldı.
7. 20 μl Protein Kinaz (PK) ve 400 μl BL kimyasalları ile karıştırıldı.
8. 56°C'de 10 dakika inkübe edildi.

9. 400 µl etanol eklendikten sonra 1 dk santrifüj yapıldı.
10. Karışımdan 700 µl aldıktan sonra, 6000xg'de 1 dk santrifüj yapıldı. Sonra başka yeni bir tüpe alındı.
11. Yeni tüpe 600 µl Wash Buffer-1 (BW) ekleyip kısaca çevrildi.
12. 700 µl Wash Buffer-2 (TW) ekleyip santrifüj'de 1 dakika bekletildi ve yeni ependorfa alındı.
13. 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* TaqA1 Alel bölgesinin çoğaltılması için gerekli çözelti hazırlanmıştır.

DRD2 TaqA1 Alel bölgesi için, 10 µl'lik hacimde reaksiyon karışımı Tablo 3'te verilmiştir:

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

Tablo 3: *DRD2* TaqA1 Aleli için kullanılan kimyasallar

Bu işlemler 0.5 ml'lik ependorf tüplerinde yapıldı ve tüpler, Real Time (RT) cihazına yerleştirilerek belirlenen program uygulandı.

DRD2 TaqA1 Alel bölgesi için RT 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* TaqA1 Alel sonuçlarının analizi yapıldı.

3.2.5. Çalışma Grubu

Araştırmamıza Beşiktaş Özkaynak Spor Okulları ve Paşabahçe Spor Kulübü davet edilmiştir. Çalışmamız için herhangi bir dışlanma kriteri belirlenmemiştir. Beşiktaş Özkaynak Spor Okulundan 44 kişi 18 yaşaltı ve Paşabahçe Spor Kulübünden 18 kişi 18 yaşüstü çalışmamıza erkek futbolcular katılmış ve tüm katılan futbolcularda genetik analizler gerçekleştirilmiştir. 18 yaşaltı futbolcuların yaş aralığı 14-17, 18 yaşüstü futbolcuların ise 18-33'tür. 18 yaşaltı futbolcuların ağırlıklarının tahmini aralığı 40-60, 18 yaşüstü futbolcuların ise 60-70 kilodur.

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" sayılı yazı ile onaylanmıştır (EK-3).

3.2.8. Laboratuvar

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

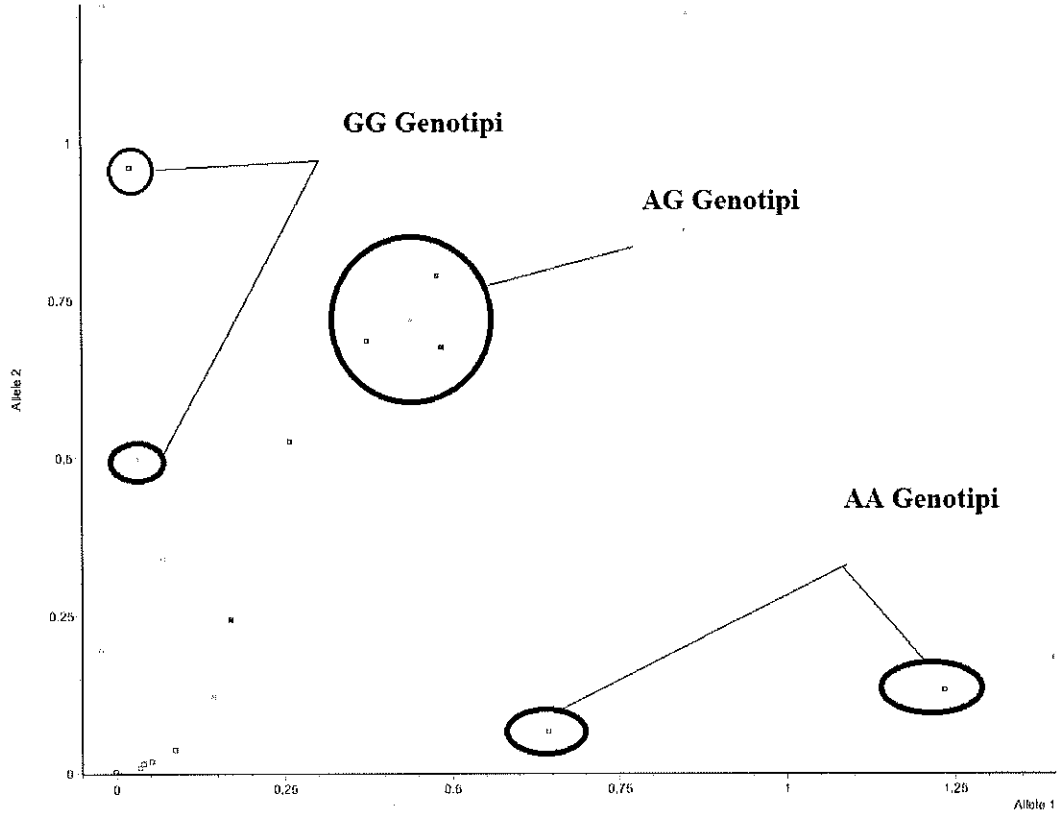
4. BULGULAR

Araştırmamızda yürütülen çalışma, *DRD2* Taq1 (rs1800497) polimorfizmini belirlemek için, 18 yaşaltı 44 ve 18 yaşüstü 18 kişi olan toplam 62 sağlıklı sporcuların her birinden alınan swap örnekleri üzerinde çalışılmıştır.

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

4.1. *DRD2* TaqA1 Aleli'nin RT-PZR Bulguları

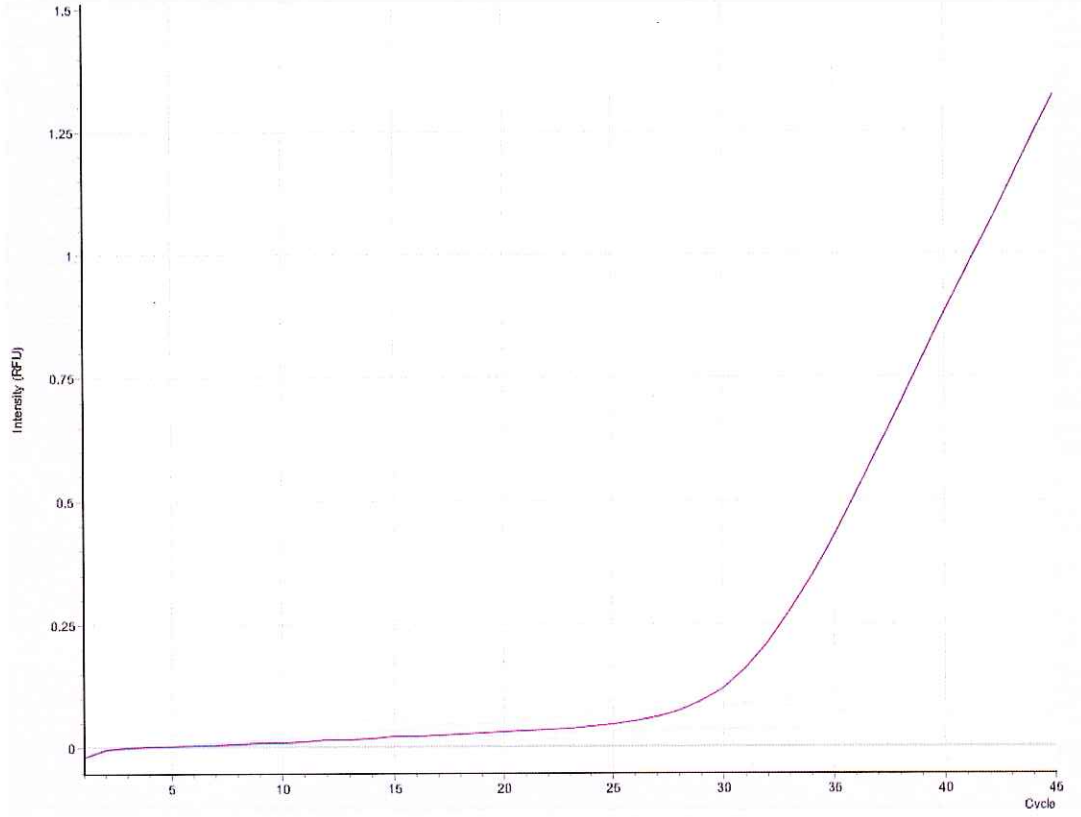
Çalışmamıza dahil edilen sporcuların Taq1 polimorfizm Alel genotip dağılımları şekil 7'de gösterilmiştir.



Şekil 7: Genotiplerin Gerçek Zamanlı Polimeraz Zinciri (RT-PZR) ile gösterilmesi.

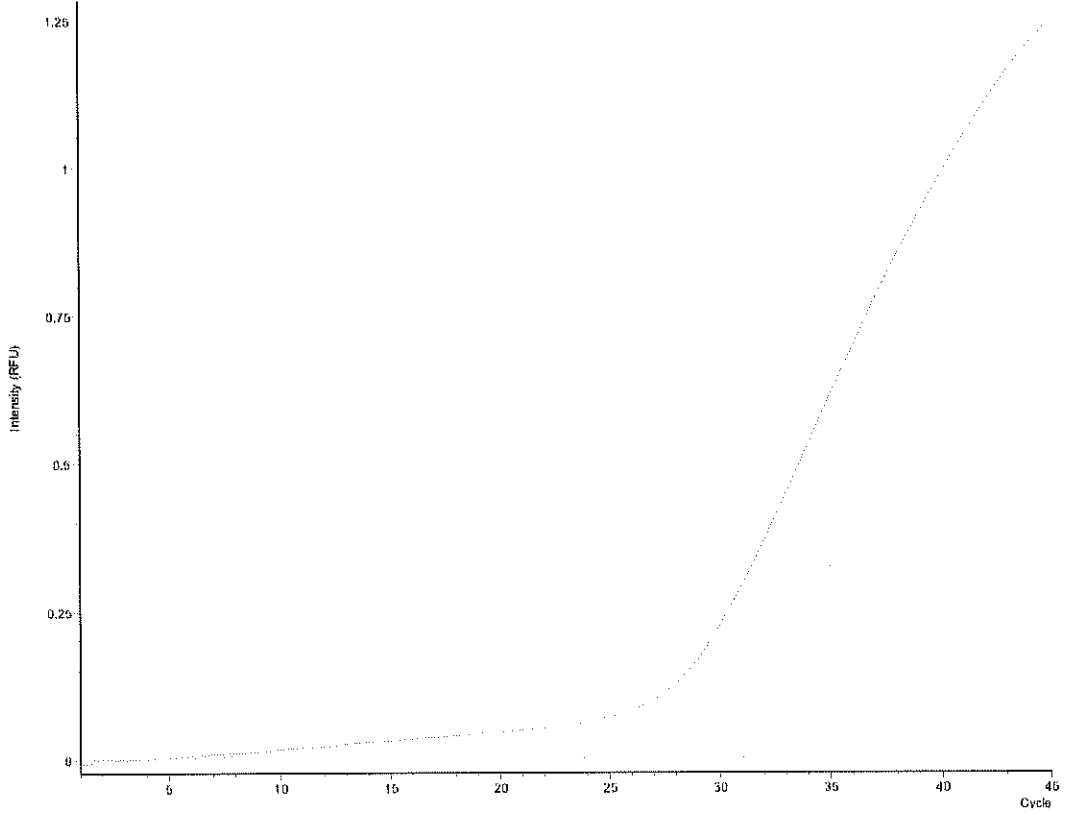
4.2. DRD2 Taq1 Genotiplemesinin Belirlenmesi

DRD2 Taq1 polimorfizminin A2 Aleline ait olan G genotipinin FAM (Fluorescein Amidite) ışması ile belirlenmesi şekil 8’de gösterilmektedir.



Şekil 8: “G” genotipinin FAM ışması ile belirlenmesi.

DRD2 Taq1 polimorfizminin A1 Aleline ait olan A genotipinin VIC (4,7,2'-trichloro-7'-phenyl-6-carboxyfluorescein) ışması ile belirlenmesi şekil 9'da gösterilmektedir.



Şekil 9: "A" genotipinin VIC ışması ile belirlenmesi.

4.3. Genotip Dağılımları ve Allel Frekansları

Araştırmamıza sağlıklı 62 erkek futbolcu katılmıştır. Futbolculardan 3'ü (%4.8) AA (A1A1), 34'ü (%54.8) AG (A1A2) ve 25 kişide ise (%40.4) GG (A2A2) genotipi saptanmıştır (Tablo 4).

Futbolcuların alel sayılarına bakıldığında, A Aleli 40 (%32.3) ve G Aleli 84 (%67.7) olarak saptanmıştır.

Alel	Genotip Dağılımları			Allel Frekansı	
	A ₁ A ₁	A ₁ A ₂	A ₂ A ₂	A ₁	A ₂
Futbolcular Sayı	3	34	25	40	84
(%)	% 4.8	% 54.8	% 40.4	% 32.3	% 67.7

Tablo 4: Futbolcuların analiz edilen genotip ve alel dağılımları.

5. TARTIŞMA

Dopamin, konsantrasyonu, motivasyonu, psikomotor hızı ve zevk deneyimlerini sağlar (American Psychiatric Association 2000). Dopamin, memeli santral sinir sistemi (CNS) ve özellikle de striatumda bol miktarda bulunur ve beyindeki katekolamin içeriğinin % 80'ini oluşturur (Cooper et al., 2003). Beyinde dopamin üreten iki bölge vardır: Hem İnsanlarda hem de hayvanlarda orta beyinde bulunan Substantia Nigra (SN) ve Ventral Tegmental Alan (VTA) bölgeleridir (Halliday and Tork, 1986; McRitchie et al., 1995; Fu et al., 2012). Dopaminin D2 reseptörünün 1988'de klonlanması ve diğer (Bunzow ve ark. 1988) D1, D3, D4 ve D5 reseptörleri ise daha sonra tanımlanmıştır (Chio et al., 1990; Mansour et al., 1989; O'Dowd et al., 1989; O'Malley et al., 1990; Poirier et al., 1965; Selbie et al., 1989; Sokoloff et al., 1990; Van Tol et al., 1992). Bu reseptörlerin tanımlanması, dopaminin sinir sisteminde nasıl etki ettiklerini gösteriyor. Bunlardan biri de *DRD2* reseptörüdür.

DRD2 reseptörünün, insanın hayatını devam ettirmesini sağlayan yiyecek arama davranışı ve cinsel aktivite gibi doyuma yanıt verdiği bilinmektedir (Di Chiara, 1997). Blum ve ark. (1990) D2 dopamin reseptör genini (*DRD2*) alkolizm ile ilişkisini ilk kez göstermiş, ve bazı çalışmalar ile devam edilmiştir (Ferguson and Goldberg, 1997; Prasad et al., 2010). Şiddetli alkolizm ile ilişkili olan *DRD2*, psikiyatride genetik açıdan en çok çalışılan gendir (Arinami et al., 1996). *DRD2* eksikliği, bireyleri birden fazla bağımlılık, dürtü ve kompulsif davranış için yüksek bir risk oluşturabilir (Blum et al., 2008). *DRD2* reseptörüne ait iki alel vardır: Bunlar TaqA1 ve TaqA2 Alelleridir.

A1 Aleli taşıyanlar A2 Aleli taşıyanlara göre membranda az reseptör bulundurulur (Ariza et al., 2012). A1 Aleli taşıyıcılarının hücre membranlarında az reseptör bulundurması bağımlılıkla ilişkisini kuran en büyük etken olarak tahmin edilmektedir. Membrandaki az D2 reseptörü kaudat ve putamenin ventral bölgelerinde etkilidir. Aynı şekilde A1 Aleli taşıyanlarında striatum, ventral ve medial prefrontal kortekste azalmış glikoz metabolizması göstermesi, A1 Alelinin bağımlılıkla dopamin reseptörleri ile ilişkisini kurmamıza neden olduğunu göstermektedir (Noble et al., 1997). *DRD2* reseptörünün A1 Alel azlığı yüksek dopamin aktarımı ve yüksek ödül hassasiyeti göstermektedir (Charlotte et al., 2014).

Çalışmamızda, erkek futbolculardan aldığımız swap örneklerinin izolasyon işlemi sonucunda RT-PZR uygulanmış ve sonuçların görüntüsü sağlanmıştır. Sonuçlara göre; 62 erkek futbolcudan 3'ü (%4.8) AA (A1A1), 34'ü (%54.8) AG (A1A2) ve 25 kişide ise (%40.4) GG (A2A2) genotipi ve Alellik frekans dağılımlarında ise, A Aleli 40 (%32.3) ve G Aleli 84 (%67.7) olarak saptanmıştır.

Çin'de, opiat bağımlılarında yapılan bir çalışmada: 347 opiat bağımlısından 50 kişi A1A1, 168 kişi A1A2 ve 129 kişi ise A2A2 Aleleri saptanmıştır (Cai et al., 2015).

Bir başka çalışmada, yenilik arayışında olan alkol ve opiat bağımlıları üzerinde yapılan başka bir çalışmada: Alkol bağımlılarında 102 kişiden 65 kişi A1/A1 veya A1/A2, 37 kişide ise A2/A2 Alelleri; opiat bağımlılarında 175 kişiden 118 kişi A1/A1 veya A1/A2, 57 kişi de ise A2/A2 Alelleri tespit edilmiştir (Wang et al., 2013).

Polonya'da; 169 alkol bağımlısı olan kişilerden 8'i A1A1, 58'i A1A2 ve 103 kişide ise A2A2 aleleri bulunmuştur (Jasiewicz et al., 2014).

Meksika'da dört grup üzerinde yapılan alkol araştırmasında toplam 680 kişide *DRD2* TaqA1 ve TaqA2 Alelleri ile ilgili çalışma yapılmıştır:

Birinci grupta bulunan 87 kişiden 37 kişi A1A1, 43 kişi A1A2 ve 7 kişide ise A2A2 Alelleri; ikinci grupta 139 kişiden 51 kişi A1A1, 78 kişi A1A2 ve 10 kişide ise A2A2 Alelleri; üçüncü grupta 158 kişiden 29 kişi A1A1, 104 kişi A1A2 ve 25 kişide ise A2A2 Alelleri ve dördüncü grupta 296 kişiden 63 kişi A1A1, 154 kişi A1A2 ve 79 kişide ise A2A2 Alelleri tespit edilmiştir. Kişilerde tespit edilen TaqA1 Alelinin alkol tüketimi ile ilişkilendirilmiştir. (Panduro et al., 2017). Meksika'da eskiden beri alkollü içki geleneğinin var olduğu kanıtlanmıştır (Fournier et al., 2012; Roman et al., 2013a).

Yapılan başka araştırmalarda, spor yapanlar spor yapmayanlara göre alkollü iki içme riski daha fazla olduğu gösterilmiştir (Eccles, 1999; Green and Burke, 1995; Hofmann, 2006; Miller et al., 2003; Winnail et al., 1997). Spor ile alkol arasındaki ilişkiye bakıldığında, sporcular yenilik ve heyecan arayışında olduklarından, sporcu olmayanlara göre seviye olarak daha yüksek ve daha ön plandadır (Zuckerman, 1994). Yenilik arayan davranışlar bağımlılığa ilerleme ile ilişkili olabilir (Kreek et al., 2005). Bu nedenle, spora katılan gençler genellikle yenilik ve heyecan arayışı yüksek olarak nitelendirilebilirler ve bu, neden aşırı iki içtiklerini açıklayabilir (Harden and Tucker-Drob, 2011; Quinn and Harden, 2013). Spora katılım ile alkol kullanımı arasındaki ilişki oldukça sağlamdır (Barber et al., 2001; Peck et al., 2008) ve yakın zamanda yapılan uzunlamasına bir çalışmanın sonucunda, gençlerin spora katılımı ile yüksek alkol kullanımı arasında önemli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Kwan et al., 2014). Spor yapan kişilerin performansını olumsuz yönde engelleyen faktörlerden biri de alkoldür (Hull and Young, 1983; O'Brien and Lyons, 2000; Suter and Schutz, 2008). Atletler arasında en çok tüketilen Őey alkoldür (O'Brien and Lyons, 2000).

Alkol kullanımının yanı sıra, nikotin kullanımında bağımlılık riski artışı ile ilişkili davranışsal belirtiler vardır. Hem yenilik arayan hem de drtselliği artıran, madde ve nikotin bağımlılığı riski ile ilişkilendirilmiştir (de Wit, 2009; Wingo et al. 2015), ve ratlarda kronik nikotin uygulamasında dürtüsel davranışı artırdığı gösterilmiştir (Kolokotroni et al., 2014). Benzer Şekilde, DEHB'nin bir belirtisi olan dürtüsellik Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi (SPECT) alışmalarında dopaminin taşıyıcılığının rolü olduğu gösterilmiştir (Dougherty et al., 1999; Dresel et al., 2000; Krause et al., 2000; Larisch et al., 2006; Van Dyck et al., 2002; Volkow et al., 2007, 2009). Nikotin ile dürtüsellik arasında yapılan bir çalışmada, sigara içen ergenlerin sigara iemeyen ergenlere göre daha dürtüsel oldukları gösterilmiş (Fields et al., 2009) ve bir başka çalışmada ise, genç erişkin dürtüsel olan sigara içicileri arasında tütün bağımlılığı semptomlarını önemli ölçüde arttığı grlmştir (Chase and Hogarth, 2011). *DRD2* TaqA1 Aleli ile sigara içimi arasında önemli bir ilişki bulunmuştur (Comings et al., 1994a). Bazı *DRD2* Pozitron Emisyon Tomografi (PET) alışmalarında, nikotin alındıktan sonra ventral striatumda dopamin sinyali artışı gösterilmiştir (Brody et al., 2004; Cumming et al., 2003).

Nikotin ile *DRD2* TaqA1 Aleli ilişkisini araştıran bir çalışmada, 150 kişiden 7 kişi A1A1, 58 kişi A1A2 ve 85 kişide ise A2A2 Alelleri tespit edilmiştir. A1 Aleli baskın bir

bağımlılık modeli olarak analiz edildiğinde, nikotin bağımlılığı ile güçlü bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. A1A1 Aleli genotipi içeren kişiler, A2A2 genotipine kıyasla iki kat daha nikotin bağımlılığına yatkın olduğunu belirttiler (Voisey et al., 2012).

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar A1A2 Aalenin fazla olduğunu göstermektedir. Bu gibi çalışmaların genotipik sonuçları ile bizim çalışmamızın sonuçlarının genotipik özellikleri benzerlik göstermektedir. Genotipleme işleminin doğru olduğunu göstermektedir.

Bağımlılığın nörobiyolojisi hakkındaki çalışmalar henüz istenilen seviyelere gelmemiştir. Bugüne kadar alkolizm, sigara gibi bağımlılık maddeleri 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 ve hobi gibi aktivitelerin temelleri gerek moleküler gerek ise sistemik açıdan bilinmemektedir. Kimyasal maddelere bağımlılık ile fiziksel aktivitelere bağımlılığın temelinde ortak biyolojik faktörlerin olduğu tahmin edilmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bizim sonuçlarımız DRD2 TaqA1 alelinin spor yapanlarda düşük olduğunu göstermiştir.

Sporcular üzerinde DRD2 TaqA1 ve TaqA2 Alellerinin sıklığını belirlemek için ilk kez yaptığımız bu çalışma daha yüksek sayıda ve farklı spor branşları üzerinde araştırarak desteklenmelidir.

DRD2 TaqA1 Aleli ile ilişkilendirilen rahatsızlık ve bağımlılıklar arasında DEHB, TS, sigara, dürtüsellik ve cinsel bağımlılığı vardır. Bundan sonraki aşamada bu tür bir çalışma alkol, yüksek kafeinli enerji enerji içeceği ve sigara gibi maddeleri tüketen sporcularda da yapılabilir.

Eğer sonuçlar spor yapan ama zararlı veya bağımlılık yapıcı bu gibi ürünleri kullananlarda DRD2 TaqA1 Aleli'nin yüksekliğine işaret ederse, bu tür ölçümler amatör ve profesyonel spor branşlarına sporcu seçmek için tarama amaçlı kullanılabilir.

7. KAYNAKLAR

American Psychiatric Association. (2000) "Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depression." 2nd ed. Washington, DC.

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 Tenth Anniversary.

Barber, B. L., Eccles, J. S., Stone, M. R. (2001) "Whatever happened to the jocks, the brain, and the princess? Young adult pathways linked to adolescent activity involvement and social identity." *Journal of Adolescent Research*, 16: 429–455.

Barger, G., Ewins, A. J. (1910) "Some phenolic derivatives of β -phenylethylamine." *J. chem. Soc.* 97: 2253.

Barkley, R. A., Murphy, K. R., DuPaul, G. J., Bush, T. (2002) "Driving in young adults with attention deficit hyperactivity disorder. Knowledge, performance, adverse outcomes, and the role of executive functioning.", *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(5): 655– 672.

Beaulie, J. M., Gainetdinov, R. R. (2011) "The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors." *Pharmacol Rev.* 63(1): 182- 217.

Blaschko, H. (1952) "Amine oxidase and amine metabolism. *Pharmacol.*" *Rev.* 4, 415-458.

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*, 18; 263(15): 2055- 60.

Bowirrat, A., Oscar-Berman, M. (2005) "Relationship between dopaminergic neurotransmission, alcoholism, and reward deficiency syndrome.", *Am J Med Genet*, 132B: 29- 37.

Bowton, E., Saunders, C., Erreger, K., Sakrikar, D., Matthies, H. J., Sen, N., Jessen, T., Colbran, R. J., Caron, M. G., Javitch, J. A., Blakely, R. D., Galli, A. (2010) "Dysregulation of dopamine transporters via dopamine D2 autoreceptors triggers anomalous dopamine efflux associated with attention-deficit hyperactivity disorder.", *J. Neurosci.* 30: 6048– 6057.

Brody, A. L., Olmstead, R. E., London, E.D., Farahi, J., Meyer, J. H., Grossman, P. (2004) "Smoking-induced ventral striatum dopamine release." *Am J Psychiatry*, 161: 1211– 1218.

Bunzow, J. R. Van Tol H. H. M. Grandy, D. K. ve ark. (1988) "Cloning and expression of a rat D2 dopamine receptor cDNA." *Nature* 336: 783– 787.

Cai, M. Su, Z. Zou, H. Zhang, Q. Shen, J. Zhang, L. Wnag, T. Yang, Z. Li, C. (2015) "Association between the traditional Chinese medicine pathological factors pf opioid addiction and DRD2/ANKK1 TaqIA polymorphism." *BMC Complementary and Alternative Medicine*, The official journal of the international society for complementary medicine research (ISCMR) 15: 209.

Cardona, F., Romano, A., Bollea, L., Chiarotti, F. (2004) "Psychopathological problems in children affected by tic disorders – study on a large Italian population.", *European Child and Adolescent Psychiatry* 13: 166- 171.

Chague, F. Guenancia, C. Gudjoncik, A. Moreau, D. Cottin, Y. Zeller, M. (2015) "Smokeless tobacco, sport and the heart.", *Arch. Cardiovasc. Dis.* 108: 75– 83.

Charlotte, H., Bartels, M., Groen-Blokhuis, M. M., Dolan, C. V., de Moor, M. H. M., Abdellaoui, A., Van Beijsterveldt, C. E. 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 Research International* Volume, Article ID 591717, 9 pages.

Chase, H. W., Hogarth, L. (2011) "Impulsivity and symptoms of nicotine dependence in a young adult population." *Nicotine & Tobacco Research*, 13(12): 1221– 1325.

Chen, C. K., Chen, S. L., Mill, J., Huang, Y. S., Lin, S. K., Curran, S., Purcell, S., Sham, P., Asherson, P. (2003) "The dopamine transporter gene is associated with

attention deficit hyperactivity disorder in a Taiwanese sample.” *Mol. Psychiatry*, 8: 393-396.

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.

Comings, D. E., Comings, B. G., Muhleman, D., Dietz, G., Shahbahrani, B., Tast, D., Knell, E., Kocsis, P., Baumgarten, R., Kovacs, B. W., et al. (1991) “The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders.”, *Jama*, 2;266(13): 1793- 800.

Comings, D. E. (1994a) “Genetic factors in substance abuse based on studies of Tourette syndrome and ADHD probands and relatives.” II. Alcohol abuse. *Drug and Alcohol Dependence*, 35: 17- 24.

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.

Cools A. R., Van Rossum, J. M. (1976) “Excitation-mediating and inhibition-mediating dopamine-receptors: a new concept towards a better understanding of electrophysiological, biochemical, pharmacological, functional and clinical data.”, *Psychopharmacologia*, 2; 45(3): 243- 54.

Cooper, J. R. Bloom, F. E. Roth, R. H. (2003) “The Biochemical Basis of Neuropharmacology.” 8. ed. Oxford University Press, New York, USA.

Crocker, A. D. (1994) “Dopamine-mechanisms of action. *Aust Prescr*: 17: 17- 21.

Cross, C. P., Copping, L. T., Campbell, A. (2011) “Sex differences in impulsivity: A meta-analysis.”, *Psychological Bulletin*, 137: 97– 130.

Cumming, P. Rosa- Neto, P. Watanabe, H. Smith, D. Bender, D. Clarke, P. B. (2003) “Effects of acute nicotine on hemodynamics and binding of [11C]raclopride to dopamine D2,3 receptors in pig brain.” *Neuroimage*, 19: 1127– 1136.

Cynthia, T. J. Scott, R. C. (2014) “Personality and risky downhill sports: Associations with impulsivity dimensions.”, *Personality and Individual Differences*, 60: 67- 72.

De Wit, H. (2009). “Impulsivity as a determinant and consequence of drug use: a review of underlying processes.” *Addict. Biol.* 14: 22– 31.

Di Chiara, G. (1997). "Cortical and limbic dopamine (on opiate addiction): do not mix before use!". *Trends in Pharmacological Sciences*, Volume 18, Issue 3, Page 77.

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.

DSM-5. (2013) "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.", Ed. An Cod. Cons. by First, M. B. and Ward, M. N. American Psychiatric Publishing Inc.

Dunn, M. S. Wang, M. Q. (2003). "Effects of physical activity on substance use among college students.", *American Journal of Health Studies*, 18: 126- 132.

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.

Eccles, J. S. Barber, B. L. (1999) "Student council, volunteering, basketball, or marching band: what kind of extracurricular involvement matters?" *J Adolesc Res.* 14: 10– 43.

Elsworth, J. D. Roth, R. H. (1997) "Dopamine synthesis, uptake, metabolism, and receptors: relevance to gene therapy of Parkinson's disease." *Exp Neurol.* 144(1): 4- 9.

Emilien, G. MAlotheaux, J. M. Geurts, M. Hoogenberg, K. Cragg, S. (1999) "Dopamine receptors-physiological understanding to therapeutic intervention potential. *Pharmacol.*" *Ther.*84: 133- 156.

Ferguson, R. A. Goldberg, D. M. (1997) "Genetic markers of alcohol abuse." *Clinica Chimica*, 257: 199- 250.

Fields, S. Collins, C. Leraas, K. Reynolds, B. (2009). "Dimensions of impulsive behavior in adolescent smokers and nonsmokers. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*", 17(5): 302– 311.

Fournier, G. P. Mondragon B. L. (2012) "Las bebidas mexicanas. Pulque, mezcal y tesgüino. In: *Arquelogia Mexicana: Las bebidas alcohólicas en el México antiguo.*", Vol XIX, 114 (pp. 53– 59).

Freeman, R. D. (2007) "Tic disorders and ADHD: answer from a world-wide clinical dataset on Tourette syndrome.", Tourette Syndrome International Database Consortium, *European Child and Adolescent Psychiatry* 16(Suppl 1), s15- s23.

Fu, Y. Yuan, Y. Halliday, G. Rusznak, Z. Watson, C. ve ark. (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.

Gelernter, J. Pauls, D. L. Leckman, J. Kidd, K. K. Kurlan, R. (1994) "D2 Dopamine Receptor Alleles Do Not Influence Severity of Tourette's Syndrome." *Arch Neurol.* 51: 397- 400.

Gelernter, J. Liu, X. Hesselbrock, V. Page, G. P. Goddard, A. Zhang, H. (2004) "Results of a genomewide linkage scan: support for chromosomes 9 and 11 loci increasing risk for cigarette smoking.", *American Journal of Medical Genetics, Part B/ 128B*: 94– 101.

Gingrich, J. A. Caron, M. G. (1993) "Recent Advances In The Molecular Biology of Dopamine Receptors." *Annu. Rev. Neurosci.* 16: 299- 321.

Goodall, McC. (1951) "Studies of adrenaline and noradrenaline in mammalian heart and supernals." *Acta physiol. Scand.* 24, suppl. 85.

Grall-Bronnec, M. Wainstein, L. Augy, J. Bouju, G. Feullet, F. Venisse, J.L. Sebillé-Rivain, V. (2011) "Attention deficit hyperactivity disorder among pathological and at-risk gamblers seeking treatment: a hidden disorder.", *European Addiction Research*, 17(5): 231– 240.

Grandy, D. K. Litt, M. Allen, L. Bunzow, J. R. Marchionni, M. Makam, H. ve ark. (1989) "The human dopamin receptor gene is located on chromosome 11 at q22-q23 and identifies a TaqI RFLP", *Am J Hum Genet*, 45: 778- 785.

Grandy, D. K. Zhang, Y. Civelli, O. (1993) "PCR detection of the TaqI A RFLP at the DRD2 locus.", *Hum Mol Genet.* 2: 2197.

Green, E. K., Burke, K. L. (1995) "Psychological factors associated with alcohol use by high school athletes." *J Sport Behav.* 18 (3): 195– 208.

Guillin O. Laruelle M. (2005) "Neurobiology of Dopamine in Schizophrenia", *Cellscience Reviews*, Vol 2 No:2, ISSN 1742- 8130.

Gullo, M. J. John, N. St. Young, R. McD. Saunders, J. B. Noble. E. P. Connor, J. P. (2014) "Impulsivity- related cognition in alcohol dependence: Is it moderated by

DRD2/ ANKK1 gene status and executive dysfunction?", *Addictive Behaviors*, 39: 1663-1669.

Halliday, G. M. Tork, I. (1986) "Comparative anatomy of the ventromedial mesencephalic tegmentum in the rat, cat, monkey and human."

J. Comp. Neurol. 252: 423– 445.

Harden, K. P. Tucker- Drob, E. M. (2011) "Individual differences in the development of sensation seeking and impulsivity during adolescence: Further evidence for a dual systems model." *Developmental Psychology*, 47: 739– 746.

Hoffmann, J. P. (2006) "Extracurricular activities, athletic participation, and adolescent alcohol use: gender-differentiated and school-contextual effects." *J Health Soc Behav.* 47(3): 275– 90.

Hornykiewicz O. (1958) "The action of dopamine on the arterial pressure of the guinea pig." *Br J Pharmacol* 13: 91- 94.

Hounie, A. G. do Rosario- Campos, M. C. Diniz, J. B. Shavitt, R. G. Ferrao, Y. A. Lopes, A. C. Mercadante, M. T. Busatto, G. F. Miguel, E. C. (2006) "Obsessive-compulsive disorder in Tourette syndrome.", *Advances in Neurology* 99: 22- 38.

Hyman S. E. Nestler E. J. (1993) "The Molecular Foundations of Psychiatry", Washington DC, American Psychiatric Press Inc.

Hornykiewicz O. (1958) "The action of dopamine on the arterial pressure of the guinea pig." *Br J Pharmacol* 13: 91- 94.

Ingram, S. Hechtman, L. Morgenstern, G. (1999). "Outcome issues in ADHD: Adolescent and adult long-term outcome.", *Developmental Disabilities Research Reviews*, 5(3): 243– 250.

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."

J. Morente-Sanchez, T. Zandonai, M. Mateo-March, D. Sanabria, C. Sanchez-Munoz, C. Chiamulera, M. Zabala Diaz. (2015) "Acute effect of Snus on physical performance and perceived cognitive load on amateur footballers.", *Scand. J. Med. Sci. Sports*, 25: e423 – 431.

Kano, Y. Ohta, M. Nagai, Y. (1997) "Differences in clinical characteristics between Tourette syndrome patients with and without 'generalized tics' or coprolalia.", *Psychiatry Clin Neurosci.* 51: 357– 61.

Kano, Y. Ohta, M. Nagai, Y. Scahill, L. (2010b) "Association between Tourette syndrome and comorbidities in Japan.", *Brain and Development*, 32: 201- 207.

Kokotailo, P. K. Henry, B. C. Kosciak, R. E. Fleming, M. F. Landry, G. L. (1996) "Substance use and other health risk behaviors in collegiate athletes.", *Clinical Journal of Sport Medicine: Official Journal of Canadian Academy of Sport Medicine*, 6: 183- 189.

Kolokotroni, K. Z. Rodgers, R. J. Harrison, A. A. (2014) "Trait differences in response to chronic nicotine and nicotine withdrawal in rats.", *Psychopharmacology* 231: 567– 580.

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.

Krause, J. (2008) "SPECT and PET of the dopamine transporter in attention-deficit/ hyperactivity disorder." *Expert Review of Neurotherapeutics* 8: 611– 625.

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.

Kwan, M. Bobko, S. Faulkner, G. Donnelly, P. Cairney, J. (2014). "Sport participation and alcohol and illicit drug use in adolescents and young adults: A systematic review of longitudinal studies." *Addictive Behaviors* 39 (3): 497– 506.

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.

Leichliter, J. S. Meilman, P. W. Presley, C. A. Cashin, J. R. (1998) "Alcohol use and related consequences among students with varying levels of involvement in college athletics.", *Journal of American College Health* 46: 257- 262.

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.

Lisha, N. E. Martens, M. Leventhal, A. M. (2011). "Age and gender as moderators of the relationship between physical activity and alcohol use." *Addictive Behaviors* 36: 933- 936.

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.

Malkin, M. J., Rabinowitz, E. (1998) "Sensation seeking and high-risk recreation." *Parks and Recreation* 34– 40.

Mannich, C. Jacobsohn, W. (1910) "Über oxyphenylalkylamine und diophenylalkylamine. Ber." *dtsch. chem. Ges.* 43: 189.

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

Marclay, F. Grata, E. Perrenoud, L. Saugy, M. (2011) "A one-year monitoring of nicotine use in sport: frontier between potential performance enhancement and addiction issues." *Forensic Sci. Int.* 213: 73- 84.

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.

Miller, K. E. Hoffman, J.H. Barnes, G. M. et al. (2003) "Jocks, gender, race, and adolescent problem drinking." *J Drug Educ.* 33(4): 445– 62.

Miranda, M. Menendez, P. David, P. Troncoso, M. Hernández, M. Chaná, P. (1999). "Tics disease (Gilles de la Tourette syndrome): clinical characteristics of 70 patients." *Rev Med Chil.* 127: 1480– 6.

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

Nattiv, A. Puffer, J. C. (1991) "Lifestyles and health risks of collegiate athletes." *The Journal of Family Practice* 33: 585- 590.

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.

Noble, E. P. Jeor, S. T. St. Ritchie, Ti 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?" Page: 257- 260, Editor-in-chief: Mehar S. Manku. Sciencedirect.

Noble, E. P. (1996) "Alcoholism and the dopaminergic system: a review. *Addiction Biology.*" 1: 333– 348.

Noble, E. P., Gottschalk, L. A., Fallon, J. H. Ritchie, T. L., Wu, J. C. (1997) "D2 dopamine receptor polymorphism and brain regional glucose metabolism." *Am J Med Genet.* 74: 162-166.

Noble, E. P. Özkaragöz, T. Z. Ritchie, T. L. Zhang, 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. (2000) "Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene: a review." *European Psychiatry* 15: 79– 89.

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)* 116B: 103- 125.

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.

Old, J. M. (1986) "Fetal DNA analysis.", In David, K. E(ed): "Human Genetic Disease: A Practical Approach." Oxford: IRL Press, pp: 1- 71.

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.

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.

Pitts D. K. Freeman A. S. Chiodo L. A. (1990) "Dopamine neuron ontogeny: Electrophysiological studies" *Synapse* 6: 309- 320.

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. De Martino, M. C. De Leo, M. Tauchmanova, L. Faggiano, A. Lombardi, G. ve ark. (2007) "Cushing's syndrome: aftermath of the cure. Arq. Bras. Endocrinol." *Metabol.* 51: 1381- 1391.

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.

Prasad, P. Ambekar, A. Vaswani, M. (2010) "Dopamine D2 receptor polymorphisms and susceptibility to alcohol dependence in Indian males: a preliminary study." *BMC Med Genet.* 11: 24.

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.

Saiki, R. K. Gelfand, G. H. Stoffel, S. Scharf, S. J. Higuchi, R. Horn, G. T. Mullins, K. B. Erlich, H. A. (1988) "Primer- directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase." *Science* 239: 487- 491.

Sedvall, G. Farde L. (1995) "Chemical brain anatomy in schizophrenia" *Lancet* 346: 743- 749.

Selbie, L. A. Hayes, G. Shine, J. (1989) "The major dopamine D2 receptors: molecular analysis of the human D2A subtype." *DNA* 8: 683– 689.

Sharma, K. E. Markon, L. A. (2014) "Clark Toward a theory of distinct types of "Impulsive" Behaviors: A meta-analysis of self-report and behavioral measures Psychological Bulletin." 140 pp: 374– 408.

Shealy, J. E Ettliger, C. F. Johnson, R. J. (2005) "Skiing trauma and safety: Fifteenth international symposium" ASTM Special Technical Publication 1464. West Conshohocken, PA: ASTM International, pp: 59– 66.

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.

Spear, L. P. (2000) "The adolescent brain and age-related behavioral manifestations" *Neurosci Biobehav. Rev.* 24: 417- 463.

Strange, P. G. (1992). "Brain Biochemistry and Brain Disorders." Oxford University Press.

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.

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.

Tritsch, N. X. Ve Sabatini, B. L. (2012) "Dopaminergic modulation of synaptic transmission in cortex and striatum." *Neuron* 76: 33- 50.

Tassitano, R. M. Barros, M. V. G. Bezerra, J. Florindo, A. A. Reis, R. S. & Tenorio, M. C. M. (2010) "Enrollment in physical education is associated with health-related behavior among high school students." *The Journal of School Health*, 80: 126-133.

Turner, E. Ewing, J. Shilling, P. Smith, T. L. Irwin, M. Schuckit, M. Kelsoe, J. R. (1992) "Lack of association between an RFLP near the D2 dopamine receptor gene and severe alcoholism." *BiolPsychiatry* 31(3): 285- 90.

Uhlhaas, P. J. (2012) "High-frequency oscillations and the neurobiology of schizophrenia." *Dialogues Clin Neurosci.* 2013, 15(3): 301- 313.

Ulucan, K. Yalçın, S. Akbaş, B. Uyumaz, F. Konuk, M. (2014) "Analysis of solute carrier family 6 member 4 gene promoter polymorphism in young Turkish basketball players." *JNBS* published by Üsküdar University.

Ulucan, K. (2016) "Brain- Derived Neurotrophic Factor and exercise, can it be a new biomarker for athletic performance?", *JNBS* published by Üsküdar University.

Uzbay, İ. T. Yüksel, N. (2003) "Madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı.", *Psikofarmakoloji*, Yüksel, N. (Ed.), Yenilenmiş 2. Baskı, s. 485- 520, Çizgi Tıp Kitabevi, Ankara.

Uzbay, T. (2004) "Beyin Nasıl Bağımlı Oluyor?"

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.

Uzbay, İ. T. (2015) "Madde Bağımlılığı- Tüm Boyutlarıyla Bağımlılık ve Bağımlılık Yapan Maddeler", 1. Baskı, İstanbul Tıp Yayıncılık, İstanbul.

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

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

Vandecasteele, B. Samyn, J. De Vos, B. Muys, B. (2008) "Effect of tree species choice and mineral capping in a woodland phytostabilisation system: A case-study for calcareous dredged sediment landfills with an oxidised topsoil." *Ecol. Eng.* 32: 263- 273.

Verdejo-Garcia, A. Lawrence, A.J. Clark, L. (2008) "Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: Review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies." *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32(4): 777– 810.

Voisey, J. Swagel, C. D. Hughes, I. P. Daal, A. V. Noble, E. P. Lawford, B. R. Young, R. M. Morris, C. P. (2012) "A DRD2 and ANKK1 haplotype is associated with nicotine dependence." *Psychiatry Research* 196: 285– 289.

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. Wang, G. J. Kollins, S. H. Wigal, T. L. Newcorn, J. H. Telang, F. Fowler, J. S. Zhu, W. Logan, J. Ma, Y. Pradhan, K. Wong, C. Swanson, J. M. (2009) "Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: clinical implications." *Journal of the American Medical Association* 302: 1084– 1091.

Quinn, P. D. Harden, K. P. (2013) "Differential changes in impulsivity and sensation seeking and the escalation of substance use from adolescence to early adulthood." *Development and Psychopathology* 25 (1): 223– 239.

Wang L. Pitts D. K. (1994) "Postnatal development of mesoaccumbens dopamine neurons in the rat: Electrophysiological studies." *Dev Brain Res.* 79: 19- 28.

Wang, T. Y. Lee, S. Y. Chen, S. L. Huang, S. Y. Chang, Y. H. Tzeng, N. S. Wang, C. L. Lee, I. H. Yeh, T. L. Yang, Y. K. Lu, R. B. (2013) "Association between DRD2, 5-HTTLPR, and ALDH2 genes and specific personality traits in alcohol- and opiate-dependent patients." *Behavioural Brain Research* 250: 285- 292.

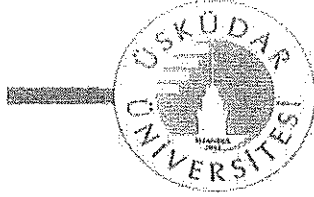
Wechsler, H. Dowdall, G. W. Davenport, A. Rimm, E. B. (1995) "A gender-specific measure of binge drinking among college students." *American Journal of Public Health* 85: 982- 985.

Winnail, S. D. Valois, R. F. Dowda, M. ve ark. (1997) "Athletics and substance use among public high school students in a Southern state." *Am J Health Stud.* 13(4): 187– 95.

Wingo, T. Nesil, T. Choi, J. S. Li, M. D. (2015) "Novelty seeking and drugaddiction inhumans and animals: from behavior to molecules." *J. NeuroImmune Pharmacol.* 11(3): 456- 70.

Zuckerman, M. (1994). "Behavioral expressions and biosocial bases of sensation seeking." New York: Cambridge University Press.

8. EK 3. ETİK KURUL KARARI



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

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL 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 T.A.S.
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik
Kurulu Başkanı

9. EK 4. ÖZGEÇMİŞ

1. Adı Soyadı: Hamza KULAKSIZ

İletişim Bilgileri:

Adres:

Telefon: 532 176 96 66

Mail: psikologhamza@hotmail.com

2. Doğum Tarihi: 08 Ekim 1988

3. Unvanı:

4. Öğrenim Durumu:

Derece	Alan	Üniversite	Yıl
Lisans	Psikoloji	Beykent Üniversitesi	2007-2012
Öğretmenlik	Psikoloji Formasyonu	İstanbul Üniversitesi	2016
Yüksek Lisans	Nörobilim	Üsküdar Üniversitesi	2015- 2017

Yüksek Lisans Tezi Başlığı:

Tez Danışmanı:

Akademik Unvanlar:

Görev Unvanı	Görev Yeri	Yıl

5. Çalışma Durumu:

- 1- Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği/ 07.06.2010- 09.07.2010/ Staj
- 2- Türk Silahlı Kuvvetlerinde, Rehberlik ve Danışmanlık Merkezinin rehberlik hizmetinde sağlık subayı görevi/ 2013

- 3- Üsküdar Üniversitesi, Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (NPFUAM)'de/ 2015- 2017 /Staj
- 4- Üsküdar Üniversitesi, Moleküler ve Genetik Biyoloji laboratuvarında/ 2016- 2017 /Staj
- 5- İstanbul Üniversitesi Psikoloji Pedagojik Formasyonu/ Üsküdar Validebağ Mesleki ve Teknik Anadolu Lisesi/ 2016/ Staj

6. Projeler:

7. Aldığı Eğitimler:

- 1- Bilgelik Enstitüsü ve Bilişsel Davranışçı Psikoterapiler Derneği İşbirliği düzenlenen, Prof. Dr. M. Hakan Türkçapar'dan 42 saatlik teorik Bilişsel ve Davranışçı Terapi Kurumsal eğitimi- 2015.
- 2- Üsküdar Üniversitesi, Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (NPFUAM)'nden 80 saatlik Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası Eğitimi- 2015.
- 3- İstanbul Üniversitesi Psikoloji Pedagojik Formasyonu Öğretmenlik Sertifikası- 2016

8. Katıldığı Etkinlikler:

1. 5. Uluslararası Çocuk ve İletişim Kongresi/ 2007
2. Beykent Üniversitesi I. Psikoloji Günleri "Klinik Sempozyumu"/ 2011
3. İstanbul Üniversitesi Psikoloji Günleri 'ikinci adım' Tedavi/ 2012
4. XII. Uluslararası Kognitif Nörobilim Kongresi, Fonksiyonel MR Analizine Giriş Çalıştayı, EEG Analizine Giriş Çalıştayı- Üsküdar Üniversitesi/ 2015
5. IV. Biyomühendislik ve Genetik Günleri- Üsküdar Üniversitesi/ 2016
6. 22. Ulusal Sosyal Psikiyatri Kongresi- Üsküdar Üniversitesi/ 2016
7. Türkiye Wushu Federasyonu Aikido Dan Diploması Antalya Sınavı (1. Dan)- 2016
8. Rekonstrüktif Mikrocerrahi Derneği tarafından 4-8 Ekim 2016 tarihlerinde İstanbul Lepra Hastanesinde düzenlenen 27. Temel Mikrocerrahi Kursuna katkı sağlanması- 2016.
9. Rekonstrüktif Mikrocerrahi Derneği tarafından 9-13 Ocak 2017 tarihlerinde İstanbul Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesinde düzenlenen 28. Temel Mikrocerrahi Kursuna katkı sağlanması- 2017.

10. Üsküdar Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'na 23.01.2017-03.02.2017 tarihleri arasında düzenlenen "3. Deney Hayvanları Sertifikası Eğitim Kursu'na" koordinatörlük ve eğitimci olarak katkı sağlanması-2017.

9. İlgilendiği Alanlar:

1. Aikido (1.dan, Shodan)
- 2.

10. Üyesi Olduğu Dernekler:

1. Bilişsel Davranışçı Psikoterapiler Derneği
2. İstanbul Modern Sanat Müzesi
3. Nöropsikoloji Derneği
4. Yeşilay (Gönüllü)

11. Son İki Yılda Verdiğiniz Lisans ve Lisansüstü Düzeydeki Dersler İçin Aşağıdaki Tabloyu Doldurunuz.

Akademik Yıl	Dönem	Dersin Adı	Haftalık Saati		Öğrenci Sayısı
			Teorik	Uygulama	
	Güz				
	İlkbahar				
	Güz				
	İlkbahar				

12. Referanslar: