



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR ANABİLİM DALI

**TAKIM VE BİREYSEL SPORCULARDA SLC6A4 GENİ 5-
HTTLPR POLİMORFİZMİ İLE SALDIRGANLIK
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

Levent CEYLAN

**Samsun
Temmuz-2020**



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR ANABİLİM DALI

**TAKIM VE BİREYSEL SPORCULARDA SLC6A4 GENİ 5-
HTTLPR POLİMORFİZMİ İLE SALDIRGANLIK
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

Levent CEYLAN

**Danışman
Doç.Dr. Murat ELİÖZ**

**Samsun
Temmuz-2020**

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

Levent CEYLAN tarafından Doç. Dr. Murat ELİÖZ danışmanlığında hazırlanan Takım Ve Bireysel Sporcularda SLC6A4 Geni 5-HTTLPR Polimorfizmi İle Saldırganlık Düzeyleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından 16 /07 /2020 tarihinde yapılan sınav ile Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalında DOKTORA Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Doç. Dr. Murat ELİÖZ – Ondokuz Mayıs Üniversitesi
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

Üye: Doç. Dr. Özgür BOSTANCI - Ondokuz Mayıs Üniversitesi
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

Üye : Doç. Dr. Metin POLAT- Sivas Cumhuriyet Üniversitesi
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Bade YAMAK - Ondokuz Mayıs Üniversitesi
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Ömer ZAMBAK – Gümüşhane Üniversitesi
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

ONAY

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

.... / /

Prof. Dr. Ali BOLAT
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Araştırmamın her aşamasında görüş ve önerileriyle beni yönlendiren, benden desteğini hiçbir zaman esirgemeyen danışmanım Sayın Doç. Dr. Murat ELİÖZ'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Bana her fırsatta destek olan, katkı ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, Sayın Doç. Dr. Mehmet GÜL, Doç. Dr. Mehmet ÇEBİ, Dr. Hamza KÜÇÜK'e teşekkürlerimi sunarım. Araştırma süresince çalışmamda önerileriyle katkı sağlayan Sayın Doç. Dr. Özgür BOSTANCI ve Dr. Öğr. Üyesi Bade YAMAK'a teşekkür ederim. Çalışmanın istatistiki analiz sürecinde bana zamanını ayıran Prof. Dr. Yalçın KARAGÖZ'e ve kardeşim Oğuzhan GÜL'e teşekkür ederim.

Doktora eğitimi ve tezim esnasında benden fedakârlıklarını esirgemeyen ve bana sonsuz destek veren sevgili eşim Tülay CEYLAN'a ve minik kızım Eva Naz'a sevgilerimi sunarım. Yaşamım boyunca bana destek olan annem Cemile CEYLAN ve babam Cafer CEYLAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, PYO.YDS.1904.19.004 proje numarası ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

TAKIM VE BİREYSEL SPORCULARDA SLC6A4 GENİ 5-HTTLPR POLİMORFİZMİ İLE SALDIRGANLIK DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Amaç: Bu çalışmada takım ve bireysel sporcularda SLC6A4 geni 5-HTTLPR polimorfizmi üzerindeki dağılımı incelenerek saldırganlık düzeyleri arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmak amaçlanmaktadır.

Materyal ve Metot: Çalışmaya 20,75 yaş ortalamasına sahip ortalama 8,96 yıldır aktif olarak spor yapan, gönüllü ve rastgele (randomize) 12 basketbol, 12 futbol, 12 güreş ve 12 boks müsabık elit erkek olmak üzere toplam 48 sporcu katılmıştır. Bireylerden kişisel bilgi formu ve veri toplama aracı "Saldırganlık Ölçeği Envanteri" kullanılarak nicel veriler toplanmıştır. DNA izolasyonu için tam kan örneği alınmış ve OMÜ Karadeniz İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi (KİTAM) Laboratuvarında genotipleme yapılmıştır.

Bulgular: Katılımcıların 5-HTTLPR bölgesinde %66,7'si (64) L ve %33,3'ü (32) S aleline sahiptir. Rs25531 bölgesi alel dağılımı %97,9 (94) A aleli, %2,1 (2) G aleli olarak bulunmuştur. 5-HTTLPR/rs25531 bölgesi alel dağılımı %64,6 (62) LA aleli, %2,1 (2) LG aleli ve %33,3 (32) S aleli olarak saptanmıştır. Takım-bireysel spor yapanlara göre 5-HTTLPR ve rs25531 alel ve genotipler ve serotonin işlevselliğinde dağılımda anlamlı bir ilişki yoktur. Branşlara göre 5-HTTLPR/rs25531 alel dağılımında anlamlı ilişki bulunmamıştır, ancak takım ve bireysel spora göre anlamlı ilişki vardır. Saldırganlık alt boyutlarının branşlara göre karşılaştırılmasında herhangi bir anlamlı bulguya rastlanmamıştır. Ancak takım-bireysel spor yapanlarda yıkıcı saldırganlıkta yüksek düzeyde anlamlı ilişki vardır. Sporcuların alel dağılımları ve genotipleriyle; yıkıcı, atılğan ve edilgen saldırganlık puanları ve sigara ve alkol kullanımı, sportif ceza, branşlar arası ve takım-bireysel spor arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Sonuç: SLC6A4 gen polimorfizmlerinin, takım-bireysel spor yapan ya da branşlar arasında saldırganlıkla bir ilişkisinin olmadığı saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Basketbol; Boks; Futbol; Güreş; Saldırganlık; Slc6a4

Levent CEYLAN, Doktora Tezi
Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Temmuz-2020

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN SLC6A4 GENE 5-HTTLPR POLYMORPHISM AND AGGRESSION LEVELS IN TEAM AND INDIVIDUAL ATHLETES

Aim: In this study, it is aimed to reveal the relationship between aggression levels by examining the distribution of SLC6A4 gene on 5-HTTLPR polymorphism in team and individual athletes.

Material and Method: A total of 48 athletes, including volunteers and random (randomized) 12 basketball, 12 soccer, 12 wrestling and 12 boxing competitors, participated in the study, with an average age of 20.75 years. Quantitative data was collected from individuals using the personal information form and data collection tool "Aggression Inventory". Whole blood samples were taken for DNA isolation and genotyping was performed at OMU Black Sea Advanced Technology Research and Application Center (KITAM) Laboratory.

Results: 66.7% of L, 33.3% of the participants had S alleles in the 5-HTTLPR region. The allele distribution of the Rs25531 region was found as 97.9% A allele, 2.1% G allele. The 5-HTTLPR / rs25531 region allele distribution was 64.6% L_A allele, 2.1% L_G allele and 33.3% S allele. There is no significant relationship in distribution of 5-HTTLPR and rs25531 allele and genotypes and serotonin functionality according to team-individual sports. There was no significant relationship in the 5-HTTLPR / rs25531 allele distribution according to the branches, but there was a significant relationship according to the team and the individual sport. No significant findings were found in the comparison of aggression sub-dimensions by branches. However, there is a high level of significant relationship in destructive aggression in those who do team-individual sports. With allele distributions and genotypes of athletes; There was no significant relationship between destructive, aggressive and passive aggression scores and smoking and alcohol use, sportive punishment, between branches and team-individual sports.

Conclusion: It was determined that SLC6A4 gene polymorphisms do not have a relation between team-individual sports or aggression among the branches.

Keywords: Aggression; Basketball; Boxing; Soccer; Slc6a4; Wrestle

Levent CEYLAN, Ph. D. Thesis
Ondokuz Mayıs University - Samsun, July-2020

SİMGELER VE KISALTMALAR

11C-AMT	: 11C-alfa-metil-l- triptofan
5HIAA	: 5-hidroksiindolasetik asit
5-HT	: Serotonin
5-HTT	: Seratonin taşıyıcı
5-HTTLPR	: Seratonin taşıyıcı polimorfizm
5'UTR	: 5 'inci tercüme edilmemiş bölge
ACE	: Angiotensin converting enzyme
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ACTN3	: Alfa-aktinin-3
AMPD1	: Adenosin monofosfat deaminaz 1
CNV	: Gen kopya sayısı
COMT	: Katekol-O-metiltransferaz
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
DRD4	: Dopamin reseptörü 4 geni
HTR1B	: 5-hidroksitriptamin reseptörü 1B
Ile425Val	: Seratoninin farklı bir çeşidi
MAOA	: Monoamin oksidaz-A
OR	: Odds oranı
PCR	: Polimeraz zincirleme tepkimesi
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
rh5HTTLPR	: Rhesus seratonin taşıyıcı polimorfizm
SERT	: Seratonin taşıyıcı
SNP	: Tek nükleotid polimorfizmi
SPECT	: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi
TCI	: Trypanosoma cruzi
TPH2	: Triptofan hidroksilaz
VNTR	: Değişken numaralı bir tandem tekrarı

İÇİNDEKİLER

ÖZET	v
ABSTRACT.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Genetik ve Spor.....	4
2.2. Serotonerjik Sistem	6
2.3. Serotonin Taşıyıcı Geni (Slc6a4)	11
2.4. 5-Httlpr Polimorfizmi.....	13
2.5. Slc6a4 Serotonin Taşıyıcı Gen (Rs25531) Polimorfizmi.....	20
2.6. 5-Httlpr-Çevre Etkileşimleri	22
2.7. 5-Httlpr-Saldırganlık ve Spor İlişkisi.....	25
3. MATERYAL VE METOT	33
3.1. Çalışma Grubu	33
3.2. Kullanılan Ölçek	33
3.3. Genotipleme ve Kullanılan Malzemeler	33
3.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	35
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	61
KAYNAKLAR	66
EKLER	80
ÖZGEÇMİŞ	82

1. GİRİŞ

Genler canlıların kalıtsal karakterlerinin, yaşamları için gerekli olan proteinlerin, enzimlerin ve diğer moleküllerin kodlarını nesilden nesile taşıyan kromozom üzerinde yer alan değişik uzunluktaki DNA dizilimleridir. Bir sonraki jenerasyona aktarılacak olan genetik özellikler DNA dizilimlerinin içinde kodlanmıştır. DNA'nın şifresi dört kimyasal elementi simgeleyen dört harf ile belirlenir. Bu dört harften oluşan DNA dizilimleri (nitrojen bazlar) genlerdeki karakterleri tanımlar; adenin (A), timin (T), sitozin (S) ve guanin (G). Her nitrojen baz bir diğer zorunlu baza bağlanarak çift dizilimli DNA sarmalını oluştururlar. İnsan genomunda her biri özel bir misyonu olan yaklaşık 3 milyar nitrojen baz çifti bulunmaktadır (Mesut ve Murat, 2018). Yaklaşık 20.000 genin ortak kalıtımı, her birimizi insan olarak tanımlar. Bununla birlikte, gen sekanslarının 'kopyalanması' (kopya sayısı değişimi, tandem tekrarları) veya bireysel baz çiftlerindeki değişiklikler (<% 1 sıklıkta mutasyonlar ve >% 1 sıklıkta tek nükleotit polimorfizmleri) dahil olmak üzere bireysel insan genomları arasında önemli farklılıklar vardır (Puthuchearry ve ark., 2011).

Nörotransmitterler, nöronlar tarafından sentezlenen kimyasallardır ve diğer hücrelerle haberleşmeyi sağlamak üzere kullanılırlar. Nörotransmitter için farklı kaynaklarda farklı karşılıklar kullanılmaktadır. Nörotransmitter; beyin iletilici kimyasalı, kimyasal aktarıcı, nöro-iletilici, sinir iletilici olarak da çeşitli kaynaklarda geçmektedir. Serotonin bir başka ifadesi de 5-hidroksitriptamin ya da 5-HT'dir. 5-HTT ise serotonin taşıyıcı genidir (Scotton ve ark., 2019). Serotonin insan psikolojisini etkileyen endojen moleküllerin başında gelmektedir. Bu nörotransmitterin depresyon, kaygı, obsesyon, kompulsiyon ve bağımlılık gibi bulgu ve sendromlarda rol oynadığı gösterilmiştir. Serotonin fizyolojik olarak çoğunlukla inhibitör bir davranış sergiler, bu nedenle eksikliğinde dürtülerin kontrol edilmesi zorlaşır. Serotonin ayrıca, stresle yakından ilgili olan hipotalamus-hipofiz-adrenal sistem üzerinde etkilidir (Ateş ve ark., 2017). Serotoninin salgılandığı sinaptik aralıktan geri alınmasını sağlayan serotonin transporter proteinin (SERT veya 5-HTT) düşük seviyelerde olması bazı olumsuz sonuçlara neden olmaktadır, bunları şu şekilde sıralayabiliriz; yüksek seviyede davranışsal dürtüsellik, olumsuz etki, dürtüsel saldırganlık ve daha düşük sosyal işbirliği düzeyleri (Schissel, 2015).

Sporcunun psikolojik özellikleri atletik performansını etkiler. Bunlar arasında özellikle saldırganlık genel olarak psikobiyolojik faktörler ile dış çevre arasındaki etkileşimin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Saldırgan davranışların oluşmasında başında fiziksel yorgunluğun artması, skoru değiştirememenin getirdiği gerginlik, rakip takımın fizik gücü ve performansının yüksek oluşu, en önemlisi de rakibin süregelen saldırgan davranışlarının hakem ya da seyirciler tarafından hoş görülmesi gelmektedir. Saldırganlık, performansı etkilediğinden, sporcunun strese karşı dayanıklılığı büyük önem taşır. Psikopatoloji ve spor performansı arasında ilişki olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (Patel ve ark., 2010). Daha başarılı bir performans için sporcuların saldırgan davranışları yönetebilmeleri gerekmektedir. Bu özelliklerin genetik temellerinden dolayı genetik faktörler sporcunun yetenek ve atletik performansında olduğu gibi, psikolojileri üzerinde de etkilidir (Ateş ve ark., 2017). Spor müsabakaları doğal olarak stres içerirler. Stres, çevrenin talepleri ile kişinin yeterliliği arasında büyük bir dengesizliğin olduğu ve bu taleplerin yerine getirilmemesi artan kaygıya ve saldırganlığa sebep olması durumudur. Bu nedenle, sporcunun stres düzeyi ile performansı arasındaki ilişki önemli bir çalışma alanıdır (Sanhueza ve ark., 2016). İnsan psikolojisini etkileyen önemli sistemlerden birisi olan serotonerjik sistem, duygu-durum ve stresi kontrol eder. Azalmış serotonin düzeyleri duygusal sorunlara ve dürtüsellığe sebep olur, bu durumdan dolayı sporcu performansı üzerinde de olumsuz bir etkiye sahiptir. Bu sebeple sporcunun agresyon düzeyi önemlidir. Fiziksel ve psikolojik performans özelliklerinin bireyler arası değişkenliğinin ve seçkin bir sporcu olma yeteneğinin güçlü bir genetik temele sahip olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Gen ile ilgili en önemli nokta, atletik potansiyele, dayanıklılığa, dayanıklılık veya psikolojik eğitimin genetik bir bileşen olup olmadığı değildir. Bilinmesi istenen tam olarak hangi genlerin (25.000 insan geninden) ve DNA polimorfizmleri / mutasyonlarının (> 60 milyondan fazla SNP, indel, CNV ve mutasyonlar) dahil olmakta ve etkilerini hangi mekanizma ve yollarla uygulanmakta olduğudur (Ahmetov ve Fedotovskaya, 2015).

Japonya ve Avustralya'da birçok spor okulu genetik analizi şiddetle tavsiye etmektedir. Hatta bazı okullar genetik analizi şart koşturmaktadır. Genetik analizi daha sistemli ve planlı yapan ülkelerin başında Amerika, Almanya, Polonya ve İspanya gelmektedir. Bu testler sonucunda bir analiz yapılmakta ve sporcu bu analizlere göre yönlendirilmektedir (Macur, 2020). Ayrıca dünyanın en iyi futbol kulüplerinden

Barcelona (Jones, 2020) ve İngiltere Premier Lig takımlarından bazıları elit futbolcularda ve alt yapıda yer alan oyuncularına genetik testler uygulamaktadır (Williamson, 2020). Genetik çalışmalar ülkemizde ise spor alanında yeni bir çalışma alanıdır. Ülkemizde spor alanında SLC6A4 geni üzerine yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır. Literatüre bakıldığında yapılan araştırmalarda sadece genç basketbol ve futbol oyuncularının alel frekans dağılımları verilmiştir (Akkale, 2020; Yiğit, 2019; Ateş ve ark., 2017; Ulucan ve ark., 2014). Farklı branşlara göre veya bireysel ve takım sporcularında saldırganlık envanteri kullanılarak bir karşılaştırılma yapılmamıştır. Çıkan sonuçlar ışığında branşlar ile saldırganlık arasında ilişkinin olup olmadığına bakılacaktır. Yapılacak araştırma sonucunda 5-HTTLPR ve rs25531 polimorfizmlerinin alel ve genotip dağılımının saldırganlıkla olan ilişkisi araştırılacaktır. Yine araştırmanın amacı doğrultusunda bu polimorfizmlerin hangilerinin saldırganlık ve genetikle ilişkili olduğu yapılacak olan bu araştırmada tespit edilmeye çalışılacaktır. Bu sonuçlar ışığında spor genetiği alanındaki eksikliğin giderileceği ve sonucun literatüre önemli bir katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Genetik ve Spor

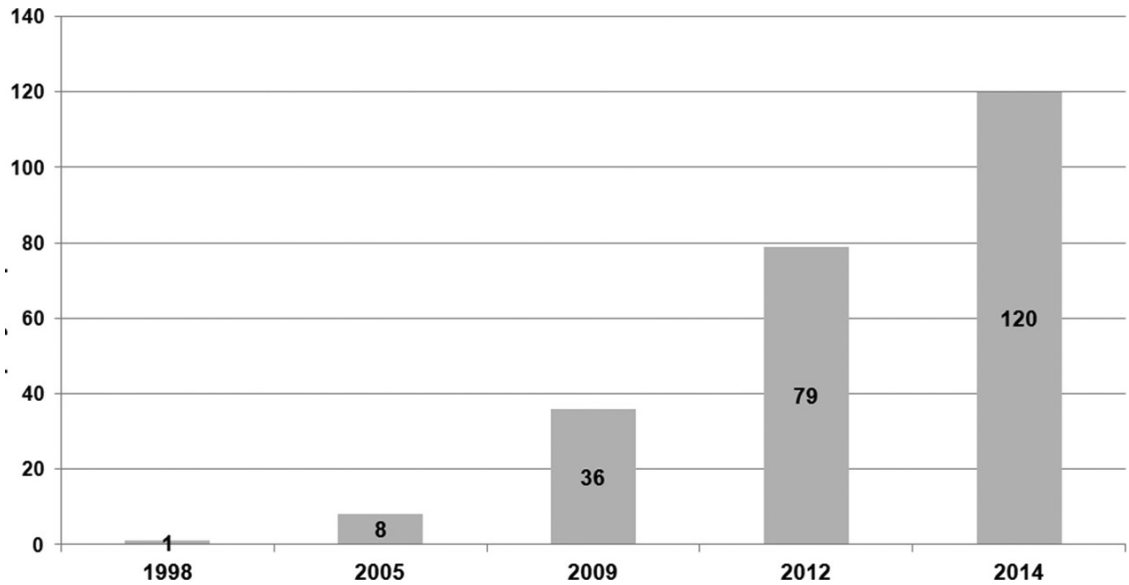
Genom kişinin tüm genetik bilgilerini içermektedir ve her hücrenin çekirdeğinde var olan 23 çift kromozom tarafından taşınır. Kromozomlar, DNA ve proteinlerden oluşur. Nükleotid zincirlerindeki dizilim bize genetik bilgiyi vermektedir. Bu dizi, özel veya yapısal bir protein ya da enzimleri oluşturan aminoasit sırasını ortaya koyar. Özel bir proteini elde etmek için gerekli bilgi dizini “gen” olarak adlandırılır. Hastalıkların teşhisi, tedavisi veya önlenmesi gibi faydalar sağlayabilmektedir (Oral ve ark., 2015; Egesoy ve ark., 2013; Tural ve ark., 2011). Genetik bilimi ve gen regülasyon teknolojilerindeki gelişmeler, genetik sorunların tedavisi için çeşitli yöntemlerin bulunmasını sağlamıştır. Günümüzde mutasyonlu genin bulunduğu dokuya, genin doğru, sorunsuz ve çalışan formunu aktarmak olası hale gelmiştir. Bu genetik çalışmalar doğrultusunda, bireylerin atletik performansa olan yatkınlıklarının genetik bir alt yapıya sahip olup olmadığının ortaya konması, spor bilimlerine ışık tutacaktır (Özgüneş, 2019).

Sportif aktivite ile ilişkili 239 gen belirlenmiştir. Bunlardan 214’ü otozomal, 7 tanesi X kromozomu üzerinde ve 18 tanesi de mitokondrial genlerdir (Akkale, 2020; Ahmetov ve Fedotovskaya., 2012; 2015). Bu genler, kaslarımızın tiplerini belirleyen veya kemik yapısı ile ilgili anatomik özelliklerimizi belirleyen genler olabileceği gibi, kasılma, kasların oksijenlenmesi ve mitokondri faaliyetleri ile ilgili genler de olabilir (Eroğlu ve Zileli, 2015). Spor ile ilgili genetik araştırmalarda en çok üzerinde durulan ACE (angiotensin converting enzyme) gen polimorfizmi olmuştur. ACE I-alel ve ACTN3 XX genotipleri genellikle dayanıklılık ile ilişkilendirilmiştir. ACE DD ve ACTN3 RR 9 genotipleri de kuvvet-sprint ile ilişkilendirilmiştir (Fang ve ark., 2013).

Genetik faktörler, dayanıklılık, güç, esneklik, nöromüsküler koordinasyon, psikolojik özellikler ve diğer fenotipler gibi atletik performansın bileşenleri üzerinde büyük bir etkiye sahiptir (Guth ve Roth, 2013; Baker ve Davids, 2007). Buna göre, sporcunun atletik performans durumu kalıtsal bir özelliktir: sporcu durumundaki varyansın ortalama % 66’sı (spor branşına bağlı olarak) ek genetik faktörlerle açıklanmaktadır. Kalan varyans, çevresel faktörlerden kaynaklanmaktadır. Sporcunun atletik performans durumunun nispeten yüksek kalıtsallığına rağmen, belirli spor türlerinde başarıya yatkınlığa katkıda bulunan genetik varyantların araştırılması zor bir süreçtir (Ahmetov ve Fedotovskaya, 2015; Pérusse, 2011).

Spor genomuğı, elit sporcuların genomunun organizasyonu ve işleyişine odaklanan nispeten yeni bir bilimsel alandır. Spor genomuğı dđnemi, insan DNA yapısının deşifre edilmesi ve atletik performansla ilişkili ilk genetik belirteçlerin (örn. ACE, ACTN3 ve AMPD1 gen varyasyonları) keşfinden sonra 2000'lerin başında başlamıştır (Orysiak ve ark., 2013; Ahmetov ve Fedotovskaya., 2012). Genotipleme yaygın hale geldikçe, vaka-kontrol çalışmaları, spor genomiklerinde en yaygın çalışma türü olmaya devam etmektedir ve genellikle bir DNA dizisinin bir alelinin (DNA'nın gen veya kodlamayan bölgesi) bir grup elit sporcuda genel popölasyonda olduğundan daha yaygın olup olmaduğının belirlenmesini içerir ve alelin performansı arttırduğını ifade eder (Fang ve ark., 2013). Yanlış pozitif sonuçlardan kaçınmak için, vaka kontrol çalışmalarında farklı popölasyonlardan ek atletik ve atletik olmayan kohortlarla en az bir replikasyon yapılmalıdır (Eynon ve ark., 2013).

Bray ve arkadaşları (2009) tarafından yapılan bir çalışma grubu, genetik belirteçlerin dayanıklılık veya kuvvet antrenmanına tepki olarak fiziksel performans özelliklerinin bireyler arası değişkenliğini kısmen açıklayabileceğini düşündürmektedir. Spora bağlı belirli bir genetik markerin önemi, polimorfizmin tipi, belirli bir popölasyondaki sıkluğı, vaka-kontrol sayısı ve pozitif veya negatif (tartışmalı) sonuçlarla kesitsel çalışmalar, toplam çalışılan sporcu sayısı gibi çeşitli kriterlere dayanmaktadır (Ahmetov ve Fedotovskaya, 2015; Naumov ve ark., 2014; Ahmetov ve Rogozkin, 2009).



şekil 1. 1997'den 2014'e kadar keşfedilen sporla ilgili DNA polimorfizmlerinin sayısındaki artış (Ahmetov ve Fedotovskaya, 2015).

Şekil 1 1997'den 2014'e kadar ortaya çıkarılan sporla ilişkili DNA polimorfizmlerinin toplam sayısını göstermektedir. Aralık 2014'ün sonuna kadar, spor genomikleri ile ilgili toplam DNA polimorfizmlerinin sayısı 120'dir. Şekilde gösterildiği gibi, bu polimorfizmlerin çoğu (70) son 5 yılda (2010-2014) keşfedilmiş ve bu da spor genomik alanında artan bir ilgiye işaret etmektedir (Ahmetov ve Fedotovskaya, 2015). İlgili yayınların araştırılması, temel olarak PubMed ve Google Scholar'da anahtar kelimelerin (örn. Sporcular, spor, egzersiz, fiziksel performans, dayanıklılık, güç, eğitim, gen, genetik, genotip, polimorfizm, mutasyon) bir dizini kullanılarak endekslenen dergilere dayandırılmıştır. Bununla birlikte, dil sınırlamaları nedeniyle (Çince, Almanca, Litvanca, Rusça, İspanyolca, Ukraynaca ve diğer diller gibi) makalelerin tümü mevcut incelemeye dahil edilmemiştir (Ahmetov ve Fedotovskaya, 2015).

2.2. Serotonerjik Sistem

Serotonerjik sistem, merkezi sinir sisteminin aktivitesinin çeşitli seviyelerde düzenlenmesinde rol oynamaktadır, ayrıca çok çeşitli fizyolojik ve psikolojik süreçleri de etkiler (Lieben, 2004). 5-HT lifleri merkezi sinir sisteminde yaygın olarak dağılır. 5-HT üreten hücreler, orta beyinden medulla oblongata'ya kadar olan raphe çekirdek gruplarında bulunur. Bu alanlar dokuz bölgeye ayrılır (B1-B9). Bunlar dokuz bölge içinde sınıflanır (B1 - raphe pallidus, B2-raphe obscurus, B3 - raphe magnus, B4 - medulla oblongata'nın merkezi gri maddesi, B5 - pontine medial raphe, B6 pontine dorsal raphe, B7 - orta beyin dorsal raphe, B8 - kaudal lineer çekirdek, B9 - medial lemniscus). Kaudal gruplar (B1-B4) omuriliğe inen liflerin çoğuna yol açarken, 5-HT nöronlarının (B5-B9) rostral grupları, ön beyin için tüm artan liflere yol açmaktadır (Soiza-Reilly ve Patricia, 2020). Dorsal raphe çekirdeğinin serebral kortekse iki yükselen yolu vardır. Bir yol, dorsal raphe çekirdeğinin ön kısmından, medial ön beyin demeti ve dış kapsülün lateral kısmından geçer ve kortekse ulaşır. Diğer yol, medyan ön beyin demeti içinde diyagonal bantta dorsal olarak yükselen ve singulat girusuna ulaşan dorsal raphe çekirdeğinin arka kısmından ulaşır. Dorsal raphe çekirdeğinde, talamus ve hipotalamus gibi orta beyinde geniş bölgelere bağlanan diğer nöronlar için projeksiyon yolları vardır (Prakash ve ark., 2020). 5-HT içeren lifler medyan raphe çekirdeğinden (B8) medyan ön beyin demeti boyunca uzanan limbik sistem, hipotalamus ve hipokampus gibi alanları düzenler. Raphe magnus (B3) ve raphe obscurus ve raphe pallidus (B2, B1) projelerinden esas olarak omuriliğe inen yolların birincisi yanal sütunun dorsal kısmından ve ikincisi ventral

sütunun içinden geçer. Serotonerjik projeksiyonlar çok farklıdır, her serotonerjik nöronun yaklaşık 500000 hedef nöronu etkilediği düşünülmektedir (Soiza-Reilly ve Patricia, 2020). Serotonin, sadece merkezi sinir sisteminde değil, aynı zamanda adrenal medulla, gastrointestinal sistem ve trombositlerde de bulunan biyojenik bir amin nörotransmitteridir. Serotonin, 50 yıldan uzun bir süre önce düz kas uç plakalarında keşfedilen bilinen en eski biyojenik aminlerden biridir. Keşfi sırasında ilk olarak vazokonstriktör etkileri ve trombosit agregasyonunu destekleyici rolü biliniyordu. İlerleyen yıllarda merkezi sinir sistemi nörotransmitteri rolü de tanımlanmıştır. Serotonin, beslenme davranışı, cinsel işlev, termoregülasyon, motor aktivite, nöroendokrin düzenleme, bellek, öğrenme, uykusuzluk döngüsü, ağrı, saldırganlık, dürtüsellik, kaygı ve ruh hali gibi çeşitli süreçlerin düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar (Beliveau ve ark., 2020; Grodzinsky ve Levander, 2020; Prabhakaran, 2020). Yukarıdaki işlemlerin düzenlenmesindeki karmaşık rolü nedeniyle, serotoninin rolünün, duygusal bozukluklar, anksiyete, yeme bozuklukları, obsesif-kompulsif bozukluk, şizofreni ve panik bozukluğu gibi çeşitli zihinsel bozuklukların arka planında yer alması şaşırtıcı değildir (Lee ve Clifton, 2020).

Serotonin, esansiyel amino asit triptofandan sentezlenir. Serotoninin aksine, triptofan kan-beyin bariyerini geçebilir. Bununla birlikte, taşıyıcı için, triptofan alımını ve beyne ulaşılabilirliğini belirleyen diğer büyük nötr amino asitlerle rekabet etmek zorundadır. Beyinde triptofan, serotonin sentezinin hız sınırlayıcı adımında hidroksillenir ve daha sonra aromatik amino asit dekarboksilaz tarafından 5-hidroksi-triptofan kullanılarak triptofan monoksijenaz verir. Serotonerjik nöronlardan salıverildikten sonra, serotoninin çoğunluğu, sinyalin sonlanmasına yol açan serotonin taşıyıcısı tarafından aktif bir mekanizma yoluyla yeniden uyarılır. Serotonin, mitokondriyal enzim monoamino oksidaz-A tarafından 5-hidroksi indoleketik aside katabolize edilir (Kuhn ve Hasegawa, 2020).

Serotonin ve serotonerjik sistem hakkındaki bilgiler ilk keşfinden bu yana genişlemektedir. Serotonin, beyinde birçoğu tartışmalı ve çelişkili olan ancak serotonerjik sistemdeki farklı reseptör tiplerinin ve alt tiplerinin keşfinden sonra çözülen çeşitli karmaşık mekanizmalarda rol oynar. Bu noktada, farklı yapıları, işlevleri ve anatomik konumları ile bilinen 18 serotonerjik reseptör vardır. Serotonerjik reseptörler, sayılarla belirtilmiş 7 sınıf veya aileye ayrılmıştır. Sınıflardaki reseptörler, harflerle gösterilen

farmakolojik özelliklerine, moleköl yapılarına veya transdüksiyon mekanizmalarına göre alt sınıfa ayrılır (Shah ve ark., 2020). Bu alt tiplerin sayısı, reseptörleri kodlayan genlerin izoformlarının keşfinden dolayı da artmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Serotonerjik Reseptörlerin Sınıflaması (Gonda, 2007).

Reseptör	Lokasyon	Fonksiyon	Kromozom	Yapı	İletim Mekanizması ve Aksiyon
5-HT _{1A}	Presinaptik (Dorsal ve medyan rafe)	Isı düzenlemesi Kaygı Cinsel davranış	5q11.2-13	422 amino asit, 7 transmembran dizisi	Gi/o
	Hipokampus Lateral septum Amigdala Kortikal limbik alan Ön korteks Entorinal korteks Beyin sapı Omurilik	Depresyon hali Saldırganlık Kardiyovasküler fonksiyon Bellek/öğrenme Kas spazmı Titreme Ataksi Sayıklama			
5-HT _{1B}	Substansiya nigra Globus pallidus Superior kolikülüs Kaudat putamen	Hareket Isı düzenlemesi Kaygı Depresyon Migren İltihap	6q13	390 amino asit, 7 transmembran dizisi	
5-HT _{1D}	Orta gri alan Beynin ödül merkezi	Vazodilatasyon	1p34.3-36.3	377 amino asit, 7 transmembran dizisi	

Tablo 1. Serotonerjik Reseptörlerin Sınıflaması (Devamı)

5-HT _{1E}	Kaudat putamen Bazal ganglion Amigdala Hipokampüs		6q14-15	365 amino asit, 7 transmembran dizisi	
5-HT _{1F}	Korteks Dorsal rafe çekirdeği		3p12	366 amino asit, 7 transmembran dizisi	
5-HT _{2A}	Çevresel sinir sistemi Bazal ganglion Olfaktor çekirdeği Neokorteks Beyin sapı	Saplantı bozukluğu Endokrin yanıtı Motor kontrolü Uyku Şizofreni Duygu Biliş	13q14-21	471 amino asit, 7 transmembran dizisi	Gq/11
5-HT _{2B}	Çevresel sinir sistemi Limbik sistem	Kaygı Migren Bağırsak fonksiyonu Panik	2q36.3-37.1	481 amino asit, 7 transmembran dizisi	
5-HT _{2C}	Substansiya Nigra Globus pallidus Beyin zarı Olfaktor tüberkül	Hareket Kaygı Hipofagya Migren	Xq24	458 amino asit, 7 transmembran dizisi	
5-HT ₃	Çevresel sinir sistemi Entorhinal korteks Amigdala Beyin zarı Ön korteks Hipokampüs	Bulantı kusma Yemek yeme Bağırsak hareketi Kaygı Öğrenme/hafıza Yoksunluk belirtileri	11	478 amino asit, homopentamer	Kasyon kanalı Na ⁺ /K ⁺ /Ca ⁺⁺

Tablo 1. Serotonerjik Reseptörlerin Sınıflaması (Devamı)

5-HT ₄	Çevresel sinir sistemi Kalp Globus pallidus Striyatum Beynin ödül merkezi Substansiya Nigra Limbik sistem	Yemek yeme Öğrenme/hafıza Bağırsak hareketi Duygu / ruh hali Görsel aktivite motor kontrolü	5q31-33	487 amino asit, 7 transmembran dizisi	Gs
5-HT _{5A}	Korteks Hipokampus Koku soğancığı Serebellum	Motor kontrolü Beslenme Kaygı Duygu / ruh hali	7q36.1	357 amino asit, 7 transmembran dizisi	Gs
5-HT _{5B}			2q11-13	370 amino asit, 7 transmembran dizisi	
5-HT ₆	Korteks	Duygu / ruh hali Öğrenme/hafıza Şizofreni	1p35-36	440 amino asit, 7 transmembran dizisi	Gs
5-HT ₇			10q21-24	445 amino asit, 7 transmembran dizisi	Gs

5-HT_{1A} reseptörleri hem presinaptik hem de postsinaptik olarak yerleştirilir. Presinaptik olarak somatodendritik otoinhibitör reseptörler olarak işlev görürler. Presinaptik 5HT_{1A} reseptörleri, merkezi sinir sisteminin serotonerjik tonunu düzenler (Gonda, 2007). 5HT_{1A} reseptörleri motor aktivite, ruh hali, biliş ve termoregülasyonun aracılığında rol oynar. 5-HT₂ reseptörleri ruh hali, kaygı, vücut ısısı, cinsel davranış, uyku, yeme ve psikozun düzenlenmesinde rol oynar (Li ve ark., 2003). 5-HT₃ reseptörleri bulantı ve kusma, iştah ve gastrointestinal motilite ve muhtemelen ruh hali, kaygı ve bilişte rol oynar. 5-HT₄ reseptörleri motor aktivite, bellek ve duygularda rol oynar. 5-HT₅, 5-HT₆ ve 5-HT₇ reseptörlerinin rolü keşfedilmektedir (Lieben, 2004). Yetişkin beyindeki düzenleyici rolünün yanı sıra, serotonin ayrıca, hücre çoğalması, hücre göçü ve farklılaşması gibi erken merkezi sinir sistemi gelişimi sırasında morfogenetik aktivitelerin düzenleyicisi olarak da önemli bir rol oynar. Serotonerjik sistem aynı

zamanda kısmen fonksiyonlarının çeşitliliğine katkıda bulunan diğer birkaç nörotransmitter sisteminin aktivitesini de etkiler ve düzenler (Marin ve ark., 2020; Gonda, 2007).

2.3. Serotonin Taşıyıcı Geni (Slc6a4)

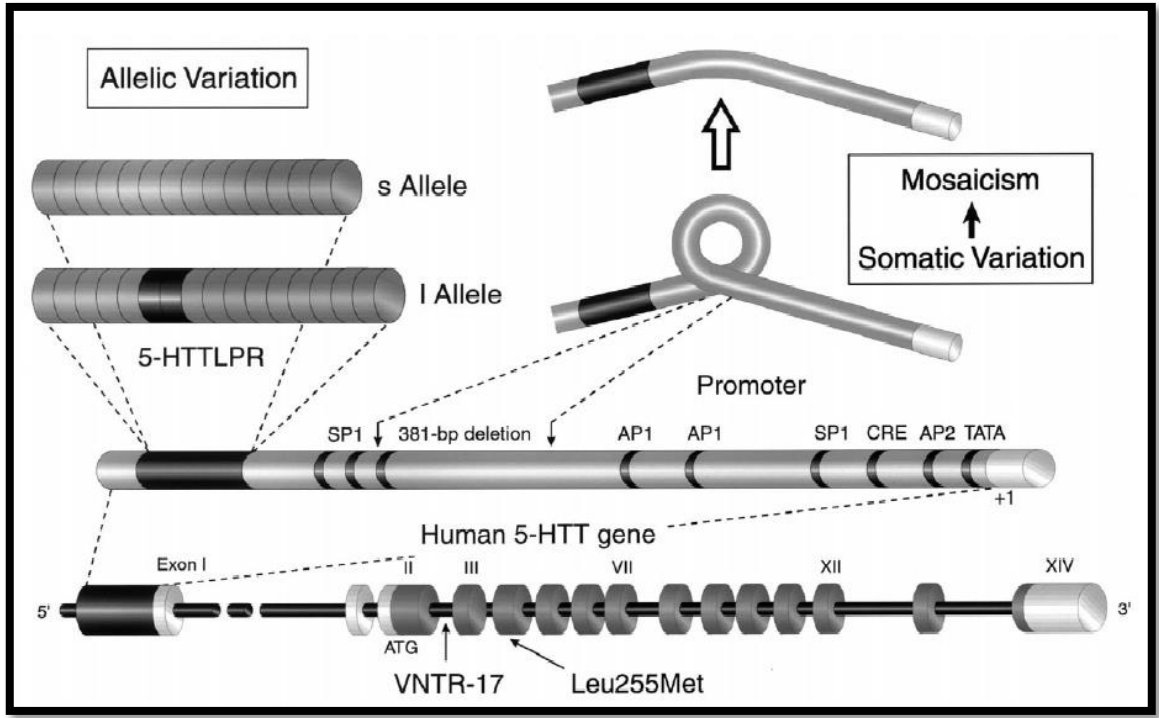
Serotonin çoğunluğu serbest bırakıldıktan sonra, sinyalin sonlandırılmasına yol açan serotonin taşıyıcı (5HTT) tarafından aktif bir mekanizma yoluyla presinaptik serotonerjik nörona yeniden kaydedilir. Serotonin taşıyıcı, 12 transmembran alana sahip yüksek afiniteli, Na⁺ ve Cl bağımlı bir taşıyıcıdır. Taşıma mekanizması bir Na⁺ / Cl gradyanı ile uyarılır. Serotonin taşıyıcısının en yüksek yoğunluğu, raphe çekirdekleri ve korteks, entorhinal korteks, hipokampus, amigdala, substantia nigra, putamen ve hipotalamus gibi serotonerjik projeksiyon alanlarında bulunabilir. Serotonin taşıyıcı protein ve serotonin taşıyıcı proteinin işlevindeki genetik olarak yönlendirilen varyasyonlar birçok psikiyatrik bozukluğun arka planında yer almaktadır (Vertes ve Linley, 2020).

Serotonin geri alımı genetik olarak belirlenir ve serotonin taşıyıcı proteininin ekspresyonu ve fonksiyonu karmaşık düzenleme altındadır. Serotonin taşıyıcısını kodlayan genetik sekansta farklılıklar vardır. Kalıtsal genin ekspresyonu, cAMP, protein kinaz C ve tirozin kinaz içeren çeşitli mekanizmalar yoluyla fizyolojik etki altındadır. Translasyondan sonra protein, çeşitli fosforilasyon ve fosforilasyon aşamaları ile dönüştürülür ve serotonin taşıyıcısının nihai etkinliği üçüncül yapısı, yani dimerik ve tetramerik konfigürasyon ile tanımlanır. Serotonin taşıyıcı (SLC6A4) geni, 17. kromozomun (17q11.1-q12) uzun kolunda bulunan 31 kb uzunluğunda bir DNA dizisidir. Transkripsiyon düzenleyici bölge 5'e doğru konumlandırılırken, taşıyıcı üçüncü bölgesinde 14 ekson tarafından kodlanır (Gonda, 2007).

Serotonin taşıyıcı geninin bilinen birkaç polimorfizmi vardır (Şekil 2) (Cura ve Çankaya, 2017; Alfimova ve ark., 2010). Çoğu çalışma, aşağıda daha ayrıntılı olarak açıklanacak olan 5HTTLPR polimorfizmine odaklanan serotonin taşıyıcı fonksiyonunun genetik temelli varyasyonu üzerinde yürütülmüştür. Beşinci tercüme edilmemiş bölgede (5'UTR) ekson 1B ve 1C'nin alternatif eklenmesi sebebiyle tarif edilen bir varyasyon vardır (Schissel, 2015; Lesch ve Gutknecht, 2005). Bu değişken numaralı bir tandem tekrarı (VNTR) polimorfizmi, 16/17 baz çifti tekrar biriminin 9, 10 veya 12 kopyasından üç alelle oluşur. Alellerin sıklığı farklı etnik gruplar arasında geniş bir varyasyon

göstermektedir. Çalışmaların sonuçları, bu VNTR polimorfizminin, kodlama ve promotör bölgelerinin dışında olmasına rağmen güçlü bir transkripsiyon regülatörü (arttırıcı) olduğunu göstermektedir. 12 tekrarlı alel, muhtemelen mevcut transkripsiyonel elementlerin sayısındaki bir artıştan veya potansiyel olarak transkripsiyonel faktörlerin bağlanması için daha uygun bir DNA konformasyonuna izin veren boyut farkından dolayı daha büyük transkripsiyon aktivasyonu gösterir. Bu polimorfizm transkripsiyonel bir güçlendirici olarak çalışabileceğinden, sonuç olarak beyin gelişimi ve yetişkin sinaptik plastisitesi sırasında da bir rol oynayabilir. Bazı çalışmalarda bu polimorfizmin tek kutuplu majör depresyonla ilişkili olduğu bulunmuştur, ancak genel olarak intron 3 VNTR'nin afektif bozukluklarla ilişkisi karışık sonuçlara yol açmaktadır (Schissel, 2015; Gonda, 2007; Lesch ve Gutknecht, 2005).

Serotonin taşıyıcı genin diğer birçok polimorfizmi incelenmiştir, ancak şimdiye kadar kişilik özellikleri veya psikiyatrik bozukluklarla ilişkilendirmeler için tutarlı sonuçlar elde edilmemiştir. Serotonin taşıyıcı geninde, taşıyıcının yapısını değiştiren diğer polimorfizmler üzerine araştırmalar nadirdir, ancak iki tek nükleotid polimorfizmin (SNP) obsesif kompulsif bozukluk ve depresyon ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Korunmuş bir Ile425Val yerleşmesi ile sonuçlanan bir kayıp mutasyonunun da obsesif kompulsif bozukluk ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu yerleşme, taşıyıcı proteinin ve nihayetinde taşıma fonksiyonunun a-sarmal ikincil yapısını değiştirebilir ve Ile425Val kodlu varyantı, fosforilasyon durumunda substratın veya iyon taşınmasının değişmesine, düzenleyici proteinlerle etkileşime girmesine ve inhibitörlerin taşıyıcı alım aktivitesini diferansiyel yeteneği bloke etmesine sebep olur (Lesch ve Gutknecht, 2005).



Şekil 2. Serotonin taşıyıcı genindeki alelik varyasyon (Lesch, 2001)

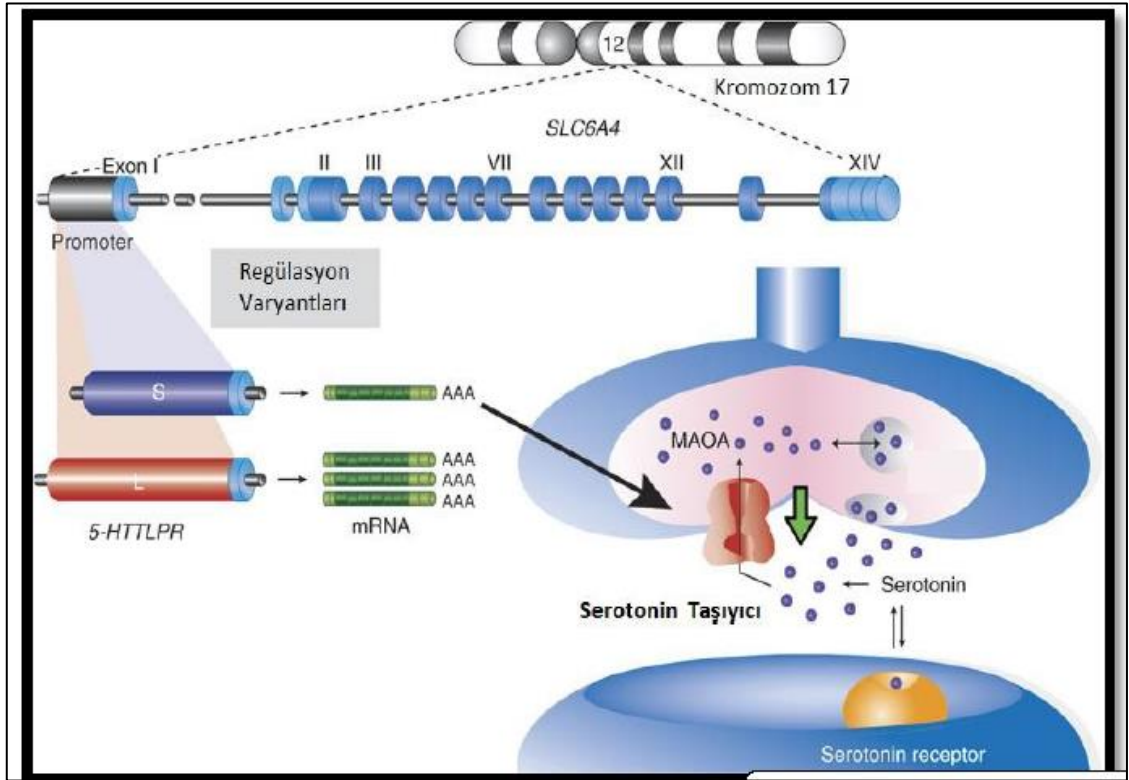
Çeşitli çalışmalarda serotonin taşıyıcı gen ve otizm içindeki çeşitli SNP (tek nükleotit polimorfizmleri) arasındaki ilişki çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur (Conroy ve ark., 2004). 5-HTTLPR ile transkripsiyonel başlangıç bölgesi arasında bulunan genomik klonlarda yeni bir 381-bp DNA bölgesi tespit edilmiştir. Çalışma sonuçları, bu dizinin normal bireylerin yaklaşık% 50'sinde silindiğini, diğer çalışmalarda ise silinme olmadığını ortaya koymuştur (Souza ve Craig, 2010). Şimdiye kadar açıklanan bir dizi SNP vardır: serotonin taşıyıcısını (SLC6A4) kodlayan lokuslarda en az 24 tek nükleotid polimorfizmi vardır ve en az 10 amino asit zincirinde değişiklikler üretir (Iurescia ve ark., 2016).

2.4. 5-Httlpr Polimorfizmi

5-HT sisteminin kişilik ve psikopatoloji yönleri üzerindeki potansiyel etkisine dikkat çeken bir bölümü serotonin taşıyıcısıdır (5-HTT). 5-HTT, pre-sinaptik nöronların zarlarında bulunan bir proteindir. 5-HTT, sinaptik 5-HT'yi sinaptik öncesi nörona geri götürmekten ve böylece sinaptik boşluktaki aktivite potansiyelini sona erdirmekten sorumludur (Serretti ve ark., 2006). 5-HTT sentezi, kromozom 17 üzerinde bulunan SLC6A4 geni tarafından kodlanır. 5-HTT transkripsiyonel aktivitesinin kontrol

edilmesinin bir yolu, SLC6A4'e bağılı polimorfizm (5-HTTLPR) üzerinde tekrarlayan bir zincirdir. Bireyler, uzun bir zincire karşı kısa bir zincire sahip olup olmadıkları bakımından farklılık gösterir. Zincirin bir kopyası her ebeveynden aktarılır (Schissel, 2015).

Kısa ve uzun varyantlar 5-HTT fonksiyonunu etkiler (Canli ve Lesch, 2007), öyle ki kısa (S) varyanta sahip olanlar uzun (L) varyanta sahip olanlara kıyasla 5-HTT aktivitesinde belirgin şekilde azalır (Serretti ve ark., 2006). Bu nedenle, bu farklı polimorfizmlerin yol açtığı davranışsal farklılıklar mevcuttur, çünkü S varyantının nispeten daha düşük 5-HT aktivitesine yol açtığına inanılmaktadır (Akkale, 2020; Yiğit, 2019; Ateş ve ark., 2017; Ulucan ve ark., 2014; Bozina ve ark., 2012; Clarke ve ark., 2010). Uzun ve kısa varyantların ve 5-HTT işlevinin grafik gösterimi için lütfen Şekil 3'e bakın.



Şekil 3. 5-HTTLPR'nin serotonerjik fonksiyon üzerindeki grafik temsili. Kısa varyant mor renktedir ve uzun varyant (kırmızı) ile karşılaştırıldığında daha yüksek sinaptik konsantrasyonlarda 5-HT'ye yol açar. Kısa varyantın kaygı ve duygusal zorluklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Canli ve Lesch, 2007).

5-HTTLPR'daki bireysel farklılıklar 5-HT aktivitesini incelemenin sadece bir yolunu temsil etse de, S ve L taşıyıcıları arasındaki grup farklılıkları çeşitli biyolojik ve

psikolojik ölçümlerde bulunmuştur. Stres reaktivitesi ve major depresif bozukluktaki belirgin rolü nedeniyle dikkat çeken beyin bölgesi amigdaladır (Kenna ve ark., 2012). Örneğin, beyin fonksiyonu karşılaştırılırken, 5-HTTLPR genotipinin bir fonksiyonu çevresel uyaranlara yanıt olarak farklı seviyelerde amigdala aktivasyonu gözlenir. Heinz ve ark., (2005) çalışmasında, S taşıyıcısı olan sağlıklı bireylerin (örneğin depresyona girmeyen), önleyici görsel uyaranları görüntülerken daha fazla amigdala aktivasyonu sergilediğini bulmuşlardır. Sağlıklı (örneğin depresyona girmeyen) S taşıyıcıların, tehdit edici çevresel uyaranlarla karşılaştıklarında daha yüksek amigdala aktivasyonuna sahip oldukları bulunmuştur (Schissel, 2015). Kruschwitz ve ark., (2014) yaptıkları çalışmada, serotonin taşıyıcı polimorfizm ile amigdala-fusiform girusun arasında nevroitiklik durum bağlantısı üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Çalışma sonucunda negatif yüzleri gözlemlerken, nörotiklik ve 5-HTTLPR ile amigdala-fusiform gyrus aktivitesi arasında bir korelasyon bulmuşlardır. Hem amigdala hem de fusiform girus aktivitesi S taşıyıcılarında Nörotisizm daha yüksek olduğu sonucuna ulaşmışlardır.

5-HTTLPR ve amigdala aktivasyonunu inceleyen içinde 14 çalışmanın yer aldığı (Brown ve Hariri, 2006; Hariri ve Holmes, 2006; Bertolino ve ark., 2005; Canli ve ark., 2005; Heinz ve ark., 2005) bir meta-analiz çalışması gerçekleştirilmiştir. Bu meta-analiz çalışmasında, S taşıyıcıların negatif çevresel uyaranlara yanıt olarak artmış amigdala aktivasyonu sergilediği desteklenmiştir. Spesifik olarak, amigdala reaktivitesindeki fenotipik farklılıkların % 10'unun genotipik durumla ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (Munafò ve ark., 2008). 34 örnek içeren bir meta-analiz çalışmasında (Brockmann ve ark., 2011; Hagen ve ark., 2011; O'Nions ve ark., 2011; Hariri ve Holmes, 2006; Canli ve ark., 2005; Heinz ve ark., 2005): araştırmacılar 5-HTTLPR varyantlarının S taşıyıcıların daha fazla aktivasyon gösterdiği amigdala aktivasyonu üzerinde küçük fakat tutarlı bir etkisini bulmuşlardır. Bu çalışmanın araştırmacıları, 5-HTTLPR durumunun amigdala aktivasyonundaki fenotipik farklılıkların yaklaşık % 1'ini oluşturabileceğini bildirmektedir (Murphy ve ark., 2013; Brockmann ve ark., 2011; Hagen ve ark., 2011; O'Nions ve ark., 2011). Ayrıca, hem replikasyon çalışması hem de yayınlanmamış verileri içeren bir meta-analiz çalışması arasında bir ilişki bulunmamıştır (O'Nions ve ark., 2011; Hariri ve Holmes, 2006; Canli ve ark., 2005). Araştırmacılar, 5-HTTLPR ve amigdala aktivasyonu arasındaki ilişkinin muhtemelen daha önce belirtilenden daha küçük olduğu veya belki de hiç olmadığı sonucuna varmışlardır.

(Bastiaansen ve ark., 2014; Canli ve ark., 2005). Bazı araştırmacılar ayrıca 5-HTTLPR durumu ile anksiyete ve nevroitiklik arasındaki ilişkiye de odaklanmışlardır. Sağlıklı kadınların üzerine yapılan ölçümlerde S taşıyıcılarının anksiyete ve depresyon belirtileri de dâhil olmak üzere daha yüksek negatif emosyonel puan aldıklarını bulunmuştur (Schissel, 2015; Gonda ve ark., 2009). 5-HTTLPR varyantlarının majör depresif bozukluk üzerindeki ana etkisini inceleyen bir meta analiz çalışması gerçekleştirilmiştir (Clarke ve ark., 2010). Çalışmada, 5-HTTLPR'nin majör depresif bozukluk üzerinde küçük fakat anlamlı bir etki bulunmuş ayrıca çalışmaya göre S taşıyıcıları majör depresif bozukluğu geliştirmede daha yüksek risk içerdikleri tespit edilmiştir (Clarke ve ark., 2010). Bununla birlikte, diğer çalışmalarda (Vinberg ve ark., 2010; Middeldorp ve ark., 2007) 5-HTTLPR durumunun nevroitiklik üzerinde ana bir etkisi bulunamamıştır (Vinberg ve ark., 2010; Middeldorp ve ark., 2007;). L alel ile ilişkili riskler açısından, L homozigotlarının S taşıyıcılara kıyasla psikopatiye daha yatkın olabileceğini düşündüren psikofizyolojik ve nörolojik bulgular olduğu ileri sürülmektedir. Özellikle, L homozigotlarının negatif uyaranlara amigdala reaktivitesinde azalma, prefrontal kortekste hata işlemenin azalması, istirahat kalp hızında azalma ve korku koşullandırması sırasında cilt iletkenliğinin azalması olasılığının daha yüksek olduğunu gösteren derleme çalışmasında bahsedilmiştir. Bu bulgular psikopatide de belirgindir (Glenn, 2011).

Sonuç olarak, L homozigotlarının psikopatinin gelişimine daha yatkın olabileceği öne sürülmüşken (Ateş ve ark., 2017; Bortolato ve ark., 2013; Glenn 2011; Beitchman ve ark., 2006), 5-HTTLPR'nin S varyantı tarafından verilen genel olarak daha düşük 5-HT seviyelerinin olumsuz etki ve nevroitiklik ile ilişkili olduğunu gösteren 5-HT araştırmasının çeşitli yolları da vardır (Glenn, 2011). Ayrıca, S taşıyıcılar, stresli uyaranlara (Murphy ve ark., 2013) ve olumsuz etkilerdeki artışlara tepki olarak daha düşük seviyelerde 5-HT ve sonrasında yüksek amigdala reaktivitesi yaşayabilir (Murphy ve ark., 2013). Bununla birlikte, bu bulgular literatürde tutarsızdır, birkaç grup 5-HTTLPR ile duygulanım arasında bir ilişki bulamamaktadır (Middeldorp ve ark., 2007).

Bir araştırmada serotonin taşıyıcı geni araştırmışlar ve 5HTTLPR olarak adlandırmışlardır. Bir yerleştirme-silme polimorfizmi olarak, promotör bölgesinde bir dizi tekrardan oluşur ve en yaygın iki alelin uzunluğu 44 baz çifti ile farklılık gösterir. Başlangıçta iki ortak alel tanımlandı, uzun (L) ve kısa (S) alel. Kısa alel durumunda, 44 bp sekansı silinirken, uzun alel durumunda içine girer. Kısa alel 14 tekrar elementinden,

uzun alel 16 elementinden oluşur. 5HTTLPR, serotonin taşıyıcı geninin transkripsiyonunu etkileyerek, böylece serotonin taşıyıcısının yoğunluğunu ve işlevini etki eder. Serotonin taşıyıcı gen promotörünün L (uzun) varyantının bazal aktivitesi, S (kısa) varyanttan yaklaşık iki kat daha fazladır (Iurescia ve ark., 2016). Serotonin taşıyıcı gen için homozigot hücrelerde protein ekspresyonu da değişir, LL genotipini taşıyan hücreler, SS veya SL genotipini taşıyan hücrelerden 1.4-1.7 kat daha yüksek serotonin taşıyıcı mRNA'nın kararlı durum konsantrasyonları üretir. LL genotipi için homozigot hücrelerde serotonin alımı, SS veya SL genotipini taşıyan hücrelerdekine benzer şekilde 1.9-2.2 kat olmuştur (Gonda, 2007). Ölümsüzleştirilmiş raphe hücreleri, post-mortem raphe mRNA konsantrasyonu, trombosit serotonin alımı ve içeriği, yanıt verme gibi farklı hedeflerle yapılan çeşitli çalışmalar serotonerjik sistemin klomipramin ve fenfluramin mücadelesine, triptofan tükenmesinin bir sonucu olarak ruh hali değişiklikleri ve SPECT 5HTTLPR alelinin serotonin taşıyıcısının var oluşunu ve nihayetinde serotonin alımını kısıtladığını desteklemektedir (Jacob ve ark., 2004). Çoğu çalışmada SS ve SL genotipleri benzer şekilde davrandığı ve LL genotipinden eşit olarak farklı oldukları için 5HTTLPR polimorfizminin baskın bir nitelikte olduğu varsayılmıştır (Gonda ve ark., 2009).

5HTTLPR polimorfizmi simiyen primatlarda bulunur, ancak prosimiyen primatlarda ve diğer memelilerde olmadığı ifade edilmiştir (Lesch ve Gutknecht, 2005). Alellerin çoğunluğu 14 (kısa alel) veya 16 (uzun alel) tekrar biriminden oluşur. 5HTTLPR'nin alel ve genotip dağılımlarının popülasyonlara göre önemli ölçüde değişmekte olduğu söylenmiştir (Gonda, 2007; Lesch ve Gutknecht, 2005). Kafkas popülasyonunda S alelinin sıklığı% 43 ve L alelinin sıklığı% 57'dir. Genotiplerin dağılımı farklı etnik popülasyonlarda değişiklik göstermesine rağmen (LL % 32-, SL-% 49, SS-19) Hardy-Weinberg dengesini (evrim mekanizmalarının var olmadığını varsaydığımız bir popülasyonda, her bir alelin frekansının nesiller boyunca sabit kalması gerektiğini gösteren dengedir) takip eder. 5HTTLPR'nin yapısı, serotonin taşıyıcı gen promotörünün transkripsiyonel aktivitesini düzenleme potansiyeline sahip bir DNA sekonder yapısının oluşumunun temelidir. Başlangıçta tarif edilen en yaygın iki alele (14 tekrarlı S ve 16 tekrarlı L) ek olarak, çoğu zaman belirli bir etnik soyla sınırlı olan nadirde olsa 15, 19, 20 ve 22 tekrarlı aleller de vardır (Lesch ve Gutknecht, 2005).

Son on yıldaki çalışmaların sonuçları (Brackman, 2019; Christ, 2016; Bortolato ve ark., 2013; Bozına ve ark., 2012; Carlström ve ark., 2012;), 5HTTLPR'nin anksiyete,

depresyon ve strese yanıt verme ile ilgili kişilik özellikleri ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. 5HTTLPR'nin prefrontal korteks ve amigdala aktivitesini etkilediğini gösteren kanıtlar da vardır (Bertolino ve ark., 2005). Bilişsel yanıt kontrolünü içeren görevlerde, S alelinin bir veya iki kopyasını taşıyan kişiler, yüksek prefrontal beyin aktivitesini gösterir, bu da S alelinin, özellikle ön singulat korteksinde, bilişsel fonksiyon ve 5HTTLPR arasında güçlü bir ilişki olduğunu gösteren gelişmiş prefrontal kortikal yanıt verebilirlik ile bağlantılı olduğunu gösterir. Ayrıca, S aleli taşıyan kişilerin, korkulu uyaranlara yanıt olarak amigdala yanıt verme kabiliyetinin arttığı bildirilmiştir. Bu sonuçlar serotonerjik fonksiyonun genetik varyasyonunun insan duygusal davranışının altında yatan beyin bölgelerinin tepkisine katkıda bulunduğunu desteklemektedir (Christ, 2016).

5HTTLPR genotipi ile psikiyatrik bozukluklar arasında bir ilişki bulma üzerine çalışmalar yapılmıştır (Gonda ve ark., 2009; Gonda, 2007; Beitchman ve ark., 2006). 5HTTLPR, bazı çalışmalarda bipolar bozukluk ve S alelin unipolar majör depresyon ile ilişkisini destekleyen çalışmalar vardır. Farklı bir çalışmada, L alelinin Mental bozuklukların melankolik depresyonu ve S aleli ile atipik depresyonla ilişkili olduğu ve çalışmanın bulgularında 5HTTLPR polimorfizminin duygusal bozuklukların nedeni değil, hastalığın sonucunu etkilediği sonucuna varmışlardır (Gonda ve ark., 2009). Birçok çalışmada, S aleli majör depresif bozuklukta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (Yurdakul, 2015; Wendland ve ark., 2008; Surtees ve ark., 2006).

Çalışmalar 5HTTLPR genotipinin psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi konusunda çelişkili sonuçlar verirken (Gonda, 2007; Willis-Owen ve ark., 2005), bazı çalışmalar depresyona yatkınlıkta 5HTTLPR polimorfizminin rolünün nöroanatomik temelini belirlemeye çalışmıştır (Pezawas ve ark., 2005). S aleli olan deneklerin perijen ön singulat korteksinin ve amigdalanın gri madde hacmini azalttığını bildirmişlerdir (Pezawas ve ark., 2005). Bu iki bölgenin korku uyaranlarının işlenmesinde rol oynadığı varsayılmaktadır. S aleli taşıyan deneklerde bu bölgelerin farklı beyin gelişmesi nedeniyle bu duygudurum devresinin ayrılmasına ve muhtemelen duygusal reaktivitenin değişmesine yol açan deneklerde bu iki alan arasındaki bağlantı azalır (Pezawas ve ark., 2005). Güncel çalışmalarda (Alfimova ve ark., 2010; Gonda ve ark., 2009) 5HTTLPR ile çevresel faktörler arasında bir ilişki aranmıştır. 5HTTLPR polimorfizminin, stresli yaşam olaylarının depresyon gelişimindeki rolü üzerinde tetikleyici bir etkiye sahip olduğu

bulunmuştur. S aleli taşıyan denekler stresli yaşam olayları ile ilgili olarak S alel taşımayan deneklerden daha depresif belirtiler, depresif bozukluklar ve intihar davranışları göstermiştir. Bu da bir gen-x-çevre etkileşimi olduğunu düşündürmüştür. Yine gen-x-çevre etkileşimi için benzer kanıtlar bulunmuştur (Gonda, 2007).

Diğer bazı psikiyatrik bozuklukların 5HTTLPR polimorfizmi ile ilişkili olduğu tarif edilmiştir. Anksiyete bozuklukları ile ilişki 5HTTLPR için de tarif edilmiştir (Munafo ve ark., 2008). Alkol bağımlılığı da çeşitli çalışmalarda 5HTTLPR S aleli ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur (Feinn ve ark., 2005; Munafo ve ark., 2005;) . 5HTTLPR'nin S aleli ayrıca auralı migren ile de ilişkilendirilmiştir (Marziniak ve ark., 2005). S alelinin mevsime bağlı duygusal rahatsızlık ile ilişkisi de belirtilmiştir (Marziniak ve ark., 2005). Birçok çalışmada (Alfimova ve ark., 2010; Boardman ve ark., 2010), 5HTTLPR'nin S aleli ile alkolizm arasında bir ilişki bulunmuştur. Çeşitli çalışmalardan elde edilen veriler, S alel ile dürtüsel şiddet davranışı arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (Christ, 2016; Lesch ve Gutknecht, 2005; Lesch, 2001). Serotonin taşıyıcısının nörogelişimdeki rolü de son zamanlarda dikkat çekmektedir. Serotonerjik sistemin homeostazının, duysal girdi, uyaran işleme ve motor çıktısını kontrol etmekten sorumlu beyin bölgelerindeki nöronların ve sinir ağlarının oluşumunda, farklılaşmasında ve olgunlaşmasında çok önemli olduğunu gösteren kanıtlar sunulmuştur (Canli ve ark., 2008; Lesch ve Gutknecht, 2005;). Serotonin, mitogenetik ve morfogenetik faktör ve kortikal gelişimde farklılaşma sinyali olarak önemli bir modüle edici rol oynar. Beyin gelişiminde bir farklılaşma sinyali olarak serotoninin rolü, hem neokortikal hem de subkortikal yapıların oluşumunda ve plastisitesinde serotoninin rolünü gösteren morfolojik çalışmalarla desteklenmiştir (Gonda, 2007; Lesch ve Gutknecht, 2005; Lesch, 2001). Bununla birlikte, tek tek genlerin değil, gen-x geni ve gen-x-çevre etkileşimlerinin beyin gelişiminde, nöroplastisitede ve terapötik yanıtta rol oynadığı da dikkate alınmalıdır (Gonda, 2007). Rh5HTTLPR genotipinin ve yetiştirme koşullarının etkileşim etkisinin araştırıldığı rhesus makaklarında, rh5HTTLPR taşıyan insan olmayan primatlar ile yapılan bir deneyde, beyin-omurilik 5HIAA (5-Hidroksiindolasetik Asit) konsantrasyonunun rh5HTTLPR genotipinden anne destekli grubun değil, akran kökenli maymunların etkilendiğini gösterdi. Ancak S aleli taşıyan akran kökenli maymunlarda, önemli ölçüde daha düşük beyin omurilik 5HIAA konsantrasyonları gözlenmiştir (Gonda, 2007). Benzer sonuçlara sahip diğer çalışmalar (Gonda, 2007; Lesch ve

Gutknecht, 2005), hem genetik arka planın hem de çevresel faktörlerin rolünün yanı sıra insan olmayan primatlarda nöral ve davranışsal gelişimdeki etkileşimlerini desteklemektedir. Çevresel faktörlerin genetik bir faktöre bağlı olarak belirli bir güvenlik açığını birleştirebileceği ve aynı zamanda belirli bir genotip ile ilişkili terapötik yanıtı etkileyebileceği görülmektedir (Lesch ve Gutknecht, 2005).

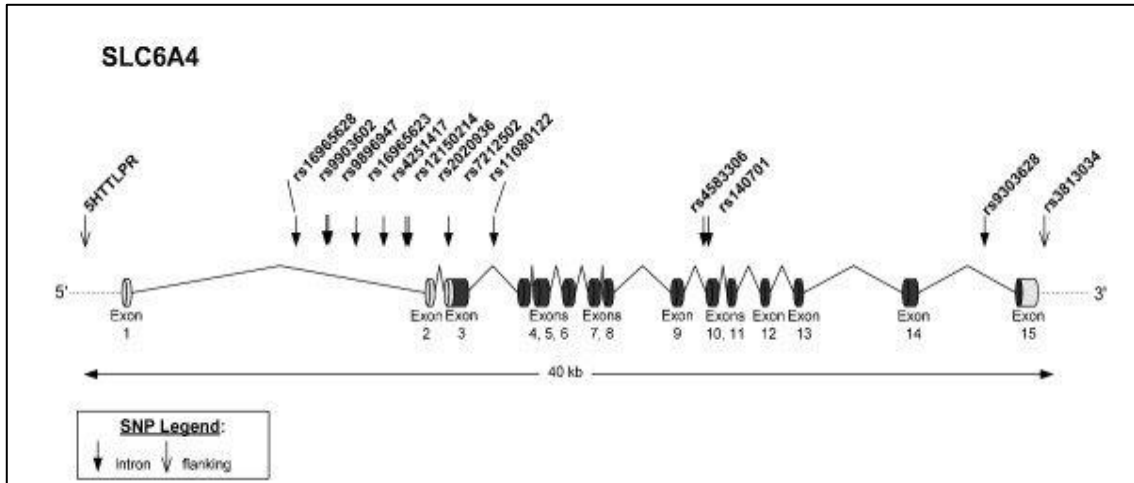
Bebek makaklarını araştıran bir çalışmada (Lesch ve Gutknecht, 2005), rh5HTTLPR ile strese limbik-hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen yanıtı arasında bir ilişki bulunmuştur. Bu çok önemlidir, çünkü kronik stres depresyon gibi psikiyatrik bozuklukların gelişme riskini artırır ve hipotalamus-hipofiz-adrenal aks ekseninin düzensizliği depresiflerde yaygın olarak bulunur (Gonda, 2007). Çalışmaların sonuçları, genlerin davranış, kişilik ve mizaç üzerindeki katkısının, genler ve çevre arasındaki etkileşime bağlı olduğunu ve bu etkileşimin çevresel faktörlerin sonuçlarının yalnızca izin veren genetik altyapının mevcut olması halinde mümkün olacağını göstermektedir (Lesch ve Gutknecht, 2005). Aynı sonuç, S aleli taşıyan insanların stresli yaşam olaylarından sonra depresyon girme durumunun iki kat daha fazla olduğu ve olumsuz çocukluk deneyimlerinin, S aleli taşıyan kişilerde depresyona yakalanma riskinin arttığı belirtilmiştir (Gonda, 2007).

Gen-x-çevre etkileşimlerinin yanı sıra, 5HTTLPR polimorfizmi durumunda gen-x-gen etkileşimleri (epistasis) de tarif edilmiştir (Gonda, 2007). 2 haftalık yenidoğanlarda oryantasyon skorunda 5HTTLPR ve DRD4nR arasında bir etkileşim gözlenmiştir. Yetişkinlerde de 5HTTLPR ve DRD4 arasında bir ilişki gözlenmiştir, SL genotipi olan kişilerde DRD4 genotipinin TCI yenilik arama skoru üzerinde artan bir etkisi görülmektedir. 5HTTLPR ile COMT kodlayan gendeki bir polimorfizm arasındaki etkileşimin de TCI Sebat ölçeğindeki puanları etkilediği tespit edilmiştir. Bu COMT geni için homozigot olan (met / met veya val / val genotiplerini taşıyan) deneklerde, denek ayrıca 5HTTLPR S alelini taşıyorsa, kalıcılık skoru önemli ölçüde yükselmiştir (Gonda, 2007).

2.5. Slc6a4 Serotonin Taşıyıcı Gen (Rs25531) Polimorfizmi

Wendland ve ark. (2008) SLC6A4 geni ve genin transkripsiyonel kontrol bölgesi 5-HTTLPR promotor bölgesi ve geni çevreleyen 100 kb.'lık bölgede bulunan fonksiyonel polimorfik bölgeleri taramışlar, özellikle ilk intron içinde yer alan 2 yeni SNP bölgesinin (rs2020933 ve rs16965628) haplotip analizi aracılığıyla obsesif kompulsif bozukluk ile

anlamli ilişkisi olduğunu tespit etmişlerdir (Wendland ve ark., 2008). Yine bu çalışmada 5-HTTLPR L aleli ile rs16965628 C aleli birlikteliğinin obsesif kompulsif bozukluk grubunda anlamli derecede yüksek olduğunu ve OR değeri 1.63 (OR=1.63) bulunduğunu bildirmişlerdir (Wendland ve ark., 2008). Farklı bir çalışmada (Carlström ve ark., 2012) ise SLC6A4 geni içinde bulunan ve rs16965628' inde içinde bulunduğu 7 farklı SNP genotiplemesi ile intihar eğilimli şizofrenik bozukluk ilişkisini araştırmışlardır. 7 farklı polimorfik bölgeden sadece rs16965628 düşük C aleli ile intihar eğilimli şizofreni olguları arasında anlamli bir ilişki tespit etmişlerdir. Rs16965628 düşük C alelini taşıyan şizofrenik hastaların, SLC6A4 genini daha fazla transkripsiyona uğratarak serotonin taşıyıcı proteininde artışa sebebiyet verdiği düşünülmüştür (Carlström ve ark., 2012). Rs1696528 düşük C alelinin serotonerjik sistemde yaptığı değışimler obsesif kompulsif bozukluk etyolojisi için aday olabilecek polimorfik bölgelerden olacağı düşünülmektedir (Okutan, 2013; Carlström ve ark., 2012). Bunu destekleyen bir beyin görüntüleme çalışmasında (Carlström ve ark., 2012) ise rs16965628 G aleli ile 5-HTTLPR S aleli birlikteliğinde beyinde ventrolateral prefrontal korteks işlevlerinde farklılıklar olduğu ve bu farklılıkların obsesif kompulsif bozukluk ve diğeri psikiyatrik hastalıklara yatkınlık oluşturabileceği hipotezi ileri sürülmüştür (Okutan, 2013). SLC6A4 geninde ekzon/intron yapısı ve SNP leri şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4. SLC6A4 geninde ekzon/intron yapısı ve SNP leri (Okutan, 2013).

İşlevsel polimorfik bölgelerin tarandığı bir çalışmada (Wendland ve ark., 2008) SLC6A4 genin 5HTTLPR promoter bölgesi ile geni saran 100kb.'lık alan incelemiştir. Özellikle ilk intron içerisinde bulunan iki yeni SNP bölgesi (rs16965628 ve rs2020933)

tespit edilmiş ve obsesif kompulsif bozukluk ile ilişkili bulunmuştur (Wendland ve ark., 2008). Yapılan bir başka araştırmada (Carlström ve ark., 2012) ise SLC6A4 içerisinde bulunan ve rs16965628’inde olduğu 7 ayrı SNP genotiplemesi ile şizofreni ve intihar eğilimi araştırılmış ve sadece rs16965628 düşük C aleli ile olgu arasında anlamlılık gözlenmiştir, rs16965628 düşük C aleli taşıyan şizofrenlerin, SLC6A4 daha fazla transkripsiyona uğratarak 5-HTT’nin artmasına neden olduğu düşünülmüştür (Carlström ve ark., 2012). Rs16965628 G aleli ile 5-HTTLPR S aleli beraberliğinde beyinde ventrolateral prefrontal korteks fonksiyonlarında gözlenen farklılıkların psikiyatrik bozukluklara yol açabileceği hipotezi yapılan bir nörogörüntüleme çalışmasında destelenmektedir (Yiğit, 2019).

Çalışmalar (Cura ve Çankaya, 2017; Alfimova ve ark., 2010; Bertolino ve ark., 2005) genel olarak 5HTTLPR ve s-Tin2 VNTR üzerinde durulmuş olsa da rs25531 polimorfizmi de intihar davranışında önemlidir (Bozina ve ark., 2012). Bir SLC6A4 polimorfizmi olan rs25531, 17. kromozom üzerinde bulunan ve 5HTTLPR polimorfizmine yakın bir A/G tek nükleotit polimorfizmidir. Bu polimorfizm 5HTTLPR bölgesinin dışında bir bölgede yer alır o yüzden bağımsız iki polimorfizm olarak düşünülmektedir. Rs25531 polimorfizminin iki aleli bulunur. Bu aleller G ve A alelleridir. Bu polimorfizmin önemli olan aleli G alelidir. G aleli 5HTTLPR polimorfizminin kısa olan S aleli ile benzerdir ve ikisi de serotoninin transkripsiyonel aktivitesini azaltmaktadır. Rs25531 polimorfizminin G aleli mRNA ekspresyonunu azaltırken, A aleli mRNA ekspresyonunu arttırmaktadır (Bortolato ve ark., 2013). Bazı çalışmalarda (Chang ve ark., 2017; Magnay ve ark., 2010) 5HTTLPR polimorfizmi ile rs25531 polimorfizminin yakın olması çalışmalarda trialel olarak da düşünülmesine neden olmuştur. Bu çalışmalarda 5HTTLPR polimorfizminin L aleli ile rs25531 polimorfizminin A aleli ile beraber LA aleli; 5HTTLPR polimorfizminin S aleli ile rs25531 polimorfizminin G aleli ile beraber LG aleli olarak kabul edilmektedir ve LA alelinin yüksek serotonin işlevselliği ile, LG alelinin de düşük serotonin işlevselliği ile ilişkisi olduğu düşünülmüştür (Chang ve ark., 2017; Bozina ve ark., 2012; Magnay ve ark., 2010).

2.6. 5-Httlpr-Çevre Etkileşimleri

Gen ortamı modelleri, genel olarak kalıtsallığa vurgu yapmaktaydı (Shanahan ve Hofer., 2005). Bunun gerçekleştiği dört farklı yolu tanımlamaktadır: bağlamsal

tetikleme, bedel olarak sosyal bağlam, sosyal kontrol olarak sosyal bağlam ve geliştirme olarak sosyal bağlam. Seabrook ve Avison (2010)'a göre, bağlamsal tetikleme veya tetikleme etkileşimi, bir genotip yalnızca bazı çevresel stres etkeni veya tetikleyici varlığında yani stres ve 5-HTTLPR'nin belirli bir aleli depresyon ürettiğinde ortaya çıkar. Bedel olarak sosyal bağlam, pozitif bir sosyal bağlamın, genetik savunmasızlığın ifadesini engellediği zaman, örneğin dindarlık, sosyal disinhibisyona genetik yatkınlığı azaltmasıdır. Sosyal kontrol veya sosyal kontrol olarak sosyal bağlam, belirli davranışları engelleyen toplumların kısıtlayıcı normları nedeniyle genotiplerin ifade edilmesini önler (Seabrook ve Avison, 2010). Buna karşı genetik yatkınlığı olanlar arasında bile sigara içmenin sigara karşıtı yasalarla azaltılması örneği verilebilir (Boardman ve ark., 2010). Güçlendirme veya sosyal güçlendirme olarak sosyal bağlam, olumlu kabul edilen bir genotip toplum tarafından desteklendiğinde ve gelişmesine izin verildiğinde ortaya çıkar. Sözel zekanın genotipinin, ebeveynlerin yüksek öğrenim gördüğü hanelerde çok daha sık ifade edildiğini göstermiştir (Hamby, 2014).

Literatürde (Belsky ve Pluess, 2009; Eskin ve ark., 2006) diyatez-stres modeli ile diferansiyel duyarlılık modeli arasındaki bir tartışma mevcuttur. Shanahan ve Hofer (2005), bunu aslında bir tür bağlamsal tetikleme olarak adlandırmaktadır. Bunda bireylerin, davranışsal / mizaç, fizyolojik / endofenotipik veya doğada genetik olan ve bireyi çevresel bir değişkenden olumsuz etkilenme olasılığını artıran bir çeşit zayıflıklıkları vardır (Belsky ve Pluess, 2009). Diferansiyel duyarlılık modeli diğer gen-çevre etkileşimi modellerine göre nispeten daha yenidir. Diyatezi-stres modelinin “kırılganlık” genlerinin aslında “plastisite” genleri olduğunu ifade eden, gen-çevre etkileşimlerinin alternatif bir teorisidir, yani bireyleri hem olumlu hem de olumsuz çevresel etkilere karşı daha duyarlı hale getirirler (Belsky ve ark., 2009). 5-HTTLPR ile bu teoriyi destekleyen kanıtlar artmaktadır (Daw ve ark., 2013).

Gen-çevre etkileşimleri üzerine literatürdeki çalışmalarda belirgin bir şekilde eksik olan, çevrenin tanımı veya çevrenin sağlamlığı teorisidir. Çoğu araştırmacı, çevreyi çok genel bir anlamda, yani gen-çevre etkileşimini tam olarak anlamak için gereken derinliği sağlayabilecek teori tarafından desteklenmeyen ölçümler ve istatistikler olarak tanımlar (Perrin ve Lee., 2007).

Yaşam boyunca, tehdit, kayıp, aşağılanma veya yenilgi gibi stresli olayların depresyonun oluşmasını ve seyrini etkilediği gösterilmiştir. Ancak stresli bir yaşam süren

herkes depresyona girmemektedir. Depresyon için Diathesis/Stress modeli bir kişinin stresli olaylara karşı duyarlılığının genetik yapısına bağlı olduğunu öngörmektedir. Belli bir genin veya genlerin stresli yaşam olaylarının etkisini şiddetlendirdiği veya koruyucu olduğu kesin olarak bilinmemekle birlikte davranışsal genetik araştırmalar göstermektedir ki, stresli olaylardan sonra majör depresif bozukluk oluşma sıklığı yüksek riskli genetik yapıya sahip bireyler arasında artmaktadır (Brackman, 2019). Gen-çevre ilişkisini değerlendiren araştırmalara örnek olarak 3 ayrı çalışmanın sonuçları burada özetlenecek olursa: Birinci çalışmada, sağlam farelere (5-HTT +/+) kıyasla bozuk 5-HTT'ye sahip farelerden homozigot ve heterozigot (5-HTT -/- ve +/-) kalıtıma sahip olanların strese maruz kaldıklarında daha çok korku davranışı sergiledikleri ve daha yüksek ACTH seviyesine sahip oldukları gösterilmiştir (Murphy ve ark., 2001). Strese maruz kalınmadığı durumlarda ise genotipler arasında bir farklılık saptanmamıştır. Rhesus makaklarında yapılan ikinci çalışmada (Bennett ve ark., 2002), S alele sahip olanlarda stresli koşullar altında büyümenin azalmış serotonerjik aktivite (düşük 5-HIAA düzeyleri) ile ilişkili olduğu, normal koşullar altında yetişenlerde böyle bir bulgunun saptanmadığı bildirilmiştir. Nörogörüntüleme çalışması olan üçüncü çalışmada ise (Hariri ve ark., 2002) ise örneklem grubuna korkutucu uyaranlar gösterilmiş, S alelin 1 veya 2 kopyasına sahip bireylerin amigdalalarında homozigot L aleline sahip bireylere göre daha yüksek düzeyde nöronal aktivite gözlenmiş, strese verilen yanıtın 5-HTTLPR polimorfizmi ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Söz konusu araştırmaların bulguları ışığında (Bennett ve ark., 2002; Hariri ve ark., 2002; Murphy ve ark., 2001), 5-HTT geninin majör depresif bozukluk ile doğrudan ilişkili olmasa bile strese karşı serotonerjik yanıtı düzenliyor olabileceği söylenebilir (Yurdakul, 2015).

Majör depresif bozukluk'da 5-HTTLPR fonksiyonel polimorfizmi ile çevre etkileşimini inceleyen en kapsamlı araştırmalardan biri Caspi ve arkadaşlarının (2003) çalışmasıdır. Araştırmacılar 1037 çocuğu 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 18, 21 ve 26 yaşlarını baz alarak değerlendirmişler ve 847 çocuğu 26. yaşa kadar izleyebilmişlerdir. Bireylerin 5-HTTLPR genotiplerine bakıldığında dağılım, S/S genotipi için n=147 (%17), S/L genotipi için n=435 (%51) ve L/L genotipi için n=265 (%31)'dir. Genotiplerin frekansı açısından cinsiyetler arası bir fark saptanmamıştır. Stresli yaşam olayları (işsizlik, ekonomik durum, barınma koşulları, sağlık ve ilişki sorunlarını ele alan 14 değişken), 21. ve 26. yaş aralığı dikkate alınarak analiz edildiğinde özellikle S alel taşıyıcılarında L/L

taşıyıcılarına göre stresli yaşam olayları varlığında depresyon semptomlarında anlamlı artış bulunduğu belirlenmiştir (Caspi ve ark., 2003). Ek olarak yine S alel taşıyıcılarında majör depresif bozukluk geliştirme olasılığında belirgin artış ile birlikte çocukluk çağında olumsuz yaşam olayları ile majör depresif bozukluk arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. S alel taşıyıcılarının çocukluk örselenme yaşantıları varlığında homozigot L/L bireylere göre majör depresif bozukluğa daha yatkın oldukları saptanmıştır (Caspi ve ark., 2003). S alel taşıyıcıları tüm örneklemin yalnız %10'unu oluştururken majör depresif bozukluk tanısı konan 133 kişinin %23'ü S aleline sahiptir. Dahası, 4 veya daha fazla stresli yaşam olayı ile karşılaşmış bireyler arasında S aleline sahip olanların %33'ü majör depresif bozukluk geliştirirken L/L homozigot taşıyıcıları için bu oran %17'dir (Caspi ve ark., 2003).

Gen-çevre etkileşimini araştıran çalışmalardan bir tanesinde (Murphy ve ark., 2001) sağlıklı fareler (5-HT +/+), sağlıklı olmayan SLC6A4'e sahip farelerle kıyaslanmış ve sağlıklı olmayan gruptan homozigot ve heterozigot (5-HTT -/- ve +/-) kalıtmalı olanlar stresöre maruz bırakıldıklarında daha yüksek ACTH seviyesine ulaştıkları ve daha çok korku durumu gösterdikleri gözlenmiştir. Stresörle karşılaşmadığı süreçlerde ise genotipler arasında farklı bir durum gözlenmemiştir (Murphy ve ark., 2001). Diğer bir çalışma (Bennett ve ark., 2002) Rhesus makaklarında yapılmış, S alelini taşıyanlarda stresli şartlarla büyümek durumunda kalmaları serotonerjik aktivitenin azalması ile ilişkili bulunmuş, normal şartlarda büyüyenlerde serotonerjik aktivitenin yeterli olduğu bildirilmiştir (Bennett ve ark., 2002). Örnekleme korkutucu uyaranların gösterildiği bir beyin görüntüleme araştırmasında da benzer şekilde, S alelinin bir ya da iki kopyasını taşıyanlarda L alellini taşıyanlara göre amigdalarında homozigot daha yüksek düzeyde nöronal aktivite izlenmiş, strese karşı oluşan tepkinin 5-HTTLPR ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Yiğit, 2019). Serotonerjik iletim çevresel faktörlere karşı daha esnek yapı gösterdiğinden, LS genotipinin koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir. S aleli taşıyıcıları çevresel faktörlerden daha fazla etkilenirken, L/L genotipinin çevresel faktörlere karşı daha dayanıklı bir polimorfik varyant olduğu düşünülebilmektedir. Bu durumda 5-HTTLPR'nin çevre etkisini farklılaştırdığı saptanmıştır (Hu ve ark., 2006).

2.7. 5-Httlpr-Saldırganlık ve Spor İlişkisi

Kalıtım derecesi, genetik olarak bakterilerin hesaba katıldığı varyans miktarıdır. Kalıtsallığı tahmin etmenin bir yolu, genetik materyallerinin % 50'sini paylaşan dizyotik

ikizlerdeki ifadeye kıyasla, genetik materyallerinin % 100'ünü paylaşan monozigotik ikizler arasındaki bir özelliğin ifadesini araştırmaktır (Volavka, 2008). Saldırganlıkta kalıtsallığa baktığımızda ise, saldırganlık türüne bağlı olarak % 26-59 arasında değişmektedir. Evlat edinme yöntemi, kalıtsallığı tahmin etmenin başka bir yöntemidir. Evlat edinme çalışmalarında, evlat edinen ve evlat edinen akrabalar arasındaki bir özelliğin, evlat edinen ile biyolojik yakınları arasındaki korelasyon ile karşılaştırılmıştır (Volavka, 2008). İkiz ve evlat edinme çalışmalarının meta-analizi, saldırganlığın kalıtsallığının yaklaşık % 50 olduğunu, ancak kalıtımın yetişkinlikte çocukluk ve erkeklere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu durumda asıl tartışılan saldırganlığın oldukça kalıtsal olduğunun söylenmesidir (Christ, 2016).

Bu nedenle, saldırganlıktaki bireysel farklılıklara katkıda bulunan spesifik polimorfizmlerin tanımlanması, saldırgan davranışlarda bulunma riski en yüksek olan bireyleri tanımlama yeteneğini artırabilir. Nörotransmitterler, uyarılara yanıt olarak nöronal aktiviteyi düzenleyen kimyasallardır ve bazı genetik polimorfizmler nörotransmitter düzenleme yeteneğini etkiler. Özellikle, nörotransmitter serotonin agresif davranışta yaygın olarak rol oynamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan meta-analiz çalışmalarından birinde, artan serotonin seviyeleri azalmış saldırganlık ile ilişkili genel bir inhibitör etkisi bulunmuştur (Carrillo ve ark., 2009).

Triptofan hidroksilazın ikinci izoformu, merkezi sinir sistemi içinde serotonin sentezinde hızı sınırlayan enzimdir. Triptofan hidroksilazın ikinci izoformunu kodlayan TPH2 geni, 12. kromozom üzerinde bulunur (Christ, 2016). Nakavt fareleri, gen aktivitesinin bir fenotipe nasıl katkıda bulunduğunu araştırmak için kullanılabilen canlılardır. Nakavt faresi, genin artificial DNA ile değiştirilmesi veya parçalanması yoluyla bir genin inaktive edildiği bir faredir. Tph2 geninin (Tph2 / -) bir kopyasına sahip fareler, genin iki kopyası (Tph2 / +) olan farelere kıyasla mRNA seviyelerinde % 50 azalma gösterdiği, ancak serotonininde sadece % 10 azalma olduğu bildirilmiştir. Muhtemel olarak serotonin (kontrollere kıyasla % 98 azalma) olmayan genin iki kopyası (Tph2 - / -; homozigot nakavt) bulunmayan fareler, Tph2 / + farelerden önemli ölçüde daha agresif olduğu; Tph2 / + fareler, Tph2 / + farelerden önemli ölçüde farklı olmayan bir orta düzeyde saldırganlık gösterdiği vurgulanmıştır (Mosienko ve ark., 2012).

İnsan TPH2 geninin akış yukarı bölgesinde tek nükleotid polimorfizmi (SNP) rs4570625 bulunur. Rs4570625'in (-703 G / T) T-alelinin in vitro gen ekspresyonunun

aşağı regülasyonu (Chen ve ark., 2008) ve azaltılmış nöronal aktivite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Scheucha, ve diğerleri, 2007). Ek olarak, T-alelinin daha büyük duygusal reaktivite (Canli ve ark., 2008) ve kızgın yüzlere yanıt olarak artmış amigdala aktivasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Furmark ve ark., 2009). Rs4570625'in T-aleli için homozigot olan bireyler, dürtüsel ve yürütücü kontrolde performansı düşmüştür ve en az bir G-aleli olan kişilere kıyasla daha fazla saldırganlık göstermiştir. Başka bir TPH2 SNP, rs6582071 ve rs4570625 ile tam bağlantı dengesizliği içindedir. Rs4570625'in T-aleli ile miras kalan rs6582071'in A-aleli, düşük normalize edilmiş kandan beyine düşük serotonin sentezi oranları ile ilişkili bulunmuştur (Booij ve ark., 2012). Düşük 11C-AMT çocukluk çağında daha yüksek fiziksel saldırganlıkla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Rs4570625 ile hem gen ekspresyonu hem de saldırgan-çatışma davranışı arasındaki ilişkisi olduğundan, rs4570625 polimorfizmini saldırganlık polimorfizme dahil etmek için bir gen ekspresyon adayı yapmakta olduğu ifade edilmiştir (Christ, 2016).

SLC6A4 geninin 14 eksonu vardır, kromozom 17 üzerinde bulunur ve serotonin taşıyıcısını kodlar. Serotonin taşıyıcısı, serotoninin sinapstan presinaptik nörona geri alınmasından sorumludur (Lesch ve Gutknecht, 2005; Lesch, 2001). Serotonin taşıyıcı protein ve mRNA'nın, aynı zamanda düşük serotonin geri alımına sahip olan serotonin taşıyıcı homozigot nakavt farelerinde (5-HTT - / -) neredeyse hiç olmadığı bulunmuştur. Ek olarak, heterozigot nakavt (5-HTT / -) sıçanların da vahşi tip (5-HTT /) sıçanlara kıyasla azaltılmış serotonin taşıyıcı proteini, mRNA ve azalmış serotonin geri alımı sahip olduğu belirtilmiştir (Homberg ve ark., 2007). 5-HTT - / - farelerinin beyin sapı, frontal korteks, hipokampus ve striatumda daha düşük serotonin doku konsantrasyonları sahip olduğu belirtilmiştir (Kim ve ark., 2005); daha yüksek hücre dışı serotonin seviyeleri (Fabre ve ark., 2000); ve tipik olarak 5-HTT / farelere kıyasla daha az agresif olduğu vurgulanmıştır. Serotoninin presinaptik nörona geri alınmasını engelleyen seçici serotonin geri alım inhibitörleri, hayvan modellerinde azalmış saldırganlık ile ilişkilendirilmiştir (Heiming ve ark., 2013; Lewejohanna ve ark., 2010).

SNP rs25531 ile kombinasyon halinde SLC6A4'ün promotör bölgesinde 5-HTTLPR adı verilen değişken sayıda tandem tekrar (VNTR) polimorfizmi, fonksiyonel bir transkripsiyon faktörünün bağlanma bölgesidir (Hu ve ark., 2006). 5-HTTLPR'nin L-aleli, rs25531 A-aleli ile kombinasyon halinde, sinaps içinde daha yüksek mRNA

transkripsiyonu ve daha fazla serotonin taşıyıcısı ile sonuçlanır (Hu ve ark., 2006). Yüksek eksprese eden genotip grubunun (L' ; L_A / L_A) aksine 5-HTTLPR rs25531 genotip grubunu (S' ; S / S , L_G / S veya L_G / L_G) eksprese eden düşük serotoninin daha fazla olduğu bulunmuştur ve klinik olarak agresif olan çocuklarda kontrol grubuna göre daha sıktır (Beitchman ve ark., 2006). Sadece 5-HTTLPR göz önüne alındığında, S-aleli daha fazla saldırganlıkla ilişkilendirilmiştir (Gonda ve ark., 2009). 5-HTTLPR, saldırgan davranışlar için en yaygın olarak incelenen polimorfizmlerden biridir (Ficks ve Waldman, 2014).

HTR1B, yedi hidrofobik bölge içeren bir 390 amino asit polipeptidi serotonin 1b reseptörünü (5-HT1B) kodlayan kromozom 6 üzerinde bulunan intronless bir genidir. Polipeptit yapısı, 5-HT1B'nin, bir presinaptik inhibitör otoreseptör ve bir postsinaptik heteroreseptör olarak işlev gören bir G proteinine bağlı reseptör olduğunu gösterir. HTR1B genine sahip olan nakavt fareleri, vahşi tip farelere kıyasla bir davetsiz misafirle karşılaştıklarında daha agresif davranışlar (yani daha hızlı ve daha yoğun saldırılar) göstermiştir (Christ, 2016).

HTR1B geni SNP'leri, agresif davranışlardaki bireysel farklılıklar ile ilişkilidir. Özel bir SNP, rs13212041, rs13212041'in A-aleline bağlanan ve mRNA üretimini isteyen bir microRNA-96 için bir bağlanma bölgesidir. A-aleli için homozigot bir genotipi olan bireyler, G-aleli taşıyan bireylerden daha fazla davranış bozukluğu sergilemiştir (Jensen ve ark., 2009). 5 HTR1B SNP içeren bir haplotipin incelenmesi (rs11568817, rs130058, rs6296, rs6297, rs12312041), rs12312041'deki varyasyonun, genç erkeklerde kendini bildirmiş öfke ve düşmanlık ile belirgin bir şekilde ilişkili olduğunu ortaya konmuştur. Daha düşük mRNA ekspresyonu beklenen bu 5 SNP'den oluşan haplotiplerde yüksek düşmanlık seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (Conner ve ark., 2010).

Son olarak, monoamin oksidaz-A (MAOA) serotoninini deaminasyon yoluyla düzenleyen bir enzimdir ve X kromozomunun kısa kolunda bulunan MAOA geni tarafından kodlanır. MAOA geninden yoksun farelerde agresif davranışlar artmıştır (Christ, 2016). İnsanlarda, PET taramaları ile ölçülen daha düşük beyin MAOA aktivitesi, daha yüksek saldırganlık ile ilişkilendirilmiştir (Alia-Klein ve ark., 2008). MAOA geninin (MAOA uVNTR) yukarı akış bölgesinde yer alan bir VNTR, bazı transkripsiyon aktivatörleri olarak hareket eden bazı varyantlar (MAOA uVNTR HA-alelleri; 3.5R 4R) ve daha düşük transkripsiyonel aktiviteye (MAOA uVNTR LA) neden olan diğer

varyantlar -aleller; 2R, 3R, 5R) transkripsiyon potansiyelini etkiler. MAOA uVNTR L_A-aleli taşıyan bireyler, beyin aktivitesinde değişime bağlı olarak (Williams ve ark., 2009) daha fazla antisosyal kişilik özellikleri ve daha fazla agresif davranışlar göstermişlerdir (McDermott ve ark., 2009). Daha çok polijenik risk skoru (MAOA uVNTR L_A-alel ve 5-HTTLPR S-alel) olan erkeklerin daha fazla saldırgan olduğu bildirilmiştir (Stuart ve ark., 2014). MAOA uVNTR, saldırgan davranışlar için en çok çalışılan polimorfizmdir (Ficks ve Waldman, 2014).

Bir bütün olarak gözden geçirilen literatür (Yoon ve ark., 2012; Yang ve ark., 2010; Lee ve Ham, 2008), serotonin ve saldırganlık arasında ters bir ilişkiyi desteklemektedir. Nakavt farelerinde genellikle daha yüksek saldırganlık gösteren çeşitli genlerin daha düşük gen transkripsiyonu ve daha düşük serotonin seviyeleri ile sonuçlanır. Ayrıca, TPH2 rs4570625, SLC6A4 5-HTTLPR rs25531, HTR1B rs13212041 ve MAOA uVNTR için düşük gen transkripsiyonu ile ilişkili alel tipik olarak daha yüksek agresif davranışla ilişkilidir (Christ, 2016).

Saldırganlık türü ve nasıl uyarıldığı aday gen çalışmalarındaki farklılıklara katkıda bulunabilir. Alternatif olarak, çalışma popülasyonlarındaki fark bazı farklılıkları da açıklayabilir. Örneğin, TPH2 rs4570625 T-aleli Avrupa popülasyonlarında daha yüksek saldırganlık ile ilişkilendirilirken, G-aleli öfkeli yüzler ve öfke (Yang ve ark., 2010; Lee ve Ham, 2008) Kore halklarında ilişkilendirilir (Yoon ve ark., 2012). Bu aleller için Avrupa (T-alel = 0.20) ve Kore popülasyonları (T-alel = 0.49) arasında alel sıklığında da bir fark vardır. Genel olarak, bu sonuçlar literatürde TPH2 rs4570625 ve saldırganlık arasındaki ilişki ile ilgili tutarsızlıkların kısmen ırksal veya etnik farklılıklara bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Her ne kadar bu farklılıkların nedeni açık olmasa da, farklılık, farklı popülasyonlarda risk ile farklı bir ilişkiye sahip olan polimorfizmin sonucu olabilir veya polimorfizm, popülasyonlar arasında değişen ek faktörlerle (biyolojik veya çevresel) etkileşime girebilir. . Bununla birlikte, kompleks hastalıklar için genetik etkilerin meta-analizleri genetik etkilerin ırksal gruplar arasında tutarlı olduğunu göstermektedir; bu nedenle, ırksal farklılıklar benzer bulguların sonucu olabilir (Christ, 2016).

Daha önceki araştırmalar (Christ, 2016; Nobile ve ark., 2007) tipik olarak bir polimorfizme odaklanmıştır; bununla birlikte, çoklu polimorfizm saldırganlık gibi karmaşık bir özelliğe katkıda bulunur. Ayrıca, polimorfizmler arasında etkileşimli etkiler

olduğuna dair kanıtlar vardır (Christ, 2016; Nobile ve ark., 2007) bu nedenle, saldırganlıkla olan ilişkilerini incelerken genetik polimorfizmler arasındaki etkileşim dikkate alınmalıdır. Her ne kadar 5-HTTLPR S-aleli saldırganlık ile ilişkili olsa da, DRD4 (dopamin reseptörü 4 geni) ile birlikte incelendiğinde, 5-HTTLPR L-aleli daha yüksek agresif davranışla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, önceki araştırmalarda genetik polimorfizmler ve saldırganlık arasındaki ilişkiye ilişkin tutarsızlıklar, genetik polimorfizmler ve saldırganlık arasındaki ilişkinin diğerk genetik polimorfizmler tarafından nasıl denetlendiğinin dikkate alınmamasından kaynaklanıyor olabilir (Christ, 2016).

Benzer şekilde, çevre faktörünü denetleyerek incelememenin yetersizliğı, literatürdeki tutarsızlıklara da katkıda bulunabilir. Bir klinik denek örneğı olan agresif çocukların, klinik olmayan yetişkin erkek kontrollerine kıyasla MAOA uVNTR H_A-aleli taşıma olasılığı daha yüksektir. Ayrıca, bildirilen saldırganlık, MAOA H_A-aleli için homozigot olan klinik kontrolü olmayan bireylerde, MAOA uVNTR L_A-aleli için homozigot olan bireylere göre daha yüksek olduğı bildirilmiştir (Verhoeven ve ark., 2013). Ancak, bu çalışmaların hiçbirinde çevresel moderatörler dikkate alınmamıştır. MAOA uVNTR ve saldırgan davranış arasındaki ilişki üzerindeki çocukluktaki olumsuzluğun ılımlı etkisinin meta analizi, çocukluktaki olumsuzluğun değıştirici etkisini hesaba kattığında, MAOA uVNTR L_A-aleli daha yüksek saldırganlık ile daha sık ilişkiliydi (Byrd ve Manuck, 2014). Farklı Duyarlılık Modeli, bazı alellerin çevreye daha duyarlı olduğunu önermektedir, bu da negatif ortamlarda, daha düşük gen transkripsiyonuyla sonuçlanan alellerin daha yüksek saldırganlıkla ilişkili olacağını düşündürmektedir. Ancak, olumlu ortamlarda aynı aleller daha düşük saldırganlıkla ilişkilendirilebilir. Çevrenin ılımlı etkisini düzgün bir şekilde incelemeksizin, genetik polimorfizmler ve saldırganlık arasındaki ilişkiyi incelemek yanıltıcı bulgulara neden olabilir (örneğin, Tip II veya Tip III hataları) (Christ, 2016). 5-HTTLPR'nin L/L genotipi erken başlangıçlı alkolizm ile de ilişkilendirilmiştir (Laucht ve ark., 2009). Bu nedenle durumsal faktörler (örneğin alkol kullanımı), genetik polimorfizmler ve saldırganlık arasındaki ilişki üzerinde ılımlı faktörler olarak düşünölmelidir (Foshee ve ark., 2015).

Çevresel faktör ile saldırganlık arasındaki ilişki birçok faktöre bağlanarak detaylı bir şekilde yukarıda özetlenmiştir. Saldırganlık ve spor ilişkisi için ise bazı araştırmacılar genetik olduğundan bahsederken, bazı araştırmacılar ise çevresel bir süreç

olduğundan bahsetmiştir (Landheer, 2016; Marcus-Newhall ve ark., 2000). Bu ilişki bu bölümde açıklanmaya çalışılacaktır. Öncelikli olarak saldırganlığın nedenlerini açıklamak için birçok teori vardır. Böyle bir teori, saldırganlığın hedefine ulaşamaması nedeniyle hayal kırıklığından kaynaklandığını ifade eden Hayal Kırıklığı-Saldırganlık Teorisi'dir. Bu teoriyi savunan birçok bilim insanı saldırganlığın doğuştan gelen bir itici güç olduğunu, zevk arayışı ve acıdan kaçınmanın saldırganlığın temel mekanizmaları olduğunu düşünmektedir (Marcus-Newhall ve ark., 2000). Bilim insanları Hayal Kırıklığı-Saldırganlık Teorisinin bu biyolojik yaklaşımı bir adım daha ileri götürerek, saldırganlığın mutlaka doğuştan değil, hedefe yönelik davranışı engelleyen ve hayal kırıklığına yol açan bazı dış uyaranlara bir tepki olduğunu da öne sürerler (Landheer, 2016).

Sporda saldırganlığı iki grupta da toplayabiliriz, birinci grupta; saldırganlığın ortaya konmasına en çok fırsat tanıyan “bireysel mücadele sporları” yer alır. Yakın beden teması olan boks, karate, güreş, judo, wushu ve taekwondo gibi sporların doğasında saldırganlık vardır. Beden temasına belirli ölçülerde izin veren takım sporları (futbol, salon futbolu, hentbol, basketbol, voleybol, vb.) ikinci grubun içerisinde yer alır. Saldırganlığı sadece müsabakayla da sınırlandırmamak gerekir. Antrenmanda ve müsabaka bittikten sonra da saldırgan davranışlar görülebilmektedir. Hiçbir engelleme yapmadan rakibin kazanmasına izin vermek, spordaki rekabet anlayışıyla ve spor ruhuyla bağdaşmamaktadır. Müsabaka ve rekabet esnasında, rakibin kendi amacına ulaşmasını engelleyen ve kurallar içerisinde kalan davranışları, saldırganlıktan ayırt etmek gerekmektedir (Karageorghis ve Terry, 2015). Bir spor aktivitesi esnasındaki saldırganlık şöyle tanımlanabilir; bir sporcunun, ilgili spor dalına ait kuralların dışına çıkarak, rakibine zarar vermek niyet ve kasıtlı bir davranışta bulunma eğilimi göstermesidir. Sporda saldırganlık davranışları söz, fiziksel ve mimiklerle de yapılabilir. Rakibe veya hakeme acı vermek ve onu kızdırmak amacıyla yapılan hareket veya onlarla alay etme sözlü saldırganlığa bir örnektir. İşaretlerle saldırganlık, el hareketleri, hokey sopası vb. aletlerle rakibi tehdit etmeyi kapsar. Bir takım yumruk veya bakışlarla da bu tür saldırganlıklar sergileyebilir. Yukarıdaki iki saldırganlık türüne sporun her branşında ve çeşidinde rastlanabilir. Fiziksel saldırganlık ise, sadece yakın temasa izin veren takım ve bireysel mücadele sporlarında görülebilir. Çelme takma, tekme, yumruk atma veya spor aletleriyle rakibe vurmak gibi. Yöneldiği hedef ve amaçlarına göre de, çeşitli saldırganlık

türlerinden söz etmek mümkündür (Nas, 2017). Sporda üzerinde durulması gereken iki önemli nokta göze çarpmaktadır. Birincisi, saldırının niçin ve hangi kasıtle yapıldığıyla ilgilidir. İkinci önemli nokta ise, saldırının yöneldiği hedeftir. Spor müsabakaları ve rekabetin olduğu ortamlar, saldırganlık için uygun bir zemin oluşturur. Fakat rakibe karşı yapılan her davranış, saldırganlık olarak nitelendirilmemelidir. Spor faaliyetlerindeki saldırganlığın sınırlarını, ilgili spor branşının kurallarıyla yapılan hareketin niyet ve kasıtlı belirlemektedir. Bir örnekle açıklamak gerekirse, maç sırasında bir savunma oyuncusu rakip hücum oyuncularını tarafından birçok defa geçilebilmekte ve geçilen bu savunma oyuncusu, onları tekme atarak durdurabilmektedir. Hayal kırıklığının sonucu olarak görülen bu tür saldırgan davranışlara sporda çok sık rastlanmaktadır. Takıma alınmayan oyuncunun antrenöre bağırması, yenik durumdaki oyuncunun centilmenliğe sığmayan davranışlara başvurması, tuttukları takımın kaybettiği için hayal kırıklığına uğrayan seyircilerin stadi tahrip etmesi, başarısız olan sporcunun antrenörünün eleştirisi ve tavsiyelerini kızgın bir şekilde geri çevirmesi (Şahin ve Kuruç, 2015). Hayal kırıklıklarının bir sonucu olarak ortaya çıkan saldırganlıklar, güçlü uyarılma ile bağlantılıdır. Bu yüzden, antrenöre yönelik temel talep şu şekilde olmalıdır: Hayal kırıklığı gibi, aşırı heyecanla birlikte görülen durumları olayın hemen arkasından eleştirmek, değerlendirmek veya görüşmek hatalı bir davranıştır. Duygusal uyarılma hafifledikten sonra ancak, hayal kırıklığına uğramış kişi mantıklı ve makul görüş, açıklama ve tavsiyeleri dinleyip anlayabilir duruma gelmektedir. Bazı sporcular için kızgınlık, saldırganlığın oluşması için gerekli bir yardımcıdır. Bu kişiler için yarışmayı kazanmak veya iyi performans göstermek rakiplerini psikolojik olarak baskı altına alarak gerçekleştirmek anlamına gelir. Bu durum başarısızlıkla sonuçlanırsa bazı antrenörler sporcularının ancak saldırganlıklarını artırarak, rakiplerini fiziksel olarak sakatlamaları ve onlara fiziksel zarar vermeleri için inandırırılar. Bir taraftan gerçek hedef saldırganlığında gerçek düşman olarak görülen rakibe acı vermek, yaralamak veya sakatlamaktır (Nas, 2017).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Çalışma Grubu

Çalışmaya 20,75 yaş ortalamasına sahip ortalama 8,96 yıldır aktif olarak spor yapan, gönüllü ve rastgele seçilmiş olan Bölgesel Lig ve Türkiye Basketbol 2. Liginde yer alan (n:12), TFF 2. Ligde oynayan profesyonel futbol oynayan (n:12), serbest stil güreş yapan (n:12) ve müsabık olarak boks (n:12) yapan elit erkek olmak üzere toplam 48 sporcu katılmıştır. Bilgilendirilmiş onam formları doldurulduktan sonra DNA izolasyonu için tam kan örneği edtalı tüplere (Vacutainer, EDTA Tubes) alınmış ve OMÜ Karadeniz İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi (KİTAM) Laboratuvarında genotipleme yapılmıştır.

Araştırmamız 28.02.2019 tarihli Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelenip, B.30.2.ODM.0.20.08/195-313 sayılı OMÜ KAEK 219/197 karar no ile onanmıştır. Araştırmamız ayrıca Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Ofisi tarafından PYO.YDS.1904.19.004 nolu proje ile desteklenmiştir.

3.2. Kullanılan Ölçek

Çalışmada ayrıca katılımcılara, araştırmacılar tarafından geliştirilen demografik özelliklerinin belirlenmesi için 10 maddelik kişisel bilgi formu ve veri toplama aracı İlter Kiper (1984) tarafından yapılan "Saldırganlık Ölçeği Envanteri" kullanılarak nicel veriler toplanmıştır. Kiper tarafından geliştirilmiş olan bu ölçek yıkıcı saldırganlık, atılganlık ve edilgen saldırganlık olmak üzere üç alt ölçekten oluşmaktadır. 30 maddeden oluşan ölçekte, her bir madde 1-7 arasında değişen Likert tipi bir ölçek üzerinde değerlendirilmektedir. Bu çalışma için yıkıcı saldırganlık alt testinin güvenirlik katsayısı 0,69; atılganlık alt testinin güvenirlik katsayısı 0,80 ve edilgen saldırganlık alt testinin güvenirlik katsayısı 0,72 olarak tespit edilmiştir. Yıkıcı saldırganlıkla ilgili maddeler; 1, 2, 3, 13, 14, 15, 22, 23, 24, 29, Atılganlıkla ilgili maddeler; 4, 5, 6, 10, 11, 12, 19, 20, 21, 28, Edilgen saldırganlıkla ilgili maddeler ise; 7, 8, 9, 16, 17, 18, 25, 26, 27, 30 dur. Her bir alt boyuttan alınan en az puan 10, en yüksek puan 70 olmaktadır (Kiper, 1984).

3.3. Genotipleme ve Kullanılan Malzemeler

Sporculara ait 48 adet kan örneğinden, Cesna kandan DNA izolasyon kiti kullanılarak DNA izolasyonları yapıldı. İzole edilen DNA örnekleri Nanodrop 2000

cihazı kullanılarak konsantrasyon ve saflık değerleri belirlendi. Konsantrasyon ve saflık değerleri uygun bulunan DNA örnekleri HTTLPR gen bölgelerinin çoğaltılması için PCR reaksiyonları gerçekleştirildi. Çalışmada HTTLPR bölgesi için forward primer olarak 5'-TGC CGC TCT GAA TGC CAG CAC -3' , reverse primer olarak 5'- GGG ATT CTG GTG CCA CCT AGA CG-3' primerleri kullanılmıştır. PCR reaksiyonu sırasında New England M0285L Taq 5x Master Mix kullanılmıştır. Reaksiyon koşulları şu şekildedir: Reaksiyon her bir örnek için; Master mix 5 µl, Forward primer 0,5 µl., reverse primer 0,5 µl., DNA 3 µl., ddH2O 16µl. toplam 25µl. olacak şekilde hazırlanmıştır. Örneklerin PCR reaksiyonları 95° C' de 5 dk denatürasyon, 95°C de 45 sn 66.5°C'de 45 sn 72° C' de 1 dk olmak üzere 40 döngü ve 72° C' de 5 dk uzama reaksiyonu şeklinde gerçekleştirildi. PCR sonrası ürünler % 3 lük agaroz jelde 70 voltta 160 dk olarak yürütüldü. 463 bp (L alel) ve 419 bp (S alel) büyüklüğündeki PCR ürünlerine ait bantlar gözlemlendi.

Enzim kesimi için, 10 µl PCR ürünü, 18 µl ddH2O, 2 µl. NEB buffer ve 2 µl MspI enzimi içerecek şekilde reaksiyon karışımı hazırlanmıştır. PCR ürünleri 37 ° C'de Thermo Scientific Msp I (HpaII) enzimi ile 16 saat enzim kesimi reaksiyonuna tabi tutuldu. Enzim inaktivasyonu için ürünler sonrasında 80 ° C' de 20 dk inkübe edildi. Enzim kesimi sonrası ürünler %3 lük agaroz jelde yürütüldü ve bantlar gözlemlendi.

```
>NG 011747.2 Homo sapiens solute carrier family 6 member 4 (SLC6A4), RefSeqGene on
chromosome 17

TTCTCCCGCCTGGCGT TGCCTGCTGAATGCCAGCACTAACCCCTAATGTCCCTACTGCAGCCCTCCCA
GCATCCCCCCTGCAACCTCCCAGCAACTCCCTGTACCCCTCCTAGGATCGCTCCTGCATCCCCCATTATC
CCCCCTTCACCCCTCGCGGCATCCCCCTGCACCC CCGCATCCCCCTGCAGCCCCCAGCATCTCC
CCTGCACCCCCAGCATCCCCCTGCAGCCCTTCCAGCATCCCCCTGCACCTCTCCCAGGATCTCCCTGC
AACCCCATTTATCCCCCTGCACCCCTCGCAGTATCCCCCTGCACCCCCAGCATCCCCCATGCACCC
CCGGCATCCCCCTGCACCCCTCCAGCATTCTCCTTGCAACCCTACCAAGTATCCCCCGCATC CCGGCCTC
CAAGCCTCCCGCCACCTTGCGGTCCCGCCCTGG CGTCTAGGTGGCACCAGAAATCC CCGCGGACTCCA

Dizi NCBI resmi sitesinden alınmıştır.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/428983008
```

Şekil 5. Primer dizilim bölgeleri

Yukarıdaki şekilde kırmızı ile işaretli bölgeler forward ve reverse primer bölgeleridir. Sarı ile işaretli bölge insersiyon/delesyon bölgesi (44 bp)dir. PCR sonrası L aleline sahip bireylerde 463 bp lik, S aleline sahip bireylerde 419 bp lik bantlar oluşur. Heterozigot (her iki aleli taşıyan)bireylerde iki bant da gözlenmektedir. Yeşil ile işaretli bölge ise rs25531 (A/G değişimi) bölgesidir. G alelinde (dizide G nükleotidi olması durumunda) MspI enzimi sonucunda 174 ve 162 bp lik iki bant oluşur. A alelinde ise

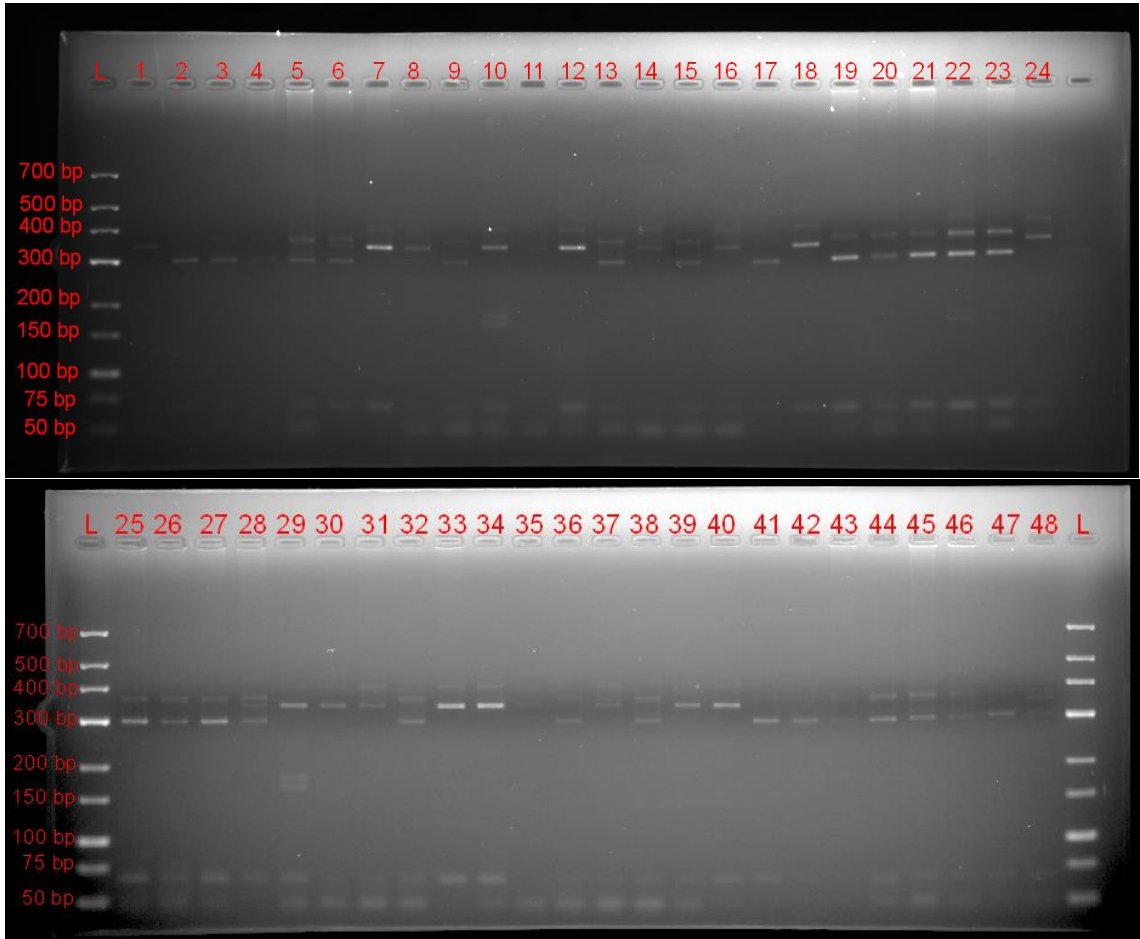
kesim olmayacağı için bant oluşumu gözlenmez. Mavi ile işaretli bölge ise ikinci MSpI kesim bölgesidir. Pozitif bir kontrol sağlar. Bu bölgenin kesimi sonucu L alelinde 336 bp, S alelinde ise 292 bp. lik bant oluşur. Pembe işaretli bölge 3. enzim kesimi bölgesidir. İkinci bölgeden itibaren 61 ve 66 bp lik iki küçük bant oluşturur.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Bu araştırmada katılımcılardan elde edilen verilerin analizleri SPSS 24.00 programı kullanılarak yapılmıştır. Örneklem grubuna ait sosyodemografik ve klinik veriler için betimsel analiz yöntemleri kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Varyans homojenitesi Levene test ile değerlendirildi. Verileri değerlendirme de gruplararası karşılaştırmada ANOVA, ikili grupları karşılaştırmada ise Bağımsız gruplar T-testi, değişkenler arasında ilişki olup olmadığının tespit edilmesinde Pearson'un ki-kare testi ve ilişkinin gücünü ölçmek için Spearman korelasyonu analiz yöntemleri kullanılmıştır. Çalışmada kullandığımız ölçekte cronbach's alpha değeri 0,759 bulunmuştur.

4. BULGULAR

Bu araştırmaya toplam 48 sporcu katılmıştır. En az elit düzeyde (Milli takımlarda oynamış, profesyonel liglerde mücadele eden takımların elit liglerinde yer alan ya da Türkiye şampiyonalarına katılmış olan) sporcu ve halen düzenli antrenman yapan bireyler katılmıştır. Çalışmaya katılan sporcuların 15'i (%31,3) lise ve 33'ü (%68,8) lisans eğitim düzeyine sahiptir. Sporcular ortalama 8,96 yıldır ve haftada 4,88 gün spor yapmaktadır. Çalışmaya katılanların 11'i (%22,9) milli sporcu, 37'si (77,1) ise milli sporcu değildir. Bu sporcuların kan örneklerine genomik DNA izolasyonu yapılmış olup SLC6A4 genine ait insersiyon/delesyon ve rs25531 bölgesi PCR yöntemi ile çoğaltılmıştır. Çalışma bulguları aşağıda verilmiştir.



Şekil 6. SLC6A4 (5-HTTLPR) insersiyon /delesyon PCR bulguları

Çalışmamızdaki sporcuların kan örneklerindeki SLC6A4 S/L insersiyon/delesyon PCR sonuçları Şekil 6'da gösterildiği gibidir.

Tablo 2. Katılımcıların demografik değişkenleri

Çalışmaya katılanların tanımlayıcı özellikleri	
Sigara kullanıyor musunuz?	
Evet	13 (%27,1)
Hayır	29 (%60,4)
Nadiren	6 (%12,5)
Alkol kullanıyor musunuz?	
Evet	3 (%6,3)
Hayır	42 (%87,5)
Nadiren	3 (%6,3)
Düzenli kullandığınız ilaç var mı?	
Evet	-
Hayır	48 (%100)
Sportif ceza aldınız mı?	
Evet	1 (%2,1)
Hayır	47 (%97,9)
Şu anda herhangi bir ruhsal hastalığınız var mı?	
Evet	-
Hayır	48 (%100)

Tablo 2’de çalışmaya katılan bireylerin %27,1’i sigara kullanmaktadır. %12,5’si nadiren kullanırken %60,4’ü hiç sigara kullanmamaktadır. Alkol kullanımına baktığımızda; %6,3’ü alkol kullanmakta, %6,3’ü nadiren kullanmaktadır. Diğer bireyler %87,5’i ise alkol kullanmamaktadır. Çalışmaya katılan bireylerin herhangi bir ruh sağlığı ve düzenli kullandığı ilaç yoktur. Sadece %2,1’i uzun süreli ceza almıştır.

Tablo 3. Katılımcıların alel dağılımı

Alel Sınıflaması	
5-HTTLPR	
L	64 (%66,7)
S	32 (%33,3)
rs25531	
A	94 (%97,9)
G	2 (%2,1)

Tablo 3. Katılımcıların alel dağılımı (Devamı)

5-HTTLPR/rs25531	
L _A	62 (%64,6)
L _G	2 (%2,1)
S	32 (%33,3)

Tablo 3’ te çalışmaya katılan bireylerin 5-HTTLPR bölgesinde %66,7’si (64) L ve %33,3’ü (32) S aleline sahiptir. Rs25531 bölgesi alel dağılımı %97,9 (94) A aleli, %2,1 (2) G aleli olarak bulunmuştur. 5-HTTLPR/rs25531 bölgesi alel dağılımı %64,6 (62) L_A aleli, %2,1 (2) L_G aleli ve %33,3 (32) S aleli olarak saptanmıştır.

Tablo 4. Katılımcıların branşlara göre 5-HTTLPR alel dağılımının ki-kare testi

Branşlar	L	S	Toplam	X ²	P
Futbol	17 (%70,8)	7 (%29,2)	24 (%100)	6,375	,095
Basketbol	15 (%62,5)	9 (%37,5)	24 (%100)		
Boks	12 (%50)	12 (%50)	24 (%100)		
Güreş	20 (%83,3)	4 (%16,7)	24 (%100)		
Toplam	64 (%66,7)	32 (%33,3)	96 (%100)		

Tablo 4’e göre ki-kare testi sonucunda branşlar arası alel dağılımında herhangi bir anlamlı bulguya rastlanmamıştır (p>0,05).

Tablo 5. Katılımcıların branşlara göre rs25531 alel dağılımının ki-kare testi

Branşlar	A	G	Toplam	X ²	P
Futbol	23 (%95,8)	1 (%4,2)	24 (%100)	2,043	,564
Basketbol	23 (%95,8)	1 (%4,2)	24 (%100)		
Boks	24 (%100)	-	24 (%100)		

Tablo 5. Katılımcıların branşlara göre rs25531 alel dağılımının ki-kare testi (Devamı)

Branşlar	A	G	Toplam	X ²	P
Güreş	24 (%100)	- -	24 (%100)	2,043	,564
Toplam	94 (%97,9)	2 (%2,1)	96 (%100)		

Tablo 5'e göre ki-kare testi sonucunda branşlar arası alel dağılımında herhangi bir anlamlı bulguya rastlanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 6. Katılımcıların branşlara göre 5-HTTLPR/rs25531 alel dağılımının ki-kare testi

Branşlar	L _A	L _G	S	Toplam	X ²	P
Futbol	16 (%66,7)	1 (%4,2)	7 (%29,2)	24 (%100)	8,508	,203
Basketbol	14 (%58,3)	1 (%4,2)	9 (%37,5)	24 (%100)		
Boks	12 (%50)	- -	12 (%50)	24 (%100)		
Güreş	20 (%83,3)	- -	4 (%16,7)	24 (%100)		
Toplam	62 (%64,6)	2 (%2,1)	32 (%33,3)	96 (%100)		

Tablo 6'ya göre ki-kare testi sonucunda branşlar arası alel dağılımında herhangi bir anlamlı bulguya rastlanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 7. Katılımcıların takım ve bireysel spora göre 5-HTTLPR/rs25531 alel dağılımının ki-kare testi sonucu

Değişken	5-Httlpr			X ²	P
	L	S	Toplam		
Takım Sporu	32 (%66,7)	16 (%33,3)	48 (%100)	,001	,001
Bireysel Spor	32 (%66,7)	16 (%33,3)	48 (%100)		
Toplam	64 (%66,7)	32 (%33,3)	96 (%100)		

Tablo 7. Katılımcıların takım ve bireysel spora göre 5-HTTLPR/rs25531 alel dağılımının ki-kare testi sonucu (Devamı)

		rs25531			X ²	P
		A	G	Toplam		
Takım Sporu		46	2	48	2,043	,153
		(%97,9)	(%2,1)	(%100)		
Bireysel Spor		48	-	48		
		(%100)	-	(%100)		
Toplam		94	2	96		
		(%97,9)	(%2,1)	(%100)		

		5-Httlpr/rs25531			X ²	P
		LA	LG	S		
Takım Sporu		30	2	16	2,065	,356
		(%62,5)	(%4,2)	(33,3%)		
Bireysel Spor		32	-	16		
		(%66,7)	-	(33,3%)		
Toplam		62	2	32		
		(%64,6)	(%2,1)	(%33,3)		

Tablo 7'ye göre ki-kare testi sonucunda 5-HTTLPR polimorfizmde takım ve bireysel sporlar arası alel dağılımında anlamlı bulgu saptanmıştır ($p < 0,05$). rs25531 ve 5-Httlpr/rs25531 polimorfizmlerinde takım ve bireysel sporlar arası alel dağılımında herhangi bir anlamlı bulguya rastlanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 8. Katılımcıların genotip dağılımı

Genotip Sınıflaması	
5-HTTLPR	
L/L	19 (%39,6)
L/S	26 (%54,2)
S/S	3 (%6,3)
rs25531	
A/A	46 (%95,8)
A/G	2 (%4,2)

Tablo 8. Katılımcıların genotip dağılımı (Devamı)

Genotip Sınıflaması	
5-HTTLPR/rs25531	
L _A /L _A	17 (%35,4)
L _A /L _G	2 (%4,2)
L _A /S	26 (%54,2)
S/S	3 (%6,3)

Çalışmaya katılan sporcularda 5-HTTLPR bölgesinde %39,6 (19) L/L, %54,2 (26) L/S ve %6,3 (3) S/S genotipi saptanmıştır. Rs25531 bölgesinde ise %95,8 (46) A/A ve %4,2 (2) A/G genotipi bulunmuştur. 5-HTTLPR/rs25531 genotiplemesinde sporcularda %35,4 (17) L_A/L_A genotipi, %4,2 (2) L_A/L_G genotipi, %54,2 (26) L_A/S genotipi ve %6,3 (3) S/S genotipi saptanmıştır.

Tablo 9. Katılımcıların branşlara göre genotiplerinin ki-kare testi sonucu

5-httlpr genotip						
Branş	L/L	L/S	S/S	Toplam	X ²	P
Futbol	6	5	1	12	11,072	,086
	(%50)	(%41,7)	(%8,3)	(%100)		
Basketbol	3	9	-	12		
	(%25)	(%75)	-	(%100)		
Boks	2	8	2	12		
	(%16,9)	(%66)	(%16,9)	(%100)		
Güreş	8	4	-	12		
	(%66)	(%33)	-	(%100)		
Toplam	19	26	3	48		
	(%39,7)	(%54)	(%6,3)	(%100)		
Rs25531 genotip						
Branş	A/A	A/G		Toplam	X ²	P
Futbol	11	1		12	2,087	,555
	(%91,7)	(%8,3)		(%100)		
Basketbol	11	1		12		
	(%91,7)	(%8,3)		(%100)		

Tablo 9. Katılımcıların branşlara göre genotiplerinin ki-kare testi sonucu (Devamı)

Rs25531 genotip					
Branş	A/A	A/G	Toplam	X²	P
Boks	12	-	12	2,087	,555
	(%100)	-	(%100)		
Güreş	12	-	12		
	(%100)	-	(%100)		
Toplam	46	2	48		
	(95,8%)	(4,2%)	(%100)		

Tablo 9'a göre ki-kare testi sonucunda branşlar arası genotip dağılımında herhangi bir anlamlı bulguya rastlanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 10. Katılımcıların genotiplerinin takım ve bireysel spora göre ki-kare testi sonucu

5-httlpr genotip						
Branş	L/L	L/S	S/S	Toplam	X²	P
Takım Sporu	9	14	1	24	,540	,763
	(%37,5)	(%58,3)	(%4,2)	(%100)		
Bireysel Spor	10	12	2	24		
	(%41,7)	(%50)	(%8,3)	(%100)		
Toplam	19	26	3	48		
	(%39,6)	(%54,2)	(%6,2)	(%100)		

Rs25531 genotip					
Branş	A/A	A/G	Toplam	X²	P
Takım Sporu	22	2	24	2,087	,149
	(%91,7)	(%8,3)	(%100)		
Bireysel Spor	24	-	24		
	(%100)	-	(%100)		
Toplam	46	2	48		
	(%95,8)	(%4,2)	(%100)		

Tabloya göre çalışmaya katılan bireylerin genotiplerinin takım ve bireysel spora göre ki-kare testi sonucunda herhangi bir anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 11. Katılımcıların 5-HTTLPR/rs25531 genotiplerine göre ki-kare testi sonucu

Branş	L _A /L _A	L _A /L _G	L _A /S	S/S	Toplam	X ²	P
Futbol	5 (%41,7)	1 (%8,3%)	5 (%41,7)	1 (%8,3)	12 (%100)	14,106	,119
Basketbol	2 (%16,7)	1 (%8,3)	9 (%75)	-	12 (%100)		
Boks	2 (%16,7)	-	8 (%66,7)	2 (%16,7)	12 (%100)		
Güreş	8 (%66,7)	-	4 (%33,3)	-	12 (%100)		
Toplam	17 (%35,4)	2 (%4,2)	26(%54,2)	3 (%6,3)	48(%100)		
	L _A /L _A	L _A /L _G	L _A /S	S/S	Toplam	X ²	P
Takım Sporu	7 29,2%	2 8,3%	14 58,3%	1 4,2%	24 (%100)	3,017	,389
Bireysel Spor	10 41,7%	-	12 50,0%	2 8,3%	24 (%100)		
Toplam	17 35,4%	2 4,2%	26 54,2%	3 6,3%	48 (%100)		

Tablo 11'e göre ki-kare testi sonucunda 5-HTTLPR/rs25531 genotip dağılımında herhangi bir anlamlı bulguya rastlanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 12. Katılımcıların branşlara göre genotiplerinin serotonin işlevselliği bakımından dağılımı

Branşlar	Yüksek serotonin işlevselliği (L _A /L _A)	Orta seviye serotonin işlevselliği (L _A /S _A ve L _A /L _G)	Düşük serotonin işlevselliği (S _A /S _A ve L _G /S _A)
Futbol	5 (%41,7)	6 (%50)	1 (%8,3)
Basketbol	2 (%16,7)	10 (%83,3)	-
Toplam	7 (%29,2)	16 (%66,7)	1 (%4,2)
Güreş	8 (%66,7)	4 (%33,3)	-
Boks	2 (%16,65)	8 (%66,7)	2 (%16,65)
Toplam	10 (%41,7)	12 (%50)	2 (%8,3)

Tablo 12’de futbol branşındaki sporcularda %41,7 (5) yüksek serotonin, %50 (6) orta seviye ve %8,3 (1) düşük seviye serotonin işlevselliğine sahip oldukları saptanmıştır. Basketbol branşında %16,7 (2) yüksek seviye ve %83,3 (10) orta seviye serotonin işlevselliğine sahip oldukları tespit edilmiştir. Güreş branşında %66,7 (8) yüksek seviye ve %33,3 (4) orta seviye serotonin işlevselliğine sahip oldukları saptanmıştır. Boks branşındaki sporcularda %16,65 (2) yüksek serotonin, %66,7 (8) orta seviye ve %16,65 (2) düşük seviye serotonin işlevselliğine sahip oldukları saptanmıştır.

Tablo 13. Katılımcıların branşlara göre genotiplerinin serotonin işlevselliğine göre ki-kare testi sonucu

Branş	Yüksek işlevsellik L_A-L_A	Orta seviye işlevsellik (L_A/S ve L_A/L_G)	Düşük seviye işlevsellik S/S ve L_G/S	Toplam	X²	P
Futbol	5 (%41,7)	6 (%50)	1 (%8,3)	12 (%100)	12,347	0,55
Basketbol	2 (%16,7)	10 (%83,3)	-	12 (%100)		
Boks	2 (%16,7)	8 (%66,7)	2 (%16,7)	12 (%100)		
Güreş	8 (%66,7)	4 (%33,3)	-	12 (%100)		
Toplam	17 (%35,4)	28 (%58,3)	3 (%6,3)	48 (%100)	1,434	,488
Takım Sportu	7 (%29,2)	16 (%66,7)	1 (%4,2)	24 (%100)		
Bireysel Spor	10 (%41,7)	12 (%50)	2 (%8,3)	24 (%100)		
Toplam	17 (%35,4)	28 (%58,3)	3 (%6,3)	48 (%100)		

Tablo 13’e göre ki-kare testi sonucunda branşlar arası genotip dağılımında serotonin işlevselliğine göre herhangi bir anlamlı bulguya rastlanmamıştır (p>0,05).

Tablo 14. Katılımcıların saldırganlık alt boyutlarının branşlara göre karşılaştırılması

Alt boyutlar	Branş	N	Ort	Ss	P
Yıkıcı saldırganlık	Futbol	12	38,66	10,49	0,58
	Basketbol	12	38,83	10,27	
	Boks	12	48,25	14,17	
	Güreş	12	46,33	5,33	
	Toplam	48	43,02	11,10	
Atılğan saldırganlık	Futbol	12	54,66	10,63	,240
	Basketbol	12	53,50	13,52	
	Boks	12	60,33	4,96	
	Güreş	12	53,41	5,94	
	Toplam	48	55,47	9,56	
Edilgen saldırganlık	Futbol	12	35,75	10,94	,869
	Basketbol	12	33,83	8,16	
	Boks	12	34,83	8,79	
	Güreş	12	37,25	12,62	
	Toplam	48	35,41	10,03	
Alt boyutlar	Branş	N	Ort	Ss	P
Yıkıcı saldırganlık	Takım Spor	24	38,75	10,15	0,006
	Bireysel Spor	24	47,29	10,51	
Atılğan saldırganlık	Takım Spor	24	54,08	11,91	,319
	Bireysel Spor	24	56,87	6,41	
Edilgen saldırganlık	Takım Spor	24	34,79	9,49	,671
	Bireysel Spor	24	36,04	10,71	

Tabloya göre saldırganlık alt boyutlarının branşlara göre karşılaştırılmasında herhangi bir anlamlı bulguya rastlanmamıştır. Takım ve bireysel spor yapan bireylerde ise atılğan ve edilgen saldırganlıkta herhangi bir anlamlı bulguya rastlanmamasına rağmen yıkıcı saldırganlık alt boyutunda yüksek düzeyde anlamlı fark vardır ($p<0,01$).

Tablo 15. Katılımcıların alel dağılımıyla değişkenler arasındaki non-parametrik korelasyon analiz (spearman) sonuçları

		Yıkıcı saldırğan	Atılğan	Edilgen	Sigara	Alkol kullanımı	Sportif ceza	Branş	Takım Bireysel	Milli Olma
5-Httlpr	R	-,106	-,010	,221	-,051	-,125	,103	-,059	,001	,070
	P	,542	,948	,132	,620	,225	,317	,566	,1000	,497
	N	48	48	48	96	96	96	96	96	96
Rs25531	R	-,155	-,008	-,060	,042	,001	,021	-,130	-,146	0,80
	P	,294	,959	,684	,682	1,000	,837	,205	,156	,441
	N	48	48	48	94	94	94	94	94	94
5- httlpr- rs25531	R	,045	,018	,259	-,043	-,125	,107	-,085	-,029	,086
	P	,762	,903	,075	,678	,225	,297	,409	,780	,405
	N	48	48	48	96	96	96	96	96	96

Tablo'ya göre sporcuların alel dağılımlarıyla yıkıcı, atılğan ve edilgen saldırğanlık puanları ve sigara ve alkol kullanımı, sportif ceza, milli olma veya olmama durumu, branşlar arası ve takım ve bireysel spor arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Tablo 16. Katılımcıların genotipleri ve değişkenleri arasındaki non-parametrik korelasyon analiz (spearman) sonuçları

		Yıkıcı saldırğanlık	Atılğan	Edilgen	Sigara	Alkol	Sportif ceza	Branş	Takım- Bireysel	Milli olma
Rs25531	R	-,155	-,008	-,060	,061	,000	,030	-,187	-,209	,114
	P	,294	,959	,684	,683	1,000	,837	,204	,155	,442
	N	48	48	48	48	48	48	48	48	48
5-Httlpr	R	,006	,129	,086	-,077	-,178	,173	-,097	-,014	,132
	P	,970	,381	,562	,602	,225	,240	,513	,927	,372
	N	48	48	48	48	48	48	48	48	48
5-httlpr- rs25531	R	-,017	,130	,083	-,069	-,181	,183	-,128	-,047	,154
	P	,911	,379	,577	,639	,218	,214	,386	,750	,295
	N	48	48	48	48	48	48	48	48	48
Serotonin İşlevsellığı	R	-,054	,132	,059	-,057	-,186	,188	-,168	-,090	,175
	P	,715	,370	,689	,700	,206	,202	,252	,544	,235
	N	48	48	48	48	48	48	48	48	48

Tablo 16' ya baktığımızda sporcuların genotipleriyle yıkıcı, atılgan ve edilgen saldırganlık puanları ve sigara ve alkol kullanımı, sportif ceza, milli olma veya olmama durumu, branşlar arası ve takım ve bireysel spor arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Günümüzde, birçok ülke atletik performansı etkileyebilecek bireysel moleküler polimorfizmlerin keşfi ve karakterizasyonu ile bağlantılı genetik özelliklere dikkat çekmektedir. Bu nedenle, daha ileri antrenman için yetenekli genç sporcuların seçilmesi için temeli oluşturan mevcut fizyolojik, biyokimyasal ve psikolojik testlerin gücü için deneysel genetik analizler önerilmektedir. Son zamanlarda moleküler genetik, sporun fizyolojik ve psikolojik performanslarının değerlendirilmesinde uygulanacak yararlı bir araç olarak görülmektedir (Filonzi ve ark., 2015; Rankinen ve ark., 2005). Fizyolojik ve psikolojik performans artırıcı polimorfizmler atletik mücadelenin sonucunu etkileyebilecek doğal genetik varyasyonun örnekleridir. Sporcu biyojenik amin taşıyıcılarının genetik ve fizyoloji çalışmaları, serotonin sistemleri arasında güçlü korelasyon göstermektedir ve sporcunun taşıyıcı genlerindeki genomik varyasyonun beyin fizyolojisini nasıl etkilediğine dair kanıtlar ortaya sunulmuştur (Filonzi ve ark., 2015; Lin ve Madras, 2006). Bu kanıtlar serotonin önemine vurgu yapmaktadır. Serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT) merkezi ve periferik sinir sisteminde önemli rol oynayan bir nörotransmitterdir (Guhathakurta ve ark., 2006). Serotoninin bu kadar önemli olmasının çeşitli nedenleri vardır. İlk olarak, serotonin bir nörotransmitter olarak merkezi sinir sisteminin gelişimini regüle ederek davranış ve çeşitli fizyolojik süreçlerle (anksiyete, sosyal davranışlar ve agresyon) ilişkilendirilmiştir (Şener ve ark., 2015; Whyte ve ark., 2014; Huang ve Santangelo, 2008). Bu çalışmamızda serotonin taşıyıcı gen olan SLC6A4 geni 5-HTTLPR ve rs25531 polimorfizmlerinin takım ve bireysel sporculardaki dağılımları ve saldırganlıkla ilişkileri incelenmiştir.

Çalışmaya katılan bireylerin %60,4 sigara ve %87,5 alkol kullanmadığı saptanmıştır. Sporcular performansını etkileyecek ya da serotonin eksikliğini gidermede herhangi bir ilaç kullanmamaktadır. Hiçbir sporcunun ruh hastalığı bulunmamaktadır. Bir sporcu hariç çalışmaya katılanlardan hiçbiri uzun süreli sportif ceza almamıştır (Tablo 2). Çalışmaya katılan değişik branşlardaki 48 sporcuda SLC6A4 geni 5-HTTLPR polimorfizm S/L alel analizi gerçekleştirilmiştir. Bulgular sonucunda bu sporcularda L aleli, S aleline göre daha fazla sayıda bulunmaktadır. Rs25531 bölgesindeki A/G alel dağılımında sporcularda A aleli %97,9 bulunmuştur. 5-HTTLPR/rs25531 bölgesinde L_A/L_G/S alel dağılımında sporcularda L_A aleli %64,6 ile diğer alellerden fazla olduğu saptanmıştır (Tablo 3). Çalışma sonucunda alel frekanslarını branşlara göre verdiğimizde

ise; futbolda rs25531 bölgesinde A aleli %95,8 ile, 5-HTTLPR/rs25531 polimorfizmde L_A aleli %66,7 ile ve 5-HTTLPR bölgesinde L alelin %70,8 ile diğer alellerden fazla olduğu saptanmıştır. Basketbolda rs25531 bölgesinde A aleli %95,8, 5-HTTLPR/rs25531 polimorfizmde L_A aleli %58,3 ve 5-HTTLPR bölgesinde L aleli %62,5 ile diğer alellerden fazla sayıda bulunmuştur. Boksta rs25531 bölgesinde sadece A aleli, 5-HTTLPR/rs25531 polimorfizmde L_A aleli (%50) ve S aleli (%50) ve 5-HTTLPR bölgesinde L aleli (%50) ve S aleli (%50) eşit sayıda bulunmuştur. Güreşte ise rs25531 bölgesinde sadece A aleli, 5-HTTLPR/rs25531 polimorfizmde L_A aleli %83,3 ile ve 5-HTTLPR bölgesinde L aleli %83,3 ile diğer alellerden daha fazla sayıda bulunmuştur. Ki-kare testi sonucunda branşlar arası 5-HTTLPR, rs25531 ve 5-HTTLPR/rs25531 polimorfizmleri alel dağılımında herhangi bir anlamlı bulguya rastlanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4, Tablo 5 ve Tablo 6). Takım ve bireysel spor yapanların karşılaştırılmasında Ki-kare testi sonucuna bakıldığında 5-HTTLPR polimorfizmleri alel dağılımında yüksek düzeyde anlamlı ilişki olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 7). Bu ilişkinin sebebi bireysel sporlarda güreşin L alelinin takım sporlarında ise futbol'un S alelinin fazla olmasından kaynaklandığı söylenebilir (Tablo 4). Başka bir deyişle takım ve bireysel sporcularda L alelinin S alelinden fazla olması arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır. Ancak rs25531 ve 5-HTTLPR/rs25531 polimorfizmleri alel dağılımında takım ve bireysel spor yapanlara göre herhangi bir anlamlı bulguya rastlanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 7). Çalışmamızda kullandığımız bu polimorfizmlerle ilgili birçok çalışma yapılsa da (Bozına ve ark., 2012; Carlström ve ark., 2012; Brockmann ve ark., 2011; Bertolino ve ark., 2005; Lesch ve Gutknecht, 2005), spor veya sporcu ile ilişkisini bu polimorfizmlerle inceleyen çalışmalar sınırlı olmaktadır. Bu çalışmalardan Akkale (2020)'nin genç futbolcu adaylarında SLC6A4 promotor S/L polimorfizminin belirlenmesi üzerine yaptığı çalışmasında, futbolcuların S aleli 43 (%49) iken L aleli 45 (%51) şeklinde bulmuştur. Ateş ve ark., (2017) yaptıkları çalışmada SLC6A4 geninin 44 Türk erkek futbolculardaki allelik dağılımlarında L aleli 45 (%51), S aleli ise 43 (%49) olarak bulmuşlardır. Filonzi ve ark. (2015) yaptıkları çalışmada futbol, basketbol, tenis, voleybol, kano, beyzbol ve atletizm yapan Dünya veya Avrupa şampiyonasına ve Olimpiyatlara katılan 16 kadın ve 34 erkek oluşan elit sporcularda alel dağılımı %51 (51) L aleli ve %49 (49) S aleli bulunmuştur. Sporcu olmayan grupta ise %43,5 (87) L aleli ve %56,5 (113) S aleli bulunmuştur. Bu alel dağılımında 5-HTTLPR polimorfizmde herhangi bir anlamlı bulguya

rastlanmamıştır. Petito ve ark., (2016) elit olarak futbol, basketbol ve hokey yapan 134 sporcuya yaptıkları çalışmada 5-HTTLPR polimorfizmde L aleli frekansı %0.56, S aleli frekansı %0.44 bulmuşlardır. Rs25531 polimorfizmin A/G ve 5-HTTLPR/rs25531 polimorfizm L_A/L_G/S_A(S) alellerin sporcu üzerine yapılan çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Ancak bağımlı veya sağlıklı bireyler üzerine yapılan çalışmalar mevcuttur. Bunlardan Al-Eitan ve ark. (2014) Ürdün uyruklu bireylerde uyuşturucu bağımlıları üzerine yaptığı çalışmada, uyuşturucu bağımlıların (n=192) % 94,5'i A aleli ve %5.5'i G aleline sahipken, kontrol grubunun (n=230) % 95,1'i A aleli ve %4.9'u G aleline sahip olduğu belirtilmiştir. Ayrıca uyuşturucu bağımlılarıyla kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Al-Eitan ve ark. (2014) çalışmasında 5-HTTLPR/rs25531 polimorfizmleri alel dağılımında ise, uyuşturucu bağımlıların (n=192) %49'u L_A aleline, %45.8'i S_A aleline ve %3,1'i L_G aleline sahipken, kontrol grubunun (n=230) % 47,2'si L_A aleline, %47,8'i S_A aleline ve %2 L_G aleline sahip olduğu belirtilmiştir. 5-HTTLPR/rs25531 polimorfizm alel sınıflamasında uyuşturucu bağımlılarıyla kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Pascale ve ark. (2015) İtalyanlarda rs25531 polimorfizmin alkol bağımlıları üzerine yaptığı çalışmada 5-HTTLPR/rs25531 polimorfizmleri alel dağılımında alkol bağımlıların (n=319) 334 kişi (f=0,52) L_A aleline ve 304 kişi (f=0,48) S_A aleline sahipken, kontrol grubunun (n=287) 302 kişi (f=0,53) L_A aleline ve 272 kişi (f=0,47) S_A aleline sahip olduğu belirtilmiştir. 5-HTTLPR/rs25531 polimorfizm alel sınıflamasında alkol bağımlılarıyla kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Hu ve ark. (2006) obsesif kompulsif bozukluk rahatsızlıklarıyla serotoninin ilişkisini inceleyen çalışmasında 5-HTTLPR/rs25531 polimorfizmleri alel dağılımında obsesif kompulsif bozukluğa sahip olanların (n=169) f=0,56 L_A aleline, f=0,38 S_A ve f=0,06 L_G aleline sahipken, kontrol grubunun (n=253) f=0,47 L_A aleline, f=0,44 S_A aleline ve f=0,10 L_G aleline sahip olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada 5-HTTLPR/rs25531 polimorfizm alel sınıflamasında obsesif kompulsif bozukluğa sahip olanlar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur. Bizim çalışmamızla literatürdeki çalışmaları kıyasladığımızda SLC6A4 promotor S/L polimorfizminde Akkale (2020), Ateş ve ark. (2017), Petito ve ark., (2016) ve Filonzi ve ark. (2015) çalışmalarıyla benzerlik göstermektedir. Bu çalışmalarda özellikle sporcu grubunun L aleline sahip olduklarını söyleyebiliriz. Sporcu olmayan grupta ise S alelinin baskın olduğu görülmektedir. Özellikle bizim ve Filonzi ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmadaki gruplar elit sporcu grubu oldukları ve bu sporcularda L alelinin baskın olduğu saptanmıştır. Bu açıdan bakıldığında sporcuların elit düzeye gelmesi L alelinin fazla sayıda olmasından kaynaklanabilir.

Yukarıda bahsetmiş olduğumuz SLC6A4 geninin promotor bölgesinde bulunan 5-HTTLPR ve rs25531 polimorfizmleri gerilimi gerçekleştiren taşıyıcı proteinin transkripsiyon hızını, yani presinaptik serotonin yoğunluğunu, dolayısıyla serotonerjik sistemi ve duygu-durumunu etkilemektedir (Ateş ve ark., 2017; Magnay ve ark., 2010; Lesch, 2001). Dolayısıyla membrandaki 5-HTT yoğunluğu, sinaptik serotonin miktarını belirleyen önemli faktörlerden birisidir. L aleli, taşıyıcı protein (5-HTT) sentezinin yüksek hızlarda gerçekleşmesi ve membranda daha yoğun taşıyıcı protein varlığı ile ilişkili iken S aleli düşük sentez hızı ve az membran protein yoğunluğu ile ilişkili bulunmuştur (Klucken ve ark., 2015; Caspi ve ark., 2003). Hu ve ark. (2006) 5-HTTLPR varyantı içinde yer alan tek bir nükleotid (SNP), yani rs25531 polimorfizmini tanımladılar. Bu SNP'nin, G, L_G ve S_A aleli serotonin sentez hızının S aleli ile benzer olduğunu belirtmişlerdir. L_A ve A haplotipi artmış SLC6A4 ekspresyonu yani L aleli ile benzer ilişkidir (Prakash ve ark., 2020; Wendland ve ark., 2006; Kraft ve ark., 2005;). S alelinin stres içeren şartlarda aşırı amigdala reaktivitesi ile ilişkili ve L aleliyle karşılaştırıldığında daha az kontrollü olduğu bildirilmiştir (Klucken ve ark., 2015; Caspi ve ark., 2003;). Çalışmamızda boks branşı hariç diğer branşlarda L alelinin S aleline göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 4). Boks sporcularında L (%50) ve S (%50) alel sayılarının eşit olduğu görülmektedir (Tablo 4). Diğer branşlara göre boks yapan sporcularda S alelinin yüksek olması; epigenetik sebepleri de dikkate alarak, boks veya karma dövüş gibi spor branşlarının saldırgan bireyleri içerebileceği düşünülebilir. Ayrıca teknikle beraber saldırganlığın olma davranışından dolayı boks gibi bu tür dövüş sporlarında saldırganlığın bir meydan okuma olabileceği de düşünülebilir. Güreş ise sanıldığı gibi boks'a benzer saldırgan bir spor değil daha çok teknik bir spordur. Ayrıca bu konu çalışmamızın literatüre kazandırdığı yeni bir araştırma konusu olabilir.

Çalışmaya katılan 48 sporcunun genotiplerine bakılmıştır. Araştırmada elde edilen verilere göre bu sporcuların 5-HTTLPR bölgesinde L/S genotipinin %54,2 ile diğer genotiplere göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Rs25531 bölgesinde ise A/A genotipi %95,8 ile diğer genotiplere göre fazla olduğu bulunmuştur. 5-HTTLPR/rs25531 genotiplemesinde sporcularda L_A/S genotipinin %54,2 ile diğer genotiplere göre daha

fazla olduğu görülmüştür (Tablo 8). Sporcuların sayı çoğunluğunun 5-HTTLPR (L/S genotipi %54,2) ve 5-HTTLPR/rs25531 (L_A/S genotipi %54,2)'de gen çiftinin her birinin heterozigot olduğunu söyleyebiliriz (Tablo 8). Bu durumun Boks ve Basketbol branşlarında heterozigot sporcu sayısının fazlalığından kaynaklandığını söyleyebiliriz. Bu sonuçları branşlara göre incelediğimizde 5-HTTLPR genotip dağılımları, futbol %50 ile ve güreşte ise %66 ile L/L genotipi, basketbol %75 ile ve boks branşında %66 ile L/S genotipi diğer genotiplere göre fazla olduğu bulunmuştur (Tablo 9). Branşlara göre rs25531 polimorfizm sınıflamasında ise futbol ve basketbolda %91,7 oranında A/A genotipi bulunurken, boks ve güreş branşında ise sadece A/A genotipi bulunmaktadır (Tablo 9). Bu sonuçlarda ilişki aradığımızda branşlar arası ve takım-bireysel spor yapma durumuna göre genotip dağılımının 5-HTTLPR ve rs25531 polimorfizm sınıflamasında Ki-kare testi sonucunda herhangi bir anlamlı bulguya rastlanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 9, Tablo 10). Sporcuların trialelik (5-HTTLPR/rs25531) genotipleri branşlara göre incelediğimizde, futbol branşı yapan sporcularda %41,7 ile L_A/L_A ve L_A/S genotipi diğer genotipe göre, %75 ile basketbol ve %66,2 ile boks branşı yapan sporcularda L_A/S genotipi ve güreş branşı sporcularında ise %66,7 ile L_A/L_A genotipi diğer genotiplere göre fazla olduğu bulunmuştur (Tablo 11). Ayrıca bu sonuçlara göre branşlara ve takım-bireysel spor yapan sporcuların 5-HTTLPR/rs25531 genotip dağılımında Ki-kare testi sonucunda ise herhangi bir anlamlı ilişkiye rastlanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 11). Literatür taraması sonucunda; Ateş, ve ark. (2017) 44 futbolcuda gerçekleştirdikleri çalışmalarında, 10 sporcu LL, 25 sporcu LS ve 9 sporcuda ise SS genotipine sahip olarak bulunmuştur. Akkale (2020) 44 erkek futbolcuya yaptığı yüksek lisans tez çalışmasında 10'u (%23) LL, 25'i (%57) LS ve 9'u (%20) ise SS genotipinde bulmuştur. Ulucan ve ark. (2014) 17'si kadın ve 7'si erkek olan toplam 24 genç Türk basketbolcuda erkek basketçilerin %28,5 SS genotipine, %43 LL ve %28,5 LS genotiplerine sahip olduklarını belirtmiştir. Judo, Sambo ve Greko-Romen güreşini yapan üst sınıf Rus dövüş sporcuları (uluslararası sınıf sporcuları) arasında 5-HTTLPR S/S genotipinin sıklığı, kontrol grubundan daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Cherepkova ve ark., 2018). Saunders ve ark. (2006) erkek triatletlere yaptığı çalışmada LL ve LS genotiplerinin SS genotipine oranla daha yüksek olduğu belirtmişlerdir. Corak ve ark. (2017) tarafından, 26 Türk atlet üzerinde yapılan çalışmada %46 LL, %35 LS ve %19 SS genotipleri bulunmuştur. Trushkin ve ark. (2011), sporcular üzerinde yaptığı SLC6A4 promotor polimorfizmiyle

ilgili çalışmada sporcu olan bireylerin, sporcu olmayan kontrol grubuna göre daha fazla sayıda LL genotipine sahip olduğunu ve yine aynı çalışmada SS genotipine sahip olan sporcuların LL genotipine sahip olan sporculardan daha az yorgunluk toleransı gösterdikleri bulgularına varmışlardır. Sanhueza ve ark. (2016), 192 Şilili atlet üzerine yaptığı çalışmada L/L aleli %23.4 (45), L/S aleli %43.2 (83) ve S/S aleli %33.4 (64) olarak bulmuşlardır. Rahikainen ve ark. (2017) seçici serotonin gerilim inhibitörü erkek kullanıcılarında duygu durum bozuklukları üzerine araştırma yapmışlardır. 5HTTLPR / rs25531'in düşük serotonin işlevselliği ile ilişkilendirilen S/S genotipine sahip erkek seçici serotonin gerilim inhibitörü kullanıcılarının duygu durum bozuklukluğu riskinin arttığı çalışmada ortaya çıkarmışlardır. Çalışmada 5-HTTLPR / rs25531 S-aleli, duygu durum bozukluklarının olasılığı yüksek olan erkekler arasında daha yüksek olarak bulmuşlardır. Alel/genotip frekanslarında gözlenen farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca, erkeklerde 5-HTTLPR/rs25531 homozigot S/S genotipi ile duygu durum bozuklukluğu arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gözlemlenmiştir. 5-HTTLPR'nin duygu durumu bozukluklarına yanıt ve rahatlatma (remisyon) etkisi tartışılmıştır (İlli ve ark., 2011; Serretti ve ark., 2007). Çalışmalar, L/L genotipli deneklerin S/S genotipli deneklere göre daha hızlı remisyon sağladığını göstermiştir (İlli ve ark., 2011; Serretti ve ark., 2007).

Sporcuların psiko-emosyonel durumu üzerine yapılan bir çalışmada serotonin taşıyıcı gen 5-HTTL'nin daha az aktif olan S aleli ("kısa") varyantının heterozigot taşıyıcıları, iki uzun alelin taşıyıcılarına (L/L) kıyasla daha fazla fiziksel saldırganlığa ve suçluluk duygusuna ancak daha az sinirli emosyonel duygulara sahip olduğu saptanmıştır (Kalaev ve ark., 2015). Erkeklerde, saldırganlığın altında olduğu varsayılan serebral süreçlerin 5-HTT gen varyantları ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Sysoeva ve ark., 2010). Aluja ve Torrubia (2004) agresifliğin, serotonin taşıyıcı geninin polimorfizmleri ile dürtü kontrol bozuklukları olan kişiler arasındaki ilişkide herhangi bir rol oynamadığını belirtmektedir. Ancak, Zhang-James ve Faraone, (2016) nörodejeneratif hastalıklar da dahil olmak üzere bir takım nörolojik ve psikiyatrik bozukluklarla ilişkili agresif davranışın, serotonin metabolizmasında yer alan aday genlerle bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızın sonuçlarına göre L/L ve L_A/L_A genotipi futbol ve güreş branşı yapan sporcularda, basketbol ve boks sporu yapanlara göre daha yüksek sayıda olduğu saptanmıştır. Elit olmak için bu branşlar saldırgan özelliğe ihtiyaç duysada, bu

sonuçlara bakarak basketbol ve boksta L/S, S/S ve LA/S genotiplerinin olması sporcuların saldırganlık davranışları sergileyebileceği anlamına gelmeyeceğini ve bu durumun sadece genle ya da çevresel faktörler çerçevesinde birleştirmenin mümkün olmayacağını düşündürebilir. Ayrıca sporun belirli disiplin içerisinde olduğu ve başarı için teknik ve kontrol gerekli olduğu, elit bir sporcu olmak için L aleli veya iki kopyasının baskın olması gerektiğini düşünmekteyiz. S alelinin iki kopyasına sahip sporcuların elit düzeyde başarılar için bu teknik, kontrol ve disipline daha az dayanıklılık gösterebileceğini ve bu sebeple başarılı olmalarını etkileyebileceğini düşünmekteyiz. Saldırganlık davranışının oluşumunda ve temelinde genetik yapı ve çevrenin karşılıklı etkileşim halinde olduğu yorumu yapılabilir. Kişinin genotipi, bireyin yaşam tarzı ve yaşadığı çevre insanlarda var olan genlerin ekspresyonunu değiştirmekte, bunun sonucunda kişiye özgü davranışlar oluşabileceği yorumu yapabiliriz.

Magnay ve ark., 2010 ve Kraft ve ark., 2005 yaptıkları çalışmada SLC6A4 polimorfizmin 43-bp insersiyon/delesyon bölgesinin hemen yukarısında bulunan fonksiyonel bir A/G tek nükleotid polimorfizminin (SNP rs25531) etkisi olabileceğini düşünmektedirler. Nadir olarak bulunan G varyantı, ilave bir AP2 transkripsiyon bölgesi oluşturur ve daha yaygın olan A aleline kıyasla deney ortamında 5-HTT ekspresyonunu düşürdüğü göstermiştir (Hu ve ark., 2006). Birbirine yakınlıklarından dolayı 5-HTTLPR ve rs25531 güçlü bir şekilde bağlanmıştır, SNP hem L hem de S alelleri bağlamında bulunabilir (Maron ve ark., 2009; Wendland ve ark., 2006; Kraft ve ark., 2005; Nakamura ve ark., 2000). Bununla birlikte, S_G alel kombinasyonu nadirdir; bu nedenle, birçok çalışma şu anda 5-HTTLPR'yi triallelik bir marker olarak görmektedir: L_A, L_G, and S (A veya G). Fonksiyonel olarak, alelik birleşikler L_G ve S (A ve G) düşük ekspresyonu, L_A ilişkili taşıyıcı protein ekspresyonu hemen hemen eşit ilişkili olmaktadır (Hu ve ark., 2006). SL ve LL genotiplerindeki tanınmayan L_G aleli, S alel baskınlığının görünümünü oluşturabilir, çünkü bu L_G içeren genotiplerin bazılarının düşük, bazılarının yüksek eksprese olma eğilimindedir. Kosek ve ark., (2009) çalışmalarında serotonin işlevselliğini yüksek, orta ve düşük serotonin işlevselliği olarak 3 gruba ayırmıştır. Triallelik genotiplerin kullanıldığı bu gruplarda, yüksek serotonin işlevselliği L_A/L_A , orta seviye serotonin işlevselliği L_A/S_A ve L_A/L_G ve düşük serotonin işlevselliği (S_A/S_A ve L_G/S_A) genotiplerinden oluşmaktadır. Bizim çalışmanın bulgularına göre futbol branşındaki sporcuların, yüksek (%41,7) ve orta seviye (%50) serotonin işlevselliğine sahip oldukları

saptanmıştır. Basketbol branşında ise sadece yüksek seviye (%16,7) ve orta seviye (%83,3) serotonin işlevselliğine sahip oldukları tespit edilmiştir. Güreş branşında ise sporcuların %66,7 oranında yüksek seviye işlevselliğine sahip oldukları saptanmıştır. Boks branşındaki sporcularda yoğun olarak %66,7 ile orta seviye serotonin işlevselliğine sahip oldukları bulunmuştur (Tablo 12). Branşlar arası ve takım-bireysel sporcularda serotonin işlevselliğine göre ki-kare testi sonucunda ilişki aranmış ancak herhangi bir anlamlı bulguya rastlanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 13). Bu sonuçlara bakarak sporcuların daha çok yüksek ve orta seviye serotonine sahip olması elit seviyeye çıkmasında önemli bir rol oynayacağını düşünmekteyiz. Literatür incelendiğinde ekspresyon işlevselliğine göre spor veya sporcu üzerine yapılan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu konuda literatür oluşturmak adına çalışmamız önemli olmaktadır ve bir ilk olması çalışmamızı değerli kılan sonuç olduğunu düşünebiliriz. Literatürde diğer çalışmalara baktığımızda; serotonin işlevselliğine göre Kosek ve ark., (2009) yaptığı çalışmada, triallelik 5-HTTLPR'nin insanlarda ağrı duyarlılığını veya opioidlerin analjezik etkisini etkileyip etkilemediğini araştırmışlardır. Başlangıçta, farklı triallelik 5-HTTLPR genotip grupları için ağrı derecelerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte, opioid ilacının triallelik 5-HTTLPR genotipine bağlı olarak farklı bir analjezik etkisi olduğunu vurgulamışlardır. Remifentanil, düşük 5-HTT ekspresyonu için S_A/S_A ve S_A/L_G genotip kodlaması olan kişilerde, yüksek ekspresyonunlu L_A/L_A ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha iyi analjezik etkiye sahip olduğunu vurgulamışlardır. Üç farklı genotip grubu için analjezik etki, 5-HTT ekspresyonunun derecesine kadar doğrusal olduğunu belirtmişlerdir. Rahikainen ve ark. (2017) yaptıkları çalışmada erkek sitalopram kullanıcıları arasında düşük işlevli 5HTTLPR / rs25531 genotipi ile şiddetli intiharlar arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Bu düşük işlevli 5HTTLPR / rs25531 genotipini taşıyan erkek sitalopram kullanıcılarının şiddetli intihar etmek için daha fazla risk altında olduğunu göstermektedir. Nöronal sinyalin ince ayarlanmış bir süreç olduğu dikkate alındığında, 5HTT ekspresyonundaki genetik farklılıkların neden olduğu serotonerjik sinyalin kapsam ve süresindeki değişimin sitalopram tedavi yanıtını etkilemesi beklenebileceğini ifade etmektedir (Rahikainen ve ark., 2017). Parsey ve ark. (2006) 5-HTTLPR genotipinin serotonin taşıyıcısının ekspresyonu, majör depresif bozukluğu olan ilaçsız hastalarda veya sağlıklı gönüllülerde serotonin taşıyıcı bağlama potansiyeli üzerine çalışmalarında hiçbir etki bulamamışlardır. Çalışmamızda sonuçlarında genel olarak L alelinin hiç

olmadığı durum çok düşük olduğu saptanmıştır. Özellikle güreş branşı yapan sporcularda daha fazla yüksek işlevsellik L_A-L_A genotiplerine sahip olduğu bulunmuştur (Tablo 13). Güreş sporunun saldırganlık içerdiği, bu durum çalışmamızdan çıkan sonuç ile çelişkili durduğu düşünülebilir. Ancak Türk güreş geleneğindeki yapısal ve işlevsel özellikler ve bu branşı yapan sporcuların güreş eğitim merkezine seçilmeden önce bir takım elemelerden geçtiği düşünüldüğünde, güreşçilerin saldırgan davranış gösteren bireyler olmayacağını düşünülebilir.

Çalışmamızda uygulanan saldırganlık anket çalışması sonucunda; boks sporu yapan sporcuların yıkıcı (48,25) ve atılğan (60,33) saldırganlık alt boyutunda diğer branşlara göre en yüksek ortalamaya sahip olduğu saptanmıştır. Edilgen saldırganlıkta (37,25) ise diğer branşlarla kıyasladığımızda güreş branşının en yüksek ortalamaya sahip olduğu bulunmuştur (Tablo 14). Takım ve bireysel spor yapan bireylere göre alt boyutları karşılaştırdığımızda tüm alt boyutlarda bireysel sporun daha yüksek ortalamaya sahip olduğu söylenebilir. Saldırganlık alt boyutlarının branşlara göre karşılaştırılmasında herhangi bir anlamlı bulguya rastlanmamıştır ($p>0,05$). Takım ve bireysel spor yapan bireylerde ise atılğan ve edilgen saldırganlıkta herhangi bir anlamlı bulguya rastlanmamasına rağmen yıkıcı saldırganlık alt boyutunda yüksek düzeyde anlamlı fark vardır ($p<0,01$) (Tablo 14). Yıkıcı saldırganlıkta anlamlı fark çıkmasının boks ve güreşin diğer branşlardan daha yüksek ortalamaya sahip olmasından kaynaklandığını söyleyebiliriz. Literatürü incelediğimizde; Pamukçu (2015), amatör ve profesyonel futbolcular üzerine yaptığı çalışmada, amatör futbolcuların yıkıcı ve edilgen saldırganlık ortalamasının profesyonel futbolculardan daha yüksek bulmuşlardır. Atılğanlık puan ortalamasının da ise profesyonel futbolcuların yüksek olduğu bulunmuştur. Gün (2016) bireysel ve takım sporcuları üzerine yaptığı çalışmada futbolcuların, basketbolcuların ve güreşçilerin atılğan saldırganlık ortalamasını, edilgen ve yıkıcı saldırganlıktan daha yüksek olarak bulmuştur. İçinde boksunda bulunduğu mücadele sporcularında yıkıcı ve atılğan saldırganlık alt boyutlarının ortalamasını yüksek seviyede olduğunu saptamıştır. Karakuzulu (2018), diğer bireysel ve dövüş-savunma sporcularında uyguladığı saldırganlık ölçeğinde, yıkıcı, atılğan ve edilgen saldırganlık alt boyutları arasında dövüş-savunma sporcuların ortalamasını daha yüksek buldu, ayrıca yüksek seviyede anlamlı fark saptamıştır. Yukarıdaki çalışmalarla bizim çalışmamızın sonuçları benzerlik göstermektedir. Özellikle Pamukçu (2015) yaptığı çalışmayla bizim

çalışmamızın örneklem grubu profesyonel futbolculardan oluşmaktadır. Bu futbolcularda atılganlık puan ortalaması da diğer alt boyutlardan daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar doğrultusunda, çalışmamızdaki elit futbolcular kendilerini ifade edebildikleri, kurallar gereği haklarını savunabildiklerini söyleyebiliriz. Genetik yatkınlıkta da çalışmamızdaki futbolcuların L aleline ve L/L genotiplerine sahip olduklarını söyleyebiliriz. Bu sonuçlar futbolcuların neden elit seviyelerde mücadele etmekte olduklarını açıklayabileceğini düşünmekteyiz.

Cherepkova ve ark., (2018) yaptıkları çalışmada boks ve karma dövüş yapan sporcuların şiddetli davranışlar gösterdiklerini belirtmişlerdir. Ancak bu dövüşçülerle yüzyüze yapılan mülakatlarda dostça ve beyefendi davranışlarla sorulara cevap verdiklerini gözlemlenmişlerdir. Günümüzde, belirli anlarda ortaya çıkan saldırganlık, dövüş veya güç sporu yapan sporcularda vazgeçilmez olduğunu ifade etmişlerdir. Cherepkova ve arkadaşlarının çalışmasıyla bizim yapmış olduğumuz çalışma benzerlik göstermektedir. Bizim daha önce de ifade ettiğimiz gibi, dövüş veya güç içeren branşlarda saldırganlığın olduğu ancak bunun sadece spor kuralları içerisinde sınırlı kaldığını söyleyebiliriz. Liao ve ark., (2004), S aleli ve aşırı şiddet arasında bağlantı olabileceğini söylemekle birlikte, belirli durumlarda öz denetimini kaybetmeden sert tepkiler verebilen suçsuz kişilerin şiddet içeren davranışlarıyla ilişkili olabileceğini belirtmektedir. S alelinin serotonin metabolizmasını etkilediğine ve makul derece agresiflik içeren davranışlardan sorumlu olabileceğine inanmaktadırlar (Liao ve ark., 2004). Liao ve Hong'un çalışmasında ifade etmiş olduğu saldırganlık türü bizim çalışmamızdaki atılgan saldırganlıkla benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızdaki boksörlerin atılgan saldırganlık ortalamalarının ve genetik olarak S alellerinin diğer branşlarına göre fazla olması da, güç veya dövüş sporlarında saldırgan olma ihtiyacı gerekliliğinden olabileceğini düşünmekteyiz. Bu sonuçlara baktığımızda boksörlerin başkalarına zarar vermeden kendi haklarını savundukları yorumu yapabiliriz. Boksörler çocukluklarından itibaren spor kulüplerinin disiplinli ortamına girmiş olduklarından, boksörlerin sert davranışların müsabaka sırasında kontrollü bir agresifliğe bıraktığını düşünmekteyiz. Sporcuların genetik ve genetik olmayan faktörlerden etkileneceğini düşündüğümüzde; acaba bazı spor branşlarında saldırganlığın gerekli mi yoksa istenmeyen bir davranış mı olduğunu çözümlmek zor olacağı düşüncesindeyiz.

Bu çalışmada katılımcılara sorulan demografik bilgiler ve saldırganlık alt boyutlarının alel, genotip dağılımı ve serotonin işlevselliği arasında ilişkiyi aramak için spearman korelasyon analizine başvurulmuştur (Tablo 14 ve Tablo 15). Buradan çıkan sonuçlar değerlendirdiğinde, sporcuların alel, genotip dağılımları ve serotonin işlevselliği bakımından; yıkıcı, atılgan ve edilgen saldırganlık puanları ve sigara - alkol kullanımı, sportif ceza alma ve milli olma durumu, branşlar arası ve takım - bireysel spor arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo14 ve Tablo 15). Trummer ve arkadaşlarının (2006) yaptıkları çalışmada sigara kullanan bireylerin, kullanmayanlara göre daha fazla sayıda L aleline ve daha az sayıda S aleline sahip olduklarını bulmuşlardır. Çalışmaya göre kullananlarda daha fazla sayıda S/S genotipi bulmuşlardır. Pascale ve arkadaşları (2015) alkol kullanan bireylerde, kullanmayanlara göre S alel frekansını daha yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamıza katılan elit sporcularda daha fazla sayıda L aleli ve daha az sayıda SS genotipi bulunmaktadır. Çalışmamızdan çıkan bu sonuçları değerlendirdiğimizde, saldırganlık alt boyutlarıyla SLC6A4 geni arasında herhangi bir anlamlı bulguya rastlanmadığını söyleyebiliriz. Görüşümüze göre literatürden edinilen bilgiler ışığında serotonin taşıyıcı genler sporcu davranışlarının rolünü belirleyebilir. Bizim çalışmamızda elit sporcuların çoğunluğunun L aleline sahip olduğunu düşünürsek, bu çalışmaya katılan sporcuların saldırganlık alt boyutlarıyla alel arasında anlamlı farklılık olmaması L alel frekansının yüksek olmasından kaynaklandığı söylenebilir. Ancak çalışma grubu sayısının az olması dikkate alındığında genel bir yorum yapmanın yanlış olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışma grubunun genetik olarak saldırganlığa yatkın olmadığını söyleyebiliriz ancak, davranışların rolünü belirlemede yetiştirme koşullarını ve sporcuların bireysel yönlerinin de dikkate alınması gerektiğini belirtmeliyiz. Her ne kadar yetiştirme koşulları bireylerin saldırgan davranışlarını belirlese de bazı çalışmalarda spora katılımın bu davranışları olumlu yönde etkileyebileceğinden bahsetmektedir (Petito ve ark., 2016; Proctor ve ark., 2010). Sporun bu olumlu etkisini göz önünde bulundurduğumuzda, her ne kadar çalışmamız gen ekspresyon çalışması olmasa da, çalışmamızdaki elit sporcular sporun içerisindeki disiplini kullanarak saldırgan davranışlarını kontrol etmeyi öğrendiklerini varsaymaktayız. Ayrıca sporcular elit seviyeye gelene kadar belirli aşamalardan geçtikleri, bir nevi genotiplerin sporcuların branşlara özgü teknik ve taktik becerilerde önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde SLC6A4 geni 5-HTTLPR polimorfizmin kişilik, davranış ve psikopatoloji üzerindeki rolünü üzerine yapılan birçok çalışma bulunmaktadır (Schneider ve ark., 2018; Rahikainen ve ark., 2017; Petito ve ark., 2016; Schissel, 2015). Bär ve Markser, (2013) sporcuların yaşadıkları stres seviyesine bağlı olarak zihinsel sağlık sorunlarına karşı oldukça savunmasız olduklarını belirtmişlerdir ve 5-HTTLPR polimorfizmi ile sporcu popülasyonunda depresif ve anksiyete belirtilerinin gelişimi arasındaki ilişki hakkında çok az şey bilinmekte olduğunu vurgulamışlardır. Özellikle, subklinik depresyon ve anksiyetenin elit sporcu popülasyonunda ihmal edilmemesi gerektiğinden bahsetmişlerdir (Nixdorf ve ark., 2015; Gouttebarga ve ark., 2015; Nixdorf ve ark., 2013). Araştırmalar, majör depresyonun bir bölümünün özellikle nevrotikliğini arttırdığını ve nevrotikliğin 5-HTTLPR genotipi ve depresyon arasındaki ilişkiden bahsetmişlerdir. Petito ve ark., (2016), Lahey, (2009) ve Ormel ve ark., (2004) yaptıkları çalışmada 5-HTTLPR polimorfizminin nevrotiklik kişilik özelliği ile elit sporcular arasında depresyon ve anksiyete belirtileri arasında bir ilişki olduğuna dair kanıtlar sunmuşlardır. Özellikle, 5-HTTLPR S genotipleri (S/S, S/L) olan elit sporcuların, anksiyete puanlarını ve duygusal uyarılma kontrol puanları yüksek ve duygusal uyarılma kontrol puanları düşük olarak tespit etmişlerdir. Ayrıca, 5-HTTLPR S (S/S, S/L) genotiplerine sahip bireyler, L/L alel kopyasına sahip olanlardan daha fazla nevrotiklik seviyesine sahiptir. Çalışmalarda biyolojik stres reaktivitesinin, serotonin taşıyıcı gen ile depresyon riskini arttırmada stresli olaylara maruz kalma arasındaki ilişkinin altında yatan kritik bir mekanizma olabileceğini öne sürülmüştür (Gotlib ve ark., 2008; Kendler ve ark., 2005). Bu “stres reaktivitesi ve stres etkeni” ile uyumlu olarak (Gotlib ve ark., 2008), bir L aleli olan bireylerle karşılaştırıldığında, S aleli için homozigot olan bireylerin, korkulu uyaranlara yanıt olarak daha yüksek amigdala aktivasyonu sergilediğini belirtmişlerdir (Gotlib, ve ark., 2008; Pezawas ve ark., 2005; Hariri ve ark., 2002). Anksiyete, özellikle sporcunun durumu kontrol etmediğini algıladığında, vücudun aktivasyon seviyesini yükseltmek, kas gerginliği, zorluk ve dikkatin odaklanmasındaki koordinatif bozukluklarla ilişkilidir (Petito ve ark., 2016). Merkezi sistemdeki duygusal uyarılma kontrolü (serotonin), özellikle stresli rekabetin yüksek olduğu durumlarda duyguların yönetilmesine ve enerjilerin performansa yönlendirilmesine katkıda bulunur (Williams ve Harris, 2006). Petito ve ark. (2016) yaptıkları çalışmanın sonucunda bir veya iki S aleli kopyası olan sporcunun stresli rekabetçi müsabakalarda, L aleli

kopyaları olan meslektaşlarından endişeli olmaları muhtemel olduğunu varsaymışlardır. SLC6A4 geninin transkripsiyon hızındaki değişiminin dayanıklılık performansı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Eken ve ark., 2018). Bu bulgulara destek olarak, farmakolojik yaklaşım kullanılarak, serotonin manipülasyonunun beynin 5-HTT aktivitesi dürtüsel davranış, depresyon ve anksiyete gibi olumsuz duygu durumu dahil psikiyatrik bozukluklar ile ilişkili olduğundan fiziksel performans ve merkezi yorgunluk, algı ve motivasyon üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (Gee, 2010; Caspi ve ark., 2003). Galata (2017), serotonin hormonu üzerine yaptığı çalışmada, basketbol oyuncularında saldırganlık alt boyutlarıyla serotonin seviyesinde anlamlı ilişkiye rastlamamıştır.

Sonuç olarak: Birçok çalışma serotonin'nin kişilik, davranış ve psikopatoloji üzerindeki rolünü incelemiştir (Eynon ve ark., 2013; Bray ve ark., 2009; Caspi ve ark., 2003). Genomik alan ilerledikçe, araştırmacılar serotonin'nin fonksiyonel seviyeleri üzerindeki genetik etkileri dikkate almışlardır. Ayrıca, son on yılda, serotonin ile ilişkili genotipler ve çevresel faktörler arasındaki potansiyel etkileşimler ve bu etkileşimlerin psikopatolojinin gelişimini nasıl etkileyebileceği üzerinde durulmaktadır (Bär ve Markser, 2013; Bortolato ve ark., 2013; Sysoeva ve ark., 2010). Bu çalışmalarda serotonin tükenmesini takiben saldırganlık düzeylerindeki bireysel farklılıkları incelemiştir. Daha yüksek saldırganlığına sahip bireyler, serotonin tükenmesini takiben daha da agresif ve tartışmacı hale geldiklerini belirtmişlerdir. Triptofan tükenmesinin fonksiyonel serotonin düzeylerinde ortaya çıkan düşüşle birlikte kişilerarası saldırganlıkta artışlara yol açtığı belirtilmiştir (Schissel, 2015).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamıza katılan 48 birey elit düzeyde aktif olarak spor yapmaktadır. Bu bireylerin çoğunluğu sigara ve alkol kullanmamaktadır. Sporcular performansını etkileyecek ya da serotonin eksikliğini gidermede herhangi bir ilaç kullanmamaktadır. Hiçbir sporcunun ruh hastalığı bulunmamaktadır. Bir sporcu hariç çalışmaya katılanlardan hiçbiri uzun süreli sportif ceza almamıştır. Çalışmamızdaki bulgular sonucunda elit düzeydeki sporcuların alkol, ilaç ve sigara kullanımıyla ilişkili olduğu düşünülen S/S genotipine sahip olmadığı ortaya çıkmıştır. Bu sonuçlar bize bu çalışmadaki elit sporcuların, epigenetik sebepler hariç, alkol, ilaç ve sigara kullanmaya genetik olarak yatkın olmadığını söyleyebilir.

Tüm branş sporcularının içinde yer aldığı alel dağılımında, L, A ve L_A alelleri daha fazla olduğu ortaya çıkmıştır. Bu bulgular elit seviyede yarışan sporcuların saldırganlıklarını kontrol edebilen sporculardan oluştuğu sonucunu verebilir.

Branşlara göre 5-HTTLPR ve 5-HTTLPR/rs25531 (trialelik) alel dağılımında boks hariç diğer tüm branşlarda L ve L_A alelinin fazla olduğu bulunmuştur. Boks branşında L ve S aleli eşit sayıdadır. Rs25531 alelinin branşlara göre dağılımında tüm branşlarda A aleli daha fazladır. Branşlara göre alel dağılımında anlamlı ilişki saptanmamıştır. futbol, basketbol ve güreş branşlarına göre boks branşı dövüş sporları arasına girmektedir. Bu sebeple boks sporu yapan bireylerin saldırganlık davranışı içerebileceği ve kurallar içinde saldırgan bireylerden oluşmasının bu branşa özgü olabileceği düşüncesindeyiz. Boksörlerde S alelinin yüksek olmasının bu sebeplerden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Güreş branşının da sanıldığı gibi boks'a benzer saldırgan bir spor değil daha çok teknik bir spordur. Çalışmamızdaki güreş branşındaki alel dağılımı ve genotip dağılımı bize bu sonucu vermektedir. Ayrıca bu konu çalışmamızın literatüre kazandırdığı yeni bir araştırma konusu olabilir.

Takım ve bireysel spor yapanlara göre alellere baktığımızda, L, A ve L_A alelleri hem takım hem de bireysel sporu yapan bireylerde fazla olduğu gözlemlenmiştir. Takım ve bireysel spor yapan sporcuların, 5-HTTLPR/rs25531 (trialelik) ve rs25531 alellerinin arasında anlamlı bir ilişki saptanmamasına rağmen 5-HTTLPR bölgesinde takım ve bireysel spor yapan sporcularda anlamlı ilişki bulunmuştur. Çalışmamızdaki takım ve bireysel sporlardaki L alel sayıları ve S alel sayıları kendi aralarında eşit sayıda bulunmaktadır. S alelinin takım sporcularında yüksek olması basketbol branşından, L

alelinin bireysel sporcularda yüksek olması ise güreş branşından kaynaklanmaktadır. Bu anlamlı ilişki boks sporu yapan sporcuların S alellerinin ve futbol branşı yapan bireylerin L alelinin fazla sayıda olmasından kaynaklandığını söyleyebiliriz. Sonuç olarak L alelinin S alelinden yüksek sayıda olması aralarında anlamlı ilişkinin yüksek düzeyde olduğunu açıklamaktadır.

Tüm sporcuların içinde yer aldığı genotip sınıflamasında, LS, AA ve L_AS_A genotiplerin fazla olduğu bulunmuştur. Branşlara göre genotip sınıflamasında; L/L genotipi güreşte, L/S ve S/S genotip boksta branşında ve A/A genotipi güreş ve boks sporu yapan sporcularda, daha fazladır. Takım sporlarında L/S ve bireysel sporlarda ise A/A genotipi daha fazladır. Branşlara ve takım-bireysel spor yapma durumuna göre 5-HTTLPR ve rs25531 bölgeleri genotipleme arasında anlamlı ilişki yoktur. Branşlara göre 5-HTTLPR/rs25531 (trialelik) genotip sınıflamasında ise L_AS_A genotipi basketbol branşında ve takım sporu yapan sporcularda daha fazla bulunmuştur. Branşlar ve takım-bireysel spor yapma durumuna göre 5-HTTLPR/rs25531 (trialelik) genotipleme arasında anlamlı ilişki yoktur. Bu sonuçları değerlendirdiğimizde sporcuların genel olarak genotip sınıflamasında, L alelinin bir veya iki kopyasını taşıdığını yani homozigot ve heterozigot karakterde olduğunu söyleyebiliriz. Bu durumda sporcuların saldırganlık ile ilişkilendirilen S/S genotipinden uzak olduğunu söyleyebiliriz. Branş olarak değerlendirdiğimizde L alelinin bir kopyasını çoğunluk olarak boks ve basketbol branşlarında görmekteyiz. Boks branşını daha önce açıkladığımız içerisinde saldırganlığın normal olarak karşılanmasıyla kaynaklanabileceğini söylemiştik. Basketbol branşında boks branşına göre nispeten saldırganlığın somut olarak daha az kullanıldığı düşünürsek, basketbolda heterozigot durumun epigenetik sebeplerden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Serotonin işlevselliğinde ise, güreşçiler diğer branşlara göre yüksek serotonin işlevselliğine sahiptir. Güreş branşının etkisiyle de bireysel spor yapan sporcuların takım sporcularına göre yüksek serotonin işlevselliğine sahiptir. Branşlar arası ve takım-bireysel spor genotip dağılımında serotonin işlevselliğine göre herhangi bir anlamlı ilişkiye rastlanmamıştır. Sonuçlar sporcuların daha çok yüksek ve orta seviye serotonine sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca L alelinin hiç olmadığı durum çok düşük olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar elit sporcularda istenen bir durum olduğunu ve bir sporcunun elit seviyeye çıkmasında da önemli bir rol oynayacağını düşünmekteyiz.

Saldırganlık alt boyutlarından yıkıcı ve atılgan saldırganlıkta boks sporu yapanların ortalaması diğer branşlara göre daha yüksektir. Edilgen saldırganlıkta ise güreşçilerin ortalaması diğer branşlara göre daha yüksektir. Saldırganlık alt boyutlarının branşlar arası karşılaştırılmasında herhangi bir anlamlı ilişkiye rastlanmamıştır. Takım ve bireysel spor yapan bireylerde ise atılgan ve edilgen saldırganlıkta herhangi bir anlamlı bulguya rastlanmamasına rağmen yıkıcı saldırganlık alt boyutunda yüksek düzeyde anlamlı bir ilişki ortaya çıkmıştır. Bu ilişki bireysel spor yapanların lehinedir. Yıkıcı saldırganlıkta anlamlı fark çıkmasının boks ve güreşin diğer branşlardan daha yüksek ortalamaya sahip olmasından kaynaklandığını söyleyebiliriz. Güreşçilerin ve boksörlerin, futbolcu ve basketbolculara göre daha saldırgan bireyler olduğunu söyleyebiliriz. Tüm branşlara göre atılganlık puan ortalaması, diğer alt boyutlardan daha yüksek çıkmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda, çalışmamızdaki elit sporcular kendilerini ifade edebildikleri, kurallar gereği haklarını savunabildiklerini söyleyebiliriz. Genetik yatkınlıkta da çalışmamızdaki sporcuların L aleline ve L/L genotiplerine sahip olduklarını söyleyebiliriz. Bu sonuçlar sporcuların neden elit seviyelerde mücadele etmekte olduklarını açıklayabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmaya katılan bireylerin alel, genotip dağılımları ve serotonin işlevselliği bakımından; yıkıcı, atılgan ve edilgen saldırganlık puanları ve sigara - alkol kullanımı, sportif ceza alma durumu, branşlar arası ve takım - bireysel spor arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda elit sporcularda SLC6A4 geni ile saldırganlık arasında bir ilişkinin olmadığını söyleyebiliriz. Çalışmamız sonuçlarında genel olarak L alelinin hiç olmadığı durum çok düşük olduğu saptanmıştır. Bu açıdan bakıldığında sporcuların elit düzeye gelmesinde L alelinin fazla sayıda olmasından kaynaklanabilir. Her branşın kendine özgü bir genotipin olduğunu düşünmekle beraber genetik açıdan elit seviyede sporcu olmak için yüksek veya en az orta seviye serotonin işlevselliğine sahip olmanın gerekebileceğini düşünmekteyiz. Epigenetik sebepleri de dikkate alarak boks gibi dövüş sporları saldırgan bireyleri içerebileceği düşüncesindeyiz. Ayrıca teknikle beraber saldırganlığın olma davranışından dolayı boks gibi bu tür dövüş sporlarında saldırganlığın bir meydan okuma olabileceği de düşünülebilir. Güreş ise sanıldığı gibi boks'a benzer saldırgan bir spor değil daha çok teknik bir spordur. Ayrıca bu konu çalışmamızın literatüre kazandırdığı yeni bir araştırma konusu olabilir. Saldırganlık davranışının oluşumunda ve temelinde genetik yapı ve çevrenin karşılıklı etkileşim halinde olduğu

yorumu yapılabilir. Kişinin genotipi, bireyin yaşam tarzı ve yaşadığı çevre bireylerde var olan genlerin ekspresyonunu değiştirmekte bu da kişiye özgü davranışları oluşturabileceği yorumu yapabiliriz. Bu çalışmamızın sonuçlarının bilim dünyasına yenilik ve özgünlük katacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamız ekspresyon işlevselliğine göre spor veya sporcu üzerine yapılan ilk çalışmadır. Bu konuda literatür oluşturmak adına çalışmamız önemli olmaktadır ve bir ilk olması çalışmamızı değerli kılan bir sonuç olduğunu düşünebiliriz. Çalışmamızda genetik açıdan Güreş branşındaki sporcuların saldırgan bireyler olmadığını söyleyebiliriz, ayrıca bu konu çalışmamızın literatüre kazandırdığı yeni bir araştırma konusu olabilir. Çalışmamızda kullandığımız SLC6A4 genin rs25531 promoter bölgesi polimorfizmi (trialelik) sporcular üzerine yapılan ilk çalışmadır. Yine boks sporcularının üzerine yapılan yerli literatürdeki ilk çalışma olmaktadır. Branşlara göre elit sporcuların sahip oldukları genetik yapılarını ve saldırganlık davranışlarını öğrenmek için yaptığımız çalışmamızda; elit sporcuların L alenin iki veya bir kopyasına sahip olduğu ortaya çıkmıştır.

Çalışma bulgularına, sonucuna ve literatüre bakarak aşağıdaki önerileri verebiliriz:

Ekspresyon işlevselliğine göre spor veya sporcu üzerine yapılan çalışmalar artırılabilir.

Milli takımlar, elit seviyeye çıkacak sporcuların seçiminde duygu durumlarını belirleyen genler üzerine çalışmalar yapılabilir.

Yetenek seçiminde sporcuların genetik testlerden geçmesini sağlamak elit seviyeye çıkmasına yardımcı olabilir.

Agresyonun genetik yönüne dair araştırmalarda en önemli problem branş sayısı olmaktadır. Takım ve bireysel sporlarda farklı branşlar da dahil edilebilir.

Bu çalışma hem kadın sporcuları hem de erkek sporcuları dahil ederek bir karşılaştırma yapılabilir.

Gelecekteki araştırmalar ayrıca elit sporcularda SLC6A4 geniyle sporcuların mizaçları gibi sporla ilgili diğer fenotiplerle ilişkili genetik belirteçleri belirlemeye odaklanabilir.

Sporda agresyon sorunlarının fenotipik özelliklerini anlayabilmek için gen ekspresyonu ve beyindeki protein sentezi üzerine daha fazla çalışmalar yapılabilir.

Spor üzerine genin ve genetik belirleyicinin kromozom boyunca diziliş haritasını veya tüm genom haritasının çıkarmak elit sporcuların vücudunun fonksiyonlarını bilinmesi için daha kapsamlı araştırmalar yapılabilir.

Gen varyantlarının tanımlanması, spor performanslarının daha iyi anlaşılmasında yeni bakış açıları açabilir.

Genelleme yapmak açısından çalışmanın daha büyük örneklem grubunda yapılmasının daha faydalı olacağını önermekteyiz.

KAYNAKLAR

- Ahmetov II, Fedotovskaya ON. Current progress in sports genomics. *Adv in Clin Chem* 2015; 70:1-68.
- Ahmetov II, Fedotovskaya ON. Sports genomics: current state of knowledge and future directions. *Cel and Mol Exer Phys* 2012; 1(1); 1.
- Ahmetov II, Rogozkin V. Genes, athlete status and training an overview. *Med & Science in Sports & Exer* 2009; 54(1): 43–71.
- Akkale SS. Genç futbolcu adaylarında slc6a4 promoter s/l polimorfizminin belirlenmesi. Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Yüksek Lisans Tezi, 2020; 3-13.
- Al-Eitan LN, Jaradat SA, Qin W, Wildenauer DM, Wildenauer DD, Hulse GK, Tay GK. Characterization of serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphisms and its association with drug dependence in a Jordanian Arab population. *Toxicology and Industrial Health* 2014; 30(7): 598–610.
- Alfimova M, Monakhov M, Golimbet V, Korovaitseva G, Lyashenko G. Analysis of associations between 5-HTT, 5-HTT2A, and GABRA6 gene polymorphisms and health-associated personality traits. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2010; 149(4): 434-436.
- Alia-Klein N, Goldstein RZ, Kriplani A, Logan J, Tomasi D, Williams B, Fowler JS. Brain monoamine oxidase a activity predicts trait aggression. *Journal of Neuroscience* 2008; 28(29): 5099-5104.
- Aluja A, Torrubia R. Hostility-aggressiveness, sensation seeking, and sex hormones in men: reexploring their relationship. *Neuropsychobiology* 2004; 50(1): 102–107.
- Ateş Ö, Çorak A, Kulaksız H, Sercan C, Kapıcı S, Yüksel İ, Ulucan K. Sağlıklı türk genç futbolcularda anksiyete ile ilişkili slc6a4 geni promoter “s” ve “l” allellerini saptanması. *The Journal of Neurobehavioral Sciences* 2017; 4(3): 95-98.
- Baker K, Davids J. Genes, environment and sport performance. *Sports Medicine* 2007; 37(11): 961-980.
- Bär K, Markser V. Sport specificity of mental disorders: the issue of sport psychiatry. *Eur Arch Psy Clin N* 2013; 263(1): 205–210.
- Bastiaansen J, Servaas MN, Marsman JB, Ormel J, Nolte IM, Aleman A. (). Filling the Gap: The relationship between the serotonin transporter linked polymorphic region and amygdala activation. *Psychol Sci* 2014; 25: 2058-2066.
- Beitchman JH, Baldassarra L, Mik H, Luca VD, King N, Bender D, Kennedy JL. Serotonin transporter polymorphisms and persistent, pervasive childhood aggression. *American Journal of Psychiatry* 2006; 163(6): 1103-1105.

- Beliveau V, Ozenne B, Strother S, Greve DN, Svarer C, Knudsen GM, Ganz M. The structure of the serotonin system: A PET imaging study. *NeuroImage* 2020; 205: 1-5.
- Belsky J, Pluess M. Beyond diathesis stress: differential susceptibility to environmental influences. *Psychol Bull* 2009; 153(6): 884-885.
- Belsky J, Pluess M, Jonassaint C, Stanton M, Brummett B, Williams, R. Vulnerability genes or plasticity genes?. *Mol Psychiatr* 2009; 14(8): 746-754.
- Bennett AJ, Lesch KP, Heils A, Long JC, Lorenz JG, Shoaf SE, Champoux M, Suomi SJ, Linnoila MV, Higley JD. Early experience and serotonin transporter gene variation interact to influence primate CNS function. *Mol Psychiatry* 2002; 7(1): 118-122.
- Bertolino A, Arciero G, Rubino V, Latorre V, De Candia M, Mazzola V, Blasi G, Caforio G, Hariri A, Kolachana B, Nardini M, Weinberger DR, Scarabino T. Variation of human amygdala response during threatening stimuli as a function of 5-HTTLPR genotype and personality style. *Biol Psychiatry* 2005; 57(1): 1517–1525.
- Boardman J, Blalock C, Pampel, F. Trends in the genetic influences on smoking. *J Health Soc Behav* 2010; 51(1): 108-123.
- Booij L, Turecki G, Leyton M, Gravel P, De Lara CL, Diksic M, Benkelfat C. Tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphisms predict brain serotonin synthesis in the orbitofrontal cortex in humans. *Mol Psychiatr* 2012; 17(8): 809-817.
- Bortolato M, Pivac N, Muck-Seler D, Nicolac-Perkovic M, Pessia M, Di Giovanni G. The role of the serotonergic system at the interface of aggression and suicide. *Neuroscience* 2013; 236: 160-185.
- Bozina N, Javanovic N, Podlesek A, Kuzman R, Slijepcevic M, Roguljic A, Medved V. Suicide ideators and attempters with schizophrenia- The role of 5-HTTLPR, rs25531, and 5-HTT VNTR intron 2 variants. *Psychiatry J* 2012; 46: 767-773.
- Brackman E. Testing a theoretically-informed diathesis-stress model of non-suicidal self-injury. Fordham University, Doctoral Dissertation 2019; 34.
- Bray M, Hagberg J, Pe'russe L, Rankinen T, Roth S, Wolfarth B, Bouchard C. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006–2007 update. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41(1): 34–72.
- Brockmann H, Zobel A, Schuhmacher A, Daamen M, Joe A, Biermann K, Boecker H. Influence of 5-HTTLPR polymorphism on resting state perfusion in patients with major depression. *Journal of Psychiatric Research* 2011; 45(4): 442-451.
- Brown S, Hariri A. Neuroimaging studies of serotonin gene polymorphisms: Exploring the interplay of genes, brain, and behavior. *Cogn Affect Behav Ne* 2006; 6(1): 44-52.

- Byrd A, Manuck S. MAOA, childhood maltreatment, and antisocial behavior: Meta-analysis of a gene-environment interaction. *Biol Psychiatry* 2014; 75(1): 9-17.
- Canli T, Lesch K. Long story short: The serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. *Nat Neurosci* 2007; 10: 1103-1109.
- Canli T, Congdon E, Constable RT, Lesch KP. Additive effects of serotonin transporter and tryptophan hydroxylase-2 gene variation on neural correlates of affective processing. *Biol Psychology* 2008; 79(1): 118-125.
- Canli T, Omura K, Haas BW, Fallgatter A, Constable RT, Lesch KP. Beyond affect: A role for genetic variation of the serotonin transporter in neural activation during a cognitive attention task. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(1): 12224–12229.
- Carlström EL, Saetre P, Rosengren A, Thygesen J, Djurovic S, Melle I, Jönsson EG. Association between a genetic variant in the serotonin transporter gene (SLC6A4) and suicidal behavior in patients with schizophrenia. *Behav Brain Funct* 2012; 8(1): 24.
- Carrillo M, Ricci L, Coppersmith G, Melloni R. The effect of increased serotonergic neurotransmission on aggression: a critical meta-analytical review of preclinical studies. *Psychopharmacology* 2009; 205(3): 349-368.
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301(5631): 386-389.
- Chang CC, Chang HA, Fang WH, Chang TC, Huang SY. Gender-specific association between serotonin transporter polymorphisms (5-HTTLPR and rs25531) and neuroticism, anxiety and depression in well-defined healthy Han Chinese. *J Affect Disord* 2017; 207: 422-428.
- Chen G, Vallender E, Miller G. Functional characterization of the human TPH2 5' regulatory region: untranslated region and polymorphisms modulate gene expression in vitro. *Hum Genet* 2008; 122(6): 645-657.
- Cherepkova EV, Maksimov VV, Aftanas LI. Polymorphism of serotonin transporter gene in male subjects with antisocial behavior and MMA fighters. *Transl Psychiatry* 2018; 8(248): 1-9.
- Christ C. The contribution of a polygenic risk score to individual differences in aggressive behavior: The moderating and mediating roles of stressful events. . The University of Nebraska-Lincoln, For the Degree of Doctor of Philosophy 2016; 10-12.
- Clarke H, Flint J, Attwood AS, Munafo MR. Association of the 5-HTTLPR genotype and unipolar depression: A meta-analysis. *Psychol Med* 2010; 40: 1767-1778.
- Conner T, Jensen KP, Tennen H, Furneaux HM, Kranzler HR, Covault J. Functional polymorphisms in the serotonin 1B receptor gene (HTR1B) predict self-reported anger and hostility among young men. *J Med Genet* 2010; 153(B): 67-78.

- Conroy JM, Kearney E, Fitzgerald G, Gill M, Gallagher M. Serotonin transporter gene and autism: a haplotype analysis in an Irish autistic population. *Mol Psychiatr* 2004; 9(6): 587-593.
- Corak A, Kapici S, Sercan C, Akkoç O, Ulucan K. A pilot study for determination of anxiety related SLC6A4 promoter "S" and "L" alleles in healthy Turkish athletes. *Cellular and Molecular Biology* 2017; 63(5): 29-31.
- Cura DO, Çankaya T. Genetik faktörlerin şiddet davranışı üzerine etkisi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2017; 31(2): 97-102.
- Daw J, Shanahan M, Harris KM, Smolen A, Haberstick B, Boardman JD. Genetic sensitivity to peer behaviors 5httlpr, smoking, and alcohol consumption. *J Health Soc Behav* 2013; 54(1): 92-108.
- Egesoy H, Gümüşdağ H, Kartal A. Gen dopingi ve sportif performans. *Hitit Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi* 2013; 6(1): 71-85.
- Eken BF, Akpınaroğlu C, Arslan KS, Sercan C, Ulucan K. Genlerin sporda psikolojik faktörlerle ilişkisi. *The Journal Of Neurobehavioral Sciences* 2018; 5(1): 56-61.
- Eroğlu O, Zileli R. Genetik faktörlerin sportif performansa etkisi. *Uluslararası Spor, Egzersiz ve Antrenman Bilimi Dergisi* 2015; 1(1): 63-76.
- Eskin M, Akoğlu A, Uygur B. Ayaktan tedavi edilen psikiyatri hastalarında travmatik yaşam olayları ve sorun çözme becerileri: İntihar davranışıyla ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2006; 17(4): 266-275.
- Eynon N, Nasibulina E, Banting L, Cieszczyk P, Maciejewska-Karlowska A, Sawczuk M, Birk R. The FTO A/T polymorphism and elite athletic performance: a study involving three groups of European athletes. *Plos One* 2013; 8(4): 1-6.
- Fabre V, Beaufour C, Evrard A, Rioux A, Hanoun N, Lesch KP, Martres MP. Altered expression and functions of serotonin 5-HT1A and 5-HT1B receptors in knock-out mice lacking the 5-HT transporter. *Eur J Sci* 2000; 12(7): 2299-2310.
- Fang M, Yang Y, Li X, Zhou F, Gao C, Li M, Gao L. The Association of sport performance with ace and actn3 genetic polymorphisms: a systematic review and meta-analysis. *Plos One* 2013; 8(1): 1-9.
- Feinn R, Nellissery M, Kranzler H. Meta-analysis of the association of functional serotonin transporter promoter polymorphism with alcohol dependence. *Am. J. Med. Genet.* 2005; 133: 79-84.
- Ficks C, Waldman I. Candidate genes for aggression and antisocial behavior: a meta-analysis of association studies of the 5HTTLPR and MAOA-uVNTR. . *Behavior Genetics* 2014; 44(5): 427-444.

- Filonzi L, Franchini N, Vaghi MSC, Nonnis Marzano F. The potential role of myostatin and neurotransmission genes in elite sport performances. *J Bios* 2015; 40(1): 531–537.
- Foshee VA, Benefield TS, Puvanesarajah S, Reyes HL, Haberstick BC, Smolen A, Suchindran C. Self-regulatory failure and the perpetration of adolescent dating violence: Examining an alcohol use by gene explanation. *Aggress Behav* 2015; 41(2): 189-203.
- Furmark T, Henningsson S, Appel L, Åhs F, Linnman C, Pissioti A, Fredrikson M. Genotype over-diagnosis in amygdala responsiveness: affective processing in social anxiety disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2009; 34(1): 30–40.
- Galata MR. Sporcularda testosteron ve serotonin düzeyleri ve saldırganlık ilişkisi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Samsun, Yüksek Lisans Tezi 2017: 47.
- Gee C. How does sport psychology actually improve athletic performance ? A framework to facilitate athletes and coaches' understanding. *Behav Modif* 2010; 34(1): 386-402.
- Glenn A. The other allele: Exploring the long allele of the serotonin transporter gene as a potential risk factor for psychopathy: A review of the parallels in findings. *Neurosci Biobehav R* 2011; 35: 612-620.
- Gonda X. The Serotonin transporter gene and personality: association of the 5httlpr s allele, anxiety, depression and affective temperaments. Semmelweis University PhD School of Mental Health Sciences, Budapest, 2007.
- Gonda X, Fountoulakis KN, Juhasz G, Rimer Z, Lazary J, Laszik A, Bagdy G. Association of the s allele of the 5-HTTLPR with neuroticism-related traits and temperaments in a psychiatrically healthy population. *Eur Arch Psy Clin N* 2009; 259: 106-113.
- Gotlib I, Joormann J, Minor K, Hallmayer J. HPA axis reactivity: a mechanism underlying the associations among 5-HTTLPR, stress, and depression. *Biol Psychiatry* 2008; 63(1): 847–851.
- Gouttebarga V, Frings-Dresen M, Sluiter J. Mental and psychosocial health among current and former professional footballers. *J Occup Med* 2015; 65(1): 190–196.
- Grodzinsky E, Levander MS. Thermoregulation of the human body. in understanding fever and body temperature. Palgrave Macmillan 2020; 1: 49-65.
- Guhathakurta SGS, Ghosh S, Singh M, Usha R. Serotonin transporter promoter variants: analysis in Indian autistic and control population. *Brain Research* 2006; 13: 28-35.
- Guth LM, Roth SM. Genetic influence on athletic performance. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25(6): 653-654.

- Gün E. Sporcularda denetim odağı ve saldırganlık eğilimi arasındaki ilişkilerin incelenmesi. Erciyes Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Kayseri, Yüksek Lisans Tezi 2016: 72.
- Hagen EV, Passamonti L, Nutland S, Sambrook J, Calder A. The serotonin transporter gene polymorphism and the effect of baseline on amygdala response to emotional faces. *Neuropsychologia* 2011; 49(1): 674–680.
- Hamby B. Depression and alcohol use disorders as gendered phenotypes of 5-HTTLPR. The University of Alabama, Birmingham, Doctoral Thesis, 2014; 27.
- Hariri A, Holmes A. Genetics of emotional regulation: The role of the serotonin transporter in neural function. *Trends Cogn Sci* 2006; 10(1): 182–191.
- Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D, Egan MF, Weinberger DR. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 2002; 297(1): 400–403.
- Heiming R, Mönning A, Jansen F, Kloke V, Lesch KP, Sachser N. To attack, or not to attack? The role of serotonin transporter genotype in the display of maternal aggression. *Behav Brain Res* 2013; 242(1): 135-141.
- Heinz A, Braus DF, Smolka MN, Wrase J, Puls I, Hermann D, Klein S, Grüsser SM, Flor H, Schumann G, Mann K, Büchel C. Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter. *Nat. Neurosci* 2005; 8(1): 20-21.
- Homberg J, Olivier JD, Smits BM, Mudde JJ, Verheul M, Nieuwenhuizen OF, Cuppen E. Characterization of the serotonin transporter knockout rat: A selective change in the functioning of the serotonergic system. *Neuroscience* 2007; 146(4): 1662-1676.
- Hu XZ, Lipsky RH, Zhu G, Akhtar LA, Taubman J, Greenberg BD, Xu K, Arnold PD, Richter MA, Kennedy JL, Murphy DL, Goldman D. Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet* 2006; 78(5): 815-826.
- Huang C, Santangelo S. Autism and serotonin transporter gene polymorphisms: a systematic review and meta-analysis. *Am J Hum Genet* 2008; 147(B): 903-913.
- Illi A, Poutanen O, Setälä-Soikkeli E, Kampman O, Viikki M, Huhtala H, Lehtimäki T. Is 5-HTTLPR linked to the response of selective serotonin reuptake inhibitors in MDD?. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011; 261(1): 95-102.
- Iurescia S, Seripa D, Rinaldi M. Role of the 5-HTTLPR and SNP promoter polymorphisms on serotonin transporter gene expression: a closer look at genetic architecture and in vitro functional studies of common and uncommon allelic variants. *Mol Neurobio* 2016; 53(8): 5510-5526.
- Orysiak J, Klusiewicz PZ, Kaliszewski A, Malczewska-Lenczowska P, Gajewski J, Pokrywka A. The association between ace gene variation and aerobic capacity in winter endurance disciplines. *Biology of Sport* 2013; 30(4): 249–253.

- Jacob CP, Strobel A, Hohenberger K, Ringel T, Gutknecht L, Reif A, Brocke B, Lesch KP. Association between allelic variation of serotonin transporter function and neuroticism in anxious cluster C personality disorders. *Am J Psychiatry* 2004; 161(3): 569-572.
- Jensen K, Covault J, Conner TS, Tennen H, Kranzler HR, Furneaux H. A common polymorphism in serotonin receptor 1B mRNA moderates regulation by miR-96 and associates with aggressive human behaviors. *Mol Psychiatr* 2009; 14(1): 381-389.
- Jones M. Barcelona pioneer dna testing to pre-empt injury problems. <https://bleacherreport.com/articles/2618394-barcelona-pioneer-dna-testing-to-preempt-injury-problems>, 2020.
- Kalaev V, Nechaeva M, Korneeva O, Cherenkov D. The influence of serotonin transporter and monoamine oxidase a genes polymorphism on psycho-emotion and karyological stability of athletes. *Russ Fiziol* 2015; 101(11): 1309-1323.
- Karageorghis CI, Terry PC. *Spor Psikolojisi (Inside Sport Psychology)*. İstanbul: Nobel / Human Kinetics Publishers (2015); 45.
- Kendler K, Kuhn J, Vittum J, Prescott C, Riley B. The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(1): 529–535.
- Kenna GA, Roder-Hanna N, Leggio L, Zywiak WH, Clifford J, Edwards S, Swift RM. Association of the 5-HTT gene-linked promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with psychiatric disorders: review of psychopathology and pharmacotherapy. *Pharmacogenomics Person Med* 2012; 12: 19–35.
- Kim DK, Tolliver TJ, Huang SJ, Martin BJ, Andrews AM, Wichems C, Holmes A, Lesch KP, Murphy DL. Altered serotonin synthesis, turnover and dynamic regulation in multiple brain regions of mice lacking the serotonin transporter. *Neuropharmacology* 2005; 49(6): 798-810.
- Kiper İ. Saldırganlık türlerinin çeşitli ekonomik, sosyal ve akademik değişkenlerle ilişkisi. Ankara Üniversitesi, Ankara, Yüksek Lisans Tezi, 1984; 65.
- Klucken T, Schweckendiek J, Blecker C, Walter B, Kuepper Y, Hennig J, Stark R. The association between the 5-HTTLPR and neural correlates of fear conditioning and connectivity . *Soc Cogn Affect Neurosci* 2015; 10(1): 700-707.
- Kosek E, Jensen KB, Lonsdorf TB, Schalling M, Ingvar M. Genetic variation in the serotonin transporter gene (5-HTTLPR, rs25531) influences the analgesic response to the short acting opioid Remifentanyl in humans. *Mol Pain* 2009; 5(37): 1-7.
- Kraft J, Slager S, McGrath P, Hamilton S. Sequence analysis of the serotonin transporter and associations with antidepressant response. *Biol Psychiatry* 2005; 58(1): 374–381.

- Kruschwitz J, Walter M, Varikuti D, Jensen J, Plichta M, Haddad L, Walter H. 5-HTTLPR/rs25531 polymorphism and neuroticism are linked by resting state functional connectivity of amygdala and fusiform gyrus. *Brain Structure and Function* (2014); 220: 2373–2385.
- Kuhn DM, Hasegawa H. Tryptophan hydroxylase and serotonin synthesis regulation. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2020; 31: 239-256.
- Lahey B. Public health significance of neuroticism. *Am Psychologist* 2009; 64(1): 241–256.
- Landheer MA. The relationship between rugby and off-field physical aggression: a pilot study . University Of California Santa Barbara, Doctor of Philosophy, 2016; 5.
- Laucht M, Treutlein J, Schmid B, Blomeyer D, Becker K, Buchmann AF, Jennen-Steinmetz C, Marcella-Rietschel US. Impact of psychosocial adversity on alcohol intake in young adults: moderation by the LL genotype of the serotonin transporter polymorphism. *Biol Psychiatry* 2009; 66(2): 102-109.
- Lee BT, Ham BJ. Serotonergic genes and amygdala activity in response to negative affective facial stimuli in Korean women. *Genes Brain Behav* 2008; 7(1): 899-905.
- Lee M, Clifton PG. Role of the serotonergic system in appetite and ingestion control. *Behav Neuroscience* 2020; 31: 469-487.
- Lesch KP. Serotonergic gene expression and depression: implications for developing novel antidepressants. *J Affect Disord* 2001; 62(1): 57-76.
- Lesch KP, Gutknecht L. Pharmacogenetics of the serotonin transporter. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 1062-1073.
- Lewejohanna L, Kloke V, Heiminga RS, Jansena F, Kaiser S, Schmitt A, Lesch KP. Social status and day-to-day behaviour of male serotonin transporter knockout mice. *Behav Brain Research* 2010; 211(1): 220–228.
- Li Q, Wichems CH, Ma L, Van de Kar LD, Garcia F, Murphy DL. Brain region-specific alterations of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors in serotonin transporter knockout mice. *J Neurochemistry* 2003; 84(6): 1256-1265.
- Liao DL, Hong CJ, Shih HL, Tsai SJ. Possible association between serotonin transporter promoter region polymorphism and extremely violent crime in Chinese males. *Neuropsychobiology* 2004; 50(4): 284-287.
- Lieben C. Serotonin and behaviour: animal studies applying the method of acute tryptophan depletion. Doctoral Thesis, 2004; 98.
- Lin Z, Madras B. Human genetics and pharmacology of neurotransmitter transporters. *Handb Exp Pharmacol* 2006; 175(1): 327–371.

- Macur J. Born to run? little ones get test for sports gene. <https://www.nytimes.com/2008/11/30/sports/30genetics.html>, 2020.
- Magnay JL, El-Shourbagy M, Fryer AA, O'Brien S, Ismail KM. Analysis of the serotonin transporter promoter rs25531 polymorphism in premenstrual dysphoric disorder. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(181): 1-5.
- Marcus-Newhall A, Pedersen WC, Carlson M, Miller N. Displaced aggression is alive and well: a meta-analytic review. *Pers Soc Psychol* 2000; 78(4): 670.
- Marin P, Bécamel C, Chaumont-Dubel S, Vandermoere F, Bockaert J, Claeysen S. Classification and signaling characteristics of 5-HT receptors: toward the concept of 5-HT receptosomes. *Hand Behav Neuroscience* 2020; 31; 91-120.
- Maron E, Tammiste A, Kallassalu K, Eller T, Vasar V, Nutt D, Metspalucde A. Serotonin transporter promoter region polymorphisms do not influence treatment response to escitalopram in patients with major depression. *Eu Neuropsychopharmacol* 2009; 19(6): 451-456.
- Marziniak M, Mossner R, Schmitt A, Lesch KP, Sommer C. A functional serotonin transporter gene polymorphism is associated with migraine with aura. *Neurology* 2005; 64: 157-159.
- McDermott R, Tingley D, Cowden J, Frazzetto G, Johnson DD. Monoamine oxidase A gene (MAOA) predicts behavioral aggression following. *PNAS* 2009; 106(7): 2118-2123.
- Mesut C, Murat E.. Evaluation of the soldier's physical fitness test results (strength endurance) in relation to ACE genotype. *International Journal of Sport Sciences and Health* 2018; 5(9): 123-135.
- Middeldorp C, Gues ED, Beem AL, Lakenberg N, Hottenga J, Slagboom PE, Boomsma DI. Family based association analyses between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and neuroticism, anxiety, and depression. *Behav Genetics* 2007; 37: 294-301.
- Mosienko V, Bert B, Beis D, Matthes S, Fink H, Bader M, Alenina N. Exaggerated aggression and decreased anxiety in mice deficient in brain serotonin. . *Transl Psychiatry* 2012; 2(5): 122.
- Munafò M, Brown S, Hariri A. Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and amygdala activation: A meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 852-857.
- Munafò MR, Clark TG, Roberts KH, Johnstone EC. Neuroticism medimediates the association of the serotonin transporter gene with lifetime major depression. *Neuropsychobiology* 2005; 53: 1-8.
- Murphy DL, Li Q, Engel S, Wichems C, Andrews A, Lesch KP, Uhl G. Genetic perspectives on the serotonin transporter. *Brain Res Bull* 2001; 56(5): 487-494.

- Murphy S, Norbury R, Godlewska BR, Cowen PJ, Mannie ZM, Harmer CJ, Munafo M. R. The effect of the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) on amygdala function: A meta-analysis. *Mol Psychiatr* 2013; 18: 512-520.
- Nakamura M, Ueno S, Sano A, Tanabe H. The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. *Mol Psychiatry* 2000; 5(1): 32-38.
- Nas, K. Futbolcuların saldırganlık düzeyleri ile öfke tarzlarının belirlenmesi. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Doktora Tezi, 2017; 32-34.
- Naumov V, Ahmetov I, Larin A, Generozov E, Kulemin N, Ospanova E, Govorun. V. Genome-wide association analysis identifies a locus on DMD (dystrophin) gene for power athlete status in Russians. *Eur J Med Genet* 2014; 22(S1): 502.
- Nixdorf I, Frank R, Beckmann J. An explorative study on major stressors and its connection to depression and chronic stress among German elite athletes. *Advances in Physical Education* 2015; 5(1): 255-262.
- Nixdorf I, Frank R, Hautzinger M, Beckmann J. Prevalence of depressive symptoms and correlating variables among German elite athletes. *J Clin Sport Psychol* 2013; 7(1): 313-326.
- Nobile M, Giorda R, Marino C, Carlet O, Pastore V, Vanzin L, Battaglia M. Socioeconomic status mediates the genetic contribution of the dopamine receptor D4 and serotonin transporter linked promoter region repeat polymorphisms to externalization in preadolescence. *Development and Psychopathology* 2007; 19(4): 1147-1160.
- Okutan SN. Katekol-o-metiltransferaz (comt) ve serotonin taşıyıcı genlerinin obsesif kompulsif bozukluk ile olan ilişkisi. İstanbul Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü, İstanbul, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2013;12-16.
- O'Nions EJ, Dolan RJ, Roiser JP. Serotonin transporter genotype modulates subgenual response to fearful faces using an incidental task. *J Cogn Neurosci* 2011; 23(11): 3681-3693.
- Oral O, Zusa A, Sevik M, Tırpan MS. Kinesiogenomics: The genomic era in kinesiology. *International Journal of Science Culture and Sport* 2015; 4(1): 584-594.
- Ormel J, Oldehinkel A, Nolen W, Vollebergh W. Psychosocial disability before, during, and after a major depressive episode. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61(1): 387-392.
- Özgüneş Ş. Sporcularda kas yaralanma sıklığının mlck geni ile ilişkisi. MANİSA Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Manisa, Doktora Tezi, 2019; 33.
- Pamukçu YA. Profesyonel ve amatör futbolcuların kişilik ve saldırganlık düzeylerinin incelenmesi (Trabzon-Rize ili örneği). Dumlupınar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kütahya, Yüksek Lisans Tezi 2015: 121-123.

- Parsey R, Hastings R, Oquendo MA, Hu X, Goldman D, Huang Y, Mann JJ. Effect of a triallelic functional polymorphism of the serotonin-transporter-linked promoter region on expression of serotonin transporter in the human brain. *Am J Psychiatry* 2006; 163(1): 48–51.
- Pascale E, Ferraguti G, Codazzo C, Passarelli F, Mancinelli R, Bonvicini C, Ceccanti M. Alcohol dependence and serotonin transporter functional polymorphisms 5-HTTLPR and rs25531 in an Italian population. *Alcohol and Alcoholism* 2015; 50(3): 259–265.
- Patel D, Omar H, Terry M. Sport-related performance anxiety in young female athletes. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* 2010; 23: 325-335.
- Perrin AJ, Lee, H. The undertheorized environment: sociological theory and the ontology of behavioral genetics. *Soc Perspectives* 2007; 50(2): 303-322.
- Pérusse L. Role of genetics factors in sport performance: evidence from family studies. *Gen Mol Aspects of Sport Per* 2011; 28(1): 90-94.
- Petito A, Altamur, M, Iuso S, Padalino FA, Sessa F, D'Andrea G, Bellomo A. The relationship between personality traits, the 5ht polymorphisms, and the occurrence of anxiety and depressive symptoms in elite athletes. *Plos One* 2016; 11(6): 1-13.
- Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, Kolachana BS, Weinberger DR. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci* 2005; 8: 828–834.
- Prabhakaran NK. Neurotransmitters and short-term effects of nutrition on behavior. *Food and Human Responses* 2020; 1: 45-63.
- Prakash N, Stark CJ, Keisler MN, Luo L, Der-Avakian A, Dulcis D. Serotonergic plasticity in the dorsal raphe nucleus characterizes susceptibility and resilience to anhedonia. *J Neurosci* 2020; 40(3): 569-584.
- Proctor S, Boan-Lenzo C. Prevalence of depressive symptoms in male intercollegiate student-athletes and nonathletes. *J Clin Sport Psychol* 2010; 4(1): 204–220.
- Puthuchery Z, Skipworth JR, Rawal J, Loosemore M, Someren KV, Montgomery HE. Genetic influences in sport and physical performance. *Sports Med* 2011; 41(10): 845-859.
- Rahikainen AL, Majaharju S, Haukka J, Palo JU, Sajantila A. Serotonergic 5HTTLPR/rs25531 s-allele homozygosity associates with violent suicides in male citalopram users . *Am J Med Genet* 2017; 174(B): 691–700.
- Rankinen T, Bray M, Hagberg J, Pérusse L, Roth S, Wolfarth B, Bouchard C. The human gene map for performance and health-relatedness phenotypes: the 2005 update. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 38(1): 1863–1888.

- Sanhueza J, Zambrano A, Bahamondes-Avila C, Salazar L. Association of anxiety-related polymorphisms with sports performance in Chilean long distance triathletes: a pilot study. *J Sports Sci Med* 2016; 5: 554-561.
- Saunders C, Milander L, Hew-Butler T, Xenophontos S, Cariolou M, Anastassiades L, Collins M. Dipsogenic genes associated with weight changes during Ironman triathlons. *Human Mol Gen* 2006; 15(1): 2980–2987.
- Scheucha K, Lautenschlager M, Grohmann M, Stahlberg S, Kirchheiner J, Zille P, Priller J. Characterization of a functional promoter polymorphism of the human tryptophan hydroxylase 2 gene in serotonergic raphe neurons. *Biol Psychiatry* 2007; 62(11): 1288-1294.
- Schissel A. The Serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) and potential interactions with adverse life events leading to major depressive disorder: an approach addressing inconsistencies in the literature. The Faculty Of University Of Minnesota, Minnesota, The Degree Of Doctor Of Philosophy, 2015; 44-78.
- Schneider I, Kugel H, Redlich R, Grotegerd D, Bürger C, Bürkner PC, Schettler C. Association of serotonin transporter gene aluB methylation with major depression, amygdala responsiveness, 5-HTTLPR/rs25531 polymorphism, and stress. *Neuropsychopharmacology* 2018; 43(1): 1308–1316.
- Scotton WJ, Hill LJ, Williams AC, Barnes NM. Serotonin Syndrome: pathophysiology, clinical features, management, and potential future directions. *Int J Tryptophan* 2019; 1: 21-14.
- Seabrook J, Avison W. Genotype-environment interaction and sociology: contributions and complexities. *Soc Sci Med* 2010; 70(9): 1277-1284.
- Serretti A, Calati R, Mandelli L, Ronchi DD. Serotonin transporter gene variants and behavior: A comprehensive review. *Current Drug Targets* 2006; 7: 1659-1669.
- Serretti A, Kato M, De Ronchi D, Kinoshita T. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. *Mol Psychiatr* 2007; 12(3): 247-257.
- Shah U, Pincas H, Sealfon S, González-Maeso J. Structure and function of serotonin GPCR heteromers. *Hand Behav Neurosci* 2020; 31: 217-238.
- Shanahan MJ, Hofer, SM. Social Context in gene-environment interactions: retrospect and prospect. *J Gerontol* 2005; 60(1): 65.
- Soiza-Reilly M, Patricia G. From B1 to B9: a guide through hindbrain serotonin neurons with additional views from multidimensional characterization. *Hand Behav Neurosci* 2020; 31, 23-40.
- Souza U, Craig I. Genetic Organization of the serotonergic system. *Hand Behav Neurosci* 2010; 21: 23-50.

- Stuart GL, McGeary J, Shorey RC, Knopik V, Beaucage K, Templee JR. Genetic associations with intimate partner violence in a sample of hazardous drinking men in batterer intervention programs. *Violence Against Women* 2014; 20(4): 385–400.
- Surtees P, Wainwright NW, Willis-Owen SA, Luben R, Day NE, Flint J.. Social adversity, the serotonin transporter (5-HTTLPR) polymorphism and major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 59(3): 224-229.
- Sysoeva O, Kulikova M, Maliuchenko N, Tonevitskiĭ A, Ivanitskiĭ A. Genetic and social factors in developing of aggression. *Fiziol Cheloveka* 2010; 36(1): 48-55.
- Şahin M, Koruç Z. Spor ve Egzersiz Psikolojisinin Temelleri (Principles of Sport and Exercise Psychology). Ankara, Nobel Akademik Yayıncılık, 2015; 67.
- Şener EF, Korkmaz K, Öztop DB, Zararsız G, Özkul Y. Otistik spektrum bozukluklarında SLC6A4 geni ekspresyonunun araştırılması. *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2015; 6(2): 165-169.
- Trummer O, Köppel H, Wascher TC, Grünbacher G, Gutjahr M, Stanger O, Ramschak-Schwarzer S, Boehm BO, Winkelmann BR, März W, Renner W. The serotonin transporter gene polymorphism is not associated with smoking behavior. *Pharmacogenomics* 2006; J(6); 397–400. <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500389>
- Trushkin ET, Davydov Y, Knicker A, Struder H, Tonevitsky A. Association of slc6a4 gene 5-httlpr polymorphism with parameters of simple and complex reaction times and critical flicker frequency threshold in athletes during exhaustive exercise. *Bul Exp Bio and Med* 2011; 150(4): 471-474.
- Tural Ş. Tural E. Kara N. Ağaoğlu SA. Sporda gen dopingi. *Selçuk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Bilim Dergisi* 2011;; 13(3): 253-260.
- Ulucan K, Yalçın S, Akbaş B, Uyumaz F, Konuk M. Genç türk basketbol oyuncularında slc6a4 promotor polimorfizminin analizi. *The Journal Of Neurobehavioral Sciences* 2014; 1(2): 37-40.
- Verhoeven F, Booij L, Kruijt AW, Cerit H, Antypa N, Does W. The effects of MAOA genotype, childhood trauma, and sex on trait and state-dependent aggression. *Brain and Behav* 2013; 3(1): 42.
- Vertes RP, Linley SB. Serotonergic regulation of hippocampal rhythmical activity. *Hand Behav Neurosci* 2020; 31: 337-360.
- Vinberg M, Mellerup E, Andersen P K, Bennike B, Kessing LV. Variations in 5-HTTLPR: Relation to familiar risk of affective disorder, life events, and neuroticism and cortisol. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34: 86-91.
- Volavka J. *Neurobiology of Violence*. Washington DC, American Psychiatric Pub, 2008; 45-46.

- Wendland J, Martin B, Kruse M, Lesch K, Murphy D. Simultaneous genotyping of four functional loci of human SLC6A4, with a reappraisal of 5-HTTLPR and rs25531. *Mol Psychiatr* 2006; 11(1): 224–226.
- Wendland JR, Moya PR, Kruse MR, Ren-Patterson RF, Jensen CL, Timpano KR, Murphy DL. A novel, putative gain-of-function haplotype at SLC6A4 associates with obsessive-compulsive disorder. *Hum Mol Genet* 2008; 17(5): 717-723.
- Whyte A, Jessen T, Varney S, Carneiro A. Serotonin transporter and integrin beta 3 genes interact to modulate serotonin uptake in mouse brain. *Neurochemistry International* 2014; 73(1): 122-126.
- Williams J, Harris D. Relaxation and energizing techniques for regulation of arousal. *Applied sport psychology: Personal growth to peak performance*. 5th ed, California, Mountain View Mayfield Publishing, 2006; 56-57.
- Williams LM, Gatt JM, Kuan SA, Dobson-Stone C, Palmer DM, Paul RH, Gordon E. A Polymorphism of the MAOA gene is associated with emotional brain markers and personality traits on an antisocial index. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34(1): 1797–1809.
- Williamson L. Two Premier League clubs sign up with top genetics company to learn DNA profiles of players. <https://www.dailymail.co.uk/sport/football/article-2582714/Two-Premier-League-clubs-sign-genetics-company-learn-DNA-profiles-players.html>; 2020.
- Willis-Owen SA, Turri MG, Munafò MR, Surtees PG, Wainwright NW, Brixey RD, Flint J. The serotonin transporter length polymorphism, neuroticism, and depression: a comprehensive assessment of association. *Biol Psychiatry* 2005; 58(1): 451-456.
- Yang J, Lee MS, Lee SH, Lee BC, Kim SH, Joe SH Association between tryptophan hydroxylase 2 polymorphism and anger-related personality traits among young Korean women. *Neuropsychobiology* 2010; 62(1): 158-163.
- Yiğit S. Profesyonel voleybolcularda slc6a4 promoter bölgesi s/l gen polimorfizminin belirlenmesi. Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Yüksek Lisans Tezi, 2019; 17.
- Yoon H, Lee HJ, Kim L, Lee MS, Ham BJ. Impact of tryptophan hydroxylase 2 G-703T polymorphism on anger-related personality traits and orbitofrontal cortex. *Behav Brain Res* 2012; 231(1): 105-110.
- Yurdakul H. Majör depresif bozuklukta SLC6A4 geni 5-HTTLPR polimorfizmi ile çocukluk çağı örselenmeleri ve ebeveynlik algısı ilişkisi. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2015; 36.
- Zhang-James Y, Faraone SV. Genetic architecture for human aggression: a study of gene-phenotype relationship in OMIM. *Am J Med Genet* 2016; 171(1): 641–649.

EKLER



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/195-313

01.04.2019

Sayın Doç.Dr.Murat ELİÖZ

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz **Takım ve bireysel sporcularda SLC6A4 geni 5-HTTLPR polimorfizmi ile saldırganlık düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi** başlıklı OMÜ KAİK 2019/197 Karar nolu Anket çalışması+ Genetik çalışma nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları, Klinik Araştırmalar Etik kurulu yönergesine göre 28.02.2019 tarihli Etik Kurulumuzda incelenmiş etik açıdan uygun bulunmuştur. Ancak araştırma bütçesinin maddi desteği henüz sağlanamadığından projeye bütçe desteği sağlanıp, tarafımıza bildirilmesinden sonra başlanmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof.Dr.Ramiz ÇOLAK
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

KİŞİSEL BİLGİ FORMU

Takım ve bireysel sporcularda SLC6A4 geni 5-HTTLPR polimorfizmi (rs25531 ile kombine) ile saldırganlık düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi isimli bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Serotonin saldırgan davranışla en fazla ilişkilendirilen kimyasal maddedir. Beyinde serotoninin yapımını kontrol eden genin iyi işlev görmemesine neden olan genlerin bulunması, bir şekilde saldırgan davranışların ortaya çıkmasını sağlayabiliyor. DNA polimorfizmi denen genetik etken agresif davranışlarla yakın ilişkili bulunmuştur. En iyi bilinen DNA, 5-HTTLPR polimorfizmi SLC6A4 genidir ve serotonin sentezinde hız sınırlayıcı enzimdir. SLC6A4 genin serotoninin geri alımında önemli bir etkiye sahiptir. Araştırmamızda saldırgan davranışları etkilediği düşünülen SLC6A4 geninin yanı sıra sporcuların saldırganlık düzeyini belirlemek amacıyla saldırganlık envanteri kullanılarak SLC6A4 geni ile arasındaki ilişkiye bakılacaktır. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Bu çalışma bir doktora tez konusudur ve kesinlikle bu amaç dışında kullanılmayacaktır. Katkılarınız için teşekkür eder, saygıları sunarım.

- Yaşınız.....
- Eğitim durumunuz a) Lise b) Lisans
- Aylık toplam geliriniz ne kadar? a) 2000TL ve altı b) 2001 TL ve üzeri
- Branşınız: Kaç yıldır yapıyorsunuz?:.....Milli sporcu musunuz?: Evet () Hayır ()
- Sigara kullanıyor musunuz? Evet () Hayır () Nadiren
- Alkol kullanıyor musunuz? Evet () Hayır () Nadiren
- Antrenman Sıklığınız/Süresi: Haftadakez Süre:.....saat /dakika
- Düzenli kullandığınız ilaç var mı? Evet () Hayır () Evet ise adı.....
- Sporif ceza aldınız mı? Evet () Hayır () Evet ise süresi.....
- Şu anda herhangi bir ruhsal hastalığınız var mı? Evet () Hayır () Evet ise adı.....

SALDIRGANLIK ENVANTERİ

Envanterde kullanılan materyal, soru formu ve yanıt kâğıdıdır. Sorular "bana hiç uymuyor=-3", "bana biraz uymuyor=-2", "bana uymuyor=-1", "kararsızım=0", "bana uymuyor=+1", "bana biraz uymuyor=+2", "bana çok uymuyor=+3", arasında yanıtlamayı içeren 7'li likert tipidir.

+3 Bana çok uymuyor, +2 Bana biraz uymuyor, +1 Bana uymuyor, 0 Kararsızım -1 Bana uymuyor, -2 Bana biraz uymuyor, -3 Bana hiç uymuyor

		+3	+2	+1	0	-1	-2	-3
1	Haklı olan kişi, karşısındakine doğal olarak herkesin içinde sert ve kırıncı davranabilir.							
2	Beni öfkeliendiren kişiye genellikle öfkelenirim.							
3	Haksızlık karşısında kişinin hakkını araması kendi bilek ve dil gücüne kalmıştır.							
4	Rahatsızlığımı içinde tutmaktansa bu duygumu beni rahatsız eden kişiye açabilirim, örneğin; dumanından rahatsız oluyorsam, yanından sigara içene rahatsız olduğumu söylerim.							
5	Başarısızlık karşısında kolay kolay ümitsizliğe kapılırım.							
6	Satın aldığım, fakat sonradan içime sinmeyen bir malı değiştirmeye götürebilirim.							
7	Bir kişi beni küçük düşürmezse içimden onunla alay eder ve ona küfür ederim.							
8	Bir şeyi çok istiyorsam, istediğimi açıkça belirtmem imada bulurum.							
9	Bana haksızlık ettiğine inandığım kişilerin başına kötü işler geldiğini, mahvolduğunu hayal ederek avunurum.							
10	Eğer bir düşüncenin doğruluğuna inanıyorsam, bu düşüncüyü savunan tek kişi ben olsam bile yine de fikrimi savunurum.							
11	Yeni tanıştığım kişilerle rahatça konuşabilirim.							
12	Karşımdakilere gerek olumlu gerek olumsuz duygularımı rahatça açabilirim.							
13	Eğer bir insan beni çok sinirlendirmişse üzerine yürüyebilirim.							
14	Sinirlendiğimde bazen öyle kendimden geçerim ki ağzımdan çıkan sözlerin farkında olmam.							
15	Bu dünyada yaşayabilmeleri için insanların acumasız olmaları gerekiyor.							
16	Bir dükkân, bir butik veya markette, satıcının benimle ilgilenmediğine inanırsam, onun sonradan çok fazla vaktini alarak intikamımı alırım.							
17	Bana emretmeye hakkı olmadığına inandığım bir kişinin buyruğuna ses çıkartmazsam da, ye verdiği işi yapmam ya da yapsam da bir şeye benzemez.							
18	Bir kişi beni kursa fakat sonra özür dilesse, beni ne kadar kurmuş olduğumu en az birkaç kez üstü kapalı da olsa hatırlatmadan rahat edemem.							
19	Bir kimse görevini yapmadığında her kim olursa olsun bunu kendisine söylerim.							
20	Çok saygı duyduğum bir kişi benimkinin tersi bir düşüncüyü savunuyor diye kendi düşüncemi savunmaktan vazgeçmem.							
21	Topluluk karşısında konuşmaktan çekinmem.							
22	Benimkinin tersi olan görüş ve düşünceleri alt etmek bana keyif verir.							
23	Sinirlenirsem, tanımadığım kişilerle ağız dalaşına hatta tokatlaşmaya veya yumruk kavgasına girişebilirim.							
24	Kişinin hakkını yedirmemek amacıyla başkalarının hakkını yemesini ters bir davranış değildir.							
25	Çevremdekiler istediklerini yapana dek, imalar, iğnelerle onları tedirgin ederim.							
26	İstemediğim bir şey yapmam istendiğinde ya o işi geciktirim ya da baştan savma yaparım.							
27	Bir arkadaşım bir isteğini yapmamakta direnirse ona, vaktiyle onun için yapmış olduğum iyilikleri hatırlatırım.							
28	Bir kimseden bir istekte bulunacaksam, araya bir aracı koymaktansa gider, yüz yüze görüşürüm.							
29	Birisi bende bir hata bulursa, ben de onun hatalarını bulur ve ortaya dökerim.							
30	İstemediğim bir yer ve toplantıya gitme vakti gelince hastalanıveririm.							

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Levent CEYLAN

Doğum Yeri: Bafra

Doğum Tarihi: 08.03.1985

Medeni Hali: Evli

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu: Doktora- Ondokuz Mayıs Üniversitesi -2020

Çalıştığı Kurum: 2018-.... Sivas Cumhuriyet Üniversitesi-Spor Bilimleri Fakültesi

E-posta: leventceylan@cumhuriyet.edu.tr