T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

GECE VE GÜNDÜZ YAPTIRILAN TÜKENME EGZERSİZLERİNİN SERUM MELATONİN DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Bilal DEMİRHAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Mehmet KILIÇ

KONYA-2011

ÖNSÖZ

Uyku-uyanıklık periyodunu düzenleyerek canlıların biyolojik saatinin kurulmasını sağlayan melatonin hormonu, vücudun pek çok fizyolojik fonksiyonunda rol oynadığının ve anti-oksidan özellikleri olduğunun anlaşılmasıyla giderek artan bir ilgi kazanmıştır. Gittikçe artan deliller egzersizin melatonin sekresyonu üzerinde hem akut hem de uzun süreli etkilere sahip olabileceğini göstermektedir. Buna karşın gece ve gündüz yapılan fiziksel aktivitenin melatonin düzeylerini nasıl etkilediğine dair araştırmalar son derce sınırlıdır. Ayrıca bu konuda sunulan raporların sonuçları arasında da bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı da tükenmeye kadar yaptırılan gece ve gündüz egzersizlerinin serum melatonin düzeylerini nasıl etkilediğinin araştırılmasıdır.

Gece ve Gündüz Yaptırılan Tükenme Egzersizlerinin Serum Melatonin Düzeylerine Etkisi konulu çalışmamın tasarlanmasında ve uygulama aşamasında benden yardımlarını esirgemeyen Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Abdülkerim Kasım BALTACI' ya, Selçuk Üniversitesi Antrenörlük Eğitimi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Süleyman PATLAR' a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI i

ÖNSÖZ ii

İÇİNDEKİLER iii

SİMGELER ve KISALTMALAR v

1. GİRİŞ 1

1.1. Melatoninin Genel Özellikleri 1

1. 2. Pineal Bez ve Pinealositler 1

1.3. Melatonin Sentezi 4

1. 4. Melatonin ve Sirkadyan Ritm 7

1. 5. Melatoninin Sentezlendiği Diğer Hücreler ve Yıkımı 8

1.6. Melatonin ve Kardiyovasküler Sistem 9

1.7. Melatonin ve Egzersiz 13

2. GEREÇ ve YÖNTEM 19

2.1. Gereç 19

2.2. Yöntem 19

2.2.1. Deneklerden Kan Örneklerinin Alınması 19

2.2.2. Serum Melatonin Tayini 19

2.2.3. Akut tükenme egzersizi (Bruce protokolü) 20

2.2.4. İstatistiksel Değerlendirmeler 21

3. BULGULAR 22

3.1. Gündüz Tükenmeye Kadar Yaptırılan Egzersizde Serum Melatonin Düzeyleri 22

3.2. Gece Tükenmeye Kadar Yaptırılan Egzersizde Serum Melatonin Düzeyleri .. 22

3.3. Deneklerin Gündüz ve Gece Tükenmeye Kadar Yaptırılan Egzersizde Serum Melatonin Düzeyleri 22

4.TARTIŞMA 24

5. SONUÇ ve ÖNERİLER 28

6. ÖZET 29
7. SUMMARY 30
8. KAYNAKLAR 31
9. EKLER 35
10. ÖZGEÇMİŞ 36

SİMGELER ve KISALTMALAR

5-HT	: 5-hidroksitriptamine
AANAT	: Arilalkilamin N-asetiltransferaz
NAS	: N-asetilserotonine
HIOMT	: Hidroksiindol-O-metiltransferaz
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
APUD	:Amine precursor uptake and decarboxilation
MPTP	: Mitokondrial permeabilite geçiş porunu
NAT	: N-asetiltransfraz
GSH	: Glutatyon
GSSG	: Okside glutatyon
AVP	: Arjinin vazopressin
NF-kappaB	: Nukleer faktör kappa B
HRP	: Horseradish Peroxidase

1. GİRİŞ

1.1. Melatoninin Genel Özellikleri

Melatonin, 1958'de Yale Üniversitesi'nde dermatolog olan Prof. Dr. Aaron Bunsen Lerner tarafından bulunmuş ve bir cilt pigmenti olan melanin üzerindeki ağartıcı etkisine atfen bu isimle isimlendirilmiştir (Lerner ve ark 1959).

Uyku-uyanıklık periyodunu düzenleyerek canlıların biyolojik saatinin kurulmasını sağlayan melatonin hormonu, vücudun pek çok fizyolojik fonksiyonunda rol oynadığının ve anti-oksidan özellikleri olduğunun anlaşılmasıyla giderek artan bir ilgi kazanmıştır (Jone 2001).

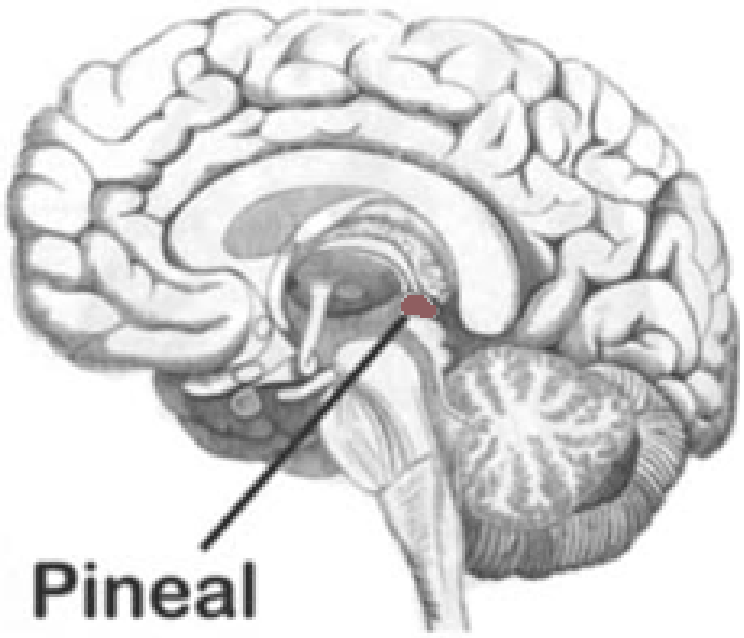
Melatoninin kimyasal isimlendirmesi N-Acetyl-5-Methoxytryptamine'dir. Melatoninin temel sentez yeri olan pineal bezin keşfi ise daha eskilere dayanmaktadır. M.Ö. 300 yılında Herophilus tarafından varlığı keşfedilen pineal bez, 1600'lü yıllarda Descartes tarafından "ruhun merkezi" olarak adlandırılmıştır (Brainard 2001).

Melatonin, serotoninin metilasyonu ile sentezlenen bir memeli hormonu olup temel olarak pineal bezde sentezlenmekle beraber retina, kemik iliği ve lenfositlerde de üretilmektedir. Pineal bez ve retina melatonini ışık yokluğunda sentezlerken diğer dokulardaki melatonin sentezini ışık baskılamaz. Yeşil ışık melatonin üretimini baskılamada en etkili olandır (Brainard 2001, Baltacı ve ark 2003). Melatonin sentezi çevresel ışık şiddetine bağlıdır ancak gece uyanık kalmak melatonin ritmini ortadan kaldırmaz. Melatonin gece uyku olmaksızın da sentezlenir. Yani melatonin doğrudan uykuya yol açmaz, ama uyku zamanının belirlenmesinde önemlidir. Melatonin sentezlenmesi kış ve yaz aylarında daha fazla, bahar aylarında daha azdır. Pineal bezde melatonin sentezi, karanlıkla uyarılan beta adrenerjik postganglionik sempatik sinir sistemi lifleriyle uyarılır (Stokan ve ark 1991, Baltacı ve ark 2004).

1. 2. Pineal Bez ve Pinealositler

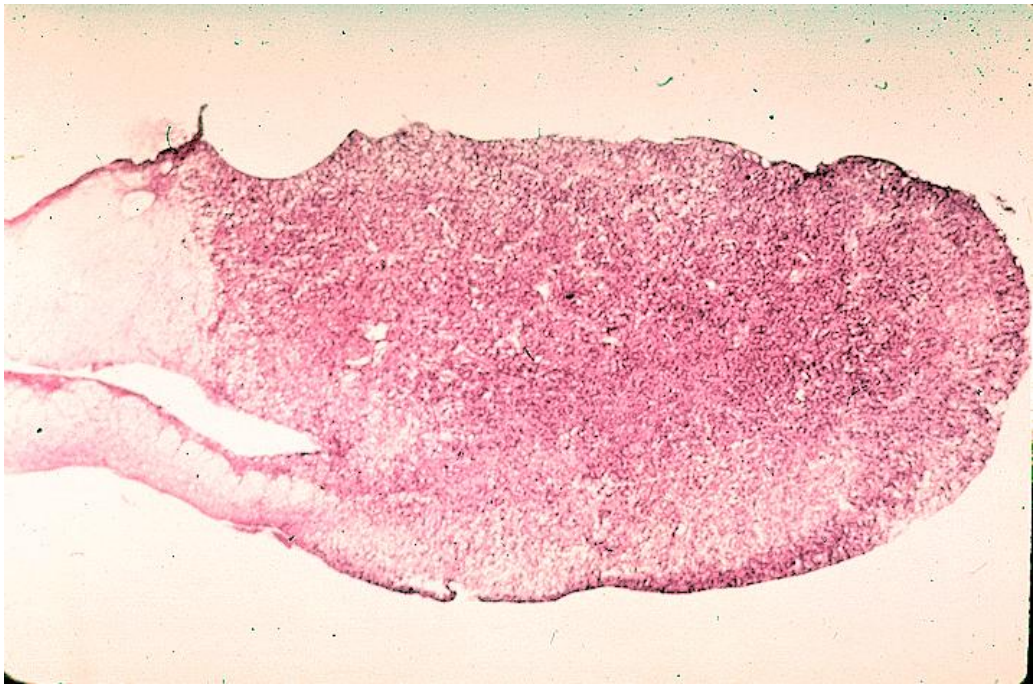
Melatonin sentezinin merkezi olan pineal bez beyindeki önemli fonksiyonları nedeniyle Descartes tarafından "ruhun tahtı" olarak tanımlamış olup üçüncü göz olarak da isimlendirilmiştir. Pinealositler ve nöroglialardan oluşan pineal bezin lokalizasyonu beyin orta hattında olup üçüncü ventrikülün arkasında yer almaktadır.

Pinealositler norepinefrin, dopamin, histamin, serotonin ve melatonin gibi biyolojik aminleri ve LHRH, TRH, somatostatin, arginin, vasopressin, LHRH ve TRH gibi peptitleri sentezler (Macchi ve Bruce 2004). Pineal bez damarsal yapıdan oldukça zengin olup perfüzyon hızı dakikada 4ml/g'dır. Bezin uyarımında sempatik sistem baskındır ve superior sempatik gangliondan kaynaklanan sinir lifleri internal karotid sinir ile beze ulaşır (Brzezinski 1997).



Şekil 1. Pineal bezin beyindeki yerleşimi

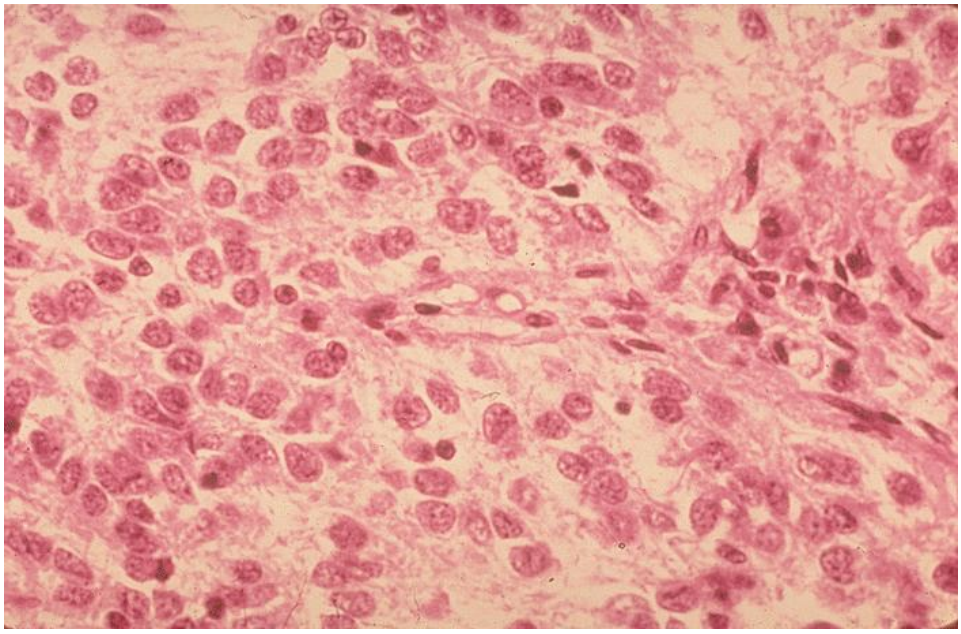
Pineal bez, dış çevrenin ışık ve karanlık olmasına göre üremenin yanısıra vücuttaki birçok sistemin fonksiyonundaki değişiklikleri düzenler ve hipotalamusta bulunan suprakiyazmatik nukleus ile birlikte biyolojik bir saat gibi görev yapar (Reppert ve ark 1979). Pineal bez, sirkadiyan bir ritme sahip olup, karanlıkta salgıladığı melatonin hormonu vasıtasıyla vücudun diğer kısımlarına zaman sinyalleri gönderir. Böylece, günün ve yılın farklı zamanlarına bağlı fizyolojik siklusların düzenlenmesinde görev alır. Gün uzunluğundaki mevsimsel değişikliklerin yorumlanmasında ve özellikle üreme fonksiyonlarının mevsimsel kontrolünde önemli bir role sahiptir (Binkley ve ark 1988).



Şekil 2. Pineal Bez Kesiti

Pinealositler pineal bezdeki parankimal hücrelerin yaklaşık %90'ını teşkil etmektedir (Calvo ve Boya 1984). Bu hücreler poligonal biçimli olup uzun dallanmalar gösterirler ve bu dallanmaların uç kısımları genişleyerek kan damarlarına yakın olarak sonlanmaktadır. Çekirdekleri belirgin olup Haematoxilen-Eosin ile boyanmış kesitlerde açık renkli epiteloid hücre kordonları veya kümeleri şeklinde görülürler (Fawcett ve Saunder 1986). Stoplazmaları yoğun cisimcikler, membranla çevrili granüller, serbest poliribozomlar, lizozomlar ve lipid damlacıkları içerir. İyi gelişmiş bir golgi kompleksine sahiptirler ve sitoplazmalarında bol miktarda endoplazmik retikulum ve çok sayıda mikrotubuluslar bulunur. Bol miktarda mitokondrileri mevcut olup bu mitokondriler sıklıkla çekirdek etrafında yer almaktadır. Sitoplazmada glikojen granülleri de bulunmaktadır. Sitoplazmik uzantıları mikrotubuluslardan zengin olup bu uzantıların genişlemiş uç kısımlarında bol miktarda yoğun veziküller yer alır. Bu veziküllerde monoamin ya da peptid hormonlarını bağlayan spesifik taşıyıcı proteinler bulunur. Bu veziküllerin içerikleri kapillerlere ya da serebrospinal sıvıya boşaltılır. Pinealositler birbirlerine genellikle neksuslar, desmozomlar ve ara bağlantı komleksleriyle bağlanırlar. Pinealositler

nöroendokrin fonksiyonuna sahip hücreler olup bu hücrelerden melatonin, serotonin ve bazı pineal peptidler salgılanmaktadır (Leeson ve ark 1985).



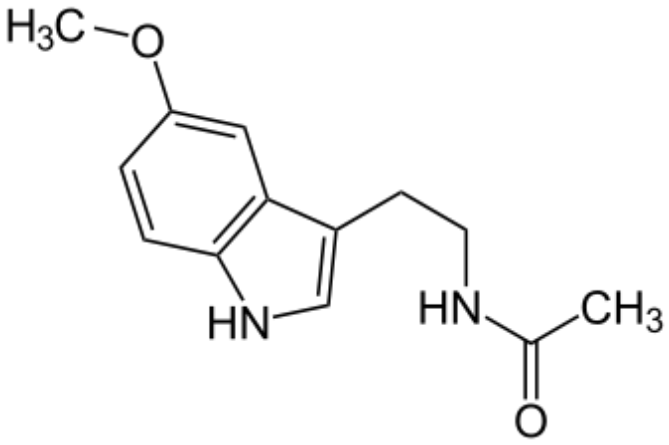
Şekil 3. Pineaolositler

1.3. Melatonin Sentezi

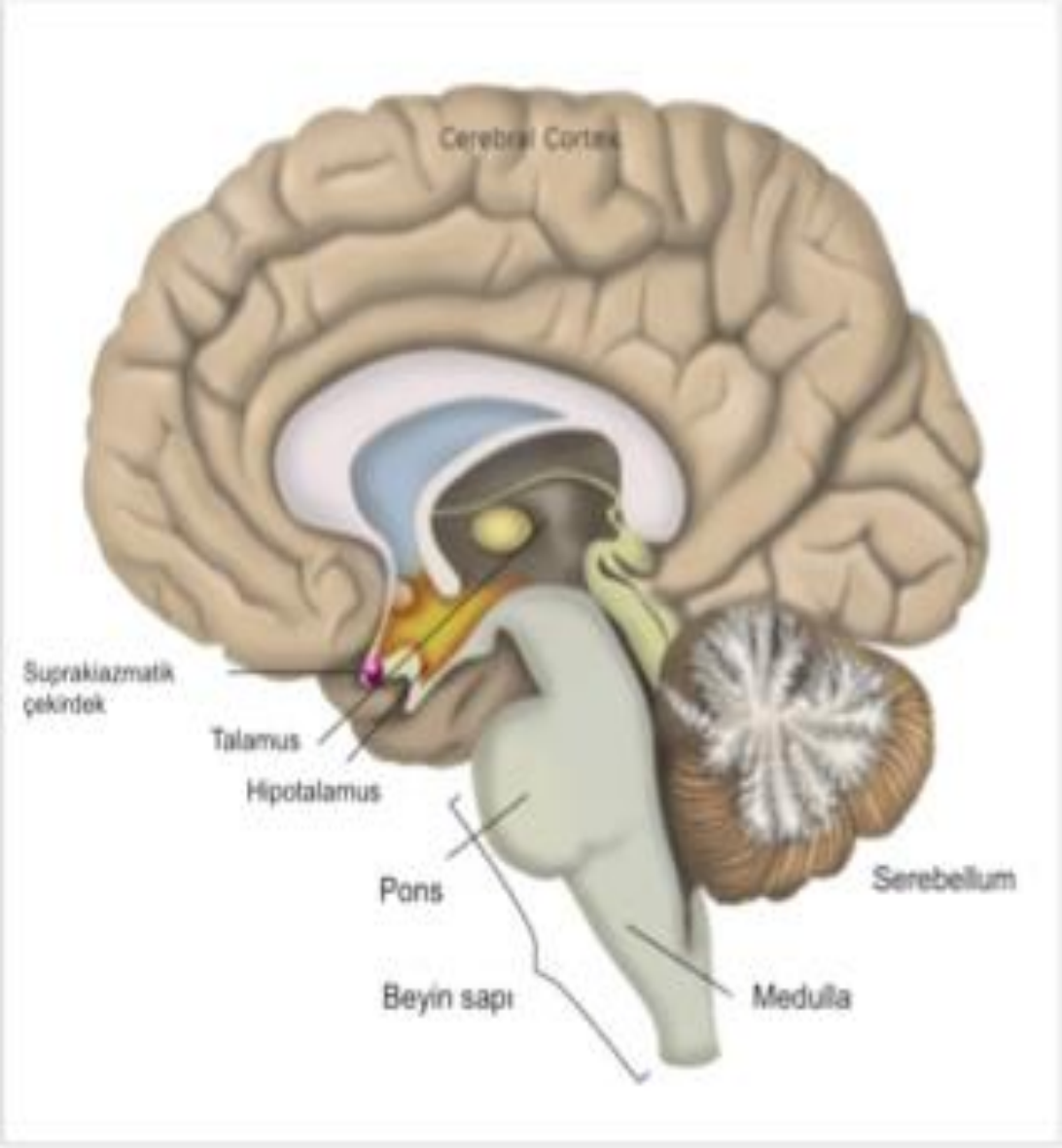
Pineal bez, elektriksel uyarıları hormonal uyarılara çeviren nöroendokrin bir fonksiyona sahiptir ve pineal bezden peptidler ve indolaminler olarak bilinen temel olarak iki grup endojen madde salgılanmaktadır. İndolaminlerden en önemlisi 232 molekül ağırlıklı N-asetil-5-metoksitriptamin'dir ve melatonin olarak isimlendirilir. (Ebels ve Balemans 1986). Pinealositlerde sentezlenen bir indolamin olan melatonin triptofandan sentezlenir. Triptofan, triptofan 5-hidroksilaz enzimi tarafından 5-hidroksi-triptofana, bu ise aromatik amino asit dekarboksilaz (dopa dekarboksilaz) aracılığıyla 5-hidroksitriptamine (5-HT) (serotonin) dönüştürülür. Serotonin, arilalkilamin N-asetiltransferaz (AANAT) ile N-asetilserotonine (NAS) ve son olarak N-asetilserotonin hidroksiindol-O-metiltransferaz (HIOMT) enzimi tarafından melatonine (5-metoksi-N-asetiltriptamin) dönüştürülür (Galzin ve ark 1988, Şekil 5).

Pineal bezde melatonin yapılması ve salıverilmesi karanlık ile uyarılır ve tersine ortamda ışık olduğunda baskılanır. Işığın azalması sonucunda fotoreseptörler hipotalamustaki suprakiyazmatik çekirdeği uyarır. Suprakiyazmatik çekirdek

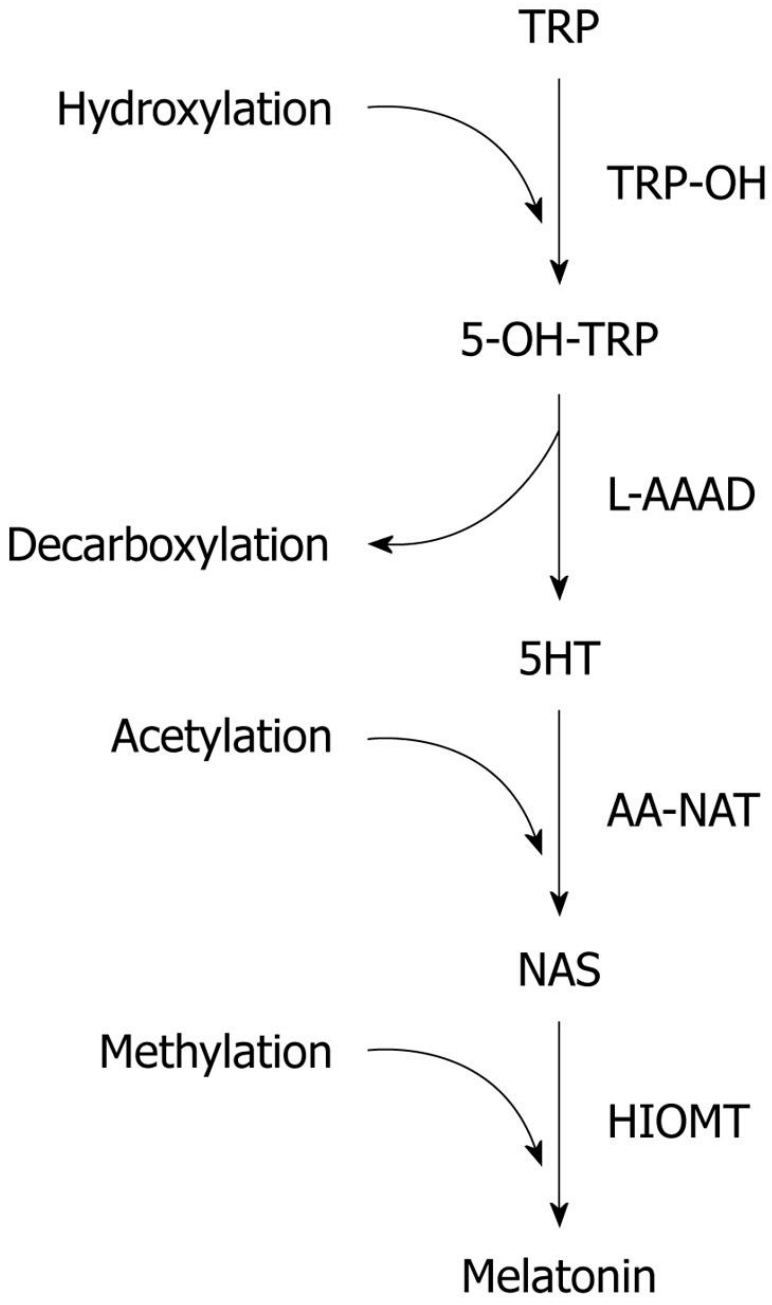
biyolojik sirkadiyen saat olarak tanımlanabilir. Uyarılar vücudun sirkadyan saati olarak bilinen suprakiyzmatik çekirdekten spinal kordun intermediolateral kolonuna gelir. İntermediolateral kolondan sonra superior servikal gangliona ulaşan uyarılar daha sonra postganglionik sinirlerle pineal beze iletilir. Pineal bez, bir diğer adıyla epifiz içindeki postganglionik sinir uçlarından salınan norepinefrin ile pinealosit membranındaki adrenerjik reseptörler uyarılarak hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) yapımı artar. Artan cAMP arilalkilamin N-asetiltransferaz aktivitesini artırmak suretiyle melatonin sentezini artırır. Melatonin sentezinde kilit rol oynayan AANAT ve HIOMT enzim aktiviteleri gece daha yüksektir (Damiola ve ark 2000).



Şekil 4. Melatoninin kimyasal yapısı



Şekil 5. Suprakiazmatik çekirdeğin beyindeki yerleşimi

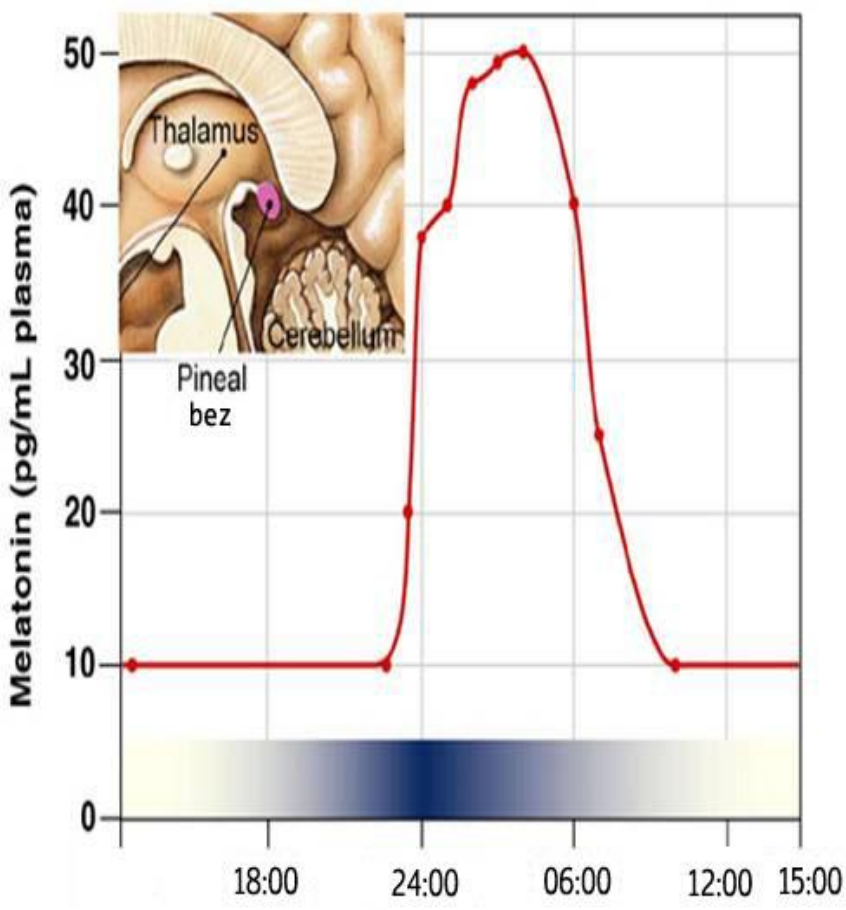


Şekil 6. Triptofandan melatonin sentezi

1. 4. Melatonin ve Sirkadyan Ritm

İnsanlardaki sirkadyan ritmle ilişkili olarak melatonin düzeyindeki artış güneş ışıklarının yerini karanlığa bırakmasıyla, yani saat 20.00 civarında başlar, gece 01.00 ile 05.00 arasında en yüksek düzeyine ulaşır. Gecenin ilerleyen saatlerinde ise melatonin düzeyi giderek azalır. Gündüz yaklaşık 10 pg/ml olan en yüksek değer gece bunun 6 katına kadar çıkar. Bu düzeyler kişiden kişiye değişebilir. Gece

saatlerinde en yüksek melatonin düzeyi 30 ile 200 pg/ml arasında değişebilmektedir. Ayrıca serum melatonin düzeyi yaşa göre de değişim göstermektedir. Yeni doğanda kan melatonin düzeyi düşüktür. Yaşamın üçüncü ayından sonra melatonin düzeyi ritmik özelliğini kazanır. En yüksek melatonin düzeyi yaşamın üç ile beşinci yılları arasında saptanır. İleri yaşla beraber gece melatonin salınım amplitüdü azalır. Cinsiyetin melatonin salınımı üzerine etkisi gösterilmemiştir (Fourtillan ve ark 2001).



Şekil 7. Pineal bez ve melatoninin saatlere göre plazma düzeylerindeki değişim grafiği

1. 5. Melatoninin Sentezlendiği Diğer Hücreler ve Yıkımı

Yakın zamana kadar melatoninin sadece pineal bezden sentezlendiğine inanılmaktaydı ancak artık bilinmektedir ki melatonin vücudun farklı bölgelerinden de sentezlenmektedir. Nitekim pineal bezin çıkarılması ile dolaşımdaki melatonin düzeyleri azalmakta ancak tamamen yok olmamaktadır (Bediz ve ark 2003). Melatonin pineal bez dışında da sentezlenen bir hormon olup difüz nöroendokrin

sistem içinde kabul edilen APUD (amine precursor uptake and decarboxilation) hücrelerinde melatonin sentezlenebildiği gösterilmiştir. APUD hücreleri retina, lakrimal bezler, beynin diğer bölgeleri ile bronş, karaciğer, böbrek, adrenal bezler, gastrointestinal sistem, timus, plasenta, over, testis ve endometriumda yer alır. Ayrıca mast hücresi, lökosit ve naturel killer hücrelerinde melatonin sentezlenmektedir (Boutin ve ark 2000, Bubenik 2001, Konturek ve ark 2007).

Melatonin üretildikten sonra önce kana karışarak, yağda yüksek çözünürlüğü nedeniyle tüm biyolojik doku ve sıvılara dağılır (Cavallo 1993). Sirkülasyondaki melatonin kan beyin bariyerinden kolayca geçer. Sirkülasyondaki melatoninin yaklaşık olarak %70'i albumine bağlanır (Cardinalli ve ark 1972). Fakat hem serbest hem de bağlı melatoninin her ikisi de hızlı bir şekilde Serobrospinal Sıvı'ya geçerler (Pardridge ve Mietus 1980).

Melatonin karaciğerde hidroksilasyonla (6-hidroksimelatonin) metabolize olur ve sonrasında sülfürik ya da glukuronik asit ile konjuge olduktan sonra idrarla atılır. İdrardaki temel metaboliti 6-sülfatoksimelatonindir ve idrardaki düzeyi serum melatonin düzeyi ile orantılıdır. Ayrıca melatonin böbreklerde de metabolize olur (Altun ve ark 2007).

1.6. Melatonin ve Kardiyovasküler Sistem

Melatoninin kardiyavasküler sistem üzerindeki etkileriyle ilgili bilgilerimiz her geçen gün artmaktadır. Kalp, günün farklı saatlerinde farklı fizyolojik koşullara adapte olmak zorundadır. Bu adapasyonda nöronal ve hormonal faktörler rol oynar. Kardiyovasküler sistemin sirkadiyen ritm gösteren en önemli parametreleri kan basıncı, kalp hızı ve vasküler tonustaki değişimlerdir. Gece saatlerinde kalp hızı, kan basıncı ve vasküler tonus azalır. Kardiyovasküler aktivitedeki bu azalma kısmen otonomik aktivite ile ilişkilidir. Gece ışık uygulaması ile kalp hızının sirkadiyen ritminin bozulduğu gösterilmiştir. Sabit ışığa maruz bırakılan pinealektomize sıçanların kalp hızı sirkadiyen ritmi, kontrol grubuna göre daha bozuk bulunmuştur (Cagnacci ve ark 1998).

Sıçanlarda sabit ışık ile sirkadiyen ritm baskılandığında dışarıdan verilen melatonin, kan basıncının kaybolan sirkadiyen ritminde değişiklik yapmazken, kalp

hızında kısmen sirkadiyen ritme benzer etki göstermiştir (Warren ve Cassone 1995). Spontan hipertansiyonu olan genç sıçanlarda dışarıdan verilen melatoninin ADMA plazma seviyelerini azaltıp NO yolağını restore ederek antihipertansif özellik gösterdiği tespit edilmiştir (Tain ve ark 2010).

Oral melatonin alımından sonra yatar pozisyonda kardiyak vagal tonus artışına bağlı olarak kalp hızı ve kan basıncının azaldığı, plazma noradrenalin ve dopamin düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (Nishiyama ve ark 2001). Ayağa kalkmakla azalan bu etki melatoninin sempatik tonusu baskılamasından kaynaklanmaktadır.

Sağlıklı bireylere gece verilen melatonin kan basıncını ve kalp hızını azaltmıştır. Hipertansiflerde yalnız başına melatonin verilmesi kan basıncının düşmesini ve bozulmuş kalp hızı ve kan basıncı sirkadiyen ritminin düzelmesini sağlamıştır (Zaslavskaia ve ark 1999). Kan basıncını düşürücü bu etkinin sempatik sistem inhibisyonuna ve postsinaptik adrenerjik reseptör blokajına bağlı olduğu düşünülmektedir (K-Laflamme ve ark 1998).

Hipertansif tedaviye gece melatonin eklenmesi kan basıncının daha fazla düşmesini sağlamıştır (Sewerynek 2002). Ancak nifedipin ile birlikte melatonin verildiğinde melatonin tam tersi etki göstererek kan basıncını ve kalp hızını arttırdığı gösterilmiştir (Muller 1999). Bu nedenle her hipertansif hastada rutin melatonin kullanılabileceği yönünde eldeki veriler yetersiz ve çelişkilidir (Lusardi ve ark 2000).

Pinealektomize sıçanlarda vasküler tonus artmaktadır. İnsanlarda ise melatonin alımından sonra kan basıncında, vasküler tonusta ve norepinefrin düzeyinde azalma görülmüştür. Melatonin vasküler tonus üzerine etkisi ile de venöz dönüş, kardiyak kontraktilite ve kardiyak debide dolaylı değişiklikler oluşabilir (Durgan ve ark 2005). Melatoninin sıçan kalp hücre membranında voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının aktivitesini etkilediği saptanmıştır. Melatonin L-tipi kanalları etkileyerek miyosit kontraktilitesini ve kalp debisini arttırır. Azalmış kalp hızı ile birlikte artmış kardiyak debi nedeniyle melatoninin pozitif inotropik etkisi olduğu düşünülmektedir (Dominguez-Rodriguez ve ark 2010). Ancak başka bir çalışmada melatoninin direkt inotropik etkisi olmadığı, anti-adrenerjik etki ile kontraktilitede azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (Abete ve ark 1997).

Melatonin ve kardiyovasküler sirkadiyen ritm arasında sıkı bir ilişki vardır. Kardiyovasküler olaylara ait istatistikler incelendiğinde miyokard infarktüsü, ani kardiyak ölüm, geçici miyokard iskemisi gibi olayların sabah saatlerinde daha sık olduğu görülmektedir (Muller 1999). Sabah saatlerinde kalp hızı, kan basıncı, kan vizkositesi, trombosit reaktivitesi ve sempatik aktivitede artış söz konusudur (Willich ve ark 1992). Bu faktörler kardiyovasküler olayların sabah saatlerinde daha sık görülmesinde etken olmaktadır (Rajaratnam ve Arendt 2001). Bozulmuş kardiyovasküler sirkadyen ritm miyokarda iskemi ve infarktüs, ani kardiak ölüm gibi olaylarda artışla birliktedir (Knutsson 2003). Melatoninin, artmış trombosit reaktivitesinde etkili olduğu gösterilmiştir (Young ve Bray 2007).

Koroner arter hastalarının gece saat 02.00 melatonin düzeylerinin, kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır (Brugger ve ark 2005). Kararsız anginası olan hastaların kontrole ve kararlı anginası olanlara göre daha az 6-sülfatoksimelatonin atılımı olduğu bildirilmiştir (Girotti ve ark 2000). Ayrıca koroner arter hastalarının gece idrarlarında melatonin metaboliti 6- sülfatoksimelatonin düzeyinin daha az olduğu gösterilmiştir (Sakotnik ve ark 1999).

Myokardiyal iskemi/reperfüzyon sırasında iskemik dokunun hızla tekrar oksijenlenmesi sonucunda fazla miktarda serbest oksijen radikali oluşur. Serbest oksijen radikallerinin reperfüzyon hasarının oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir. Melatonin direkt antioksidan özelliği sayesinde iskemi/reperfüzyon hasarında koruyucu etki gösterir ve sempatik sinir sisteminin baskılaması, miyokardda adrenerjik reseptör fonksiyonunu azaltması da bu etkiye destek sağlar (Salie ve ark 2001).

Drobnik ve arkadaşları sıçanlar üzerinde yaptığı bir çalışmada, myokard infarktüsü oluşturulan ve melatonin ile uzun dönem tedavi edilen sıçanların myokardlarındaki enfarkt alanında melatoninin oksidatif stresi azaltabildiğini göstermişlerdir (Drobnik ve ark 2011).

Grossini ve arkadaşları ise melatoninin domuzlarda MT1/MT2 reseptörleri, beta adrenoreseptörler ve nitrik oksit üzerinden koroner kan akımını ve kardiyak fonksiyonu artırdığını, dolayısıyla bu bulgunun melatoninin kardiyovasküler fonksiyonlar üzerindeki etkisi ve kardiyoprotektif özelliklerini açıklayan yeni bir mekanizma olabileceğini ileri sürmüşlerdir (Grossini ve ark 2011).

Yaşam tarzı değişikliklerine 3 aylık bir sürenin sonucunda cevap vermeyen metabolik sendromlu hastalara 2 ay boyunca günde 5 miligram melatonin verildiğinde antioksidatif defansın belirgin olarak iyileştiği, LDL kolesterol seviyelerinde düzelme olduğu ve kan basıncının gerilediği gösterilmiş olup, bu çalışma, melatoninin metabolik sendromlu hastalarda koruyucu olarak kullanımının kardiyovasküler olay riskini azaltabileceği düşüncesini desteklemektedir (Koziróg ve ark 2011).

Aqil ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, obez diyabetik sıçanlarda melatoninin lipid metabolizması üzerine olumlu etkilerini göstermiş, bu bulguların obez dislipidemik insanlarda ileri metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlar gelişiminin engellenmesinde melatoninin koruyucu etkilerinin olabileceğini belirtmişlerdir (Agil ve ark 2011). Melatoninin özellikle hipertansiyon, myokard dokusunda iskemi reperfüzyon hasarının azaltılması ve hipertrofinin geriletilip kalp yetmezliğinin azaltılmasındaki etkileriyle beraber ilaca bağlı kardiyotoksisiteyi engellemesi konularında elde edilen sonuçlar en dikkat çeken özellikleri olup eldeki veriler ışığında melatoninin kardiyovasküler tedavide gelecek vaat ettiği düşünülmektedir (Reiter ve ark 2010). Melatoninin kardiyoprotektif etkilerinin büyük oranda onun serbest radikal süpürücü etkisine ve indirek antioksidan özelliğine bağlı olduğu düşünülmekle beraber, kardiyoprotektif özellikleri oluşturan mekanizmalarla ilgili başka çalışmaların da gerekliliği söz konusudur (Reiter ve ark 1997a, Reiter ve ark 1997b, Reiter ve ark 1999, Reiter ve ark 2000, Tengattini ve ark 2008, Reiter ve ark 2010).

Melatonin iyi bir antioksidan olup, yukarıda belirtildiği gibi iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Kardiyomyosit hücre ölümünde rol oynayan ve kardiyoproteksiyonda muhtemel bir hedef olduğu düşünülen mitokondrial permeabilite geçiş porunun (MPTP) açılması üzerine inhibe edici etkisi sayesinde melatoninin iskemi reperfüzyon hasarından koruduğu, mitokondrial NAD(+), sitokrom c salınımını engellediği ve iskemi reperfüzyon hasarıyla ilişkili kardiyolipin oksidasyonunu engellediği ileri sürülmüştür (Petrosillo ve ark 2009).

Kardiyak kas dokusu akut egzersizle stimüle edildiğinde hücre hasarı bulguları tespit edilmektedir. Akut egzersiz uygulanan sıçanlarda myeloperoksidaz aktivitesinin, TNF-alpha, IL-1 and IL-6 mRNA düzeylerinin ve nukleer faktör kappa B (NF-kappaB) aktivitesinin arttığı tespit edilmiş, bunların oluşturduğu olumsuz etkinin melatonin tarafından azaltıldığı gösterilmiştir. Dolayısıyla melatoninin akut egzersizin oluşturduğu kardiyak doku hasarına karşı protektif özelliğinin de mevcut olduğu ileri sürülmüştür (Veneroso ve ark 2009).

1.7. Melatonin ve Egzersiz

Melatoninin egzersizle olan ilişkisi konusunda bilgilerimiz her geçen gün artmaktadır. Egzersizin oluşturduğu strese karşı vücudun adaptasyon göstermesinde melatoninin rolü son zamanlarda giderek aydınlığa kavuşan bir konudur. Bu adaptasyonda nöronal ve hormonal faktörler rol oynar (Cagnacci ve ark 1998). Bununla birlikte egzersizin melatonin salınımı üzerinde hızlı ve gecikmiş etkileri mevcuttur. Bu akut ve gecikmiş etkiler egzersiz zamanıyla ilişkilidir. Akut etki aynı zamanda egzersizin türüne, süresine ve yoğunluğuna da bağlıdır. Melatoninin artmaya başladığı dönemde akşamın geç saatlerinde yapılan egzersiz melatonin artışında bir miktar baskılama oluşturabilir. Bununla birlikte gece saatlerinde yapılan yoğun egzersiz melatoninde yaklaşık %50 daha fazla bir artışa neden olur ancak bu süreçte yapılan düşük yoğunluklu egzersiz belirgin bir etki oluşturmamaktadır. Gündüz yapılan egzersizin ise melatonin salınımı üzerinde belirgin bir etkisi yoktur. Orta veya yüksek yoğunlukta yapılan gece egzersizi sonraki geceki melatonin salınımında gecikme oluşmasına neden olur. Bunun anlamı uykuda geçmesi beklenen dönemde yoğun egzersiz yapılmasının sirkadyen saat fonksiyonlarını etkileyebildiğidir (Buxton ve ark 1997).

Yaşa ve egzersiz alışkanlıklarına göre melatonin konsantrasyonu üzerindeki egzersiz etkileri değişkenlik gösterir. Eksojen melatonin verilmesi hipnotik ve hipotermik etkilere neden olarak mental ve fiziksel performansı kısa süreli geriletebilir. Egzersiz yaptırılan farelerde melatoninin kas ve karaciğer glikojenini koruması, melatoninin insanlarda egzersiz süresini uzatabileceğini düşündürmektedir (Atkinson ve ark 2003). Otuz dakikalık akut yüzme egzersizi yaptırılan sıçanlarda melatonin takviyesinin, karaciğer glikojen rezervleri üzerinde koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (Kaya ve ark 2010). Ayrıca zorlu egzersiz öncesinde yapılan melatonin

takviyesinin oksidatif stres ve inflamasyonun etkilerini azaltarak kas hasarını azalttığı bildirilmiştir (Ochoa ve ark 2011). Bununla birlikte akut egzersizin neden olduğu kardiyak hasarın akut egzersize bağlı gelişen inflamatuar süreçte artmış myeloperoksidaz aktivitesi, TNF-alfa, IL-1 ve IL-6 mRNA seviyeleri üzerinden oluşabildiği ve melatoninin bu değişiklikler üzerinde kalpte koruyucu etkisi olduğu tespit edilmiştir (Veneroso ve ark 2009).

Sıçanlarda gece egzersizinin melatonin üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, hayvanlar iki gruba ayrılmış, birinci grup 00.30'da karanlıkta yüzdürülmüş ikinci grup ise aynı saatte yüzdürülmüş ancak 15 ve 30 dakika ışığa maruz bırakılmıştır. Sonuçta pineal bezdeki melatonin içeriğinin hızla azaldığı görülmüştür. Bununla birlikte melatonin sentezinde önemli bir enzim olan N-asetiltransfraz (NAT) aktivitelerinin değişmediği tespit edilmiştir. Işığa maruz bırakılan sıçanlarda ise hem pineal bezdeki hem de plazmadaki melatonin seviyelerinin azaldığı tespit edilmiştir (Yaga ve ark 1993).

Egzersiz yaptırılan ve yaptırılmayan sıçanlarda melatoninin karbonhidrat ve lipit metabolizması üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada hayvanlar 24 m/dk ve %12 eğimde yoruluncaya kadar koşturulmuş ve egzersizin önemli bir hipoglisemiye, laktat ve beta-hidroksibütiratın plazma seviyelerinde artışa neden olduğu, kas ve karaciğerde ise önemli glikojen azalmasına yol açtığı bulunmuştur. Ancak egzersiz yaptırılmayan grubun karaciğer glikojen içeriğinin yükseldiği, plazma serbest yağ asidinin azaldığı ifade edilmiştir. Melatonin uygulanmış egzersizli sıçanlarda kas ve karaciğer glikojen içeriği önemli derecede yüksek, buna karşılık plazma ve karaciğer laktat ve plazma beta-hidroksibütirat anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu veriler melatoninin egzersizli sıçanlarda glikojen depolarını karbonhidrat ve lipit kullanımındaki değişiklikler yoluyla koruduğu şeklinde yorumlanmıştır (Mazepa ve ark 2000).

Sıçanlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada hayvanlar iki gruba ayrılmış, bir gruba melatonin uygulanmış, diğer gruba uygulanmamış ve 30 dakikalık yüzme egzersizi yaptırılıp egzersizden sonra grup 1 olan melatonin uygulanmamış sıçanlarda serbest radikal düzeylerinin arttığı, serbest radikali önleyen GSH düzeylerinin ise azaldığı tespit edilmiştir. Kasta ise lipid peroksidaz ürünlerinin arttığı gözlenmiştir. Grup 2 olan melatonin uygulanmış sıçanlarda ise serbest radikal

düzenleyicileri ve GSH düzeyleri artmış, kasta ise melatoninin lipid peroksidaz ürünlerinin artışını önlediği tespit edilmiştir. Sonuç olarak, yüzmenin karaciğer ve iskelet kasları üzerinde oksidatif strese yol açtığı bununla birlikte melatoninin özellikle kasta oksidatif strese karşı koruyucu özellik gösterdiği gösterilmiştir (Hara ve ark 1996).

Sıçanlarla yapılan başka bir çalışmada yüzme egzersizi, serbest radikal ve melatonin ilişkisi araştırılmış, yüzme egzersizinin karaciğerde glutatyon (GSH) düzeylerinde önemli bir azalmaya, okside glutatyon (GSSG) düzeylerinde ise önemli bir artışa neden olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda karaciğerdeki GSH, GSSG oranının azaldığını da tespit etmişlerdir. Bahsedilen çalışmada yüzme egzersizinin sonuç olarak oksidatif streste bir artışa yol açtığını tespit etmişlerdir. Hayvanlara melatonin uygulandığında, yüzmeden sonra GSH ve GSSG konsantrasyonlarının arttığı gözlenmiştir. Bununla beraber GSH/GSSG oranında her hangi bir azalma meydana gelmemiştir. 6HM uygulanan hayvanlardaki değişiklikler, melatonin uygulamasındakine benzer olarak gözlemlenmiş, 60 dakika yüzme egzersizinden sonra, kaslarda da GSH konsantrasyonu ve GSH/GSSG oranı azalmıştır. Sıçanlara melatonin uygulanmasının bu etkileri önlediği tespit edilmiştir. Yüzme karaciğer, kas ve beyinde lipid peroksidasyonunu artırmış, bununla beraber yüzmeden önce hayvanlara melatonin veya 6HM uygulaması ise bu artışları önlemiştir. Sonuç olarak bahsedilen çalışmada, glutatyon peroksidazın egzersizden sonra beyinde önemli derecede arttığı ortaya konulmuştur. Ancak benzer bulgular karaciğer ve kasta gözlenmemiştir (Hara ve ark 1997).

Sıçanlarda sabit ışık ile sirkadiyen ritm baskılandığında dışarıdan verilen melatonin, kan basıncının kaybolan sirkadiyen ritminde değişiklik yapmazken, kalp hızında kısmen sirkadiyen ritme benzer etki göstermiştir (Warren ve Cassone 1995).

Deney hayvanlarıyla yapılan bir başka çalışmada 14 hafta boyunca Suriye hamsterlerine melatonin verilmezken Sibirya hamsterlerine malatonin verilmiş ve koşu çarkında egzersize tabi tutulmuşlardır. 14 hafta boyunca hamsterlerin egzersiz sırasında enerji alımı, depolanması ve harcanması incelenmiştir. Sonuç olarak melatonin verilmemiş Suriye hamsterlerinde besin alımıyla egzersizin vücut ağırlığını artırdığı fakat melatonin verilen Sibirya hamsterlerinde ise egzersizi

artırmalarına rağmen besin alımı artarken vücut ağırlığının dengede kaldığı tespit edilmiştir (Bartness ve Wade 1985).

Egzersizden önce, egzersizden sonraki 30 saniye içinde, egzersizden sonra 15 dakika içinde ve egzersizden sonra 30 dakika içinde içinde gönüllü 7 erkek olgudan alınan kan örneklerinin incelendiği bir çalışmada, egzersiz sonrası melatonin sentezinde önemli bir değişiklik olmadığı görülmüş ve fiziksel aktif erkeklerde akut yoğun egzersizden sonra melatoninin anti-gonadotropik özelliğiyle ilgili eldeki verilerin tersine, melatoninin serum LH depresyonunda rol oynamadığı sonucuna varılmıştır (Elias ve ark 1993). Sağlıklı siyah erkeklerde yapılan bir çalışmada, fiziksel egzersiz öncesi, hemen sonrası ve egzersizden 1 saat sonra melatonin seviyeleri incelenmiş, bütün olgularda melatonin seviyelerinin egzersizden 1 saat sonra egzersiz öncesine döndüğü belirtilmiştir. Çevresel ışıklandırması azaltılmış (54 lux) olan bir odada egzersiz yapan deneklerde, yaklaşık 6 kat daha fazla ışıklandırılan bir odada egzersiz yapan deneklere oranla plazma melatonin seviyeleri yükselmiş ve egzersiz sonrası melatonin seviyeleri vücut kütlesi, yaş ve nabız oranı arasında anlamlı pozitif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (Theron ve ark 1984).

Sağlıklı insanlarla yapılan bir başka çalışmada olgular dereceli bisiklet ergonometrik egzersizine tabi tutulmuş ve önce bisikletin birinci derecesinde daha sonra ikinci derecesinde egzersiz yaptırılmıştır. Olgulara her çalışmanın başında ya melatonin ya da plasebo enjekte edilmiştir. Egzersiz başladıktan sekiz dakika sonra ilk ölçüm yapılmış ve belirli aralıklarla ölçüm egzersiz bitinceye kadar tekrarlanmıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında melatoninin GH sekresyonu üzerinde egzersizle uyarılan bir artışa neden olduğu gösterilmiş ve sonuç olarak melatoninin egzersizle uyarılan GH sekresyonunu hipotolamik seviyede kolaylaştırdığı ortaya konmuştur (Meeking ve ark 1999).

İnsanlarda melatoninin arjinin vazopressin (AVP) ve anjiyotensin-2 üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada, denekler haftada iki gün bisiklet ergonometrisiyle teste tabi tutulmuşlardır. Testlerin şiddeti üçer dakika aralıklarla yoruluncaya kadar artırılmıştır. Melatonin verilmeyenlerde egzersizde plazma AVP konsantrasyonu normal değerin 3,6 katına yükselmiş, melatonin uygulananlarda ise AVP değeri normalin 2,3 katına yükselmiştir. Fakat melatoninin anjiyotensin-2 üzerine bir etkisi bu çalışmada gösterilememiştir (Chiodera ve ark 1998).

Çocuklarda fiziksel aktivitenin kortizol, melatonin ve IL-6 sekresyonu üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla 6-7 yaşlarında 74 erkek çocukta yapılan bir çalışmada halk okulundan 41, futbol spor okulundan 33 öğrenci seçilmiş ve 3 farklı fiziksel aktivite yapmaları istenmiştir. Fiziksel aktivite öncesinde ve sonrasında olguların performanslarını değerlendirmek ve kortizol, melatonin ve IL-6 konsantrasyonlarını ölçmek için tükürük örnekleri alınmıştır. Spor okulundaki çocuklar genel gruptaki çocuklardan daha iyi bir fiziksel aktivite göstermişlerdir. Egzersiz öncesi ve sonrası iki grup arasında biyokimyasal parametreler yönünden ise bir farklılık tespit edilememiştir. Her iki grupta da fiziksel aktivite sonrası kortizol, melatonin ve IL –6 seviyelerinde bir yükselme bulunmuştur. Egzersiz sonrası spor okulu grubunda melatonin seviyelerinde hafif bir yükselme bulunmuştur (Perez Nevero ve ark 1999).

Sporcu kızlarda Cooper testi uygulanarak LH, FSH ve melatonin seviyelerinin çalışıldığı bir çalışmada önce ve sonra değerlendirilen Cooper testi arasında LH, FSH ve melatonin konsantrasyonları kontrol grubundan farklı gözlemlenmemiştir. Ancak kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sporcu kızların erken foliküler faz veya luteal fazında LH'ın bazal seviyeleri önemli derecede düşük bulunmuştur. Sporcu kızların gün içi melatonin seviyeleri kontrol grubundakinden önemli derecede yüksek olup, luteal fazda FSH seviyeleri kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada araştırıcılar fiziksel eğitimin melatonin gibi anti üreme hormon sekresyonunda değişiklikler yapabildiği ve sporcularda bu durumun menstrual döngü hormon kalıbı üzerinde inhibitör etki yapabileceği sonucuna varmışlardır (Yaga ve ark 1993).

Stres-egzersiz ve melatonin ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, sağlıklı 14 yaşında 70 genç (40 erkek, 30 kız) psikolojik teste (Anxiety Score Test for Adolecaments) tabi tutulduktan sonra denekler 2 gruba ayrılmıştır. A grubu düşük suçluluk ve endişeye sahipken, B grubunu yüksek suçluluk ve endişeye sahip bireyler oluşturmuştur. 2 grubun da fiziksel egzersiz sonrası kan örnekleri alınmış, ölçümler sonucunda stres düzeyi yüksek olan grup B'nin melatonin seviyelerinin de yüksek olduğu tespit edilmiştir (Gerra ve ark 1993).

Oral melatonin alımından sonra yatar pozisyonda kardiyak vagal tonus artışına bağlı olarak kalp hızı ve kan basıncının azaldığı, plazma noradrenalin ve

dopamin düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (Nishiyama ve ark 2001). Ayağa kalkmakla azalan bu etki melatoninin sempatik tonusu baskılamasından kaynaklanmaktadır.

Pinealektomize sıçanlarda vasküler tonus artmaktadır. İnsanlarda ise melatonin alımından sonra kan basıncında, vasküler tonusta ve norepinefrin düzeyinde azalma görülmüştür. Melatonin vasküler tonus üzerine etkisi ile de venöz dönüş, kardiyak kontraktilite ve kardiyak debide dolaylı değişiklikler oluşabilir (Durgan ve ark 2005). Melatoninin sıçan kalp hücre membranında voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının aktivitesini etkilediği saptanmıştır. Melatonin L-tipi kanalları etkileyerek miyosit kontraktilitesini ve kalp debisini arttırır. Azalmış kalp hızı ile birlikte artmış kardiyak debi nedeniyle melatoninin pozitif inotropik etkisi olduğu düşünülmektedir (Dominguez-Rodriguez ve ark 2010). Ancak başka bir çalışmada melatoninin direkt inotropik etkisi olmadığı, anti-adrenerjik etki ile kontraktilitede azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (Abete ve ark 1997).

Kardiyak kas dokusu akut egzersizle stimüle edildiğinde hücre hasarı bulguları tespit edilmektedir. Akut egzersiz uygulanan sıçanlarda myeloperoksidaz aktivitesinin, TNF-alpha, IL-1 and IL-6 mRNA düzeylerinin ve nukleer faktör kappa B (NF-kappaB) aktivitesinin arttığı tespit edilmiş, bunların oluşturduğu olumsuz etkinin melatonin tarafından azaltıldığı gösterilmiştir. Dolayısıyla melatoninin akut egzersizin oluşturduğu kardiyak doku hasarına karşı protektif özelliğinin de mevcut olduğu ileri sürülmüştür (Veneroso ve ark 2009).

Melatonin ve egzersiz ilişkisini konu alan çalışmaların daha çok bu hormonun antioksidan aktivite üzerindeki etkisine odaklandığı gözlenmektedir. Buna karşın gece ve gündüz yapılan fiziksel aktivitenin melatonin düzeylerini nasıl etkilediğine dair araştırmalar son derece sınırlıdır. Ayrıca bu konuda sunulan raporların sonuçları arasında da bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı da, tükenmeye kadar yaptırılan gece ve gündüz egzersizlerinin serum melatonin düzeylerini nasıl etkilediğinin araştırılmasıdır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Gereç

Bu araştırma, aktif olarak bir spor yapmayan 10 adet sağlıklı erkek sedanter üzerinde gerçekleştirildi. Deneklerin yaş ortalamaları 22,20 ± 0,24 yıl, boy ortalamaları 174,60 ± 2,33 cm, vücut ağırlığı ortalamaları ise 69,70 ± 2,42 kg olarak belirlendi. Çalışma protokolü Selçuk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu etik kurulu tarafından onaylandı.

Çizelge 1. Deneklerin Fiziksel Özellikleri

Yaş (yıl)	22,20 ± 0,24
Vücut Ağırlığı (kg)	69,70 ± 2,42
Boy (cm)	174,60 ± 2,33

2.2. Yöntem

2.2.1. Deneklerden Kan Örneklerinin Alınması

Deneklerden sabah saat 10.00'da tükenme egzersizine tabi tutulmadan önce ön kol venalarından 2,5 ml kan örnekleri alındı. Daha sonra deneklerin tamamında Bruce protokolü uygulanarak yorgunluk oluşturuldu. Egzersizlerin bitiminden hemen sonra deneklerden aynı şekilde ikinci kan örnekleri alındı. Aynı denek grubundan 48 saat sonra gece saat 12.00'da tükenme egzersizine tabi tutulmadan önce 3. kan örnekleri, tükenme egzersizinden hemen sonra da 4. kan örnekleri alındı. Deneklerden alınan kan örnekleri 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıştırıldıktan sonra melatonin tayinlerinin yapılacağı zamana kadar -80 C^0'de muhafaza edildi.

2.2.2. Serum Melatonin Tayini

Serum melatonin düzeyi Melatonin ELISA kiti (USCN Life Science Inc. P.R.China, Lot No: L110707148) ile pg/ml olarak ölçüldü. Testin prensibi, insan melatoninine spesifik antikotlarla kaplı biotinlenmiş ve biotinlenmemiş melatoninler arasında kompetitif inhibisyon reaksiyonu esasına dayanır. İnkübasyondan sonra bağlanmayan konjugat yıkanır. HRP (Horseradish Peroxidase) konjugat miktarı numunedeki melatonin miktarı ile ters orantılıdır. Substrat solüsyonu ilavesinden

sonra oluşan renk yoğunluğu numunedeki melatonin konsantrasyonu ile ters orantılıdır.

Reaktiflerin Hazırlanması

1) Bütün kitler ve numuneler çalışma öncesi oda sıcaklığına getirildi.

2) Assay Dilüent A ve B: Assay dilüent A ve B'den 6 ml alınıp üzerlerine 6 ml deiyonize su eklenerek hazırlandı.

3) Detection Reagent Ave B:Assat dilüent A ve B ile 1:100 oranında hazırlandı.

4) Wash Solution: Wash solütionun 20 ml'si 580ml deiyonize su ile dilüe edildi.

5) TMB Substrate: Kullanıma hazır.

Standart Hazırlanması

1 ml standart dilüent ile 1000 pg/ml stok satandardı hazırlandı. Stok standart solüsyondan sırasıyla 333,33 pg/ml, 111,11 pg/ml, 37.04 pg/ml, 12,35 pg/ml ve 0 pg/ml olmak üzere standartlar hazırlandı.

Çalışma Prensibi

1) Kör, standart ve numune kuyucuklarına her birinden 50µl pipetlendi. Üzerine 50 µl dedection reagent A eklenip 37ºC'de 1 saat inkübe edildi.

2) Kuyucuklar 350 µl Wash solüsyonu ile üç kez yıkandı.

3) Her bir kuyucuğa 100µl dedection reagent B konuldu ve 37ºC'de 30 dakika inkübe edildi.

4) Kuyucuklar 350µl Wash solüsyonu ile üç kez yıkandı.

5) Her bir kuyucuğa 90µl substrat solüsyonu eklendi. 37ºC'de 15-20 dakika karanlık ortamda inkübe edildi.

6) Bütün kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu eklendikten sonra 450 nm' de okutuldu.

2.2.3. Akut Tükenme Egzersizi (Bruce Protokolü)

Tükenme egzersizleri gece ve gündüz bir kez yorgunluk oluşuncaya kadar akut egzersizler şeklinde yapıldı. Tükenme egzersizi olarak klinik egzersiz testleri arasında en sık kullanılan, eğim ve hızın 3'er dakikalık periyotlarla artırılması

şeklinde gerçekleştirilen Bruce Protokolü (Cosmed T150 marka koşu bandı) deneklerin devam edemeyeceği ana kadar uygulanarak yorgunluk oluşturuldu.

2.2.4. İstatistiksel Değerlendirmeler

Bulguların istatistiksel değerlendirilmesi bilgisayar paket programı ile yapılarak, bütün parametrelerin aritmetik ortalamaları ve standart hataları hesaplandı. Farklı zamanlamalardaki ölçüm farklılıkların tespitinde Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi, farklılığın hangi zamanlamadan kaynaklandığını belirlemek için ise Asgari Önem Fark (Least Significant Difference "LSD") testi kullanıldı. $P<0.05$ düzeyindeki farklılıklar anlamlı olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

Çizelge 2. Deneklerin Serum Melatonin Düzeyleri

Ölçüm Zamanlamaları	n	Melatonin Düzeyleri (pg/ml)
Gündüz-İstirahat (1.Ölçüm)	10	$3,37 \pm 0,18^{B}$
Gündüz-Yorgunluk(2.Ölçüm)	10	$3,63 \pm 0,08^{B}$
Gece-İstirahat (3.Ölçüm)	10	$4,33 \pm 0,21^{A}$
Gece-Yorgunluk (4.Ölçüm)	10	$4,41 \pm 0,26^{A}$

*Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir (P<0,05).

3.1. Gündüz Tükenmeye Kadar Yaptırılan Egzersizde Serum Melatonin Düzeyleri

Deneklerin gündüz istirahat döneminde ölçülen serum melatonin düzeyleri 3,37 ± 0,18 pg/ml, tükenmeye kadar yaptırılan egzersizden hemen sonra tayin edilen serum melatonin düzeyleri ise 3,63 ± 0,08 pg/ml olarak tespit edildi. Deneklerin gündüz istirahat ve egzersiz sonrası dönemde ölçülen serum melatonin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (Çizelge 2, Şekil 1).

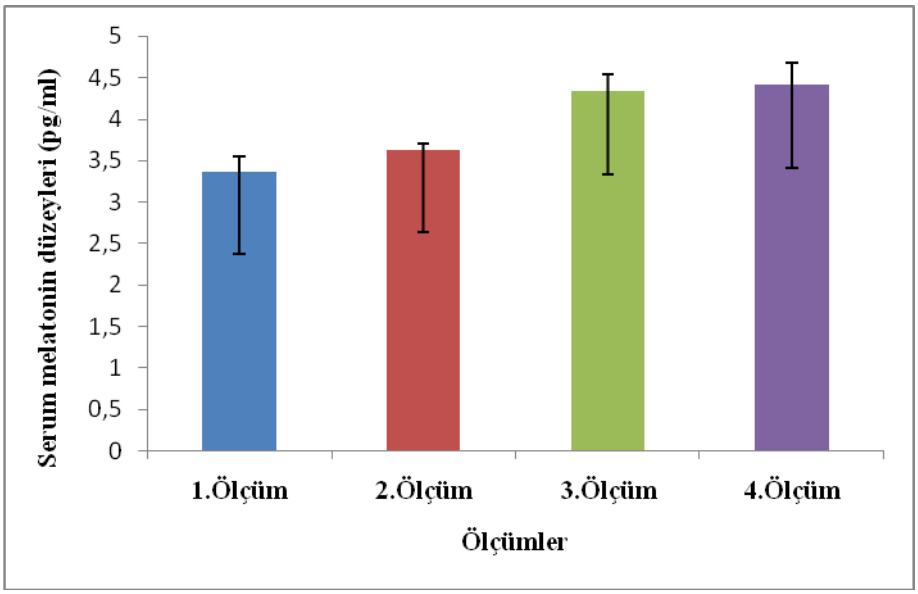
3.2. Gece Tükenmeye Kadar Yaptırılan Egzersizde Serum Melatonin Düzeyleri

Deneklerin gece istirahat döneminde ölçülen serum melatonin düzeyleri 4,33 ± 0,21 pg/ml, tükenmeye kadar yaptırılan egzersizden hemen sonra tayin edilen serum melatonin düzeyleri ise 4,41 ± 0,26 pg/ml olarak tespit edildi. Deneklerin gece istirahat ve egzersiz sonrası dönemde ölçülen serum melatonin düzeyleri arasında önemli bir farklılık ortaya konulamadı (Çizelge 2, Şekil 1).

3.3. Deneklerin Gündüz ve Gece Tükenmeye Kadar Yaptırılan Egzersizde Serum Melatonin Düzeyleri

Çalışmaya alınan deneklerin hem gündüz, hem de gece istirahat ve tükenmeye kadar yaptırılan egzersizden hemen sonra tayini gerçekleştirilen serum melatonin düzeyleri bir arada değerlendirildiğinde en yüksek serum melatonin düzeyi

gece yapılan ölçümlerde (istirahat ve egzersizden hemen sonra) ölçümlerde elde edildi (Çizelge 2, Şekil 1; P<0.05).



Şekil 1. Deneklerin serum melatonin düzeyleri

4.TARTIŞMA

Gittikçe artan deliller, egzersizin melatonin sekresyonu üzerinde hem akut hem de uzun süreli etkilere sahip olabileceğini göstermektedir (Buxton ve ark 1997b). Melatoninin karbonhidrat ve lipit metabolizması üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada hayvanlar 24 m/dk ve %12 eğimde yoruluncaya kadar koşturulmuş ve egzersizin önemli bir hipoglisemiye, laktat ve beta-hidroksibütiratın plazma seviyelerinin artmasını sağladığı, kas ve karaciğerde ise önemli glikojen azalmasına neden olduğu gözlenmiştir. Aynı çalışmada melatonin uygulanmış egzersizli ratlarda kas ve karaciğer glikojen içeriği önemli derecede yüksek, plazma ve karaciğerdeki laktat ile plazma beta-hidroksibütirat önemli derecede düşük bulunmuştur. Bu veriler melatoninin egzersizli ratlarda glikojen depolarını karbon hidrat ve lipit kullanımındaki değişiklikler vasıtasıyla koruduğu şeklinde yorumlanmıştır (Mazepa ve ark 2000). Pinealektomiden sonra gözlenen plazma laktatındaki artmanın kas yorgunluğuna neden olarak performansı olumsuz yönde etkileyebileceği, melatonin uygulamasının ise laktat düzeylerini azaltarak yorgunluğu geciktirebileceği ve fiziksel performansı artırabileceğine dikkat çekilmektedir (Baltaci ve ark 2007). Yine akut yüzme egzersizi yaptırılan sıçanlarda azalan karaciğer glikojen düzeylerinin melatonin uygulamasıyla korunduğunun bildirilmesi de (Bicer ve ark 2011), melatonin ve egzersiz ilişkisinde çarpıcı bir örnek olarak verilebilir.

Gerçekleştirdiğimiz çalışmada deneklerin gündüz istirahat ve egzersiz sonrası dönemde ölçülen serum melatonin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Buxton ve ark (1997b)'nın bildirdiğine göre egzersize bağlı olarak melatonin düzeylerindeki değişiklikleri belirleyen en önemli faktör egzersizin tipi, yoğunluğu ve süresidir. 8 haftalık aerobik egzersiz kursuna devam eden 7 genç kadında egzersizin plazma melatonin konsantrasyonlarını önemli ölçüde yükselttiği rapor edilmiştir (Theron ve ark 1984). Sağlıklı erişkin erkekler üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, fiziksel aktiviteden hemen sonra yükselen melatonin düzeylerinin egzersizden bir saat sonra istirahat öncesi değerlere döndüğü ileri sürülmüştür (Theron ve ark 1984). Perez Nevero ve ark (1999) tarafından çocuklar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, fiziksel aktivitenin melatonin düzeylerinde

anlamlı bir artışa yol açtığı gösterilmiştir. Benzer şekilde bayanlarda egzersiz sonrası plazma melatonin düzeylerinde önemli yükselmenin olduğu Carr ve ark (1981) tarafından da rapor edilmiştir. Monteleone ve ark (1993), fiziksel aktiviteden 5 saat sonra plazma melatonin düzeylerinin artabileceğini dikkat çekmektedirler. Tam tersi Skrinar ve ark (1989), gerçekleştirdikleri çalışmalarında zorlu egzersizin melatonin düzeylerinde artıştan ziyade azalmaya yol açabileceğini bildirmişlerdir. Bahsedilen araştırmaların sonuçları bu konuda bir fikir birliğinin olmadığını göstermekte, aynı zamanda çalışmamızda elde ettiğimiz gündüz tükenmeye kadar yaptırılan egzersiz sonrası serum melatonin düzeyleriyle çelişmektedir. Bayan atletlerde fiziksel aktivitenin melatonin düzeylerinde herhangi bir değişikliğe yol açmadığının rapor edilmesi (Ronkainen ve ark 1986), çalışmamızda istirahat ve egzersiz sonrası elde ettiğimiz melatonin düzeyleriyle uyumludur. Yine benzer şekilde gönüllü 7 erkek denek üzerinde yapılan bir çalışmada, egzersizden önce, egzersizden sonraki 30 saniye, 15 ve 30 dakika içinde olmak üzere toplam 4 defa alınan kan örneklerinde egzersiz sonrası melatonin sentezinde önemli bir değişikliğin görülmediğinin bildirilmesi de (Elias ve ark 1993), çalışmamızda elde ettiğimiz bulguları kuvvetli bir şekilde destekleyen önemli bir rapordur.

Buxton ve ark (1997a) yaptıkları araştırmada, 8 sağlıklı deneğe, insan sirkadiyan ritimleri üzerinde gece yapılan fiziksel aktivitenin süresi ve yoğunluğunu belirlemek amacıyla 3 saat ılımlı egzersiz, 1 saat de yüksek şiddetli egzersiz yaptırmışlardır. Sonuç olarak gece yapılan fiziksel aktivitenin insan sirkadiyan ritimlerinde bozulmaya neden olduğunu belirlemişlerdir (Buxton ve ark 1997a). Klinik olarak normal ergin siyah erkeklerde yapılan bir çalışmada, fiziksel egzersiz öncesi, hemen sonrası ve 1 saat sonra melatonin seviyeleri incelenmiş, bütün deneklerde melatonin seviyelerinin egzersizden 1 saat sonra egzersiz öncesine döndüğü belirtilmiştir. Çevresel ışıklandırması (54 lux) azaltılmış bir odada egzersiz yapan deneklerde, ışıklandırması (320 lux) olan odada egzersiz yapan deneklere oranla plazma melatonin seviyeleri yükselmiş ve egzersiz sonrası melatonin seviyeleri vücut kütlesi, yaş ve nabız oranı arasında önemli ve pozitif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (Theron ve ark 1984). Egzersiz akut olarak melatonin seviyelerini değiştirmekte ve 12-24 saat sonra gece salgılanan melatonin seviyelerinin değişmesine neden olmaktadır (Van Cauter ve ark 1993). Hem akut

hem de gecikmiş etkiler, egzersizin zamanlamasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Tespit edilebilir akut etkinin varlığı da egzersizin yoğunluğuna, süresine ve tipine bağlıdır (Buxton ve ark 1997b).

Ratlarda gece egzersizinin melatonin üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, hayvanlar iki gruba ayrılmış, birinci grup 00:30'da karanlıkta yüzdürülmüş ikinci grup ise aynı saatte ancak 15 ve 30 dakika ışığa maruz bırakılmıştır. Bu çalışmada yüzme egzersizinde pineal bezdeki melatonin içeriğinin hızla azaldığı, melatonin sentezinde önemli bir enzim olan N-asetiltransferaz (NAT) aktivitelerinin ise değişmediği belirtilmiştir. Zıt olarak ışığa maruz bırakılan ratlarda ise hem pineal bezdeki, hem de plazmadaki melatonin seviyelerinin azaldığı tespit edilmiştir (Yaga ve ark 1993). Yaga ve ark (1993)'nın bulguları çalışmamızda gece istirahat ve egzersiz sonrası dönemde elde ettiğimiz serum melatonin düzeyleriyle çelişkilidir. Zira biz çalışmamıza katılan deneklerin gece istirahat ve egzersiz sonrası dönemde ölçülen serum melatonin düzeyleri arasında da gündüz yapılan ölçümlere benzer şekilde anlamlı bir farklılık tespit etmedik. Muhtemelen çalışmamızda hem gündüz, hem de gece istirahat ve egzersiz sonrası dönemde ölçülen serum melatonin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık görülmemesinin sebebi, şiddeti ve yoğunluğu ne olursa olsun gün içindeki egzersizin melatonin sekresyonu üzerinde tutarlı akut bir etkiye sahip olmamasından (Buxton ve ark 1997b) kaynaklanabilir.

Çalışmaya alınan deneklerin hem gündüz, hem de gece istirahat ve tükenmeye kadar yaptırılan egzersizden hemen sonra tayini gerçekleştirilen serum melatonin düzeyleri bir arada değerlendirildiğinde en yüksek serum melatonin düzeyleri gece yapılan ölçümlerde (istirahat ve egzersizden hemen sonra) elde edildi. Gerçekleştirdiğimiz çalışmada gece hem istirahat, hem de egzersiz sonrasında gündüz yapılan ölçümlerle mukayese edildiğinde yüksek serum melatonin düzeylerinin elde edilmesi egzersizden bağımsız bir sonuç gibi ortaya çıkmaktadır. Çünkü melatoninin sentez ve salınımı ışık miktarı ile yakın bir ilişki gösterir (Baltacı 2001). Kan melatonin seviyeleri gece maksimum gündüz ise minimum düzeydeki seyri ile karakterizedir (Baltacı 2001). Sistemik kan dolaşımı, pineal bez, serebrospinal sıvı, idrar ve hücre içindeki melatonin konsantrasyonu geceleyin gündüz ölçülen melatonin düzeyinin 10 katına kadar ulaşabilen bir artış gösterir (Turgut ve ark 2002). Karanlık başladığında melatonin seviyesi yükselmeye başlar.

Gece yarısından sonra (02.00-04.00) pik seviyesine ulaşır ve sonra giderek düşer (Ölmez ve ark 2000). Çalışmamızda gece yapılan ölçümlerde hem istirahat, hem de egzersiz sonrası elde ettiğimiz yüksek melatonin düzeyleri yukarıda raporları sunulan araştırıcıların bulgularına benzer şekilde melatonin salgısının gece artışının bir sonucu gibi ortaya çıkmaktadır.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Gerçekleştirdiğimiz çalışmada sonuç olarak;

1. Gündüz tükenmeye kadar yaptırılan egzersiz, istirahat dönemiyle karşılaştırıldığında serum melatonin düzeylerinde önemli bir değişikliğe yol açmamıştır.

2. Benzer şekilde gece tükenmeye kadar yaptırılan egzersiz de serum melatonin dağılımını etkilememiştir.

3. Gece hem istirahat, hem de egzersiz sonrasında gündüz yapılan ölçümlerle mukayese edildiğinde yüksek serum melatonin düzeyleri elde edilmiştir.

4. Gece yapılan ölçümlerde hem istirahat, hem de egzersiz sonrası elde ettiğimiz yüksek melatonin düzeyleri egzersizden bağımsız olarak melatonin salgısının gece artışının bir sonucu gibi ortaya çıkmaktadır.

5. Gerçekleştirilen çalışmamızın sonuçları hem gündüz, hem de gece tükenmeye kadar yaptırılan egzersizlerin serum melatonin düzeyleri üzerine önemli bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

6. ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Gece ve gündüz yaptırılan tükenme egzersizlerinin serum melatonin düzeylerine etkisi

Bilal DEMİRHAN

Beden Eğitimi ve Spor Öğretimi Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ/KONYA-2011

Melatonin ve egzersiz ilişkisini konu alan çalışmaların daha çok bu hormonun antioksidan aktivite üzerindeki etkisine odaklandığı gözlenmektedir. Buna karşın gece ve gündüz yapılan fiziksel aktivitenin melatonin düzeylerini nasıl etkilediğine dair araştırmalar son derce sınırlıdır. Ayrıca bu konuda sunulan raporların sonuçları arasında da bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı da tükenmeye kadar yaptırılan gece ve gündüz egzersizlerinin serum melatonin düzeylerini nasıl etkilediğinin araştırılmasıdır.

Bu araştırma, aktif olarak bir spor yapmayan 10 adet sağlıklı erkek sedanter üzerinde gerçekleştirildi. Deneklerin yaş ortalamaları 22.20 ± 0.24 yıl, boy ortalamaları 174.60 ± 2.33 cm, vücut ağırlığı ortalamaları ise 69.70 ± 2.42 kg olarak belirlendi. Çalışma protokolü Selçuk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu etik kurulu tarafından onaylandı.

Deneklerden sabah saat 10.00'da istirahat ve Bruce protokolü uygulanarak tükenme egzersizine tabi tutulduktan hemen sonra olmak üzere iki defa kan örnekleri alındı. Aynı denek grubundan 48 saat sonra benzer şekilde gece saat 12.00'da istirahat ve Bruce protokolü uygulanarak tükenme egzersizine tabi tutulduktan hemen sonra olmak üzere yine iki defa olmak üzere toplam 4 defa kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinde ELISA (USCN Life Science Inc. P.R.China, Lot No: L110707148) yöntemiyle serum melatonin düzeyleri (pg/ml) tayin edildi.

Mevcut çalışmanın sonuçları hem gündüz, hem de gece tükenmeye kadar yaptırılan egzersizlerin serum melatonin düzeyleri üzerine önemli bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Gündüz ve gece egzersizi; melatonin ve yorgunluk

7. SUMMARY

The effect of exhaustion exercise during the day and night on serum melatonin

The area subject to the relationship between melatonin and exercise studies focused on more of this hormone's effect on antioxidant activity has been observed. However, day and night about how this affects the physical activity levels of melatonin research is limited. Also, there is no consensus among the results of the reports submitted. The aim of this study was to investigate how the affect exhaustion exercise during the day and night on serum melatonin levels.

This research was performed on ten healty sedanter men who was not engaged active sport. Mean age of subjects are 22.20 ± 0.24 years, mean heigth are 174.60 ± 2.33 cm, body weigth was determined as 69.70 ± 2.42 kg. Study protocol was approved by Selcuk University Selçuk Üniversitesi Physical Education and Sport Education ethics committe.

Blood samples was taken from subject two times firstly at a.m. 10.00 and secondly immediately after Bruce protocol exercise by applying the exhaustion. From the same subjects blood samples were taken at p.m. 12 and immediately after Bruce protocol exercise by applying the exhaustion and in this manner 4 times blood had been taken 4 times. Blood samples were analyzed for serum melatonin by ELISA method (USCN Life Science Inc. P.R.China, Lot No: L110707148) and levels given as pg/ml.

The results of present study show that not only daytime exercise but also nigth exercise by the exhaustion do not have significant affect on serum melatonin levels.

Key Words: Day time and nigth exercise; melatonin and exhaustion

8. KAYNAKLAR

1. Abete P, Bianco S, Calabrese C. Effects of melatonin in isolated rat papillary muscle. FEBS Lett. 1997; 412: 79-85.

2. Agil A, Navarro-Alarcón M, Ruiz R, Abuhamadah S, El-Mir MY, Vázquez GF. Beneficial effects of melatonin on obesity and lipid profile in young Zucker diabetic fatty rats. J Pineal Res. 2011; 50(2): 207-12.

3. Altun A, Ugur-Altun B. Melatonin: Therapeutic and clinical utilization. Int J Clin Pract. 2007; 61 (5): 835–45.

4. Atkinson G, Drust B, Reilly T, Waterhouse J. The relevance of melatonin to sports medicine and science. Sports Med. 2003; 33(11): 809-31.

5. Baltacı AK. Melatonin immün sistem ve çinko. S.Ü. Tıp Fak Derg. 2001; 17: 267-72.

6. Baltacı AK, Moğulkoç R, Bediz CS, Kul A, Ugur A. Pinealectomy and zinc deficiency have opposite effects on thyroid hormones in rats. Endocrine Research. 2003; 29 (4): 473-81.

7. Baltacı AK, Moğulkoç R, Kul A, Bediz CŞ, Ugur A. Opposite effects of zinc and melatonin on thyroid hormones in rats. Toxicology. 2004; 1: 69-75.

8. Baltaci AK, Cumraligil B, Kilic M, Kaya O. Effect of acute swimming exercise on lactate levels and its relation with zinc in pinealectomised rats. Cell Bıochemıstry And Functıon. 2007; 25: 597-601.

9. Bartness TJ ve Wade GN. Body weight, food intake and energy regulation in exercising and melatonin-treated Siberian hamsters. Physiol Behav. 1985; 35(5): 805-8.

10. Bediz CS, Baltacı AK, Moğulkoç R. Both zich deficieney and supplementation affect plasma melatonin levels in rats. Acta Physiologica. 2003; 90(4): 353-9.

11. Bicer M, Akil M, Avunduk MC, Kilic M, Mogulkoc R, Baltaci AK. Interactive effects of melatonin, exercise and diabetes on liver glycogen levels. Endokrynologia Polska. 2011; 62(3): 252-55.

12. Binkley N, Kimmel D, Bruner J, Haffa A, Davidowitz B, Meng C, Schaffer V, Green J. Zoledronate prevents the development of absolute osteopenia following ovariectomy in adult rhesus monkeys. J Bone Miner Res. 1998; 13(11): 1775-82.

13. Boutin JA, Delagrange P, Rettori MC. Melatonin: molecular pharmacology and therapeutic applications. Medicographia. 2000; 22: 72-80.

14. Brainard GC. Human melatonin regulation is not mediated by the three cone photopic visual system. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86(1): 433-6.

15. Brugger M, Khater H, Mayer S, Prinz A, Roesler S, Ulrici L, Vincke H. Benchmark studies of induced radioactivity produced in LHC materials, Part I. Specific activities. Radiat Prot Dosimetry. 2005; 116: 6-11.

16. Brzezinski A. Melatonin in humans. N Eng J Med. 1997; 336: 186-95.

17. Bubenik GA. Localization, physiological significance and possible clinical implication of gastrointestinal melatonin. Biol Signals Recept. 2001; 10(6): 350-66.

18. Buxton OM, Frank SA, L'Hermite-Baleriaux M, Leproult R, Turek FW, Van Cauter E. Roles of intensity and duration of nocturnal exercise in causing phase delays of human circadian rhythms. Am J Physiol. 1997a; 273: 536-42.

19. Buxton OM, L'Hermite-Baleriaux M, Hirschfeld U, Cauter E. Acute and delayed effects of exercise on human melatonin secretion, J Biol Rhythms. 1997b; 12 (6): 568-74.

20. Cagnacci A, Arangino S, Angiolucci M, Maschio E, Melis GB. Influences of melatonin administration on the circulation of women. Am J Physiol. 1998; 274: 335-8.

21. Calvo J ve Boya J. Ultrastructure of the pineal gland in the adult rat. J Anat. 1984; 123: 172-77.

22. Cardinalli DP, Lynch HJ, Wurman RJ. Binding of melatonin to human and rat plasma proteins. Endocrinology. 1972; 91: 1213-18.

23. Carr DB, Reppert SM, Bullen B, Skrinar G, Beitins I, Arnold M, Rosenblatt M, Martin JB, McArthur JW. Plasma melatonin increases during exercise in women. J of C E&M. 1981; 53: 224-25.

24. Cavallo A. The pineal gland in humans beings, relevance to pediatrics. The J Pediatrics. 1993; 123(6): 843-51.

25. Chiodera P, Volpi R, Capretti L, Giuliani N, Maffei ML, Coiro V. Effect of melatonin on arginine vasopressin secretion stimulated by physical exercise or angiotensin 2 in normal men. Neuropeptides 1998; 32(2): 125-9.

26. Damiola F, Le Minh N, Preitner N et al. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. Genes Dev. 2000; 14: 2950-61.
27. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Sanchez-Sanchez JJ, Kaski JC, Reiter RJ Melatonin and circadian biology in human cardiovascular disease. J Pineal Res. 2010; 49(1): 14-22.
28. Drobnik J, Slotwinska D, Olczak S, Tosik D, Pieniazek A, Matczak K, Koceva-Chyla A, Szczepanowska A. Pharmacological doses of melatonin reduce the glycosaminoglycan level within the infarcted heart scar. J Physiol Pharmacol. 2011; 62(1): 29-35.
29. Durgan DJ, Hotze MA, Tomlin TM. The intrinsic circadian clock within the cardiomyocyte. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005; **289**: 530-41.
30. Ebels I ve Balemans MG. Physiological aspects of pineal functions in mammals. Physiol Rev. 1986; 66(3): 581-605.
31. Elias AN, Wilson AF, Pandian MR, Rojas EJ, Kayaleh R, Stone SC, James N. Melatonin and gonadotropin secretion after acute exercise in physically active males. Eur J Appl Physiol. 1993; 66 (4): 357-61.
32. Fawcett DW ve Saunder WB. A Textbook of Histology. Saunders Company. 11th ed. Philadelphia. 1986;21: 535-542.
33. Fourtillan JB, Brisson AM, Fourtillan M, Ingrand I, Decourt JP, Girault J. Melatonin secretion occurs at a constant rate in both young and older men and women. J P-E and Metabolism 2001; 280: 11-22.
34. Galzin AM, Eon MT, Esnaud H, Lee CR, Pévet P, Langer SZ. Day-night rhythm of 5-methoxytryptamine biosynthesis in the pineal gland of the golden hamster (mesocricetus auratus). J Endocrinol. 1988; 118 (3): 389-97.
35. Gerra G, Caccavari R, Reali N, Bonvicini P, Marcato A, Fertonani G, Delsignore R. Noradrenergic and hormanal responses to physical exercise in adolescents, relationship to anxiety and tolerance to frustration. Neuropsychobiology. 1993;27(2): 65-71.
36. Girotti L, Lago M, Ianovsky O, et al. Low urinary 6- sulphatoxymelatonin levels in patients with coronary artery disease. J Pineal Res. 2000; 29: 138-42.
37. Grossini E, Molinari C, Uberti F, Mary DA, Vacca G, Caimmi PP. Intracoronary melatonin increases coronary blood flow and cardiac function through β-adrenoreceptors, MT1/MT2 receptors, and nitric oxide in anesthetized pigs. J Pineal Res. 2011; doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00886. x.
38. Hara M, Abe M, Suziki T, Reiter RJ. Tissue changes in glutathione metabolism and lipid peroxidation induced by swimming are partially prevented by melatonin. Pharmacol Toxicol. 1996; 78 (5): 308-12.
39. Hara M, Ligo M, Othani-Kaneko R, Nakamura N, Suuki T, Reither RJ, Hirata K. Administration of melatonin and related indoles prevents exercise-induced cellular oxidative changes in rats. Biol Signals. 1997; 6 (2): 90-100.
40. Jone W. Hyman. İnsan Yayınları. İstanbul, 2001.
41. Kaya O, Kilic M, Celik I, Baltaci AK, Mogulkoc R. Effect of melatonin supplementation on plasma glucose and liver glycogen levels in rats subjected to acute swimming exercise. Pak J Pharm Sci. 2010; 23(3): 241-4.
42. K-Laflamme A, Wu L, de Champlain J. Impaired basal sympathetic tone and alpha 1-adrenergic responsiveness in association with the hypotensive effect of melatonin in spontaneously hypertensive rats. Am J Hypertens. 1998; 11: 219-29.
43. Knutsson A. Health disorders of shift workers. Occup Med. 2003; 53: 103-8.
44. Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowska I, Pawlik M, Sliwowski Z, Cześnikiewicz-Guzik M, Kwiecień S, Brzozowski T, Bubenik GA, Pawlik WW. Localization and biological activities of melatonin in intact and diseased gastrointestinal tract (GIT). J Physiol Pharmacol. 2007; 58(3): 381-405.
45. Koziróg M, Poliwczak AR, Duchnowicz P, Koter-Michalak M, Sikora J, Broncel M. Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome. J Pineal Res. 2011; 50(3): 261-6.
46. Leeson TS, Leeson CR, Papa AA, Saunder WB. Melatonin. Text/Atlas of Histolog. 1985; 594-96.
47. Lerner AB, Case JD, Morı W, Wrıght MR. Melatonin in peripheral nerve. Nature. 1959; 27: 1813-21.
48. Lusardi P, Piazza E, Fogari R. Cardiovascular effects of melatonin in hypertensive patients well controlled by nifedipine: a 24-hour study. Br J Clin Pharmacol. 2000; 49: 423-7.

49. Macchi M, Bruce J. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. Front Neuroendocrinol. 2004; 25 (3–4): 177-95.
50. Mazepa RC, Cuevas MJ, Collado PS, Gonzales-Gallego J. Melatonin increases muscle and liver glycogen content in nonexercised and exercised rats. Life Sci. 2000; 66(2): 153-60.
51. Meeking DR, Wallace JD, Cuneo RC, Forsling M, Russel-Jones DL. Exercise-induced GH secretion is enhanced by the oral ingestion of melatonin in healthy adult male subjects. Eur J Endocrinol. 1999; 141(1): 22-6.
52. Monteleone P, Maj M, Franza F, Fusco R, Kemali D. The human pineal gland responds to stress-induced sympathetic activation in the second half of the dark phase preliminary evidence. J Neural Transm Gen Sect. 1993; 92(1): 25-32.
53. Muller JE. Circadian variation in cardiovascular events. Am J Hypertens. 1999; 12: 35-42.
54. Nishiyama K, Yasue H, Moriyama Y. Acute effects of melatonin administration on cardiovascular autonomic regulation in healthy men. Am Heart J. 2001; 141-9.
55. Ochoa JJ, Díaz-Castro J, Kajarabille N, García C, Guisado IM, De Teresa C, Guisado R. Melatonin supplementation ameliorates oxidative stress and inflammatory signaling induced by strenuous exercise in adult human males. J Pineal Res. 2011 Apr 21. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00899.x.
56. Ölmez E, Şahna E, Ağkadir M, Acet A. Melatonin: Emeklilik yaşı 80 olur mu? Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi. 2000; 7(2): 177-87.
57. Pardridge WM ve Mietus LJ. Transport of albumin-bound melatonin through the bood-brain barrier. J Neurchem. 1980; 34: 1761-63.
58. Perez Nevero JL, Jaraba Caballero S, Ibarra de la Rosa I, Jaraba Cabellero MP, Guilen del Castillo M, Montilla Lopez P, Tunez Finana I, Romanos Lezcano A. Effects of competitive physical exercise on neuroendocrine response and interleukin-6 liberation in children. An Esp Pediatr. 1999; 51 (3): 267-72
59. Petrosillo G, Colantuono G, Moro N, Ruggiero FM, Tiravanti E, Di Venosa N, Fiore T, Paradies G. Melatonin protects against heart ischemia-reperfusion injury by inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2009; 297(4): 1487-93.
60. Rajaratnam SM ve Arendt J. Health in a 24-h society. Lancet. 2001; 358: 999-1005.
61. Reiter RJ, Carneiro RC, Oh CS. Melatonin in relation to cellular antioxidative defense mechanisms. Horm Metab Res. 1997b; 29(8): 363-72.
62. Reiter RJ, Manchester LC, Fuentes-Broto L, Tan DX. Cardiac hypertrophy and remodelling: pathophysiological consequences and protective effects of melatonin. J Hypertens. 2010; 28(1): 7-12.
63. Reiter RJ, Tan DX, Cabrera J, D'Arpa D, Sainz RM, Mayo JC, Ramos S. The oxidant/antioxidant network role of melatonin. Biol Signals Recept. 1999; 8(1-2): 56-63.
64. Reiter RJ, Tan DX, Osuna C, Gitto E. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. A review. J Biomed Sci. 2000; 7(6): 444-58.
65. Reiter R, Tang L, Garcia JJ, Muñoz-Hoyos A. Pharmacological actions of melatonin in oxygen radical pathophysiology. Life Sci. 1997a; 60(25): 2255-71.
66. Reppert SM, Chez RA, Anderson A. Maternal Fetal Transfer of Melatonin in the Non-Human Primate. Pediatr Res. 1979; 13:788-91.
67. Ronkainen H, Vakkuri O, Kauppila A. Effects of physical exercise on the serum concentration of melatonin in female runners. Acta Obstet Gynecol Scand. 1986; 65(8): 827-29.
68. Sakotnik A, Liebmann PM, Stoschitzky K, Lercher P, Schauenstein K, Klein W, Eber B. Decreased melatonin synthesis in patients with coronary artery disease. Eur Heart J. 1999; 20(18): 1314-7.
69. Salie R, Harper I, Cillie C, et al. Melatonin protects against ischemic-reperfusion myocardial damage. J Mol Cell Cardiol. 2001; 33: 343-57.
70. Sewerynek E. Metabolism and the cardiovascular system. Neuro Endocrinol Lett. 2002; 23: 79-83.
71. Skrinar GS, Bullen BA, Reppert SM, Peachey SE, Turnbull BA, McArthur JW. Melatonin response to exercise training in women. J Pineal Res. 1989; 7(2): 185-94.
72. Stokan KA, Reiter RJ, Nonaka KO, Lerchi A, Yu BT, Vaughan MK. Food Restriction Retards Aging of Pineal Gland. Brain Res. 1991; 545: 66-72.
73. Tain YL, Huang LT, Lin IC, Lau YT, Lin CY. Melatonin prevents hypertension and increased asymmetric dimethylarginine in young spontaneous hypertensive rats. J Pineal Res. 2010; 49(4): 390-8.

74. Tengattini S, Reiter RJ, Tan DX, Terron MP, Rodella LF, Rezzani R. Cardiovascular diseases: protective effects of melatonin. J Pineal Res. 2008; 44(1): 16-25.
75. Theron JJ, Oosthuizen JM, Rautenbach MM. Effect of physical exercise on plasma melatonin leves in normal volunteers. S Afr Med J. 1984; 66(1): 838-41.
76. Turgut M, Baka M, Yurtseven M. Pineal gland'dan salgılanan bir nörohormon olan melatoninin etkileri. 2002; 11: 453-70.
77. Van Cauter E, Sturis J, Byrne MM, Blackman JD, Scherberg NH, Leproult R, Refetoff S, Van Reeth O. Preliminary studies on the immediate phase-shifting effects of light and exercise on the human circadian clock. J Biol Rhythms. **1993**; 8: 99-108.
78. Veneroso C, Tuñón MJ, González-Gallego J, Collado PS. Melatonin reduces cardiac inflammatory injury induced by acute exercise. J Pineal Res. 2009; 47(2): 184-91.
79. Warren WS ve Cassone VM. The pineal gland: photoreception and coupling of behavioral, metabolic, and cardiovascular circadian outputs. J Biol Rhythms. 1995; 10: 64-79.
80. Willich SN, Goldberg RJ, Maclure M. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. Am J Cardiol. 1992;70: 65-68.
81. Yaga K, Tan DX, Reiter RJ, Manchester LC, Hattori A. Unusual reponses of noctural pineal melatonin synthesis and secretion to swimming: attempts to define mechanisms. J Pineal Research. 1993; 14(2): 98-103.
82. Young ME ve Bray MS. Potential role for peripheral circadian clock dyssynchrony in the pathogenesis of cardiovascular dysfunction. Sleep Med. 2007; 8: 656-67.
83. Zaslavskaia RM, Shakirova AN, Komarov FI, Teiblium MM, Akhmetov KZ. Effects of melatonin alone and in combination with aceten on chronostructure of diurnal hemodynamic rhythms in patients with hypertension stage II. Ter Arkh. 1999; 71: 21-4.

10. ÖZGEÇMİŞ

1971 yılında Samsun'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Samsun'da, lise öğrenimini Konya'da tamamladı. YÖK'ün "spor dallarında yetenekli ve üstün başarılı sporcuların beden eğitimi ve spor yüksekokullarına öncelikli kayıt yönetmeliği"nden faydalanarak 1997 yılında Selçuk Üniversitesi Beden Eğitimi Öğretmenliği Bölümü'nde lisans eğitimine başladı. 2001 yılında mezun oldu. 2009 yılında Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı yüksek lisans programını kazandı. 1985-1999 yılları arasında kulüp ve milli takım düzeyinde spor hayatını sürdürdü. Türkiye Güreş Federasyonu tarafından 2006 yılında gençler güreş milli takım antrenörlüğü görevine getirildi. 2008 yılı takım Dünya şampiyonluğu ve 2011 yılı takım Avrupa şampiyonlukları başarılarının kazanıldığı teknik ekipte antrenör olarak görev yaptı. Halen güreş milli takım antrenörlüğüne devem etmekte olup, Bartın Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksek Okulu'nda Öğretim Görevlisi olarak görev yapmaktadır.