

T.C.

**NIĞDE ÖMER HALİSDEMİR ÜNİVERSİTESİ**  
**SOSYAL BİLİMLER ENSTİTÜSÜ**  
**BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR ANABİLİM DALI**

**SEDANter BAYANLARDA FARKLI EGZERSİZ TÜRLERİNİN**  
**MELATONİN VE SEROTONİN HORMONLARINA ETKİSİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Hazırlayan**  
**Hatice ŞAHİN**

**Niğde**  
**Ağustos, 2019**



**T.C.**  
**NİĞDE ÖMER HALİSDEMİR ÜNİVERSİTESİ**  
**SOSYAL BİLİMLER ENSTİTÜSÜ**  
**BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR ANABİLİM DALI**

**SEDANter BAYANLARDA FARKLI EGZERSİZ TÜRLERİNİN**  
**MELATONİN VE SEROTONİN HORMONLARINA ETKİSİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Hazırlayan**  
**Hatice ŞAHİN**

**Danışman : Dr.Öğr.Üyesi Sedef HABİPOĞLU**  
**Üye : Dr.Öğr.Üyesi İsmail SARI**  
**Üye : Doç.Dr. İbrahim ŞAHİN**

**Niğde**  
**Ağustos, 2019**

## YEMİN METNİ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “**Sedanter Bayanlarda Farklı Egzersiz Türlerinin Melatonin ve Serotonin Hormonlarına Etkisi**” başlıklı bu çalışmamın bilimsel ve akademik kurallar çerçevesinde tez yazım kılavuzuna uygun olarak tarafımdan yazıldığını, yararlandığım eserlerin tamamının kaynaklarda gösterildiğini ve çalışmamın içinde kullanıldıkları her yerde bunlara atıf yaptığımı belirtir ve bunu onurumla doğrularım. 20/08/2019

Hatice SAHİN

## ONAY SAYFASI

**Dr.Öğr.Üyesi Sedef HABİPOĞLU** danışmanlığında Hatice ŞAHİN tarafından hazırlanan “Sedanter Bayanlarda Farklı Egzersiz Türlerinin Melatonin ve Serotonin Hormonlarına Etkisi” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 20 / 08 /2019

### JÜRİ:

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Sedef HABİPOĞLU

Üye : Dr. Öğr. Üyesi İsmail SARI

Üye : Doç. Dr. İbrahim ŞAHİN

### ONAY:

Bu tezin kabulü enstitü yönetim kurulunun .....Tarih ve .....sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Doç.Dr. Emin Hüseyin ÇETENAK  
Enstitü Müdürü

## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Son yıllarda mutluluk hormonlarının antioksidan özelliğine sahip olması nedeniyle önemleri gittikçe artmaktadır. Melatoninin yağda ve suda çözünebilir özelliği sebebiyle vücudun her hücresine nüfus edebilir bu sebeple vitamin ve mineral antioksidanlara göre daha yaygındır. Bu hormonların salgılanmasıyla insanların yaşam kalitesi artmakta böylelikle de insanlar anti-depresyon ilaçları kullanmaktansa vücudun kendi salgıladığı ve özellikle de egzersizle artışın olduğu melatonin ve serotonin hormonu sayesinde tıbbi ilaçlara ihtiyaçları azalabilir.

Bu tez Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri komisyonu tarafından proje kapsamında desteklenmiş olup Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Yüksek lisans programının her döneminde benden zamanını, bilgi ve emeğini esirgemeyen tez çalışmasının yürütücüsü sorumlu araştırmacı danışman hocam Dr.Öğr.Üyesi Sedef HABİPOĞLU'na bilgi ve deneyimleri ile bana ışık tutan biyokimya ve laboratuvar analizlerinin yapılmasında yardımcı olan Dr.Öğr.Üyesi İsmail SARI'ya çalışma esnasında bizden emeğini esirgemeyen Doç.Dr.Soner AKKURT'a istatistiksel hesaplamalar konusunda emeğini esirgemeyen bizlere yardımcı olan Dr.Öğr.Üyesi Mustafa KARAKUŞ'a, bizlere yer ve imkan sağlayan Kayseri Büyükşehir Belediyesi Spor A.Ş' ye ve antrenörlerine, görevli hemşirelere, yoğun eğitim dönemim boyunca sabırla beni destekleyen dualarını esirgemeyen canım anneme, babama, ağabeyime ve her konudaki maddi manevi desteğinden dolayı eşim Ömer ŞAHİN'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Biricik oğlum Nazım Berat'a sevgilerimle....

**Hatice ŞAHİN**

## ÖZET

### YÜKSEK LİSANS TEZİ

#### SEDANTER BAYANLARDA FARKLI EGZERSİZ TÜRLERİNİN MELATONİN VE SEROTONİN HORMONLARINA ETKİSİ

ŞAHİN, Hatice

Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Sedef HABİPOĞLU

Ağustos 2019, 98 sayfa

Bu araştırmada çalışma grubu daha önceden aktif spor yapmamış sedanter 40-45 yaş aralığında, premenapoz dönemindeki Kayseri Büyükşehir Belediyesi Spor A.Ş.'ye kayıt yaptıran rastgele seçilmiş yirmi beş kişilik gönüllü bayandan oluşturuldu. Bu gruba yönelik 3 farklı egzersiz türü uygulandı. Her bir egzersiz türü 60'dakika olarak gerçekleştirildi. Aynı bireyler üzerinde tekrarlı ölçüm yapıldı.

Sedanter bayanlarda bilgilendirilmiş onam formu okutularak imzalatıldıktan sonra, egzersiz programına başlandı. Çalışma grubundaki bireyler birer hafta arayla maxKAH (maksimum kalp atım hızı) %50-%60 aralığında orta yoğunlukta step-aerobik, egzersiz türü maxKAH %40-%50 aralığında düşük yoğunlukta spinning, egzersiz türü rekreatif amaçlı oyun formunda (eğitsel oyun) 3 farklı egzersize tabi tutuldu. Her 3 egzersizin öncesinde ve sonrasında dinlenik kalp atım hızı ölçüldü ve grupta yer alan her bireyden 5 ml kan örnekleri steril sitratlı tüplere alındı. Daha sonra bu kan örnekleri 3000 rpm' de 10 dakika santrifüj edilerek plazmalar elde edildi.

Plazma melatonin ve serotonin düzeyleri her gruba ait plazmalarda, human serotonin ve melatonin, ELISA ("Enzyme-Linked Immüno Sorbent Assay") kitler kullanılarak ELISA yöntemi ile belirlendi. Analizin her aşamasında plazma veya serumda ölçüm talimatlarına uyularak gerçekleştirildi. Temin edilen kit protokolü doğrultusunda deneyler uygulandı.

Çalışma sonunda üç farklı egzersiz branşından eğitsel oyun antrenman grubunda melatonin hormon seviyelerinde anlamlı düzeyde artış gözlemlendi ( $p<0.05$ ). Diğer antrenman gruplarında hormon seviyelerinde anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Serotonin hormon düzeylerinde step-aerobik ve eğitsel oyunlarda ilk ve son

ölçümler sonucunda her ne kadar anlamlı düzeye ulaşmasa da bir miktar artış gözlemlendi. Spinning branşında ise düşüş olduğu görüldü.

Sonuç olarak premenopoz dönemi 40-45 yaş arasındaki sedanter bayanlarda yapmış olduğumuz tekrarlı ölçüme göre üç farklı egzersiz türünden melatonin düzeyinde eğitsel oyun türünde anlamlı düzeyde artış olduğu söylenebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Melatonin, Serotonin, Egzersiz, Sedanter, Elisa





## **ABSTRACT**

### **MASTER'S THESIS**

#### **THE EFFECT OF DIFFERENT EXERCISE TYPES ON MELATONIN AND SEROTONIN HORMONES IN SEDANTER WOMEN**

**ŞAHİN, Hatice**

**The Department of Physical Education and Sports**

**Thesis Advisor: Dr. Lecturer Sedef HABİPOĞLU**

**August 2019, 98 pages**

The study group of this study have been made up from 25 sedentary volunteer women between the ages of 40 and 45 at the pre-climacteric period who haven't done physical exercise actively before and who have been chosen randomly from the people who have applied to Kayseri Metropolitan Municipality Sport Inc. This group of people were applied three different exercises. Each exercise type was performed in 60 minutes. A repeated measurement was applied on the same person.

The exercise program started after the sedentary women were informed and signed the consent form after reading it. The people in the study group were applied three different exercises in the form of moderate intensity step-aerobic between 50%-60% max HBR (maximum heart beating rate), low intensity spinning between 40%-50% max HBR and games with recreative aims (educational games) every other week. Resting pulse rates of these people in the study group were measured both before and after these three exercises and 5 ml blood samples were taken from the study group and put into sterile citrated test tubes. Afterwards, these blood samples were centrifugated for ten minutes at 3000'rpm and then, plasmas were gained.

The melatonin and serotonin levels of the plasmas of every group were found out with the ELISA method by using human melatonin and serotonin and ELISA kits. Every level of analysis was carried out according to the instructions of the plasma or serum measurement. The experiments were done according to the protocol of the kits provided.

At the end of the study, it was observed that within three exercise groups, the melatonin hormone levels of the educational games exercise group increased

significantly ( $p<0.05$ ). No significant increase was determined in the hormone levels of the other two exercise groups. While the serotonin hormone levels of the step-aerobic and the educational games groups did not increase significantly, there was a slightly increase. However, there was a decrease in the serotonin hormone levels of the spinning group.

In conclusion, it was found out that within three types of exercises, the level of melatonin increased during educational exercises according to the repeated measurements applied to the sedentary women between the ages of 40 and 45 at the pre-climacteric period.

**Key Words:** Melatonin, Serotonin, Exercise, Sedentary, Elisa



## İÇİNDEKİLER

YEMİN METNİ.....	i
ONAY SAYFASI .....	ii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER .....	viii
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
EKLER.....	xv
1. GİRİŞ .....	1
1.1. Problem Durumu .....	2
1.2. Araştırmanın Amacı .....	4
1.3. Araştırmanın Önemi .....	4
1.4. Araştırmanın Sınırlılıkları.....	5
1.5. Varsayımlar .....	5
1.6. Tanımlar.....	5
2. BÖLÜM .....	7
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. Melatonin Hormonu .....	7
2.1.1. Melatonin Tarihçesi .....	10
2.1.2. Melatonin Sentezi.....	11
2.1.3. Melatonin Etki Mekanizması.....	13
2.1.4. Melatoninin Yıkımı.....	14
2.1.5. Melatonin Reseptörleri .....	14
2.1.6. Melatonin ve Sirkadyen Ritm .....	15

2.2. Melatonin Biyolojik Etkileri.....	17
2.2.1. Yaşlanma Üzerine Etkileri .....	17
2.2.2. Melatonin Antioksidan Etkileri .....	18
2.2.3. Melatonin Uyku Üzerine Etkisi.....	21
2.2.4. Melatonin Duygu Durumu Üzerine Etkisi .....	23
2.2.5. Melatonin Kemik Üzerine Etkisi.....	25
2.2.6. Melatonin ve Kardiyovasküler Sistem.....	26
2.2.7. Melatonin ve Kanser .....	27
2.2.8. Melatonin İmmünite Üzerine Etkisi.....	29
2.2.9. Melatonin ve Migren.....	29
2.3. Serotonin Hormonu .....	30
2.3.1. Serotonin Tarihçesi .....	30
2.3.2. Serotonin Reseptörleri ve Tarihçesi.....	31
2.3.3. Serotonin Yapısı .....	32
2.3.4. Serotoninin Biyosentezi.....	33
2.3.5. Serotoninin Duygu Durum Üzerine Etkisi.....	34
2.3.6. Uyku ve Serotonin.....	35
2.3.7. Serotoninin Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri .....	36
2.3.8. Serotonin ve Kardiyovasküler Sistem .....	36
2.3.9. Egzersizin Melatonin ve Serotonin Üzerine Etkisi.....	37
2.4. Egzersiz Türleri .....	38
2.4.1. Step-Aerobik .....	38
2.4.2. Spinning.....	39
2.4.3. Eğitsel Oyun.....	40
3. BÖLÜM .....	42
3. YÖNTEM.....	42
3.1. Araştırmanın Modeli.....	42

3.2. Evren ve Örneklem.....	42
3.3. Materyal ve Metot .....	42
3.3.1. Kullanılan Cihaz ve Malzemeler .....	42
3.3.2. Araştırma Grubu .....	43
3.3.2.1. Araştırma Grubunun Hazırlanması ve Yapılan İşlemler.....	43
3.3.3. Egzersiz Protokolü .....	44
3.3.3.1. Birinci Egzersiz Türü: Step-Aerobik.....	44
3.3.3.2. İkinci Egzersiz Türü: Spinning .....	46
3.3.3.3. Üçüncü Egzersiz Türü: Eğitsel Oyunlar.....	47
3.3.4. Çalışma Gruplarına Ait Plazma Melatonin Düzeylerinin Belirlenmesi .	48
3.3.5. Çalışma Gruplarına Ait Plazma Serotonin Düzeylerinin Belirlenmesi ..	51
3.3.6. Melatonin ve Serotonin Düzeylerinin Hesaplanması .....	52
3.4. İstatistiksel Analiz .....	53
4. BÖLÜM .....	54
4. BULGULAR .....	54
5. BÖLÜM .....	56
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	56
6. BÖLÜM .....	63
6. KAYNAKÇA .....	63
EKLER.....	75
Ek 1. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu .....	75
Ek 2. Par Q (Fiziksel Uygunluk) Testi.....	76
Ek 3. Kayseri Büyükşehir Belediyesi Spor A.Ş. İzin Belgesi.....	77
Ek 4. Hasta Bilgilendirme Gönüllü Olur Formu .....	78
Ek 5. Özgeçmiş .....	80

## TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Melatonin Standart Eğri Grafiği.....	52
Tablo 2. Serotonin Standart Eğri Grafiği.....	53
Tablo 3. Katılımcılara Ait Step-Aerobik, Spinning, Eğitsel Oyun Serotonin Egzersiz Öncesi ve Egzersiz Sonrası Ölçümleri.....	54
Tablo 4. Katılımcılara Ait Step-Aerobik, Spinning, Eğitsel Oyun Melatonin Egzersiz Öncesi ve Egzersiz Sonrası Ölçümleri.....	55



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Melatonin Kimyasal Yapısı.....	8
Şekil 2. Melatonin Sentezi.....	12
Şekil 3. Melatonin Sirkadyen Ritm Düzenleyici Etkisi.....	16
Şekil 4. Serotonin Kimyasal Yapısı.....	32
Şekil 5. Serotonin Biyosentezi.....	33



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>BOS</b>	: Beyin Omurilik Sıvısı
<b>CAMP</b>	: Siklik Adenozin Monofosfat,
<b>CSF</b>	: Cerebrospinal Fluid (Beyin Omurilik Sıvısı)
<b>CGMP</b>	: Guanozin Mono Fosfat
<b>DST</b>	: Deksametazon Supresyon Testi
<b>EDTA</b>	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
<b>GABA</b>	: Gamam Aminobütirik Asit
<b>GPx</b>	: Glutasyon Peroksidaz
<b>GnRH</b>	: Hipofizi Kontrol Eden Hormon
<b>GSH</b>	: Glutasyon S-Transferaz
<b>GTP</b>	: Guanozin Trifosfat
<b>HIOMT</b>	: Hidroksiindol-O-Metiltransferaz
<b>KAT</b>	: Katalaz
<b>MaxKAH</b>	: Maksimum Kalp Atım Hızı
<b>MEL</b>	: Melatonin
<b>MT1</b>	: Yüksek Afiniteli Melatonin Reseptörü Alt Tipi
<b>MT2</b>	: Düşük Afiniteli Melatonin Reseptörü Alt Tipi
<b>MDB</b>	: Mevsimsel Duygusal Bozukluk
<b>MSS</b>	: Merkezi Sinir Sistemi
<b>MSH</b>	: Melanaosit Uyarıcı Hormon
<b>NAT</b>	: N-Asetiltransfraz
<b>SCG</b>	: Servikal Gangliyon
<b>SCN</b>	: Suprakiazmatik Çekirdek



<b>SKN</b>	: Suprakiazmatik Nükleus
<b>Ph3C</b>	: Trifenilmetil Radikali
<b>ROS</b>	: Reaktif Oksijen Türleri
<b>SOD</b>	: Süperoksit Distumaz
<b>TRH</b>	: Tiroit Uyarıcı Hormonu Çıkaran Hormon
<b>5-HT</b>	: 5-Hidroksitriptamin
<b>µg</b>	: Mikrogram
<b>µL</b>	: Mikrolitre
<b>Pg</b>	: Pikogram

## **EKLER**

EK 1. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Karar Formu

EK 2. Par Q (Fiziksel Uygunluk) Testi

EK 3. Kayseri Büyükşehir Belediyesi Spor A.ř. İzin Belgesi

EK 4. Hasta Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

EK 5. zgemiş



## 1. BÖLÜM

### 1. GİRİŞ

Serotonin ve melatonin hormonları uyku hali, iştah, ruhsal durum, mevsimsel üreme fizyolojisi ve sirkadyen ritim gibi çeşitli insan fonksiyonlarını düzenleyen hormonlardır (Beyer, Stekete ve Saphier, 1998: 1265-1272).

Vücudun çeşitli bölgelerinde üretilen serotonin beyinde salgılanır. Genel olarak da santral sinir ve sindirim sisteminde mide ve bağırsak hattında bulunmaktadır. Santral sinir sistemindeki serotonin kavramayı, hafızayı, cinsel, ruhsal ve yaşantısal davranışları düzenlemekle görevli olmaktadır. Mide-bağırsak hattındaki serotonin ise sindirim sistemini düzenlemeye yardımcı olan hormondur. Pek çok araştırmacı serotonin düzeyindeki uyumsuzlukların ruhsal durumu etkileyip, anksiyeteye neden olduğu görüşündedirler (Mouminta, 2015: 21).

Biyolojik antioksidanlar hücreleri egzersizle de uyarılan oksidatif strese karşı korumakta hayati öneme sahiptir. Hem insanlar hem de hayvanlar üzerinde yapılan birçok çalışmada aerobik egzersiz sonucunda antioksidan enzimlerin aktivitelerinde artış olduğu gösterilmiştir. Melatoninin egzersiz ile ilişkisini konu alan çalışmalarda melatonin hormonunun antioksidan aktivite üzerindeki etkisine odaklandığı görülmektedir (Özdemir, 2006: 30). Buna karşın melatonin düzeyinin farklı egzersiz türlerinde nasıl etkilendiğine dair araştırmalar son derece kısıtlıdır. Yaşa bağlı olarak değişim gösteren melatonin konsantrasyonu yeni doğmuş bebeklerde salgı oranı çok daha az miktardadır. Melatonin anneden fetusa süt yoluyla geçer ve sirkadyenritim bu yolla oluşur. 1-3 yaş arası en üst seviyeye ulaşır (Waldhauser, 2002: 85-104). Sonra tekrar düşer. Puperte ve Adolesan dönemde de sekresyon tekrar sirkadyen hale gelir. 35-40 yaş civarlarında bu değerler değişmez ve yaş ilerledikçe düşüş gösterir (Iguchi, Kato ve Ibayashi, 1982: 27-29).

Premenopoz, ilk menopoz belirtilerinin fark edildiği klimakterium başlangıcından, son regl dönemine kadar devam etmektedir. Genellikle premenopoz 40 yaş civarında başlamaktadır (Dilek, 2009: 14-95). Deeks ve arkadaşları, sosyal veya sportif aktivitelerde bulunan bayanların klimakterik dönemde yaşadıkları stresleri çok kolay atlattıklarını öne sürmüştür (Deeks, 2004: 389-398).

Yaşla birlikte bayanlarda melatonin ve serotonin üretiminin azalması yaşlanmaya bağlı hastalıklara sebep olmaktadır. Melatoninin yaşlanmaya karşı koruyucu etkisi olduğu ileri sürülmektedir (Pierpaoli ve Regelson, 1994: 787-791). Bu yüzden 40-45 yaş premenopoz dönemindeki bayanlarda östrojen yetersizliği anksiyete oluşumuna zemin oluşturmaktadır. Serotonin hormon metabolizmasında rol alan triptofan seviyesi östrojen seviyesinin eksikliğine paralel olarak azalmakta ve depresyona zemin hazırlamaktadır (Dilek, 2009: 14-95).

Egzersiz yapmak serotoninin üretimi için etkili olduğu bildirilmektedir. Egzersiz serotoninin öncü maddesi olan triptofan salgısını arttırdığı ve mutluluk hormonu olarak da bilinen endorfin salgısını yükselttiği belirtilmektedir (Moumints, 2015: 21).

Melatoninin egzersiz ile ilişkisini konu alan çalışmalarda melatonin hormonunun antioksidan aktivite üzerindeki etkisine odaklanıldığı görülmektedir (A. Altun, Vardar ve B. Altun 2001: 283-288). Buna karşın melatonin düzeyinin farklı egzersiz türlerinde bu hormonların nasıl etkilendiğine dair araştırmalar son derece kısıtlıdır.

Literatürde farklı egzersiz yöntemlerinin melatonin ve serotonin hormonlarına etkisinin araştırıldığı çalışmaların az olması nedeniyle bu konu üzerinde çalışma yapacak araştırmacılara kaynak teşkil etmesi amacıyla önemli olabilir.

## **1.1. Problem Durumu**

Gündelik hayatımıza makinelerin girmesiyle birlikte fiziksel aktivite kısıtlanmış sanayileşme ve modern yaşam tarzının neden olduğu hareketsizlik her yaş grubunu olumsuz yönde etkilemiş ve buna bağlı olarak da ciddi anlamda sağlık

problemlerini beraberinde getirmiştir (S.Kurt, Hazar, İbiş, Alpay ve Y.Kurt 2010: 665-674). Kişilerin zihnini, üreticiliğini, yer yer bedensel kuvvetini, odaklanmasını kullanarak meydana koyduğu davranış modellerinin yerini teknolojik araç ve gereçler almıştır. Aslında bunlar avantaj gibi görünse de yaratılan boş zaman fiziksel egzersiz ile değerlendirilmedikçe yaşam standartlarının artırılmasına pozitif etki sağlayamamaktadır (Zorba, 2001: 2-16).

Tarih boyunca uygarlıklar gelişme göstermektedir. Artık makineleşme insan hayatında büyük rol oynamaktadır. Günümüzde bu az hareket, Hypokinetik hastalık adında yeni bir hastalık grubunu doğurmuştur. Bu hastalıklar artık günümüzde ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Kalp ve damar hastalığı bunun başında gelir. Hipokrat'ın "Kullanılan gelişir, kullanılmayan kaybolur" sözüne değinen Kuter, vücudun hareketsiz kalmasının insanı yıprattığını, bu sebepten dolayı yaşam kalitesi yüksek olan ülkelerin sağlıklı kuşaklar için spor hususunda politikalar oluşturduğunu anlatmıştır (Sporbilim, agis, 2019).

Yapılan araştırmalar sedanter yaşamın kanser tümörlerini artırdığını ve bu süreçte hastalığa yardımcı tedavi yönteminin egzersiz olduğunu vurgulamaktadır. Özellikle kanser tanısı konulduktan sonraki süreçte onkologlar tarafından önerilen egzersizin hastalarda fiziksel işlevi artırdığı, kas ve kemik kaybını azalttığı ve cerrahi sonuçları etkilediği gözlemlenmektedir (Kırkham ve diğerleri, 2018: 105-115).

Egzersizle sağlığı korumanın mümkün olduğu bilimsel olarak gerçeklik kazanmıştır. Tıbbi metotlarla, kemoterapi, cerrahi yöntemler vb. elde edilen sonuçlar, bu işlemler için maddi olarak yapılan harcamalar kıyaslandığında hiç de olumlu sonuçlar doğurmamaktadır. Halbuki egzersize ayrılacak 20-25 dakika ile sağlık giderlerinde milyon dolarlık yapılan harcamalara engel olunması mümkün olacaktır (Sporbilim, agis, 2019).

Son yıllarda mutluluk hormonlarının antioksidan özelliğe sahip olması nedeniyle önemi gittikçe artmaktadır. Melatonin ise yağda ve suda çözünebilir özelliği sebebiyle vücudun her hücresine nüfus edebilir dolayısıyla yaygın ve oldukça etkili bir hormondur (A. Altun, Vardar ve B. Altun, 2001: 283-288). Bu hormonların salgılanmasıyla insanların yaşam kalitesi artmakta böylelikle de insanlar anti-depresyon ilaçları kullanmaktansa vücudun kendi salgıladığı ve özellikle egzersizle düzeylerinin arttığı bilinen melatonin ve serotoninin yarattığı etkiler göz önüne

alındığında egzersizin toplumlarda anti-depresanlara olan ihtiyacı azaltması mümkün olabilir.

## **1.2. Araştırmanın Amacı**

Bu araştırmanın amacı sedanter bayanlarda farklı egzersiz türlerinin melatonin ve serotonin hormonlarına etkisini incelemektir. Araştırmanın birincil hedefi fiziksel aktivitelerin 40-45 yaş aralığındaki bayanlarda bu hormonların salınımının ne düzeyde etkilediğini ve hangi egzersiz tür ve şiddetine göre değiştiğini ölçümler ışığında değerlendirmektir.

## **1.3. Araştırmanın Önemi**

Bu tür çalışmalar hayvan deneyi modellerinde yapılmış fakat insanlar üzerindeki etkisini inceleyen araştırmalar az olması nedeni ile araştırmamız öneme sahiptir.

Fiziksel egzersizler, organizmada yeni düzenlemeleri gerektirmektedir. Birçok çalışmada, fiziksel aktivitenin kalp damar hastalıkları, mortalite ve morbidite oranlarını azalttığı belirtilmektedir. Hatta düzenli olarak yapılan sportif faaliyetler, plazmadaki doymuş yağ profilini değiştirir, tansiyonu düzenler, kemik mineral yoğunluğunu artırır. Enerji yakımını hızlandırarak kilo alımını engeller. Kansere hastalığı için önemli bir risk etkeni olan obeziteyi önler, kilo kontrolünü sağlar, tansiyon ve anksiyeteyi azaltır. Birçok faydalı etkiye sahip olduğu bilinen düzenli kas egzersizleri, beyindeki endorfin seviyesini artırır serotonin ve melatonin hormonlarının salgılanmasını sağlamaktadır (Yeşil ve Altıok, 2012: 1-6).

Fiziksel aktivitenin plazma melatonin düzeylerinde değişikliğe yol açabileceği ve melatonin uygulamasının egzersizde performansı artıran bir etkiye sahip olduğu ileri sürülmektedir (Buxton, Balériaux, Hirschfeld ve Cauter, 1997: 568-574).

Literatürde farklı egzersiz türlerinin melatonin ve serotonin hormonlarına etkisinin araştırıldığı çalışmaların kısıtlı olması nedeniyle bu alanda yeni verilerin oluşumuna katkı sağlaması nedeniyle araştırmamız önem arz etmektedir.

#### 1.4. Araştırmanın Sınırlılıkları

1. 40-45 yaş aralığı premenopoz dönemindeki sedanter bayanlar arasından seçilmiştir.
2. Çeşitli hastalık ve sakatlık durumları araştırmanın dışında tutulmuştur.
3. Melatonin ve serotonin hormonunu artıracak yiyecek, içecek ve takviye alımlar araştırmanın dışında tutulmuştur.

#### 1.5. Varsayımlar

Katılımcıların, araştırmada kullanılan parQ (fiziksel uygunluk) testini doğru ve tarafsız bir şekilde cevapladıkları varsayılmıştır.

Katılımcılara uygulanan ölçme araç ve gereçlerinin güvenilir ve geçerli olduğu varsayılmıştır.

#### 1.6. Tanımlar

**Melatonin:** Melatonin epifiz bezinin pineolasit adı verilen hücrelerinden salgılanmakla birlikte retina, beyin, kristalin, trombosit, kemik iliği, kalın bağırsak, plasenta, lenfositler, testis, yumurtalık ve deri gibi birçok organlarda nokturnal olarak sentezlenen biyoregülatör üzerinde etkili olan bir nöro hormondur (Sönmez, 2017: 1).

**Serotonin:** Serotonin, diğer adıyla 5-hidroksitriptamin (5-HT), L-triptofan'ın triptofan hidroksilaz ile hidroksillenmesi ile oluşan 5-hidroksi-L-triptofan'ın aromatik L-amino asit dekarboksilaz ile dekarboksillenmesiyle oluşmaktadır (Neşetoğlu, 2011: 5).

**Bipolar Affektif Bozukluk:** Belli bir düzen olmaksızın tekrarlayan depresif, manik ya da her ikisini de barındıran karma ataklarla belirti gösteren ve ataklar arasında kişinin tamamen sağlıklı duygu durum haline (timi) dönebildiği kronik duygu durum bozukluğu olarak tanımlanır (Yavuz, 2016: 2).

**Hipoksi:** Doku ve hücrelerde oksijen oranının azalması (Patat, 2018: 3).

**İnsomnia:** Aşırı uykusuzluk, yeteri miktarda uykuyu alamamak olarak tanımlanır (Şengün, 2010: 13).

**Narkolepsi:** Aşırı uyku hali (zdemir, Selvi, Güleç ve Güleç, 2014: 271-283).





## 2. BÖLÜM

### 2. GENEL BİLGİLER

#### 2.1. Melatonin Hormonu

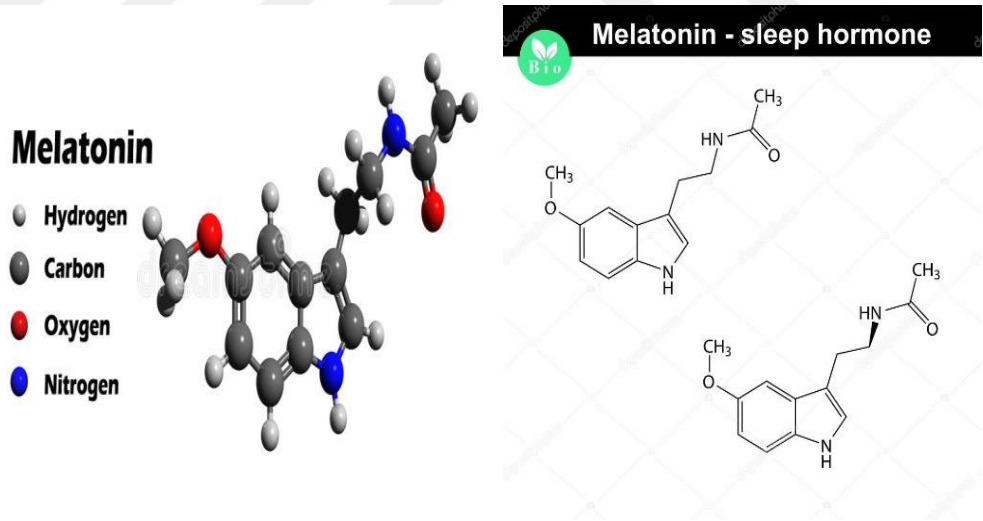
Hormonlar endokrin bezler aracılığıyla sekresyon edilir ve hedefindeki organa kan vasıtası ile nüfus etmektedirler (Bal ve Aydınтуğ, 1991: 197-198). Bayliss ve Starling ilk kez hormon sözcüğü kullanmıştır. Yunanca kaynaklı olan hormon sözcüğü uyaran, harekete geçiren ve başka bir organı çalıştıran manasında kullanılmaktadır. Günümüzdeki tanımı ile hormon, endokrin salgı bezlerinde sekresyon edilen, difüzyon (çok yoğun ortamdan az yoğun ortama) veya sirkülasyon yoluyla vücudun diğer organlarına yayılarak en az bir doku veya organda metabolizmayı düzenleyici etkiye sahip, iç bütünlüğün korunmasını ve sürdürülmesini sağlayan kimyevi nesnelere olarak tanımlanır (Özata, 2011: 17).

Organlar ve hücreler arasındaki iletişimi, iç ortamın korunmasını ve çevreden kaynaklanan etkiler ve strese en uygun cevabın verilmesini endokrin sistem, sinir sistemi ve immunolojik sistem sağlamak ve bu sistemler birbirine geçişen ağlar oluşturmaktadır (Alagöl, 200: 93-158). Endokrin sistem ve sinir sistemi organizmada hemen tüm metabolik ve hemeostatik aktiviteleri regüle eder bu iki sistem iç içedir. İmmün sistem de her ikisiyle etkileşime giren üçüncü bir sistem olma özelliğini taşır. Nöral ve endokrin faktörler immün cevabı etkiler. İmmün sistem ise nöral ve endokrin cevabı modüle eder (Erdoğan, 2003: 1-2).

Melatonin hormonu birçok yayın organı, kitaplar, dergiler, makaleler ve medya vasıtasıyla halkın dikkatini çekmiş ve ABD’de ve birçok ülkenin marketlerinin sağlık ürünleri bölümlerinde satılabilmektedir. Melatonin ile ilgili bu ajanın yaşlanma, kanser, kardiyovasküler hastalık ve immün işleve etki gösterebileceği düşüncesi insanlarda bilinen bazı etkilerine ve kemiricilerdeki bulgulara dayanır (Erdoğan ve Koloğlu, 2005: 43).

Melatonin hormonunun endokrin sistemin düzenlenmesi, bağışıklığın güçlendirilmesi, düz kas tonusunun ayarlanması ve gonadal fonksiyonların baskılanması gibi birçok fizyolojik işlevlerde rol oynadığı belirtilmiştir (Brzezinski, 1997: 186-195).

Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin) bileşiminde temel basamak triptofanın pinealositler içerisine nüfuz etmesi ve pineal bir enzim olan N-asetil transferaz (NAT) tarafından N-asetil serotonine dönüştürülmesi ile oluşur. N-asetil serotoninin melatonine dönüşmesi diğer bir pineal enzim olan hidroksiindol-o-metiltransferaz (HIOMT) vasıtası ile olmaktadır. Sentezin düzenlenmesi birincil karanlığa yani geceye bağlı olmaktadır. Sekresyon hızı 29 mg 1 gündür (Reiter, Carneirove Oh, 1997: 363-372). Melatonin öncül maddesi serotonin hormonudur. Serotonin ise triptofandan üretilen önemli bir nörotransmitter'dir. Fakat aynı zamanda Asetil CoA ile serotonin N-Asetil transferaz ile N-Asetil serotonine dönüştürülür. Hidroksiindol O-metil transferaz enzimi ile S-adenosilmetiyonin, hidroksil grubunun metilasyonu yoluyla özellikle gece karanlıkta N-Asetil serotoninini melatonine dönüştürür (Tordjman ve diğerleri, 2017: 434-443).



**Şekil 1. Melatonin Kimyasal Yapısı (Düşüneninsanlaricin, agis, 2019)**

Melatonin ışığa karşı duyarlı bir hormon olma özelliği taşır ve geceleri retina vasıtasıyla sekresyon edilir (Waldhauser ve Dietzel, 1985: 205-221).

Melatoninin mol ağırlığı 232.3 g/mol ve erime noktası 116-120°C aralığındadır (Angerer ve diğerleri, 2010: 1315-10). İnsanda plazma melatonin düzeyleri 24 saatlik periyotta düzenli olarak iniş ve çıkışlar göstermektedir. Plazma melatonin düzeyi saat 20:00-23:00 yükselir ve 01:00-05:00 arası doruk değerlerine ulaşır. En yüksek konsantrasyona ulaştığı saat 02:00'dır. İlerleyen saatlerde kandaki seviyesi gittikçe azalır. Sağlıklı bireylerde plazma melatonin seviyesi aydınlıkta 0-20 pg/ml, karanlıkta ise 20-200 pg/ml, 80-860 pmol/L'dir. Böylelikle melatonin vücudun günlük ritmini yani biyolojik saatini düzenleyici işlev kazandırmaktadır. Bir günde üretilen melatonin miktarı yaklaşık olarak 30 mg'dır ve büyük bir kısmı (%80'i) gece üretilir (Waldhauser ve Dietzel, 1985: 205-221). Melatonin seviyeleri ortam sıcaklığı, ortamın ışık durumu, mevsim, yaş, hormonlar ve manyetik alan gibi çeşitli dışsal ve içsel faktörlerden etkilenmektedir (Grivas ve Savvidou, 2007: 1-14).

Melatonin plazmada proteinlere bağlı olarak bulunur ve karaciğerde metabolize edilir. Melatonin lipofilik ve hidrofilik özelliğinden dolayı sekresyon edildikten sonra tahminen 20-90 dakika civarında kan dolaşımında bulunmaktadır. Melatoninin bu özelliği sayesinde vücutta her hücresele kolayca nüfuz edebilmektedir (A. Altun, Vardar ve B. Altun, 2001: 283-288).

Melatonin tabletleri önemli zaman değişiminin olduğu jet uçaklarla seyahatten sonra oluşan "jetlag"ı engellemek amacıyla ve vardiya işçilerinde sirkadyen saati ayarlamak, uyku ve davranış bozukluklarını en aza indirmek amacıyla kullanılmaktadır (Erdoğan ve Koloğlu, 2005: 43). Vardiyalı çalışanlarda sirkadyen ritim bozulmuştur. Özellikle de sürekli gece vardiyasında çalışan işçiler sık sık yorgunluktan, uyku bozukluklarından ve gastrointestinal problemlerden yakınmaktadır (Arendt ve Deacon, 1997: 14). Melatonin, uygulandığında gece vardiyası sırasında istenen yatma süresi, uykuyu iyileştirebilir ve vardiyalı çalışanlarda gündüzleri uyanıklık süresini artırabilir (Arendt, 1995: 432-444; Arendt, Deacon, 1997: 14).

Melatonin sirkadyen fazları değiştirebilir. Uyanınca sabah alınması fazda gecikmeye, öğleden sonra uygulama faz ilerlemesine neden olur. "JetLag" etkisini engellemek için en sık tarif edilen uygulama yeni zaman bölgesinde yatmadan kısa zaman önce melatonin almaktır. Normal gündüz-gece siklusunun bozulmasıyla ilgili olduğu düşünülen mevsimsel bipolar affektif hastalık; melatoninin ve suni ışık yolu ile tedavi edilmiştir. Ayrıca melatonin normal uyku yapısını değiştirmeksizin uyku

halini meydana getirdiğinden dolayı uyku bozukluklarının tedavisinde de kullanılmaktadır (Erdoğan ve Koloğlu, 2005: 43).

Hayvan çalışmalarına dayanarak, melatoninin diğer fonksiyonel kullanımları *in vivo* ve *in vitro* meme tümörlerinin büyümesinde azalma kanser kemoterapisininin daha etkin duruma getirmek, hayatın uzamasını ve immün işlevde artış sağlamak amacıyla da kullanılabileceği ileri sürülmektedir (Erdoğan ve Koloğlu, 2005: 43).

Melatonin gece salgısında meydana gelen bozuklukların, kanserin ilerlemesini önlemede önemli olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Özellikle gece aydınlık ortamda çalışan bayanlarda kanser insidansının yükseldiği ortaya konulmuştur. Ayrıca ışık yoğunluğunun derecesi ile tümör büyüme hızı arasında doğrusal bir orantının olduğu çeşitli çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Melatonin yapımının depresyonlu hastalarda da düşük olduğu bildirilmektedir (Reiter,Tan, Erren, Fuentes ve Paredes, 2009: 354-360; Hotchkiss ve Nelson, 2002: 5-6).

Melatonin *in vitro* kuvvetli bir serbest radikal giderici özelliğe sahip olduğu öne sürülmüştür. Ancak kandaki melatonin düzeylerinin oksidatif hasardan muhafaza etmek için yeterli olması muhtemel olmadığı da ileri sürülmektedir. Uyku üzerindeki etkilerinden başka ileri sürülen diğer etkilerinin kontrolü çalışmalar yapılmadan kabul edilmesi doğru gözükmemektedir (Erdoğan ve Koloğlu, 2005: 43).

### **2.1.1. Melatonin Tarihçesi**

Melatonin esas olarak epifiz bezi (glandula şpinealis) tarafından üretilir. 16. yüzyılda Fransız filozof ve bilim adamı Descartes, epifiz bezini ‘ ruhun yeri ‘ olarak tanımlamıştır. Melatonin, ilk kez 1958'de Fransız Aaron Lerner adında bir dermatolog tarafından keşfedilmiştir ve 1980'lerden beri detaylı bir şekilde araştırılmıştır. Lerner, amfibi cildinde kuvvetli bir ağartma etkisine sahip olan epifiz bezi içerisindeki bir bileşiği izole etmiş ve buna melatonin adını vermiştir (Brzezinski, 1997: 186-195; Lerner, Case, Takahashi, Lee ve Mori, 1958: 80-2587).

Melatonin ‘melanophore contracting hormon’ ismi ile adlandırılmış ve gerek kurbağa cildindeki melanoforların beyaz görünümüne sebep olması amacıyla ve gerekse

serotonininden üretildiği için bu adı almıştır (Hardeland, Pandi ve Cardinali, 2006: 313-316).

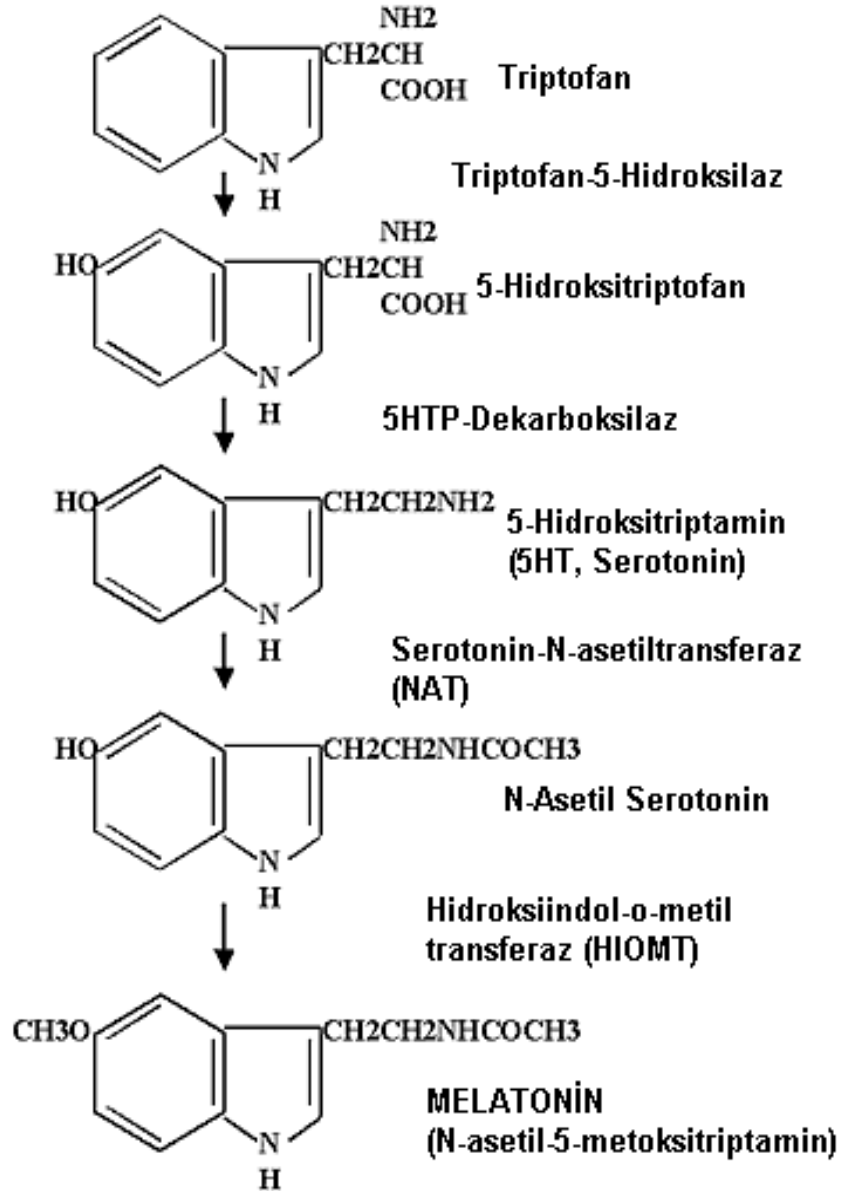
Hormonun etkisini uyku üzerinde çalışmaya başlayan Lerner, 100 mg melatonin ile kendi kendine deney yaptıktan sonra, uyuşukluk dışında hiçbir yan etkisi olmadığını bildirmiştir. 1960'larda, ışık-karanlık ritminin memeliler için önemli olduğu, ancak insanlar için geçerli olmadığı varsayılmıştır. 1981'e kadar Alfred Lewy, gece uygulanan parlak ışığın insanlarda endojen melatoninini baskıladığını ortaya koymuştur. Bu veri, kronobiyoloji ve melatoninin araştırılması için önemli bir başlangıç noktası olmuştur. 1990'ların başlarında, melatoninin bağışıklığın düzenlenmesi tümör büyümesinin önlenmesinde, oksijen radikallerinin yakalanmasında ve kalsiyum bağımlı metabolik süreçler üzerinde etkileri ortaya konulmuş ve bu da melatoninin araştırmacılar tarafından ilgi duyulan bir hormon olmasına sebep olmuştur. Daha sonra, melatonin ve insan sağlığı üzerindeki çok yönlü etkisi hakkında ek çalışmalar yapılmıştır (Chronobiology, agis, 2019).

### **2.1.2. Melatonin Sentezi**

Melatonin epifiz bezinde triptofandan sentezlenerek kana ve BOS'a (beyin omurilik sıvısı) salınır. Plazmada proteinlere bağlı olarak taşınır. Karaciğerde 6 hidroksi melatonin sülfata (6-HMS) metabolize edilerek idrarla atılır (Çam ve Erdoğan, 2003: 103-112).

Melatoninin birçok dokuda sentezlendiği gösterilmiştir. Ancak kana melatonin sağlayan temel kaynak pineal bezdir. Pineal bez elektrik sinyallerini hormonal sinyallere çeviren nöro endokrin bir dönüştürücü olarak görev yapar. Melatonin üretilmesi ve salınımı pineal bezde gece ile uyarılmakta, aydınlık ile baskılanmaktadır. Karanlığın başlaması ile fotoreseptörler hipotalamustaki suprakiazmatik çekirdeği harekete geçirir (A. Altun, Vardar ve B. Altun, 2001: 283-288). Güneşin ufukta kaybolmasıyla birlikte fotoreseptör hücrelerden sekresyon edilen hem triptofanın hem noradrenalin dolaşımından pineal beze geçişini fazlaştırmakta ve B1 reseptörleri vasıtasıyla membrandaki adenilsiklazı aktif ederek intraselüler CAMP düzeylerini arttırmaktadır (Çam ve Erdoğan, 2003: 103-112).

Dolaşım sürecindeki triptofanın aktif transportla pinealosit içine alınmasıyla başlayan sentez dört ardışık enzimatik tepkime sonucuyla oluşmaktadır. Birinci basamakta hidroksilasyon reaksiyonuyla meydana gelen 5-OH triptofan, dekarboksilasyonla serotonin hormonuna dönüşür. Daha sonra sırasıyla N-asetilasyon ve O-metilasyon reaksiyonlarıyla serotonininden melatonin oluşmaktadır (5-metoksi-N-asetiltriptamin) (Reiter, 1991: 151-180).



Şekil 2. Melatonin Sentezi (Harmandaro, 2008: 4)

Karanlıkta pineal bezde epifiz bezi parankimasında postganglionik sempatik sinir uçlarından norepinefrin salınımı başlamaktadır. Noradrenalin, pinealosit membranındaki B-adrenerjik reseptörlere bağlanır. B-adrenerjik reseptörlerin aktive olması ile hücre içerisinde öncelikle adenilatsiklaz aktive olur ve CAMP düzeyi yükselir. Daha sonra N-asetiltransfraz ve dolayısıyla melatonin sentezi yükselir. Işığa çıkmakla, CAMP ve NAT düzeylerinde ani bir azalma gözlenir. Melatonin üretildikten sonra depolanmaz. Üretilen melatonin doğrudan kan dolaşımına ulaşarak vücutta tüm biyolojik dokulara, hücre ve sıvılara dağılmaktadır. Elde edilen analizler sonucunda birden çok vücut sıvı, doku ve hücrelerinde, (beyin omurilik sıvısı, tükürük, lenf, amniotik sıvısı, idrar, sperma, retina ve siyatik sinir) melatonin bulunmaktadır. Ayrıca melatonin anneden fötüse plasenta aracılığı ile yeni doğan bebeklerde ise süt ile geçmektedir (Özgen, 2015: 22).

Melatonin sadece insanlarda değil, tek hücreli canlılardan bitkiler ve gelişmiş hayvanlara kadar birçok canlıda bulunmaktadır (Tipnotu, agis, 2019).

### **2.1.3. Melatonin Etki Mekanizması**

Melatoninin temel etki organı santral sinir sisteminde hipotalamustur. Melatonin enjekte edilmesi hipotalamusta dopamin, serotonin, noradrenalin ve gamam aminobütirik asit (GABA) gibi nörotransmitterleri artırmaktadır (Brzezinski, 1997: 186-195).

Melatonin hormonunun seviyesinin artmasıyla birçok dokuda guanilat siklas aktivitesinin eksilmesine sebep olmakta ve böylelikle siklik guanozin mono fosfat (CGMP) seviyesi düşmekte ve CAMP seviyesi artış göstermektedir (Yerer, 2006: 18).

Suya göre yağdaki çözünürlüğü fazla olması sebebiyle melatonin hormonu hücrelere kolayca girebilme özelliği göstermektedir. Bu özelliği dolayısıyla tesiri yalnızca membranda değildir. Melatoninin sıvı ortamda kısmi olarak çözünmesi de intrasellüler etkilerinin oluşumuna katkı sağlamaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda melatoninin çekirdekte yüksek konsantrasyonda olduğunu ve melatonin için spesifik bağlanma noktalarının bulunduğunu göstermektedir. Bu verilere bağlı olarak melatonin etkilerinin tiroid ve steroid hormonlara benzer bir durumda

çekirdekdeki moleküler yanıt elemanları ile bağlantılı olduğu öne sürülmektedir (Penev ve Zee, 1997: 545-553).

#### **2.1.4. Melatoninin Yıkımı**

Melatonin dolaşımdaki ömrü yaklaşık 10 dakikadır ve birincil olarak karaciğer tarafından 6-hidroksi melatonin'e çevrilerek inaktive edilir. Bu molekül daha sonra bir sülfat veya bir glukuronat ile konjuge edilir. Ürün ise idrar ve gaitayla sülfat ve glukuronit konjugatları olarak atılır. Alternatif olarak melatonin 5-metoksiindol asit ve 5-metoksi triptofel'e deamine edilir. Bu yol retina için önemlidir fakat karaciğerde de gerçekleşmektedir. Beyin koroid pleksus ve pinealde melatonin idolamin 2,3-dioksijenaz ile indol halkası kırılarak l-kinürenin'e metabolize edilir (Vanecek, 1998: 687-721). Melatoninin küçük bir yüzdesi (%2-3) idrarla melatonin olarak atılır (Kalra, Agrawal ve Sahay, 2012: 192-194).

#### **2.1.5. Melatonin Reseptörleri**

Melatonin, spesifik bağlanma sitaliyle doğrudan esas hücre ve dokular üzerinde etkisini gösterir (Dubocovich, Cardinali ve Delagrange, 2000: 270-277). Bu hormonunun insanda MT1, MT2 ve MT3 olmak üzere üç farklı reseptörü bulunmaktadır. Bu reseptörlerin birçok hücre, doku ve organda mevcut olduğu bilinmekle birlikte en yüksek düzeyde retina, ince bağırsak ve hipotalamusta olduğu bildirilmektedir (Slominski, Reiter, Schlabritz, Ostrom ve Slominski, 2012: 152-66).

Melatonin MT1 ve MT2 ile G-protein bağlı reseptör ailesine ait membran reseptörlerine spesifik olarak bağlanır (Dubocovich ve diğerleri, 2000: 270-277). MT1'e pikomolar konsantrasyonlarda, melatonin yüksek affinite ile bağlanır. MT1'in B alt tipleri mevcuttur. MT2'ye ise nanomolar konsantrasyonlarda, düşük affiniteli bağlanma gerçekleşir. MT3 ise son zamanlarda tespit edilen ve kinon redüktaz ailesine ait reseptördür MT1 reseptörlerinin aktivasyonu, GTP (Guanozin Trifosfat) bağlama proteini üzerindedir (Atasoy ve Erbaş, 2017: 52-62).



### 2.1.6. Melatonin ve Sirkadyen Ritim

Biyolojik saat, organizmada hücrel ve sistemsel işlevlerin yürütülmesinde oldukça önemli rol üstlenmiştir. Ritimler, biyolojik saatlerin en önemlilerinden birisidir (Korf, Von Gall ve Stehle, 2003: 697-710). Sirkadyen ritim uyku bozuklukları, uyku-uyanma ritminin olduğu klinik koşulları tanımlar (Rusak ve Zucker, 1979: 449-526).

Belirli bir süreçte belirli aralıklarla sistemli olarak tekrarlayan döngüsel değişimlere biyolojik ritim; dünyanın güneş etrafında turu ile ilişkisi olan döngüsel değişimler ise sirkadyen ritim olarak tanımlanmaktadır (Reilly, Atkinson ve Waterhouse, 2000: 351-372). Sirkadyen ritim olarak tanımlanan bu gece-gündüz ritimleri birçok hormonal salınımın temelini oluşturur. Bu hormonlardan geceleri sentezi artan ve gündüzleri inhibe olan, diğer bir ifadeyle sentezi nokturnal salım gösteren melatonin en önemli olanlardandır (Korf ve diğerleri, 2003: 697-710).

Melatonin salınımının en üst seviyelere çıktığı dönem 3.-5. yıllardır. Sirkadyen döngü, anterobazal hipotalamusta bulunan küçük bilateral nöron grubu olarak tanımlanan SCN'tan köken alır (Tao ve diğerleri, 2016: 212-217). Sirkadyen ritmi kodifikasyon eden temel merkez, anterior hipotalamusta bir çift yapı olarak mevcut olan suprakiazmatik nükleus (SCN) 'tur. Memelilerde bu ritmi SCN belirler (Rusak ve Zucker, 1979: 449-526).

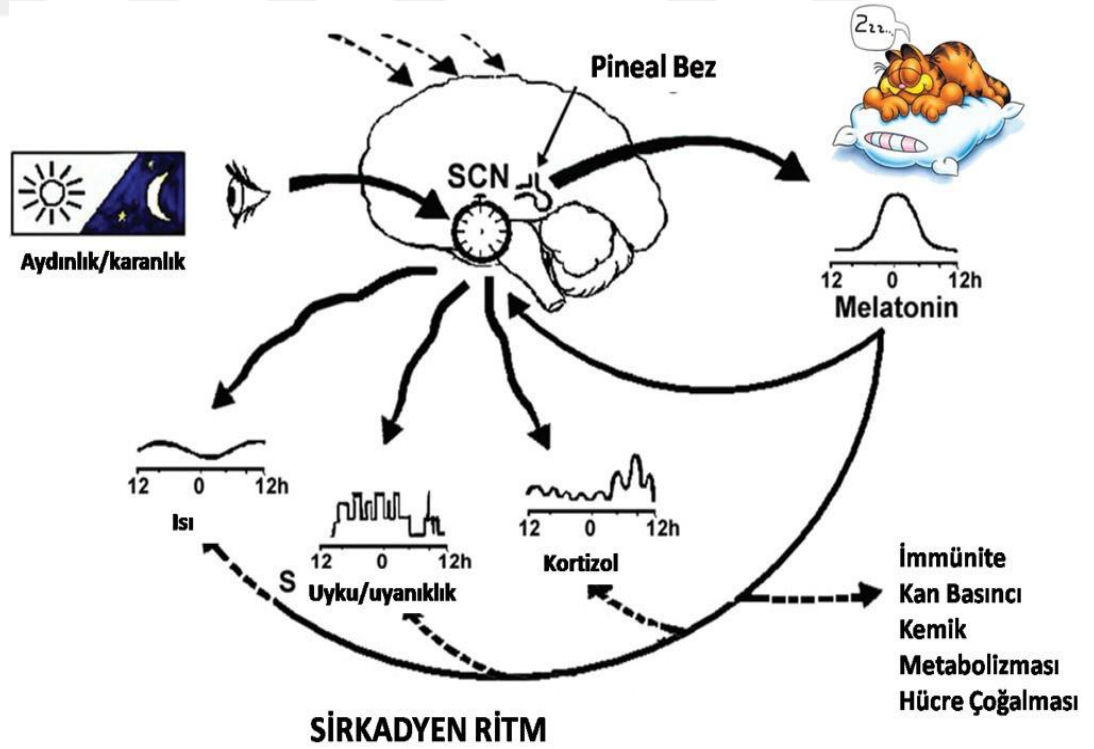
Vücut ısı ritmi, uyku-uyanıklık döngüsü, kortizol, büyüme hormonu ve melatonin gibi bazı hormonların salgılanması SCN kontrolünde bulunmaktadır. Bu mekanizma, canlıların biyolojik aktivasyonunun dış unsurlar ile uyumluluk içerisinde işleyişini ve farklılaştırmasını, ritmik işlevlerinin devamlılığını sağlamaktadır. Işık, en önemli ritim düzenleyici kaynaktır. Başka düzenleyiciler ise sosyal ve fiziksel etkinliklerdir (Akıncı ve Orhan, 2016: 178-189).

Melanopsin barındıran ışığa duyarlı retinal ganglionlar ile ışık algılanmakta ve retino hipotalamik yolak ile SCN üzerine aktarılması gerçekleşmektedir. Işık uyarısı karmaşık nöral ağ aracılığı ile ganglion üzerinde pineal beze taşınır ve ışığın etkisi ile melatonin sentezi baskılanır. Sirkadyen ritmin düzenlemesinde dış ortamlardaki aydınlık ve karanlık döngüsü etkili olmaktadır. Melatonin sentezlenmesi ve salınım geceleri karanlık ortamda uyarılır, gündüzleri ise ışığın etkisi ile baskılanır. Ancak

geceleri ışığa maruz kalmak plazma melatonin düzeyinde düşüğe sebep olur (Akıncı ve Orhan, 2016: 178-189).

Birçok periferik doku hem parasempatik hem de sempatik sinir sistemi yoluyla innerve edilemediğinden dolayı bu dokulara sinyaller, ikincil bir sinyal ileti sistemi olan melatoninin sirkadyen döngüsünde, kan doku vasıtasıyla iletimi gerçekleşir. Bu yolla 7-transmebran G protein eşikli reseptör aile üyesi olan melatonin reseptör-1 (MT1); melatonin reseptör-2 (MT2) ve kinon redüktaz 2A enzimi olan melatonin reseptör 3 (MT3)'tür (Tao ve diğerleri, 2016: 212-217). Bu reseptörler sirkadyen ritimden etkilenen tüm hücrelerde mevcuttur. Melatonin aynı zamanda bu reseptör sisteminden bağımsız olarak serbest oksijen radikalleri üzerine de etkilidir (Reiter, Tamura, Dx ve Xu, 2014: 321-328).

Çevresel aydınlanma ritme sebebiyet vermez fakat zamanlamasını değiştirir. Işığın melatonin üzerinde iki farklı etkisi bulunur: Gündüz-gece ışık döngüleri salgılanmasının ritmini değiştirir ve kısa süreli ışık atımları yeterli miktarda yoğunluğa ve süreye neden olur (Lewy, Wehr, Goodwin, Newsome ve Markey, 1980: 1267 - 1269).



Şekil 3. Melatonin Sirkadyen Ritm Düzenleyici Etkisi (Şener, 2010: 112-120)

## 2.2. Melatonin Biyolojik Etkileri

### 2.2.1. Yaşlanma Üzerine Etkileri

Yeni doğanlarda 3-4 aylık bebeklik döneminde melatonin ritmi görülmez ve melatonin seviyesi oldukça düşüktür. Melatonin seviyesi 12 aylık olana değin gelişmekte ve 1-3 yaş dolaylarında en üst seviyeye ulaşmaktadır. Bu dönemden sonra melatonin artış göstererek 3-5 yaş civarına kadar en fazla düzeye gelir. Genellikle artışlar geceleri yükselir. Gençlik dönemlerinde yetişkin düzeyine ulaşır ve 35-40 yıl kadar bu düzeyde sabit kalır. Daha sonra yavaş olarak düşüşe geçer. İlerleyen yıllarda yaşlanmayla birlikte melatonin ritmik dengesi bozulur ve pineal bezin melatonin üretiminde zamanla yükselen bir azalış gözlenir. Yaşlanma ile azalan melatonin gece yükselmesine rağmen seviyesinin %70-75 oranlarında azaldığı gözlemlenir (Bonfont, Rousselot ve Collin, 2010: 55-67).

Pineal bezden melatonin salgılanması insan ve hayvanlarda yaşın ilerlemesine bağlı olarak belirgin bir şekilde azalış göstermektedir. Yaşlanmayla ilgili ortaya atılmış birkaç teoriye göre, yaşlanma sırasında organ ve dokularda meydana gelen anatomik ve fonksiyonel yıkım, serbest radikallerin meydana getirdiği hasarlara bağlı olarak oluşmaktadır (Mollaoğlu ve Özgüner, 2005: 52-56). Serbest radikal hasarının, zaman içerisinde vücutta birikerek yaşlanmanın bazı dejenerasyon bulgularına neden olabileceği fikri, ilk kez 1956'da Harman tarafından ortaya atılmış ve daha sonraki araştırmalarda, vücutta nüfuz bulan serbest radikallerin, yaşlanmayla ilgili patolojilerde önemli bir şekilde etkisi olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir (Ölmez, Şahna, Ağkadir ve Acet, 2010: 177-187).

Eğer hayvanlarda yaşlanmayla birlikte doğal olarak gözlenen melatonin salgılanmasındaki azalış önlenemez ise belki de yaşlanma süresi gecikme gösterebilir. Şöyle ki; Ratlarda yapılan bir araştırmada, melatonin tedavisinin iyi yaşam süresinde %25'lik bir artışa sebep olduğu ve dahası bu farelerin, daha genç, dinamik, sıhatli ve kuvvetli olduğu seksüel aktivitelerinde daha uzun süre devam ettirdiği yapılan deneylerle gözlenmiştir (Klatz ve Goldman, 1997: 27-47).

Pinealosit membranları üstünde var olan a-adrenerjik reseptör sayısının azalması ve retinadan pineal beze fotoperiyodik bilgileri taşıyan hipotalamusun SKN

hücrelerin zarara uğraması, yaşlılarda melatonin ritminin baskılanmasının nedeni olarak düşünülmektedir. Evvela suprakiazmatik nükleusta var olan nöronlar hasara uğramakta böylelikle melatonin sentezi azalmakta, sonuç olarak retino hipotalamik nöronlardan, eksitatör özellik taşıyan ve aminoasit yapısında bir nörotransmitter olan glutamatin zararlı etkileri artış göstermektedir. Pineal bez ve melatoninin senelerdir yaşlanmayla bağlantılı olduğu düşünülmüş melatonin ve yaşlanmayla ilgili birden fazla teori ortaya atılmıştır. Yaşla ilgili olarak melatonin düzeyinin azalışı ve bu durumun organizmadaki dejenerasyonu ilerletmesi tüm bu teorilerin dayanaklarından biri halini almaktadır. Memeliler arasında yaşlanmayla beraber epifiz melatonin sentezinin azaldığını kanıtlamak için Suriye ve Moğol ırkına ait sıçanlarda kapsamlı ve deneyli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmada genç olan 2 aylık dişi ve erkek sıçanlarla yaşlı olan 18 aylık dişi ve erkek sıçanların yirmi dört saatlik melatonin hormonları karşılaştırılmıştır. Melatonin ritmi gerek dişi ve gerekse erkek olsun yaşlı sıçanlarda bariz olarak düşük bulunmuştur. Yaşlı sıçanlarda mel düzeyi yaklaşık olarak %75 oranında azalmasına rağmen geceleri gözlenen yaşam süresini 25 aydan (insanda 78 yıla karşılık gelmektedir) 31 aya (insanda 91 yıla karşılık gelmektedir) uzattığı analiz edilmiştir (Mollaoğlu ve Özgüner, 2005: 52-56).

### **2.2.2. Melatonin Antioksidan Etkileri**

Antioksidanların geçmişi serbest radikallerle başlamaktadır. Serbest radikaller konusunda yapılan araştırmaların başlangıcı da Gomberg'in 1900'lerde trifenilmetil radikalinin (Ph<sub>3</sub>C) var oluşunun kanıtlanmasıyla ortaya çıkmıştır (Gomberg, 1900: 757-771).

Yüksek aktiviteye sahip bileşikler (serbest radikaller); radyasyonda (ışınım), kirli hava, sigara ve tütün gibi zararlı maddelerin dumanı, egzoz gazı, bitki muhafaza eden ilaçlarda, son tüketim tarihi geçmiş bozulan gıdalarda ve normal vücut metabolizmasında oluşabilmektedir. Serbest radikaller vücuttaki hücrelere hücum ederek onları hasara uğratmaktadır. İlk saldırı durumunda yeni bir serbest radikal meydana gelmekte ve kontrol altına alınamayan zincirleme bir reaksiyona sebep olmaktadır (Floyd, 1990: 2587-2597).

Radyasyon, kimyasal pestisitler, kontamine sular, çevre kirliliği, haşere kontrol ilaçları, virüsler, ultraviyole ışınları ve canlı hücrelerdeki oksijen metabolizması ve benzerleri gibi birden fazla faktör kaçınılmaz halde serbest radikallerin oluşmasına sebebiyet vermektedir. Serbest radikaller bir ya da birden çok çiftlenmemiş elektrona sahip, kısa ömürlü, kararsız, moleküller ağırlığı küçük olan moleküller olarak tanımlanmaktadır. Başka bir tanıma göre atomik ya da moleküler yapılarda eşleşmemiş bir veya daha fazla tek elektron taşıyan moleküllerdir. Başka moleküller ile çok kolay bir biçimde elektron alışverişinde bulunan bu moleküllere oksidan veya reaktif oksijen partikülleri de adı verilmektedir. Serbest radikaller vücut hücrelerinin membranına, hücre yapısındaki lipidlere, proteinlere, nükleik asitlere ve DNA'ya atak yapmakta ve buna bağlı olarak diyabet, koroner hastalıklar, kanser, karaciğer hasarı, katarakt gibi birçok hastalıklara sebebiyet vermektedir (Kasnak ve Palamutoğlu, 2015: 226-234).

Antioksidanlar, serbest radikal oluşumunu engelleyici, sınırlandırıcı, mevcut bulunan serbest radikalleri nötr hale getirici ve de biyokimyasal reaksiyonların kırılmasını sağlama, oluşan radikalleri yok etme, hasarlı molekülleri temizleme ve de onarma gibi birçok mekanizmalarla etkisini göstermektedirler (Proietti ve diğerleri, 2011: 150–158).

Serbest radikaller gıda maddelerinde var olabileceği gibi, vücuttaki metabolik olaylar neticesinde de meydana gelebilir. Strese bağlı olarak veya vücuttaki zararlı maddeleri zararsız hale getirmek için immün sistem vasıtasıyla, oluşturulan serbest radikaller vücutta bir denge içerisinde var olurlar. Serbest radikal üretimi fazla olur ve antioksidanlarda yetersiz olursa vücutta oksidatif stresin meydana getireceği zarar kaçınılmaz olur. Örneğin, serbest radikaller DNA moleküllerinde zararı harekete geçirerek, kanser tümörlerine sebebiyet verebileceği gibi, pankreasta yoğunlaşarak şeker hastalığına, gözde katarakta, kalp ve dolaşım sisteminde birçok hastalığa neden olabilmektedir. Böylelikle serbest radikaller kronik yorgunluk ve bitkinlik gibi etkiler de gösterebilmektedir. Biyolojik yapısı gereği vücudumuz serbest radikallerin verdiği bu zarara karşı besin takviyesi ile ya da metabolik olaylar ile bazı önlemler alır ve alınan önlemlerle bu maddelerin vücut üzerindeki zararlı etkileri azami düzeye indirgenebilir. Bu zararlı etkilerin engellenmesinden önemli etkenlerden birisi de antioksidanlardır (Baykal, Gök ve Erikçi, 2002: 94-100).

Antioksidan sistem grubuna giren enzimler; Süperoksit Distumaz, Katalaz, Glutatyon Peroksidaz, Glutatyon Transferaz, Glutatyon Redüktazdır. Suda çözünen

radikal tutucular; Glutasyon, C vitamin, Glikoz, Ürik Asit ve Sisteindir. Yağda çözünen radikal tutucular; Vitamin E, B-Karoten, Biluribin, Ubikinol ve Flavonoidlerdir (Proietti ve diğerleri, 2011: 150–158). Hem suda hem yağda çözünebilen melatoninin Antioksidan etkisinin bulunduğu, literatürde ilk defa 1991 yılında Ianas ve arkadaşları tarafından ileri sürülmüş melatoninin bu özelliği sayesinde nesil lipid peroksidasyonu sonucu oluşan oksidatif zararı önlediği yapılan *in vitro* ve *in vivo* araştırmalarla desteklenmiştir (Brzezinski, 1997: 186-195). Metal iyonlarını bağlayan proteinler, Ferritin, Transferin, Haptoglobin, Seruloplazmin ve Albümindir (Proietti ve diğerleri, 2011: 150–158).

Melatoninin ayrıca antioksidan etkilerinin olduğu, yapılan farklı çalışmalarla kanıtlanmıştır (Proietti ve diğerleri, 2011: 150–158). Melatoninin, diğer antioksidanlara göre, hasarla ilişkili olan hipoksiyi ve reoksijenasyonu ortadan kaldırmak için daha fazla avantaja sahip olduğu belirtilmiştir (Reiter ve Tan, 2003: 10-19).

Melatonin birçok yönüyle klasik antioksidanlardan (C, E vitamini,  $\beta$ -karoten vs.) farklılık gösterir. Klasik antioksidanlar etkilerini gösterdikten sonra prooksidan maddelere dönüşmektedir. Bu maddeler süpürdükleri oksidan maddelerden çok daha az zararları bulunmaktadır. Yalnız melatonin oksidan maddelere etki gösterdikten sonra ara kademelerde oluşan ara ürünleri yine antioksidan etki gösterebilmektedir. Bu özellik bir antioksidan ajan için çok değerlidir ve “suicidal veya terminal antioksidan” olarak tanımlanır (Martinez ve Cayuela, 1995: 147-161).

Hücreler için hasar veren ROS (reaktif oksijen türleri) ve RNS (reaktif nitrojen türleri) metabolitlerine karşı hücre sel koruma mekanizmaları vardır. Melatonin bu safhada öncelikle ROS ve RNS'ye karşı koruyan antioksidan olarak işlevini yerine getirirken, bunun yanı sıra da serbest radikal süpürücü olarak da daha çok sayıda antioksidan enzimi etkin hale getirmektedir (Nikmard ve diğerleri, 2017: 586–592).

Organizma doğuştan elde ettiği çok duyarlı bir mekanizmayla vücuttaki fizyolojik aktivitenin doğal ürünü olan serbest radikalleri “oksidan-antioksidan denge” şeklinde adlandırılabilir bir çizgide tutmaya çalışmaktadır (Dündar ve Aslan, 1999: 1-39). Serbest radikallerin gelişme hızı ile bunların ortadan yok olma hızı arasındaki eşitlik durumuna organizmada oksidatif denge de denilebilir (Altan, Dinçel ve Koca, 2006: 51-56).

Melatoninin antioksidan özelliği, yaşam döngüsü üzerinde çok önemli bir rol oynayan DNA'yı oksidatif hasara karşı korur. Bu iki mekanizma ile açıklanabilir. Bunlardan ilki; melatoninin güçlü bir radikal toplayıcı etkisiyle olur. Bir diğeri ise

melatoninin, kimyasalların ve zehirlerin vücuttan atıldığı yolları harekete geçirmesi ve bu atık maddeleri vücuttan uzaklaştırmasıyla olur. Sonuç olarak melatonin antioksidan enzimleri uyarır, lipit peroksidasyonunu önler ve oksijenin neden olduğu serbest radikallerden beyin dokusunu korur (Kerman ve diğerleri, 2005: 406-410).

Ayrıca melatoninin oksidatif hasarla karşı karşıya bırakılan eritrositleri içine nüfus ederek hücreyi muhafaza ettiği saptanmıştır (Lanas, Olinescu ve Badescu, 1991: 147-153).

### **2.2.3. Melatonin Uyku Üzerine Etkisi**

Işığa bağlı olarak uyarılan melatonin biyosentezi uyku uyanıklık ritmini düzenleyen en önemli faktörlerden bir tanesidir (Mitchell ve Weinshenker, 2010: 801-809).

Melatonin, işlevi biyolojik saatin düzenlenmesi olarak bilinen tek hormon olma özelliğini gösterir ve asıl görevi budur. Uykunun düzenlenmesinde ana mekanizma ışığa ve karanlığa maruz kalmadır. Gözün retinası tarafından alınan nöronlar vasıtası ile oksipital bölgedeki merkezi sinir sistemi (mss) hücrelerine aktarılan ışık verisi otonom ve endokrin olaylara sebebiyet verir. Bu hadiselerin hepsi biyolojik saati oluşturur. Gün ışığı kaybolunca pineal bez tetiklenir ve melatonin sentezlenir. Uyku beynin birçok bölgesi arasındaki karmaşık iletişim ve nöro modülatörler tarafından düzenlenen biyolojik bir işlemdir. Uyku bozuklukları, yaşam kalitesi ve sağlık üzerinde yıkıcı etkilere yol açmaktadır (Mitchell ve Weinshenker, 2010: 801-809).

Melatonin farklı uykusuzluk türleri için terapötik bir madde olarak kabul edilir. Bununla birlikte büyük ölçekli ve uzun vadeli klinik çalışmalardan etkinliği ve güvenilirliği hakkında çok az kanıt vardır. Sağlıklı bireylerde, bu hormon uykunun başlama süresini önemli ölçüde azaltır ve aynı zamanda uyku süresini de artırır. Klinik kanıtlar, melatoninin sirkadyen ritim bozuklukları ve yaşa bağlı uyku bozuklukları ile ilişkili uykusuzlukta daha yüksek etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir (Mohammad, Marziyeh ve Rozita, 2019: 99-105).

Uyku bozukluklarında melatonin konsantrasyonları hakkındaki raporların şaşırtıcı derecede düşük olması melatoninin uykusuzluk tedavisinde kullanıldığı

düşünüldüğünde uyku başlangıcı zamanlamasının gece başlangıcı ile korele olduğunu kanıtlamıştır (Tzischinsky, Shlitner ve Lavie, 1993: 199-209).

Uyku birçok sistem tarafından sıkı bir şekilde düzenlendiği halde modern yaşam biçiminin veya sekonder koşulların bir sonucu olarak uyku bozuklukları meydana gelebilmektedir. Nitekim uyku şikayetleri, ağrıdan sonra en fazla ilaç arayışına sevk eden bir rahatsızlıktır. Aşırı uykusuzluk (insomnia) ve aşırı uyku hali (narkolepsi) gibi uyku bozuklukları olarak adlandırılan rahatsızlıklar uykuda geçirilen süreye dayanmaktadır veya bu durumlar bireylerin verimliliğini, üretkenliğini, işlerliğini veya konsantrasyon gerektiren işlevlerini yerine getirmesine engel olmaktadır (Mitchell ve Weinshenker, 2010: 801-809).

Melatonin sekresyonu birden çok türde karanlığın uzun olması ile ilişkili durumdadır. Geceleri uzun olursa melatonin salgılanması da o kadar çok uzun olmaktadır. Aydınlık, karanlık safhanın başlangıcında veya son evresinde sekresyonu baskılar ve biyolojik ritmi düzenlemektedir. Melatoninin salgılanması mevsimsel olarak da değişiklikler göstermektedir. Yazları daha geç salınım olurken, kışın salınım daha erken başlamaktadır. Kısa süreli melatonin salınımı uzun günlerde, uzun süreli melatonin sekresyonu kısa günlerde seyredilir (Arendt, 1985: 161-213).

Melatoninin beyin elektriksel iletimini dengeleyici etkisi vardır. Melatonin verilmesi alfa beyin dalgalarının oluşmasını artırmış, uyku başlama süresini kısaltmış, toplam uyku periyodu sırasında uykudan uyanış sayısını azaltmış ve uykunun daha verimli hale gelmesini sağlamıştır (Blask, 2009: 257-264; Wright , Aldhous , Franey , Arendt ve English, 1986: 375-382). Başka bir çalışmada melatonin kan kanserini önlediği ve bu sebeple bebeklerin özellikle karanlık ortamlarda uyutulmasının önemine işaret edilmiştir (Hansen, Go ve Jones, 2006: 215-234).

Aydınlığa maruz kalan retinadan beyindeki hipotalamik alana kadar uzanan bir sinir yolağının tetiklenmesine sebep olmaktadır. Hipotalamus üzerinde bulunan SCN, beynin diğer bölümlerine giden hormonları, vücut sıcaklığı, uyku ya da uyanıklık hissini kontrol altına alan sinyalleri başlatmakla yükümlüdür (Özçelik, Erdem, Bolu, ve Gülsün, 2013: 179-203).

SCN'de var olan kalp pili (osilatör, biyolojik saat) hipotalamustan ve öncelikle ışıkla 24 saatte senkronize edilir. SCN üzerinden hareket eden hormonun gün boyunca serum konsantrasyonları düşüktür (10-20 pg / ml), gece önemli düzeyde artar (80-120 pg / ml) saat 24:00 ile 03:00 arasında en yüksek zirvede olan salgının başlangıcı genel



olarak 21:00-22:00 saatleri arasında ve 07:00-09:00 saatleri arasında düşüşe geçer (Arendt, 1995: 433-442). Böylece SCN tüm vücudu etkisi altına alır ve aktiviteleri uyum içerisinde düzenleyen bir saat gibi işler. Günün ilk saatlerinde aydınlanmayla beraber ışığa maruz kalma SCN'deki saati uyarır. Bu da vücut ısısını ve strese bağlı olarak ortaya çıkan böbrek üstü bezleri tarafından salgılanan bir hormon olan stres hormonu (kortizol) gibi hormonların çalışmasını başlatır. Bununla birlikte karanlık vakitler gelinceye değin uyku ile bağlantılı melatonin benzeri hormonların salınımı baskılanır. Yani pineal bez gün boyunca pasif durumdadır. Güneş ışınları kaybolunca SCN tarafından oluşturulan melatonin salınımı önleyen baskılayıcı sinyaller ortadan kalktığından pineal bez uyarılır ve melatonin salgısı başlar. Melatonin seviyesi yükseldikçe daha az uyarı algılanmaya başlanır ve uyku hissinde artış meydana gelir. Melatonin seviyesindeki bu artış bütün gece boyu aşağı yukarı 10-12 saat kadar sürüp gider. Netice olarak kan melatonin seviyesi, karanlıkta gündüz saatlerinden daha yüksektir. Melatonin karanlıkta salgılanan bir hormon olması onun “Drakula hormonu” olarak tanımlanmasına neden olmuştur. Günün aydınlanmasıyla beraber bu hormonun salgılanmasında azalma olur. Ancak sadece gün ışığı değil, parlak yapay ışığın da melatonin salınımını önlediği bildirilmektedir (Özçelik ve diğerleri, 2013: 179-203).

#### **2.2.4. Melatonin Duygu Durumu Üzerine Etkisi**

İnsanlarda biyolojik ritimlerin varlığı 1900'lü yılların ilk yarısından itibaren bilinmeye başlamıştır. ‘Zeitgeber’ (vücut saati) terimini literatüre kazandıran Jürgen Aschoff ‘u takiben Franz Halberg ilk olarak “sirkadyen” terimini bilim dünyasına kazandırmıştır. Geiger melankoli halindeki uyku bozuklukları ile uyku-uyanıklık döngüsü ve emarelerin birbiriyle bağlantısına dikkati yoğunlaştırmıştır (Selvi ve diğerleri, 2011: 544-549).

Uyku bozukluğu ve sirkadyen ritimler, depresyon patogeneğinde rol alır. Manik-depresif hasta bireylerle sağlıklı denekler karşılaştırdığında melatonin seviyesinde azalış gerçekleştiği saptanmıştır. Manik dönemlerinde bipolar hastaların, daha yüksek melatonin salgıladığı görülmüştür. Ayrıca, sirkantual ritimlerdeki ve uyku bozuklukları depresyon belirtileri arasında sayılmaktadır (Mohammad ve diğerleri, 2019: 99-105).

Medicus'un 1700'lü yıllardaki araştırmaları sonucunda özellikle de kış aylarında meydana gelen depresyon belirtilerini tanımlamış ve mevsime bağlı olan duygu-durum değişikliğinde biyolojik ritmin bozulmasına dikkati çekmiştir. Bu çalışmalar psikiyatrik patagonezlerden meydana gelen biyolojik ritim bozukluklarına ilgi uyandıran ilk araştırmalardır (Selvi ve diğerleri, 2011: 544-549). Sirkadyen ritimlerin majör depresyondaki, özellikle de tek kutuplu depresyondaki değişimi 35 yıldan daha uzun bir süre önce tanımlandı. Birkaç çalışma daha sonra melatonin salgılama düzeninde depresyonda olduğu gibi distimi de değişiklikleri tanımlamıştır (De Berardis ve diğerleri, 2015: 65-75).

Demans ve Alzheimer hastalığına sahip olan bireylerde beyin omurilik sıvısında ve serumda az miktarda melatonin olduğu saptanmıştır. Demans gelişimi esnasında beyin omurilik sıvısındaki melatonin düzeyi azalmaktadır. Melatonin düzeylerindeki yaşı bağlı düşüş, Alzheimer hastalığında nöron kaybına sebep olan senil plak ve nörofibrari üretimi ile ilişkilidir (Mohammed, Moses ve Gwaltney, 2008: 187-199). Bir diğer araştırmada, sadece bir depresif hasta alt grubunun sağlıklı bireylere kıyasla daha düşük melatonin seviyesine sahip olduğunu bildirmiştir. Bu hastalar deksametazon supresyon testine (DST) anormal tepki göstermiştir. Ek olarak, antidepresan ilaçların yanı sıra duygu durum dengeleyicilerin de melatonin salgılanmasının ritmikliğini etkilediği klinik kanıtlar, mevsimsel duygusal bozukluğun patofizyolojisine melatonin dahil olabileceği iddia edilmiştir (De Berardis ve diğerleri, 2015: 65-75). Ayrıca bipolar bozukluğu olan hastaların melatonin düzeylerinde değişmeler olduğu gözlenmiştir (Dallasperia ve Benedetti, 2009: 488-493). Bununla birlikte bipolar bozukluğu olan hastaların ışığa karşı artmış bir hassasiyetlerinin olduğu belirtilmektedir (Lewy ve diğerleri, 1981: 383-384). Ötimik, manik ve depresif dönemdeki hastaların sağlıklı kontrellere göre daha düşük melatonin düzeylerinin olduğu gözlenmiştir (Kennedy, Kutcher, Ralevski ve Brown, 1996: 219-222).

Şizofreni tanılı ruh hastalarında melatonin düzeylerinin incelendiği araştırmalarda sıklıkla gece melatonin düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bildirilmektedir. Ancak bazı çalışmalarda da belirgin farklılıkların olmadığı saptanmıştır (Morera ve Abreu, 2013: 9037-9050).

### 2.2.5. Melatonin Kemik Üzerine Etkisi

Kemik, sert ve mineralize bir doku olmasına karşın kan damarları ve çeşitli hücre türlerini ihtiva eden canlı bir dokudur. Kemik yapımında ve yeniden düzenlenmesinde görev alan farklı hücre tipleri var olmaktadır. Bu hücreler osteoprojenitör (osteoblast öncülü) hücreler, osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlardır (Tunçay, 2013: 4-7).

Melatonin kemik iliğinde yüksek miktarda bulunur ve kemik hücrelerinde iç salgı gibi davranır. Melatonin, doza bağlı olarak, kemik matriksi içinde bulunan proteinleri artırır (Cardinali, Ladizesky, Boggio, Cutrera ve Mautalen, 2003: 81-87).

Melatonin kemik miktarını artırırken, kemik rezorpsiyonunu inhibe etmektedir. Melatonin doza bağlı olarak kemik iliği hücrelerinden kaynaklanan osteoklastların meydana getirdiği rezorpsiyon (kemikte madde kaybı) alanlarını ve sayısını azaltmaktadır. Farelerde melatoninin farmakolojik dozu kemik rezorpsiyonunun inhibisyonuna (önlenmesine) ve kemik kütlesinin artmasına neden olmaktadır. Melatoninin bu iskeletsel etkisi içinde bulunduğumuz zamanda kemik yıkımından mesul tutulduğu varsayılan molekül olan RANKL üzerinden osteoklast formasyon ve aktivasyonu ile gerçekleşmektedir (Boyce, Xing ve Schwarz, 2006: 427-432; Yasuda, 2006: 964-970).

Melatonin kemik formasyonunu ve osteoblast farklılaşmasını artırmaktadır (Roth, Kim, Lin, Cho ve Cutando, 1999: 22041-22047).

Mikromolar konsantrasyonda melatoninin insan osteoblastlarında tip I kollajen fibril sentezini stimule ettiği *in vitro* olarak gösterilmiştir (Nakade, Koyama, Arij, Yajima ve Kaku, 1999: 106-110).

Kanadalı ve İspanyol bilim insanlarının araştırmasına göre, beyindeki iç salgı bezi tarafından üretilen melatonin hormonun gece kemik dokusunun hasarına sebebiyet veren hücreleri önleyerek kemiklerin hasar görmesini engellediğini bildirmişlerdir. Kanada'daki McGill ve İspanya'daki Madrid'deki bilim insanları 22 aylık ratlar (insan yaşına göre 60) üzerinde çalışma yaptılar. Bilim adamları bazı farelere, 10 hafta boyunca, su ile karışım yaptıkları melatonin takviyesini uyguladılar. Farelerin boyu ve kemik yoğunluğunu değerlendirmeye tabi tutan bilim

insanları, melatonin verilen ratların kemiklerinin daha kuvvetli, daha sağlam ve elastik olduğunu gözlemlemişlerdir. Araştırma grubu içerisinde yer alan bilimci Faleh Tamimi, bağılı bulunan yaşa göre daha az uyunduğunu ve dolayısıyla kemiklere hasar veren hücrelerin daha aktif duruma geldiğini, bu sürecin de kemik erimesi sürecini hızlandırdığını bildirmiştir. Araştırmanın sonuçları “Rejuvenation Research” dergisinde yayımlanmıştır (Elele, agis, 2019).

## **2.2.6. Melatonin ve Kardiyovasküler Sistem**

Günün farklı saatlerinde kalp; çevresel ya da fizyolojik şartlara göre performansını değiştirerek buna adapte olmaktadır. Bu adaptasyon sürecinde gerek periferik ve gerekse santral kökenli birçok nöronal ve endokrinolojik etkenlerin rolü bulunmaktadır. Kalp ve damar sisteminin biyolojik saatteki en mühim değişkenleri kalp atımı, tansiyon ve damar gerginliğindeki varyasyonlardır (A. Altun ve diğerleri, 2001: 283-288).

Gece süresince salgılanan melatoninin hormonu kalp hızını ve tansiyonu düşürmesi dolayısıyla hiper tansiyonu dengede tutmasında önemli rol alabileceği varsayılmıştır (Yıldız ve Akdemir, 2009: 198-203).

Kalp ve damar sistemindeki bu düşüş kısmi olarak otonom aktivite ile bağlantılıdır. Kardiyovasküler sistem biyolojik ritimle ilişkili olarak belirli zamanlarda kardiyak ve serebral olaylarda yükselişe neden olur. İnsanlara yapılan çalışmalarda gece ışık verilmesi ile kalp atım hızının biyolojik ritminin bozulmuş olduğu izlenmiştir. Bu belirtiler melatoninin kalp atım hızı sirkadyen değişiminde role sahip olabileceğini göstermiş olmaktadır. Sağlıklı bireylere gece yatarken verilen melatonin gece kan basıncını ve kalp hızını azaltmıştır. Hipertansiyonda yalnızca melatonin verilmesi tansiyonun düşmesini ve bozulmuş kan basıncı ve kalp hızı sirkadyen ritminin düzene girmesini sağlamıştır (A. Altun ve diğerleri 2001: 283-288).

### 2.2.7. Melatonin ve Kanser

Kanser, tarih boyunca insan ve hayvanlarda sık rastlanan bir sorun haline almıştır. Kansere ilgili bilinen çok eski kaynaklar MÖ 3000 senesine kadar dayanmaktadır. Kanser sözcüğü Latince yengeç manasına gelen “cancer” veya “carcinoma” sözcüğünden türetilmiştir. Tümör sözcüğü ilk kez MÖ 3. Yüzyılda (MÖ 460-370) Yunan fizikçi Hippocrates tarafından tanımlanmaya çalışılmıştı tümörün çevresindeki şişmiş venleri bir yengecin ayaklarına benzetmiş olduğu için Hippokrat kullanılmış, Yunan fizikçi Hippocrates “carcinoma ve carcinos” terimlerini ülser oluşmasına neden olan ve ülser oluşmasına neden olmayan tümörlerce kullanmıştır. Bununla birlikte hastalığın ilk keşfi Hippocrates tarafından olmamıştır. Kanserin varlığına yönelik olarak daha eski bilgilere Mısır'daki mumyalarda ve yazıtlarda rastlanmıştır (Sudhakar, 2009: 1-4).

Şişme anlamına gelen terim için Yunan Doktor Galen ise “oncos” kelimesini kullanmıştır (Baykara, 2016: 154-165).

Kanser, yüzyıllar öncesinden günümüze kadar gelinen süreçte etkisini sürdürmekte ve insanları geçmişte olduğundan daha fazla tehdit eden ölümcül bir hastalık olmaktadır. Kanser; hücre ölümü ve hücre çoğalması arasındaki dengenin bozulmasıyla oluşan olağan dışı hücre birikimi ve hücre yıkımıdır. Bu dengenin bozulmasının sebebi hücrenin normal hayat döngüsünü kontrol altına alan genlerde oluşan farklı değişimlerdir. Tümörlü hücreler topluluğu vücudun daha uzak noktalarında bulunan sağlıklı hücrelere invazyon yaparak yani kötü huylu tümörün komşu hücrelere ve dokulara yayılarak gitmesini ifade eder ve iyileştirme gerçekleştirilmediği halde sağlıklı hücrelerin yıkımına sebebiyet verir (Ruddon, 2007: 3-14).

1935-1952 yılları arasında Bergmann ve Engel'in yürüttükleri araştırmalarda epifiz bez farmasötik preparasyon deney hayvanlarında gelişmeyi yavaşlattığını ortaya koyması, bunun kanser büyümesini de geciktirip yavaşlatabileceği kanısını ortaya atmıştır (Topal, Öter ve Korkmaz, 2009: 137-143).

Melatonin ile ilgili yapılan birçok *in vivo* ve *in vitro* araştırmalarda bu hormonun onkostatik tesire sahip olduğu, birçok kanser türünde oluşan semptomları

hafiflettiği, tümör anjiogenezisini, proliferasyonunu, metastaz oluşumunu öldürücü etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (Ravindra, Lakshmi ve Ahuja, 2006: 523-535).

Yapılan çalışmalarda melatoninin, insan meme kanser hücreleri mitokondrilerinin zar geçirgenliğini ve yapısını değiştirerek bu hücreler üzerinde yok edici etki gösterdiği görülmektedir (Margeri ve diğerleri, 2012: 34-43).

Melatoninin kanser oluşmasını önleyebilecek ve kanser oluşuktan sonraki safhada ağır tabloyu hafifletebilecek başka bir özellikleri de kuvvetli antioksidan aktivitesidir. Çeşitli kimyasal ajanlar veya başka faktörlerle tetiklenen oksidatif stres reaksiyonları kanserleşme eğiliminde bulunan DNA hasarına sebebiyet verebilmektedir. Güçlü bir antioksidan aktiviteye sahip olan melatonin bu DNA hasarlarını önleyerek olası bir kanser gelişimine engel olabilir (Reiter, 2004: 213-214).

MLT, çeşitli biyolojik maddeler yoluyla onkostatik aktivite gösterir. MLT insan kanser hücresi büyümesini inhibe eder (Antonio, Salvador, Joaquin ve Rafael, 2012: 2747-2754). Melatoninin doğal bir sitotoksin olduğu için onkostatik etkiye sahiptir. Dolayısıyla, birçok kanser türlerinin semptomlarını hafiflettiği, tümör anjiogenezisini, proliferasyonunu ve metastazını inhibe edici etkilere sahip olduğu gözlenmiş ve pek çok tümör çeşitlerinde özellikle de hormona bağlı meme kanserlerinde, melatoninin onkostatik etkiye sahip olduğunu kanıtlayan birden fazla çalışmalar bulunmaktadır. Rodentlerde yapılan *in vivo* araştırmalarda melatonin hormonunun meme tümörünün büyümesi ve çoğalıp yayılmasını engellediği saptanmış, ayrıca meme kanseri hücre proliferasyonunu (çoğalmış olan hücre) inhibe ettiği de *in vitro* olarak incelenmiştir. Rutin kanser tedavisi uygulanan kişilere oranla, melatonin uygulanan bireylerde tümör hücresi büyümesinin azaldığı, hayatta kalma zamanlarının ise artmış olduğu olduğu gözlemlenmiştir (Gedikli, 2013: 21).

Melatoninin, kanser dokularında hücre proliferasyonunu durdurduğu, mitotik aktiviteyi bloke ettiği ve memede anti-östrojen etkisi olduğu keşfedilmiştir (Macchi ve Bruce, 2004: 177-195). Bu etkiler kemoterapötik ajanlara benzer. Böylece melatonin, kanser hücresinin artmasını ve tümörlerin büyümesini bloke eder ve metastaz miktarını azaltır (Özçelik ve diğerleri, 2013: 179-203).

Melatoninin kanser hastalarında biyolojik regülasyonu düzenleyerek yeni tümör oluşumlarını engellediği ve kanser hastalarının yaşam kalitesini iyileştirdiği görülmüştür (Carlson, Campbell, Grossman ve Garland, 2007: 45-58).

### **2.2.8. Melatonin İmmünite Üzerine Etkisi**

İmmünite (bağışıklık), hastalıklara özellikle enfeksiyon hastalıklarına karşı direnç olarak tanımlanır. Enfeksiyonlara karşı savunmayı sağlayan hücreler, dokular ve moleküllerin toplamına immün sistem adı verilir. Bu hücrelerin ve moleküllerin enfeksiyona yol açan mikro organizmalara karşı eşzamanlı ve düzenli olarak verdikleri tepkiye de immün yanıt denir. İmmünoloji, immün sistemin patojenlere ve zedelenmiş dokulara karşı verdiği immün yanıtlarının araştırıldığı bir daldır. Bireyleri enfeksiyonlara karşı korumanın en etkili yöntemi ise aşılama yolu ile mikroplara karşı immün yanıtı uyarmaktır (Abbas, Lichtman ve Pilla, 2015: 1-2).

Melatoninin hormonunun immünolojik rollerine ait ilk bulgular Maestroni ve arkadaşlarına aittir (Maestroni, 2001: 467-476).

Melatoninin bağışıklık sistemi üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olabileceği görülüyor. Çünkü melatonin hem membran hem de varsayılan nükleer reseptörleri immün organlarda ve insan hücrelerinde ve çeşitli memeli türlerinde keşfedildi (Guerrero ve Reiter, 2002: 167-17).

Melatoninin, reseptörleri aracılığıyla bağışıklık sistem hücrelerini etkilediği düşünülmektedir. Lökositler ve lenfositler üzerinde tespit edilen melatonin reseptörleri bunun kanıtı olarak gösterilmektedir. Lenfositler üzerinde bulunan melatonin reseptörleri genel olarak CD4 + T lenfositleri, B hücreleri ve CD8+ T lenfositlerinde bulunmuştur. Diğer yandan melatonin, nükleer melatonin reseptörüyle insana ait tek çekirdekli olan periferik kan hücreleri aracılığıyla sitokin üretimini destekleyen nitelik taşımaktadır (Maestroni, 2001: 467-476).

### **2.2.9. Melatonin ve Migren**

Melatoninin migren için faydalı etkisi, baş ağrısı veya migrenin mevsimsel yapısı ile sirkadyen paterni ile ilişkilidir. Klinik kanıtlar, migren ve diğer farklı baş ağrılarında melatonin serum konsantrasyonunun azaldığını ortaya koymuştur. Kesitsel bir çalışmada, Parkinson hastalığı olan hastalar, sirkadyen melatonin salgılaması ritimlerinde, sağlıklı insanlara kıyasla, 24 saatlik AUC'nin, dolaşan melatonin

seviyelerini anlamlı derecede düşürdüğünü göstermiştir (Mohammad ve diğerleri, 2019: 99-105).

Melatonin reseptörlerinin serebral arterlerde varlığının gösterilmesi, kan basıncını düşürüp, melatoninin arter düz kasları gevşetmesi, bütünüyle melatoninin serebral kan akışını değiştirerek migreni engellemesini açıklamaktadır (Şener, 2010: 112-120).

### **2.3. Serotonin Hormonu**

Serotonin, bir diğer adıyla 5-hidroksitriptamin (5-HT), L-triptofan'ın triptofan hidroksilaz ile hidroksillenmesi ile oluşan 5-hidroksi-L-triptofan'ın aromatik L-amino asit dekarboksilaz ile dekarboksillenmesiyle oluşur (Tuncer, 2005: 1256-1264).

Santral ve periferik sinir sisteminin önemli bir nörotransmitteridir. Organizmadaki serotoninin büyük kısmı gastrointestinal kanaldaki enterokromafin hücrelerde, geri kalan kısmı da trombositlerde ve santral sinir sisteminde bulunmaktadır (Sanders ve Mayer, 2006: 297-315).

#### **2.3.1. Serotonin Tarihçesi**

1948 yıllarında Rapaport ve arkadaşları tarafından serotonin hormonunu ilk defa kanda trombositlerde ve daha sonrasında da merkezi sinir sisteminden izole edilmiştir (Twarog ve Page, 1953: 157-161). 1953'te Twarog ve Page memeli beyinde serotonin hormonunun var olduğunu tespit etmişlerdir. Daha sonra, 1954 yılında beyinde serotonin hormonunun bölgesel olarak dağılımı gözlenmiştir (Amin, Crawford ve Gadcum, 1954: 596-618).

Serotoninin beyinde bir nörotransmitter olarak görev almasından dolayı da bu hormon hakkındaki araştırmalar çok hızlı bir şekilde artış göstermiştir (Bonate, 1991: 1-16).

Bundan yaklaşık 130 yıl öncesinde kanda bulunan vazokonstriktör bir maddenin varlığından şüphelenilmekteydi. Page ve arkadaşları 50 yıl kadar önce



serotonini kanda izole etmişlerdir. Bundan sonra serotoninin kimyasal yapısı araştırıldı ve sentezlendi. 1930 ve 40'lı yıllarda gastrointestinal sistemde bulunan enterokromafin hücrelerden bağırsağı uyarıcı bir madde izole edildi ve buna enteramine adını verildi. Daha sonra enteramine ve serotoninin aynı madde olduğu anlaşıldı (Gül, 1999: 6-7).

1940'larda bilim insanı olan Page, Green ve Rapport tarafından serotonin hormonu hakkında ilk defa detaylı bilimsel çalışmalar yapılmış olup bu araştırmalar esnasında serumda bulunan bir molekülün vasküler yapıların kasılmasına sebep olduğu gözlemlenmiş ve bu monoamine "Serumda var olan ve vasküler yapıların kasılmasına yardımcı olan manasına gelen serotonin" ismi verilmiştir (Rapport, Green ve Page, 1984: 1243-1251).

Serotonin üzerinde en çok araştırma yapılan nöro transmitter olup duygu durum fizyolojisi, vasküler fonksiyon ve mide bağırsak hazım bozukluklarında rol alan bir hormondur. Depresyon, anksiyete, şizofreni, migren, hipertansiyon vb. bozuklukların nedenleri üzerine yapılan çalışmalar serotoninin bu konularda önemli bir rol oynadığını göstermiştir (Di Carlo ve diğerleri, 2014: 1409-1418). Hidroksilasyon tepkimesi aşaması, serotonin üretim hızını sınırlayıcı bir basamaktır (Bayraktar ve Saygılı, 1993:157-174).

### **2.3.2. Serotonin Reseptörleri ve Tarihçesi**

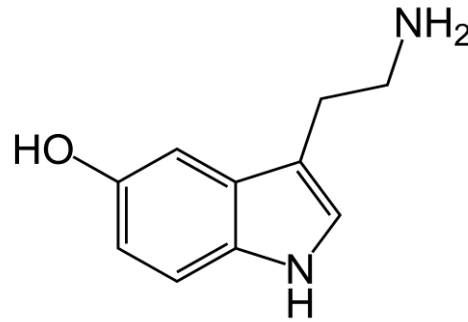
Serotonin reseptörlerini tanımlama ile ilgili 1957 yılında Gaddum ve Picarelli tarafından ilk çalışma yayınlanmıştır. Araştırmacılar kobay izole ileumunda serotoninin iki farklı reseptör aracılığıyla kasılmaya yol açtığını göstermiştir. Bunlar parasempatik ganglionda yerleşimli ve etkisi morfin ve atropin ile önlenebilen nörotropik "m" reseptörü ve diğeri ise düz kasta bulunan ve etkisi dibenzilin, lizerjid, 2-bromolizerjid ve dihidroergotamin ile önlenebilen müskülotropik "m türü" reseptör olarak tanımlanmıştır. Gaddum ve Picarelli'nin bu tanımlaması otuz yıl kadar kabul görmüştür (Gül, 1999: 6-7).

Günümüzde serotoninin 16 reseptör alt grubu ve 7 reseptör ailesi olduğu bilinmektedir. Bunlardan 5-HT1 ailesi en geniş ailedir ve bu reseptörler 5-HT1A-F

olarak isimlendirilir. Asetilkolin, glutamat ve gama-amino-bütirik asit (GABA) gibi diğer nörotransmitterlere benzeyen serotonin, etkilerini iki farklı reseptör üzerinden gösterir: İyonotropik ve metabotropik reseptörler. İyonotropik reseptörler (ligand-bağımlı iyon kanalları), nörotransmitterlerine düşük afinite ile bağlanır ve ancak, hızlı etki ederler. Buna karşılık, metabotropik reseptörler (G-proteinlerini aktive ederek ikincil haberci ile etkilerini gösteren reseptörler), nörotransmitterlerine yüksek afinite ile bağlanır, ancak etkileri daha geç ortaya çıkar. Diğer serotonin reseptörleri yedi transmembran geçişli G-proteinleri ile eşleştirilmiş ve altı metabotropik reseptörden oluşur (5-HT<sub>1,2,4,5,6,7</sub>). Bu reseptörler, 13 farklı gen ile kodlanır. Farmakolojik özellikler, aminoasit yapıları, gen organizasyonları ve ikinci haberci sistemleri farklılık göstermektedir ve posttranskripsiyonel modifikasyona uğrarlar (Albert ve Le, 2010: 4-35).

### 2.3.3. Serotonin Yapısı

Serotonin kimyasal olarak reaktif, kuvvetli asitler, aldehytler, ışık ve oksijen tarafından okside olan, pH'sı 5- 6 civarında bir moleküldür. Molekül ağırlığı (C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O) 176, 2'g/mol'dür. Yapı olarak ise bir indoletilamin olan serotoninin kimyasal yapısı 5- hidroksitriptamin olarak bilinir (Şekil 4).



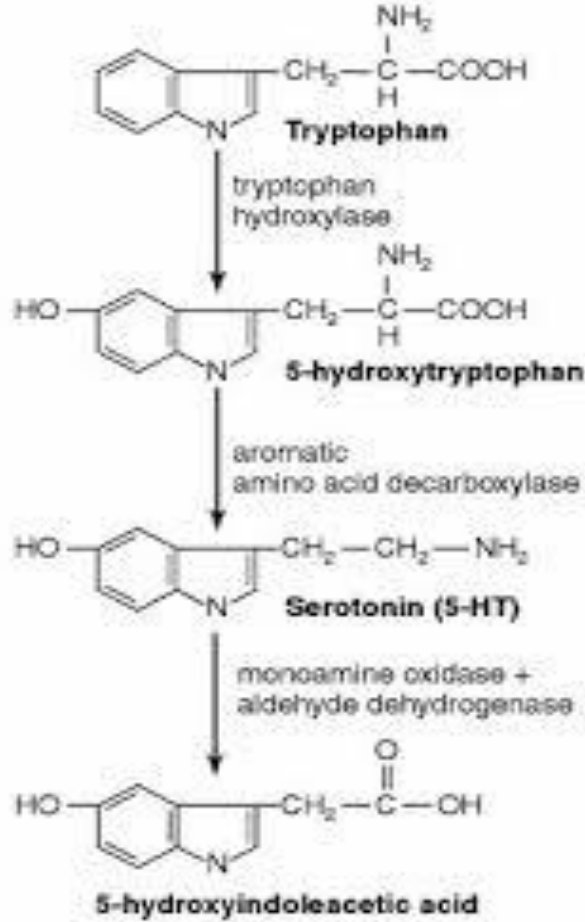
**Şekil 4. Serotonin Kimyasal Yapısı (Cikolatamitivetarihi.wordpress, agis, 2019)**

Serotonin birçok canlı türlerinde ve insan vücudunun pek çok dokusunda (sindirim sistemi, akciğerler, böbrekler, testisler, sinir dokusu, trombositler) yaygın olarak görülen ve organizmanın dış çevre ile homeostazında düzenleyici görev yapan önemli bir moleküldür (Azmitia, 2010: 3-22).

### 2.3.4. Serotoninin Biyosentezi

Serotonin insandan başka diğer birçok hayvan ve bitki türlerinde de mevcuttur. Sentezi ve salınımı her türlü organizmada gerçekleşir. Bu hal molekülün varlığının evrimin erken dönemlerine dayandığını göstermektedir. Hayvan ve bitki çeşitlerinin evrimsel olarak aşağı yukarı 1,5 milyar yıl öncesine ayrılmış olması serotoninin evrimsel süreçte universal bir molekül olduğunu kanıtlamaktadır (Lam, Garfield, Marston, Shaw ve Heisler, 2010: 84-91).

Serotonin sentezi sempatik sinir sistemindeki nöronlarda, sindirim sistem enterokromafin hücreleri ve trombosit gibi periferik alanlarda gerçekleşmektedir. Özellikle beyinde, beyin sapı rafe nükleusta lokalize nöronlarda yaygın olarak bulunur ve beyin diğer bölgelerine aksonlarla yayılır. Bu nöronlar, ağrı hissi, stres, uyku ve duygu durumu gibi birçok fizyolojik işlevin düzenlenmesinde rol oynar (Hamel, 2007: 1293-1300).



Şekil 5. Serotonin Biyosentezi (Gvntip, agis, 2019 )

Serotoninin en az %95'i bağırsaktaki enterokromafin hücrelerinde sentezlenerek bağırsak hareketlerinin düzenlenmesinde rol alır. %5'lik kısım ise merkezi sinir sisteminde presinaptik nöronlarda (serotonerjik nöronlar, pineal bez ve katekolaminerjik nöronlar) sentezlenmektedir (Mohammed ve diğerleri, 2008: 187-199).

Günlük besin yoluyla alınan triptofan miktarı 0,5 ile 1g arasında değişmekte ve tavsiye edilen günlük alınımı 200 mg dır. Bunun çok az miktarı serotonin sentezlemek amacıyla alınır. Triptofan; serotonin biyosentez metabolik yolu ve protein sentezi dışında karaciğer triptofanpirolazı (triptofan 2,3-dioksijenaz) ve indolamin 2,3-dioksijenazla kinürenine çevrilir. Kinürenin ksantürenik ve dolayısıyla nikotinik asidin (NAD ve NADP'nin) esas molekülü olarak bilinir. Triptofan pirolazın aktivitesi kortizolle, alkol kullanımıyla ve triptofan alınımıyla artmaktadır. İndolamin 2,3-dioksijenaz aktivitesi ise bağışıklık sistemin aktifleşmesiyle artırılmaktadır. Kinürenin yolundaki bu iki enzimin aktivitesinin artması serotonin sentezi için yararlanılabilecek makul olan triptofanı azaltmaktadır (Lam ve diğerleri, 2010: 84-91).

### **2.3.5. Serotoninin Duygu Durum Üzerine Etkisi**

Depresyon, dünya çapında yüksek prevalanslı, şiddetli ve yıkıcı bir zihinsel bozukluktur. Kadınlarda erkeklerden daha yüksekde depresyon riski vardır. Her ne kadar depresyonun patogenezi ve tedavisi yoğun prelinik ve klinik araştırmaların konusu olsa da kompleks depresyonun nörobiyolojik temeli hala belirsizdir (Nestler ve diğerleri, 2002: 13-25).

Migrende serotoninin görevlerine ait çok sayıda araştırma yapılmıştır. Humprey ve arkadaşları tarafından intravenöz serotonin migren semptomlarını hafiflettiği bildirilmiştir. Migrenlilerin idrarında 5-hidroksi indol asetik asit atılımı artmıştır. Trombosit serotonin düzeyi migren nöbeti esnasında %40 azalmaktadır. Rezerpin gibi amin salıverici maddeler ile migrenlilerde nöbetler başlatılabilir. Baş ağrısı fazında plazmada serotonin salıverilmesine neden olan bir faktör bulunduğu gösterilmiştir. Bu bulgulara göre migren düşük plazma serotonin sendromudur. Trombosit dışı bir depresyon (beyin gibi) çok daha önem taşımaktadır. Serotoninin aura fazında arttığı ve baş ağrısı başlangıcında azaldığı bildirilmiştir (Yıldız ve Tuncer, 1992: 233-239).

Bir grup araştırmacı tarafından beyin serotonini arttırmak amacıyla olası bir strateji geliştirilmiştir. Pozitron emisyon tomografisinden yararlanarak, pozitif, negatif ve nötr ruh indksiyonlarına haiz sağlığı yerinde olan deneklerin beyinlerinde sentezlenen serotonin düzeyleri belirlenmiştir. Çalışma sonucunda mutlu bireyin sağ n singulat korteksteki serotonin sentezi ile olumlu, zgn bireyin ise olumsuz bir bağlantının bulunduğu bildirilmiştir (Perreau ve diğerleri 2007: 430-434).

### **2.3.6. Uyku ve Serotonin**

Uzun yıllardan itibaren uyku ve serotonin ile serotonin reseptörleri arasındaki bağlantı bilinmektedir. Serotonin, rahatlatıcı uykunun elde edilmesi ve ağrı veren uyarıcıların inhibisyonunda tesirli bir nörotransmitterdir. Hayvan ve insan araştırmalarında, merkezi sinir sisteminde serotoninin non-REM uyku, ağrı duyarlılık durumu ve afektif durumun düzenlenmesinde rol aldığı gösterilmiştir. Beyindeki retim merkezi rafhe çekirdeğidir. Rafhe çekirdeğindeki serotoninin uyarılması uykuya sebebiyet verir ve beynin tüm yapısında serotonin yoğunluğu arttırılır (apacı ve Hepgüler, 1998: 219-226).

Yaşlanmayla birlikte serotonin aktivitesindeki azalma, ileri yaşlardaki uykuya bağlı bozukluklarda rol oynayabilir. Diensefalona ve beyinciklere salınan serotoninin, muhtemelen supraspinal sinir ağlarının aktif bir inhibisyonu yoluyla uykuya yardımcı olmak için kilit bir inhibitör rolü oynayabileceği bilinmektedir (Melancon, Lorrain, ve Dionne, 2014: 1250-1256).

Uykunun ayrıntılı nrofarmakolojisi bugün tam manasıyla ortaya konmamıştır. Ancak normal uykuda, iki alternatif nörotransmitterin görev aldığı ileri sürülmüştür. Bunlardan biri serotonin, diğeri noradrenalin/dopamin oranıdır. Serotonerjik nöronların aktivasyonu, retikuler formasyonu baskılar ve böylelikle, REM ve NON-REM safhalarını ihtiva eden hipersomnolens durumu oluşur. Retikuler formasyonun baskılanmasının farmakolojik antagonistlerle yok etmesi ile REM ve NON-REM azaltarak uyuyamama (insomnia) hastalığına neden olur (Bonate, 1991: 1-16).

Serotoninin bronşialar ve düz kasları düşük oranda konstrikte yapıcı yönde etkisi bulunmaktadır. Ayrıca çok hızlı nefes alma şeklinde hiperventilasyon sendromu da oluşturabilmektedir. Karsinoid belirtide bu nedenle bronko konstrüksiyon atağı görülebilir (Lee, Wang, Lanzillo ve Fanburg, 1994: 46-52). Serotonin, serotonerjik nöronlar vasıtasıyla ventilasyon sistemi ile (mekanik havalandırma) üst hava yolu dilatör kasları üzerinde uyarıcı etki gösterir (Morin, Monteau ve Hilaire, 1992: 605-629). Aynı zamanda, artmış endojen serotonin oranı, nefes alma kapasitesi ve alt çeneden dile gelen kası uyaran sinir olarak bilinen hipoglossal siniri baskılayarak deprese eder ve şiddetli tıkayıcı apne oluşumuna da neden olur (Morin, Di Pasquale, Hilaire ve Monteau, 1994: 176-181).

### **2.3.7. Serotonin Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri**

Vazokonstriktör olan serotonin sadece santral sinir sisteminde değil periferik sinir sisteminde de bulunan oldukça önemli bir nörotransmitterdir (Ido, Elisabeth ve Frits, 2000: 33-48).

Merkezi sinir sisteminde var olan serotonerjik nöronların, uyku-uyanıklık hali, ruh hali, iştah durumu, öğrenme, hafıza, vücut sıcaklığının regüle edilmesi, nöroendokrin kanser tümörlerinin kontrolü, kusma gibi birden fazla olay ile ilgisinin olabileceği bilinmektedir (Struyker, Noble ve Messing, 1990: 28-39).

### **2.3.8. Serotonin ve Kardiyovasküler Sistem**

Serotoninin kalp ve damar sisteminde pozitif yönde hız değiştiren (kronotropik) ve kalp üzerinde kasılma gücünü arttıran (iyozotrefik) etkisi bulunmaktadır. Sürekli beta bloker kullanan hastaların atriumlarında serotonine karşı hassasiyette artış olduğu, ritim bozukluklarını önlediği gözlemlenmiştir. 5-HT4 reseptörleri aracılığıyla oluşan bu etki sebebiyle, bu reseptör antagonistlerinin antiaritmik etki (kalpteki çeşitli ritim bozukluklarının önlenmesi, ortadan kaldırılması) potansiyelleri mevcuttur. Serum serotonin seviyesindeki uzun süreli artışlar, karsinoid sendromda tespit edilmiştir. Bu durum subendo kardial fibroplazi

ile bağlantılıdır. Bu da kalbin elektriksel ısı yayımı sisteminde ve kapakçıklarda hasara sebebiyet verebilir. Fenfluramin ve deksfenfluramin gibi serotonin reseptör aktivitesinde artışa yol açan çeşitli ilaçların kalpte patolojik değişimlere yol açtığı bildirilmiştir (Koçu, 2009: 17).

### **2.3.9. Egzersizin Melatonin ve Serotonin Üzerine Etkisi**

Egzersiz, kişilerin sağlık halini iyileşimine ve sağlıklı durumun devamlılığına katkı sağlayan hareketler bütünüdür. Egzersizin vücuda yararlı olabilmesi için fizyolojik temellere dayandırılması gerekmektedir. Egzersiz vücudun maruz kaldığı en büyük stres olarak adlandırılmaktadır (Adak, 1998: 1-2). İnsan sağlığı için egzersizin birincil amacı hareketsiz bir yaşam tarzının sebep olduğu organik ve fiziki olumsuzlukları engellemek veya en aza indirmek bedensel sağlığın temeli olan fizyolojik kapasiteyi arttırmak, fiziksel uygunluk ve sağlığı uzun seneler boyunca koruyabilmektir (S. Kurt ve diğerleri, 2010: 665-674).

Egzersizle ilgili melatonin hakkında bilgiler gün geçtikçe artmaktadır. Egzersizin melatonin salgılamada akut ve uzun vadeli etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Bir araştırma, egzersizden önce melatonin konsolidasyonunun oksidatif stres ve iltihaplanma etkilerini azaltarak kas hasar oranını ve kas yaralanmasını azalttığını bildirmiştir. Ayrıca melatoninin akut egzersizlerinin neden olduğu kardiyo-doku hasarı üzerinde koruyucu bir işleve sahip olduğunu bildirmiştir (Oral, Kara, Akdoğan, İşbilir ve Bekir, 2014: 1).

Chaouloff ve arkadaşlarının (1987) yapmış olduğu çalışmada bir hafta veya 8 hafta süreyle fiziksel aktivite yaptırılan sıçanlarda hem egzersiz esnasında hem de dinlenme aralarında beyin serotonin seviyeleri belirlenmiştir. Araştırmada egzersize yanıt olarak beyin serotonin seviyesinde değişmelerin olduğu saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda:

- a) Serotonin üretim maddesi olan triptofan, egzersiz sonrasında beyinde artış gösterdiği, bu artışın akut egzersizde çok daha fazla olduğu belirlenmiştir.
- b) Akut egzersizde beyin serotonin seviyesinin ise kısa süreli egzersizde, değişim göstermediği saptanmıştır.

c) Uzun süreli egzersizde bunun tersine beyin 5-hidroksiindolasetik asit düzeyi yükselir ancak serotonin oranında azalma görülmüştür. Elde edilen bu bulguların uzun süreli egzersizde beyin serotonin kullanımında artış olduğuna işaret ettiği iddia edilmiştir (Chaouloff ve diğerleri, 1987: 99-106).

Yapılan bir diğer araştırmada ise beyindeki serotonin düzeyinin ilaca ihtiyaç duymaksızın; güneş ışığıyla temas etme, spor faaliyetleri, gelir düzeyi ve yaşam şartlarını iyileştirme gibi sosyal ve bireysel faktörlerle beraber arttırılabileceği bildirilmiştir (Young, 2007: 394-399).

## **2.4. Egzersiz Türleri**

### **2.4.1. Step-Aerobik**

Jakise Stevenson 1970’de aerobik dansı tüm dünyaya yayarak hızla gelişen popüler aktivitelerden birisi haline getirmiştir. O zamandan itibaren aktivite Ritmik aerobik, Jazzexercise, Dansexercise şeklinde farklı isimlerle anılmıştır. Aerobik, önceden planlanmış farklı dans hareketlerinin ritmik hareketlerle, müzik eşliğinde yapılan egzersizleri veya kareografi şeklinde yapılan serileri içermektedir. Bunlar; koşmalar, sekmeler, sıçramalar ve diğer kardiyovasküler egzersizler gibi çalışmalardan oluşmaktadır (Yıldırım, 1999: 65-69). Aerobik dans, devamlı kalistenik egzersizlerle benzer özellikler göstermesine rağmen, ritim ve dans adımlarını içermesi bakımından farklılık göstermektedir (Öztürk, 2008: 2).

Aerobik dans sakatlanma riski minimum düzeyde olmakla birlikte bireylerin kas kuvvetinde olumlu bir etkiye sahiptir (Karatosun, 2006: 25).

Aerobik dans aktivitelerine düşük şiddet ile başlanıp orta şiddette devam edildiği için vücuttaki laktik asit oranında fazla artış olmamakla beraber, bu aktivite yapılırken vücuttaki yorgunluğun hissedilmemesini sağlamaktadır (Öztürk, 2008: 2).

Klasik bir aerobik dans seansında, esneme ve ısınma hareketlerini kapsayan 7-10 dakikalık ısınma evresi, hedeflenen kalp atım sayısında 20-30 dakikalık aerobik dansı ve kasın esnekliğini artırmak ve rahat kas tonusunu elde etmek için stretching tipi egzersizleri kapsayan 10 dakikalık bir soğuma evresi yer almaktadır. Aerobik-step



egzersizlerinin hedeflenen sonuçları Amerikan Spor Hekimliği Koleji'nin tavsiye ettiği yaklaşık 8-10 haftalık sürede ve önerilen nicelik ve kalitede yapılması halinde alınabilir. Aerobik dans egzersizi süresince, istenen kalp atım hızının sağlanıp sağlanmadığını kontrol etmek için 5-6 kez nabız ölçülmelidir. Step-aerobik veya step çalışması, step platformu vasıtasıyla farklı tempolarda seçilmiş müzik ve koreografi ile hareketlerin gerçekleştirilmesidir (Ön, 2019: 9).

Step Reebok programlarının mucidi Gin Miller, 1986 tarihinde diz eklemine sakatlaması üzerine, kuvvet kaybeden kaslarını önceki haline döndürmek maksadıyla iyileştirme süresince, bireyin belirli bir yükseklikteki kutuya çıkma ve kutudan inme adımlarının gerçekleştirildiği fizyoterapi seanslarına katılmıştır. Bu egzersizi ilk olarak süt sandıklarıyla gerçekleştirmiş. Daha sonra hareketleri sıkıcı olmaktan kurtarmak maksadıyla müzik eşliğinde uygulamaya başlamıştır. Ardından değişik adım türlerine kol hareketlerini de ilave ederek ayrı bir seri ortaya koymuş ki bu da günümüzdeki step aerobik egzersizlerinin temelini oluşturmaktadır (Pilleralle ve Roberts, 1996: Pahmeier ve Niederbaumer, 2001: 9-12).

Step egzersizi, yüksek şiddetli, düşük yoğunlukta, artan yüklemeli aerobik vücut kondisyon programıdır. Sabit bir platform üzerine ritmik olarak inip çıkılırken aynı zamanda vücudunuzun üst ve alt kısmı için kas şekillendirici hareketler yapılır. Böylece bütün vücudunuz ve büyük kas grupları eş zamanlı kombine bir etkiyi gerçekleştirmektedir. Yüksek oranda aerobik etki meydana getirir. Kalbinize ciğerlerinize kondisyon sağlar (Mesleki Eğitim ve Öğretim Sistemlerinin Güçlendirilmesi projesi [MEGEP], 2007: 6-7). Aerobik çalışma türlerinden biri olan stepte kullanılan yükseklik, düzenli nefes egzersizleri ve kaslara nüfus eden oksijen düzeyi ile çabucak enerji meydana gelmektedir. Diğer aerobik egzersiz çeşitlerine göre enerji tüketimi çok daha fazladır. Böylelikle de step-aerobik çalışmaları vücuttaki yağ oranının azalmasına, beden kompozisyonunda etkisi olan az şiddetli çok tekrarlı çalışmalardaki gibi katkı sağlar (Öztürk, 2008: 2).

#### **2.4.2. Spinning**

Geniş popülarlığına rağmen, bugüne kadar çok az çalışma spinning'e odaklanmıştır. Spinning günümüzde tavsiye edilen bir egzersiz türüdür. Farklı yaş,

cinsiyet ve beceri düzeylerinde birçok bireylere uygulanabilir. Genellikle, spinning salonları mümkün olduğunca serin, loş ışıklı odalarda yapılmaktadır. Müziğin ritmini takiben, sabit bisikletler kullanılmaktadır. Spinning sınıfları kuvvet ve dayanıklılık, mukavemet, değişken zamanlı yüklemelerin kullanıldığı intervaller şeklinde uygulanmaktadır (Piacentini ve diğerleri, 2009: 29–36). En sık kullanılan şekli değişken zamanlı yüklemelerin kullanıldığı intervallerdir. Bu uygulama bisiklet performansını artırmak maksadıyla tasarlanmıştır. Sportif performans geliştirmek veya kilo vermek için oturarak veya tepe çalışmaları kullanılarak yapılan bir aktivitedir. Hedef kalp atım hızı gerçekleştirilen yoğunluğu 2-4 dakika süren yüklemeler ile katılımcıların KAH %65 ile %92 arasında farklılık oluşturan bir egzersiz şeklidir (Piacentini, Gianfelici, Faina, Figura ve Capranica, 2009: 29–36).

### **2.4.3. Eğitsel Oyun**

Huizinga'ya göre: “Oyun, yaşantımızın her evresinde var olan, her yaşa hitap eden belirli bir zaman ve belirli bir ortam içerisinde isteyerek ve kurallara uyarak yapılan egzersiz türüdür.” Patrick'e göre: “Oyun özgürce ve kendiliğinden yapılan, iç ve dış zorlama altında yapılmayan sosyal bir etkinliktir.” John Dewey'e göre: “Oyun bireylerin kendilerinin dışında herhangi bir sonuç elde etmeye yönelmeden yerine getirdikleri bilinçsiz aktivitelerdir.” Gulick'e göre: “Oyun yapılması istenilenin yapılmasıdır.” Onay'a göre ise oyun, basit kurallara dayanan, sonunda kazanmanın ve kaybetmenin çok da önemli olmadığı, katılımcıların keyif ve neşe içinde vakit geçirmek ya da bir etkinliğe dahil olmak adına içinde buldukları, fiziksel ya da zihinsel bir eylem bütünlüğüdür (Onay, 2007: 13).

Eğitsel oyunların temelinde kişilerin sahip oldukları dikkat, zekâ ve motorik özelliklerle taklit oyunları veya kurallar çerçevesinde belirlenen hedefe ulaşma, üstün gelme vardır. Yani bir yarışma-mücadele söz konusudur (Altun, 2013: 18).

Eğitsel oyunlar, genelde psikomotor becerilere dayandığından, farklı çevre şartlarında her zaman, her yerde ve her mevsimde yapılabilmesi nedeniyle fizyolojik, psikolojik ve sağlık açısından gelişim sağlamaktadır (Hazar, 1996: 128).

Oyunlar ruhsal ve fiziksel rahatlamayı sağlamanın yanı sıra insanların el, kol bacak gibi zayıf organlarını da geliştirmektedir. Bu oyunlar sağlık amaçlı kullanılacağı gibi kişilerin kondisyonlarının geliştirilmesi amacıyla da uygulanabilir (Timurkaan ve diğerleri, 2013: 5-8).

Sedanterlerde spora katılım ve fiziksel aktivite ile sağlanan motor becerilerdeki gelişimler fiziksel, sosyal ve duyuşal gelişimlerine pozitif yönlü katkı sağlamakla birlikte, rutin yaşam becerilerini de geliştirmektedir (Robinson, Goodway, Dunn, Johnson ve Devins, 2007).

Kuvvet gelişimine yönelik oyunlar, oyuncunun kendi vücut ağırlığı ile yer çekimine karşı, rakibini kendine doğru çekme veya itme ile karşıdakinin kuvvetine karşı uygulanan dirençleri içermektedir. Mücadele oyunları kuvvetin ağırlıklı olarak kullanıldığı oyunlardır. Oyundaki bu mücadele sonucunda kuvvet gelişimi kasların, eklemlerin ve tendonların gelişmesiyle sağlanmış olur. Oyunun heyecanına kapılan oyuncular, yorgunluklarını geç fark ederler. Bu durum, ister istemez oyunun oynanma süresini uzatır. Böylelikle oyuncular dayanıklılık bakımından da gelişme göstermektedirler (Millî Eğitim Bakanlığı [MEB], 2013: 5).

## **3. BÖLÜM**

### **3. YÖNTEM**

#### **3.1. Araştırmanın Modeli**

Bu araştırmada deneysel araştırma türlerinden tekrarlı ölçüm kullanılmıştır.

#### **3.2. Evren ve Örneklem**

Araştırma çalışma evreni; Kayseri ilinde Kayseri Büyükşehir Belediyesi Spor A.Ş Talas Toki Tesisinde daha önceden aktif spor yapmamış sedanter 40-45 yaş aralığında, premenapoz döneminde rastgele seçilmiş olan 25 kişilik kadın grubundan oluşmuştur. Verilerin toplanmasında gönüllülük esas alınarak araştırmanın amacı ve içeriği katılımcılara anlatılmış toplanılan verilerin bilimsel olmayan başka hiçbir amaçla kullanılmayacağına güvencesi verilerek gönüllü katılım onayları alınmıştır. Çalışma öncesi Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 09.02.2018 tarihinde 2018/88 karar numarası ile onay alınmıştır.

#### **3.3. Materyal ve Metot**

##### **3.3.1. Kullanılan Cihaz ve Malzemeler**

- 1) Soğutmalı santrifüj (Beckman)
- 2) Etüv (Memmert)
- 3) Human Serotonin Eliza Kit (Sunredbio)
- 4) Human Melatonin Eliza Kit (Sunredbio)
- 5) Vacutest H013030 Vakumlu K3 Mor Edtalı Tüp, 4 ml, 13 x 75 mm
- 6) Vacutest H152504 Vakumlu Yeşil Kan Alma İğnesi, 21 G, Ø 0,8 x 38 mm,
- 7) Mikrosantrifuj Tüpü

- 8) Pipet ucu
- 9) Otomatik Turnike
- 10) Eldiven
- 11) Pamuk
- 12) Bası Bandı
- 13) Elisa Okuyucu (Biotek)
- 14) Otomatik Pipet Seti (Eppendorf)
- 15) Çok Kanallı Otomatik Pipet (Eppendorf)

### **3.3.2. Araştırma Grubu**

Araştırma grubu daha önceden aktif spor yapmamış sedanter 40-45 yaş aralığında, premenapoz döneminde rastgele seçilmiş olan 25 kişilik kadın grubundan oluşmaktadır. Öncelikle kadınlara gönüllü olduklarına dair gönüllü olur formu okutulup imzalatıldı. Par Q (fiziksel uygunluk) testi yapıldı. Tanita Mc 780 cihazında vücut analizi yapıldı. Egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası dinlenik nabızları ölçüldü.

Çalışma Dizaynı: Random olarak 3'erli 8 gruba ayrılan denekler Karvonen formülü  $220 - \text{Yaş}$  Hedef Nabız =  $\text{Yüklenmenin Yoğunluğu} \times \text{Şiddetinin Yüzdesi} \times (\text{Maksimum Kalp Atım Sayısı} - \text{Dinlenik Nabız}) + \text{Dinlenik Nabız}$  ile hesaplanan KAH'na göre hesaplanmıştır.

#### **3.3.2.1. Araştırma Grubunun Hazırlanması ve Yapılan İşlemler**

Çalışmaya başlamadan önce çalışmanın yapılacağı alan ve malzeme listesi kontrol edildi ve çalışma grubu da son kontrollere tabi tutularak egzersize hazır hale getirildi. Çalışma grubunda yer alan bireylere birer hafta aralıklarla maxKAH %50-%60 aralığında orta yoğunlukta step-aerobik, ikinci egzersiz türü maxKAH %40-%50 aralığında düşük yoğunlukta spinning, üçüncü egzersiz türü olarak da rekreatif amaçlı eğitsel oyun formunda istasyon çalışması olacak şekilde 3 farklı egzersiz türü birer hafta aralıklarla uygulandı.

Tüm gruplarda (egzersiz tiplerinde) egzersiz öncesi kan örnekleri saat 13:00-13:30 arası alındı. Egzersiz sonrası kan alımları ise her bir grubun 60 dk'lık çalışması

bittikten sonra 24 dakika dinlenmenin ardından alınmıştır. Kan numune alımının bu şekilde 24 dakika dinlenmenin ardından alınmasının nedeni melatonin hormonunun lipofilik ve hidrofilik özelliğinden dolayı sekresyon edildikten sonra tahminen 20–90 dakika civarında kan dolaşımında bulunmaktadır. Melatoninin bu özelliği sayesinde vücutta her hücrenel bileşene kolayca nüfuz edebilmektedir (A. Altun, Vardar ve B. Altun, 2001: 283-288).

25 kişilik çalışma grubu egzersize başlamadan önce 3'erli 8 gruba ayrıldı. Bu şekilde 25 kişinin 3 gruba ayrılmasının sebebi 3 hemşirenin mevcut olması ve kan numune alımını hemen aynı anda gerçekleştirmektir.

İlk 3 kişilik 1. grubun kan numune alımı gerçekleştirildikten sonra bu üç kişi ile çalışmaya başlandı. Birinci grubun step-aerobik egzersiz saati kronometreye göre 00 başlangıç 60 dakika egzersiz ve 24 dakikalık dinlenme ardından kan alımı ve egzersiz bitimi sonrası kalp atım hızları ölçüldü. Sonrasında önceden kan alınan 2. 3 kişilik grup çalışmaya dahil edildi. Bu şekilde 8 grup 2'şer dakika arayla egzersize katıldı.

Kısaca her bir grubun egzersiz başlama süresine 2 dakika, dinlenme süresine de 2 dakika ekleyerek aynı sürede numune alımı gerçekleştirildi. Daha sonra 1. 3 kişilik grup 60 dk'nın sonunda 24 dk dinlenmeye alındı. 24 dk'nın sonunda kan numune alımı gerçekleştirildi. Yine aynı grup sıralamasını takip ederek 2'şer dk arayla kan alımı gerçekleştirildi. Alınan kan numuneleri Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek plazmalar elde edildi.

### **3.3.3. Egzersiz Protokolü**

#### **3.3.3.1. Birinci Egzersiz Türü: Step-Aerobik**

İlk egzersiz türü maxKAH %50-%60 aralığında orta yoğunlukta step-aerobik olarak seçildi. Egzersiz öncesi kan numuneleri alınmadan önce çalışma grubundaki bireyler 15 dakika dinlendirildi. Deneklerin adı soyadı sorularak etiketleme işleminin doğruluğu denetlendi. Kan alınacak bölge seçildi kan alınacak bölgenin 7-10 cm

üzerine turnike uygulanıp 5ml kan örnekleri mor EDTA' lı steril sitratlı tüplere alındı ve damarın üzeri bası bandı ile kapatıldı tüm bu işlemler 25 kişiye uygulandı. Daha sonra egzersize geçildi.

<b>Step-Aerobik Egzersiz Planı</b>	
<b>Süre</b>	60 dakika
<b>1)</b>	7 dakika ısınma hareketleri
<b>2)</b>	24 sayılık yerinde yürüyüş
<b>3)</b>	8 sayılık sağ ayağı öne atarak adım vur hareketi
<b>4)</b>	8 sayılık sol ayağı öne atarak adım vur hareketi
<b>5)</b>	24 sayılık sağa-sola (yanlara) adım vur hareketi
<b>6)</b>	8 sayılık sağ ayağı öne ileri uzatarak basma
<b>7)</b>	8 sayılık sol ayağı öne ileri uzatarak basma
<b>8)</b>	8 sayılık sağ dizi önden yukarı çekme hareketi
<b>9)</b>	8 sayılık sol dizi önden yukarı çekme hareketi
<b>10)</b>	8 sayılık sağ ayağı yana doğru gergin bir şekilde açma hareketi
<b>11)</b>	8 sayılık sol ayağı yana doğru gergin bir şekilde açma hareketi
<b>12)</b>	8 sayılık sağ topuğu arkadan kalçaya doğru çekme hareketi
<b>13)</b>	8 sayılık sol topuğu arkadan kalçaya doğru çekme hareketi
<b>14)</b>	8 sayılık yana doğru giderek öne adım alma hareketi
<b>15)</b>	8 sayılık yana doğru giderek öne bacak uzatma hareketi
<b>16)</b>	16 sayılık yana doğru giderek öne diz çekme

17)	16 sayılık yana doğru giderek öne yana bacak açma
18)	16 sayılık yana doğru giderek arkadan topuk çekme
19)	16 sayılık yana doğru giderek yana sırtımızı dönerek hareketi yapma
20)	16 sayılık koşu hareketi
21)	16 sayılık yürüyüş
22)	16 sayılık sıçrama (yerinde)
23)	16 sayılık adım çapraz hareketi
24)	5 dakika stretching

### 3.3.3.2. İkinci Egzersiz Türü: Spinning

İkinci egzersiz türü maxKAH %40-%50 aralığında düşük yoğunlukta spinning olarak seçildi. Aynı işlemler tekrarlandı.

<b>Spinning Egzersiz Planı</b>	
<b>Süre</b>	60 dakika
1)	7 dakika ısınma hareketleri
2)	Pedal çevirme
3)	Alkışlı pedal çevirme
4)	Oturarak tırmanma pozisyonu
5)	Ayakta tırmanma pozisyonu
6)	Oturarak-ayakta tırmanma pozisyonu



7)	Oturarak sprint pozisyonu
8)	Ayakta sprint pozisyonu
9)	Oturarak-ayakta sprint pozisyonu
10)	Müzik ritmine göre yavaş-hızlı pedal çevirme
11)	5 dakika stretching

### 3.3.3.3. Üçüncü Egzersiz Türü: Eğitsel Oyunlar

Üçüncü egzersiz türü olarak da rekreatif amaçlı eğitsel oyun formunda yarışma ve istasyon çalışması yaptırıldı. Aynı işlemler tekrarlandı.

Eğitsel Oyun ve İstasyon Planı	
1)	Katılımcılar eğitsel oyunlar yarışma formunda olduğu için A ve B grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Sıralı bir şekilde el ele tutuşmaları istendi grubun en başındaki yarışmacıya bir çember verip bu çemberden ellerini bırakmadan kol ve vücuttan kıvrılıp diğerlerine sırayla aynı işlemi tekrarlaması istendi. Burdaki kural elini bırakmamak eğer elini bırakırsa sil baştan oyun tekrarlanır hangi grup çemberden daha önce kurtulursa istasyona ulaşır.
2)	Minder üzerinde beş kez mekik
3)	Bosu ball üzerinde beş kez inip çıkma
4)	5 kez ip atlama
5)	Bir kez slalom çubuğuna çember geçirme
6)	Beş adet slalom arasından geçme

7)	Antrenman çanağına dokunma
8)	En son istasyon çalışmasından sonra her iki grup için ayrılmış iki sandalye ve balonların olduğu alana geçilir sandalye uzerinde oturarak en fazla balon patlatan grup yarışmayı kazanır.
9)	5 dakika stretching yapıldı.

Tuim egzersizlerden uence ve sonra alınan kan u örneklerinden elde edilen plazmalar analiz guunune kadar -80<sup>0</sup>C’de muhafaza edildi.

#### **3.3.4. Çalışma Gruplarına Ait Plazma Melatonin Duzeylerinin Belirlenmesi**

Çalışma grubundaki 25 bireyden 3 egzersiz turunde uencesi ve sonrası alınan kan u örneklerinden elde edilen plazmalarda melatonin duzeyleri human melatonin eliza kiti kullanılarak belirlendi. Analizin her aşamasında kit protokolune uyularak aşağıdaki basamaklar takip edilmiştir.

İlk aşamada melatonin standartları 64-32-16-8-4 ng/l olacak şekilde 5 adet hazırlandı. Hazırlanan standartlardan 50’ şer ul sırasıyla ilgili ELISA plakasındaki kuyuculara ilave edildi.

Gruplara ait plazma u örnekleri ise 40’ar ul olacak şekilde sırasıyla kuyuculara ilave edildi.



Blank' a (Kör) herhangi bir şey ilave edilmedi. Daha sonra her kuyucuğa 10'ar  $\mu$ l streptavidin HRP pipetlendi.



Ardından hafifçe karıştırılarak 60 dakika  $37^{\circ}\text{C}$ ' de inkübatörde bekletildi. Daha sonra ELISA plakası inkübatörden çıkarıldı. İçindeki solüsyon dikkatli bir şekilde döküldü. Ardından 350  $\mu$ l yıkama solüsyonu her kuyucuğa ilave edilerek yıkama işlemi iki

defa gerçekleştirildi. Her yıkama sonrası kuyucuklardaki solüsyon çöpe döküldü ve plaka kâğıt havlu üzerine yavaşça ters çevrilerek kuruması sağlandı.



Yıkama işleminde sonra her kuyucuğa kromejen A solüsyonundan 50 µl ilave edildi. Daha sonra yine 50 µl kromejen B solüsyonu ilave edildi ardından plakalar 37 °C' de 10 dakika inkübe edildi.



Daha sonra plakalar içindeki bütün kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu ilave edildi. Plakalar eliza okuyucusunda 450 nanometre dalga boyunda okutuldu.



Oluşturulan standart eğri yardımıyla örneklerdeki melatonin konsantrasyonu belirlendi. Aynı işlem basamakları human serotonin eliza kitinde de gerçekleştirildi.

### **3.3.5. Çalışma Gruplarına Ait Plazma Serotonin Düzeylerinin Belirlenmesi**

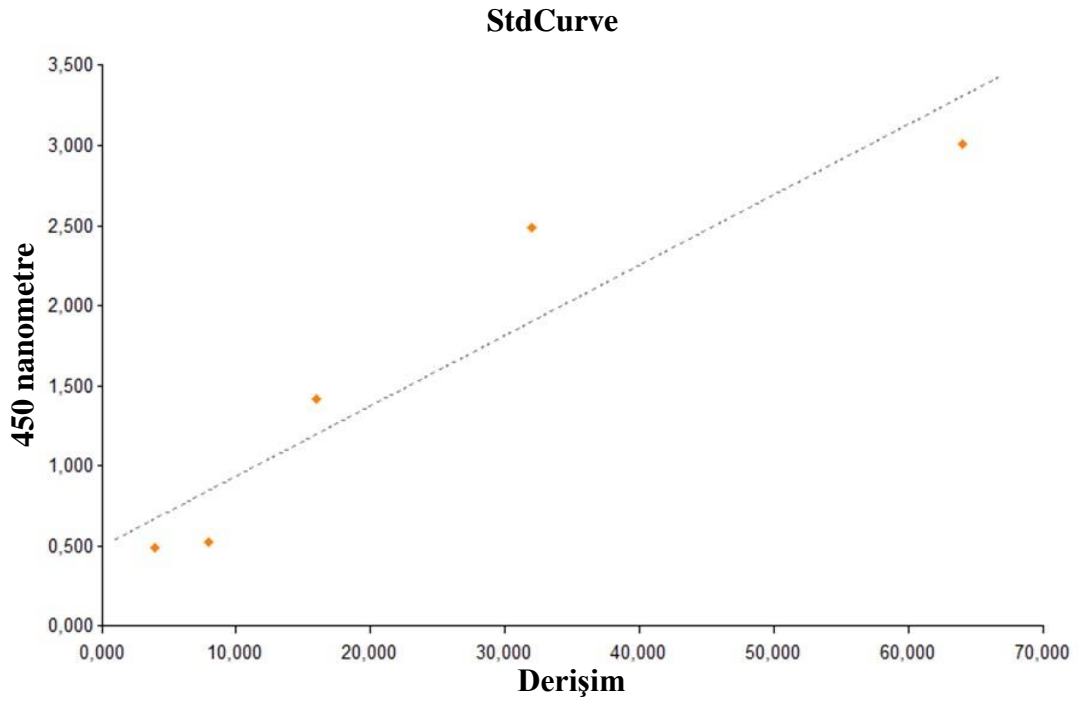
Human serotonin eliza kiti kullanılarak kit protokolü doğrultusunda aşağıdaki basamaklar takip edilerek belirlendi.

İlk aşamada serotonin standartları 64-32-16-8-4 ng/l olacak şekilde 5 adet hazırlandı. Hazırlanan standartlar sırasıyla ilgili kuyucuklara 50 µl ilave edildi. Gruplara ait plazma örnekleri 40'ar µl kuyucuklara konuldu. Blanke herhangi bir şey ilave edilmedi. Örneklere ait kuyucuklara 10'ar µl streptavidin HRP pipetlendi. Ardından hafifçe karıştırılarak 60 dakika 37°C'de inkübatörde bekletildi. Daha sonra plate çıkarıldı. İçindeki solüsyon dikkatli bir şekilde dökülerek 350 µl yıkama solüsyonu her kuyucuğa ilave edilerek yıkama işlemi gerçekleştirildi. Yıkama işleminden sonra her kuyucuğa kromejen A solüsyonundan 50 µl ilave edildi. Daha sonra 50 µl kromejen B solüsyonu ilave edildi ardından plâtelere 37°C'de 10 dakika inkübe edildi. Daha sonra plakalar içindeki bütün kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu ilave edildi. Plakalar eliza okuyucusunda 450 nanometre dalga boyunda okutuldu.

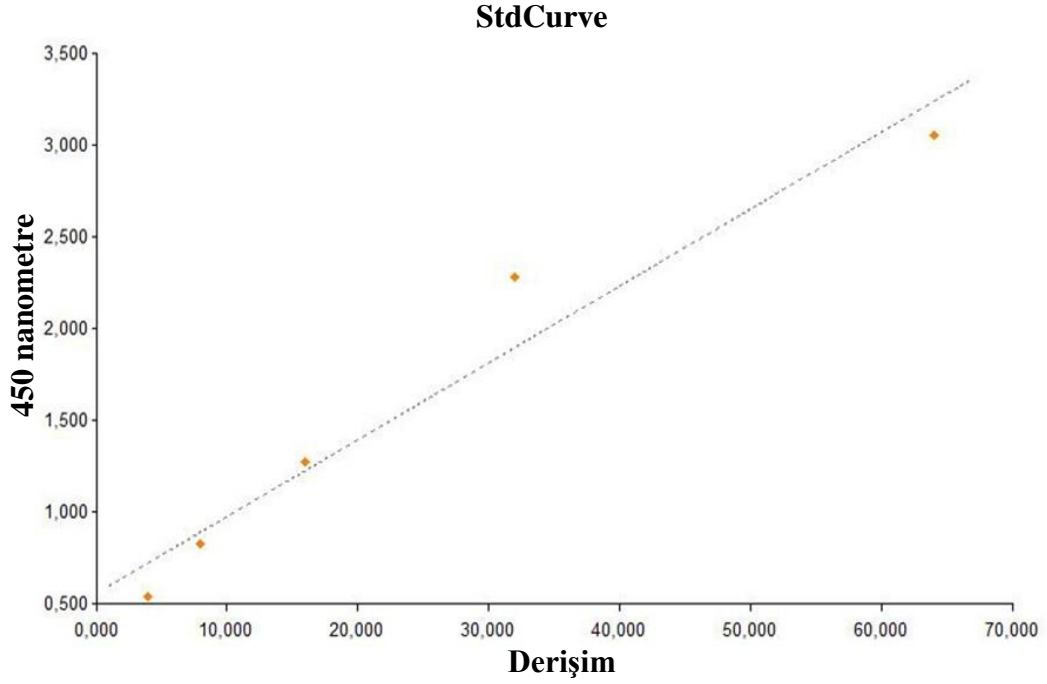
Oluşturulan standart eğri yardımıyla örneklerdeki melatonin konsantrasyonu belirlendi.

### 3.3.6. Melatonin ve Serotonin Düzeylerinin Hesaplanması

Standart derişimlerine karşı elde edilen absorbans değerleri çizilerek, human-melatonin ve serotonin standart eğri grafikleri (tablo 1 ve tablo 2) elde edildi. Bu grafik elde edilirken en küçük kareler yöntemi kullanılmış olup, ilgili korelasyon katsayısı ve doğru denklemi aşağıda verilmiştir. Bu doğrunun denklemi kullanılarak her bir numuneden saptanan absorbans değerlerine karşılık gelen derişim değerleri hesaplandı.



**Tablo 1.** Melatonin Standart Eğri Grafiği



**Tablo 2.** Serotonin Standart Eğri Grafiği

### 3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram, q-q grafikler ve ShapiroWilk testi ile değerlendirildi. Verilerin varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. İkiden fazla grup karşılaştırmalarda nicel değişkenler için tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Öncesi ve sonrası ölçüm karşılaştırmalarında eşleştirilmiş t testi kullanıldı. Verilerin analizi TURCOSA (TURCOSA Analitik LtdCo, [www.turcosa.com.tr](http://www.turcosa.com.tr)) istatistik yazılımında gerçekleştirildi. Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## 4. BÖLÜM

### 4. BULGULAR

**Tablo 3. Step-Aerobik, Spinning, Eğitsel Oyun Egzersizleri Önce (İlk) ve Egzersiz Sonra (Son) Serotonin Düzeyleri ve İstatistiksel Değerlendirilmesi:**

Değişken	Step-Aerobik	Spinning	Eğitsel Oyunlar	p
Serotonin İlk	5,51±18,952	11,09±17,677	11,94±13,687	<b>0,877</b>
Serotonin Son	8,61±13,143	10,44±20,051	12,02±14,285	<b>0,757</b>
<b>p</b>	<b>0,666</b>	<b>0,685</b>	<b>0,945</b>	

\*(p<0.05)

Tablo 3 incelendiğinde, araştırmaya katılan 40-45 yaş premenopoz dönemindeki 25 kadın gönüllünün;

Step-aerobik antrenman öncesi serotonin ölçüm değerlerinin ortalama 5,51±18,952 antrenman sonrası ölçüm değerinin 8,61±13,143 olarak tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda ilk ve son ölçümler arasında anlamlı bir farklılık yoktur (p>0.05).

Spining antrenman öncesi serotonin ölçüm değerlerinin ortalama 11,09±17,677 antrenman sonrası ölçüm değerinin 10,44±20,051 olarak tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda ilk ve son ölçümler arasında anlamlı bir farklılık yoktur (p>0.05).

Eğitsel Oyunlar antrenman öncesi serotonin ilk ölçüm değerlerinin ortalama 11,94±13,687 antrenman sonrası son ölçüm değerinin 12,02±14,285 olarak tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda ilk ve son ölçümlerinin ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık yoktur (p>0.05).



Ayrıca, her 3 egzersiz öncesi ortalama serotonin düzeylerinin istatistiksel olarak farklı olmadığı tespit edildi ( $p>0.05$ ). Benzer şekilde her 3 egzersiz sonrası belirlenen ortalama serotonin düzeyleri yönünden de anlamlı bir fark saptanmadı.

**Tablo 4. Aerobik, Spinning, Eğitsel Oyun Melatonin Egzersiz Öncesi (ilk) ve Egzersiz Sonrası (Son) Ölçümleri:**

Değişken	Step-Aerobik	Spinning	Eğitsel Oyunlar	p
Melatonin İlk	16,20±20,731	14,90±21,222	19,12±17,007	<b>0,741</b>
Melatonin Son	15,10±18,557	14,82±21,402	24,69±19,335	<b>0,141</b>
<b>p</b>	<b>0,635</b>	<b>0,947</b>	<b>0,049*</b>	

**\*( $p<0.05$ )**

Tablo 4 incelendiğinde, araştırmaya katılan 40-45 yaş premenopoz dönemindeki 25 kadın gönüllülerin;

Step-aerobik antrenman öncesi melatonin ölçüm değerlerinin ortalama 16,20±20,731 antrenman sonrası ölçüm değerinin 15,10±18,557 olarak tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda ilk ve son ölçümler arasında anlamlı bir farklılık yoktur. ( $p>0.05$ ).

Spining antrenman öncesi melatonin ölçüm değerlerinin ortalama 14,90±21,222 antrenman sonrası ölçüm değerinin 14,82±21,402 olarak tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda ilk ve son test ölçümleri arasında anlamlı bir farklılık yoktur. ( $p>0.05$ ).

Eğitsel Oyunlar antrenman öncesi melatonin ölçüm değerlerinin ortalama 19,12±17,007 antrenman sonrası ölçüm değerinin 24,69±19,335 olarak tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda ilk ve son test arasında anlamlı bir farklılık vardır ( $p<0.05$ ).

Son olarak; 3 egzersiz öncesi ortalama melatonin düzeyleri arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı analiz edilmiştir ( $p>0.05$ ). Ayrıca her 3 egzersiz sonrası elde edilen ortalama melatonin düzeyleri arasındaki farkın da anlamlı olmadığı görülmüştür.

## 5. BÖLÜM

### 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada sedanter kadınlarda farklı egzersiz türlerinin melatonin ve serotonin hormon düzeylerine etkisi araştırılmıştır. Literatürde araştırma kapsamı ile bağlantılı olarak taranan ve erişilebilen çalışmaların yetersiz sayıda olması sebebiyle araştırma bulgularının önceki araştırma bulgularıyla bağlantı kurulabilmesi konusunda önemli bir sınırlılık oluşturmaktadır.

Yapılan çalışmada üç farklı egzersiz türünün eğitsel oyun antrenman grubunda melatonin hormon seviyelerinde egzersiz sonrası anlamlı düzeyde artış gözlenmiştir. Diğer çalışma türlerinde ise hormon seviyelerinde anlamlı bir farklılık yoktur. Serotonin hormon düzeylerinde step-aerobik ve eğitsel oyunlarda ilk ve son ölçümler ışığında anlamlı düzeyde olmamak kaydıyla artış gözlenmiş fakat burada spinning branşında düşük düzeyli bir azalma tespit edilmiştir. Nitekim egzersiz türü maxKAH %50-%60 aralığında orta yoğunlukta step-aerobik, egzersiz türü maxKAH %40-%50 aralığında düşük yoğunlukta spinning, egzersiz türü rekreatif amaçlı oyun formunda (eğitsel oyun) uygulanmış burada en önemli etkenin egzersizin türü, yoğunluk ve şiddeti ile ilgili olduğu literatür taramasını destekler niteliktedir (Theron, Oosthuizen, Rautenbach, 1984: 838-841).

Buxton, L'Hermite-Balériaux, Hirschfeld ve Cauter'in (1997) araştırmasına göre egzersizle ilişkili olarak melatonin seviyesindeki değişiklikleri belirten en mühim etken egzersizin türü, süresi ve yoğunluğudur. 8 haftalık aerobik egzersiz aktivitesine düzenli olarak giden 7 genç kadında egzersizin plazma melatonin düzeyini önemli oranda artırdığı bildirilmiştir. Egzersizin insan melatonin salgılanması üzerinde hem hızlı hem de gecikmeli fazda etkilerinin olabileceğini göstermektedir. Aslında, egzersiz akut bir şekilde (yani dakikalar içinde) melatonin seviyelerini değiştirebileceği bildirilmiştir ve 12 ila 24 saat sonra gece melatonin başlangıcında bir kayma olabileceği tespit edilmiştir. Hem akut hem de gecikmeli

etkilerin varlığı ve doğası, egzersizin zamanlamasına bağlı gibi görünmektedir. Tespit edilebilir bir akut etkinin varlığı ayrıca süreye, yoğunluğa ve egzersiz türüne de bağlıdır (Buxton, L'Hermite-Balériaux, Hirschfeld ve Cauter, 1997: 568-574).

Chaouloff, Elghozi ve Guezennec'in (1985) yapmış oldukları çalışmada egzersizin fare damarlarında triptofan ve 5-HIAA arttırdığını belirlemişlerdir. Fiziksel egzersizler 5-HIAA'yı arttırmakta, ancak bunun serotonin oranının yükselmesinde veya CSF'nin yüksek düzeylerde 5-HIAA barındıran yüksek bölgelerden lomber CSF (veya her iki mekanizmanın birleşimine) karışmasından kaynaklandığı net değildir. (Chaouloff, Elghozi ve Guezennec, 1985: 33-41).

Sağlıklı yetişkin erkekler üzerinde gerçekleştirilen bir araştırmada, fiziksel egzersizden hemen sonra artış gösteren melatonin seviyesinin egzersizden 60 dakika sonra istirahat öncesi değerleri gösterdiği öne sürülmüştür (Theron ve arkadaşları, 1984:838-841).

Perez Nevero ve arkadaşlarının (1999) çocuklar üzerinde gerçekleştirdiği araştırmada, fiziksel egzersizin melatonin seviyelerinde anlamlı bir artışa neden olduğu tespit edilmiştir. Buna benzeyen bir diğer araştırmada kadınlarda egzersiz sonrası plazma melatonin seviyelerinde anlamlı bir artışın olduğu Carr ve arkadaşları tarafından da rapor edilmiştir (Demirhan, 2011: 24-25).

Post ve Goodwin (1973) depresyon hastaları üzerine yaptıkları çalışmada fiziksel aktivitelerin insan beynindeki serotonin işlevlerini arttırdığını tespit etmişlerdir (Post ve Goodwin, 1973: 237-54).

Leeuwenburgh ve Heineck'e (2001) göre egzersiz düzenli olarak yapıldığında, vücut için birçok yararlı etkiye sahip olmakta ancak akut olarak yapılan yoğun egzersiz oksidatif strese neden olarak oksidan ve antioksidan seviyeleri arasında bir dengesizlik oluşturmaktadır. Düzenli bir şekilde yapılan fiziksel egzersizin sağlığa olan faydasının yanı sıra yaşam süresini de uzattığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir (Leeuwenburgh ve Heineck, 2001: 829-38).

Groussard ve arkadaşları (2003) tarafından akut egzersizin oksidatif strese yol açtığı gösterilmiştir. Akut egzersiz sonrasında plazma malondialdehit (MDA) seviyesinde artış, eritrosit glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz enzimlerinde ve glutatyon seviyelerinde düşüş olduğu saptanmıştır (Groussard ve diğerleri, 2003: 14-20).

Egzersizden kaynaklanan strese yanıtta melatoninin rolü son yıllarda açığa kavuşturulmuştur. Nöronal ve hormonal faktörler de bu yanıtta rol üstlenmektedir (Cagnacci, Arangino, Angiolucci, Maschio ve Melis, 1998: 335-338).

Bloomer, Goldfarb, Wideman, McKenzie ve Consitt'e (2005) göre akut aerobik ve anaerobik egzersiz sonucu plazma MDA, protein karbonil grubu ve glutatyon oksidasyon düzeylerini inceledikleri araştırmada, protein karbonil grubu düzeylerinin ve MDA düzeylerinin egzersiz öncesine göre arttığı bildirilmiştir. (Bloomer, Goldfarb, Wideman, McKenzie ve Consitt, 2005: 276-285).

Vingradova'nın (2007) yapmış olduğu araştırmada olgun ve yaşlanmış hayvanlarda melatonin egzersiz kapasitesini artırması depresyonunun azaltılması ve antioksidan savunmanın normalleştirilmesi gibi yaşa bağlı fiziksel aktivite üzerinde uyarıcı etkilere sahip olduğu bildirilmiştir. Yeterli egzersizin daha yüksek serotonerjik ağlarda adaptasyonlara yol açabilirken, aşırı egzersizin, uykusuzluğun eşlik ettiği beyinde ciddi serotonerjik maladaptasyonlarına sebep olduğu ileri sürülmüştür (Vingradova, 2007: 66-73).

Hara ve arkadaşlarının (1997) yaptığı araştırmada egzersizde melatonin uygulamasının yararlı etkisini gösteren çeşitli çalışmalar da vardır. Şiddetli yüzme egzersizinin oksidatif stres uyguladığı ve karaciğer, kas ve beyinde lipid peroksidasyonunu arttırdığı bilinmektedir. Melatonin ile ön tedavi ve daha az oranda diğer indolaminlerin (5-metoksitriptamin, 5MT ve 6-hidroksimlatonin, 6HM), 60 dakika yüzme ile ilişkili oksidatif hasara karşı koruma sağladığı bildirilmiştir (Hara ve diğerleri, 1997: 90-100).

Melancon, Lorrain, ve Dionne (2014) yapmış oldukları çalışmada aerobik egzersizin, beyindeki serotonin düzeyini artırdığı bilimsel olarak kanıtlanmıştır. 16 yaşlı bireyler üzerinde yaptıkları bir araştırmada, uzun süreli aerobik egzersizin serotonin miktarını artırdığı belirlenmiştir. Çalışmada aerobik egzersizin yaşlı erkeklerde plazma TRP varlığında beyinde tutarlı geçici yükselmelere neden olduğu gösterilmiştir. Hayvan ve insan çalışmaları, aerobik egzersizin, beyin serotonin aktivitesini uyarabildiğini ve kan plazmasındaki triptofan (TRP, serotonin öncüsü) varlığında paralel yükselmeleri tetikleyebildiğini göstermiştir (Melancon, Lorrain, ve Dionne, 2014: 1250-6).

Somon (2001) egzersiz ve ruh hali arasındaki ilişkinin kapsamlı olarak ele aldığı bir çalışmada, anti depresan ve anksiyete gibi kaygı bozukluklarının etkilerini açıkça ortaya koymuştur. Somon'un depresyonla ilgili bir diğer çalışmasında hafif

depresyonun anti depresanlar yerine egzersiz de dahil olmak üzere çeşitli stratejilerle tedavisini önermektedir, çünkü risk fayda oranı hafif depresyonlu hastalarda antidepresan kullanımı için düşüktür. Egzersiz, subklinik popülasyonlarda olduğu gibi hastalarda da ruh halini iyileştirir. En tutarlı etki, düzenli egzersiz yapanların alışkın oldukları düzeyde aerobik egzersiz yaptığı zaman görülür (Somon, 2001: 33-61).

Sıçanlarda kısa süreli egzersiz serotonin aktivitesini de arttırmaktadır. Ayrıca parlak güneş ışığı ile karşı karşıya kalmak normal olarak serotonin seviyesini yükseltir (Béquet, Gomez-Merino, Berthelot ve Guezenec, 2001: 223-230).

Melatoninin hücreleri, dokuları ve organları; potasyum siyanür l-sistin, fazla egzersizin karbon tetraklorürün ve iyonlaşmış radyasyon gibi olayların neden olduğu serbest radikaller ve oksitlenmiş hasar üreten faktörlerden koruduğu bildirilmiştir (Brzezinski, 1997:186-195 ; Reiter, 1993: 1141-1155).

Liu ve arkadaşlarının (2000) yayımlanan çalışmasında antioksidan durumun egzersizin türüne ve organlara bağlı olarak büyüklük ve yön açısından farklılıklar gösterdiği bildirilmiştir. Farklı egzersiz türlerinin farklı seviyelerde oksidatif hasarla sonuçlandığı bildirilmiştir (Liu ve diğerleri, 2000: 21-28).

Valentine ve arkadaşlarına (1998) göre ağır egzersiz doğrudan veya hücre içi metabolizma ve toksinsizleştirme üzerinde etki göstererek serbest oksijen radikali seviyelerini etkilemektedir (Valentine ve diğerleri, 1998: 253-262).

Theron ve arkadaşlarının (1984) egzersiz ile ilgili yaptıkları bir araştırmada 7 kadın sporcu 60 dakikalık yarışmaya dayalı egzersize tabi tutulmuştur. Plazma melatonin sekresyonu üzerine bu egzersizin etkisi araştırılmış ve egzersiz sonrasında plazma melatonin düzeylerinde belirgin olarak %100 ve %200 oranında artışın olduğu saptanmıştır (Theron ve arkadaşları, 1984: 838-841).

Viswanathan ve Schernhammer (2009) yaptıkları araştırmada Afrikalı 30 siyahi erkek askerden oluşan deneklerden tırmanma egzersizinden önce ve hemen sonrasında kan örnekleri alınmıştır. Ayrıca egzersiz yaptırdıktan hemen sonra ve de 1 saat sonra kan örnekleri alınarak plazma melatonin seviyeleri incelenmiş ve sonuç olarak egzersizden hemen sonra melatonin hormon seviyelerinde önemli düzeyde artışın olduğu gözlemlenmiştir bununla beraber 1 saat sonra melatonin seviyesinin egzersiz öncesi düzeye tekrar döndüğü tespit edilmiştir. Ayrıca fiziksel aktivitenin melatonin seviyelerini yükselterek östrojen üretiminin azalmasına, yağ metabolizmasının artmasına ve kanser riskinin azalmasına neden olabileceği ileri sürülmektedir (Viswanathan ve Schernhammer, 2009: 1-7).

Altınbaş'a (2003) göre kronikleşmiş düzenli egzersizlerin enzimatik olan ve olmayan antioksidan sistem üzerinde aşırı düzenlemeye sebep olduğu belirtilmiştir. Hücrelerdeki antioksidanların bu şekilde artış göstermesi hücre hasarı riskini yavaşlatmaya, yüksek performans sağlamaya ve kaslardaki yorgunluğu geciktirmeye katkı sağladığı iddia edilmiştir (Altınbaş, 2003: 1-35).

Atkinson, Drust, Reilly ve Waterhouse'un (2003) çalışmalarında melatonin karaciğer glikojen deposunu korumasını sağladığı ve egzersiz süresini uzatabileceği ileri sürülmüştür (Atkinson, Drust, Reilly ve Waterhouse, 2003: 809-11).

Kaya, Kılıç, Çelik, Baltacı ve Moğulkoç'a (2010) göre melatonin enjekte edilen ve 30 dakika yoğun yüzme egzersizi yaptırılan farelerin karaciğer glikojen depolarında koruyucu bir etkiye sahip olduğu kanıtlanmıştır. Hatta zorlu egzersiz öncesi yapılan melatonin takviyesinin, oksidatif stres ve iltihaplanma etkisini düşürerek kas hasarını önlediği belirtilmiştir (Kaya, Kılıç, Çelik, Baltacı ve Moğulkoç, 2010: 241-244).

Mara, Abe, Suzuki ve Reiter'in (1996) melatonin ile ilgili araştırmalarında ise 2 grup fare üzerinde çalışılmıştır. 1.grup melatonin takviyesi almış 2. grup almamıştır her iki gruba da 30 dakikalık yüzme egzersizi yaptırılmıştır daha sonra 2. grupta, kaslardaki lipit peroksit bileşenlerinin yükseldiği serbest radikal seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir. 1. grupta ise serbest radikal düzeyini azalttığı ve glutatyon seviyelerini arttırdığı ve lipit peroksit bileşenlerinin azaldığı bildirilmiştir. Sonuç olarak yüzmenin karaciğer ve iskelet kası üzerinde oksidatif strese sebebiyet verdiği, melatoninin ise kasları oksidatif stresten koruduğu bildirilmiştir (Mara, Abe, Suzuki ve Reiter, 1996: 308-312).

Mazepa, Cuevas, Collado ve Gonzales'in (1999) egzersize dahil edilen ve dahil edilmeyen ratlarda karbonhidrat ve lipit metabolizmalarında melatoninin etkileriyle ilgili araştırmalarında egzersizin laktat ve hidrotsibutiratın plazma artışına, hipoglisemiye ve kas karaciğer glikojeninde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, egzersiz yapmayan farelerin karaciğer glikojen depolarının arttığı ve plazma serbest yağ asidi seviyelerinin azaldığı görülmüştür. Melatonin uygulanıp egzersiz yapan farelerde ise yüksek plazma karaciğer laktat ve  $\beta$ hidroksil butirat seviyesine sahip olduğu görülmüştür (Mazepa, Cuevas, Collado ve Gonzales, 1999: 153-60).

Buxton ve arkadaşlarının (1997) yapmış oldukları araştırmaya göre orta ve yüksek şiddetdeki gece egzersizlerinin, gecenin ilerleyen saatlerinde melatonin

salgılanmasında bir gecikmeye sebebiyet verdiği ve uyumak yerine egzersiz yapmanın 24 saatlik zaman dilimi fonksiyonlarını etkileyebildiği bildirilmektedir (Buxton ve diğerlerinin, 1997: 568-574).

Lucia ve arkadaşları (1999) tarafından antrenmanın melatonin düzeyine etkisini incelemek üzere bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma, üç hafta süren ve İspanya'da gerçekleştirilen Dünya Bisiklet Turu'na katılan bisikletçilerde yapılmıştır. Elit atletlerde akşam saatlerinde, idrarda bulunan bir melatonin metaboliti olan 6-sülfaktosi melatonin düzeyinin yükseldiği belirlenirken, yarışmanın sonlarına doğru bu artışın düştüğü gözlenmiştir. Sonuçlar henüz, pineal işlev ile sportif performans arasındaki fizyolojik ilişkiyi net olarak ortaya koymaktan uzaktır ve bu konuda bilgi birikimine gereksinim giderek artmaktadır şeklinde yorumlanmıştır (Wilmore ve Costill, 1999: 117-118).

Bütün bu etkilere bakıldığında melatonin ve serotonin hormonunun canlılar üzerinde çok önemli fonksiyonları olduğu ve birtakım hastalıklara karşı koruyucu etkiye sahip olduğu anlaşılmaktadır.

Sonuç olarak, premenopoz dönemi 40-45 yaş arasındaki sedanter kadınlarda yapmış olduğumuz tekrarlı ölçüme göre üç egzersiz türünden melatonin son ölçüm değerinde eğitsel oyunlarında anlamlı düzeyde artış olduğu tespit edilmiştir. Nitekim bu egzersiz türünün oyun formunda rekabet ve eğlence amaçlı olması egzersizin türü ve şiddetine göre de artışın etkisinin olduğu gözlemlenmiştir.

## ÖNERİLER;

- Sedanterleri spor hayatına kazandırmak ve onları hareketsiz yaşamdan kurtarmak için sporu daha ilgi çekici ve eğlenceli hale getirici aktiviteler yaptırmalı insanlara spor bilincini kazandırmalı.
- Premenopoz dönemindeki kadınların bu dönemlerinde hormonlarda oluşan dengesizlik melatonin ve serotonin hormonunun azalmasına bağlı olarak gelişen kaygı, umutsuzluk, depresyon ve olumsuz ruh hallerini daha rahat ve kolay atlatabilmesi ve egzersiz yaparak günlük hayatlarını yaşanılır hale getirmek için bu tür aktivitelere yer vermeli.
- Yapılan bu tür çalışmalar ile spor ve sağlığın her zaman yan yana olduğu bilgisi verilmeli sedanterlere düzenli egzersiz yapma alışkanlığı kazandırılmalı.
- Spor salonlarında ve okullarda eğitsel oyun faaliyetlerine yani eğlence ve rekabete yönelik etkinliklere daha çok yer verilmeli.
- Özellikle egzersiz faaliyetleri planlanırken farklı yaş grupları ve cinsiyet göz önünde bulundurularak yapılmalı.
- Ülkemizde sporu özendirici ve yaygınlaştırıcı politikalar izlenmeli insanlara daha fazla spor salonu ve tesise ulaşma imkânı verilmeli.



## 6. BÖLÜM

### 6. KAYNAKÇA

- Abbas, K., Lichtman , H. and Pilla, S. (2015). *Temel İmmünoloji İmmün Sistemin İşlevleri ve Bozuklukları* (Cilt 4). İstanbul, Türkiye: Güneş Tıp Kitapevi. 1-2.
- Adak, B. (1998). Kısa ve Uzun Süreli Egzersizlerin Kan Parametreleri Üzerine Etkileri. *Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. Yüksek Lisans Tezi, 1-2.
- Akıncı, E. ve Orhan, F. (2016). Sirkadiyen Ritim Uyku Bozuklukları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry*, 8(2), 178-189
- Altan, N., Dinçel, A. S ve Koca, C. (2006). Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. *Türk Biyokimya Dergisi*, 31(2), 51-56.
- Albert, P. R. and Le François, B. (2010). Modifying 5-HT1A Receptor Gene Expression As A New Target For Antidepressant Therapy. *Frontiers in Neuroscience*, 4, 35.
- Altun, M. (2013) *Düzenli Eğitsel Oyun Oynayan 11-12 Yaş Grubu Çocuklarda Problem Çözme Becerisinin incelenmesi*, Gazi Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü Beden Eğitimi ve Spor Öğretmenliği Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Tezi. Ankara Aralık, 18.
- Altınbaş, A. (2003). *Antrenmanlı ve Antrenmansız Kişilerde Egzersizin Kardiyak Parametreler ve Antioksidan Sistem Üzerine Etkileri* (Doctoral dissertation, Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü). *Tez/TT00096*, 1-35.
- Altun, A., Vardar, A. ve Altun, B. U. (2001). Melatonin ve Kardiyovasküler Sistem. *The Anatolian Journal of Cardiology*, 1, 283-288.
- Amin, A. H., Crawford, T. B. B., and Gaddum, J. H. (1954). The Distribution of Substance P and 5-Hydroxytryptamine in the Central Nervous System of the Dog. *The Journal of Physiology*, 126(3), 596-618.
- Angerer, J., Bernauer , U., Chambers, C., Degen , G., Rastogi, S., Sanner, T., and Engelen, J. (2010). *Opinion on Melatonin*, SCCS, Brussels. 1315-10.
- Antonio , C., Antonio Lopez, V., Salvador , A. S., Joaquin , D., and Rafael, G. D. (2012). *Kanser Tedavisinde Melatoninin Rolü*, *BR Anticancer Research* 32. 2747-2754.
- Arendt , J. (1995). Melatonin ve Memeli Pineal Bezi. *Chapman and Hall*. Londra, İngiltere. 433-442.
- Arendt , J. and Deacon , S. (1997). Sirkadiyen Ritim Bozukluklarının Tedavisi - Melatonin. *Chronobiology International* (14).
- Arendt, J. (1985). Mammalian Pineal Rhythms. *Journal of Pineal Research*, 3, 161-213.

- Arendt, J. (1995). The Pineal Gland: Basic Physiology and Clinical Implications. *Endocrinology*, 1, Philadelphia:W.B.Saunders. 432-444.
- Atasoy, Ö.B; Erbaş, O., Melatonin Hormonunun Fizyolojik Etkileri. İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, *FNG & Bilim Tıp Dergisi*, 2017:52-62.
- Atkinson, G., Drust, B., Reilly, T. and Waterhouse, J. (2003). The Relevance of Melatonin to Sports Medicine and Science. *Sports Medicine*, 33(11), 809-831.
- Azmitia, E. C. (2010). Evolution of Serotonin: Sunlight to Suicide. *In Handbook of Behavioral Neuroscience* (21). 3-22.
- Bal, H. E. ve Aydınтуğ, Y.S. (1991). Endokrin Sistem Hastalıklarında Ağız Belirileri. *Gazi Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi Dergisi* 8(1).197-198.
- Baykal, Y., Gök, F. ve Erikçi, S. (2002). Demir, Serbest Radikaller ve Oksidatif Hasar. *Sendrom Aylık Tıp Dergisi*, 14(1), 94-100.
- Baykara, O. (2016). Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Balikesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(3), 154-165.
- Bayraktar, E. Ve Saygılı, R. (1993). Depresyonun Biyokimyası. *Depresyon Monografileri Serisi, 4, Hekimler Yayın Birliği*, 157-174.
- Bequet, F., Gomez-Merino, D., Berthelot, M. and Guezenec, C. Y. (2001). Exercise-Induced Changes in Brain Glucose and Serotonin Revealed By Microdialysis in Rat Hippocampus: Effect of Glucose Supplementation. *Acta Physiologica Scandinavica*, 173(2), 223-230.
- Beyer, C. E., Steketee, J. D. and Saphier, D. (1998). Antioxidant Properties of Melatonin an Emerging Mystery. *Biochemical Pharmacology*, 56(10), 1265-1272.
- Blask, D. E. (2009). Melatonin, Sleep Disturbance and Cancer Risk. *Sleep Medicine Reviews*, 13(4), 257-264.
- Bloomer, R. J., Goldfarb, A. H., Wideman, L., McKenzie, M. J. and Consitt, L. A. (2005). Effects of Acute Aerobic and Anaerobic Exercise on Blood Markers of Oxidative Stress. *The Journal of Strength and Conditioning Research*, 19(2), 276-285.
- Bonate, P. L. (1991). Serotonin Receptor Subtypes: Functional, Physiological and Clinical Correlates. *Clinical Neuropharmacology*, 14(1), 1-16.
- Bonnefont-Rousselot, D. and Collin, F. (2010). Melatonin: Action as Antioxidant and Potential Applications in Human Disease and Aging. *Toxicology*, 278(1), 55-67.
- Boyce, B. F., Schwarz, E. M. and Xing, L. (2006). Osteoclast Precursors: Cytokine-Stimulated Immunomodulators of Inflammatory Bone Disease. *Current Opinion in Rheumatology*, 18(4), 427-432.
- Brzezinski, A. (1997). Melatonin in Humans. *The New England Journal of Medicine*, 336(3), 186-195.
- Buxton, O., L'Hermite-Balériaux, M., Hirschfeld, U. and Cauter, E. (1997). Egzersizin İnsan Melatonin Sekresyonu Üzerine Akut ve Gecikmeli Etkileri. *Journal Biol Ritimleri*, 12(6). 568-574.

- Cagnacci, A., Arangino, S., Angiolucci, M., Maschio, E. and Melis, G. B. (1998). Influences of Melatonin Administration on the Circulation of Women. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 274(2), 335-338.
- Cardinali, D. P., Ladizesky, M. G., Boggio, V., Cutrera, R. A. And Mautalen, C. (2003). Melatonin Effects on Bone: Experimental Facts and Clinical Perspectives. *Journal of Pineal Research*, 34(2), 81-87.
- Chronobiology (2019) <https://www.chronobiology.com>. 15 Mayıs 2019'da alınmıştır.
- Carlson, L. E., Campbell, T. S., Garland, S. N. and Grossman, P. (2007). Associations Among Salivary Cortisol, Melatonin, Catecholamines, Sleep Quality and Stress in Women With Breast Cancer and Healthy Controls. *Journal of Behavioral Medicine*, 30(1), 45-58.
- Chaouloff, F., Laude, D., Serrurier, B., Merino, D., Guezenec, Y and Elghozi, J. L. (1987). Brain-Serotonin Response to Exercise in The Rat the Influence of Training Duration. *Biogenic Amines*, 4(2), 99-106.
- Chaouloff, F., Elghozi, J., Guezenec, Y. and Al, E. (1985). Koşullanmış Koşmanın Plazma, Karaciğer ve Beyin Triptofanı ve Sıçanın Beyin 5-Hidroksitriptamin Metabolizması Üzerindeki Etkileri. *British Journal of Pharmacology*, 33-41.
- Çam, A. ve Erdoğan, M. F. (2003). Melatonin. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 56(2), 103-112.
- Çapacı, K. ve Hepgüler, S. (1998). Fibromiyalji Sendromu: Etiyopatogenez. *Ege Fiziksel Tıp Rehabilitasyon Dergisi*, 4(3), 219-226.
- Cikolatavetarihi (2019). <https://cikolatamitivetarihi.wordpress.com> 22 Mayıs 2019' da alınmıştır.
- Dallaspezia, S. and Benedetti, F. (2009). Melatonin Circadian Rhythms and the Clock Genes in Bipolar Disorder. *Current Psychiatry Reports*, 11(6), 488-493.
- De Berardis , D., Orsolini , L., Serroni , N., Girinelli , G., Iasevoli, F., Tomasetti, C., . . . Di Giannantonio, M. (2015). Melatonin Duygu Durum ve Bozuklukları. *Kronofizyoloji ve Terapi*, 5, 65-75.
- Deeks, A. A. and McCabe, M. P. (2004). Well-Being and Menopause: an Investigation of Purpose in Life, Self-Acceptance and Social Role in Premenopausal, Perimenopausal and Postmenopausal Women. *Quality of Life Research*, 13(2), 389-398.
- Demirhan, B. (2011). *Gece ve Gündüz Yaptırılan Tükenme Egzersizlerinin Serum Melatonin Düzeylerine Etkisi* (Doctoral Dissertation, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü). 24-25.
- Di Carlo, G., Trani, A., Zane, D., Ingo, G. M., Pasquali, M., Dell'Era, A. and Curulli, A. (2014). Influence of Different Biological Environments on Serotonin (5-HT) Electrochemical Behavior at Gold Screen Printed Electrodes. *Electroanalysis*, 26(6), 1409-1418.
- Dilek, M. (2009), *Deneyel Rat Menopoz Modelinde Melatonin Ros ve Nmda Reseptörleri Üzerindeki Etkilerinin Araştırılması*, Tıpta Uzmanlık Tezi, Isparta, 14-95.

- Dubocovich, M., Cardinali, D. and Delagrangé, P. (2000). Melatonin Reseptörleri. IUPHAR'da Reseptör Karakterizasyonu ve Sınıflandırma Özeti, *Iuphar Medyası*. Londra, İngiltere. 270-277.
- Dündar , Y. ve Aslan , R. (1999). Oksidan-Antioksidan Denge ve Korunmasında Vitaminlerin Rolü. 9. *Hayvancılık Araştırma Dergisi*, 1-39.
- Düşüneninsanlaricin (2019). <https://dusuneninsanlaricin.com>. 12 Nisan 2019'da alınmıştır.
- Elele (2019). <https://www.elele.com.tr>, 9 Mart 2019 da alınmıştır.
- Erdoğan. M.F. (2003). *Klinik Bilimlere Giriş Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları*. (N. Başkal, Dü.) Ankara, Türkiye: Antip A.Ş.Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınlar, Cilt 4, 1-2.
- Erdoğan, G. ve Koloğlu, S. (2005). *Endokrinoloji Temel ve Klinik*. (Y. Çetinkaya, Dü.) Ankara -İstanbul, Türkiye: Mn Meicaland Nobel, 43.
- Floyd, R. A. (1990). Role of Oxygen Free Radicals in Carcinogenesis and Brain Ischemia. *The Federation of American Societies For Experimental Biology Journal*, 4(9), 2587-2597.
- Gedikli, S. (2013). *Melatonin MCF-7 Hücre Kültüründeki Apoptoz Aktivasyonunun ve Sitotoksitesinin Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR), MTT Hücre Canlılık Testi ve İmmünohistokimya Yöntemleriyle Araştırılması (Doctoral dissertation)*. Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 21.
- Givtip (2019). <http://www.gvntip.com>. 18 Temmuz 2019'da alınmıştır.
- Goodwin, FK (1973) Simüle Edilmiş Davranış Belirtileri: Psikobiyolojik Araştırmalarda Özgünlüğe Yaklaşım, *Biol Psikiyatri Dergisi* (7),237-254.
- Gomberg, M. (1900). An Incidence of Trivalent Carbon Trimethylphenyl. *Journal of the American Chemical Society*, 22(11), 757-771.
- Grivas, T. B. and Savvidou, O. D. (2007). Melatonin the " Light of Night" in *Human Biology and Adolescent Idiopathic Scoliosis*, 2(1). 1-14.
- Groussard, C., Rannou-Bekono, F., Machefer, G., Chevanne, M., Vincent, S., Sergent, O., ...andGratas-Delamarche, A. (2003). Changes in Blood Lipid Peroxidation Markers and Antioxidants After a Single Sprint Anaerobic Exercise. *European Journal of Applied Physiology*, 89(1), 14-20.
- Guerrero , J. and Reiter , R. (2002). Melatonin Bağışıklık Sistemi İlişkileri. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 167-17.
- Gül, H. (1999). *Çeşitli İnsan Damarlarında Serotonin Reseptörlerinin Tanımlanması. Genelkurmay Başkanlığı Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Başkanlığı*, 6-7.
- Hamel, E. and Currents, H. (2007). Serotonin and Migraine: Biology and Clinical Implications. *Cephalalgia*, 27(11), 1293-1300.
- Hansen, J. M., Go, Y. M. and Jones, D. P. (2006). Nuclear and Mitochondrial Compartmentation of Oxidative Stress and Redox Signaling. *Annual Reviews Pharmacology and Toxicology*, 46, 215-234.

- Hara , M., Iigo , M., Ohtani, K. R., Nakamura, N., Suzuki, T., Reiter, R. and Hirata, K. (1997). *Melatonin ve İlgili İdare İndoller Siçanlarda Egzersize Bağlı Hücreyel Oksidatif Değişiklikler. Biol Sinyalleri* (Cilt 6). 90-10.
- Hardeland, R., Pandi-Perumal, S. R. and Cardinali, D. P. (2006). Melatonin. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 38(3), 313-316.
- Harmandaro Eren, S, (2008) *Siçanlarda Melatonin Desteğinin Akut (Hafif ve Ağır) Egzersizle Çeşitli Dokularda Oluşan Lipid Peroksidasyonu ve Antioksidan Durum Üzerine Etkileri*, Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya, 4.
- Hazar, M. (1996). **Beden Eğitimi ve Sporda Oyunla Eğitim**. Ankara: Tutubay Yayınları: 128.
- Hotchkiss, A. K. and Nelson, R. J. (2002). Melatonin and İmmune Function: Hype or Hypothesis? *Critical Reviews in Immunology*, 22, 5-6.
- Ido , P., Elisabeth, G. and Frits, A. (2000). Clinical Chemistry of Serotonin and Metabolites. 747. *Journal of Chromatography*, 33-48.
- Iguchi, H., Kato, K. I. And Ibayashi, H. (1982). Age-Dependent Reduction in Serum Melatonin Concentrations in Healthy Human Subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 55(1), 27-29.
- Kalra, S., Agrawal, S. and Sahay, M. (2012). The Reno-Pineal Axis: A Novel Role for Melatonin. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16(2), 192-194.
- Karatosun, H. (2006). **Egzersizın Yararları, Isınma ve Soğuma, Yaşlılarda Spor**, Ankara, 25.
- Kasnak, C. ve Palamutoğlu, R. (2015). Doğal Antioksidanların Sınıflandırılması ve İnsan Sağlığına Etkileri. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 3(5), 226-234.
- Kaya, O., Kılıç, M., Çelik, I., Baltacı, A. K. ve Moğulkoç, R. (2010). Effect of Melatonin Supplementation on Plasma Glucose and Liver Glycogen levels in Rats Subjected to Acute Swimming Exercise. *Pak J Pharm Sci*, 23(3), 241-244.
- Kennedy, S. H., Kutcher, S. P., Ralevski, E. and Brown, G. M. (1996). Nocturnal Melatonin and 24-hour 6-sulphatoxymelatonin Levels in Various Phases of Bipolar Affective Disorder. *Psychiatry Research*, 63(2-3), 219-222.
- Kerman, M., Çırak, B., Özgüner, M. F., Dağtekin, A., Sütçü, R., Altuntaş, I. ve Delibaş, N. (2005). Does Melatonin Protect or Treat Brain Damage From Traumatic Oxidative Stress? *Experimental Brain Research*, 163(3), 406-410.
- Kırkham, A. A., Van Patten, C. L., Gelmon, K. A., McKenzie, D. C., Bonsignore, A., Bland, K. A. and Campbell, K. L. (2018). Effectiveness of Oncologist-Referred Exercise and Healthy Eating Programming as a Part of Supportive Adjuvant Care for Early Breast Cancer. *The Oncologist*, 23(1), 105-115.
- Klatz, R. and Goldman, R. (1997). *Stopping the Clock. 2nd Ed. New York: Bantam Books*, 1997: 27-47.
- Korf, H. W., Von Gall, C. and Stehle, J. (2003). The Circadian System and Melatonin: Lessons From Rats and Mice. *Chronobiology International*, 20(4), 697-710.

- Koçu, L. (2009). Uyku Bozukluğu Olan Hastalarda Serum Serotonin Düzeyleri, Tıbbi Biyokimya Uzmanlık Tezi., GATA Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 17.
- Köse, K. (2004). Melatonin: Karanlığın Antioksidan Gücü [Melatonin: The Antioxidant Power of Darkness]. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 13(2), 56-65.
- Kurt, S., Hazar, S., İbiş, S., Alpay, B., ve Kurt, Y. (2010). Orta Yaş Sedanter Kadınlarda Sekiz Haftalık Step-Aerobik Egzersizinin Bazı Fiziksel Uygunluk Parametrelerine Etkilerinin Değerlendirilmesi. *Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi*, 7(1), 665-674.
- Lam, D. D., Garfield, A. S., Marston, O. J., Shaw, J. and Heisler, L. K. (2010). Brain Serotonin System in the Coordination of Food Intake and Body Weight. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 97(1), 84-91.
- Ianăș, O., Olinescu, R. and Bădescu, I. (1991). Melatonin Involvement in Oxidative Processes. *Endocrinologie*, 29(3-4), 147-153.
- Lee, S. L., Wang, W. W., Lanzillo, J. J. and Fanburg, B. L. (1994). Serotonin Produces Both Hyperplasia and Hypertrophy of Bovine Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells in Culture. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 266(1), L46-L52.
- Leeuwenburgh, C. and Heinecke, J. W. (2001). Oxidative Stress and Antioxidants in Exercise. *Current Medicinal Chemistry*, 8(7), 829-838.
- Lerner, A. B., Case, J. D., Takahashi, Y., Lee, T. H., and Mori, W. (1958). Isolation of Melatonin the Pineal Gland Factor That Lightens MelanocyteS1. *Journal of the American Chemical Society*, 80(10), 2587.
- Lewy , A., Wehr , T., Goodwin, F., Newsome , D. and Markey , S. (1980). Işık insanlarda Melatonin Salgılanmasını Baskılar. 210., 1267 - 1269.
- Lewy, A., Wehr, T., Goodwin, F., Newsome, D. and Rosenthal, N. (1981). Manic-Depressive Patients May be Supersensitive to Light. *The Lancet*, 317(8216), 383-384.
- Liu, J., Yeo, H. C., Overvik-Douki, E., Hagen, T., Doniger, S. J., Chu, D. W., ... and Ames, B. N. (2000). Chronically and Acutely Exercised Rats: Biomarkers of Oxidative Stress and Endogenous Antioxidants. *Journal of Applied Physiology*, 89(1), 21-28.
- Macchi, M. M. and Bruce, J. N. (2004). Human Pineal Physiology and Functional Significance of Melatonin. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 25(3-4), 177-195.
- Maestroni, G. J. (2001). The Immunotherapeutic Potential of Melatonin. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 10(3), 467-476.
- Mara, M., Abe, M., Suzuki, T. and Reiter, R. J. (1996). Tissue Changes in Glutathione Metabolism and Lipid Peroxidation İnduced by Swimming are Partially Prevented by Melatonin. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 78(5), 308-312.
- Margheri, M., Pacini, N., Tani, A., Nosi, D., Squecco, R., Dama, A., ...and Formigli, L., Orlandini. (2012). Combined Effects of Melatonin and All-Trans Retinoic Acid and Somatostatin on Breast Cancer Cell Proliferation and Death: Molecular Basis For the Anticancer Effect of these Molecules. *European Journal of Pharmacology*, 681(1-3), 34-43.
- Martinez-Cayuela, M. (1995). Oxygen Free Radicals and Human Disease. *Biochimie*, 77(3), 147-161.

- Mazepa, R. C., Cuevas, M. J., Collado, P. S. and Gonzalez-Gallego, J. (1999). Melatonin Increases Muscle and Liver Glycogen Content in Nonexercised and Exercised Rats. *Life Sciences*, 66(2), 153-160.
- Millî Eğitim Bakanlığı (2013). Çocuk Gelişimi ve Eğitimi: Psikomotor Gelişim. Ankara: Millî Eğitim Bakanlığı Yayınları, 5.
- Melancon, M. O., Lorrain, D. and Dionne, I. J. (2014). Changes in Markers of Brain Serotonin Activity in Response to Chronic Exercise in Senior Men. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 39(11), 1250-1256.
- Mesleki Eğitim ve Öğretim Sistemlerinin Güçlendirilmesi Projesi, Eğlence Hizmetleri: Step-Aerobik, Ankara 2007 sayfa 6-7.
- Mitchell, H. A. and Weinschenker, D. (2010). Good Night and Good Luck: Norepinephrine in Sleep Pharmacology. *Biochemical Pharmacology*, 79(6), 801-809.
- Mohammad , H. F., Marziyeh, H., and Rozita, N. (2019). *Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements*, 99-105.
- Mohammed, Z. L., Moses, L. and Gwaltney, B. S. (2008). Serotonin: a Review. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, (Cilt 31). 187-199.
- Mollaoğlu, H. ve Özgüner, M. F. (2005). Yaşlanma Sürecinde Melatoninin Rolü. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 12(3), 52-56.
- Morin, D., Di Pasquale, E., Hilaire, G. and Monteau, R. (1994). Possible Involvement of Serotonin in Obstructive Apnea of the Newborn. *Neonatology*, 65(3-4), 176-181.
- Morin, D., Monteau, R. and Hilaire, G. (1992). Compared Effects of Serotonin on Cervical and Hypoglossal Inspiratory Activities: An in Vitro Study in the Newborn Rat. *The Journal of Physiology*, 451(1), 605-629.
- Morera, F, A. and Abreu-G. P. (2013). Role of Melatonin in Schizophrenia. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(5), 9037-9050.
- Moumints a , H. (2015). *Serotonin Yanya Üniversitesi İnovatif Kimya Dergisi* (19), 21.
- Nakade, O., Koyama, H., Ariji, H., Yajima, A. and Kaku, T. (1999). Melatonin Stimulates Proliferation and Type I Collagen Synthesis in Human Bone Cells in Vitro. *Journal of Pineal Research*, 27(2), 106-110.
- Nestler, E. J., Barrot, M., Dileone, R. J., Eisch, A. J., Gold, S. J., and Monteggia, L. M. (2002). *Neuro Depression Rev Neuron* (34), 13-25.
- Neşetoğlu R. (2011) *Antidepresanların Noradrenalin ve Serotonin Geri Alım Seçiciliklerine Göre İzole Sıçan Aortasında Noradrenalin ve Serotonin Kasılma Yanıtlarına Etkisi*, Yüksek Lisans Tezi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı İstanbul 2011, sayfa: 5.
- Nikmard, F., Hosseini, E., Bakhtiyari, M., Ashrafi, M., Amidi, F. and Aflatoonian, R. (2017). Effects of Melatonin on Oocyte Maturation in PCOS Mouse Model. *Animal Science Journal*, 88(4), 586-592.
- Onay, C. (2007). **İlköğretim Okulları İçin 100 Eğitsel Oyun**. İstanbul: Morpa Kültür Yayınları Ltd. Şti. 13.

- Oral, O, Erhan Kara, İsmail Çağrı Akdoğan, Mert İşbilir ve Hüseyin Bekir (2014) Melatonin ve Egzersiz İlişkisi, Türk Bilim Dergisi (Ekim sayısı). 1.
- Ölmez, E., Şahna, E., Ağkadir, M. and Acet, A. (2010). Melatonin: Emeklilik Yaşı 80 Olur mu? *Journal of Inonu University Medical Faculty*, 7(2), 177-187.
- Ön, B.O. (2019). 8 Haftalık Step-Aerobik Egzersizlerinin Diz Eklemi İzokinetik Kuvvet, Denge ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi, Beden Eğitimi ve Spor Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Afyonkarahisar, 9.
- Özata, M. (2011). *Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet*. İstanbul, Çapa, Türkiye: İstanbul Tıp Kitabevi Yayıncılık Tic.Ltd.Şti, 17.
- Özçelik, F., Erdem, M., Bolu, A. ve Gülsün, M. (2013). Melatonin: Genel Özellikleri ve Psikiyatrik Bozukluklardaki Rolü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 5(2), 179-203; 191.
- Özdemir, Ö. (2006). *Sıçanlarda Tüketici Egzersizden Sonra Uygulanan Melatonin, Kas Glikojen Düzeyine Etkisi*, Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beden Eğitimi ve Spor Öğretimi Anabilim Dalı. 30.
- Özdemir, P. G., Selvi, Y., Güleç, T. Ç. ve Güleç, M. (2014). Narkolepsinin Fizyopatolojisi, Klinik Görünümü ve Tedavi Yaklaşımları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 6(3), 271-283.
- Özgen, M. (2015). Kronik Cep Telefonu Radyasyonu ve Koruma Amaçlı Uygulanan Melatonin'in Semen Morfolojisi Üzerine Etkisi. *Yüksek Lisans Tezi Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, 22.
- Öztürk, N. L. (2008). *Aerobik-Step ve Pilates Egzersizlerinin Kuvvet, Esneklik, Anaerobik Güç, Denge ve Vücut Kompozisyonuna Etkisi*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü: 2.
- Pahmeier, I and Niederbaumer, C. (2001). Step Aerobics: Fitness Training for Schools, Clubs and Studios. *Oxford: Meyer & Meyer Sport*. 9-12.
- Patat, D. (2018). *Kültür Ortamında Büyütülen ve Hipoksi Oluşturulan Embriyolar Üzerine B12 Vitaminin In Vitro Etkisi*, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anatomi Anabilim Dalı. Kayseri, 3.
- Penev, P. D. and Zee, P. C. (1997). Melatonin: a Clinical Perspective. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 42(4), 545-553.
- Perreau-Linck, E., Beauregard, M., Gravel, P., Paquette, V., Soucy, J. P., Diksic, M. and Benkelfat, C. (2007). In Vivo Measurements of Brain Trapping of 11C-labelled  $\alpha$ -methyl-L-tryptophan During Acute Changes in Mood States. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 32(6), 430-434.
- Pillarella, D., Roberst, S. O. (1996). Fitness stepping. Champaign, IL: *Human Kinetics*.
- Piacentini, M. F., Gianfelici, A., Faina, M., Figura, F. and Capranica, L. (2009). Evaluation of Intensity During an Interval Spinning Session: A Field Study. *Sport Sciences for Health*, 5(1), 29-36.
- Post, R.M. P. and Goodwin, F. (1973). Simüle Edilmiş Davranış Belirtileri: Psikobiyolojik Araştırmalarda Özgünlüğe Yaklaşım. *Biol Psikiyatri*(7), 237-54.



- Proietti, S., Cucina, A., D'Anselmi, F., Dinicola, S., Pasqualato, A., Lisi, E. and Bizzarri, M. (2011). Melatonin and Vitamin D3 Synergistically Down-Regulate Akt and MDM2 Leading to TGF $\beta$ -1-Dependent Growth Inhibition of Breast Cancer Cells. *Journal of Pineal Research*, 50(2), 150-158.
- Rappaport, R. M., Green, A. and Page, I. (1984). Serum Vasoconstrictor (Serotonin). IV. Isolation and Characterization. *Journal of Biological Chemistry*, 176, 1243-1251.
- Ravindra, T., Lakshmi, N. K. And Ahuja, Y. R. (2006). Practitioners Section-Melatonin in Pathogenesis and Therapy of Cancer. *Indian Journal of Medical Sciences*, 60(12), 523-535.
- Reilly, T., Atkinson, G. and Waterhouse, J. (2000). Chronobiology and Physical Performance. *Exercise and Sport Science*, 24, 351-72.
- Reiter, R. J. and Tan, D. X. (2003). Melatonin: a Novel Protective Agent Against Oxidative Injury of the Ischemic/Reperfused Heart. *Cardiovascular Research*, 58(1), 10-19.
- Reiter, R. J. (2004). Mechanisms of Cancer Inhibition by Melatonin. *Journal of Pineal Research*, 37(3), 213-214.
- Reiter, R. J. (1991). Pineal Melatonin: Cell Biology of its Synthesis and of its Physiological Interactions. *Endocrine Reviews*, 12(2), 151-180.
- Reiter, R. J. (1993). Interactions of the Pineal Hormone Melatonin With Oxygen-Centered Free Radicals: A Brief Review. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira de Pesquisas Medicas e Biologicas*, 26(11), 1141-1155.
- Reiter, R. J., Tan, D. X., Erren, T. C., Fuentes-Broto, L. and Paredes, S. D. (2009). Light-Mediated Perturbations of Circadian Timing and Cancer Risk: a Mechanistic Analysis. *Integrative Cancer Therapies*, 8(4), 354-360.
- Reiter, R. J., Carneiro, R. C. and Oh, C. S. (1997). Melatonin in Relation to Cellular Antioxidative Defense Mechanisms. *Hormone and Metabolic Research*, 29(08), 363-372.
- Reiter, R. J., Tamura, H., Tan, D. X. and Xu, X. Y. (2014). Melatonin and the Circadian System: Contributions to Successful Female Reproduction. *Fertility and Sterility*, 102(2), 321-328.
- Robinson, L. E., Goodway, J. G., Dunn, R., Johnson, E. and Devins, L. (2007). Developmental Changes in Object Control Skills as A Result of Motor Intervention in Disadvantaged Preschoolers. NASPSPA Free Communications: Verbal.
- Roth, J. A., Kim, B. G., Lin, W. L. and Cho, M. I. (1999). Melatonin Promotes Osteoblast Differentiation and Bone Formation. *Journal of Biological Chemistry*, 274(31), 22041-22047.
- Ruddon, R. W. (2007). *Characteristics of Human Cancer, Cancer Biology*, Oxford University Press, 3-14.
- Rusak, B. and Zucker, I. (1979). Neural Regulation of Circadian Rhythms. *Physiological Reviews*, 59(3), 449-526.
- Pierpaoli, W. and Regelson, W. (1994). Pineal Control of Aging: Effect of Melatonin and Pineal Grafting on Aging Mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(2), 787-791.

- Sanders-Bush E. and Mayer SE. (2006) 5-Hydroxytryptamine (Serotonin) Receptor Agonists and Antagonists. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. CA: McGraw-Hill; 297-315.
- Selvi, Y., Aydın, A., Gümrükçüoğlu, H. A., Güleç, M., Beşiroğlu, L., Özdemir, P. G. ve Kılıç, S. (2011). Dream Anxiety is an Emotional Trigger for Acute Myocardial Infarction. *Psychosomatics*, 52(6), 544-549.
- Alagöl, M.F. (2001). *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*, 1. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 93-158
- Slominski, R. M., Reiter, R. J., Schlabritz-Loutsevitch, N., Ostrom, R. S. and Slominski, A. T. (2012). Melatonin Membrane Receptors in Peripheral Tissues: Distribution and Functions. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 351(2), 152-166
- Somon, P. (2001). Fiziksel Egzersizin Kaygı, Depresyon ve Strese Duyarlılık Üzerindeki Etkileri: Birleştirici Bir Teori. *Clinical Psychology Review*, 21, 33-61.
- Sporbilim (2019). *Çağın Hareketsizlik Sorunu ve Aktif Yaşamın Kazandırdıkları*. <http://www.sporbilim.com/sayfa.asp?mdl=haber&param=125> adresinden 15 Mart 2019 tarihinde alınmıştır.
- Sönmez, S. (2017:). *Sıçanlarda Pinealektomi ve Melatonin Uygulamasının Serum Melatonin, Nesselatin-1 ve Ghrelin Düzeylerine Etkisi*, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi Konya 1.
- Struyker-Boudier , H., Noble , J., Noble , F. and Mess. (1990). Hypertension, the Microcirculation and Serotonin. *Clinical Physiology and Biochemistry*, 8(3), 28-39.
- Sudhakar, A. (2009). History of Cancer, Ancient and Modern Treatment Methods. *Journal of Cancer Science & Therapy*, 1(2), 1-4.
- Şener, G. (2010). Karanlığın Hormonu: Melatonin. *Marmara Eczacılık Dergisi* 14, 112-120.
- Şengün, E. (2010) *Migren ve Kronik Migren Hastalarında İnsomnia ve Depresyon*, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kocaeli, 13.
- Tao, K. Juanxiu., Lv, J., Li, W., Zhang, P., Mao, C. and Xu, Z., Weisheng, L. (2016). Exogenous Melatonin Reduced Blood Pressure in Late-term Ovine Fetus via MT1/MT2 Receptor Pathways. *Reproductive Biology*, 16(3), 212-217.
- Timurkaan, S., Özen, G., Güllü, M., Meriç, F., Uğraş, S. ve Çelik Çoban, D. (2013). **Güzel Sanatlar ve Spor Liseleri Eğitsel Oyunlar**, Ankara: MEB Devlet Kitapları. 5-8
- Tipnotu (2019). <http://tipnotu.com>, 11 Nisan 2019' da alınmıştır.
- Theron, J. J., Oosthuizen, J. M. and Rautenbach, M. M. (1984). Effect of Physical Exercise on Plasma Melatonin Levels in Normal Volunteers. *South African Medical Journal, Suid-Afrikaanse Tydskrif vir Geneeskunde*, 66(22), 838-841.
- Tordjman, S., Chokron, S., Delorme , R., Charrier, A., Bellissant, E., Jaafari, N. and Fougerou, C. (2017:). Melatonin: Farmakoloji, Fonksiyonlar ve Terapötik Faydalar. *Güncel Nörofarmakoloji*, 15(3), 434-443.
- Tuncer M. (2005), Serotonin Agonist ve Antagonistleri, *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık; 1256-1264.

- Tunçay, Ö. E. (2013). *Biyomimetik Yöntemle Bor Katkılı Doku İskelelerinin Geliştirilmesi ve Kemik Doku Mühendisliğindeki Etkinliklerinin Araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi. Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. 4-7. Ankara.
- Topal, T., Öter, S. ve Korkmaz, A. (2009). Melatonin ve Kanserle İlişkisi. *Genel Tıp Dergisi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Fizyoloji Anabilim Dalı* 19(3), 137-143.
- Tzischinsky , O., Shlitner, A. and Lavie , P. (1993). Gece Uykusu Kapısı ve Gece İdrar 6-Sülfatoksimeselatoninin Başlangıcı. J: 09. *Biol Rhythms*, 8,199-209.
- Twarog, B. M. and Page, I. H. (1953). Serotonin Content of Some Mammalian Tissues and Urine and a Method for its Determination. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 175(1), 157-161.
- Valentine, J. S., Wertz, D. L., Lyons, T. J., Liou, L. L., Goto, J. J. and Gralla, E. B. (1998). The Dark Side of Dioxygen Biochemistry. *Current Opinion in Chemical Biology*, 2(2), 253-262.
- Vanecek, J. (1998). Cellular Mechanisms of Melatonin Action. *Physiological Reviews*, 78(3), 687-721.
- Vingradova IA, I. V. (2007). Yaşa Bağlı Egzersiz Değişiklikleri Altındaki Kasların Kapasitesi ve Bazı Biyokimyasal Göstergeleri.Farklı Işık Koşullarının ve Pineal Preparatların Etkisi. *Adv Gerontol*, 20(1), 66-73.
- Viswanathan, A. and Schernhammer, E. (2009). Dolaşımdaki Melatonin ve Kadınlarda Meme ve Endometrial Kanseri Riski . *Kanser Lett*,281, 1-7.
- Waldhauser, F. H. (2002). "Fall in Nocturnal Serum Melatonin During Prepuberty and Pubescence" *Lancet*; 1: 85-104.
- Waldhauser, F. and Dietzel, M. (1985). Daily and Annual Rhythms in Human Melatonin Secretion: Role in Puberty Control. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 453(1), 205-221.
- Wilmore, J. H. and Costill, D. L. (1999). Physiology of Sport and Exercise. *Physiology of Sport and Exercise.*, (Ed. 2). *Human Kinetics*. USA. : 117-118.
- Wright, J., Aldhous, M., Franey, C., English, J. and Arendt, J. (1986). The Effects of Exogenous Melatonin on Endocrine Function in Man. *Clinical Endocrinology*, 24(4), 375-382.
- Yasuda, H. (2006). Bone and Bone Related Biochemical Examinations. Bone and Collagen Related Metabolites. Receptor Activator of NF-KappaB Ligand (RANKL). *Clinical Calcium*, 16(6), 964-970.
- Yavuz, B. (2016). *Bir Üniversite Hastanesi Psikiyatri Servisinde Bipolar Afektif Bozukluk Tanılı Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerinin Geriye Dönük İncelenmesi*, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Malatya 2016, 2.
- Yerer, B. M. (2006). *Sirkadiyen Ritme Bağlı Olarak Fizyolojik Melatonin Seviyesindeki Değişikliklerin Göz ve Beyin Dokusunda Antioksidan Önemi*, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji ABD Doktora Tezi, Kayseri, 18.

- Yeşil, P. ve Altıok M (2012) Kardiyovasküler Hastalıkların Önlenmesi ve Kontrolünde Fiziksel Aktivitenin Önemi, Türk Kardiyol Derneği Kardiyovasküler Hemşirelik Dergisi, Çukurova Üniversitesi Adana Sağlık Yüksekokulu, Adana, Mersin Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümü, Mersin, Türkiye 1-6
- Yıldırım, S., (1999). *Step Çalışmasının 33-40 Yaş Bayanlarda Bazı Fizyolojik Parametrelerine Etkilerinin Araştırılması*, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Muğla Üniversitesi, s.65-69, Muğla.
- Yıldız, O ve Tuncer, M (1992) Bilimsel Taramalar Serotonin ve Migren, ***Farmasötik Bilimler Dergisi***.Cilt: 17, 233-239
- Yıldız, M. ve Akdemir, O. (2009). Assessment of the Effects of Physiological Release of Melatonin on Arterial Distensibility and Blood Pressure. ***Cardiology in the Young***, 19(2), 198-203.
- Young, S. N. (2007). How to Increase Serotonin in the Human Brain Without Drugs. ***Journal of Psychiatry & Neuroscience***, 32(6), 394-9.
- Zorba , E. (2001). ***Fiziksel Uygunluk*** (2.baskı b.). Ankara: Gazi Kitabevi, 2-16.

## EKLER


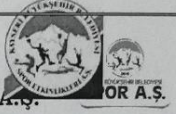
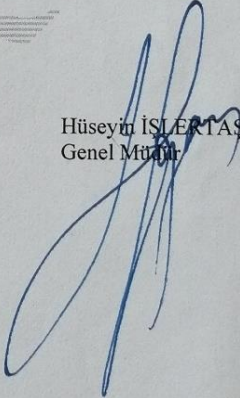
### Ek 1. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011- KAEK-30)						
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU						
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Sedanter bayanlarda farklı egzersiz türlerinin melatonin ve serotonin hormonlarına etkisi				
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU						
DEĞERLEN DIRİLEN BELGELER	BELGE ADI	Tarhi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	BELGE ADI	Açıklama				
	SİGORTA					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU					
	ILAN					
	YILLIK BİLDİRİM					
	SONUÇ RAPORU					
	GÜVENLİK BİLDİRİMLERİ					
DİĞER						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No :	2018/88	Tarih :	09.02.2018		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacı/çalışmanın gereği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacının/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI						
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI		Prof. Dr. Sami Aydoğan				
Unvanı / Adı Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyeti	Araştırma ile ilgili	Katılım (*)	İmza
Prof. Dr. Sami AYDOĞAN	Fizyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ahmet ÖZTÜRK	Halk Sağlığı	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Kemal DENİZ	Patoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aydın ÖNAL	İç Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Güven KAHRIMAN	Radyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Kemal ÖZYURT	Dermatoloji	Kayseri Eğitim Hast.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Emin Murat CANGER	Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi	E.Ü. Diş Hek. Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Cihangir BİÇER	Anest. ve Rean.	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Fatih KARDAŞ	Çocuk Sağ. ve Hast.	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Serpil TAHERİ	Tıbbi Biyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Zafer SEZER	Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Yard. Doç. Dr. Gökmen ZARARSIZ	Biyostatistik	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Av. Serhat ÜSTÜNEL	Avukat	Hukuk Müşaviri	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
İcz. Şükran TERZİ	Eczacı	Serbest Eczacı	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Sevtap Koçer	Sivil Üye	Serbest	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
* Toplantıda Bulunma						
Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Sami AYDOĞAN İmza:						
Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır						

## Ek 2. Par Q (Fiziksel Uygunluk) Testi

Ad Soyad	
Yaş	
Boy	
Kilo	
Vücut kitle indeksi	
Meslek	
Kan Grubu	
Herhangi bir kronik hastalığınız var mı?	
Düzenli kullandığınız bir ilaç var mı?	
Herhangi bir sakatlığınız var mı?	
Ameliyatlı bölgeniz var mı?	
Yakın akrabanızda kalp krizi geçiren var mı?	
Son 6 ay içinde merdiven çıkarken ,koşarken göğsünüzde ağrı hissettiniz mi?	
Sıkça kendinizi güçsüz hissedersiniz mi?	
Şiddetli baş dönmesi nöbetleriniz olur mu ?	
Sigara kullanıyor musunuz?Kullanıyorsanız miktarını belirtiniz.	
Çay tüketiyor musunuz tüketiyorsanız miktarını ve şeker durumunu belirtiniz	
Kahve tüketiyor musunuz tüketiyorsanız miktarını ve şeker durumunu belirtiniz	
Genellikle saat kaçta uyuyup kaçta uyanıyorsunuz?	
Sosyal/iş/okul hayatınızdaki yoğunluk derecesi nedir?	
Spor geçmişiniz var mı?	
Aktif egzersize alışkın mısınız?	
Ne tür spor branşı ile uğraşıyorsunuz?	
Haftanın kaç günü spor yapıyorsunuz?	
Siz istesenez bile bir aktivite programına başlamanıza engel olabilecek fiziksel bir rahatsızlığınız var mı?	
Karvonen Formülü :	
Dinlenik Nabız :	
Egzersiz Sonrası Nabız :	

**Ek 3. Kayseri Büyükşehir Belediyesi Spor A.Ş. İzin Belgesi**

	<p style="text-align: center;"><b>T.C</b> <b>KAYSERİ BÜYÜKŞEHİR BELEDİYESİ</b> <b>KAYSERİ SPOR ETKİNLİKLERİ TURİZM İNŞAAT SANAYİ VE TİCARET A.Ş.</b> <b>GENEL MÜDÜRLÜĞÜ</b></p>	
Sayı : Spor Etkinlikleri/2018/047 Konu: Uygulama İzni (Hatice ŞAHİN)		<b>KAYSERİ</b> 01.02.2018
<p><b>T.C</b> <b>NIĞDE</b> <b>ÖMER HALİSDEMİR ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜNE</b> <b>Öğrenci İşleri Daire Başkanlığı</b></p>		
<p>İlgi: 07.11.2017 tarih ve 1953 sayılı yazınız.</p> <p>İlgide kayıtlı yazıya istinaden Yüksek Lisans programı öğrencisi Hatice ŞAHİN Yrd. Doç. Dr. Sedef KURT danışmanlığında yürütmüş olduğu "Sedanter Bayanlarda Farklı Egzersiz Türlerinin Melatonin ve Serotonin Hormonlarına Etkisi" konulu tez çalışmasını ile ilgili uygulama yapmaları Kayseri Spor Etkinlikleri Turizm İnş. San ve Tic. A.Ş. tarafından uygun görülmüştür.</p> <p>Gereğinin yapılmasını arz ederim</p>		
<p>Hüseyin İŞLERTAŞ Genel Müdür</p> 		
<p>KEYKUBAT MAH. ATATÜRK SPOR KOMPLEKSİ KADİR HAS STADYUMU İDARE BİNASI TEL: 352-331 49 09 FAX : 352- 331 49 03 Tic.Sic.No:34842 Şirket web adresi: www.sporaskayseri.com Mersis No:0-5400-3858-2000016 MELİKGAZI/KAYSERİ</p>		

#### Ek 4. Hasta Bilgilendirme Gönüllü Olur Formu

##### HASTA BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu katılacağınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı **“Sedanter Bayanlarda Farklı Egzersiz Türlerinin Melatonin ve Serotonin Hormonlarına Etkisi”** adlı çalışmadır. Araştırmanın süresi 3 haftalık periyotta haftada 1 kez ve bir saat olarak planlanmıştır. Araştırma herhangi bir sistematik rahatsızlığı bulunmayan 25 gönüllü sedanter bayanların katılımı ile gerçekleşecektir. Araştırmada izlenecek yöntem haftada bir gün seçtiğimiz egzersiz türü ile kapalı spor salonunda gerçekleşecektir. İlk hafta düşük şiddetli ikinci hafta yoğun ve üçüncü hafta eğitsel oyun şeklinde yapılacaktır. Deneklerin egzersiz öncesi dinlenik, egzersizden hemen sonra kan örneği alınarak Melatonin ve Serotonin hormonlarına bakılacaktır. Araştırmaya dahil olmak için 5 ml kan vermeniz yeterli olacaktır. Kan alımı işlemi gönüllü hemşireler tarafından yapılacaktır. Araştırma sırasında karşılaşılabilecek riskler, iğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır. Yukarıda sayılanlar böylesi bir analizde yaşanabilecek potansiyel risklerdir. Ancak zarar görmemeniz için elimizden geleni yapacağız. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Gönüllü katılımcılara ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında büyük özen gösterilecektir. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında, kişisel bilgiler ihtimamla korunacaktır. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili katılımcılara herhangi bir parasal sorumluluk verilmeyecek, ödeme yapılmayacak ve katılımcı kendi rızası ile hiçbir cezai yaptırıma maruz kalmadan araştırmaya katılımı reddedebilir ve çekilebilir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışmayla ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 24 saat: 05053572277 numaralı telefonda sorumlu araştırmacı: Soner AKKURT'a ulaşabilirsiniz.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama, aşağıda adı belirtilen kişi tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum”.

“Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum”.



Gönüllünün

Adı / Soyadı :

İmzası :

Tarih :

Açıklamaları Yapan Kişinin

Adı / Soyadı : Hatice ŞAHİN

İmzası :

Tarih

Gerekirse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekirse Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

## Ek 5. Özgeçmiş



### KİŞİSEL BİLGİLER

Adı ve Soyadı : Hatice ŞAHİN  
Doğum Yeri ve Tarihi : TOMARZA 1988  
Medeni Hali : Evli  
İletişim Bilgileri : erdogansahinn2005@gmail.com

### EĞİTİM

2001-2004 Talas Lisesi  
2007-2009 Erciyes Üniversitesi İzzet Bayraktar Sosyal Bilimler  
Meslek Okulu Büro Yönetimi ve Sekreterlik  
2009-2013 Erciyes Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor  
Yüksekokulu Rekreasyon Bölümü  
2016-2019 Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Sosyal Bilimleri  
Enstitüsü Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı  
Yüksek Lisans Programı

