

**KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SİGARANIN SPORCULARDA SOLUNUM FONKSİYONLARI,
ARTERİYAL KAN BASINCI VE MELATONİN DÜZEYLERİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

**NEVZAT DEMİRCİ
FİZYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

YÜKSEK LİSANS

**DANIŞMAN
Doç. Dr. EBRU BEYTUT**

2007-KARS

KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek lisans programı çerçevesinde Nevzat DEMİRCİ tarafından hazırlanmış olan “ SİGARANIN SPORCULARDA SOLUNUM FONKSİYONLARI, ARTERİYAL KAN BASINCI VE MELATONİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ” adlı bu çalışma, yapılan tez savunma sınavı sonunda jüri üyeleri tarafından Lisans Üstü Eğitim ve Öğretim yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek OY..... ile edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi
...../...../.....

Adı Soyadı	İmza
Başkan
Üye
Üye

Bu tezin kabulü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun // 2007
Gün ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

İÇİNDEKİLER	Sayfa no
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
GRAFİKLER DİZİNİ	ix
ÖNSÖZ	x
1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	1
1.1. Sigaranın Tarihçesi	3
1.2. Sigaranın Zararlı Etkileri	4
1.3. Sigara ve Egzersiz	7
1.4. Egzersizin Solunum Sistemi Üzerine Etkisi	9
1.4.1. Maksimal Oksijen Tüketimi (MaXVO ₂)	11
1.4.2. Vital Kapasite (FC)	12
1.4.3. Zorlu Vital Kapasite (FVC)	13
1.4.4. Zorlu Ekspirasyon Volümü (FEV ₁)	13
1.4.5. Zorlu Ekspirasyon Orta Yarısındaki Ortalama Akım Hızı (FEF%25-75)	13
1.5. Egzersizin Kalp ve Dolaşım Sistemine Etkisi	14
1.5.1. Arteriyal Kan Basıncı	16
1.5.2. Kalp Atım Hızı (KAH)	17
1.5.3. Kalp Atım Hacmi (KAH)	18
1.5.4. Kalp Debisi (KD)	19
1.6. Pineal Bezin Yapısı	22
1.6.1. Melatoninin Sentezi, Salınması ve Metabolizması	22
1.6.2. İnsanda Melatonin Üretimi	25
1.6.3. Yaşa Göre Melatonin Düzeyi	26
1.6.4. Melatonin Sentezinde Aydınlik-Karanlık Kontrolü ve Fotoperiyodizm	27
1.7. Melatoninin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi	28
1.7.1. Melatoninin Kalp Yapısı Üzerine Etkisi	29

1.7.2.	Melatoninin Kalpteki Koruyucu Mekanizmaları	30
1.7.3.	Melatonin ve Koroner Arter Hastalığı	33
1.7.4.	Melatonin ve Egzersiz	36
1.8.	Melatoninin Antioksidan Etkisi	37
1.8.1.	Antioksidan Enzim Aracılı Etkisi	39
1.8.2.	Prooksidan Enzim Aracılı Etkisi	41
1.8.3.	Melatonin İle İlgili Diğer İlişkiler	42
2.	MATERYAL VE METOT	43
2.1.	Materyal	43
2.1.1.	Çalışmada Kullanılan Aletler	43
2.1.2.	Çalışmada Kullanılan Sarf Malzemeleri	43
2.2.	Metot	44
2.2.1.	Deneklerin Seçimi	44
2.2.2.	Uygulanan Antrenman Programı	45
2.2.3.	Kan Örneklerinin Alınması	46
2.2.4.	Araştırmada Uygulanan Ölçüm ve Testler	46
2.2.4.1.	Boy ve Vücut Ağırlığı Ölçümü	46
2.2.4.2.	Kan Basıncının Ölçülmesi	46
2.2.4.3.	Kalp Atım Sayısı Ölçümü	46
2.2.4.4.	EKG Değerlendirilmesi	47
2.2.4.5.	Solunum Parametrelerinin Ölçülmesi	47
2.2.4.6.	Maksimal Oksijen Tüketimi (MaXVO ₂) Ölçümü	47
2.2.5.	Melatonin Hormon Düzeyinin ELİSA ile Belirlenmesi	48
2.2.6.	İstatistiki Analizler	50
3.	BULGULAR	51
3.1.	Sigara İçen ve İçmeyen Sporcuların Sistolik ve Diyastolik Kan Basınçlarının Antrenman Öncesi ve Hemen Sonrası Değerleri	51
3.2.	Sigara İçen ve İçmeyen Sporcuların Antrenman Öncesi ve Hemen Sonrası Nabız Değerleri	51

3.3.	Sigara İçen ve İçmeyen Sporcuların Vital Kapasite (VC) Değerlerinin Antrenmanlardan Önceki ve Sonraki Düzeyleri	51
3.4.	Sigara İçen ve İçmeyen Sporcuların Zorlu Vital Kapasite (FVC) Değerlerinin Antrenman Öncesi ve Sonrası Düzeyleri	52
3.5.	Sigara İçen ve İçmeyen Sporcuların Zorlu Ekspirasyon Volümünün (FEV1) Antrenman Öncesi ve Sonrası Düzeyleri	52
3.6.	Sigara İçen ve İçmeyen Sporcuların Zorlu Ekspirasyon Orta Yarısındaki Ortalama Akım Hızının (FEF %25-75) Antrenman Öncesi ve Sonrası Düzeyleri	52
3.7.	Sigara İçen ve İçmeyen Sporcuların Maksimal Oksijen Tüketiminin (MaXVO2) Antrenman Öncesi ve Sonrası Düzeyleri	53
3.8.	Sigara İçen ve İçmeyen Sporcuların Antrenmandan Önceki, Hemen Sonraki ve İki Saat Sonraki Melatonin Düzeyleri	53
3.9.	Sigara İçen ve İçmeyen Sporcuların I. Ve II. Antrenmandan Hemen Sonraki Melatonin Düzeyleri	53
4.	TARTIŞMA VE SONUÇ	59
5.	ÖZET	71
6.	SUMARY	73
7.	KAYNAKLAR	74
8.	ÖZGEÇMİŞ	87

SİMGE ve KISALTMALAR

AANAT	: Arilalkilamin N- Asetiltrensferaz
AFMK	: N1-asetil- N2- Formil-5- Motoksikinüramin
ATP	: Adenozin Trifosfat
CO	: Karbon Monoksit
CO ₂	: Karbondioksit
ERV	: Soluk Verme Yedek Hacmi
FC	: Vital Kapasite
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
FEV ₁	: Zorlu Ekspirasyon Volümü
FRC	: Fonksiyonel Tortu Hacmi
FSH	: Folikül Stümüle Edici Hormon
FVF %25-75	: Zorunlu Ekspirasyon Orta Yarısındaki Ortalama Akım Hızı
GP _x	: Gulutasyon Peroksidaz
G6PD	: Gulukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz
GRd	: Gulutasyon Redüktaz
GSH	: Gulutasyon
GSH-P _x	: Gulutasyon Peroksidaz
GSSG-Rd	: Skide Gulutasyon
HIOMT	: Hidroksiindol-O- Metiltransferaz
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit
HO	: Hidroksi
HO ₂ ·	: Hidroperoksi
HOCl	: Hipoklorik Asit
IC	: Soluk Alma Kapasitesi
ICAM	: Melatonin Adhesiyan Molekülleri
IDO	: İndolamin 2,3- Diolsigenaz
I/R	: İskemi Reperfüzyon
IRV	: Soluk Alma Yedek Hacmi
KAH	: Kalp Atım Hacmi
KAH	: Kalp Atım Hızı
KD	: Kalp Debisi

KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LH	: Luteinleştirici Hormon
MaXVO ₂	: Maksimal Oksijen Tüketimi
MEL	: Melatonin
MT	: Plazma Melatonin
aMT6S	: 6- Sulfatoksimeletonin
MT ₁ (Mel1a)	: Melatonin Reseptörü 1
MT ₂ (Mel1b)	: Melatonin Reseptörü 2
MT ₃	: Melatonin Reseptörü 3
MVV	: İstemli Ventilasyon Değerleri
NAS	: N- asetilerotonin
NFKB	: Nülear Faktör Kapa B
NO·	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Okside Sentetaz
O ₂	: Oksijen
O ₂ ⁻	: Süperoksit Anyonu
OH·	: Hidroksil Radikali
ONOO·	: Peroksinitrit
PAH	: Poliaromatik Hidrokarbonlar
SKN	: Suprakiazatik Nükleus
SOD	: Süperoksit Dismutaz
TLC	: Total Akciğer Kapasitesi
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
VCO ₂	: Birim Zamanda Akciğerden Atılan Karbondioksit Miktarı
VE	: Solunum Dakika Volümü
VO ₂	: Oksijen Kullanımı

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Safa No
Tablo 1.1. Sigaranın solunum yollarında yaptığı değişiklikler	6
Tablo 1.2. Melatoninin bazı biyolojik oluşumlar üzerine etkilerini Açıklayan mekanizmalar	35

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa No
Şekil 1.1. Egzersiz ve toparlanmalarda kan basınçları	17
Şekil 1.2. Egzersizin sedanterler de kalp atım hızı ve oksijen tüketimine Etkisi	18
Şekil 1.3. Oksijen tüketimi ile kalp debisi, kalp atım hızı ve kalp atım hacmi arasındaki ilişki	21
Şekil 1.4. Pineal bezde melatonin sentezi ve kontrolü	25
Şekil 1.5. Genç yetişkinlerde plazma melatonin ve 6- sulfatoksimelatonin (aMT6s) konsantrasyonu ile birlikte 24 saatlik üriner aMT6s atımı	26
Şekil 1.6. İshemia veya reperfusion sırasında bol miktarda oluşan Oksijen ve nitrojen bazlı reaktanların hücre organellerine ve moleküllerine şiddetli zarar vermesi: organeller; SOD; superokside dismutase, GPx; gulutathione peroksidase, GRd; gulutathione reductase, NOS; nitric oxide syntethase	32
Şekil 1.7. Melatoninin serbest radikallerle etkileşimi	39
Şekil 1.8. Melatoninin antioksidan özellikleri	40

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik	Sayfa No
Grafik 2.1. Plazma melatonin düzeylerinin hesaplanmasında kullanılan standart eğri	50
Grafik 3.1. Sigara içen ve içmeyen sporcuların sistolik ve Diyastolik kan basınçlarının antrenman öncesi ve hemen sonrası değerleri	54
Grafik 3.2. Sigara içen ve içmeyen sporcuların antrenman öncesi ve hemen sonrası nabız değerleri	55
Grafik 3.3. Sigara içen ve içmeyen sporcuların antrenman öncesi ve sonrası VC değerleri	55
Grafik 3.4. Sigara içen ve içmeyen sporcuların antrenman öncesi ve sonrası FVC düzeyleri	56
Grafik 3.5. Sigara içen ve içmeyen sporcuların antrenman öncesi ve sonrası FEV ₁ düzeyleri	56
Grafik 3.6. Sigara içen ve içmeyen sporcuların antrenman öncesi ve sonrası FEF %25-75 değerleri	57
Grafik 3.7. Sigara içen ve içmeyen sporcuların antrenman öncesi ve sonrası MaXVO ₂ düzeyleri	57
Grafik 3.8. Sigara içen ve içmeyen sporcuların antrenman öncesi, hemen Sonrası ve 2 saat sonrası melatonin düzeyleri	58
Grafik 3.9. Sigara içen ve içmeyen sporcuların I. ve II. hafta antrenmandan hemen sonraki melatonin düzeyleri	58

ÖNSÖZ

Sigaranın organizmada birçok sistemi etkilemekle beraber solunum sisteminde önemli problemlerin kaynağıdır. Sigara içimiyle birlikte çok sayıda serbest radikal örnekleri üretilmekte bu da hücrelerde çok sayıda farklı moleküller yoluyla oksidatif hasara neden olmaktadır. Pineal bezden salgılanan melatonin bu hasara karşı son derece güvenli ve koruyucu bir hormon olmasının önemi ortaya çıkmaktadır.

Sigaranın sporcularda; kalpte kronotropik inkompetans, damarlarda ateroskleroza eğilim, alveoller ventilasyonda azalma, solunum yolları direncinde artış, kanın O₂ taşıma kapasitesinde azalma oluşturulmaktadır. Tüm bu değişiklikler sporcularda egzersiz kapasitesini ya da fiziksel aktivite düzeyini doğrudan etkileyerek yaşam kalitesini bozabileceği ortaya konulmuş olacaktır. Bu nedenlerden dolayı sigaranın sporcularda solunum fonksiyonları, arteriyal kan basıncı ve melatonin düzeyleri üzerine etkisi yönünden incelenmesinin faydalı olacağı düşüncesiyle bu araştırma yapılmıştır.

Yüksek lisans programının her döneminde ve özellikle tez çalışmalarım esnasında, benden zamanını ve desteğini hiç esirgemeyen danışmanım Doç.Dr. Ebru BEYTUT hocama, çalışmalarım süresince yardımlarını esirgemeyen Doç.Dr. Nadide Nabil KAMILOĞLU'na, Fizyoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Metehan UZUN'a, Doç. Dr. Sedat YILDIZ'a ve Doç. Dr. Feyyaz ÖNDER'e, laboratuvar analizlerinin yapılmasında yardımcı olan Doç.Dr. Atilla AKÇA ve Doç.Dr. Halil İbrahim GÖKÇE 'e, istatistiksel hesaplamalar konusunda Doç.Dr. Mustafa SAATÇİ ve Doç.Dr. Turgut KIRMIZIBAYRAK'a ve yasal prosedürlerde yol gösterici olan Sağlık Bilimleri Enstitüsü çalışanlarına, ayrıca her konudaki desteğinden dolayı eşim Pervin Toptaş DEMİRCİ'ye içten teşekkürlerimi sunarım.

1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

İnsan vücudundaki sistemler doğum ve ölüm arasındaki süreçte mükemmel bir uyum ve denge içinde canlılığını sürdürürler. Her koşulda, belirli bir denge durumunda olmak zorunda olan bu yapılar tarafından değişmez tutulmaya çalışılan iç dengeye “homeostasis” denir. Yaşamın devamlılığı için hücresel bazda homeostatik dengeye ihtiyaç vardır. Bu homeostatik dengenin korunmasında canlının çevreye uyum halindeki hareketliliği oldukça önemlidir. Diğer bir ifade ile homeostatik denge, minimal ve maksimal efor gerektiren şartlara göre bazı adaptasyon mekanizmaları sayesinde bütünlüğünü korur. Yani, egzersizde istirahattaki tam denge hali bozulmadan, vücut çeşitli fizik aktivitelere uyum sağlamış olur. Mesela bir erişkinin istirahattaki kalp debisi 5 lt./dk.’ iken, bu ağır bir egzersizle 20-25 lt./dk.’ya kadar çıkabilmekte (Raven ve Hagan, 1996); antrenmanlı bir atlet ise bu değeri 35 lt./dk.’ya kadar yükseltebilmektedir (Vander ve ark., 1994).

Egzersizde kalp debisinin en fazla yöneldiği yer iskelet kasıdır. Vücut ısısının düzenlenmesi için deri damarlarına; kalp debisinin yükselmesi için de kalbe giden kan akımı bu bölgelerdeki arteriyollerin vazodilatasyonu ile sağlanır. İskelet ve kalp kasının arter dilatasyonu ise lokal metabolik faktörlerle olur (Hazır, 1999). Egzersiz esnasında aktif kasların artan oksijen ihtiyacı, besin maddelerinin tüketimi ile metabolizma ve vücut ısısındaki artış bu metabolik faktörler arasında kabul edilmektedir. Bu değişikliklerin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisini anlayabilmek için, kalbin dakikadaki atım sayısı, pompaladığı kan miktarı, kan akımı, kan basıncı ve kandaki biyokimyasal değişimlerin araştırılması gerekir. Ancak egzersiz esnasında kandaki oksijen miktarı ile pH’nın düşmesi, karbondioksitin artması, periferal ve merkezi kemoreseptörler yolu ile solunum merkezindeki inspiratuvar merkezin uyarılmasına bağlı olarak solunumun artması, solunumun düzenlenmesinde metabolik faktörler dışında bazı düzenleyici mekanizmaların da varlığını göstermektedir.

Diğer taraftan, günümüzde oldukça yaygın olarak görülen sigara içme alışkanlığı, morbidite ve mortalite’ye neden olan bulaşıcı bir hastalık olarak ele

almaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve kronik obstrüktif akciğer hastalıkları için önemli bir risk faktörü olan sigara içimine bağlı oluşan ölümlerin, sadece ABD’de yılda yaklaşık 430 000 civarında olduğu belirtilmiştir (Metin ve ark., 2004). Son zamanlarda Marlow ve ark.(2003) tarafından yapılan bir çalışmada, dünyada yaklaşık 1 milyar insanın sigara içtiği belirtilmiştir. Aktif ya da pasif sigara içiciliğinin: kalpte kronotropik inkompetnas, egzersiz esnasında kalp hızının azalması, damarlarda ateroskleroz (Conway ve Cronan, 1992), alveoler ventilasyonda azalma, diffüzyon kapasitesinde bozulma, solunum yolları direncinde artış (Tortora ve Grabowski, 1996) ile kanın oksijen taşıma kapasitesinde azalmaya neden olduğu bilinmektedir. Tüm bu değişiklikler egzersiz kapasitesini ya da fiziksel aktivite düzeyini doğrudan etkileyerek kişinin yaşam kalitesini bozmaktadır. Bununla birlikte, sigara içiminin egzersiz tolerans düzeyini düşürmek suretiyle fiziksel aktiviteyi sınırladığı da ifade edilmektedir (Metin ve ark., 2004).

Kalp günün farklı saatlerinde, farklı fizyolojik ya da çevresel koşullarda performansını değiştirebilen bir uyum mekanizmasına sahiptir. Bu uyumda gerek periferik gerekse santral kaynaklı birçok nöronal ve melatonin benzeri hormonal faktör rol oynar. Melatonin sentez ve salınımı karanlık-aydınlık dönemleri ile ilişkilidir; insanlarda melatonin düzeyindeki artış karanlık çökmesinden hemen sonra başlar (sa:20:00- 23:00); gecenin ortasında (sa: 01:00- 05:00) zirve düzeyine ulaşır ve gün ışığının bulunduğu saatlerde ise giderek azalır (Altun ve ark., 2001). Melatoninin insanlarda kan basıncını, vasküler tonüsü ve norepinefrin düzeylerini düşürücü etki yaptığı bilinmektedir. Melatoninin kan basıncını düşürücü bu etkisinin; sempatik sinir sistemi inhibisyonuna ve postsinaptik α_1 adrenerjik reseptör blokajına bağlı olabileceği düşünülmüştür (Laflamme ve ark., 1998).

Aynı zamanda, melatonin bilinen en güçlü serbest radikal toplayıcılarından biridir. Melatonin, özellikle çok etkili bir hidroksil (OH) radikal toplayıcısıdır. Bu antioksidan etkisi sayesinde, melatonin toksik OH radikalleri ile reaksiyona girer ve yüksek lipofilik özelliği ile tüm hücre kompartmanlarındaki biyomolekülleri oksidatif hasara karşı korur. Sigara dumanında bulunana zararlı radikaller oksidan-antioksidan dengesi bozarak hücre ve dokularda oksidatif hasarı artırmakta; hücresel

zarların yıkımına ve fizyolojik işlevlerin yetersizliğine neden olarak plazma lipit profili ve antioksidan enzim düzeylerini etkileyebilmektedir (Acun ve ark., 2006). Kısaca sigara, sporcularda akciğer dokusunu oksidatif hasara maruz bırakarak lipit peroksidasyonu reaksiyonlarını artırabilmektedir.

Tüm bu bilgilerden yola çıkarak bu çalışmada sporcularda;

1. Sigara içimiyle solunum fonksiyonları arasındaki ilişki,
2. Sigara ve egzersizin kalp ve dolaşım sistemi üzerine etkisi,
3. Sporcuların antrenman öncesi, hemen sonrası ve iki saat sonrası melatonin düzeylerine bakılmak suretiyle, sigaranın akciğerlerde oluşturulabileceği ve yoğun egzersiz sonucu oluşabilecek serbest radikallerin haraplayıcı etkilerinin melatonin düzeylerini ne ölçüde etkileyebileceğini araştırmak amaçlanmıştır.

1.1. Sigaranın Tarihçesi

Tütün tüm dünyada asrın vebası olarak adlandırılmakta ve tarihte maya olarak bilinen Orta Amerika ülkelerinde tam dört bin yıldan beri kullanıldığı bilinmektedir. Buradan Kuzey Amerika'daki Kızılderelilere ve Güney Amerika'daki İnkalara yayıldığı biliniyor (Fletcher ve Peto, 1997). Tütün *Nicotiana tabacum* bitkisinin birçok varyetelerinden ve *Nicotina rustica* bitkisinden elde edilmektedir (Tanker, 1973).

Tütün kullanımının tarihçesine bakıldığında ilkel toplumlarda keyif almak ya da savaşmak için, güç verdiğine inanılan barış ve savaş çubuklarının içildiği efsanevi öykülerden bilinmektedir. 1452 yılında Kristof Kolomb, Küba'da yerel halkın "Tobaco" içerek keyif aldıklarını belirlemiştir. Ayrıca ilk Avrupalı tütün içicilerinin Kristof Kolomb ve gemicilerinin olduğu kayıtlarda geçmektedir. İlk tütün tohumunun getirilmesi 1557 yılında Fransız Papaz Andre Thevent Rio tarafından olurken; 1565 yılında Sir Jhan Hawkings ve Sir Walter Reigh tütünü tüm Avrupa ülkelerine tanıtmışlardır (Vivan, 1982). 1607 yılından sonra tüketimin hızla artışı tütün ticaretinin, sanayinin ve kaçakçılığın gelişmesine yol açmıştır.

Tütün tarımı ilk kez 1612 yılında Virginia’da John Rolfe tarafından gerçekleştirilmiş ve 1619 yılında’da 9 tonluk ilk ihracat Londra’ya yapılmıştır (Barış, 1998). 1761 yılında İngiliz James will, tütün ile kanser arasındaki ilişkiyi ortaya koymuş, 1828’de Reimann, tütündeki etken madde olan “Nikotin”i bulmuştur. 1853’te Kırım savaşında İngilizler, sert içimli olan Türk tütününü kâğıda sararak ve içine çekerek içilmesini öğrenmişler ve “Türk gibi sigara içmek” deyimini böylece yerleşmiştir (Düzen, 1996).

1.2. Sigaranın Zararlı Etkileri

Dünyada ve ülkemizde yaygınlığının giderek artması nedeniyle pek çok tıbbi, sosyal, ekonomik ve yasal sorunlara neden olan sigara, günümüzde önemli bir sağlık sorunu haline almıştır (Hodgetts ve ark., 2004). Sigara dünyada en yaygın gözlenebilir ölüm nedeni olup, her sekiz saniyede bir kişi sigaraya bağlı gelişen bir hastalıktan hayatını kaybetmektedir. Sigara içmek bir yetişkin alışkanlığı gibi görülmekte ise de genç bireylerin kendi özgürlük ve bağımsızlık duygularını kanıtlamak şeklinde başlayan özentileri zamanla tütüne karşı bağımlılık olarak devam etmektedir. Sigaraya başlama yaşını ilköğretim çağlarına kadar düşüğü ülkemizde 20 yaş altındaki gençlerin sosyal çevre, arkadaş gurubu, merak, heves ve özentisi ile ilk içiciliğe başladığı görülmektedir (Kutlu ve ark., 2005).

Gelişmiş ülkelerde sigara karşıtı örgütlerin yaptığı çalışmalar, özel bıraktırma kampanyaları, halkın sigaranın zararları konusunda bilgilendirilip bilinçlendirilmeleri ve hukuki düzenlemeler sonucunda tüketimin azalmasına karşın, bizim içinde bulunduğumuz gelişmekte olan ülkelerde tüketim artmaktadır (Azak, 2006). Bu nedenle çevremizde maruz kaldığımız en yaygın toksik maddelerden biri olan sigaranın akciğer, özafagus, mesane, renal pelvis, pankreas, kemik ve serviks kanserlerine neden olduğu rapor edilmektedir (Doll, 1996). Sigaranın kanserojenik ve mutajenik etkileri, içinde barındırdığı, günümüzde sayısı 55’e kadar yükselmiş olan kanserojen maddeler sayesinde ortaya çıkmaktadır. Bunlar poliaromatik hidrokarbonlar (PAH), nitrosaminler, aromatik aminler, aldehitler, organik ve

inorganik bileşiklerdir (Hecht ve Hoffman, 1998). Bu maddeler özellikle PAH ve Nitrozaminin metabolitleri DNA'ya kovalent bağlar ile bağlanmakta (guanin ve adenin baz bölgeleri) ve DNA'nın bu haline "DNA- adducts" denilmektedir.

Sigara içimiyle oluşan inflamasyon hem hava yolu sekresyonlarını artırmakta hem de hava yollarında kalıcı histopatolojik ve anatomik silia sayısında ve frekansında azalma, mukus bezlerinin hiperplazisi ve hücre sayısında artış gibi değişikliklere neden olmaktadır. (Ceylan ve ark., 2006). Bu nedenle özellikle sigaranın solunum sisteminde hücresel düzeyde yaptığı değişiklikler oldukça önemli bir hal almıştır. Solunum sistemi üzerindeki etkilerin, sigaranın toksik metabolitlerinin ve nikotinin farmakolojik etkilerinden kaynaklandığı ve sigaranın içindeki karbon monoksit (CO) gazının silia üzerinde direkt toksik etkiye neden olduğu görülmektedir (Graf ve ark., 1999). Aynı zamanda nikotin, adrenal beze etki ederek katekolaminlerin açığa çıkmasına sebep olur. Katekolaminler, kan basıncını artırır, kalbin daha fazla çalışmasına sebep olur. Kalp bu nedenle daha fazla oksijene ihtiyaç duyar hale gelir (Akgün, 1986). Bu durumda sigara içen normal bireylerde sistolik ve diyastolik kan basıncında artış, kalp hızında artış, kalp kası kontraksiyonu gücünde artış, kalp kası oksijen tüketiminde artış, koroner kan akımında artış ve periferik vazokonstriksiyon akut kardiyovasküler cevaplar oluşur. Aynı zamanda sigara içmeyenlerde karboksihemoglobin (COHb) düzeyi %1 civarındayken, bu oran içenlerde %12-15'e kadar yükselir (Numanoğlu, 1997). Bununla beraber sigara içenler, içmeyenlere oranla koroner kalp hastalıklarına iki misli daha fazla yakalanma riskine sahiptirler. Bu durum sigara alışkanlığı, yüksek kolesterol düzeyi, hipertansiyon, obezite ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir (Dikmenoğlu, 2006).

Sigara büyük miktarda toksik serbest oksijen radikalleri içerir. Özellikle amfizem ve kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH)'ın gelişiminden sorumlu tutulan sigaranın içerdiği serbest radikaller ve proksidazın aynı zamanda Tablo 1'de görülen pek çok değişiklikten de sorumlu tutulduğu bilinmektedir (Ege, 2002).

Tablo-1. Sigaranın solunum yollarında yaptığı değişiklikler (Ege, 2002).

Santral Hava Yolları	Periferik Hava Yolları	Alveoller ve Kapiller
Silia kaybı	İnflamasyon ve atrofi	Peribronşial alveolar
Mukus bez hiperplazisi	Goblet hücre metaplazisi	kayıp
Goblet hücre azalması	Skuamöz metaplazisi	Küçük arter sayısında
Solunum epitelyumunda	Müköz tıkaçları	azalma
histolojik değişiklikler	Düz kas hipertrofisi	Bronkoalveoller'de IgA-
	Peribronşial fibrozis	IgG seviyesinde artış

Akciğer hastalıklarının oluşumunda sigaranın diğer bir etkisi oksidan ve antioksidan sistem üzerinedir. Sigaranın oksidan etkisi belirgin olarak hücre zarının lipid komponenti üzerinedir. Sigara ile aktive olan alveoller, makrofajlar ve fibroblastlar üzerinde toksik etki göstermekte, elastin ve kollagen yapımı bundan zarar görmektedir. Fibrozis, alveol komşuluğunda küçük arter destrüksiyomuna ve sonuç itibariyle parankim hasarına yol açmaktadır (Yüksel, 2002).

Sigaranın hematolojik sisteme etkileri akut ve kroniktir. Nedeni ve mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen akut sigara içimi periferik kanda lökosit, eozinofil ve trombosit sayısında artışa neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada (Bain ve ark., 1992), sigaranın bırakılmasından ancak 5 yıl sonra kan değerlerinin normal düzeylere döndüğü görülmüştür. Öte yandan sigaranın alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları başta olmak üzere birçok enfeksiyona zemin hazırlaması akla immun sistem üzerinde ciddi etkisi olduğunu düşündürmektedir. Bunun yanı sıra başta akciğer kanseri olmak üzere diğer organ kanserlerinin, allerjik hastalıkların ve aterosklerozun gelişiminde sigaranın hücrel ve humoral immun sistem üzerinde yaptığı değişikliklerde büyük rol oynamaktadır.

1.3. Sigara ve Egzersiz

Sigara tüketimi, kardiyovasküler, solunumsal ve malign hastalıklar için en önemli risk faktörlerinden biri olup önlenebilir hastalık ve ölüm nedenidir. Sigara tüketimi ve sigara ile ilişkili hastalıklar arasında doğrudan ilişki bulunduğu uzun süredir bilinmektedir. Yapılan epidemiyolojik araştırmalarda kardiyovasküler hastalıklar ve ölüm nedeninin; içilen sigaranın miktarı, türü ve sigara kullanım yaşı ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür (Guyton ve Hall, 1996).

Ancak düzenli olarak yapılan egzersizin her geçen gün sağlık için önemi daha da belirginleşmektedir. Egzersizler; kasların, kemiklerin, kalp-damar sistemi ve fonksiyonların en uygun şekilde çalışmasını sağlamaktadır. Egzersizin, başlıca uygulama alanı kas-iskelet sistemi olmasına rağmen, homeostatik denge açısından en aktif rol alan ve en önemli değişikliklerin görüldüğü sistem kardiyovasküler sistemdir ve egzersize uyumu en az kaslar kadar önemlidir (Maffei ve ark., 1997). Vücuda gerekli kanın pompalanmasında, metabolitlerin hızla uzaklaştırılmasında ve vücut ısısının aynı düzeyde tutulmasında hayati görev alır. Hafif bir egzersizde bile, hemen kas kan akımının %175, kalp debisinin %120, kalp atım hızının %100, sistolik kan basıncının %50 artış göstererek yeni şartlara uyum sağladığı bulunmuştur (Nelson, 1995).

Keza sigara ve egzersiz arasındaki ilişkiye bakıldığında, iskemik kalp rahatsızlıklarındaki risk faktörleri içerisinde egzersiz eksikliği ve sigara içme önemli bir yer tutmaktadır. Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY) ve kan yoğunlaşmasına bağlı oluşan kalp yetmezliğindeki nedenlerden birisinin sigara olduğu belirtilmektedir (Fox, 1988). İstirahat halinde solunum kasları tarafından tüketilen oksijen miktarı tüketilen toplam oksijenin %1-2'sini geçmezken, egzersiz esnasında bu miktar %8-10'a kadar yükselmektedir. Sigara kullanımı solunum sırasında hava yolları direncini artırır. Bu ise aynı miktarda havanın ventilasyonu için daha fazla oksijene ihtiyaç duyulduğu anlamına gelir. Şiddetli bir egzersiz sırasında sigara içenlerde ventilasyon için oksijen tüketimi sigara içmeyenlere göre iki kat daha fazladır (Ergen, 1993). Günde 20-30 sigara içenlerde ise bu oran yaklaşık 4 katıdır (Akgün, 1986; Ergen, 1993; Günay, 2001). Sigara içen bir sporcu egzersizden 24 saat öncesine kadar hiç sigara içmemiş ise ventilasyon için oksijen kullanımı %25 azalır ancak içmeyenlere

göre hala % 60 fazlalık vardır (Conway ve Cronan, 1992). Aynı zamanda sigaranın maksimal solunum kapasitesini düşürdüğü, sportif performansı bozduğu, kanın oksijen taşıma kapasitesini azalttığı, adrenal bezden katekolamin salgısını artırarak bu yolla hemodinamik değişiklikler meydana getirdiği bilinmektedir. Bir sigara içimi istirahat kalp atım sayısını dakikada 10-20 atım artırabilir. Sistolik ve diyastolik kan basınçlarını arttırabilir, dolayısıyla da zamanla sigara içenlerde maksimal solunum kapasitesinde düşme görülür (Akgün, 1986).

Sigara ve egzersiz ile ilgili yapılan bir araştırmada (Ganong, 1995), sigaranın sağlıklı bir yaşam için negatif etki yaptığı, buna karşılık fiziksel egzersizin ise pozitif etki oluşturduğu tespit edilmiştir. Sigara ve egzersiz aktiviteleri bağımsız olarak incelenmiş; sadece sigara içenler, sadece egzersiz yapanlar, hem sigara içip hem egzersiz yapanlar çalışma gurubu olarak ele alınmış, sigara içiminin egzersiz tolerans düzeyini düşürdüğü, fiziksel aktiviteyi sınırladığı gözlenmiştir. Cooper ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada (Akgün, 1986), ortalama yaşları 19 olan 419 havacı üzerinde sigaranın egzersiz performansı üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Deney şahıslarını hiç sigara içmeyenler, sigara içip bırakanlar, günde 10 sigaradan az içenler, günde 10-30 arası sigara içenler, günde 30 ve üzeri içenler olmak üzere guruplara ayırmışlar ve 6 haftalık bir egzersizden önce ve sonra endürans testi olarak 12 dk.'lık Cooper testini ve MaXVO_2 testini uygulamışlardır. Sonuçta, endürans performansının günlük sigara içimi ve sigara alışkanlığının süresi ile ters orantılı olduğunu, egzersize cevabın sigara içenlerde bozuk olduğunu vurgulamışlardır. Aynı zamanda yine bu çalışmada, sigaranın kardiyovasküler ve solunum sistemlerini olumsuz etkilediği düzenli egzersizin maksimal solunum kapasitesini artırdığı da ifade edilmiştir.

1.4. Egzersizin Solunum Sistemi Üzerine Etkisi

Solunum, canlı varlık ile onun dış ortamı arasındaki gaz alışverişidir. Genel olarak solunum terimi iki olayı kapsar, dış (eksternal) solunum: bir bütün olarak bedene oksijen (O_2) alınıp karbondioksit (CO_2) atılması ve iç (internal) solunum; hücreler ve hücreler arası sıvı arasındaki gaz değişimleri ile O_2 kullanımı ve CO_2 üretimidir (Astrand ve Rodalh, 1986). Solunum sistemi kan ile atmosfer havası arasındaki gaz değişimini oluşturacak şekilde düzenlenmiş bir sistemdir.

Toplum sağlığı için egzersiz yaklaşımında temel amaç sedanter bir yaşam stilinin neden olduğu organik gerilikleri önlemek, dinamik ve dengeli bir yaşamın temeli olan fizyolojik kapasite ve toleransları elverdiği ölçüde yüksek düzeylere çıkarmak ve bu sağlıklı yapıyı olabildiği ölçülerde uzun bir süre korumaktır. Bu doğrultuda fiziksel egzersizlerde kasların O_2 ihtiyacı arttığına göre bu ihtiyacı karşılayacak, temin edecek olan dolaşım ve solunum sistemlerinin duruma fizyolojik bir uyum göstermesi doğaldır. Dokuların O_2 ihtiyacı arttıkça buna paralel olarak solunum sisteminin organizmaya soktuğu O_2 artar ve bu O_2 'i dokulara taşıyacak olan dolaşım sisteminin faaliyeti de o oranda artar. Fakat bu artmalar belirli bir noktaya kadar linear bir şekilde beraber ilerlediği halde bu noktadan itibaren solunum aktivitesinde artmanın devam etmesine, yani organizmaya fazla O_2 sokulmasına karşın kasların artık O_2 kullanmaları artmaz, belirli maksimal bir düzeyde kalır ($MaXVO_2$).

Egzersiz esnasında metabolizma için gerekli O_2 'ni sağlamak için solunum volümü ve frekansında artış meydana gelir. Maksimal egzersizlerde; deventilasyon 200 lt/dk gibi bir düzeye erişebilmekte, bu da solunum hacmi ve frekansında sağlanan artışla gerçekleştirilmektedir (Kalyon, 1994; Mathews ve Fox, 1976). Diğer taraftan aynı şekilde yapılan egzersizlerde antrenmanlı sporcularda solunum dakika volümü 200 lt/dk' ya çıkabilirken, normal kişilerde 100 lt/dk'dır. Bu da antrenmanlı sporcularda egzersizin solunum kaslarını kuvvetlendirmesine bağlıdır. Yapılan bir araştırmada (Özturan, 1997), 20 haftalık bir egzersiz ile solunum kaslarının dayanıklılığının %16 dolaylarında geliştirildiği belirlenmiştir.

Sporcunun oksijen kullanımı (VO_2) arttıkça solunum dakika volümü (VE) de artmaktadır. Egzersiz esnasında VO_2 , birim zamanda akciğerden atılan karbondioksit

miktarı (VCO_2) aşığı yukarı sporcunun maksimal iş kapasitesinin %60'ına kadar linear bir şekilde artar. Egzersizde solunum sayısı dakikada 30 ve hatta daha fazla artabilir (Guyton ve Hall, 1996). Maksimal iş kapasitesinin %60'ından itibaren VE'nin metabolik ihtiyaçtan VO_2 'den daha fazla artmasının nedeni bu noktada işe girmeye başlayan anaerobik metabolizmadır. Genellikle egzersizin başlamasıyla birlikte VE birden artmaya başlar. Bazı çok heyecanlı kişilerde böyle bir artma efordan hemen önce bile görülebilir. Aynı zamanda egzersizin başında solunum volümü solunum frekansından daha fazla artar. Fakat egzersizin şiddeti metabolik asidoz meydana getirecek düzeyde ise solunum frekansında artma (taşipne) daha fazla olur. Taşipne metabolik asidozun başlıca göstergesidir (Akgün, 1986).

Egzersizde solunum volüm ve kapasite değişimleri ile solunum dakika volümünün artması bir taraftan solunum volümü diğer taraftan solunum frekansının artması ile belirlenir. Solunum frekansı 12-15'den 40-50'ye kadar çıkabilir. Solunum volümü sporcunun vital kapasitesinin yüksek oluşu nedeniyle normal istirahat koşullarında vital kapasitenin %10'u iken egzersizde %50'sine kadar çıkabilmektedir. Bununla beraber performansı yüksek bir sporcuda vital kapasite yüksek olmayabilir veya vital kapasitesi yüksek olan bir sporcunun performansı düşük olabilir. Bir sporcunun solunum üstünlüğü daha çok var olan akciğer kapasitesini maksimal bir şekilde kullanabilme yeteneğine bağlıdır (Burstyn, 1990). Maksimal bir egzersiz ile solunum sayısı ve solunum hacmi artmakta, bunun sonucu olarak da solunum dakika hacmi artmış olmaktadır. Egzersiz esnasında bir taraftan kasların kullandığı O_2 artarken, diğer taraftan meydana getirdikleri CO_2 'de artmakta, ayrıca maksimal şiddetteki egzersiz safhasında anaerobik enerji mekanizması sonucu meydana gelmiş laktik asidin kan bikarbonatı ile tamponlanması sonucu ortaya çıkan kimyasal CO_2 'de buna ilave olmaktadır. Egzersizde akciğerde gaz alım verimi ve kapiller yatak büyür ve geçen kan miktarı da artar (Dewries, 1986).

Aynı zamanda egzersizde tital volümde de (solunum hacmi) artış gözlenir. Maksimal bir egzersizde bu artış 5-6 kat gibi bir düzeye çıkabilir (Ergen, 1993). İstirahat düzeyinde 500 ml olan tital volümün 2,5- 3 lt'ye kadar ulaştığı tespit

edilmiştir. Solunum frekansı da artarak dakikada 40-50'ye kadar ulaşır. Böylece yaklaşık istirahatte 6 lt/dk olan solunumun dakika hacmi egzersizde 150 lt/dk'nın üzerine çıkar. Egzersizde soluk alma yedek hacmi (IRV) azalırken, soluk verme yedek hacminde (ERV) çok az bir değişme görülür veya aynı kalır. Residüel volüm artarken, total akciğer kapasitesi (TLC)'nde çok az bir azalma görülür. Soluk alma kapasitesi (IC) ve fonksiyonel tortu hacminde de (FRC) artış gözlenir (Ergen ve ark., 2002; Ergen, 1993).

1.4.1. Maksimal Oksijen Tüketimi (MaX VO₂)

Herhangi bir egzersizle, O₂ kullanımı oransal olarak artmaya başlayarak, bir noktaya geldiğinde, iş ve uygulanan yük ne kadar artırılırsa artırılınsın, O₂ kullanımı yükselmez. Bu nokta, vücudun maksimal şiddetteki egzersizler sırasında bir dakikada kullanabileceği oksijen miktarı (MaXVO₂ (L dk⁻¹)) olarak ifade edilir. Bu değer, kalbin maksimal egzersizlerde bir dakikada pompaladığı kan miktarı ile atar damar ve toplar damar arasındaki oksijen farkı tarafından belirlenir. Dinlenimde 100 ml atardamar kanı 20 ml oksijen taşırken, aynı miktarda toplar damar kanı 15-16 ml oksijen taşımaktadır (Tamer, 2000).

Teorik olarak MaXVO₂: Kalp Debisi, solunum sisteminin O₂ temin edilebilirliği ve kasların bu O₂'i kullanabilirliği ile sınırlıdır. Atım hacmi, MaXVO₂'ın %75 değerlerine ulaştığı ana kadar artar, daha sonra sabit kalır. Bir sporunun MaXVO₂'ı sabit değildir. Çeşitli alışkanlıklar ve fiziksel aktivitelere göre değişebilir. Uzun süreli yatak istirahati, MaXVO₂'ı zamanla %25'e kadar azaltırken, düzenli egzersizler sayesinde bir o kadar artar (Nelson, 1995).

Egzersiz kardiyovasküler sistemde uzun zamanda oluşturduğu en önemli değişiklik kalp debisi ve kan basıncındaki artışlarla ortaya çıkan MaXVO₂ artışıdır. Spor yapan ve yapmayanlar arasındaki farkı belirleyen öge budur. Bunun yanı sıra, düzenli spor yapanlarda nabızın daha düşük olması nedeniyle, kalp daha ekonomik

çalışır, egzersizden sonraki toparlanma daha çabuk olur (Akgün, 1986). MaX VO₂'nin direkt metotlarla ölçülmesi, testlerin zorluğu, yorucu ve hatta tehlikeli olması nedeniyle her tür ergometre kullanımında çok sınırlıdır. Bu nedenle MaX VO₂'yi submaksimal egzersiz verilerinden tahmin etmek için bazı en direkt metotlar geliştirilmiştir (Çolakoğlu, 1984).

1. Bisiklet metodu
2. Koşu bandı metodu
3. Basamak testleri
4. 12 dakika koş- yürü (Cooper) testi

1.4.2. Vital Kapasite (VC)

Maksimal bir soluk almanın ardından, maksimal bir soluk verme ile çıkarılabilen hava miktarıdır. Yaklaşık olarak 4,5 lt kadardır (Conway ve Cronan, 1992). Egzersizin vital kapasite üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar kısmen çelişkilidir. Bazı araştırmalar vital kapasitede artma olduğunu ileri sürerken, bazıları da egzersizin vital kapasite üzerine artırıcı bir etki yapmadığını kabul etmektedir (Gözü ve ark., 1988; Kandeğdi ve Ergen, 1984). Özellikle çocuklarda ve büyümenin gençlik devresinde egzersizin vital kapasite üzerine etki yaptığı ortaya konulmuştur (Açıkada ve Ergen, 1990; Gürses, 1980). Raven ve Hogan (1996) tarafından yapılan bir çalışmada ,18 profesyonel futbolcuda ortalama vital kapasitenin 5.29 lt olduğunu ve toplumlarda normal değer olduğunu belirtmişlerdir. Diğer taraftan futbolcuların istemli ventilasyon değerleri (MVV) anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur.

Fiziksel egzersiz vital kapasiteyi artırmaya bile solunum şeklini verimli, ekonomik duruma getirmektedir (Boyalı ve ark., 2006). Solunum ve dolaşım sistemleri arasındaki sıkı fonksiyonel ilişki egzersizin etkileri bakımından da oldukça paralel bir gelişme göstermektedir. Vital kapasitenin egzersizlerle artması başlıca çalışma şekliyle egzersizin yüklenme şiddetine bağlıdır (Pringle ve ark., 2005).

1.4.3. Zorlu Vital Kapasite (FVC)

Maksimum inspirasyonun ardından, maksimum bir ekspirasyonla akciğerlere giren ve çıkan hava miktarıdır. FVC, sağlıklı erkeklerde 4-5 lt, kadınlarda ise 3-4 lt kadardır. Sporcularda sıklıkla 7 lt'yi geçebilir (Özturan, 1997). Pringle ve ark. (2005) tarafından yapılan bir çalışmada, 10 km'lik uzun mesafe koşusu öncesi ve sonrasında yaptıkları ölçümlerde FVC değerlerinde anlamlı artış bulunmuştur.

1.4.4. Zorlu Ekspirasyon Volümü (FEV₁)

FVC, bir saniyedeki zorlu bir ekspirasyonla çıkarılabilen maksimal hava miktarıdır (Conway ve Cronan, 1992). Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan volümdür, lt veya ml olarak ifade edilir. Normalde ekspirasyonun birinci saniyesinde akciğer volümünün %7-80'i dışarı atılmış olmalıdır. FEV₁'deki azalma, büyük hava yolu obstrüksiyonunu düşündürür.

1.4.5. Zorlu Ekspirasyon Orta Yarısındaki Ortalama Akım Hızı (FEF% 25-75)

FVC manevrasının ortasındaki (FVC'nin %25'i ile %75'i arasındaki) akım hızıdır. Orta ve küçük hava yollarının göstergesi olduğu kabul edilmektedir (Özturan, 1997). Zorlu ekspirasyon ortası akım hızı olarak tanımlanır. Zorlu ekspirasyonun ilk ve son 1/4 'lük kısımları arasında kalan akım hızıdır. Diğer bir deyişle zorlu ekspirasyonda, havanın ilk %25'i atıldıktan sonraki %50'lik volüm atılırken saptanan akım hızıdır ve I/sn olarak ifade edilir. Aynı zamanda zorlu ekspirasyonun efora bağlı olmayan segmentidir (Ilgazlı ve ark., 2004).

1.5. Egzersizin Kalp Ve Dolaşım Sistemine Etkisi

Kalp ve dolaşım sisteminin temel görevi gerekli kan akımını sağlamak suretiyle vücut dokularının beslenmesini ve homeostasisini sağlamaktır. Kalbin kan pompalayabilmesi ve kanın taşıma özellikleri ile birlikte homeostasis sağlanmakta ve

özellikle egzersiz ile artan metabolik gereksinimler karşılanabilmektedir (Ergen ve ark., 2002). Egzersiz sırasında ise dolaşım sisteminin görevi aktif dokulara gerekli kanı temin etmektir. Bu sayede doku, ihtiyacı olan O₂ ve diğer besin maddelerini aldığı gibi metabolizma artıklarından da temizlenmiş olur. Egzersizde artan metabolik gereksinimler ise; kalp atım sayısı, kalp atım hacmi ve kan akımının artışı ile sağlanabilmektedir (Astrand ve Rodalh, 1986; Devries, 1986). Özellikle sıcak havada yapılan uzun süreli egzersizler de vücut ısısı ve terleme artar. Şiddetli egzersizlerde ise H⁺ iyonlarının kandaki ve kastaki yoğunluğu artar ki; bu da kas-kan pH'sının düşmesine neden olur. İşte bu gereksinimleri karşılamak ve egzersize adapte olmak için kardiyovasküler sistemde bazı değişiklikler gerçekleştirilmek zorundadır (Wilmore ve Costill, 1994). Bu nedenle dolaşım sisteminin egzersize olan yanıtı ve uyumu akut ve kronik olmak üzere iki şekilde olur. Herhangi bir kişinin egzersiz esnasında dolaşım sisteminin gösterdiği reaksiyon akut bir olay olarak değerlendirilirken; bir süre egzersiz yapan sporcularda gerek dinlenme gerekse egzersiz esnasında kalp dolaşım sisteminin gösterdiği reaksiyon ve dolaşım sisteminin kazandığı özellikler ise kronik bir uyum olarak tanımlanmaktadır (Akkaynak, 1988).

İstirahat sırasında kalbin atım sayısı yaş, vücut pozisyonu, kardiy respiratuar kondisyon düzeyi, emosyonel faktörler ile ortamsal faktörlerin etkisi altındadır. Nabız, egzersize başlamadan hemen önce veya egzersize başlar başlamaz istirahat düzeyinin üstüne çıkar. Bu durum sempatik nörohumoral bir etkiyi gösterir. Aynı zamanda serabral korteksten çıkan emirlerin aşağı inerken medüller kardiyak merkezlere etkisinin de bir sonucudur (Özturan, 1997). Bu nedenle istirahat nabızı belirlenirken kişi total bir dinlenmede olmalı ve tamamen gevşek bulunmalıdır.

Düşük şiddette ve sabit yükte yapılan egzersizler esnasında nabız birkaç dakika içinde belirli bir düzeye kadar artar ve orada kalır. Fakat iş yükü arttıkça nabız da paralel olarak artmaya başlar (Akgün, 1986). Çünkü egzersiz esnasında kaslar daha fazla O₂ alma ihtiyacı duyar ve kalp daha hızlı kan pompalar. Böylece egzersiz, dolaşım sistemine olumlu etki etmiş olur. Damarların gelişmesine olumlu etki eden egzersiz hareketleri kalbin kanı vücudun her tarafına daha kolay

pompalamasına katkıda bulunur (Demir ve Filiz, 2004). Aynı zamanda egzersiz sırasında bir kısım sıvı damarları terk ederek dokular arasına çıkar. Bu durumda kanda eritrosit, hemoglobin ve plazma proteinleri yoğunluğu artar. Bir hemokonsantrasyon oluşur. Hafif egzersiz de oluşan bu değişiklik, olağan postural değişikliğin oluşturduğu hemokonsantrasyondan pek farklı değildir. Fakat şiddetli egzersizlerde sıvı çıkışı belirgin bir şekilde artar. Bu çıkışın temel nedeni egzersizde kan basıncının, özellikle sistolik kan basıncının artması ve böylece kılcal damarların arterial tarafın dokular arasına sıvı filtrasyonunun sağlanmasıdır. Bir başka neden ise, egzersizde metabolizma ürünlerinin artışı sıvının osmotik basıncını artırır ve bu durum da sıvının dokular arasına çekilmesini ve tutulmasını kolaylaştırır. Egzersizin süresi arttıkça organizmanın kompanse edici mekanizmaları harekete geçer ve damar dışına çıkan sıvı tekrar damar içine geri döner (Guyton ve Hall, 1996).

Düzenli egzersiz $\dot{V}O_2$ düzeyini artırır. Sporcuların bir dakikada kullanabildiği maksimal O_2 miktarının artması ile birlikte fonksiyonel kapasitesinin de artması daha büyük yüklere daha uzun süre yorgunluk duymaksızın efor harcaması anlamına gelir. $\dot{V}O_2$ 'de artış, ilk olarak kalp performansındaki artışın; ikinci olarak da kan dağılımındaki etkinliğini ve kasın O_2 kullanımındaki etkinliğinin bir sonucudur. Aynı zamanda düzenli egzersiz sonucunda kalbin maksimal dakika volümü de artırılabilir. Yine düzenli bir egzersiz ile kan basıncı da daha az yükselir. Submaksimal düzeyde yapılan bir antrenman, daha düşük düzeyde bir nabız ve kan basıncında daha az bir yükselme ile kalbe daha az yük binmesi ve kalbin daha az yorulması anlamına gelmektedir (Noyan, 1993).

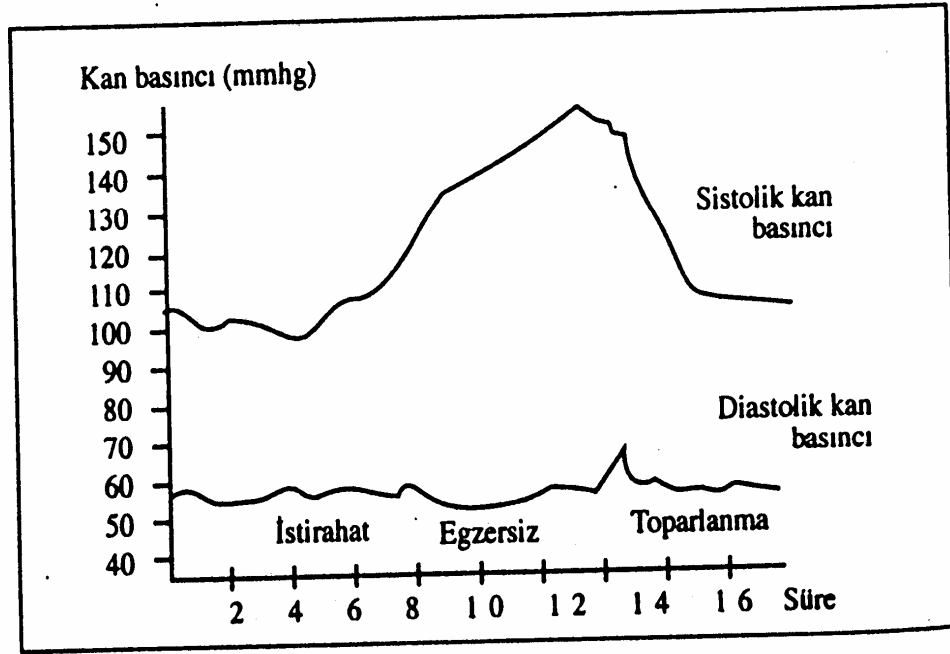
1.5.1. Arteriyel Kan Basıncı

Kanın atar damarların iç duvarına yaptığı basıncın nicelik olarak ölçüsüdür. Arteriyel kan basıncı; kalbin atım hacmi, kanın total volümü, kanın vizikositesi, damarların elastikiyeti ve arteriyel kapiller venül sistemin tonusu ile etkilenir. Bununla beraber kan basıncı yaş, cinsiyet, heyecan, sirkadiyen ritim, postür, yiyecek

alımını vb. faktörlerden de etkilenir. Kan basıncı (tansiyon) civalı veya havasız sifigmomanometre ile mm (Hg) cinsinden ölçülür. İnsanlarda kan basıncının ölçüldüğü bölge, koldaki brahiyal atardamardır (Tamer, 2000). Kanın atar damarlara yaptığı bu basınç vücudun değişik bölgelerinde ve kalp kasılmasının değişik fazlarında farklılıklar gösterebilir. Bu yüzden kan basıncı arteriyal kan basıncı olarak da adlandırılır (Tuncel, 1994). İki tür kan basıncı vardır ki bunlar sistolik ve diastolik kan basıncıdır (Akgün, 1994; Devries, 1986).

Kalbin kasılması (sistolü) esnasında, yani vücuda kan pompalandığı sırada arterlerde oluşan basınç “sistolik kan basıncı”, kalbin diastoli esnasında, yani arterlerin normale döndüğü sıradaki basınca “diastolik kan basıncı” denir (Erman, 1982). Sistol esnasında arter basıncı, kalbin sistolik kuvvetine, arteriyal sistemdeki kan miktarına, arterlerin periferik resistansına bağlıdır. Diastol de ise arter basıncı, arteriyollerin elastikiyet kabiliyetiyle yakından ilgilidir. Sistolik basınç her şeyden önce kalp kapasitesinin belirtisi, diastolik basınç ise arter duvarlarının elastikiyetini ifade eder (Erman, 1982).

Kan basıncındaki değişmeler, egzersiz ya da vücut pozisyonu değişikliklerinin kardiyovaküler sistem üzerine yaptığı baskıları gösterir (Tamer, 2000). Bu nedenle egzersizin kan basıncına etkisi atım hacmi ve kalp debisinde meydana gelen artıştan dolayıdır. Artan kan akımı nedeniyle damarlardaki direnç düşerken, kan basıncı da sporcunun kondisyonuna, egzersizin çeşit ve şiddetine göre artar (Fox, 1988). Egzersiz esnasında sistolik ve diastolik kan basıncında meydana gelen artış, sistolik kan basıncında daha belirgindir ve diastolik basınçta çok az değişim görülür. Kalp debisinin artışı özellikle sistolik kan basıncını etkileyerek 140-160 mmHg gibi bir düzeye çıkabilir (Kalyon, 1994). Egzersiz sonrası kan basıncı muhtemelen birikmiş metabolitlerin kas damarlarını kısa bir süre dilate halde tutmasından dolayı geçici olarak normalin altına düşebilir (Günay ve Cicioğlu, 2001). Egzersiz sona erdiğinde ilk 5-10 sn’de görülen bu düşüş sonra yerini yükselişe bırakır ve böylece kan basıncı normale döner.



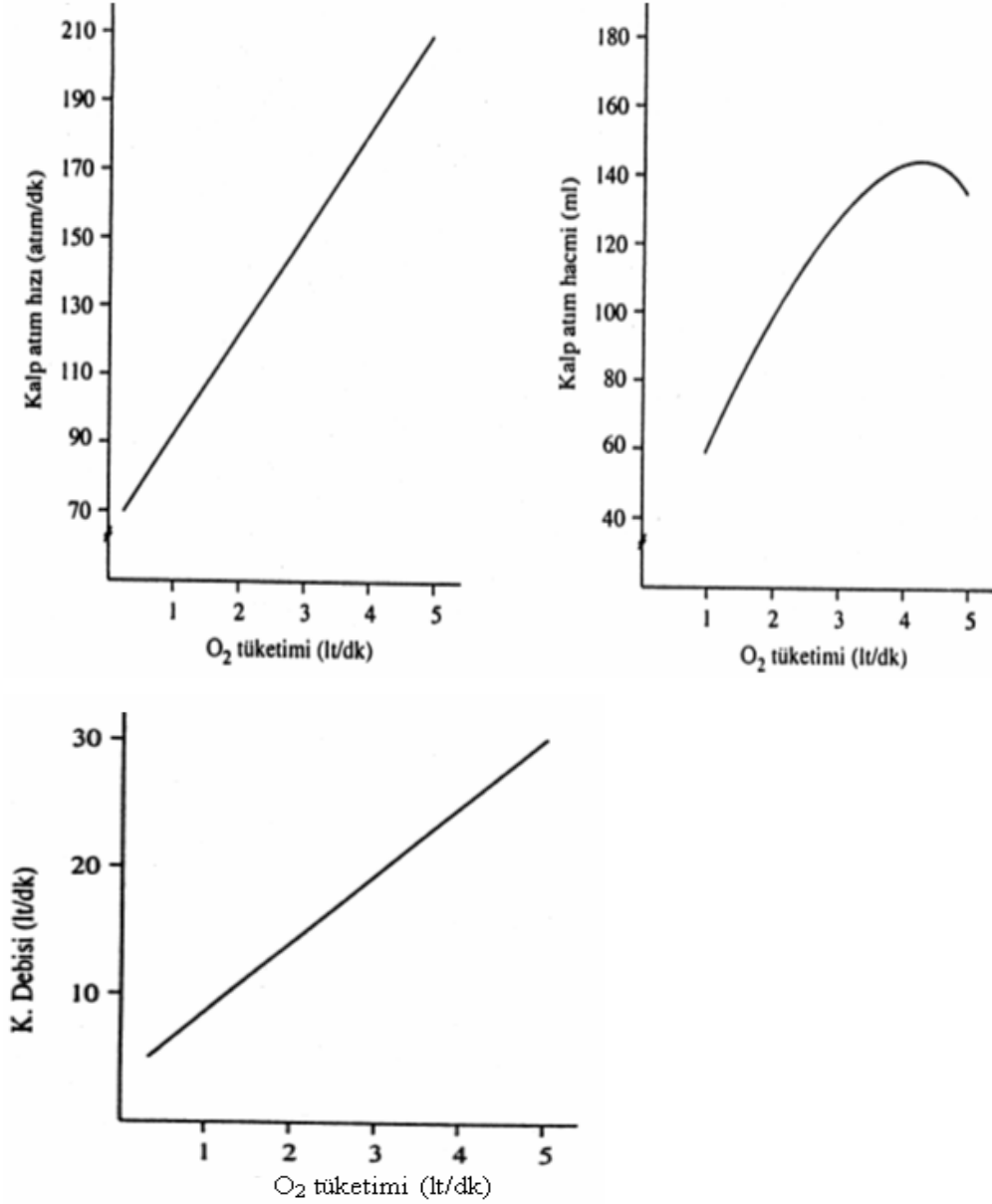
Şekil 1. Egzersiz ve toparlanmalarda kan basınçları (Aral ve Frally, 1991).

1.5.2. Kalp Atım Hızı (KAH)

Kalp atım hızına kısaca nabız adı verilmekte ve kalbin dakikada sistol sayısını ifade etmektedir (Tuncel, 1994). İstirahat esnasında kalp atım hızı kişiden kişiye ve aynı kişide ayrı zamanlarda yapılan incelemelerde bile farklılık gösterir. O halde normal kalp atım hızından söz etmek anlamsız sayılabilir. Ama yine de 72 atım/dk ortalama kalp atım hızı olarak kabul edilebilir (Fox, 1988). Kalp atım hızı yaş, cinsiyet, duruş, yiyecek alımı, heyecan ve duygular, vücut ısısı, çevresel faktörler ile sigara vb. gibi pek çok etkene bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Kalp atım hızı egzersize uyumda en hızlı değişkendir. Hızla artarak bir plato düzeyine ulaşır. Egzersizin şiddeti daha da artarsa linear tarzda bir miktar daha yükselir ve egzersiz bitiminde hızla istirahat değerlerine yaklaşır (Durmaz ve ark., 1995).

Aynı zamanda egzersiz esnasında kalp atım hızı, egzersizin şiddetine bağlı olarak artış gösterir. Bu artışın nedeni dokuda artan O_2 ve diğer metabolik ihtiyaçları karşılamaya yöneliktir. Kalp atım sayısı ile $MaXVO_2$ arasında yüksek bir ilişki vardır. Sporcuların atım hacimleri fazla olduğu için aynı kalp atım hızıyla daha

yüksek O_2 tüketebilirler. Bu yüzden egzersizde kalp atım hızının düzeyi atım hacmi ve O_2 tüketimine bağlıdır (Macardle ve ark., 1991).



Şekil 2. Egzersizin sedanterlerde kalp atım hızı ve O_2 tüketimine etkisi (Macardle ve ark., 1991).

1.5.3. Kalp Atım Hacmi

Kalbin bir sistolde ml. olarak pompalayabildiği kan miktarıdır. Bu hacmi belirleyen temel fizyolojik faktörler: diastolde genişleyebilme yeteneği, diastol sonu

volüm, sistolik kan basıncı ve kalp kasının kasılma gücüdür (Durmaz ve ark., 1995). Kalp atım hacmi (KAH) istirahatta yaklaşık olarak 70-90 ml/atımdır. Antrenmansız bir sporcuda, $MaXVO_2$ 'nin %40'ı kadar artarak, 110-115 ml./atım gibi bir değere ulaşabilir. Bundan sonraki kalp debisi artışı tamamen kalp atım hızı artışı ile sağlanır. Normal bireylerde 70 ml gibi bir değerde olan atım hacmi, sporculara düzenli egzersiz sonucu 120 ml gibi bir düzeye çıkmaktadır (Akgün, 1986; Astrand ve Rodahl, 1986; Devries, 1986).

Sporcularda maksimum atım hacmine bağlı olarak kalp debisinin arttığı gözlemlenmiş olup, özellikle mukavemet sporcularında istirahat sırasında görülen düşük kalp atım hızı (40-50 atım/dk) kalbin atım hacminin artışına bağlanmıştır (Fox, 1988). Sporcuların istirahat ve egzersizde atım hacimleri yüksektir (Brown ve Wilmore, 1994). Egzersize başlanması ile atım hacminde artış görülür. Kalp debisi maksimum atım hacmi $MaXVO_2$ tüketiminin %40-50'sine ulaşır. Bu da 120-140 kalp atım hızına eşdeğerdir. İstirahattan egzersize geçilmesi kalp atım hacminde az bir artışa neden olur. Sporcularda kalp debisinin artışı hem atım hacminin hem de kalp atım hızının artışına bağlıdır (Macardle ve ark., 1991).

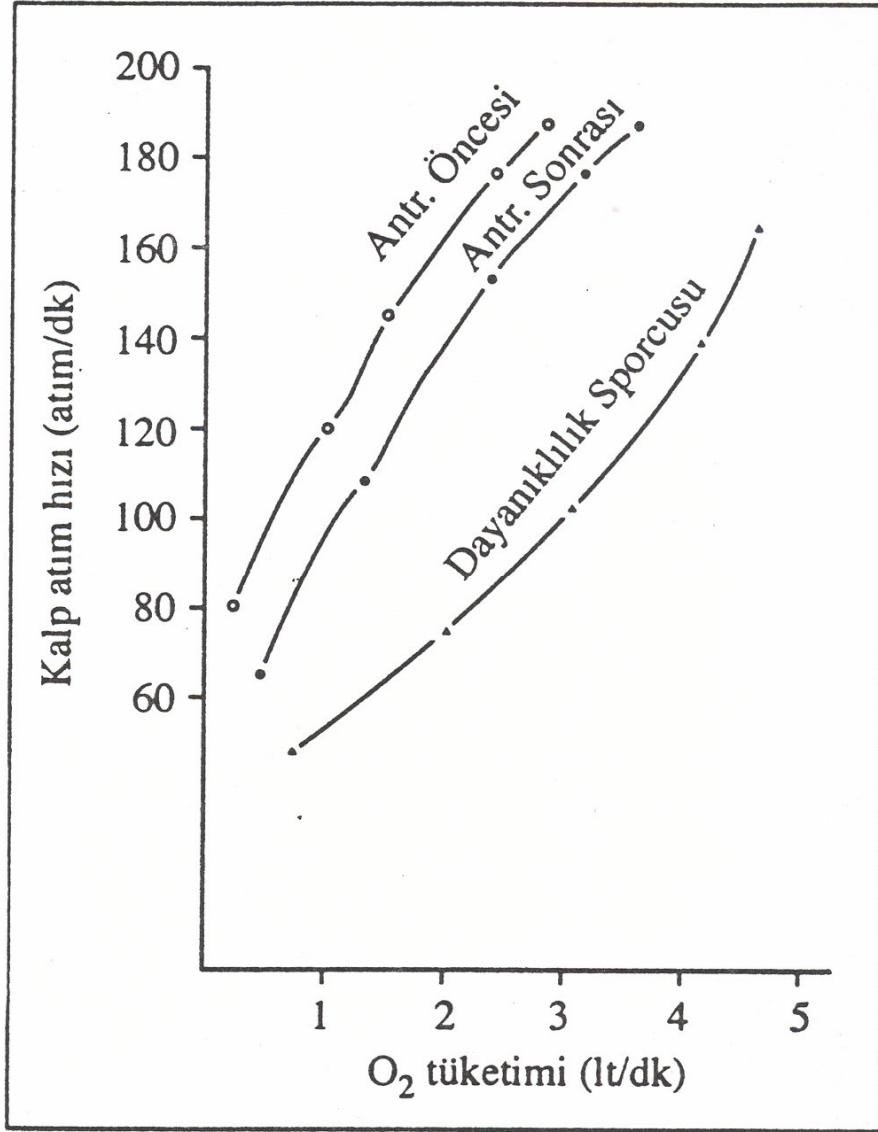
1.5.4. Kalp Debisi

Kalp debisine (KD), kalbin dakika volümü veya kardiyak out put adı verilmektedir. Kalp debisi kalbin bir dakikada pompalayabildiği kan miktarını ifade eder. Egzersiz esnasında kasların artan O_2 ihtiyacını karşılamak için, iki büyük kan akımının uyum sistemi vardır. Bu sistemler; KD artışı ve aktif kaslara kanın yönlendirilmesidir. Egzersizde kalp debisindeki artış, kardiyovasküler sistemin tek desteğidir. Aktif egzersiz yapan kaslara kanın yönlendirilmesi ise inaktif organlardan kan akımının redistribüsyonu ile sağlanır (Ertat, 1990).

Kalp debisi, özellikle sağ kalbe dönen venöz kan miktarına bağlıdır. Kalbin kendisine geri dönen kandan fazlasını pompalamayacağı nasıl bir gerçek ise, egzersiz sırasında dokulardan kalbe geri dönen kan miktarının fazla oluşu da, kanın daha fazla kalbe doluşunu ve karıncıkları oluşturan kalp kaslarının daha fazla gerilmesine neden

olmakta ve daha güçlü bir kasılma ile kalpten pompalanan kan miktarını da artırmaktadır. Bu teori her iki karıncık içinde geçerlidir ve venöz dönüş ile kalp atım hacmi arasındaki bu ilişkiye Starling yasası adı verilir (Ergen, 1993; Fox, 1988). Böylece kalbin hem bir kasılmada pompaladığı kan miktarı (atım hacmi), hem de kalp debisi artırılmaktadır ki bu egzersize de çok önemli bir fizyolojik uyumdur.

Kalp debisi, kalpten bir dakikalık süre içerisinde perifere pompalanan kan miktarını ifade ettiğine göre, egzersizde artan metabolik ihtiyacın karşılanmasında kalp debisinin artışı önemlidir. Organizmada O_2 ve gerekli besin maddelerine duyulan ihtiyaç arttıkça egzersizde bu ihtiyacın karşılanması için atım hacmi, kalp atım hızı ve dolayısıyla kalp debisi artırılmakta ve bu artış doğrudan doğruya egzersizin şiddeti ile ilişkilendirilmektedir. Egzersizde kasın yaptığı iş nedeniyle O_2 tüketimi artış gösterir. O_2 tüketimi de kas kan damarlarını genişleterek, venöz dönüşü ve kalp debisini artırır. Genç bir erkekte 5.25 lt/dk olan istirahat kalp debisi, genç sedanterlerde egzersiz esnasında 32 lt/dk ya çıkarken, sporcularda (maraton) 35-40 lt'ye kadar yükselmektedir. Yapılan araştırmalarda (Akgün, 1986) kalp debisinin egzersizde 6-8 kat arttığı gözlemlenmiştir.



Şekil 3. Oksijen tüketimi ile kalp debisi, kalp atım hızı ve kalp atım hacmi arasındaki ilişkisi (Wilmore ve Costill, 1994).

1.6. Pineal Bezin Yapısı

Pineal bez insanlarda 120-150 mg ağırlığında olmakla birlikte anatomik olarak diğer memelilerinkine benzerlik göstermektedir. Pineal bezde, pinealositler ve nöroglia hücreleri bulunmaktadır. Dominant olarak melatonin (MEL) sentezinin yapıldığı yer pinealositlerdir. Melatonin, karanlıkta pineal bezden salgılanan, uyku, üreme, sirkadiyen ritim ve immünite gibi pek çok biyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynayan bir hormondur. Genel olarak birçok canlı türünde melatonin çeşitli fizyolojik olaylara adaptasyonda zamana uyumu düzenleyen bir hormon olarak düşünülmektedir (Çam ve Erdoğan, 2003)

Pineal bez memelilerde sekretuar, balıklarda ve amfibienlerde fotoreseptif, sürüngenlerde ve kuşlarda ise hem fotoreseptif hem de sekretuar fonksiyonları üstlenmiş bir organdır. Pineal bez küçük, tek bir beyin uzantısıdır. Pineal bez, posterior komissür ve dorsal habenular komissür arasında, üçüncü ventrikülün posterior duvarına yapışıktır. Boyutu ve pozisyonu türler içinde dahi farklılık gösterir. Pineal bezin vücut ağırlığına oranı, diğer türler ile karşılaştırıldığında insanda küçük bir orana sahiptir. Arteriyel beslenme, posterior choroidal arterler yoluyla olur. Venöz dolaşım ise internal serebral venler yoluyla sağlanır. Çoğunlukla süperior servikal ganglionda sempatik innervasyonu vardır. Pinealosit hem paranöron hem de amin prekürsörlerini alan ve dekarboksile eden (APUD) hücre serisine ait özellikler taşır. Pinealositler yoğun çekirdeklidirler; granüler ve agranüler veziküller içeren aktif sekretuar oluşumlara sahiptirler. Salgıladıkları esas hormon melatonin (5-metoksi-N-asetiltriptamin)'dir (Arendt, 1995).

1.6.1. Melatonin Sentezi, Salınması ve Metabolizması

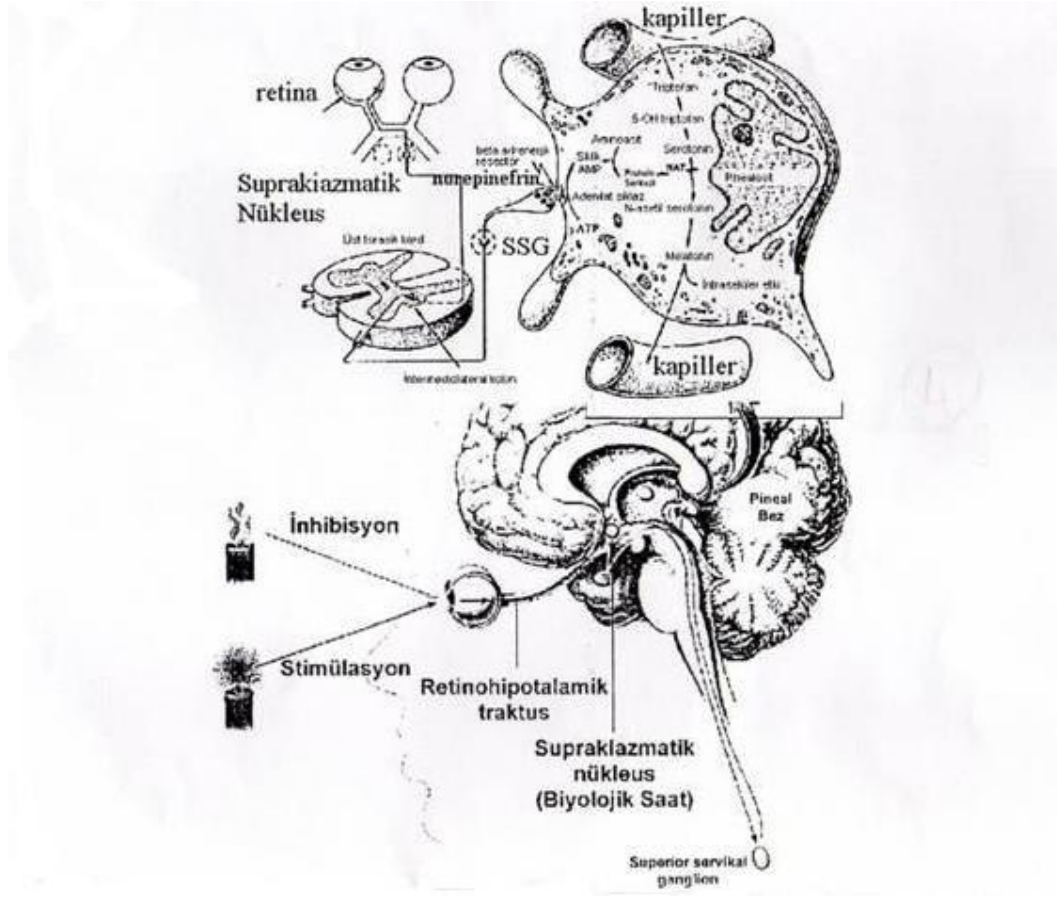
Melatonin bir indolamindir ve pinealositlerde sentezlenir. Dolaşımdan hücre içine alınan triptofan, triptofan 5-hidroksilaz enzimi tarafından 5-hidroksi-triptofana, bu ise aromatik amino asit dekarboksilaz (dopa dekarboksilaz) aracılığıyla 5-hidroksitriptamine (5-HT, serotonin) dönüştürülür. Serotonin, arilalkilamin N-asetiltransferaz (AANAT) ile N-asetilserotonine (NAS) ve son olarak N-

asetilserotonin hidroksiindol-O-metiltransferaz (HIOMT) enzimi tarafından melatonine (5-metoksi-N-asetilriptamin) dönüştürülür. Pineal bezde melatonin yapılması ve salıverilmesi karanlık ile uyarılır, ışık ile baskılanır. Karanlığın başlaması ile fotoreseptörler hipotalamustaki suprakiazmatik çekirdeği uyarır.

Suprakiazmatik çekirdek memelilerde biyolojik sirkadiyen saattir. Uyarılar buradan torasik spinal kordun intermediolateral kolonuna, buradan da superior servikal gangliona ulaşır, daha sonra postganglionik sinirlerle pineal beze iletilir. Bez içindeki postganglionik sinir uçlarından salınan norepinefrin ile pinealosit membranındaki α_1 ve β_1 adrenerjik reseptörleri uyarılarak hücre içi cAMP yapımı artırılır. Bu da melatonin yapım hızını düzenleyen AANAT aktivitesini arttırmış olur, sonuçta serotoninden melatonin sentezi ve salgılanması artar. Melatonin sentezinde önemli rol oynayan AANAT ve HIOMT enzim aktiviteleri gece daha yüksektir (Boutin ve ark., 2000). Gün ışığının bulunduğu saatlerde retina fotoreseptör hücreleri hiperpolarizedir ve retinahipotalamik-pineal sistem sessizdir, bu dönemde çok az melatonin salgılanır. İnsanlarda melatonin düzeyindeki artış karanlık çökmesinden hemen sonra başlar (20:00-23:00), gecenin ortasında (01:00 ile 05:00 arasında) doruk düzeyine ulaşır, daha sonra gecenin ikinci yarısında melatonin düzeyi giderek azalır. Serum melatonin düzeyi yaşa göre değişir. Yeni doğanda kan melatonin düzeyi düşüktür. Üçüncü aydan sonra melatonin düzeyi ritmik özelliğini kazanır. Melatonin anne sütüne geçer. Anne sütü ile beslenen bebeklerin diğer yollarla beslenen çocuklara göre sirkadiyen organizasyonları daha çabuk gelişir. En yüksek melatonin düzeyi yaşamın üç ile beşinci yılları arasında saptanır. Yaşlılıkta gece melatonin salınım amplitüdü azalır. Ancak bunun aksini iddia eden çalışmalar da mevcuttur (Fourtillan ve ark., 2001). Normal genç erişkinlerde gündüz ve gece ortalama doruk değerleri sırasıyla 10 ve 60 pg/ml'dir. Melatoninin sirkadiyen salınım profili her bireyde sabittir. Ancak bireyler arasında melatonin düzeyleri çok farklılık gösterebilir. Bu nedenle gece maksimal değerlere ulaşan melatonin düzeyleri 30 ile 200 pg/ml arasında değişebilir. Cinsiyetin melatonin salınımı üzerine etkisi yoktur (Paul ve ark., 1999). Melatonin yüksek lipofilik ve hidrofilik özelliğe sahiptir, vücutta depolanmadan kan ve vücut sıvılarına hızla karışır. Melatonin büyük ölçüde karaciğerde hidroksilasyonla (6-hidroksimelatonin) hızla metabolize olur ve sülfürik

ya da glukuronik asit ile konjuge olduktan sonra idrarla atılır. Melatonin idrardaki başlıca metaboliti 6-sülfatoksimelatoninidir ve idrardaki düzeyi serum melatonin düzeyi ile yakın ilişkilidir. Gece idrarındaki 6-sülfatoksimelatonin gece melatonin sentez miktarını yansıtır. Ayrıca melatonin böbreklerde de metabolize olur.

Melatonin sentezinde öncü madde olan NAS aynı zamanda bir melatonin metabolitidir. Oral verilen melatoninin biyoyararlanımı çok değişkendir. Düşük dozlarda (1-5 mg) melatonin alınmasından bir saat sonra melatonin düzeyi gece doruk değerinden 10-100 kat daha yüksek bulunurken ve bu değerlerin 4-8 saat sonra normal başlangıç değerine kadar düştüğü belirlenmiştir. Gündüz verilen çok düşük dozlar (0.1-0.3 mg) normal gece doruk değerlerine yakın serum düzeyini sağlamaktadır. Melatonin çok hızlı metabolize olur. Melatonin 80 mg oral alımından sonra emilme yarı ömrünün 0.4 saat, atılım yarı ömrünün ise 0.8 saatte olduğu bildirilmiştir. Pineal bez melatonin yapımından sorumlu tek organ değildir. Melatoninin diffuz nöroendokrin sistem içinde kabul edilen APUD hücrelerinde sentezlendiği gösterilmiştir. Bu hücreler retina, lakrimal bezler, beyin diğer bölgeleri ile bronş, karaciğer, böbrek, adrenal bezler, gastrointestinal sistem, timus, plasenta, over, testis ve endometriumda yer alır. Ayrıca mast hücresi, lökosit ve naturel killer hücrelerinde de melatonin sentezlenmektedir. İnsanda iki melatonin reseptörü klonlanmıştır: MT_1 (Mel_{1a}) ve MT_2 (Mel_{1b}) (Arendt, 1995; Fourtillan ve ark., 2001). Ancak üçüncü bir bağlayıcı bölgenin varlığı da kabul edilmektedir (MT_3) (ML_2). Bu reseptör ve bölgelerin farklı dağılımları bireysel fizyolojik fonksiyonları etkiler. Mel-1a reseptör bağlayıcı geni insan kromozomunda 4q35.1 lokalizasyonunda kodlanmıştır. Ekspresyonu Suprakiazmatik Nükleus (SKN) ve pars tuberaliste sınırlıdır. Melatoninin sirkadian ve reproduktif etkilerinin bu reseptör aracılığı ile gerçekleştiği düşünülmektedir. Mel-1b reseptör geni ise, insan kromozomunda 11q21-22 bölgesinde kodlanmıştır. Bu reseptörlerin beyin ve retinada eksprese olduğu ve her iki bölgede de dopaminerjik fonksiyonlar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Mel-1c geni ise insanda saptanmamıştır. İn vivo ve in vitro olarak 6- ve 2- bölgelerinden halojenlenmiş melatoninler iyi agonistlerdir. Melatoninin bu güne kadar saptanabilmiş spesifik bir antagonisti yoktur (Sugden ve Chong, 1991).

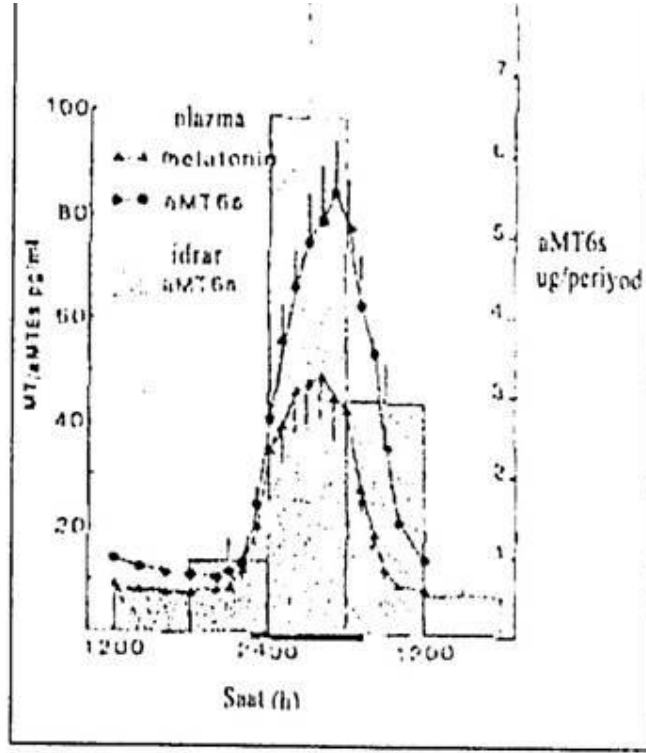


Şekil 4 : Pineal Bezde Melatonin Sentezi ve Kontrolü (Berzesinski, 1997)

1.6.2. İnsanda Melatonin Üretimi

İnsanlarda melatonin gece salgılanır. Postmortem çalışmalarda, melatonin düzeyinin gece ölen kişilerde daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır. Yetişkinlerde ortalama plazma melatonin seviyesi 60-70 pg/ml ve başlıca metaboliti olan 6-HMS'nin maksimum plazma konsantrasyonu 80-100 pg/ml arasındadır. Plazma melatonin konsantrasyonu gece saat 02:00 ile 04:00 arasında pik değerlere ulaşır. Erişkinde sekresyon genelde saat 21:00-22:00 arası başlar, saat 07:00-09:00 arası sona erer. 6-HMS'nin ortaya çıkış ve pik düzeye ulaşma zamanı bu sürelerden 1-2 saat, sabah düşüşü ise 3-4 saat geç olur. insanda 6-HMS'nin %70-80'i gece idrarında (24:00-08:00) atılır. İnsan melatonin ritminin en karakteristik özelliği normal bireylerde günlük ve haftalık olarak

tekrarlanabilir olmasıdır. Birey içerisinde değişmezliğe rağmen bireyler arasında ritmin amplitüdü açısından çok büyük bir değişkenlik vardır (Arendt, 1988).



Şekil 5: Genç Yetişkinlerde Plazma Melatonin (MT) ve 6- Sulfatoksimeletonin (aMT6s) Konsantrasyonu ile Birlikte 24 Saatlik Üriner aMT6s Atılımı.

1.6.3. Yaş'a Göre Melatonin Düzeyi

Doğumdan kısa süre sonra vücut sıvılarında çok az melatonin ya da 6-HMS ölçülebilmektedir. Melatonin ritmi hayatın 6-8. haftasında ortaya çıkmaktadır (Gupta ve ark., 1983). Melatoninin plazma konsantrasyonu ilerleyen yaşla hızlı artar ve ortalama 3-5 yaşları civarında pike ulaşır (Waldhauser ve ark., 1984). Artış gece daha yüksek olur ve pubertiden önce belirgin bir düşüş olur. 35-40 yaşlarına kadar bu değerler rölatif olarak değişmeden kalır ve ileri yaşlarda amplitüdde nihai bir düşüş olur (Iguchi ve ark., 1982). Erişkinde cinsiyet, boy ya da vücut ağırlığına göre sekresyonda tutarlı bir değişiklik

saptanmamıştır. Bir çalışmada (Waldhauser ve ark., 1988), insan ömrü süresince serum melatonin düzeylerinde görülen potansiyel değişiklikler yaşları 3 gün ile 90 yaş arasında değişen 367 denekte incelenmiştir. Nokturnal serum melatonin konsantrasyonları ortalamasının ömrün ilk 6 ayında düşük olduğu, 1-3 yaşında zirve noktasına ulaştığı ve daha sonra hızlı bir düşüş olduğu, 15-20 yaşlarından sonra çok düşük seviyelerde seyrettiği gözlenmiştir. Çocuklarda ve ergenlerde (1-20 yaş) görülen nokturnal melatonin düşüşünün vücut ağırlığıyla ve vücut yüzey alanı ile korelasyon içinde olduğu fakat daha ileri yaşlarda bu korelasyonun devam etmediği saptanmıştır. Çocuk ve ergenlerin serum melatonin düzeyleri ile vücut ağırlıkları arasındaki bu negatif korelasyon, bu periyotta serum melatonin seviyesinde gözlenen düşüşün vücut ebatlarının artmasından kaynaklandığını düşündürmüştür; ileri yaşlardaki düşüşün ise diğer faktörlere bağlı olduğu düşünülmüştür.

1.6.4. Melatonin Sentezinde Aydınlık-Karanlık Kontrolü ve Fotoperiyodizm

Mevsimsel fonksiyonların günün uzunluğu ile ilişkilendirilmesine fotoperiyodizm denir. Fotoperiyodik memelilerde fotoperiyodik değişimin algılanması için sağlam bir epifiz bezine ihtiyaç olduğu artık iyi bilinmektedir. Melatonin tüm türlerde gece sentezlenir ve salgılanır. Sirkadian bir ritme uyar. Memelilerde bu ritmi SKN belirler. SKN lezyonlarında, melatoninin salgısının sirkadian ritmi kaybolur. Sirkadian ritim temelde aydınlık-karanlık siklusunu izler (Cassone, 1990).

Bir çok türde melatonin sekresyonu gecenin uzunluğu ile ilişkilidir. Gece ne kadar uzarsa melatonin salgılanması o kadar uzun sürer (Arendt, 1985). Işık, karanlık fazın başında ve/veya sonunda sekresyonu baskılar ve ritmi düzenler. Melatoninin salgılanması mevsimlik farklılık da gösterir. Yazın daha geç salınırken, kışın salınım daha erken başlar. Uzun süreli melatonin sekresyonu kısa günlerde, kısa süreli melatonin sekresyonu uzun günlerde görülür. Gün uzunluğu ve sinyalin yorumu söz konusu olan canlı türünün fizyolojisine bağlıdır. Hayvanlarda kısa gün melatonin sinyalinden önce bir uzun günler sürecinin olması üreme siklusunu geliştirir. Kısa süreli ama yeterli miktarda ışık maruziyeti melatonin salgısını

baskılar, insanlarda geceleri melatonin salgısını baskılayacak doz 2500 lux.'tür ve en etkilisi yeşil ışıktır (Lewy ve ark., 1980).

1.7. Melatoninin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

İnsanın fizyolojik ve biyokimyasal fonksiyonlarının gösterdiği davranışlar 24 saatlik zaman dilimi boyunca düzenli bir şekilde tekrarlamaktadır. Gün boyunca karşılaşılan aydınlık karanlık döngüsü, insanda sirkadiyen ritmin kontrolündeki başlıca çevresel etkindir. Hipotalamustaki suprakiazmik çekirdek adeta bir sirkadiyen saat görevi yapar. Suprakiazmik çekirdekdeki melatonin reseptörlerinin varlığı melatoninin sirkadiyen ritmin kontrolündeki önemini göstermektedir (Berzesinski, 1997; Fourtillan ve ark., 2001). Kalp günün farklı saatlerine farklı fizyolojik ya da çevresel koşullara göre performansını değiştirerek uyum gösterir. Bu uyumda gerek periferik gerek santral kaynaklı birçok nöronal ve hormonal faktörün rolü vardır. Kardiyovasküler sistemin sirkadiyen ritim gösteren en önemli parametreleri: kalp hızı, kan basıncı ve vasküler tonustaki değişimlerdir. Gece kalp hızı, kan basıncı ve vasküler tonus azalır. Kardiyovasküler aktivitedeki bu azalmanın kısmen otonomik aktivite ile ilişkili düşünülmektedir (Burgess ve ark., 1997). Kardiyovasküler sistemde sirkadiyen ritme bağlı olarak belli dönemlerde kardiyak ve serebral olaylarda artış meydana gelir (Huikuri ve ark., 1992). Sabit ışık uygulanan pinealektomize sıçanların kalp hızı sirkadiyen ritmi, pinealektomize kontrol grubuna göre daha bozuk bulunmuştur (Warren ve Cassone, 1995). Yine insanlarda gece ışık uygulaması ile kalp hızının sirkadiyen ritminin bozulduğu gösterilmiştir. Bu bulgular melatoninin kalp hızı sirkadiyen değişiminde rolü olabileceğini göstermektedir. Melatoninin sabit ışık varlığında kalp hızı ile kısmen senkronizasyon gösterdiği bilinmektedir (Abete ve ark., 1997). Sıçanlarda sirkadiyen ritim sabit ışık ile baskılandığında, dışarıdan verilen melatonin kan basıncının kaybolan sirkadiyen ritminde değişiklik yapmazken, kalp hızında kısmen sirkadiyen ritme benzer etki göstermiştir. İnsanda kalp hızı değişkenliği ile melatonin alımı arasındaki ilişkiyi incelemek üzere yapılan bir çalışmada (Nishiyama ve ark., 2001), oral melatonin alımından sonra yatar pozisyonda kardiyak vagal tonus artışına bağlı olarak kalp hızı ve kan basıncının azaldığı, plazma noradrenalin ve dopamin düzeylerinin ise düştüğü

gösterilmiştir. Melatoninin bu etkisinin, sempatik tonusu baskılamasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Ancak bu etki kişi ayağa kalktığı zaman ortadan kalkmıştır. Sağlıklı bireylere gece yatarken verilen melatoninin gece kan basıncını ve kalp hızını azalttığı belirlenmiştir. Hipertansiflerde yalnız başına melatonin verilmesi kan basıncının düşmesini ve bozulmuş kalp hızı ve kan basıncı sirkadiyen ritminin düzelmesini sağlamıştır. Kan basıncını düşürücü bu etkinin sempatik sistem inhibisyonuna ve postsinaptik α_1 adrenerjik reseptör blokajına bağlı olduğu düşünülmektedir (Laflamme ve ark., 1998). Buna karşın düşük dozda verilen melatonin (10-11 ile 10-7 M dozda) noradrenalinin vazokonstriktör yanıtını arttırmaktadır (Vandeputte ve ark., 2001). Hipertansif tedaviye gece melatonin eklenmesi kan basıncının daha fazla düşmesini sağlamıştır (Zaslavskaja ve ark., 2000). Kan basıncının sirkadiyen ritim üzerine olan etkisinde birlikte kullanıldığı antihipertansifin önemli rolü vardır. Aksine yapılan başka bir çalışmada ise (Nickelsen ve ark., 1991), melatonin tam tersi etki göstererek kan basıncını ve kalp hızını arttırdığı vurgulanmıştır. Bu nedenle hipertansif hastaların kontrolsüz melatonin kullanımını engellenmelidir. Çünkü, insanlarda melatonin alımından sonra kan basıncında, vasküler tonusta ve norepinefrin düzeyinde azalma görülmüştür (Arangino ve ark., 1999).

1.7.1. Melatoninin Kalp Yapısı Üzerine Etkisi

Melatonin reseptörlerinin (MT1, MT2, MT3) G proteinine bağlı yapılar olduğu düşünülmektedir (Boutin ve ark., 2000; Paul ve ark., 1999). Kalp kası hücrelerindeki melatonin reseptörlerinin biyolojik önemi henüz tam olarak açıklanmış değildir. Ancak sıçanlarda yapılan bir çalışmada (Chen ve ark., 1994), melatoninin kalbin hücre membranında voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının aktivitesini etkilediği saptanmıştır. Kalsiyum iyonu normal kardiyak fizyolojide önemli bir role sahiptir. Kalpte voltaja duyarlı kalsiyum kanalları T ve L tipi olmak üzere iki çeşittir. T tipi kanallar, L tipine göre daha az voltajda açılır ve hızla kapanırlar. Bu nedenle etkisinin sinüs düğümü depolarizasyonunun daha erken fazında olduğu düşünülmektedir. T tipi kanallar Nifedipin ile bloke edilemezler ve özellikle atriyal hücrelerde bulunurlar. L tipi kanallar ise daha yüksek voltajla açılan ve yavaş kapanan kanallardır. Fazla miktarda kalsiyum iyon akımı sağlarlar ve

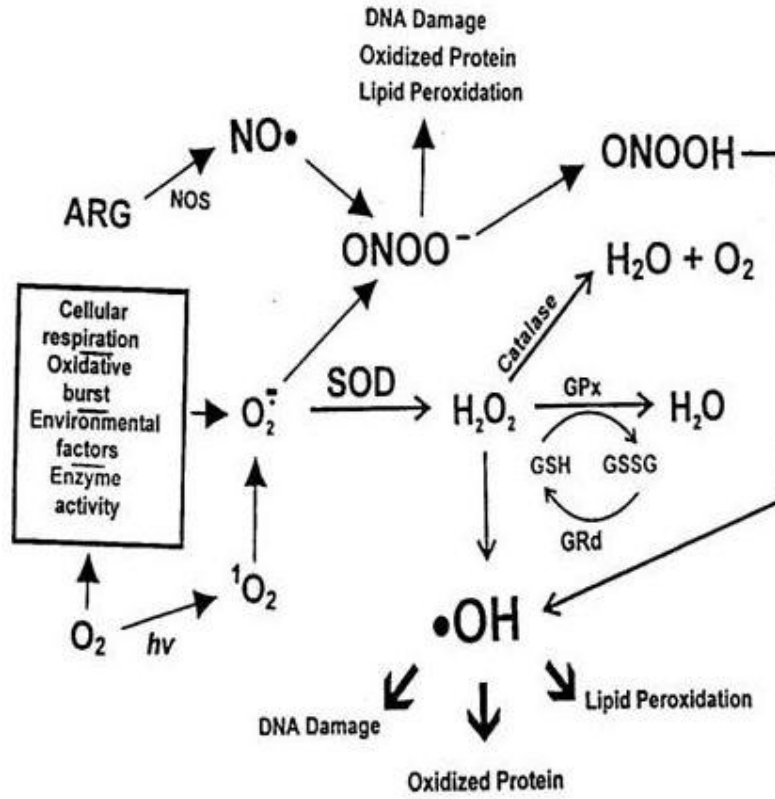
Nifedipin ile bloke olabilirler. β -reseptör uyarısı T tipi kanalları etkilemezken, L tipi kanallara büyük oranda etki eder. Melatonin L-tipi kanalları etkileyerek miyosit kontraktilesini ve kalp debisini arttırır (Mei ve ark., 2001). Maymunlarda melatonin verilmesini takiben kardiyak debi ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda artış saptanmıştır. Azalmış kalp hızı ile birlikte artmış kardiyak debi nedeniyle melatoninin pozitif inotropik etkisi olduğu düşünülmektedir. Ancak Abete ve ark. (1997) yaptıkları bir çalışmada, izole sıçan kapiller kasında melatoninin direkt inotropik etkisi olmadığını, anti-adrenerjik etki ile kontraktilitede azalmaya yol açtığını göstermişlerdir. Ayrıca melatonin, vasküler tonus üzerine etkisi ile de venöz dönüş, kardiyak kontraktile ve kardiyak debide dolaylı değişiklikler oluşturabilmektedir.

1.7.2. Melatoninin Kalpteki Koruyucu Mekanizmaları

Reaktanların kalp kasında oluşturdukları oksidatif hasara bağlı olarak gelişen iskemi/reperfüzyon (I/R) sonucu, miyokardiyumda kontraksiyon bozuklukları olduğu iyi bilinmektedir. Bununla birlikte, yapısında oksijen bulunduran toksik reaktanlar da kardiyopatofizyolojide önemli bir role sahiptirler (Lefer ve Granger, 2000). Melatonin, yapısında oksijen bulunduran serbest radikalleri ve bunların ilgili reaktanlarını direk bir şekilde detoksifiye etme özelliğine sahiptir (Allegra ve ark., 2003). Melatonin, hidroksi radikalının etkili bir kırıcısıdır (Reiter, 2000). Ayrıca melatoninin metabolitlerinden olan; siklus 3- hydroxymelatonin ve N- asetil 5 methoxykynuramin yapısında oksijen bulunan reaktanlar ile reaksiyona giren etkili birer serbest radikal kırıcılarıdır (Tan ve ark., 1993). Serbest radikal reaksiyonlarının aşırı artışı melatonin konsantrasyonunu büyük oranda artırarak kalpte oluşan iskemi/reperfüzyon hasarına karşı güçlü bir antioksidan etki oluşturur. Ayrıca melatoninin önemli bir hepatik metaboliti olan 6- hidroksi melatonin de etkili bir serbest radikal kırıcısıdır. Bu yüzden melatoninin metabolik olarak 6- hidroksil melatonine dönüştükten sonra radikallerin detoksifikasyonunda önemli rol oynadığı ifade edilmiştir.

I/R hasarı esnasında meydana gelen kardiyomiyosit zedelenmelere, yapısında oksijen ve nitrojen bulunan reaktanların en önemlileri olan nitrit ve peroksinitrik

asitin neden olduğu sanılmaktadır. Ancak melatoninin bu normdaki radikalleri nötralize edebilme özelliğine sahip olduğu ifade edilmiştir. Melatonin, nitrik oksit superoksite bağlandığı zaman oluşan nitriti, nitrik oksit kırıcılığını direk olarak azaltarak ya da nitrik oksit sentetaz enziminin aktivitesini baskılamak suretiyle inhibe ettiği bilinmektedir (Blanchard ve ark., 2002). Nitrik oksitin genellikle I/R' da ki moleküler hasarın oluşumuna katkıda bulunduğu düşünölmekle birlikte; bu aşamada oluşan nitrik oksit sentetazın inhibisyonunun da zararlı etkilerle sonuçlanabileceği kabul edilmektedir. Melatonin ve onun metabolitlerinin, serbest radikal olarak fonksiyon gösteren peroksiti direk detoksifiye edilebilme yeteneklerinin, hipoxia/reokijenasyon esnasında oluşan hasara karşı koruyucu etkilerinden kaynaklanabileceği ileri sürölmüştür. Melatonin, hem spesifik olmayan kardiyak I/R hasarı esnasında, hem de yüksek oksidatif stres durumlarında yapısında oksijen bulunan reaktanları daha az toksik ve zararsız hale getirir. Örneğin; melatonin, süperoksiti hidrojen perokside dönüştüren önemli bir enzim olan süperoksit dismutazı aktive ederek gen ekspirasyonunu uyarır (Şekil.6) (Antolin ve ark., 1996). Daha sonraları ise peroksitin metabolizasyonunda rol alan ve toksik hidroksil radikalının şekillenmesini azaltan katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimlerinin de diğeri gibi melatonin tarafından uyarıldığı gözlenmiştir. Yüksek derecede oksidatif strese maruz kalan kalpte melatoninin koruyucu etkisinin onun indirek antioksidatif etkisinden kaynaklanabileceği ileri sürölmüştür. Urata ve ark.(1999) tarafından bildirilen bir raporda, melatoninin önemli bir intrasellular antioksidan olan glutatyon düzeyini; gamma glutamylcystein sentetazı aktive ederek arttırdığı vurgulanmıştır.



Şekil 6. ischemia veya reperfusion sırasında bol miktarda oluşan oksijen ve nitrojen bazlı reaktanların hücre organellerine ve moleküllerine şiddetli zarar vermesi: organeller; **SOD**; Superoxide dismutase, **GPx**; glutathione peroxidase, **GRd**; glutathione reductase, **NOS**; nitric oxide synthase (Antolin ve ark., 1996).

Son yıllarda yapılan bir araştırmada (Acuna ve ark., 2001), melatoninin yapısında oksijen ve nitrojen bulunan reaktanları indirekt olarak detoksifiye etmek suretiyle miyokontriyal düzeyde fonksiyon gösterdiği ifade edilmiştir. Melatonin, kompleks I ve kompleks IV elektron aktiviteilerini uyaran ATP' yi artırmak suretiyle miyokontriyal DNA'nın oksidatif hasarını azaltır. Melatoninin miyokontriyal fonksiyonlarıyla ilgili araştırmalar sayesinde hem gelecek bir kaç yıla ışık tutulmuş olacak hem de melatoninin özellikle kalpteki I/R hasarı esnasında koruyucu etkisinin nasıl olduğunu açıklayan bilgiler toplanmış olacaktır (Granger, 1997). I/R hasarının önemli komponentlerinden biri, hasarlı dokuya aktive olmuş lökositlerin birikimini sağlamaktır. Bu hücre komponentlerinin hedeflerinden biri; lökotriyen B₄ ve

trombosit aktivator faktör gibi inflamatuvar medyatörleri toplayarak oksidanlara duyarlı transkripsiyon faktörlerin özellikle nükleer faktör kapa B'nin (NFKB) aktivasyonuna neden olmaktadır. Bu ajanların serbest radikal ürünleri ile kombine olduklarında, endotel hücreleri tarafından ya da selektin ve melatonin adhesiyon molekülleri (ICAM) gibi adhezyon moleküllerinin mobilizasyonuna neden olan mast hücreleri tarafından inflamatuvar mediyatörlere indüklendiği bilinmektedir.

Sonuç olarak; endotelyuma yapışan lökositler kardiyak hasarın oluşumunda önemli role sahiptirler. Melatoninin I/R esnasında oluşan kardiyak hasarı önlemesinde, NFKB'nin nükleusa traslokasyonunu baskılayan ICAM gibi adhezyon moleküllerinin salgılanmalarının azaltılmasının büyük rolü olduğu söylenebilir (Lezovalch ve ark., 1998). Melatoninin hipoksi, özellikle de “reperfüzyon esnasında kalp ve diğer dokularda oluşan oksidatif hasarı azaltma yeteneğindeki” mekanizmalarının detaylarının anlaşılabilmesi için çalışmaların bu düzeyde devam etmesi gerekmektedir.

Açıkça melatoninin I/R esnasında kardiyak hasarı azaltabilen bir çok fonksiyona sahip olduğu bilinmekle birlikte; bu esnada kalp üzerindeki koruyucu fonksiyonlarının dominant etkileri hakkında açıklanamayan bir takım etkilerinin de bulunduğu ifade edilmiştir. Melatoninin tanımlanan fonksiyonlarının dışında: Duncker ve Verdouw (2001) yaptıkları bir araştırmada, melatoninin kardiyak fonksiyonlara kısmen; vasküler fizyolojiye ise genel olarak faydası olduğunu vurgulamışlardır.

1.7.3. Melatonin ve Koroner Arter Hastalığı

Kardiyovasküler olaylar bir sirkadyan ritim izlemektedir. Miyokard infarktüsü, ani kardiyak ölüm, geçici miyokard iskemisi gibi olayların sabahın erken saatlerinde daha fazla olduğu bilinmektedir. Sabah saatlerinde kan basıncı, kalp hızı, kan vizkositesi, trombosit kümeleşmesi, plazma kortizolü ve sempatik aktivitede artış sözkonusudur. Bu faktörler kardiyovasküler olayların gelişimine katkıda bulunmaktadır (Muller, 1999). Henüz etki mekanizması tam olarak bilinmese de melatoninin trombosit kümeleşmesi ve trombosit sekresyon fonksiyonlarını inhibe ettiği, trombopoezde etkili olduğu ileri sürülmektedir. Brugger ve ark. (1995),

koroner arter hastalarının gece saat 02:00'de melatonin düzeylerini kontrol grubuna göre daha düşük bulmuştur. Sakotnik ve ark.(1999) ise, koroner arter hastalarının gece idrarlarında melatonin metaboliti 6- sülfatoksimeletonin düzeyinin daha az olduğunu saptamışlardır. Kararsız anginası olan hastaların kontrole ve kararlı anginası olanlara göre daha az 6- sülfatoksimeletonin atılımı olduğu bildirilmiştir (Girotti ve ark., 2000). Koroner arter hastalarında yapılan bir çalışmada (Brugger ve ark., 1995), gece melatonin salınım profili incelenmiş ve koroner arter hastalarında gece melatonin salınım profilinin bozulmadığı ancak seviyesinin çok düşük olduğu saptanmıştır (Altun ve ark., 2001). Yine yapılan bir çalışmada (Açıkada ve Ergen, 1990), kardiyak sendrom X'li hastaların gece melatonin düzeylerinin düşük olduğu ve melatonin salınım profilinin de bozulduğu görülmüştür. Bunun kardiyak sendrom X'li hastalarda artmış kronik sempatik aktivite ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Belki de Maurizi'nin (1998) fetal orjin hipotezinde ileri sürdüğü gibi, pineal hipoplazi ve melatonin azlığı ani kardiyak ölümlerin önemli bir nedeni olabilir (Tablo 2).

Tablo 2 : Melatonin'in Bazı Biyolojik Oluşumlar Üzerine Etkilerini Açıklayan Mekanizmalar (Burgess ve ark., 1997)

Biyolojik Oluşum	Mel'in Etkisi	Etki Mekanizması	Kaynak
Uyku	Hipnotik etki ve uykuya eğilimin artması (Uykuya dalış hızı ile uyku süre ve kalitesinin artması)	- Hipotermik etki (farmakolojik dozlarda) - Limbik sistem üzerinde reseptör aracılı etki	Plasebo kontrollü klinik araştırmalar
Sirkadien ritim	- Sirkadien ritimlerin kontrolü - Aydınlık-karanlık siklusunun düzenlenmesi	- Gözlerden ve suprakiazmatik nükleustan gelen nöral uyarılara cevap olarak MEL salınımı - Nöral ve periferel dokularda reseptör aracılı etkiler - Termoregülasyon	Işık ve aydınlık-karanlık siklusunun MEL salınımına etkisini araştıran çalışmalar
Duygudurum	- Mevsimsel affektif bozukluk ve depresyon gibi siklik duygudurum hastalıkları üzerine düzenleyici etki	-Bilinmiyor (Fakat,tedavide kullanılan tüm antidepresanlar MEL üretimini arttırmaktadır)	MEL salınımı ile ilgili karşılaştırmalı klinik araştırmalar ve duygudurum bozukluklarında fototerapi çalışmaları
İmmünite	- Artmış immün yanıt	- T-helper lenfositler tarafından interleokin yapımının artması - Granülosit ve makrofağlarda,artmış koloni uyarıcı faktörün üretimi ile kemik iliği hücrelerinin apoptozisten korunması	İnsanlarda birkaç kontrolsüz araştırma
Kanser	- Antiproliferatif etkiler	- Direkt antiproliferatif etki (antimitotik aktivite) - İmmünomodülatör etki (immün yanıtın artmasıyla tümör büyümesinin bas-kılanması) - Antioksidan etki	Hayvanlar ve insanlarda neoplastik hücrelerle ve hücre soylarıyla <i>in vivo</i> ve <i>in vitro</i> çalışmalar; birkaç kontrolsüz araştırma
Seksüel olgunlaşma ve üreme	- Antigonadal, anovülatuar etkiler	- Hipotalamik-hipofizer gonadal eksenin baskılanması (serumda düşük LH ve yüksek prolaktin seviyeleri) - Seks steroidlerinin üretimi üzerine düzenleyici etki	MEL salınımı ile ilgili karşılaştırmalı klinik çalışmalar
Yaşlanma	- Hücre hasarının önlenmesi ve diğer koruyucu etkiler	- Antioksidan etki	Hayvanlarda <i>in vivo</i> ve <i>in vitro</i> araştırmalar

1.7.4. Melatonin ve Egzersiz

Melatoninin; sirkadiyen ritimler, uyku, ruhsal durum, üreme, tümör gelişimi ve yaşlanma gibi birçok olayın biyolojik regülasyonunda rolü olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (Berzesinski, 1997; Nishiyama ve ark., 2001). Aynı zamanda kardiyovasküler sistemle ilgili olarak melatoninin arteriyal tonusu regüle ettiği (Reiter, 1992), bunun yanı sıra yaşlanma ile kalp hastalıkları insidansının artması ve melatonin düzeyinin azalması (Brugger ve ark., 1995), ani kardiyak ölüm insidansının sabah saatlerinde yükselmesi ve bu saatlerde melatonin seviyesinin anlamlı bir şekilde düşük olması (Muller, 1987), koroner kalp hastalığı olanlarda, normal bireylere göre melatonin seviyesinin düşük bulunması (Brugger ve ark., 1995) gibi bulgular, kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde melatoninin rol alabileceğini düşündürmektedir.

Biyolojik ritmin düzenlenmesinde görevli başlıca hormon olan melatonin'in etkili bir antioksidan olduğu ve patolojik durumlarda antioksidan savunma sisteminde koruyucu etkiler gösterdiği ileri sürülmüştür. Melatoninin antioksidan gücü ile ilgili bir çok araştırma yapılmıştır. 7 bayan sporcuda 60 dak.'lık yarışmaya dayalı egzersizin plazma melatonin sekresyonu üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada (Carr, 1981), 13.00 ile 18.00 saatleri arasında yapılan egzersizde plazma melatonin seviyelerinin belirgin olarak %100-200 oranında arttığı, ancak bu artışın egzersizden 30 dak. sonra normal seviyelere döndüğü ifade edilmiştir. Theron ve ark.(1984) tarafından yapılan çalışmanın sonuçları Carr'ın sonuçları ile uyumluluk göstermektedir. Mentelone ve ark. (1992) 20 dak.'lık bir egzersizden önce ve sonra plazma melatonin seviyelerini ölçmüş, egzersizden 3 saat sonra melatonin düzeylerinin kontrollerden önemli derecede düşük olduğunu gözlemlemişlerdir. Mentelone ve ark. (1990)'nın yaptıkları bir başka çalışmada ise, gece yapılan egzersizin melatonin seviyesini etkilemediğini; ancak parlak ışığın gece melatonin düzeyini azalttığını ifade etmişlerdir. Yaga ve ark., (1993) ise, melatonin seviyesinde azalmaya neden olan egzersizden sorumlu mekanizmaları araştırmışlar ve sonuçta: melatonin seviyesinin egzersizden sonra azalmasının nedenini pineal bezle ilişkilendirmekle birlikte melatonin üretimi için gerekli olan N-asetiltrensferaz enziminin sentezinde herhangi bir sınırlama veya değişiklik gözlemediklerini

bildirmişlerdir. Appenzeller ve Wood, (1992) egzersizden sonra ve yaşa bağlı olarak melatonin seviyesinde önemli artışlar bulmuşlardır. Egzersizin sirkadiyen ritim üzerine etkisinin olup olmadığını araştırmak amacıyla Buxton ve ark. (1997) tarafından planlanan bir çalışmada ise, minimum O₂ tüketiminin 3 saatte %40-60 dolaylarında olduğu hafif egzersizlerde melatonin düzeyinin değişmediği; ancak maximum O₂ tüketiminin 1 saatte %75 olduğu ağır egzersizlerde ise melatonin düzeylerinde önemli artışlar olduğunu bildirmişlerdir.

Farklı deneysel sonuçlara rağmen, egzersizle melatonin düzeyi arasında, ışığa maruz kalma süresi ve egzersizin gün içerisinde yapıldığı zamana bağlı olarak farklılıklar olabileceği ifade edilmiştir (Atkinson, 2003).

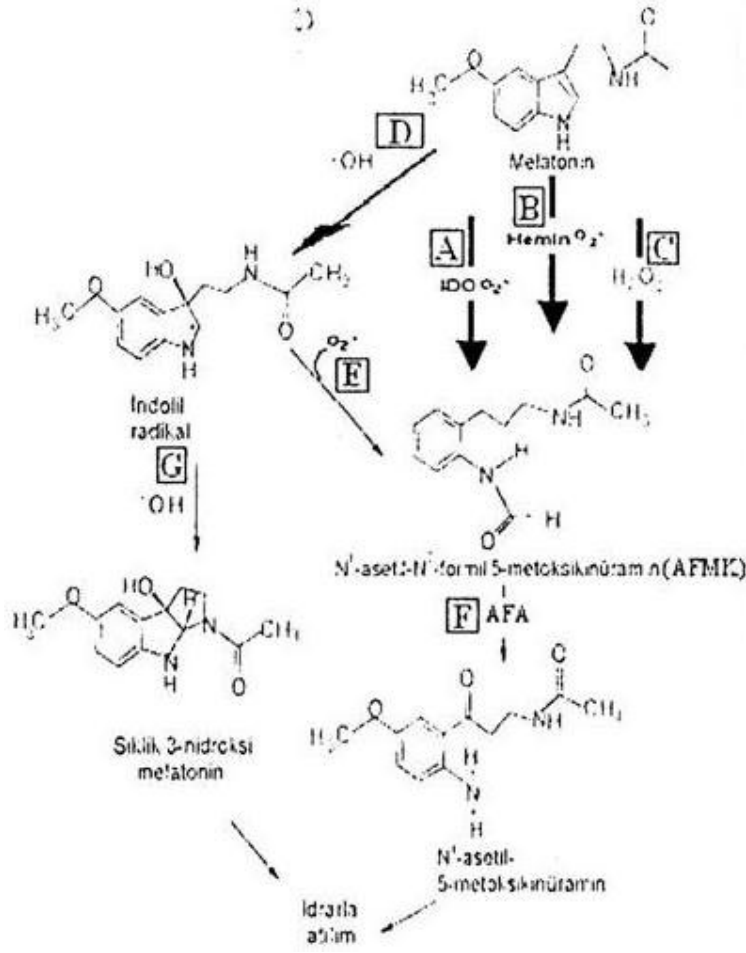
1.8. Melatoninin Antioksidan Etkisi

Melatoninin bir antioksidan olduğu literatür de ilk kez 1991 yılında Lanas ve ark. (Lanas Ve ark., 1991) tarafından öne sürülmüş ve daha sonra bu hipotez yapılan in vitro (Pahkla ve ark., 1998) ve in vivo (Yamamoto ve Tang, 1996) çalışmalarla desteklenmiştir. Bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, MEL'in antioksidan özelliği üç ana başlık altında toplanabilir:

1. Direkt antioksidan etkisi: MEL'in HO[•], H₂O₂, O₂, HOCl, NO[•], ONOO[•] gibi oksidatif strese yol açabilen serbest radikalleri detoksifiye ettiği ve böylece onların biyomoleküller üzerindeki zararlı etkilerini önleyebildiği bildirilmektedir (Reiter, 2000). MEL'in antioksidan özelliği, yapısında bulunan pirol halkasından kaynaklanmaktadır. Fizyolojik şartlarda pek çok indol MEL'e benzer şekilde yıkılsa da O₂ varlığında MEL'in pirol halkasının indolamin 2,3- dioksijenaz (IDO) ile enzimatik yada hemin ile nonenzimatik olarak yıkımı, yüksek reaktiviteye sahip, N1-asetil-N2-formil-5-motoksikinüramin (AFMK) oluşumuyla sonuçlanmaktadır. MEL'in H₂O₂ varlığında da AFMK oluşturduğu ve bu metabolitin radikal tutucu aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Şekil 7 A,B,C).

AFMK oluşumuna yol açan diğer bir mekanizma ise, yüksek bir affinite ile OH[•] radikalini bağlayabilen MEL'in, indolil katyon radikalini oluşturması (Şekil 7, D) ve bu radikalinde, O₂^{•-} i yakalayarak AFMK'e dönüşmesidir (Şekil 7, E). AFMK, daha sonra arilamin formamidaz (AFA)'ın katalizlediği reaksiyonla N'-asetil-5-

metoksikinüramin (AMK)'e çevrilmektedir (Hadeland ve ark., 1993) (Şekil 7, F). Diğer taraftan indolil radikali HO \cdot varlığında siklik 3-hidroksimelatonin oluşturmakta ve bu metabolitin idrar düzeyleri, radikal üretiminin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (Şekil 7,G). Çeşitli antioksidanların gücünü belirlemek amacıyla yapılan karşılaştırmalı çalışmalar (Hadeland ve ark., 1993), MEL'in en güçlü antioksidanlardan biri olduğunu göstermektedir. Askorbat, alfa-tokoferol ve glutatyon (GSH) gibi zincir reaksiyonlarını kırabilen diğer antioksidanlardan farklı olarak, MEL yayılmakta olan lipid peroksidasyonunu peroksil radikalini yakalayıp sonlandırmaktadır. MEL'in bu antioksidanlardan daha güçlü olduğu, GSH'dan 5 kat ve mannitolden 14 kat daha güçlü bir şekilde OH \cdot radikalini yakaladığı in vitro çalışmalarla gösterilmiştir (Tan ve ark., 1993). 5-OH-triptofan, 5-OH-triptamin ve serotonin ile kıyaslandığında, MEL'in, NO \cdot oluşumunu azaltan en güçlü indol olduğu saptanmıştır. İn vitro şartlarda MEL'in doza bağımlı bir şekilde, ONOO \cdot 'in yol açtığı oksidasyonu önlediği ve ayrıca kendisi nitrasyona uğrayarak ONOO \cdot 'i detoksifiye ettiği; in vivo enflamasyon modelinde de nitrotirozin oluşumunu baskıladığı gösterilmiştir (Şekil 7) (Hadeland ve ark., 1993).



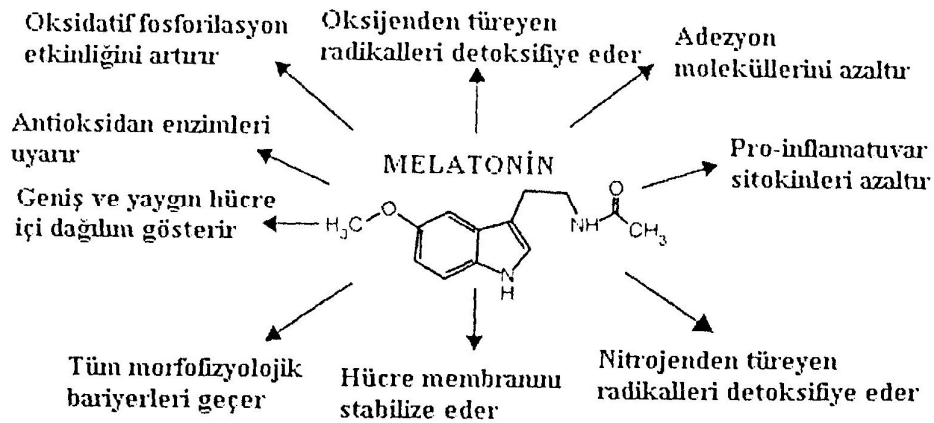
Şekil 7: Melatoninin Serbest Radikallerle Etkileşimi

1.8.1. Antioksidan Enzim Aracılı Etkisi

Farmakolojik ve muhtemelen fizyolojik düzeylerdeki MEL'in, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), Redükte glutatyon (GSSG-Rd), glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) ve g-glutamilsistein sentetaz gibi bazı antioksidan enzimlerin gen ekspresyonlarını ya da aktivitelerini artırdığı ve bu yolla oksidatif stresi baskıladığı bildirilmektedir (Devries ve Adams, 1972). Ratlara, akut/kronik uygulanan MEL'in beyin dokusu Mn-SOD ve CuZn-SOD sentezini artırdığı ve bu yolla oksidatif hasara karşı beyin dokusunu koruduğu; ayrıca anne rata

verilen MEL'in plasentadan geçebildiği ve fetus beyinde SOD aktivitesini artırdığı gösterilmiştir (Thomas ve ark., 1998).

Gündüze göre, gece öldürülen ratlarda beyin GSH-Px aktivitesinin daha yüksek bulunması, MEL'in fizyolojik antioksidan etkisine bağlanmaktadır. Ratlarda karaciğer, böbrek ve beyin dokusu GSH-Px aktivitesinin, MEL uygulandıktan 3 saat sonra arttığı gözlenmiştir (Pahkla ve ark., 1998). Nöral GSH-Px aktivitesinin, MEL'e benzer şekilde, gündüz düşük; gece yüksek olduğu bulunmuştur (Reiter, 1996). Pinealektomi yapılan ratların karaciğer, akciğer ve beyin GSH-Px aktivitelerinde anlamlı düşüşler saptanmıştır (Reiter, 1993). GSH havuzunu koruyan GSSG-Rd aktivesinin sürekli karanlığa maruz bırakılan kuşların beyinde daha yüksek olduğu ve ekzojen MEL ile de deney hayvanlarında aktivitenin yükseldiği bildirilmiştir (Pablos ve ark., 1998). MEL uygulanan ratların, karaciğer GSSG-Rd aktivitesinin yaklaşık 2 kat arttığı belirlenmiştir (Iguchi ve ark., 1982). MEL tarafından g-glutamilsistein sentetazın uyarılmasıyla, insan endotel hücrelerinde total GSH içeriğinin yükseldiği öne sürülmektedir (Muller, 1999) (Şekil 8).



Şekil 8: Melatoninin Antioksidan Özellikleri (Reiter, 2003)

1.8.2. Prooksidan Enzim Aracılı Etki

MEL'in bazı prooksidan enzimleri inhibe ederek, serbest radikal oluşumunu azalttığı ve bu yolla da antioksidan sistemi desteklediği öne sürülmektedir (Nickelsen ve ark., 1991). İn vitro ve in vivo şartlarda, NO[•] ve daha ileri aşamada ONOO oluşumuna neden olan nitrik oksit sentataz (NOS) aktivitesinin, fizyolojik MEL konsantrasyonlarında inhibe edildiği bildirilmektedir (Bettahi ve ark., 1998). Beyin iskemi/reperfüzyon modelinde de, NOS inhibisyonuna yol açan MEL'in düzeltici etkilerinin olabileceği öne sürülmektedir (Guerrero ve ark., 1997). MEL'in bu antioksidan etkilerini destekleyecek şekilde; oksidatif doku hasarına yol açan kainik asit, L-sistein, sisplatin, adriyamisin, alloksan, streptozotosin, sentetik seks steroidleri (Hara ve ark., 2001) ve siklosporin A (Vandeputte ve ark., 2001) gibi toksinlerle indüklenen oksidatif stresin MEL ile önlenemediği, in vivo çalışmalarla da gösterilmiştir. Bunların dışında MEL hem suda ve hem de lipit fazda çözünebildiğinden, organizmada çok geniş alanda antioksidan etki gösterebilmektedir. Kolaylıkla kan-beyin bariyerini ve plasentayı geçebilen MEL için, bilinen hiçbir morfofizyolojik bariyerin olmaması, MEL'in tüm intraselüler komponentlere rahatlıkla ulaşabilmesini sağlamaktadır. Böylece MEL, hücre zarını, organelleri ve çekirdeği etkin bir şekilde serbest radikal hasarından koruyabilmektedir. Hücre membranı ile temas ettiğinde, fosfolipid tabakanın dış yüzeyine tutunan MEL, radikallerle membrandan önce temasa geçerek onları detoksifiye eder ve membranı korur. MEL varlığında, mitokondriyal solunum zincirinden kaynaklanan O₂^{•-}, H₂O₂ ve HO[•] gibi radikallerin üretimi de azalmaktadır. Çekirdeğe kadar ulaşabilme özelliği, DNA'nın oksidatif hasara karşı korunmasında, MEL'e bir üstünlük sağlamaktadır. Daha da önemlisi, diğer antioksidanların aksine çok yüksek dozlarda (300 mg/gün) ve 5 yıl gibi uzun süre kullanımda bile MEL'in toksik bir etki göstermemesidir. MEL'in antioksidan etkileri genel olarak incelendiğinde, adezyon moleküllerinin ve pro-inflamatuvar sitokinlerin sentezini azaltmasını da içeren oldukça geniş spektruma sahip bir antioksidan olduğu görülebilir (Şekil 6) (Yazıcı, 1999). MEL gibi güçlü bir antioksidanın, patogenezinde serbest radikal hasarı olduğuna inanılan Alzheimer hastalığı, sepsis, I/R, ultraviyole radyasyonuna bağlı eritemi, demir ve eritropoetin uygulaması ve tardiv

diskinezi gibi patolojilerde, klinik kullanıma da girdiği bildirilmektedir (Gitto ve ark., 2001).

1.8.3. Melatoninle İlgili Diğer İlişkiler

Gözlemler belirgin sirkadian ritmi olan herhangi bir değişkenin melatoninle korelasyonu olacağını düşündürmektedir. Bunların arasında kortizol, prolaktin (PRL), Tiroid stimulan hormon (TSH), immün sistem göstergeleri düşünülebilir.

Farmakolojik bir melatonin dozunun değişik hormon seviyelerindeki etkisini görmek için sağlıklı erkeklerde üç deney halinde bir çalışma yapılmıştır. Birinci deneyde 80 mg kristal melatoninin oral verildiği gönüllü deneklerde melatonin seviyeleri 1500 katına yükselmesine rağmen tedavinin ardından sadece PRL önemli ölçüde ve tutarlı bir şekilde artış göstermiş, LH, FSH ve testosterona ait serum seviyelerinde artış saptanmamıştır. İkinci deneyde iki denekte melatonin verilmeden 6 saat önce ve verildikten (80 mg, p.o.) 6 saat sonra pulsatil LH salgılanması gözlemlenmiş ve LH'a ait amplitüd ve frekansta melatoninden kaynaklanan hiçbir değişiklik olmadığı gözlemlenmiştir. Üçüncü deneyde gönüllü deneklere, oral melatonin verilmesinden ve plasebo verilmesinden sonra serum PRL seviyeleri plaseboya kıyasla melatonin verildikten sonra çok daha yüksek çıkmıştır. Büyüme hormonu (GH)'de hafif bir yükselme eğilimi gözlemlenmesine rağmen TSH ve kortizol konsantrasyonlarında ise bir değişiklik saptanmamıştır. Akut farmakolojik bir melatonin dozu serum PRL seviyelerini arttırmakta, GH'yi az miktarda arttırmakta; TSH ve kortizolü etkilememektedir (Warren ve Cassone, 1995).

Karanlıkta uyurken veya loş ışıkta uykudan mahrum bırakıldığında melatonin seviyelerinin farksız olduğu bir infüzyon rejimi kullanılarak yapılan çalışmada (Strassman ve ark., 1988), melatoninin nokturnal TSH ve kortizol salgısı üzerine etkisi araştırılmış ve normal insanlarda TSH veya kortizolün düzenlenmesinde melatonin infüzyonunun rolünün olmadığı gösterilmiştir.

2. MATERYAL VE METOT

Sigaranın sporcularda solunum fonksiyonları, arteriyal kan basıncı ve melatonin düzeyleri üzerine etkisini araştırmak üzere 14 gönüllü erkek sporcu üzerinde yapılan bu çalışmada, kullanılan materyal: deneklerin seçimi, deneklerin çalışmaya hazırlanması, ölçüm ve testlerin yapılışı ile elde edilen verilerle ilgili istatistikî değerlendirmelerden oluşmaktadır.

2.1. MATERYAL

2.1.1. Çalışmada Kullanılan Aletler

- * Spektrofotometre (Tezcan Spectra III A 5082, Uiequip, Austria)
- * Vorteks (Velp Scientifica, ZX³, İtaly)
- * Çalkalayıcı (Heidolph promax 2020, Germany)
- * Derin dondurucu (Arçelik, 2560, Türkiye)
- * Buzdolabı (Arçelik, Türkiye)
- * Ayarlanabilir otomatik pipetler (0,5-10 µl, 10-100 µl, 100-1000 µl, Ependorf, Varipette 4710, Germany)
- * Baskül (Arçelik Silimo Dijital, Türkiye)
- * Pony spirometer graphic (Cosmed srl via plandi di monte savello, 37 p.o, 00040-Pavonadi, Albano- İtaly)
- * EKG (Cardilone delta 1 remco İtaly)
- * Sphygmomanometer (Romed, Holland)

2.1.2. Çalışmada Kullanılan Sarf Malzemeleri

- * ELA-1431 Melatonin / ELİSA-DRG KİT, Germany
- * Vakumlu ve EDTA'lı kan alma tüpleri ve iğneleri (MN-2138m)
- * Eppendorf tüp – 1.5 ml (1000)- isolap. S. 105,01.002
- * Vakuteyner (edtalı). BD
- * Vakuteyner iğnesi. Multisample
- * Vakuteyner holder. Granier

- * Tüp.sant-cam-dk-dereceli 15 ml. Isolab- S. 060.03.001
- * Tüp.sant-cam-dk-dereceli-derecesiz- 15 ml (500). Isolab, S.060.04.001
- * Santrifüj tüpü-pp-dk-15 ml (100) Isolab, S.119.02.001
- * Santrifüj tüpü-pp-dk-50 ml (50). Isolab, S. 119.02.003
- * Pipet ucu 5-200 µl sarı 1000'lik. Bios, N10.2010
- * Pipet ucu 100- 1000 µl , LP, LP549.151146
- * Pipet ucu 1000-5000 µl (5 ml), CLP

2.2. METOT

Uygulanan metotların rutin hale getirilmesi için araştırmaya başlamadan önce gerekli ön hazırlıklar yapıldı. Araştırmadan daha iyi sonuçların alınması amacıyla en duyarlı metotların seçilmesine çalışıldı.

2.2.1. Deneklerin Seçimi

Araştırma gurubu yaşları 19-24, ağırlıkları 65-85 ve boyları 1.75-1.92 arasında değişen gönüllü 14 erkek lisanslı sporcudan oluşturuldu. Deneklerden egzersiz yapmalarında herhangi bir sakınca olmadığına dair doktor raporu istendi. Çalışmada sporcular 1 yıllık süre boyunca günde en az 10 sigara içenler ve içmeyenler şeklinde 2 guruba ayrılacak ve sporcuların tamamı basketbolculardan oluşturuldu.

Gurup 1 (n:7): sigara içenler

Gurup 2 (n:7) : sigara içmeyenler

Araştırma süresince her iki guruba da 2 haftalık, haftada 3 gün, günde 120 dk.'lık antrenman programı uygulandı. Antrenman programı, fizyolojik olarak en uygun etkileri elde etmek için sistematik olarak guruba özgü düzenlendi. Bu uygulama egzersizin tipi, şiddeti, süresi ve sıklığını içerdi. Antrenman programı ısınma, egzersiz ve soğuma süreci şeklinde üç bölümden oluşturuldu.

2.2.2. Uygulanan Antrenman Programı

I. Hafta:

Pazartesi:

Saat: 13.⁰⁰-15.⁰⁰ arası

Süre: 120 dk.

Şiddet: %60-80

Çarşamba:

Saat: 13.⁰⁰-15.⁰⁰ arası

Süre: 120 dk.

Şiddet: %60-80

Cumartesi:

Saat: 13.⁰⁰-15.⁰⁰ arası

Süre: 120 dk.

Şiddet: %60-80

II. Hafta:

Pazartesi:

Saat: 13.⁰⁰-15.⁰⁰ arası

Süre: 120 dk.

Şiddet: %70-90

Çarşamba:

Saat: 13.⁰⁰-15.⁰⁰ arası

Süre: 120 dk.

Şiddet: %70-90

Cumartesi:

Saat: 13.⁰⁰-15.⁰⁰ arası

Süre: 120 dk.

Şiddet: %70-90

2.2.3. Kan Örneklerinin Alınması

Çalışmanın başından itibaren sporculardan antrenmandan önce, hemen sonra ve 2 saat sonra olmak üzere kan örnekleri üç kez EDTA'lı tüplere alındı. Alınan kanlar soğutmalı santrifüjde 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra üstte kalan plazma kısmı kapaklı polipropilen tüplere alınarak plazmada melatonin düzeyleri belirleninceye kadar -20 °C'de deep freeze'de saklandı.

2.2.4. Araştırmada Uygulanan Ölçüm ve Testler

2.2.4.1. Boy ve Vücut Ağırlığı Ölçümü

Ağırlıkları 0.1 kg hassaslığa sahip dijital arçelik tartıyla ölçülürken, boy ± 0.01 cm hassaslıkta metal bir metre ile ölçüldü. Ağırlık ölçümlerinde sporcuların üzerlerinde sadece şort ve çorap vardı. Boy ölçümlerinde ise baş dik, ayak tabanları tartının üzerine dik olarak basılmış, dizler gergin, topuklar bitişik ve vücut dik pozisyonda tutuldu (Tamer, 2000).

2.2.4.2. Kan Basıncının Ölçülmesi

Sistolik ve diastolik kan basıncı (tansiyon) civalı sifigmanometre aleti kullanılarak mmHg cinsinden antrenmandan önce ve hemen sonra olmak üzere sağ kolun a. brachialisin'den ölçüldü.

2.2.4.3. Kalp Atım Sayısı

İstirahat esnasındaki kalp atım sayısı, antrenmandan önce ve sonra sporcuların dinlenmeleri sağlandıktan sonra karotid ve radial arterlerden işaret ve orta parmaklar üzerine 1 dk konulmak suretiyle dakika nabız sayısı (atım/dk.) bulundu (Tamer, 2000).

2.2.4.4. EKG ölçümü

EKG ölçümü antrenmandan önce ve 2 haftalık antrenman sonunda olmak üzere iki kez ölçüldü. Ölçümler Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde Cardilone delta 1 model cihaz kullanılarak yapıldı. Bu parametre antrenman öncesi sağlık kontrolü amacıyla yaptırıldı.

2.2.4.5. Solunum Parametrelerinin Ölçülmesi

Kars Devlet Hastanesinde Albano instrument company tarafından üretilen 00040-pavonadi model spirometrede kuru sistemle belirlenmiştir. Ölçümler için denekler sandalyeye oturtuldu ve spirometre aleti ellerine verilerek birkaç kere derin nefes almaları ve ciğerlerine maksimal olarak doldurdukları havayı aletin deliğinden maksimal bir soluk ile üfleyerek vermeleri sağlandı. Her bir Sporcu için bu ölçüm en az üç kez tekrarlanarak en iyi sonuç kaydedildi. Her ölçümü takiben aletler yeniden ayarlandı. Her sporcudan sonra aletin ağızlığı değiştirildi. Sporcularda vital kapasite (VC), zorlu vital kapasite (FVC), zorlu ekspirasyon volümü (FEV_1) ve zorlu ekspirasyon orta yarısındaki ortalama akım hızı (FEF %25-75) parametreleri ölçüldü. Ölçümler antrenmandan önce ve 2 haftalık uygulanan antrenman programının sonunda yapıldı. Spirometrik ölçüm sonuçları Bady, Temperature, Pressure, Saturated (BTPS) değerlerine göre düzeltildi (Tamer, 2000). Parametrelerin hedef değerlerinin hesaplanmasında yaş, boy, kilo, cinsiyet ve ırk özelliklerinin kriter alınarak European Coal and Steel normları kullanıldı.

2.2.4.6. Maksimal Oksijen Tüketimi ($MaXVO_2$) Ölçümü

Maksimal oksijen gücünü tahmin etmek üzere, indirek bir yöntem olan 12 dakika koş-yürü testi (Cooper) gerçekleştirildi. Sonuçlar koşulan tur sayısı ile her bir tur mesafesinin (400m) çarpımı ve buna tamamlanmış tur mesafesinin (metre olarak) ilavesi ile tespit edildi. $MaXVO_2$ değerleri Balke formülü ile belirlendi (Balke, 1961).

$MaXVO_2$ ml/kg-dk. = $33.3+(X-150) \times 0.178$ ml/kg-dk.

X= 1 dk.da koşulan mesafe

2.2.5. Melatonin Hormon Düzeylerinin ELİSA İle Belirlenmesi

Metot:

A. Numune Ekstraksiyon prosedürü.

1. Kolonların Hazırlanması

- Ekstraksiyon kolonları (EK) cam tüplere yerleştirildi.
- 2 x 1 ml metanol eklendi, 200 x g (1300 devir) de 1 dakika santrifüj edilerek metanolün EK'den geçmesi sağlandı ve tüpte biriken birikinti atıldı.
- 2 x 1 ml distile su ilave edilerek 200 x g'de 1 dk santrifüj edildi. Bu sayede suyun kolondan geçmesi sağlanarak tüpteki birikinti atıldı.
- Kolonların kurummasına müsaade etmeksizin örnekler hemen işlenmeye başlandı.

2. Örneklerin İşlenmesi

- Numune bilgileri yazılmış yeni deney tüplerinin içene EK'ları yerleştirildi.
- 0.5 ml numune (standart, kontrollerde dahil) ilave edilip, 200 x g 'de 1 dk santrifüj edildi. Bu sayede örneklerin kolondan geçmesi sağlanarak tüpte olan birikinti atılmış oldu.

3. Yıkama

- 2 x 1 ml % 10'luk metanolü kolonlara ilave ettikten sonra, 500 x g (2000 devir) de 1 dk santrifüj ederek birikinti atıldı.

4. Ekstraktların Saflaştırılması

- EK'lar numune bilgileri yazılmış yeni deney tüplerine konuldu.
- Kolonlara 1 ml saf metanol ilave edilerek 200 x g'de 1 dk santrifüj edildi.
- Kolonlar tüplerden çıkarıldı ve kolonların ucunda damla kalmamasına dikkat edildi.
- EK'lar bir sonraki örneğin ekstraksiyonunda kullanıldı ya da tozdan korunmak kaydıyla 2-8 °C de saklandı.

5. Ekstraktların Sıvılarının Uçurulması ve Yeniden Bir Çözücü İle (distile su) Eritilmesi

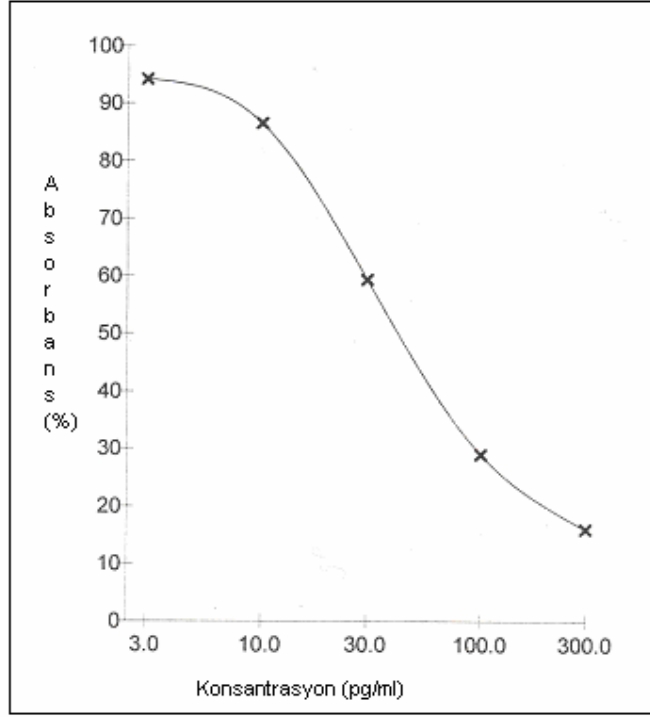
- Santrifüj kullanılarak metanol kuruyuncaya kadar uçuruldu.
- Örnekler 0.15 ml. (150 µl) distile su ilave edilerek yeniden çözüldü.
- Örnekler en az 1 dk. worteksten geçirildikten sonra kullanıldı.

TEST PROSEDÜRÜ

1. Eliza pleytlerinin her bir gözüne 50 µl ekstrakte edilmiş örnek (standart ve kontroller dahil) konuldu.
2. Her bir göze 50 µl melatonin biotini ilave edildi.
3. Daha sona yine her bir göze 50 µl melatonin antiserumu eklendi.
4. Pleyt yapışkanlı folya ile kapatıldı, dikkatlice çalkalandı ve 2-8 °C de 14-20 saat inkubasyona bırakıldı.
5. Yapışkan folyo kapağı kaldırıldı, gözlerdeki sıvı pleyt silkelenerek çıkarıldı. Her bir göz 250 µl dilüe edilmiş assay buffer ile 3 kez yıkanıldı ve her seferinde gözlerde kalan sıvı pleyt kağıt havlular üzerine ters çevrilip vurularak çıkarıldı.
6. Sonra her bir göze 150 µl taze hazırlanmış enzim konjugatı ilave edildi.
7. Pleyt yeni bir yapışkanlı folyo ile kapatılarak oda ısısında dakikada 500 devir yapan bir orbital çalkalayıcı üzerinde 120 dk inkubasyona bırakıldı.
8. İnkubasyon süresinin bitimine yaklaşık 10 dk kala P- Nitrophenol Phosphate (PNPP) substrat solisyonunu hazırlandı.
9. Yapışkan folyo kaldırılarak pleyt daha önce tarif edildiği gibi (5 numara) üç kez yıkandı.
10. Substrat ve stop solisyonlar ilave edilirken 8 kanallı pipetler kullanıldı. Stop solisyonlar konulurken substrat solüsyonlarının konulduğu taraftan başlanıldı ve hava kabarcığı oluşmamasına dikkat edildi.
11. Sonra her bir göze 200 µl taze hazırlanmış PNPP substrat solüsyonu ilave edildi.
12. Orbital çalkalayıcı üzerinde 20-40 dk kadar inkubasyona bırakıldı.
13. Yine her bir göze 50 µl PNPP stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu.
14. Stop solüsyonu eklendikten 1 saat sonra değerler 405 nm'lik bir eliza okuyucusunda okundu.

Plazma melatonin düzeyleri bilgisayarda Ridasoft Win Version 1.35 programında hesaplatıldı. Plazma melatonin analizleri için testin hassasiyeti 16 pg / ml tespit edilmiştir. Deney içi ve deneyler arası varyasyon katsayıları ise %16 ile %100 olarak hesaplanmıştır.

A: 2.100 B: 1.931 C:1.324 D:0.647 E: 0.358



Grafik 2.1. Plazma melatonin düzeylerinin hesaplanmasında kullanılan standart eğri.

2.2.6. İstatistiki Hesaplamalar

Araştırmada elde edilen verilerin ortalamaları (\bar{x}) ve standart hataları ($s\bar{x}$) hesaplamak için MİNİTAB istatistik paket programı (Minitab Inc. Pennsylvania, Version 12.1 ABD), çalışmadaki analizleri belirlemek için ise aynı programın General Linear Modeli kullanıldı. Sigara içen grup ile içmeyen grupların I. ve II. hafta antrenmandan hemen sonraki melatonin değerlerini karşılaştırmak için varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Gruplar arası istatistiksel farklılığı belirlemek için Turkey's testi uygulandı.

3. BULGULAR

3.1. Sigara İçen ve İçmeyen Sporcuların Sistolik ve Diyastolik Kan Basınçlarının Antrenman Öncesi ve Sonrası Değerleri

Sigara içen ve içmeyen sporcuların iki hafta boyunca devam eden antrenman öncesi ve hemen sonrası sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeyleri grafik 1’de gösterilmiştir.

Sigara içen sporcuların içmeyenlere göre antrenman öncesi ve hemen sonrası sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeylerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı (sırasıyla, $p<0.05$, $p<0,01$) bulunmuştur.

3.2. Sigara İçen ve İçmeyen Sporcuların Antrenman Öncesi ve Sonrası Nabız Değerleri

Sigara içen ve içmeyen sporcuların iki hafta boyunca devam eden antrenman öncesi ve hemen sonrası nabız değerleri grafik 2’de gösterilmiştir.

Sigara içen sporcuların antrenman öncesi ve hemen sonrası nabız değerlerindeki artış içmeyenlere kıyasla istatistiksel olarak oldukça önemli bulunmuştur ($p<0.001$).

3.3. Sigara İçen ve İçmeyen Sporcuların VC Değerlerinin Antrenman Öncesi ve Sonrası Düzeyleri

Sigara içen ve içmeyen sporcuların iki hafta boyunca devam eden antrenman öncesi ve sonrası VC düzeyleri grafik 3’te gösterilmiştir.

Sigara içen sporcuların antrenman öncesi ve sonrası VC değerlerindeki azalış içmeyenlere kıyasla oldukça anlamlı ($p<0.001$) bulunmuştur.

3.4. Sigara İçen ve İçmeyen Sporcuların FVC Değerlerinin Antrenman Öncesi ve Sonrası Düzeyleri

Sigara içen ve içmeyen sporcuların iki hafta boyunca devam eden antrenman öncesi ve sonrası FVC düzeyleri ve bunlar arasındaki istatistiksel önemlilikler grafik 4'te gösterilmiştir.

Sporcuların antrenman öncesi ve sonrası FVC düzeyleri karşılaştırıldığında, sigara içenlerde içmeyenlere göre daha düşük olduğu ve bu düşüşün istatistiksel olarak önemli bulunduğu ($p < 0,01$) tespit edilmiştir.

3.5. Sigara İçen ve İçmeyen Sporcuların FEV₁ Antrenman Öncesi ve Sonrası Düzeyleri

Sigara içen ve içmeyen sporcuların iki hafta boyunca devam eden antrenman öncesi ve sonrası FEV₁ düzeyleri ve bunlar arasındaki istatistiksel önemlilikler grafik 5'te gösterilmiştir.

Sigara içen sporcuların antrenman öncesi ve sonrası FEV₁ düzeylerindeki azalış içmeyenlere kıyasla oldukça önemli bulunmuştur ($p < 0,01$).

3.6. Sigara İçen ve İçmeyen Sporcuların FEF %25-75 Antrenman Öncesi ve Sonrası Düzeyleri

Sigara içen ve içmeyen sporcuların iki hafta boyunca devam eden antrenman öncesi ve sonrası FEF %25-75 düzeyleri ve bunlar arasındaki istatistiksel önemlilikler grafik 6'da gösterilmiştir.

Antrenman öncesi ve sonrası FEF %25-75 düzeyleri, sigara içen ve içmeyen sporcular arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

3.7. Sigara İçen ve İçmeyen Sporcuların MaXVO₂ Antrenman Öncesi ve Sonrası Düzeyleri

Sigara içen ve içmeyen sporcuların iki hafta boyunca devam eden antrenman öncesi ve sonrası MaXVO₂ düzeyleri ve bunlar arasındaki istatistiksel önemlilikler grafik 7’de gösterilmiştir.

Sigara içen sporcuların antrenman öncesi ve sonrası MaXVO₂ düzeylerinde ki azalış içmeyenlere kıyasla istatistiksel olarak önemli ($p<0,001$) bulunmuştur.

3.8. Sigara İçen ve İçmeyen Sporcuların Antrenmandan Önceki, Hemen Sonraki ve İki Saat Sonraki Melatonin Düzeyleri

Sigara içen ve içmeyen sporcuların iki hafta boyunca devam eden antrenmandan önceki, hemen sonraki ve iki saat sonraki melatonin düzeyleri ve bunlar arasındaki istatistiksel önemlilikler grafik 8’de gösterilmiştir.

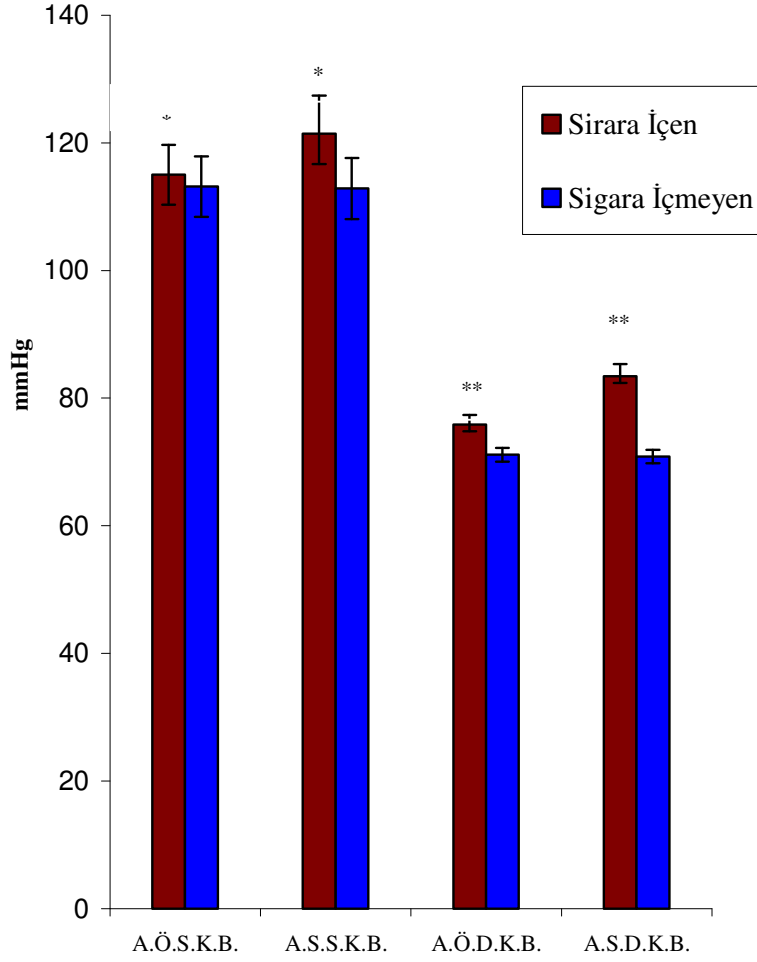
Sigara içmeyen sporcuların antrenmandan önceki melatonin düzeyleri içenlere göre daha yüksek saptanmakla birlikte bu düzeyler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Bununla birlikte, sigara içen ve içmeyen sporcuların antrenmandan hemen sonra belirgin düzeyde artan melatonin düzeylerinin 2 saat sonra azalarak antrenman öncesi değerlere indiği belirlenmiştir. Bu artış ve azalışlar istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0,001$).

3.9. Sigara İçen ve İçmeyen Sporcuların I. ve II. Hafta Antrenmanlarından Hemen Sonraki Melatonin Düzeyleri

Sigara içen ve içmeyen sporcuların I. ve II. hafta antrenmandan hemen sonraki melatonin düzeyleri ve bunlar arasındaki istatistiksel önemlilikler grafik 9’da gösterilmiştir.

Sigara içen ve içmeyen sporcuların I. haftaya kıyasla II. haftanın antrenmandan hemen sonraki melatonin düzeylerinde gözlenen artışın içmeyenlerde daha belirgin olduğu tespit edilmiştir. Bu artışlar istatistiksel olarak önemli ($p<0,001$) bulunmuştur.

Grafik 1: Sigara İçen ve İçmeyen Sporcuların Sistolik ve Diyastolik Kan Basınçlarının Antrenman Öncesi ve Sonrası Değerleri



*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

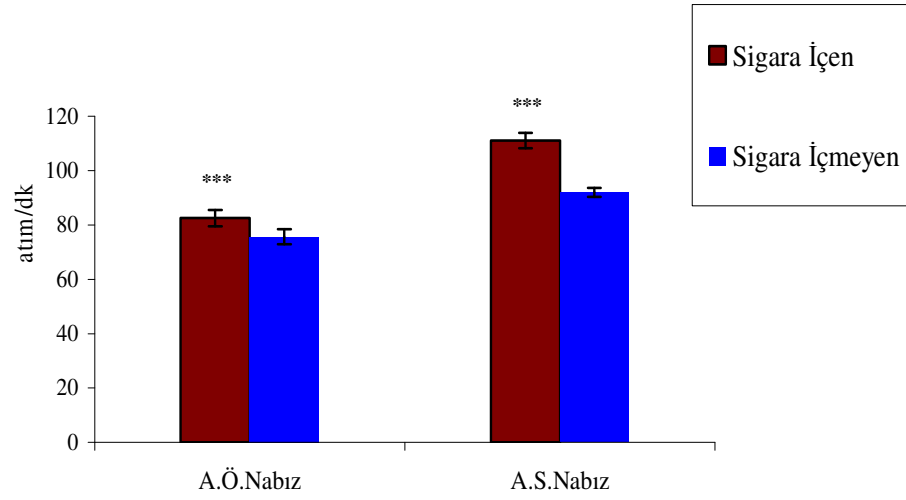
A.Ö.S.K.B.: Antrenmanlardan Önceki Sistolik Kan Basıncı

A.S.S.K.B.: Antrenmanlardan Sonraki Sistolik Kan Basıncı

A.Ö.D.K.B.: Antrenmanlardan Önceki Diyastolik Kan Basıncı

A.S.D.K.B.: Antrenmanlardan Sonraki Diyastolik Kan Basıncı

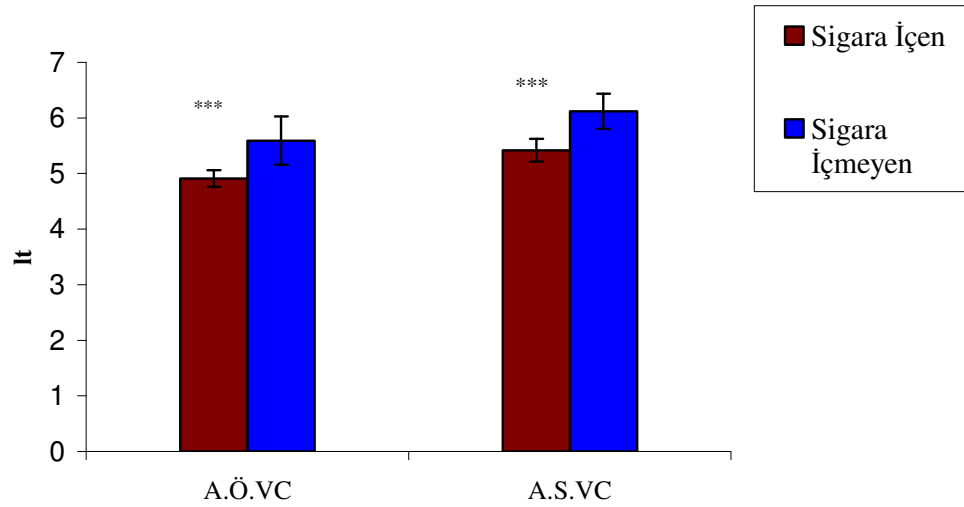
Grafik 2: Sigara İçen ve İçmeyen Sporcuların Antrenman Öncesi ve Sonrası Nabız Değerleri



***: $p < 0.001$

A.Ö.Nabız.: Antrenmanlardan Önceki Nabız
A.S.Nabız: Antrenmanlardan Sonraki Nabız

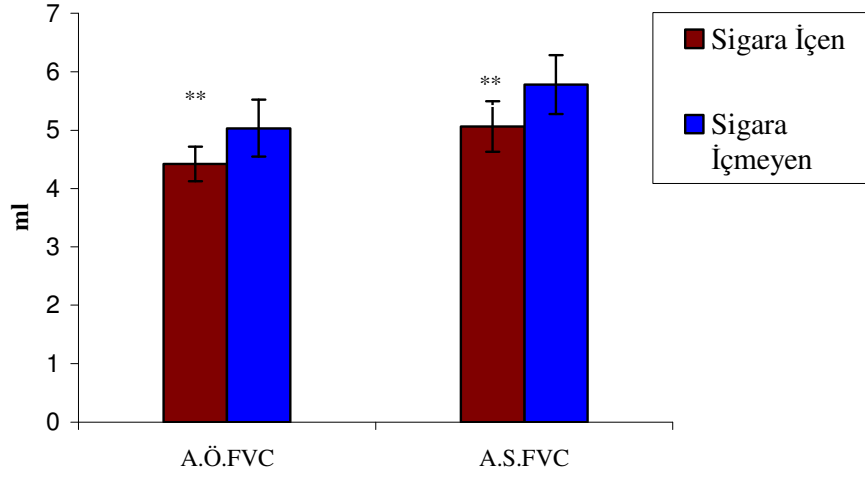
Grafik 3: Sigara İçen ve İçmeyen Sporcuların Antrenman Öncesi ve Sonrası VC Değerleri



***: $p < 0.001$

A.Ö.VC : Antrenmanlardan Önceki Vital Kapasite
A.S.VC : Antrenmanlardan Sonraki Vital Kapasite

Grafik 4: Sigara İçen ve İçmeyen Sporcuların Antrenman Öncesi ve Sonrası FVC düzeyleri

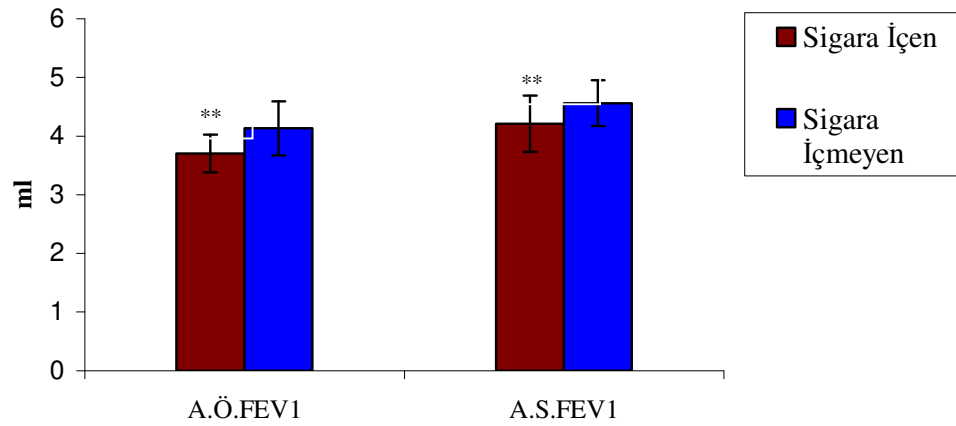


** : p<0.01

A.Ö.FVC : Antrenmanlardan Önceki Zorlu Vital Kapasite

A.S. FVC : Antrenmanlardan Sonraki Zorlu Vital Kapasite

Grafik 5: Sigara İçen ve İçmeyen Sporcuların Antrenman Öncesi ve Sonrası FEV₁ Düzeyleri

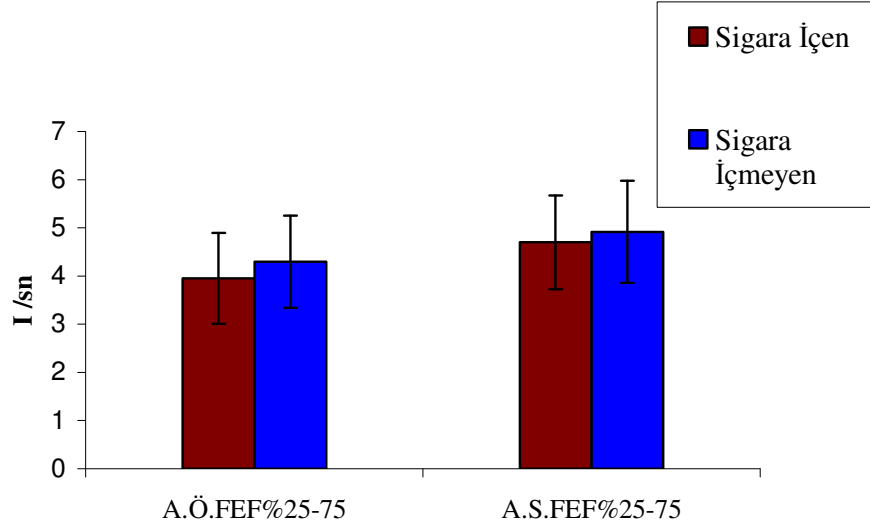


** : p<0.01

A.Ö.FEV1 : Antrenmanlardan Önceki Zorlu Ekspirasyon Volümünü

A.S. FEV1 : Antrenmanlardan Sonraki Zorlu Ekspirasyon Volümünü

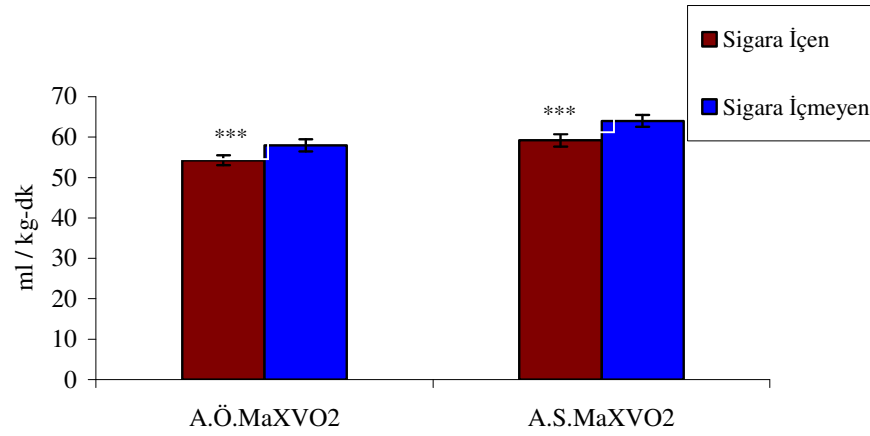
**Grafik 6: Sigara İçen ve İçmeyen Sporcuların Antrenman Öncesi ve Sonrası
FEF %25-75 Değerleri**



A.Ö.FEF %25-75 : Antrenmanlardan Önceki Zorlu Ekspirasyon Orta Yarısındaki Ortalama Akım Hızı

A.S. FEF %25-75 : Antrenmanlardan Sonraki Zorlu Ekspirasyon Orta Yarısındaki Ortalama Akım Hızı

**Grafik 7: Sigara İçen ve İçmeyen Sporcuların Antrenman Öncesi ve Sonrası
MaXVO₂ Düzeyleri**

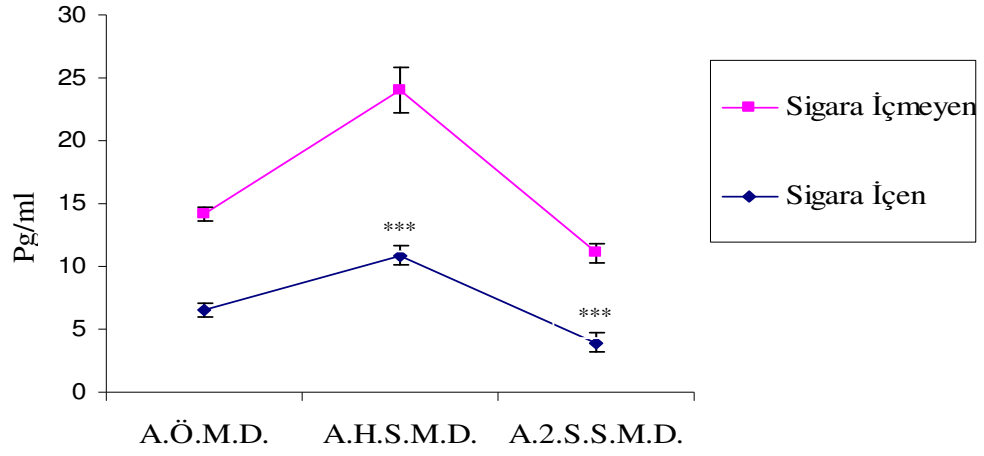


*** : p<0.001

A.Ö.MaXVO₂ : Antrenmanlardan Önceki Maksimal Oksijen Tüketimi

A.S.MaXVO₂ : Antrenmanlardan Sonraki Maksimal Oksijen Tüketimi

Grafik 8: Sigara İçen ve İçmeyen Sporcuların Antrenman Öncesi, Sonrası ve İki Saat Sonrası Melatonin Düzeyleri



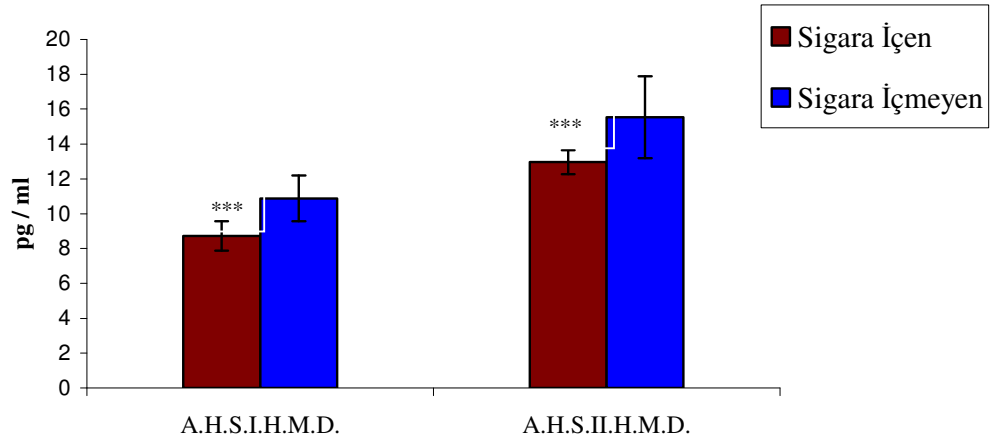
***: $p < 0.001$

A.Ö.M.D. : Antrenmandan Önce Melatonin Düzeyi

A.H.S.M.D. : Antrenmandan Hemen Sonraki Melatonin Düzeyi

A.2.S.S.M.D. : Antrenmandan 2 Saat Sonraki Melatonin Düzeyi

Grafik 9: Sigara İçen ve İçmeyen Sporcuların I. ve II. Hafta Antrenmandan Hemen Sonraki Melatonin Düzeyleri



***: $p < 0.001$

A.H.S.I.H.M.D. : Antrenmanlardan Hemen Sonraki I. Hafta Melatonin Düzeyleri

A.H.S.II.H.M.D.: Antrenmanlardan Hemen Sonraki II. Hafta Melatonin Düzeyleri

4. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

İnsan vücudu düzenli yapılan egzersizlere yapısal ve fonksiyonel olarak büyük bir uyum göstermektedir. Bu uyumun özel performans yeteneğini geliştirmeyi amaçlayan spesifik egzersizler sonucunda sağlanması antrenman bilimini ve önemini açıkça ortaya koymaktadır. Düzenli yapılan bu antrenmanların organizmada fizyolojik fonksiyonları geliştirip güçlendirebilmesi için antrenman şiddetinin %70-90 dolaylarında, süresinin 60 dk.'dan az olmaması ve haftada en az üç gün uygulanması gerekmektedir. Ancak bu durumda, antrenman programlarının fizyolojik olarak solunum, dolaşım ve kan parametrelerine olumlu etkisinin olduğu ifade edilebilir (Yüksel ve ark., 2006).

Literatürlerde egzersizin başlıca uygulama alanının kas-iskelet sistemi olduğu belirtilmesine rağmen, homeostatik denge açısından en aktif rol alan ve en önemli değişikliklerin görüldüğü sistem kardiyovasküler sistemdir ve egzersize uyumu en az kaslar kadar önemlidir (Guyton ve Hall, 1996). Diğer taraftan sigara bireyin vazgeçemediği, sağlığını bozan alışkanlıklardan en ciddi olanıdır ve bugün tüm dünyanın yaygın bir sorunudur. Aynı zamanda sigaranın insan sağlığı üzerindeki zararlı etkileri bazı araştırmacılar tarafından da vurgulanmıştır (Akgün, 1986; Emre, 1995). Bununla birlikte düzenli ve sürekli egzersizin insan sağlığına, fiziksel yapıya ve iş verimine olumlu etkilerinin olabileceği yapılan araştırmalarla ortaya konmuştur (Astrand, 1988; Durusoy, 1982). Pineal bezden salgılanan melatoninin ise, sirkadiyen ritim ve davranışların düzenlenmesi gibi bir çok fizyolojik etkiye sahip bir hormon olduğu bilinmekle birlikte; değişik serbest radikalleri detoksifiye eden güçlü bir antioksidan olduğu da kabul edilmektedir (Ozan ve ark., 2005).

Bu noktadan hareketle bu çalışmada:

- Sporcularda sigara içimiyle solunum fonksiyonları arasındaki ilişki
- Sigara ve egzersizin kalp ve dolaşım sistemi üzerine etkisi
- Sporcuların antrenman öncesi, hemen sonrası ve iki saat sonrası melatonin düzeylerine bakılmak suretiyle, sigaranın akciğerlerde oluşturulabileceği ve yoğun egzersiz sonucu oluşabilecek serbest radikallerin haraplayıcı

etkilerinin melatonin düzeylerini ne ölçüde etkileyebileceğini araştırmak amaçlanmıştır.

Yapılan bir çok araştırmada (Fonong, 1998; Gökdemir ve ark., 1999; Gren ve ark., 2001) egzersizin kan basıncını düşürdüğü ortaya konulmuştur. Bu bildirimler bizim bulgularımızı doğrular niteliktedir (Grafik 1). Kürkçü ve ark. (2006), sporcularda müsabaka öncesi 8 haftalık hazırlık döneminin ilk ve son haftalarında sistolik ve diyastolik kan basınçlarını ölçmüş ve bu ölçümler arasında önemli farklar belirlemiştir. Benzer şekilde Gren ve ark. (2001) da, uygulamış oldukları antrenman ve egzersiz sonrasında deneklerin sistolik kan basınçlarında önemli azalmalar tespit etmişlerdir. Yine Gökdemir ve ark. (1999), 16-17 yaş grubu güreşçilerde antrenman öncesi ve sonrası sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinde anlamlı düşüşler tespit etmişlerdir. Benzer şekilde, Black ve ark. (2004) da yaptıkları bir çalışmada; egzersizin, dakikadaki kalp atım sayısı ve kan basıncı değerlerini düşürücü yönde etki ettiğini ileri sürmüşlerdir.

Sigaranın insan ve hayvan organizması üzerindeki olumsuz etkilerine, tütün maddesinde bulunan nikotin, katran ve karbon monoksitin sebep olduğu bilinmektedir (Önder ve Egemen, 1987). Yapılan bir çalışmada (Akgün, 1986); sigaranın sportif performansı bozmak suretiyle sistolik ve diyastolik kan basınçlarını arttırdığı bildirilmiştir. Yine, sporcularda günde bir veya birden fazla içilen sigaranın kalp atımını dakikada 15-20 arttırdığı, sistolik basınçta 10-20 mmHg, diyastolik basınçta ise 5-15 mmHg kadar bir yükselmeye sebep olduğu ifade edilmiştir (Carter, 1969). Bizim çalışmamızda da, sigara içen sporcuların antrenman öncesi ve sonrası sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeylerindeki artış içmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla, $p < 0.05$, $p < 0.01$) (Grafik 1). Bu artış, sigarada bulunan nikotinin adrenal beze etki ederek katekolaminleri açığa çıkarması ve açığa çıkan katekolaminlerin de kan basıncını arttırması ile açıklanabilir (Akgün, 1994).

Sporcuların performanslarını belirleyen en önemli faktörlerden biri dakika kalp atım sayısıdır (Akgün, 1994; Durusoy, 1982). Düzenli egzersizin nabız üzerindeki etkilerini araştırmak amacıyla yapılan çalışmalarda (Korkmaz ve ark., 2006; Hamurcu ve ark., 2006) egzersiz sonrasında nabız düzeylerinde anlamlı düşüşler olduğu belirtilmiştir. Parker ve ark. (1991) tarafından yapılan benzer bir çalışmada ise 16 hafta boyunca haftada 3 kez 60 dk. yapılan submaksimal bir yürüyüşün, nabızı 135-120 atım/dk'dan 108-104 atım/dk'ya düşürdüğü ifade edilmiştir. Yine Wilmore ve ark. (1996) tarafından yapılan benzer bir çalışmada da, istirahata oranla egzersizin nabız düzeylerinde anlamlı azalmalara neden olduğu tespit edilmiştir. Düzen (1996) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, spor yapıp sigara içmeyenlerin, nabız düzeylerinin spor yapmayıp sigara içenlerin nabız düzeylerine oranla oldukça düşük olduğu gözlenmiştir. Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da, sigara içen sporcuların antrenman öncesi ve sonrası nabız değerlerindeki artış içmeyenlere kıyasla istatistiksel olarak oldukça önemli ($p < 0,001$) bulunmuştur (Grafik 2). Bu sonuçlara göre, antrenmanın sürekli ve kademe kademe artırılarak yapılması sporcunun kalbinde sadece bir fizyolojik dilatasyon ve hipertrofi meydana getirmekle kalmayıp, dolaşımın daha düzenli olmasını sağladığı ve düzenli antrenmanların, antrenmandan hemen sonra yükselen nabız değerlerini bir süre sonra normal değerlere düşürebildiği kanısına varılmıştır. Aynı zamanda, beta- adrenerjik reseptörleri azaltan sigaranın, artan lokal katekolamin miktarıyla ilişkili olarak nabızı artırdığı ve sempatik sistemi baskılamak suretiyle, egzersiz esnasındaki noradrenaline yanıtı düşürüp negatif etkiye yol açtığı da söylenebilir.

Vital kapasite ölçümü solunum kaslarının gücü ile akciğer fonksiyonlarının diğer yönleri hakkında yararlı bilgiler verir (Burstyn, 1990; Wilson, 1985). İstirahat halinde solunum kasları tarafından tüketilen O_2 miktarı, tüketilen toplam O_2 'nin %1-2'sini geçmezken, egzersiz esnasında bu değer % 8-10'a kadar yükselebilmektedir. Bununla birlikte, sigara kullanımı solunum sırasında hava yolları direncini artırarak, aynı miktarda havanın ventilasyonu için daha fazla O_2 'ne ihtiyaç duyulmasına neden olur. Keza sigara içimi şiddetli bir egzersiz sırasında O_2 tüketimini, sigara içmeyenlere göre iki kat artırmaktadır. Sigara içen birisi egzersizden 24 saat öncesine

kadar hiç sigara içmemiş ise ventilasyon için O₂ kullanımını %25 azalmasına rağmen, içmeyenlere göre hala %60 fazlalık vardır (Fox ve ark., 1988).

Düzen tarafından yapılan bir çalışmada (1996), spor yapıp sigara içmeyen grubun VC değerlerinin, spor yapmayıp sigara içen gruba göre yüksek bulunmasında egzersizin olumlu, sigaranın olumsuz etkisi olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde Özgüner ve ark. (1998) da, pasif sigara içiminin VC volümünü azalttığını saptamışlardır. Aynı zamanda Çimen (2001) de yaptığı çalışmada, sigara içiminin VC değerlerini düşürdüğünü tespit etmiştir. Bizim çalışmamızda da, sigara içen sporcuların antrenman öncesi ve sonrası VC değerlerindeki azalış içmeyenlere kıyasla oldukça anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$) (Grafik 3). Buradan, sigaranın akciğerdeki oksidan-antioksidan dengeyi etkileyerek solunum fonksiyonlarını bozduğu, bu nedenle de sigara içenlerin içmeyenlere oranla akciğer fonksiyonlarının bozularak sportif performanslarının düşük olduğu sonucu çıkarılabilir. Pringle ve ark. (2005) 10 km'lik uzun mesafe koşusunun öncesi ve sonrasında yaptıkları ölçümlerde VC değerlerinde anlamlı artışlar belirlemişlerdir. Diğer taraftan Tüzün ve ark. (1988) hentbolcü kız öğrencilerin VC'lerinin ve solunum fonksiyonlarının sporcuların fiziksel güç uyumlarındaki artışa paralel olarak arttığını bildirilmişlerdir. Aynı şekilde Özturan (1997) tarafından yapılan bir çalışmada, basketbol takım oyuncularında egzersiz sonrası VC değerlerinin normal değerlerden daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle antrenmanların solunum sistemi üzerine etkilerinden bahsedilirken VC'nin arttığı ifade edilmektedir (Cordain ve ark., 1990). Sonuçta, antrenman yapanla yapmayanların fiziksel kapasitelerinde, organ ve sistemlerin işleyişinde zamanla bir takım farklılıkların çıktığı ve bu farklılıkların daima antrenman yapanların lehine geliştiği fikri ileri sürülebilir.

Egzersizin solunum parametreleri üzerine etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar farklı görüşler yansıtmakla birlikte, bazı araştırmacılar (Patlar ve ark., 2000; Dinçer ve ark., 1993) sporcuların antrenman öncesi ve sonrası FVC değerlerinde anlamlı bir fark tespit edemezken; başka araştırmacılar (Pringle ve ark., 2005; Fiori ve ark., 2000) ise sporcuların antrenman öncesi ve sonrası FVC değerlerinde anlamlı artışlar

olduğunu bildirmişlerdir. Bu bildirimler bizim bulgularımızı doğrular niteliktedir (Grafik 4).

Bazı araştırmacılar (Johnson ve ark., 1996; Marciniuk ve ark., 1994), submaximal egzersiz performansının solunum kas yorgunluğunu etkilemediğini ve antrenmanların solunum egzersiz toleransını artırdığını ifade etmişlerdir (Boutellier ve ark., 1992). Egzersizden sonra solunum, istirahat değerine önce süratle daha sonra yavaş bir şekilde döner. Solunum frekansının istirahat değerine dönüşü antrenmanın şiddeti, süresi ve sporcunun kondüsyon düzeyinin etkisi altındadır. Orta şiddetli egzersizlerden sonra solunum süratle normale döndüğü halde ağır egzersizlerden sonra normale dönme uzayabilir. Orta dereceli bir egzersiz sırasındaki solunumsal değişiklikler O_2 kullanımından çok birim zamanda akciğerden atılan karbon monoksit miktarı ile yüksek oranda korelasyon gösterir (Taylar ve Jones, 1979). Bununla birlikte, bazı araştırmacılar (Holmen ve ark., 2002; Doherty ve Dimitriov, 1997), sigara içenlerin FVC değerlerinde içmeyenlere göre anlamlı bir düşüş tespit etmiş; fiziksel aktivite, fitnees ve akciğer kapasitesi arasında pozitif bir korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. Yine benzer bir çalışmada (Tripathi, 1988), yetişkin sporcularda sigara içenlerle içmeyenlerin akciğer kapasiteleri karşılaştırılmış ve içmeyenlerin daha iyi olduğu bildirilmiştir. Çünkü, fiziksel aktivite akciğer fonksiyonlarını artırmaktadır. Tüm bu görüşlerin aksine, Williams ve Morton (1978) 12 haftalık aerobik dans programına katılan bayanların program sonrası FVC değerlerinde kontrollere göre anlamlı bir artış bulunmadığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise, sigara içen sporcuların antrenman öncesi ve sonrası FVC düzeyleri karşılaştırıldığında bu düzeylerin içmeyenlere göre daha düşük olduğu ve bu düşüşün istatistiksel olarak önemli ($p < 0.01$) bulunduğu tespit edilmiştir (Grafik 4). Sonuçta, sigaranın solunum sistemi üzerindeki bu zararlı etkilerinin, sigaranın toksik metabolitleri ile nikotinin farmakolojik etkilerinden kaynaklanabileceği kanaatine varılmıştır. Keza, sigaranın sportif performansı bozmak suretiyle solunum ve O_2 taşıma kapasitesini düşürdüğü bilinmektedir.

Egzersizde artan metabolizma için gerekli O_2 'ni sağlamak solunum volümü ve frekansında artış meydana getirir. Fiziksel egzersizler esnasında kasların O_2

ihtiyacının artması bu ihtiyacı karşılayacak olan solunum sisteminin bu duruma fizyolojik bir uyum göstermesine neden olur. O₂ ihtiyacı arttıkça buna paralel olarak solunum sisteminin organizmaya soktuğu O₂ miktarı da artar (Guyton ve Hall, 1996). Bloomfield (1984) tarafından yapılan bir çalışmada, yüzücüler ve tenisçilerin FEV₁ değerleri karşılaştırılmış ve her ikisinin de normal sınırlarda olduğu saptanmıştır. Palhka (1982) ise adolesan erkekler üzerinde yaptığı bir çalışmada, atletlerin FEV₁ değerinin aynı yaş ve boydaki normal bireylere göre %7 daha yüksek olduğunu belirlemiştir. Bu bildirimler bizim bulgularımızla paralellik göstermektedir (Grafik 5). Buradan, bir sporcunun solunumsal üstünlüğünün daha çok var olan akciğer kapasitesini maksimal bir şekilde kullanabilme yeteneğine bağlı olduğu sonucu çıkarılabilir. Diğer taraftan, sigara içen ve içmeyen bireylerin FEV₁ düzeylerinin kıyaslandığı bazı çalışmalarda (Morgan ve Reger, 2000; Hogg ve ark., 1994), sigara içen grupların FEV₁ düzeylerinin içmeyenlere kıyasla oldukça düşük olduğu sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda da, sigara içen sporcuların antrenman öncesi ve sonrası FEV₁ düzeylerindeki azalış içmeyenlere kıyasla oldukça önemli bulunmuştur (p<0.01) (Grafik 5). Aynı zamanda düzenli egzersiz yapan ve sigara içmeyen sporcuların FEV₁ düzeylerinin egzersiz yapmasına rağmen sigara içen sporcuların FEV₁ düzeylerine göre oldukça yüksek olması sigaranın solunum kapasitesini düşürerek sportif performansı bozduğu görüşlerini de desteklemektedir.

Karacabey ve Kara (2006) tarafından yapılan bir çalışmada, 10-12 yaş erkek çocuklara 12 hafta süresince uygulanan antrenman programının solunum fonksiyonlarından FEF %25-75 düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak (p>0,05) bir anlam taşımadığı görülmüştür. Milat ve ark. (1998) ise, FEF %25-75 değerlerinde düşme gözlemişlerdir. Benzer şekilde Çimen (2001) tarafından yapılan bir çalışmada da, FEF %25-75 düzeylerinde azalma tespit edilmiştir. Bunun nedeni olarak ta günlük içilen sigaranın hava yollarında hava akımını kısıtladığı gözlenmiştir. Bu da sigaranın akciğer prankiminde yaptığı destrüksiyon, enflamasyon ve obstrüksiyonuna bağlıdır. Bizim araştırmamızda ise; antrenman öncesi ve sonrası FEF %25-75 düzeyleri sigara içen ve içmeyen sporcular arasında istatistiksel olarak anlamlı (p>0.05) bulunmamıştır (Grafik 6). Bu durumda, bir sporcunun solunumsal üstünlüğünün daha çok akciğer kapasitesini kullanabilme

yeteneğine bağılı olabileceğini, solunum düşüklüğüünün ise egzersiz eksikliği ve sigara içmeye bağılı olabileceğini söylemek mümkündür.

Düzenli bir antrenman programı ile $MaXVO_2$ artar. Kişinin bir dakikada kullanabildiği maksimal O_2 miktarının artması demek fonksiyonel kapasitenin artması ve daha büyük yüklere daha uzun bir zaman yorgunluk duymaksızın efor harcaması demektir. $MaXVO_2$ 'deki artışın sebebi antrenmanın şiddeti, süresi ve frekansına bağılıdır (Akgün, 1994; Noyan, 1993).

Performansın belirlenmesinde en önemli parametrelerden biri olarak kabul edilen $MaXVO_2$ değeri, yapılan araştırmalarda (Astrand, 1988; Morehouse ve Miller, 1973) sigara içmeyenlerde daha yüksek düzeylerde bulunmuştur. Ortalama yaşları 19 olan 419 havacı üzerinde sigaranın sportif performans üzerine etkilerini araştırmak amacıyla planlanmış oldukları bir çalışmada, grupları: sigara içmeyenler, sigarayı bırakanlar, günde 10 sigaradan az içenler, 10-30 arası içenler, 30'dan fazla içenler olmak üzere 5 gruba ayırmışlardır. Bu gruplara 6 hafta antrenman öncesi ve sonrası 12 dk.'lık koş-yürü testi uygulamışlar ve sonuçta günlük sigara içimi ve sigara alışkanlığı süresi arasında negatif bir korelasyon olduğu sonucuna varmışlardır (Akgün, 1994). Bu bildirimler bizim bulgularımızı doğrular niteliktedir (Grafik 7). Biz de çalışmamızda, sigara içen sporcuların antrenman öncesi ve sonrası $MaXVO_2$ düzeylerinde içmeyenlere kıyasla önemli oranda azalma tespit ettik ($p<0.001$). Bu bulgulara dayanarak sigaranın maksimal solunum kapasitesini düşürdüğü, sportif performansı bozduğu, kanın O_2 taşıma kapasitesini azalttığı, kalbin dk atım hacmi ve debisini yükselttiği söylenebilir.

Melatonin bilinen en güçlü serbest radikal toplayıcılarından birisidir. Özellikle çok etkili bir OH radikali toplayıcısıdır. Bu antioksidan etkisi sayesinde, melatonin toksik OH ile reaksiyona girerek, yüksek lipofilik özelliği ile bütün hücre kompartmanlarına girip biyomolekülleri oksidatif hasara karşı yerinde korur (Özgüner ve ark. 1998). Sigara; serbest radikallerin, reaktif nitrojen ve oksijen radikallerinin artmasına yol açarak ateroskleroz, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları ve kansere neden olmaktadır. Aynı zamanda sigaranın iç organların bir çoğunda lipit

peroksidasyonuna neden olduğu ve bu lipit peroksidasyonunun zararlı etkilerine karşı ise antioksidan savunma sisteminin aktive edildiği de bilinmektedir (Baskaran ve ark., 1999). Yapılan bir çalışmada (Özgüner ve ark., 2005), 21'er adet sigara içen ve içmeyen bayan öğrencinin plazma melatonin düzeyleri araştırılmış ve sigara içenlerin melatonin düzeylerinin içmeyenlere göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular bizim araştırmamızla da paralellik göstermektedir (Grafik 8).

Bununla birlikte, melatoninin arteriyal tonusu regüle ettiği (Altun ve ark., 2001); bunun yanı sıra yaşlanma ile kalp hastalıkları insidansının artması ve melatonin düzeyinin azalması (Brugger ve ark., 1995); kronik kalp hastalığı olanlarda normal bireylere göre melatonin seviyesinin düşük bulunması gibi bulgular, kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde melatoninin rol alabileceğini düşündürmektedir. 7 bayan sporcuda 60 dk.'lık yarışmaya dayalı egzersizin plazma melatonin sekresyonu üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada (Carr, 1981), yapılan egzersiz sonrasında plazma melatonin seviyesinde belirgin olarak %100-200 oranında artış gözlenmiştir. Ancak bu artışın egzersizden 30 dk. sonra normal seviyelere döndüğü ifade edilmiştir. Egzersizden sonra melatonin düzeylerinde azalmaya neden olan mekanizmaların araştırıldığı başka bir çalışmada (Yaga ve ark., 1993) ise, bunun pineal bezle ilişkisi olduğu belirlenmekle birlikte N-asetiltrensferaz enzim düzeyinde herhangi bir değişiklik gözlenmediği bildirilmiştir. Bu bilgilere dayanarak melatoninin homeostazis ve kan basıncının düzenlenmesinde etkilerinin olduğu söylenebilir.

Diğer taraftan egzersiz, oksidatif stres olarak tanımlanan serbest radikaller ile antioksidanlar arasındaki dengelyi bozabilir. Egzersiz esnasında O₂ tüketimi dinlenik hale oranla 10-15 kat daha fazla olabilmekte ve bu nedenle de mitokondrilerin serbest radikal üretim kapasiteleri geçici olarak artmaktadır. Buxton ve ark. (1997) tarafından planlanan bir çalışmada, hafif egzersizlerde minimum O₂ tüketiminin 3 saatte % 40-60, maximum O₂ tüketiminin ise 1 saatte %75 olduğu belirlenmekle birlikte melatonin düzeylerinde de önemli artışlar saptandığı ifade edilmiştir. Bu bulgular fiziksel aktivitenin plazma melatonin düzeyini artırdığının bir göstergesidir. Theron ve ark. (1984) ise, 30 yetişkin siyahi erkek askerden oluşan deneklerinden

tırmanma egzersizinden önce, hemen sonra ve 1 saat sonra kan örnekleri alarak plazma melatonin seviyelerine bakmış ve sonuçta egzersizden hemen sonra melatonin düzeylerinde önemli artış gözlemekle birlikte, 1 saat sonra melatonin seviyesinin egzersiz öncesi düzeylere döndüğünü bildirmişlerdir. Bu veriler bizim bulgularımızı destekler niteliktedir (Grafik 8). Benzer şekilde, Pilaczynska ve ark. (2004) da, çok ve az fiziksel aktivite yapan kişilerin melatonin düzeylerini karşılaştırmış ve sonuçta plazma melatonin düzeyleri ile az fiziksel aktivite arasında negatif bir korelasyon gözlerken; fazla egzersiz ile plazma melatonin düzeyi arasında ise pozitif bir korelasyon gözlemişlerdir. Bu veriler düzenli fiziksel aktivitenin melatonin düzeyini arttırdığını göstermektedir. Bir başka çalışmada (Buxton ve ark., 1997) ise, egzersizin insan melatonin sekresyonunu hem arttırıcı hem de azaltıcı etkisinin sabah, öğleden sonra ve gece farklı şekillerde etkilediği ifade edilmiştir. Ancak tüm bu bilgilere rağmen yaptığımız literatür taramalarında sporcularda sigara içimi ile melatonin düzeyleri arasındaki ilişkiyi yansıtan herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bununla birlikte, bizim çalışmamızda (Grafik 8), sigara içmeyen sporcuların antrenmandan önceki melatonin düzeyleri içenlere göre daha yüksek saptanmakla birlikte bu düzeyler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p>0,05$) bulunmamıştır. Sigara içen ve içmeyen sporcuların melatonin düzeyleri antrenman öncesi değerlere göre kıyaslandığında ise, antrenmandan hemen sonra belirgin şekilde artan melatonin düzeylerinin 2 saat sonra azalarak antrenman öncesi değerlere indiği belirlenmiştir. Bu artış ve azalışlar istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.001$). Yine sigara içen ve içmeyen sporcuların I. haftaya kıyasla II. hafta antrenman sonrası melatonin düzeylerinde gözlenen artış istatistiksel olarak önemli ($p<0.001$) bulunmuştur.

Egzersiz esnasında oksidanların üretiminde bir artış olduğu bilinmektedir. Özellikle aşırı şekilde yapılan fiziksel aktiviteler organizmada reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumunu indükleyen faktörlerden biridir. Artan metabolik aktiviteye bağlı olarak kullanılan O_2 artmakta ve sonuçta ROS ortaya çıkmaktadır. Egzersiz sırasında bu oksidanların uzaklaştırılmasında aksaklık olması durumunda hücresel biyomoleküllerde anlamlı oksidatif hasar oluşabilir. Bununla beraber düzenli olarak yapılan egzersiz, miyositleri oksidanların zararlı etkilerinden korur ve hücresel hasarı engelleyecek şekilde iskelet kaslarının antioksidan kapasitesinde adaptasyon

oluşmasını sağlar (Şinforoğlu ve ark., 2006). Aynı zamanda sigaranın egzersiz tolerans düzeyini düşürüp, fiziksel aktiviteyi sınırladığı gözlenirken, diğer taraftan düzenli yapılan egzersizin ise maksimal solunum kapasitesini arttırdığı da söylenebilir.

Tüm bu bilgilere dayanarak egzersizin melatonin düzeyi üzerindeki etkisinde; egzersizin şiddeti, süresi ve gün içinde hangi saatlerde yapıldığının çok önemli olduğunu; ayrıca melatoninin özellikle solunum sisteminde sigaradan kaynaklanabilecek serbest radikal hasarını azaltarak, akciğerdeki oksidatif hasara karşı güçlü bir antioksidan etki gösterebileceğini söyleyebiliriz.

Bulgularımızı genel olarak değerlendirdiğimizde:

1. Sigara içen sporcuların antrenman öncesi ve sonrası sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeylerinde ki artış içmeyenlere göre oldukça anlamlı bulunurken, bu artışın antrenman sonrası daha belirgin olduğu,
2. Sigara içen sporcuların nabız değerleri yüksek belirlenmesine rağmen, kademe kademe ve düzenli yapılan antrenmanların yine bu sporcularda nabız değerlerini düşürdüğü,
3. Sigaranın, sporcuların antrenman öncesi ve sonrası VC, FVC, FEV₁, FEF %25-75 değerlerinde azalışa neden olduğu, düzenli antrenmanın ise hem sigara içen hem de içmeyen grupların VC, FVC, FEV₁, FEF %25-75 değerlerinde anlamlı artışlar sağladığı,
5. Yine sigaranın sporcularda antrenman öncesi ve sonrası MaXVO₂ düzeylerinde azalışa neden olduğu, ancak kademeli ve düzenli yapılan antrenmanlarla her iki grubun MaXVO₂ değerlerinde artışlar gözlemlendiği,
6. Sigaranın melatonin düzeylerini önemli oranda azalttığı belirlenmekle birlikte, bu değerlerin antrenmandan hemen sonra oldukça yüksek düzeylere çıktığı, ancak 2

saat sonra tekrar antrenman öncesi değerlere düştüğü belirlenmiştir.

Sonuç olarak; sigaranın sporcularda sistolik ve diyastolik kan basıncı ile nabız değerleri üzerinde artırıcı rol oynadığı; VC, FVC, FEV₁, FEF %25-75, MaXVO₂ ve melatonin düzeyleri üzerinde ise azaltıcı bir etkiye sahip olduğu; ancak düzenli ve kademeli olarak yapılan egzersizin; sigaranın sportif performans, solunum kapasitesi ve melatonin düzeylerini azaltarak oluşturabileceği olumsuz durumlar üzerinde önemli düzenleyici roller oynayabileceği kanaatine varılmıştır.

5. ÖZET

Bu çalışmada, sporcularda solunum fonksiyonları, kan basıncı, nabız, MaXVO_2 ve melatonin düzeyleri üzerinde sigaranın oluşturabileceği olumsuz durumlar ve bu durumların üzerinde egzersizin önemini araştırmak amaçlanmıştır.

Araştırma grubu yaşları 19-24, ağırlıkları 65-85 ve boyları 1.75-1.92 arasında değişen gönüllü 14 erkek lisanslı sporcudan oluşturuldu. Çalışmada tamamı basketbolculardan oluşturulan sporcular sigara içenler (n=7, grup1) ve içmeyenler (n=7, grup2) şeklinde iki gruba ayrıldı. Araştırma süresince her iki gruba da 2 hafta boyunca haftada 3 gün, günde 120 dk.'lık ısınma, egzersiz ve soğuma sürecinden oluşan antrenman programı uygulandı. Bu program süresince antrenman öncesi, hemen sonrası ve 2 saat sonrası alınan kanlar santrifüj edilerek melatonin düzeyleri belirleninceye kadar $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 'de deep freeze'de saklandı. Sporcuların melatonin düzeyleri ELİSA DRG- KİT'te belirtildiği gibi ölçüldü. Değerlendirmeler için kan basıncı, dakika kalp atım sayısı ve solunum parametrelerinden (VC, FVC, FEV_1 , FEF %25-75) faydalanıldı. MaXVO_2 ölçümü için cooper testi uygulandı ve sonuçlar Balke formülü ile belirlendi.

Sigara içen sporcuların antrenman öncesi ve sonrası sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeyleri ile nabız değerleri sigara içmeyenlere göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla, $p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.001$). Antrenman öncesi ve sonrası sigara içen sporcuların VC, MaXVO_2 , FVC ve FEV_1 değerlerindeki azalış içmeyenlere göre oldukça anlamlı bulundu (sırasıyla, $p<0.001$, $P<0.01$). Bununla birlikte, antrenman öncesi ve sonrası FEF %25-75 düzeyleri, sigara içen ve içmeyen sporcular arasında istatistiksel olarak önemli bulunamadı ($p>0.05$). Yine sigara içen sporcuların antrenmandan önceki melatonin düzeyleri içmeyenlere göre daha düşük saptanmakla birlikte bu düzeyler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Antrenmandan hemen sonra belirgin düzeyde artan melatonin düzeylerinin 2 saat sonra azalarak antrenman öncesi değerlere indiği belirlendi. Bu artış ve azalışlar istatistiksel olarak oldukça önemli bulundu ($p<0.001$).

Ayrıca, sigara içen sporcuların I. haftaya kıyasla II. hafta antrenman sonrası melatonin düzeylerinde de içmeyenlere göre daha belirgin bir artış tespit edildi ($p<0.001$).

Sonuç olarak, sigaranın sporcularda sistolik ve diyastolik kan basıncı ile nabız değerleri üzerinde artırıcı rol oynamasının yanı sıra; VC, FVC, FEV₁, FEF %25-75, MaXVO₂ ve melatonin düzeyleri üzerinde ise azaltıcı bir etkiye sahip olduğu, ancak düzenli ve kademeli olarak yapılan egzersizin sigaranın sportif performansı, solunum kapasitesini ve melatonin düzeylerini azaltarak oluşturabileceği bu olumsuz durumlar üzerinde önemli düzenleyici roller oynayabileceği kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sigara, solunum fonksiyon testleri, kan basıncı, nabız, MaXVO₂, melatonin

6. SUMMARY

The aim of the study was to investigate the negative effects of smoking upon respiratory function, blood pressure, pulse rate and the levels MaXVO_2 and melatonin in sportsmen, and to investigate the importance of exercise in respect of these values.

The research subjects were 14 male basketball players aged 19 to 24, 65 to 85 kg in weight and 1.75 to 1.92 m in height. The research group has divided into two groups; one comprising smokers (n=7, Group-1) and the other non-smoker (n=7; Group-2). During the research, both groups followed a training programme consisting of warming up, exercise and rest for 120 minutes every day, three days a week for two weeks. During this programme blood samples were taken before, immediately after and two hours after the training, and the serum samples were separated by centrifugation and stored at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ until used in the determination of melatonin levels. The levels of melatonin in the serum samples were measured using a DRG-ELISA kit according to the manufacturer's instructions. The results were evaluated in relation to blood pressure, pulse rate and respiratory function. MaXVO_2 was measured using Cooper's test and the results were calculated according to Balke's Formula.

The systolic and diastolic blood pressure and the pulse rate at smoker sportsmen before and after training were significantly different from those of the non-smokers ($p<0.05$, $p<0.01$ and $p<0.001$ respectively). The VC, MaXVO_2 , FVC and FEV1 values of the smokers, before and after the training, were found to be significantly lower than those of the non-smokers ($p<0.001$ and $p<0.01$, respectively). On the other hand, there was no significant difference between the levels of FEF %25-75 among the groups ($p>0.05$). Although the levels of melatonin in smokers before the training were lower than the levels in the non-smokers, this was not significant ($p>0.05$). The melatonin levels increased noticeably immediately after the training, but returned to the pre-training levels 2 hours after training. These increases and decreases were found to be statistically significant ($p<0.001$). Moreover, the levels of melatonin in the smoker-sportsmen in the second week of

training when compared to the first week, were also significantly higher than those at the non-smokers ($p < 0.001$).

In conclusion, it was determined that whereas smoking plays a role in increasing systolic and diastolic, blood pressure and pulse rate in sportsmen, it plays a role in decreasing VC, FVC, FEV1, FEF %25-75, MaXVO_2 and melatonin levels. On the other hand, it has been shown that systematic exercise has a regulatory influence upon such negative effects of smoking as the reduction in sportive performance, respiratory capacity and melatonin levels.

Key Words: Cigarette, Respiratory function test, blood pressure, pulse, MaXVO_2 , Melatonin

7. KAYNAKLAR

1. Abete P, Bianco S, Calabrese C, et al.: Effect of melatonin in isolated rat papillary muscle. FEBS Lett .412:79-85, 1997
2. Acuna- Castroviejo D, Martin M, Macias M et al.: Melatonin, mitochondria and cellular bioenergetics. J Pineal Res; 30:65-74, 2001
3. Acun, S., Karakılıçık, A.Z., Zerin, M.: Sigara içen gebelerde diyet ile vitamin Verilmesi kanı lipit profili ve antioksidan enzim aktiviteleri üzerine etkileri. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği XXXII. Ulusal Kongresi, 240, İstanbul, 2006.
4. Açıkkada, C. ve Ergen, E.: Egzersizde solunum ve dolaşım. Bilim ve spor, Büro-tek ofset matbaacılık, Ankara, 1990.
5. Akgün, N.: Egzersiz fiziyojisi. İkinci baskı, Ege üniversitesi basımevi Bornova, 3-92, İzmir, 1986.
6. Akgün, N.: Egzersiz fiziyojisi. 5. baskı, Ege Üniv. Basımevi, Bornova, İzmir, 69-88, 1994
7. Akkaynak, S.: Solunum hastalıkları. 4. baskı, Güneş Kitapevi, Ankara, 1988.
8. Allegra M, Reiter RJ, Tan DX, Gentile C, Tesoriere L, Livrea MA.
The chemistry of melatonin's interaction with reactive species. J Pineal Res ,34:1-10, 2003
9. Altun, A., Vardar, A., Altun, BU.:Melatonin ve kardiyovasküler sistem. Ana Kar Der, 1:283-288, 2001.
10. Antolin I, Rodriquez C, Sainez RM et al. Neurohormone melatonin prevent cell damage. Effect on gene expression for antioxidant enzymes. FASEB J., 10:882-890, 1996.
11. Appenzeller, O., Wood, SC.: Peptides and exercise at high and low altitude. Int J Sport Med ; 13: 135-40, 1992.
12. Aral, A., Farraly, M.: A computer – video aided time motion analysis technique For match analysis. J. Sport Med. Phys. Fitnes, 31:82-90, 1991.
13. Arangino S, Cagnacci A, Angiolucci M.: Effect of melatonin on vascular reactivity, catecholamine levels, and blood pressure in healthy men. Am J Cardiol; 83:1417-9, 1999.

14. Arendt J. The Pneal Gland: Basic Physiology and Clinical Implications.
 İn: De GROOT LJ, eds. Endocrinology . 3rd. Ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 433-42, 1995.
15. Arendt J.: Melatonin. Clin Endocrinol; 29: 205-229, 1988.
16. Arendt J.: Mammalian pineal rhythms. Pineal Res Rev.; 3: 161-213, 1985.
17. Astrand, P.O.: Egzersize kronik adaptasyon, II. Milli Temel Spor Hekimliği Kursu Kongresi, Bornova , İzmir, 1989.
18. Astrand, P.O.: “From exercise chysiology to preventine medicine” Ann. Clin Res, 20: 10-17, 1988.
19. Astrand, P.O., Rodalh, K.: Texbook of work physiology: Physiological Bases of Exercise, Mc. Graw Hill Book Company U.S.A, 1986.
20. Atkinson, G., Drust, B., Reilly, T., Waterhouse, J.: The Relevance of melatonin to sports medicine and science, Sport Med; 33(11): 809-831, 2003.
21. Azak, A.: Sağlık memurluğu öğrencilerinin sigara kullanımını etkileyen faktörler, Toraks Dergisi, 7(2) : 120-124, 2006.
22. Bain, BJ., Rothwell, M., Feher, MD., Robinson, R. Brown, J.: Acute changes in Haematological parameters on cessation of smoking. JR Soc Med; 85: 80-82, 1992.
23. Balke, B.: Cardiopulmonary and metabolic effect of physical training, health and fitness in the moderm word, The Athletic İnstitute and ACSM.
24. Barış, İ.: Solunum hastalıkları temel yaklaşım, 3. baskı, Atlas yayıncılık, Ankara, 1998.
25. Baskaran, S., Lakshmi, S., Prasad, P.R.: Effect of cigarette smoke on lipit peroxidation and antioxidant enzymes in albino rat. İndian J Exp Biol; 37: 1196-200, 1993.
26. 12. Berzesinski A.: Melatonin in Humans. N Engl J Med ; 336: 186-195, 1997.
27. Benowitz, NL., Gourlay, SG.: Cadiovascular toxicity of nicotine: İmplications for nicotine replacemant therapy. J AM Coll Cordiol; 29: 1422-31, 1997.
28. Beettahi, I., Guerrero, J.M., Reiter, R.J., Osuno, C.: Physiological concentrations of melatonin inhibit the norepinephrine- induced activation of prostaglandin E2 and cyklik AMP production in rat hypothlamus: a mechanism involving inhibition of nitric oxide synthase. J.Pineal Res; 25:34-40, 1998.

29. Blanchard B, Pompon D, Ducrog C, Nitrosation of melatonin by nitric oxide and peroxynitrite. *J Pineal Res*; 29:184-192, 2002.
30. Bloomfield, J.: Biological characteristics of young swimmers, tennis players and noncompetitors. *Brit. J. Sports Med.*, 18:97-103, 1984.
31. Boutellier, U., Buchel, R., Kundert, A., Spengler, C.: The respiratory system as an exercise limiting factor in normal trained subjects. *Eur J Appl Physiol*; 63:347- 353, 1992 .
32. Boutin JA, Delagrang P, Rettori MC.: Melatonin: molecular pharmacology and therapeutic applications. *Medicographia* ; 22: 72-80, 2000.
33. Boyalı, E., Çakmakçı, O., Patlar, S. Çakmakçı, E., Görücü, A.: Bayan tekvandocular da kamp döneminin bazı solunum parametreleri üzerine etkisi. 9. Uluslar arası Spor bilimleri Kongre kitapçığı; 250-252, 2006.
34. Brown, CH., Wilmore, J.H.: The effect of maximal resistance training of the strength and body composition of women athletes. *Med. Sci. Sport*, 6:174-77, 1994.
35. Brugger P, Marktl W, Herold M.: Impaired nocturnal secretion of melatonin in coronary heart disease. *Lancet* ; 345: 1408, 1995.
36. Burgess HJ, Trinder J, Kim Y, Luke D. Sleep and circadian influences on cardiac autonomic nervous system activity. *Am J Physiol* ; 273:H1176-8, 1997.
37. Burstyn, P.G.: *Physiology for sport people*, Manchester Üniv Pres, 66-73,1990.
38. Buxton, OM., LhermiteBaleriaux, M., Hirschfield, U.: Acute and delayed effects of exercise on human melatonin secretion. *J Biol Rhythms*; 12: 568-74, 1997.
39. Carr, DB.: Plasma melatonin increases during exercise in women. *J Clin Endocrinol Metab*; 53: 224-5, 1981.
40. Carter, L.J.: Smoking and health “Closing the ring on the cigarette” *Science*, Vol, 164: 1258-1296, 1969.
41. Cassone WM.: Effects of melatonin on vertebrate circadian systems. *Trends Neurosci*; 13: 457-63,1990.
42. Ceylan, E., Gencer, M., Turan, M.N., Bayat, A.: Semptomatik sigara içicilerde sigara içiminin akciğer difüzyon kapasitesine etkisi. *Solunum*, vol: 8:1: 23-26, 2006.
43. Chen LD, Kumar P, Reiter RJ.: Melatonin reduces 3H- nitrendipine binding in the heart. *Proc Soc Exp Biol Med*; 207: 34-7, 1994.

44. Conwy, T., Cronan, TA.: Smoking, exercise and physical fitness. *Prev Med*; 21 (6):723-34, 1992.
45. Cordain, L., Tucker, A., Moon, D., Stager, JM.: Lung volumes and maximal respiratory pressures in collegiate swimmers and runners research quarterly for exercise and sport. Vol, 61(1): 70-74, 1990.
46. Çam, A; Erdoğan, MF: Melatonin, Ankara Ün. Tıp Fak. Mecması, Cilt 56(2): 103, 2003
47. Çimen, F.: Sigara içenlerde lipid peroksidasyonu, antioksidan aktivite ve solunum Fonksiyon testleri, Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim- Araştırma Hastansı, Uzmanlık Tez. Ankarak, 2001.
48. Çolakoğlu, H., Yalaz, G., İşleğen, Ç. ve Akgün, N.: Elit Türk atletlerinin fiziksel ve fizyolojik profili, *Spor hekimliği dergisi*, 19 (3) : 119-130, 1984.
49. Devries, H.A.: *Physiology of exercise for physical education and atleties*. WMC Brown Pohlshers. OIWA, 1986.
50. Devries, H.A., Adams, G.M.: "Comparison of exercises responses old and young men. II. Ventilatory Mechanics" *J. Geront*, 27: 349-51, 1972.
51. Demir, M., Filiz, K.: Spor egzersizlerinin insan organizması üzerine etkileri. *Gazi Üniv. Kırşehir Eğt. Fak.*, 5(2):109-114, 2004.
52. Dikmenoğlu, N.: Kardiyovasküler hastalıklarda sigara ve kolesterol kadar önemli bir risk faktörü, *Kan akışkanlığı, Hacettepe tıp dergisi*; 37: 93-97, 2006.
53. Dinçer, S., Arslan, C., Birsen, K., Ongun, Ö., Gönül, B.: Elit kız atletlerle, elit erkek atletlerin bazı solunum ve kan parametrelerinin karşılaştırılması. *H.Ü. Spor Bilimleri Derg.*, S.2, 1993.
54. Doherty, M., Dimitriov, L.: Comparison of lung volume in Greek swimmers, Long based athlets and sedantary control using allometric scaling. *Br J Sport Med*; 31: 337-341, 1997.
55. Doll, R.: Cancers weakly related to smoking. *Br Med Bull*, 52: 35-49, 1996.
56. Duncker DJ, Verdouv PD.: Has Melatonin a future as a cardio protective agent? *cardiovascular Drugs Ther* ; 15:205-207, 2001.
57. Durusoy, F.: Dolaşım, solunum sistemi ve Spor. *Spor Bilimleri Derg. Mart*; 17(1) 15-17, 1982.
58. Durmaz, B., Özçaldıran, B., Doğan, B. Varol, R.: Puberte öncesi erkek. yüzücülerin antropometrik özellikleri ve performansla ilişkisi. *Ege Fiz. Tıp Reh. Der.*; 1 (3) : 151-154, 1995.

59. Düzen, L.: Sigara kullanımının ve egzersizin Fırat üniversitesi erkek öğrencilerinin bazı fizyolojik parametreleri üzerine etkileri. Fırat Üniv. Fen Ed. Fak. Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı, Yüksek Lisan Tezi, 1996.
60. Ege, E.: Sigara ve amfizem, sigara ve sağlık. (Ed: Özyardımcın). Bursa, 2002.
61. Emre, S.: Sigara ve sağlık. Solunum hastalıkları, 2. Baskı, Kent Matbaası, Barış, Yİ. Ankara, 1995.
62. Ergen E.: Spor fizyolojisi, Anadolu üniv. Yayın no: 584, Eskişehir, 1993.
63. Ergen, E.: Egzersiz fizyolojisi. Nobel yayınevi, 2002.
64. Erman, M.: Kardiyoloji. Ankara Üniv. Tıp Fak. 3.Baskı, üniversite basımevi, 429: 30-35, Ankara, 1982.
65. Fiori, G., Facchini, F., Ismaqulov, A., Tarazana-santos, E., Pettener, D.: Lung volume, chest size and hematological vanatron in low, Medium and high- altitue central asian populations. Am J Phys Anthropol, Feb; 111(2): 165-76, 2000.
66. Fletcher, F., Peto, R.: The natural history of chronic airflow obstruction. Brit Med J.; 1:1945-48, 1997
67. Fonong, T.: Risc factors for five yerars mortality in older adults the cardiovascular health study. JAMA; 279: 585-592, 1998.
68. Fourtillan JB, Brisson AM, Fourtillan M, Ingrand I, Decourt JP, Girault J. Melatonin secretion occurs at a constant rate in both young and older men and women. Am J Physiol -Endocrinology and Metabolism; 280: E11-E22, 2001.
69. Fox, E.L., Bowers, R.W., Foss, ML.: The Physiological basis of physical education and athletics, Fox-Bowers-Foss.4th edition, Saunders college publishing, New York, 1988.
70. Ganong, F.W.: Tıbbi Fizyoloji. Barış kitapevi, İstanbul, Çev. A.Doğan, 1995.
71. Girotti L, Lago M, Lanovsky O, et al. Low urinary 6- sul-phatoxymelatonin levels in patients with coronary artery disease. J Pineal Res; 29:138-42, 2000.
72. Gitto E, Karbownik M ,Reiter RJ.: Effect of melatonin treatment in septic newborns. Pediatr Res, 50: 756-760, 2001.
73. Gökdemir, K., Çeker B., Cicioğlu, İ.: Çabuk kuvvet antrenmanlarının 16-17 yaş grubu güeşçilerin bazı fiziksel ve fizyolojik parametreleri üzerine etkisi. S.Ü. Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi, 1(1), Konya, 1999.

74. Gözü, O.R., Liman, E., Kan, L.: Toraks ölçümleri ve solunum fonksiyonlarının antrenmanlarla değişimi, Spor hekimliği dergisi; 23 (1): 1-7, 1988.
75. Graf, W., Graf, H., Wenz, M.: Tetrahymena pyriformis in the ciliate mobility test. Validation and description of a testing procedure for the registration of harmful substances in the air as well the effect of cigarette smoke on the human respiratory ciliated epithelium. Zentralbl Hyg Umweltmed; 201: 451-472, 1986.
76. Granger DN. I/R injury: Role of leukocyte-endothelial adhesion. News Physiol Sci ;12:142-143, 1997.
77. Gren, D.J., Watts, K., Maiorana, A.J., Driscoll, J.G.: A comparison of ambulatory oxygen consumption during circuit training and aerobic exercise in patient with chronic heart failure, J. Cardiopulm Rehabil; 21(3): 167-174, 2001.
78. Guerrero JM, Reiter RJ, Ortiz GG, Pablos ML, Sewerynek E, Chuang JI. Melatonin prevents increases in neural nitric oxide and cyclic GMP production after transient brain ischemia and reperfusion in the mongolian gerbil (Meriones unguiculatus). J Pineal Res. 23:24-31, 1997.
79. Gupta DD, Riedel L, Frick JH ve ark. Circulating melatonin in children: in relation to puberty, endocrine disorders functional tests and racial origin. Neuro endocrinol Lett; 5: 63-78, 1983.
80. Günay, M., Cicioğlu, İ.: Spor fizyolojisi, Gazi kitapevi; 163-232, 2001.
81. Guyton, A.C., Hall, J.E.: Textbook of medical physiology, 9. Edition W.B. Saunders company U.S.A.; 477-497, 1996.
82. Gürses, Ç.: 11-13 yaş grubundaki çocuklarda antrenman aerobik performans kapasitesine etkisi. İstanbul tıp fakültesi toplum bilimleri doktora tezi No: 27, 1980.
83. Hadeland R, Reiter RJ, Poeggeler B, Tan DX. The significance of the metabolism of the neurohormone melatonin: Antioxidative protection and formation of bioactive substances. Neurosci Biobehav Rev. 17:347-357, 1993
84. Hamurcu, Z., Koca, F., Polat, Y., Çoksevim, B.: 10-13 yaş grubu kayak yapan çocukların fiziksel ve fizyolojik parametrelerin incelenmesi. 9. uluslar arası sporbilimleri Kongresi, Muğla, 138-139, 2006.

85. Hazır, İ.: Sağlıklı erkek çocuklarında kısa süreli yorucu egzersiz sonrası kardiyovasküler değişiklikler. Uzmanlık Tezi, Ankara, 1999.
86. Hecht, SS., Hoffmann, D.: Tobacco- specific nitrosamines, an important group of carcinogens in tobacco and tobacco smoke. *Carcinogenesis*; 9: 875, 1998.
87. Hodgetts, G., Broers, T., Godwin, M.: Smoking behaviour knowledge and Attitudes among family medicine physicians and nurses in bosnia and herzegvina. *BMC From Pract*, 11(1): 12, 2004.
88. Hogg, J.C., Wright, J.L., Wiggs, B.R., Coxson, H.H., Lung structure and function in cigarette smokers. *Thorax*; 49(5): 473-478, 1994.
89. Holmen, T., Barrett-connor, E., Clausen, J., Holmen, J., Bjermer, L.: Physical exercise, sport and lung function in smoking versus nonsmoking adolescents, *Eur Respir J.*; 19: 8-15, 2002.
90. Huikuri HV, Linnaluoto MK, Seppanen T, et al. Circadian Rhythm of heart rate variability in survivors of cardiac arrest. *Am J Cardiol* ; 70:610-5, 1992.
91. Ilgazlı, A., Çağlar, T.: Solunum fonksiyon testleri ve klinik kullanımı. Nobel Kitapevleri, Ankara, 2004.
92. Iguchi M, Kato K, Ibayashi M. Age dependent reduction in serum melatonin concentration in healthy human subjects. *J Clin Endocrinol & Metab.* 55: 27-9, 1982.
93. Johnson, BD., Aaron, EA., Babcock, MA., Dempsey, JA.: Respiratory muscle fatigue during exercise: implications for performance. *Med Sci Sport Exerc*, 28: 1129-1137, 1996.
94. Kalyon, A.: Spor hekimliği,2. baskı, gata basımevi, 101-103, Ankara, 1994.
95. Kandeğdi, H., Ergen, E.: Beden eğitimi ve spor yüksekokulu öğrencileri ile tıp öğrencilerinin fizyolojik ve fonksiyonel özelliklerinin karşılaştırılması. *Spor hekimliği dergisi*; 19 (1): 53-59, 1984.
96. Karacabey, K., Kara, M.: 10-12 yaş erkek futbolcularda 12 haftalık antrenman programının fiziksel uygunluk ve solunum parametreleri üzerine etkisi. 9. Uluslar arası Spor Bilimleri Kongresi, Muğla, S. 222-228, 2006.

97. Korkmaz, C., Karahan, M., Şahin, İ., Demir, R., Aktepe, K.: Üs düzey basketbolcularda bazı fiziki ve fizyolojik parametrelerin takım ve lig düzeylerinde karşılaştırılması,. 9. Uluslar arası Spor Bilimleri Kongresi, Muğla, S.149-151, 2006.
98. Kutlu, R., Mavakoğlu, K., Çivi, S.: Selçuk Üniv. Tıp Fak. Hemşirelerinde sigara içme durumu ve etkileyen faktörler. C.Ü. Tıp Fak. Derg, 27(1): 29-34, 2005.
99. Kürkçü, R., Hazar, F., Atlı, M.: Sezon öncesi hazırlık dönemi antrenmanlarının güreşçileri solunum fonksiyonları, kan basıncı ve vücut kompozisyonuna etkisi. 9. Uluslar arası Spr Bilimleri Kongresi, Muğla S. 236-238, 2006.
100. Laflamme, A., Wu, L., de Champlain, J.: Impaired basal sympathetic tone and alpha I- adrenergic responsiveness in association with the hypotensive effect of melatonin in spontaneously hypertensive rats. Am J Hypertens; 11:219-29,1998.
101. Lanos O, Olivescu R, Badescu I. Melatonin involvement in oxidative processes. Rom J Endocrinol; 29: 117-123, 1991.
102. Lefer DJ, Granger DN. Oxidative Stres and cardiac disease. Am J Med ; 109:315-323, 2000.
103. Lezovalc'h F, Szaropani M, Behl C N-acetyl-serotonin (nor-melatonin) and melatonin protect neurons against oxidative challenges and suppresses the activity of the transcriptions factor NF kappa B activation. FASEB J ; 12:685-693, 1998.
104. Lewy AJ, Wehr TA, Goodvvin FK ve ark. Light supresses melatonin secretion in humans. Science; 210: 1267-9, 1980.
- 105: Macardle, W. D., Katch, F., Kach, V.L.: Exercise physiology, Lea and febiger malveren U.S.A., 133-141, 1991.
106. Maffeis,C., Zaffanello, M., Sechutz, Y.: Relationship befurenn physical inactivity and adiposity in prepubertal boys. The Journal of pediatries; 131(2): 288-91, 1997.
107. Marciniuk, D., Mckim, D., Sanii, R., Younes, M.: Role of central respiratory muscle fatigue in endurance exercise in normal subjects. J Appl Physiol; 76: 236-241, 1994.
108. Marlow, SP., Stoller, JK.: smoking cessation. Respir care; 48: 1238-54, 2003.
109. Mathews, DK., and Fox, El.: The Physiological basis of physical education and athletics. Second edition, W.B. Saunders company:U.S.A.; 31-41, 1976.

110. Maurizi CP. Short note: The Fetal origins hypothesis: Linking pineal gland hypoplasia with coronary heart disease and stroke. *Med Hypotheses*; 50:357-8, 1998.
111. Mei YA, Lee PP, Wei H, Zhang ZH., Pang, SF. :Melatonin and its analogs potentiate the nifedipine – sensitive high- voltage- activated calcium curent in the chick embryonic heart cells. *J Pineal Res*; 30: 13-21, 2001.
112. Mentelone, P., Maj, M., Fuschino, A. et al.: Physical stres in the middle of the dark phase does not affect light – depressed plasma melatonin levels in humans. *Neuroendocrinology*; 55: 367-71, 1992.
113. Mentelone, P., Maj, M., Fusco, M., et al.: Physical exercise at night blunts the nocturnal increase of plasma melatonin levels in healthy humans. *Life Sci*; 47: 1989-95, 1990.
114. Metin, G., Yücel, R., Altan, M., Öztürk, L., Tolluoğlu, B.: Sigarayı bırakmanın fiziksel egzersiz kapasitesi üzerine etkileri. *Toraks Dergisi*, 6 (3) : 221-227, 2005.
115. Milat, W.A., Ganaı, F.M.: Effect of cigarette smoking on lung function of saudi student. *Asia Pac JPublic Healht*; 10(1): 39-42, 1998.
116. Minitab Inc. Version 12.1, State College, Pennsylvania, ABD.
117. Morgan, W.K., Reger, R.B.: Rise and fall of the FEV₁ chest dec; 118(6): 1639-1644, 2000.
118. Muller, JE.: Circadian variation and triggering of acute coronary events. *Am Heart J* 1999; 137:S1-8.
119. Muller, JE., Ludmer, PL., Willich, SN., Tofler, GH., Aylmer, G., Klangos, I., et al.: Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation*; 75:131-8, 1987.
120. Nelson, NA.: Gelişimsel beceriler ve çocuk sporları. *Spor ve Tıp*; 1(3): 11-5, 1995.
121. Nickelsen T, Lang A, Bergau L. The effect of 6-, 9 and 11 -hour time shifts on circadian rhythms: Adaptation of sleep parameters and hormonal patterns following the intake of melatonin or placebo. *Adv Pineal Res*; 5:303-6, 1991.
122. Nishiyama K, Yause H, Moriyama Y, et al. Acute Effects of Melatonin administration on cardiovascular autonomic regulation in healthy men. *Am Heart J*; 141:E9, 2001.
123. Noyan, A.: Fiziyołofi. 7. Baskı, Meteksan A.S. Ankara, 1990.

124. Numanoglu, N.: Klinik solunum sistemi ve hastalıklar. Ankara üniversitesi tıp yayınları; 471-493, 1997.
125. Ozan,E., Çolakoğlu, N., Sönmez, M.F., Ozan, S., Yılmaz, S.: Sigara İnhalasyonunun trakea'da oluşturduğu yapısal değişiklikler üzerine melatonin ve C vitamininin etkileri, Fırat TıpDerg.;10(2):40-44, 2005.
126. Önder, Ö., Egemen, A.: Lise çağı gençliğin sigara içme durumu. Türk Hijyen Derg. Biyolojik Derg. ; 44(1):121-130, 1987.
127. Özgüner, F., Koyu, A., Cesur, G.: Active smoking causes oxidative stres and decreases blood melatonin levels. Toxicology and Industrial Health; 21:21-26, 2005.
128. Özgüner, F., Genç O., Altınbaş, A., Doğan, A., Şahin, Ö., Koyu, A.: Pasif sigara içiciliğinin solunum fonksiyonları ve melatonin düzeyleri üzerine etkisi. SDÜ Tıp Fak.; 5(4): 149-152, 1998.
129. Özturan, D.: Egzersizin bazı solunum fonksiyon testlerine etkisi. Gazi Antep Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 1997.
130. Pablos, ML., Reiter, R.J., Ortiz, GG., et al.: Rhythms of glutathione peroxidase and glutathione reductase in brain of chick and their inhibition by light. Neurochem Int; 32: 69-75, 1998.
131. Pahkla R, Zilmer M, Kullisaar T, Rago L, Comparison of the antioxidant activity of melatonin and pinoline in vitro. J Pineal Res; 24: 96-101, 1998.
132. Parker, ND., Hunter, GR., Treuth, MS.: Effect of strenght training on cardiovascular responses during a submaximal walk and a wight loaded walking test in older females. J Cardiopulm Rehab; 16(1): 56-62, 1991.
133. Patlar,S., Çumarlıgil, B., Kılıç, M., Polat, Y.: Futbolcularda sürekli koşular metodu ile oyun formu metodunun solunum parametreleri üzerine etkisi. S.Ü. Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Derg.;2(2): 62-69, 2000.
134. Paul P, Lahaye C, Delagrance P, Nicolas JP, Canet E, Boutin JA. Characterization of 2- [125I] iodomelatonin binding sites in Syrian hamster peripheral organs. J Pharmacol Exp Ther ; 290: 334-40, 1999.
135. Pilaczynska-szczesniak, L., Karolkiewicz, J., Srrzelczyk, A., et al.: Melatonin concentrations and other parameters of blod antioxidant defense system in elderly men with various levels of physical activity. Pol Arch Med Wewen; 111(5): 557-62, 2004.

136. Pringle, EM., Latin, RW., Berg, K.: The relationship between 10 km running performance and pulmonary function. *Journal of Exercise Physiology*; 8(5): 22-28, 2005.
137. Raven, BP., Hagan, DR.: Cardiovascular responses to exercise and training. In: Harries, M., Williams, C., Stanish, DW., Micheli, JL., Editors. *Textbook of Sport Medicine*. USA: Oxford University Press, 161-63, 1996.
138. Reiter RJ. Melatonin: Clinical relevance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*; 17:273-285, 2003.
139. Reiter RJ. Melatonin: Lowering the high price of free radicals. *News Physiol Sci* ; 15:246-250, 2000.
140. Reiter, RJ.: Functional aspects of the pineal hormone melatonin in combination cell and tissue damage induced by free radicals. *Eur J Endocrinol*; 134: 412-420, 1996.
141. Reiter RJ, Poeggler B, Tan D-x ve ark. Antioxidant Capacity of Melatonin: a Novel Action not Requiring a Receptor. *Neuroendocrinol Lett*; 15:103-16, 1993.
142. Reiter, RJ.: The ageing pineal and its physiological consequences. *Bio Essays*, 14: 169-75, 1992.
143. Sakotnik A, Liebmann PM, Stoschitzky K et al. Decreased melatonin synthesis in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J*; 20:1314-7, 1999.
144. Strassman RJ, Peake GT, Qualls CR. Lack of an Acute Modulatory Effect of Melatonin on Human Nocturnal Thyrotropin and Cortisol Secretion. *Neuroendocrinology*; 48: 387-93, 1988.
145. Sugden D, Chong NWS. Pharmacological Identity Of 2-(125-¹) Iodmelatonin binding sites in chicken brain and sheep pars tuberalis. *Brain Res*; 539:151-4. 1991.
146. Şinoforoğlu, T., Özel, Ü., Kılıç, N., Sevim, Y.: Akut egzersizin futbolcularda oksidatif stres üzerine etkisi. 9. Uluslararası Spor Bilimleri Kongresi Bildiri Kitabı, Muğla, S. 413-415, 2006.
147. Tamer, K.: Sporda fiziksel fizyolojik performansın ölçülmesi ve değerlendirilmesi. Bağırhan yayını, Ankara, 2000.
148. Tanker, M.: Farmakognozi, Ankara Üniv. Ecz. Fak., Özışık Matbaası, İstanbul; 1: 193-194, 1973.

149. Tan D-X, Chen L-D, Poeggeler B, Manchester LC, Reiter RJ. Melatonin: a potent endogenous hydroxyl radical scavenger. *EndocrJ*, 1:57-60, 1993.
150. Taylor, R., Jones, ML.: The reduction by training of CO₂ out put during exercise. *Eur J Cardiol*; 9: 53-62, 1979.
151. Theron, JJ., Oosthulzen, J.M.C., Rautenbach, MM.: Effect of physical exercise on plasma melatonin levels in normal volunteers. *SA Medical Journal*; 66: 838-841, 1984.
152. Thomas L, Drew JE, Abramovich DR, Williams LM. The role of melatonin in the human fetus. *Int J Mol Med*; 1: 539-543, 1998.
153. Tortora GJ., Grabowski, SR.: Principles of anatomy and physiology: Exercise and respiratory system. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
154. Tuncel, N.: Fizioloji, Anadolu Üniv. Yayını, No: 493, Eskişehir, 1994.
155. Tüzün, M., Durusoy, F., Yalaz, G., İşleğen, Ç.: Hentbolcu kız öğrencilerin fiziksel güç uyumları ve solunum kapasiteleri. *Spor Hekimliği Derg.*; 23(2): 33-38, 1988.
156. Urata Y, Honma S, Goto S et, al. Melatonin induces γ -glutamylcystine synthetase mediated by activator protein-1 in human vascular endothelial cell. *Free Radic Biol Med*; 27:838-847, 1999.
157. Vander, JA., Sherman, HJ., Luciano, SD.: Human physiology. 6th ed. USA: McGraw-Hill, 63-466, 1994.
158. Vandeputte C, Giummelly P, Atkinson J, Delagrang P, Scalbert E, Capdeville- Atkinson C.: Melatonin potentiates NE- induced vasoconstriction without augmenting cytosolic calcium concentration. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*; 280:H420-5, 2001.
159. Vivan, H.: US department of health and human services: The health consequences of smoking; cancer: A report of the surgeon general. Washington, DC, US Government Printing Office, 1982.
160. Waldhauser F, Weiszenbacher G, Tatzler E ve ark. Alternations in nocturnal serum melatonin levels in humans with Growth and aging. *J Clin Endocrinol & Metab*; 66(5): 648-52, 1988.
161. Waldhauser F, Frisch H, Waldhauser M ve ark. Fall in nocturnal serum melatonin during prepuberty and pubescence *Lancet*; 1: 362-5, 1984.

162. Warren WS, Cassone VM. The Pineal gland: Photoreception and coupling of behavioral, metabolic , and cardiovascular circadian outputs. *J Biol Rhythm*, 10:64-79, 1995.
163. Wilmore, JH., et al.: Endurance exercise training has a minimal on resting heart rate the herltage study. *Medicine and science in sport and exercise*; 28(7): 829-35, 1996.
164. Wilmore, J.H., Costill, D.L.: *Physiology of sport and exercise*. Human Kinetik., U.S.A., 303-308, 1994.
165. Williams, L.D., morton, A.R.: Changes in selected cardiorespiratory responses to exercise and in body composition following a 12 week aerobik dance programme. *J. Sport Sci*; 4:159-199,1978.
166. Wilson, F.A.: *Pulmonary function testing indication and interpretations*, grune and stratton, London, S.9-12, 1985.
167. Yoga, K., Tan, DX., Reiter, RJ., et al.: Unusual responses of nocturnal pineal melatonin synthesis and secretion to swimming: attempts to define mechanisms. *J Pineal Res*; 14: 98-103,1993.
168. Yamamoto HA, Tang HW. Melatonin attenuates L-cysteine induced Dizures and lipid peroxidation in the brain of mice. *J Pineal Res*; 21: 108-103, 1996.
169. Yazıcı, C.: Sentetic seks steroidlerinin ve melatoninin oxidan antioxiidan sistem üzerine etkilerinden rat modelinde araştırılması. Uzmanlık Tezi, Erciyes Ün. Tıp Fakültesi Biyokimya A.D. Kayseri, 1999.
170. Yüksel, EG.: Sigara ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı. Sigara ve sağlık (Ed:özyardımcı N) ; 136-146, Bursa, 2002.
171. Yüksel, O., Koç, H., Özdilek, Ç., Gökdemir, K.: Devamlı ve interval antrenman programlarının üniversite öğrencilerinin aerobik ve abaerobik gücüne etkisi. 9. Uluslar arası Spor Blimleri Kongresi, Muğla, S.353-356, 2006.
172. Zaslavskaiia RM, Komarov FI, Shakirova AN, Teiblium MM, Akhmetov KZ. Effect of moxonidine monotherapy and in combination with melatonin on hemodynamic parameters in patients with arterial hypertension. *Klin Med*; 78:41-4, 2000.

8. ÖZGEÇMİŞ

1973 yılında Malatya'nın Doğanşehir ilçesinin Erkenek kasabasında doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Erkenekte tamamladıktan sonra, 1992 yılında Celal Bayar Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulunu kazandım ve 1996 yılında mezun oldum. Mersin Silifke Endüstüri Meslek Lisesinde 2 yıla yakın öğretmenlik yaptıktan sonra 1998 şubat'ın da Kafkas Üniversitesin de göreve başladım. Üniversitenin değişik birimlerinde görev yaptım. 2002 yılında Eğitim Fakültesi Eğitim Bilimleri Anabilim Dalında yüksek lisansa başladım ve 2004'te bitirdim. 2005 yılında ise Kafkas Üniversitesi sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalında 2. yüksek lisansa başladım. Halen Kafkas Üniversitesi Eğitim Fakültesin de görevimi sürdürmekteyim.