

Yüksek ve Düşük Doz Eksojen Melatoninin Erkek Ratlarda Vücut Isısına Etkileri

Elfide E. YÖNEL¹, Mevlüt YAPRAK¹, Yahya YILDIZ¹

ÖZET

Erkek ratlarda, 25 mikrogram eksojen kristalize melatonin ile hipertermi, 20 mg/kg eksojen kristalize melatonin ile hipotermi gözlenmiştir. Düşük doz melatoninin hipertermik etkisi, yüksek doz melatoninin hipotermik etkisinden daha uzun sürmüştür.

AnahtarKelimeler: Melatonin, vücut ısısı

SUMMARY

THE EFFECTS OF LOW AND HIGH DOSE EXOGENOUS MELATONIN ON BODY TEMPERATURE IN MALE RATS.

In male rats, hyperthermia was produced with 25 microgram exogenous crystallized melatonin. On the other hand, 25 mg/kg melatonin produced hypothermia. The hyperthermia was longer than the hypothermia.

Keywords: Melatonin, body temperature

Pineal bez; fotoperyot ile ilgili informasyonları hormonal sinyallere dönüştüren nöroendokrin bir transduserdir (1). Pineal bezin en önemli hormonu olan melatoninin insanda ve diğer canlılarda çeşitli olay ve süreçlere etkileri yoğun olarak araştırılmaktadır. Araştırmalar; özellikle, reproduksiyon, immünite ve sirkadyen ritimler konularında yoğunlaşmıştır. Melatoninin, sirkadyen ritmisite gösteren vücut ısısına etkileri çok fazla araştırılmamıştır (2-4). Mevcut çalışmaların çoğu eksojen melatonin ve uzun süre karanlıkta tutma gibi serum melatonin düzeyini artırıcı uygulamaların vücut ısısında düşüşe, pinealektomi ve uzun süre parlak ışıkta tutma gibi uygulamaların ise vücut ısısında artışa yol açtığını göstermektedir (3-10). Az da olsa melatoninin hipotermik olmadığını, hatta hipertermik etkili olduğunu bildiren çalışma da mevcuttur (11-15).

Bu çalışma; düşük ve yüksek dozlarda eksojen melatoninin erkek ratlarda vücut ısısına etkilerini araştırmak amacıyla gerçekleştirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında, gerçekleştirilen çalışmada; DETAM (Deneyisel Tıp Araştırma Merkezi-İstanbul)'dan temin edilen 150-200 gram ağırlığında, 24 adet Wistar tipi erkek sıçan kullanıldı.

Onbeş gün süreyle 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık şeklinde aklimatize edilen ratlar herbiri 6 rattan oluşan 4 gruba ayrıldılar. Birinci gruptaki (Grup I) hayvanlara herhangi bir madde enjekte edilmedi. İkinci gruptaki (Grup II) hayvanlara 0.5 ml % 70'lik alkol, 3. gruptaki (Grup III) hayvanlara 25 mikrogram melatonin ve 4. gruptaki (Grup IV) hayvanlara 50 mg/kg melatonin enjekte edildi. Tüm enjeksiyonlar sabah saat 9.05'te intraperitoneal olarak yapıldı. Tüm deney hayvanlarından saat 9.00, 10.00, 11.00, 12.00, 13.00 ve 14.00'da digital termometre ile rektal vücut ısısı ölçüldü.

Deney ortamının ısısının 18-20 °C olmasına dikkat edildi. Deneylerde; Sigma firmasından sağlanan kristalize melatonin % 70'lik alkolde eritilerek ve pH'sı 7.4'e ayarlanarak kullanıldı.

¹ Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, EDİRNE

Tablo I: Grup I' deki deney hayvanlarının vücut ısıları

No	9.00	10.00	11.00	12.00	13.00	14.00
1	35.5	36.6	36.9	36.6	36.6	36.7
2	35.7	37.3	36.7	36.6	36.6	37.2
3	35.8	36.3	36.8	36.7	36.7	37.5
4	36.0	35.6	36.3	36.8	36.8	37.0
5	35.6	36.8	36.7	36.9	36.9	36.8
6	35.8	35.6	36.5	36.6	36.6	36.9
Ort	35.7±0.2	36.4±0.7	35.7±0.2	36.7±0.1	36.7±0.1	37.0±0.3

Tablo II: Grup II'deki deney hayvanlarının vücut ısıları

No	9.00	10.00	11.00	12.00	13.00	14.00
7	36.0	36.3	36.6	36.3	36.2	36.5
8	35.7	36.1	36.4	36.2	36.1	36.4
9	35.9	36.2	36.5	36.3	36.3	36.6
10	35.9	36.2	36.5	36.3	36.3	36.6
11	35.8	36.1	36.4	36.3	36.3	36.4
12	35.8	36.3	36.6	36.2	36.2	36.5
Ort	35.9±0.1	36.2±0.1	36.5±0.1	36.3±0.1	36.2±0.1	36.5±0.1

İstatistiksel Değerlendirme: Çalışmada her grubun kendi içindeki değişikliklerin incelenmesi için Kruskal-Wallis varyans analizi, gruplararası ikili karşılaştırmalar için ise Mann-Whitney-U testi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirme bilgisayarda NCSS istatistik programı ile gerçekleştirildi.

BULGULAR

A- GRUP I ' İN SONUÇLARI: Hiçbir şey enjekte edilmeyen grup olan Grup I'deki 6 deney hayvanında birer saat arayla ölçülen rektal vücut ısıları değerleri ve grubun ortalama değerleri Tablo I'de verilmiştir.

B. GRUP II ' NİN SONUÇLARI: % 70'lik alkol enjekte edilen grup olan Grup II'deki 6 deney hayvanında birer saat arayla ölçülen rektal vücut ısıları

değerleri ve grubun ortalama değerleri Tablo II' de verilmiştir.

C. GRUP III ' ÜN SONUÇLARI: 25 mikrogram melatonin enjekte edilen grup olan Grup IV'deki 6 deney hayvanında birer saat arayla ölçülen rektal vücut ısıları değerleri ve grubun ortalama değerleri Tablo III' de verilmiştir.

D. GRUP IV 'ÜN SONUÇLARI: 50 mg/kg melatonin enjekte edilen grup olan Grup V'deki 6 deney hayvanında birer saat arayla ölçülen rektal vücut ısıları değerleri ve grubun ortalama değerleri Tablo IV' de verilmiştir.

Tablo III: Grup III'deki deney hayvanlarının vücut ısıları

No	9.00	10.00	11.00	12.00	13.00	14.00
13	35.6	36.7	37.1	36.9	36.7	36.7
14	35.6	36.4	36.6	36.4	36.5	36.7
15	35.6	36.8	37.0	36.8	36.7	36.3
16	36.2	37.1	37.3	36.9	36.9	37.0
17	36.2	37.1	37.2	37.0	37.0	37.3
18	36.0	36.7	37.2	36.9	37.0	37.1
Ort	35.9±0.3	36.8±0.3	37.0±0.1	36.8±0.1	36.8±0.2	36.9±0.4

Tablo IV: Grup IV'deki deney hayvanlarının vücut ısıları

No	9.00	10.00	11.00	12.00	13.00	14.00
19	36.1	35.4	35.9	36.2	36.5	37.0
20	36.2	35.1	35.4	36.0	36.3	36.7
21	36.3	34.6	35.1	36.5	36.2	36.0
22	36.2	35.2	35.6	35.9	36.4	37.0
23	36.2	35.1	35.7	36.0	36.3	36.6
24	36.4	35.1	35.4	35.7	36.7	37.1
Ort	36.2±0.1	35.1±0.3	35.5±0.1	36.1±0.3	36.4±0.2	36.7±0.4

Her grup için, saat 9.00, 10.00, 11.00, 12.00, 13.00 ve 14.00'de yapılan ölçümlerde elde edilen değerler Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Tüm gruplarda rektal vücut ısısının deney süresince anlamlı değişiklikler gösterdiği belirlendi (Grup I için $p=0.002$, Grup II ve IV için $p=0.001$, Grup III için $p=0.003$).

Grup I ve Grup II' deki deney hayvanlarının ilgili saatlerdeki vücut ısıları arasında fark bulunamadı ($p>0.05$).

Deney grupları olan III. ve IV. gruplardaki hayvanların ilgili saatlerdeki vücut ısıları alkol injekte edilmiş olan Grup II'deki hayvanlardan belirlenen vücut ısıları ile karşılaştırıldı.

25 mikrogram melatonin injekte edilen Grup III'deki deney hayvanlarının saat 9.00 ve 14.00'de ölçülen vücut ısıları ile % 70'lik alkol injekte edilen Grup II'deki deney hayvanlarından saat 9.00 ve 14.00'de ölçülen vücut ısıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$). Ancak, Grup IV'ün saat 10.00, 11.00, 12.00 ve 13.00 değerlerinin Grup II'nin ilgili değerlerinden anlamlı şekilde farklı olduğu görüldü (Saat 10.00 için $p=0.004$, 11.00 için $p=0.006$, 12.00 ve 13.00 için $p=0.004$).

50 mg/kg melatonin injekte edilen Grup IV'deki deney hayvanlarının saat 9.00, 12.00, 13.00 ve 14.00'de ölçülen vücut ısıları ile % 70'lik alkol injekte edilen Grup II'deki deney hayvanlarından saat 9.00, 12.00, 13.00 ve 14.00'de ölçülen vücut ısıları arasında fark bulunamadı ($p>0.05$). Ancak, saat 10.00, ve 11.00 değerlerinin Grup II'nin ilgili değerlerinden anlamlı şekilde farklı olduğu görüldü (Saat 10.00 için $p=0.004$, 11.00 için $p=0.007$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızın sonuçlarına göre; yüksek doz melatonin (50 mg/kg) vücut ısısını düşürücü (hipotermik), düşük doz (25 mikrogram) melatonin ise vücut ısısını artırıcı (hipertermik) bir etki göstermektedir. Düşük doz melatoninin hipertermik

etkisi, yüksek doz melatoninin hipotermik etkisine göre daha uzun sürmektedir.

Literatürdeki çalışmalar genel olarak; melatoninin hipotermik bir ajan olduğuna işaret etmektedir. Geceleri melatonin düzeyi en yüksek iken vücut ısısı en düşüktür (16, 17). Melatoninin temel kaynağı olan pineal bezin çıkarılması bazı hayvan türlerinde vücut ısısında intakt kontrollere göre bir artışa yol açmakta, bazı türlerde ise düşüşe yol açmaktadır (5, 13, 14). Yüksek doz eksojen melatoninin serçe, güvercin, fare ve ratlarda hipotermik olduğu bildirilmiştir (4, 5). Ralph ve arkadaşları; melatoninin vücudu hipertermiden koruduğunu ve uykuya yönelttiğini ileri sürmüşlerdir (3). Yüksek doz melatonin verdiğimiz ratlarda gözlediğimiz geçici hipotermi bütün bu bilgiler ile uyumludur. Literatürde, ekzojen melatonin insanda da vücut ısısını düşürücü etki gösterdiğini, melatonin sentez ve salınımının beta blokerlerle baskılanmasının ise vücut ısısını artırdığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (3, 7, 8, 10).

Padmavathamma ve Joshi; ratlarda 25 mikrogram melatonin ile hipertermik etki oluştuğu, bu etkinin tiroidektomi yapılmış ratlarda gözlenmediği bildirilmekte ve melatoninin tiroid fonksiyonlarını değiştirerek hipertermik etki oluşturduğu savunulmaktadır (15). Fioretti ve arkadaşları ise, ratlara gece yapılan melatonin injeksiyonlarının hipertermik etki oluşturduğunu bildirmişlerdir (11). Düşük doz melatonin ile elde ettiğimiz hipertermik etki, literatürdeki iki benzer çalışma olan Padmavathamma ve Joshi'in çalışması ve Kostner-vanHoffen ve arkadaşlarının çalışmaları ile uyumludur (11, 15).

Çalışmamızın sonuçları; melatoninin vücut ısısına etkili bir hormon olduğunu, bu etkinin doza bağımlı olduğunu düşündürmektedir. Serum melatonin düzeyini değiştiren uygulamaların vücut ısısına farklı etkiler göstermeleri; uygulanan tür, doz, mevsim ve saat ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür (3, 13, 14). Termoregülasyonla kesin ilişkili olan melatoninin, analoglarının ve antagonistlerinin

Cagnacci ve arkadaşlarının savundukları gibi, ateş, hipotermi ve hipertermi durumları için rasyonel bir seçenek olup olmadığının anlaşılması için doz, tür,

saat ve mevsim parametrelerine özen gösterilerek gerçekleştirilecek yeni çalışmalar yararlı olacaktır (7,8).

KAYNAKLAR

1. Silman R: Melatonin: the clinical perspective in man. *Biochem Soc Trans.* 1992; 20(2): 315-7.
2. Myers BL, Badia P: Immediate effects of different light intensities on body temperature and alertness. *Physiol Behav.* 1993; 54(1):199-202.
3. Ralph CL, Firth BT, Gern WA, Owens DW: The pineal complex and thermoregulation. *Biol Rev.* 1979; 54: 41-72.
4. Saarela S, Reiter RJ: Function of melatonin in thermoregulatory processes. *Life Sciences.* 1994; 54:295-311.
5. Binkley SA: Pineal melatonin: circadian rhythms and body temperature of sparrow. In *Chronobiology* (eds: Scheving LE, Halberg F, Pauly JE). 1974; 582, Ikuo Shoin, Tokyo.
6. Sasaki M, Endo T, Takahashi T: Differential effects of bright light and social cues on reentrainment of human circadian rhythms. *Am J Physiol.* 1995; 268: R528-R535.
7. Cagnacci A, Elliot JA, Yen SSC: Melatonin: A major regulator of the circadian rhythm of core body temperature in human. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75:447- 52.
8. Cagnacci A, Soldani R, Yen SSC: The effect of light on core body temperature is mediated by melatonin in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76:1036-38.
9. Deacon S, English J, Arendt J: Acute phase-shifting effects of melatonin associated with suppression of core body temperature in humans. *Neuroscience Letters* 1994; 178:32-34.
10. Dollins AB, Zhdanova IV, Wurtman RJ, Lynch HJ, Deng MH: Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994; 91(5):84-8.
11. Fioretti ML, Barzi F, Borgonovo G, Menconi E, Martini L: Effetti indotti dalla melatonina sulla temperatura corporea in ratti ipotermici o mantenuti in condizioni diverse di illuminazione. *Folia Endocrinol (Rome).* 1974; 27:390-400.
12. Kostner-van Hoffen GC, Mirmiran M, Bos PA, Witting W, Delagrang P, Guardiola-Lemaitre B: Effects of a novel melatonin analog on circadian rhythms of body temperature and activity in young, middle aged, and old rats. *Neurobiology of Aging.* 1993; 14:565-9.
13. Ruby NF, Ibuka N, Barnes BM, Zucker I: Suprachiasmatic nuclei influence temperature and circadian temperature rhythms in hamsters. *Am J Physiol.* 1989; 257 R210-R215.
14. Spencer F, Shirer HW, Yochim JM: Core temperature in the female rat: effect of pinealectomy or altered lighting. *Am J Physiol.* 1976; 231: 355-360.
15. Padmavathamma K, Joshi BN: Thermotropic effects of melatonin in adrenalectomized and thyroidectomized rats. *Biol Signals.* 1994; 3(1): 53-8.
16. Reiter RJ: Pineal melatonin: Cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocrine Rev.* 1991; 12:151-180.
17. Reiter RJ: Melatonin: the chemical expression of darkness. *Mol Cell Endocrinol.* 1991; 79:C153-C158.