

Melatoninin Sıçanlarda Beyin ve Karotis Arter Kan Akımına Etkisi

THE EFFECT OF MELATONIN ON CEREBRAL AND CAROTID ARTERY BLOOD FLOW IN RATS

Dr.Selma Arzu VARDAR,^a Dr.Gülây DURMUŞ ALTUN,^b Dr.Mevlüt YAPRAK,^a
Dr.Mehmet Erdal VARDAR,^c Dr.Ziya ÇUKUR,^d Dr.Kadir KAYMAK^a

^aFizyoloji AD, ^bNükleer Tıp AD, ^cPsikiyatri AD, ^dDeneyel Araştırma Lab., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, EDİRNE

Özet

Amaç: Bu çalışmada melatoninin farklı konsantrasyonlarının, erişkin sıçanların beyin ve karotis arter kan akımlarına etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Sprague-Dawley türü erişkin erkek sıçanlar dört gruba (n=6) ayrıldı. Kontrol grubuna Tc^{99m} HMPAO bolus enjeksiyonunu takiben dinamik sintigrafik ölçüm yapıldı. Aracı gruba sintigrafisi öncesi, melatonin içermeyen fizyolojik serum ve %1 etanol karışımı periton içi verildi. Diğer gruplardaki sıçanlara sintigrafisi öncesi 0.1 µg/kg ya da 100 µg/kg periton içi melatonin verildi. Tüm grupların sol ventrikül, tüm beyin, sağ ve sol karotis arterdeki ilgi alanları (ROI) çizildi. Zaman aktivite grafikleri oluşturuldu. Beyin retansiyon indeksi (BRI), sağ a. carotis communis kan akımı (RCR) ve sol a. carotis communis kan akımı oranları (LCR) belirlendi.

Bulgular: Sıçanlara fizyolojik dozda (0.1 µg/kg) melatonin verildiğinde, BRI değerlerinin kontrol grubu değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdiği saptandı (p=0.01). Farmakolojik dozda (100 µg/kg) melatonin verilen grubun BRI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma meydana gelmedi. Fizyolojik dozda melatonin alan sıçanların RCR ve LCR değerleri diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Farmakolojik dozda melatonin alan sıçanların RCR ve LCR değerlerinin ise daha yüksek olduğu görüldü.

Sonuç: Fizyolojik dozda melatonin sıçan beyin kan akımını azaltmaktadır. Farmakolojik dozda karotis arter kan akımını artırıcı etki etmektedir. Ancak bu durum beyin kan akımında artış sağlamamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Melatonin, beyin kan akımı, karotis arter, sıçan

T Klin J Med Sci 2004, 24:207-212

Abstract

Objective: The aim of this study was to investigate the effect of varying concentrations of melatonin on cerebral and carotid artery blood flow in adult rats.

Material and Methods: Adult male Sprague-Dawley rats were randomized into four (n=6) groups. Dynamic scintigraphic measurements were performed on the control group following rapid intravenous injection of Tc^{99m} HMPAO. Before scintigraphy, a solvent containing NaCl 9% plus 1% ethanol without melatonin was administered intraperitoneally to a vehicle group. The remaining groups received either 0.1g/kg or 100g/kg melatonin before dynamic scintigraphic measurements. Regions of interest (ROI's) were hand-drawn over the brain, left ventricle, as well as the right and left carotid arteries in the rats. Time activity curves of these ROI's were acquired. Brain retention indices (BRI), right carotid artery ratio (RCR), and left carotid artery ratio (LCR) values were determined.

Results: In comparison with controls, the BRI value was observed to be significantly lower in rats when melatonin was administered at the physiological dose (0.1g/kg) (p=0.01). On the other hand, a pharmacological dose of melatonin (i.e. 100g/kg) did not result in significant changes of BRI value when compared to control and vehicle groups. In rats receiving melatonin at physiological dose, LCR and RCR values did not significantly differ from other groups. However, a pharmacological dose resulted in significantly higher LCR and RCR values.

Conclusion: The results suggested that the administration of melatonin at physiological dose reduces cerebral blood flow in rats. At the pharmacological dose, melatonin increases carotid artery blood flow without providing an increase in cerebral blood flow in rats.

Key Words: Melatonin, cerebral blood flow, carotid artery, rat

Geliş Tarihi/Received: 14.03.2003

Kabul Tarihi/Accepted: 02.03.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr.Arzu VARDAR
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji AD, 22030/EDİRNE
arzuwardar@trakya.edu.tr

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

T Klin J Med Sci 2004, 24

Melatonin pineal bezin serotoninden salgıladığı bir hormondur.¹ Bu hormonun suprakiazmatik nükleus ile birlikte biyolojik saat olarak işlev gördüğü, uyku uyanıklık siklusunda ve organizmada birçok sistemin fonksiyonunun düzenlenmesinde rol

oynadığı düşünülmektedir.² Melatoninin kronobiyolojik etkileri oldukça iyi bilinmesine karşın damarlar ve beyin kan akımına etkileri oldukça az incelenmiştir.

Bugüne kadar yapılan çeşitli çalışmalarda sıçan, tavşan ve insan serebral arter düz kaslarında melatonin reseptörleri bulunmuştur.³⁻⁶ Sıçan serebral arterlerindeki melatonin reseptörlerinin G-protein bağlı yapılar olduğu gösterilmiştir. Beyin arterlerindeki reseptörlere etkisi nedeniyle melatoninin beyin kan akımının düzenlenmesinde rolü olabileceği görüşü ortaya atılmıştır.³ Fizyolojik ya da farmakolojik melatonin konsantrasyonlarının beyin kan akımına etkisi tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Fizyolojik dozda melatoninin sıçanda beyin kan akımını azalttığı ve serebral arteriollerde kasılma yapıcı etkisi olduğu bildirilmiştir.⁷ Ancak farmakolojik dozda insan karotis arterleri, domuz pulmoner arterleri, sıçan ve tavşan aortasında vazodilatasyon yapıcı etkiler oluşturmaktadır.⁸⁻¹⁴ Bu nedenle beyin kan akımını artırıcı yönde etkili olabileceği belirtilmiştir.¹⁴

Bu çalışmada fizyolojik ve farmakolojik iki ayrı dozda melatonin kullanılarak, dinamik teknesyum 99m hegzametipropilen amin oksim (Tc^{99m} HMPAO) sintigrafisi ile sıçan beyin kan akımının incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca ^{99m}Tc HMPAO sintigrafisi ile sağ ve sol a. carotis communis kan akımlarında melatonine bağlı değişimler ve bu değişimlerin beyin kan akımı ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Deney Hayvanları

Çalışmada kullanılmak amacıyla, 24 adet Sprague-Dawley türü erişkin erkek sıçan sağlandı. Sıçanlar çalışmaya alınacakları zamana kadar 12/12 saat aydınlık/karanlık döngüsünde kalacak şekilde, 21 ± 1 °C ısı ve %40-60 (ortalama %55) nem içeren ortamda, %21 ham protein içeren standart yem (Purina) ve su ile beslendi.

Etik Kurul'dan çalışmanın etik kurallara uygun hazırlandığına ve yapılabileceğine dair onay alındı. Deney hayvanları her grupta 6 adet 250-400 gram ağırlığında yetişkin (7-8 aylık) erkek sıçan

olacak şekilde dört gruba ayrıldı. Grup 1 kontrol grubu, grup 2 aracı (vehicle) grup, grup 3 fizyolojik doz melatonin grubu ve grup 4 farmakolojik doz melatonin grubu olarak belirlendi.

Kimyasal Maddeler

Deneyler sırasında kullanılmak üzere kristalize melatonin, Sigma Chemical firmasından temin edildi. Deney hayvanlarına verilecek olan melatonin %1 etanolde çözüldükten sonra fizyolojik serum ile dilüe edilerek deney sırasında kullanıldı.

Deneyler sırasında sıçanlarda kısa süreli anestezi sağlanması amacıyla propofol kullanıldı. Bu çalışmada Abbott Laboratories (North Chicago, IL 60064, USA) firmasından temin edilen Propofol Abbott 10 mg/ml ampul damar içine uygulandı.

Sintigrafik ölçümlerde kullanılmak üzere, ^{99m}Tc HMPAO enjeksiyonu için, (Brain-SPECT Frederic Joliot-Curie Research Institute Radiobiology and Radiohygiene H-1775 Budapest. P.O. Box 101. Hungary) kit kullanıldı.

Çalışmanın Planlanması

Kontrol grubunda yer alan sıçanlar (n=6) tartıldıktan sonra kuyruk veninden 24 f kateter ile girildi. Ölçüm yapılacak sıçana kateter takılmasını takiben, kuyruk veninden 15 mg/kg olacak şekilde bolus propofol uygulandı. Anestezi sonrası ikinci dakikada sıçan yüz üstü pozisyona getirilerek kol ve bacakları sabitlendi ve sintigrafik ölçüm yapıldı.

Aracı gruptaki sıçanlara, çekim yapılmadan 20 dakika önce %1 etanol ve 99 ml %0.9 fizyolojik serum karışımından 1 ml/kg olacak şekilde periton içi verildi. Daha sonra kateterle kuyruk venine girilerek 15 mg/kg propofol uygulandı. Anesteziyi takiben ikinci dakikada gama kamera ile dinamik ölçüm yapıldı. Fizyolojik doz melatonin verilecek sıçanlara çekim yapılmadan 20 dakika önce %1 etanol ve %0.9 fizyolojik serum içinde hazırlanmış olan melatonin karışımından 0.1 µg/kg olacak şekilde periton içi enjeksiyon yapıldı. Kuyruk venine kateter yerleştirildi. Sıçanlar melatonin verilmesini takiben 20. dakikada iv propofol anestezisi ile uyutularak, anestezi sonrası ikinci dakikada sintigrafik ölçüm yapıldı.

Farmakolojik dozda melatonin verilecek gruba çekim yapılmadan 20 dakika önce periton içine 100 µg/kg olacak şekilde %1'lik etanol ve %0.9 fizyolojik serum içinde eritilmiş melatonin verildi. Takiben ikinci dakikada gerekli sintigrafik ölçümler yapıldı.

Sintigrafik İnceleme

Dinamik beyin sintigrafisi ölçümü oda sıcaklığı sabit ve 21 °C olan laboratuvarında gama kamera (Orbiter; Siemens Corp., Iselin. N.J.) kullanılarak yapıldı. Çalışmada kullanılacak deney hayvanları, anesteziyenin hemen sonra sintigrafik ölçüm için yüzüstü pozisyonda yatırıldı. Kolimatör posterior pozisyonda açıldı. Çalışmaya alınan sıçanın kuyruk veninden 8 mCi (miliküri) Tc^{99m} HMPAO bolus enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyon sonrası elde edilen görüntüler 64x64 matrisinde, 2.55 büyütme (zoom) faktörü uygulanarak, 1 görüntü / saniye olacak şekilde 70 saniye kaydedildi. Dinamik çekimlerden elde edilen görüntüler MIE 5.0 işlemci ile işlemlendi. Bu görüntülerden yararlanılarak sol ventrikül, tüm beyin, sağ ve sol karotis arterdeki ilgi alanları (ROI) çizildi (Şekil 1). Zaman aktivite grafikleri oluşturuldu (Şekil 2). Grafiklerin sıfır noktaları arasındaki kayma düzeltildi. Elde edilen verilerden beyin retansiyon indeksi (BRI), sağ a. carotis communis kan akım oranı (RCR) ve sol a. carotis communis kan akım oranı (LCR) hesaplandı.

BRI, zaman aktivite grafiklerindeki sol ventrikül ve beyin eğrilerinin altında kalan alanların hesaplanmasıyla elde edildi.

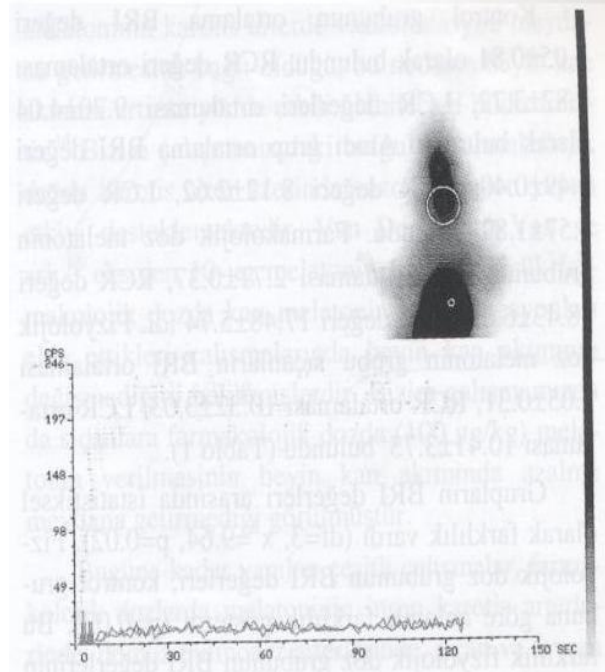
$BRI = \int \text{Beyin ROI} / \int \text{Sol ventrikül ROI}$ olarak hesaplandı.

$RCR = \text{Sağ a. carotis communis ROI} / \text{Sol ventrikül ROI} \times 100$

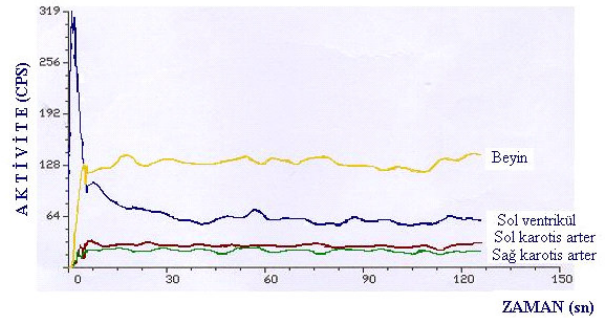
$LCR = \text{Sol a. carotis communis ROI} / \text{Sol ventrikül ROI} \times 100$ şeklinde belirlendi.

İstatistiksel Analiz

Dört grubun değerlerinin karşılaştırılmasında nonparametrik Kruskal-Wallis varyans analizi testi kullanıldı. Gruplar arası ikili karşılaştırmalar Bonferroni post hoc çoklu karşılaştırma testi ile



Şekil 1. Tc^{99m} HMPAO ile sintigrafik ölçüm yapılarak çizilen beyin, sol ventrikül, sağ ve sol karotis arter ilgi alanları



Şekil 2. Tc^{99m} HMPAO enjeksiyonu sonrası beyin, sol ventrikül, sol ve sağ karotis arterden elde edilen zaman aktivite eğrileri. CPS, count per pixel

değerlendirildi. Grup içi ilişkinin araştırılmasında Spearman Rank Order korelasyon testi, bütün deney hayvanları için ilişkinin araştırılmasında Pearson korelasyon testi ve r değerleri kullanıldı. p< 0.05 değerleri anlamlı olarak kabul edildi. Ortalama değerler, standart sapmalarıyla (SD) verildi.

Bulgular

Çalışmada yer alan tüm sıçanların sintigrafik bulgularından her bir sıçan için ayrı ayrı BRI,

RCR, LCR değerleri hesaplandı. Grupların BRI, RCR, LCR ortalamaları ve SD' ları belirlendi.

Kontrol grubunun ortalama BRI değeri 3.05 ± 0.81 olarak bulundu. RCR değeri ortalaması 8.82 ± 3.72 , LCR değerleri ortalaması 9.70 ± 4.04 olarak bulundu. Aracı grup ortalama BRI değeri 2.49 ± 0.40 , RCR değeri 8.12 ± 2.62 , LCR değeri 8.57 ± 1.82 bulundu. Farmakolojik doz melatonin grubunun BRI ortalaması 2.77 ± 0.37 , RCR değeri 18.43 ± 6.69 , LCR değeri 17.48 ± 5.74 idi. Fizyolojik doz melatonin grubu sıçanların BRI ortalaması 2.05 ± 0.31 , RCR ortalaması 10.32 ± 3.03 , LCR ortalaması 10.41 ± 3.73 bulundu (Tablo 1).

Grupların BRI değerleri arasında istatistiksel olarak farklılık vardı ($df=3$, $\chi^2=9.64$, $p=0.02$). Fizyolojik doz grubunun BRI değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı farklılık gösterdi ($p=0.02$). Bu farklılık fizyolojik doz grubunun BRI değerlerinin azalmış olmasından kaynaklanmaktaydı. Farmakolojik doz grubu ile kontrol ve aracı grubun BRI değerleri ise benzer bulundu (Tablo 1).

Grupların RCR ve LCR değerleri karşılaştırıldığında, RCR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($df=3$, $\chi^2=7.05$, $p=0.01$). LCR değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($df=3$, $\chi^2=11.12$, $p=0.07$). Farmakolojik dozda melatonin alan gruptaki LCR değerleri ortalamalarının kontrol ve aracı grup değerlerinden daha yüksek olmasına rağmen gruplar arası farklılık saptanmamasının, çalışmada kullanılan denek sayısının azlığından kaynaklandığı düşünüldü.

Fizyolojik doz melatonin grubu ile kontrol grubu RCR değerleri ikili karşılaştırıldığında, ista-

tistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Aynı şekilde düşük melatonin grubu ile aracı grup RCR değerleri benzerdi.

Fizyolojik doz melatonin grubu ile farmakolojik doz melatonin grubunun RCR değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0.02$). Farmakolojik doz melatonin grubunun RCR değerleri belirgin olarak yükseklik gösteriyordu.

Farmakolojik doz melatonin grubu ile kontrol grubu RCR değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p=0.05$). Bu anlamlı farklılık farmakolojik doz melatonin grubunun RCR değerlerinin artmış olmasından kaynaklanmaktaydı.

Farmakolojik dozda melatonin alan grup ile aracı grup RCR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.03$). Farmakolojik doz melatonin alan grubun RCR düzeyleri, aracı gruba göre belirgin olarak fazlaydı.

Çalışmaya alınan tüm sıçanların, BRI değerleri ile RCR değerleri arasında korelasyon olmadığı ($r=0.23$, $r^2=0.05$) görüldü. BRI değerleri ile LCR değerleri arasında da korelasyon ($r=0.26$, $r^2=0.07$) saptanmadı. RCR ve LCR değerleri arasında ise tam korelasyon ($r=0.97$, $r^2=0.97$) olduğu görüldü.

Gruplar ayrı ayrı incelendiğinde kontrol grubu ($r_s=0.94$), aracı grup ($r_s=0.89$), farmakolojik doz melatonin alan grup ($r_s=0.94$) ve fizyolojik doz melatonin alan gruptaki sıçanların ($r_s=0.94$), RCR ve LCR değerleri arasında belirgin korelasyon saptandı.

Tartışma

Bu çalışmada, erişkin sıçanlara fizyolojik dozda ($0.1 \mu\text{g/kg}$) verilen melatonine bağlı $\text{Tc}^{99\text{m}}$ HMPAO ile elde edilen BRI'nde azalma görülmüştür. Bu

Tablo 1. Grupların BRI, RCR, LCR ortalamaları ve istatistiksel değerler

	Kontrol	n=6	Aracı	Melatonin		df	χ^2	P*
				Fizyolojik Doz	Farmakolojik Doz			
			n=6	n=6				
BRI	3.05 ± 0.81		2.49 ± 0.40	2.05 ± 0.31^a	2.77 ± 0.37	3	9.64	0.02
RCR	8.82 ± 3.72		8.12 ± 2.62	10.32 ± 3.03	$18.43 \pm 6.69^{b,c,d}$	3	7.05	0.01
LCR	9.70 ± 4.04		8.57 ± 1.82	10.41 ± 3.73	17.48 ± 5.74	3	11.12	0.07

* Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır

a, kontrol grubuna göre anlamlı düşüklik ($p=0.02$)

b, kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik ($p=0.05$)

c, aracı grubuna göre anlamlı yükseklik ($p=0.03$)

d, fizyolojik doz melatonin alan gruba göre anlamlı yükseklik ($p=0.02$)

durum melatoninin fizyolojik dozda verildiğinde beyin kan akımında düşüşe neden olduğunu göstermektedir. Daha önce Capsoni ve ark.⁷ tarafından yapılan otoradyografik bir çalışmada, 14 günlük sıçanların beyin kan akımının fizyolojik dozda melatonine bağlı azaldığı gösterilmiştir. Erişkin sıçanlar üzerinde elde ettiğimiz bulgular, Capsoni ve ark.'nın⁷ çalışması ile uyumludur. Bununla birlikte Van Der Helm Van ve ark.¹⁵ ise sağlıklı erkeklerde eksojen melatoninin, fizyolojik konsantrasyonlara yakın düşük farmakolojik dozda verildiğinde beyin kan akımını değiştirmedini belirtmişlerdir. Bu çalışmada ayrıca fizyolojik dozda melatoninin sıçan karotis arter kan akımını anlamlı düzeyde değiştirmedini görülmüştür.

Melatonine bağlı beyin kan akımında görülen azalma, melatoninin beyin arterlerinde vazokonstriksiyon yapıcı etkisinden kaynaklanıyor olabilir. Bu etkide iki farklı mekanizmanın rolü olabileceği belirtilmektedir.^{3,16} Bunlardan ilki, melatoninin vazodilatatör etkileri olduğu bilinen cAMP oluşumunu inhibe ederek kasılmaya neden olmasıdır.³ Diğer mekanizma ise pertussis toksinine duyarlı, G proteini yapısındaki melatonin reseptörlerinin kalsiyumla aktive olan K⁺ kanallarını doğrudan etkileyerek Ca⁺² girişini düzenlediği ve melatonine yanıt olarak kasılma meydana getirdiği şeklindedir.¹⁶ Melatoninin beyin kan akımı üzerinde düzenleyici rolü olduğunu, melatoninin düzeylerinde gece görülen artışın beyin kan akımının azalmasına neden olabileceğini düşünmekteyiz. Bu artış serebral inme ve diğer serebrovasküler hastalıklarda görülen sirkadiyen varyasyonu etkileyen bir faktör olabilir.¹⁷

Bu çalışmada iki farklı melatonin dozu kullanılmıştır. Beyin ve karotis arter kan akımına fizyolojik ve farmakolojik dozda melatoninin etkisinin farklı olduğu görülmüştür. Daha önce Regrigny ve ark.¹⁸ tarafından beyin kan akımının melatonin konsantrasyonuna bağlı azaldığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, melatoninin özellikle fizyolojik konsantrasyonda verildiğinde beyin kan akımında azalma meydana getirdiği yönündedir.

Farmakolojik doza bağlı sağ karotis arter kan akımında anlamlı artış görülmesi, melatoninin

karotis arterde vazodilatasyon meydana getirdiğini düşündürmektedir. Daha önceki bazı çalışmalarda insanda karotis arter pulsatil indeksinin melatonine bağlı azaldığı gösterilmiştir.^{13,14} Bu azalmanın, melatoninin karotis arterde vazodilatasyon meydana getirmesine bağlı olduğu, bu nedenle beyin kan akımını artırıcı yönde etkili olabileceği bildirilmiştir.¹⁴ Bizim çalışmamızdaki bulgular, farmakolojik dozda karotis arter üzerinde vazodilatasyon yapıcı etkiyi desteklemektedir. Van Der Helm Van ve ark.¹⁵ eksojen 10 µg melatonin vererek düşük farmakolojik dozda kan melatonin konsantrasyonları elde ettikleri çalışmalarında beyin kan akımının değişmediğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da sıçanlara farmakolojik dozda (100 µg/kg) melatonin verilmesinin beyin kan akımında azalma meydana getirmediği görülmüştür.

Bugüne kadar yapılan çeşitli çalışmalar, farmakolojik dozlarda melatoninin insan karotis arterlerinde, domuz pulmoner arterlerinde, sıçan ve tavşan aortasında, vazodilatasyon yapıcı etkileri olduğunu göstermiştir.^{8,10,11,14,19} Sağlıklı erkek ve kadınlara 1 mg oral melatonin verilerek yapılan çalışmalarda internal karotis arter pulsatil indeksi, kan basıncı ve kan katekolamin düzeyinde azalma görülmüştür. Ayrıca insanda, daha düşük farmakolojik dozlarda melatoninin, kan basıncını değiştirmese de periferik kan akımını artırdığı bildirilmiştir.¹⁵

Melatoninin beyin kan akımına etkisi ile ilgili çalışmalar serebral inme gibi serebrovasküler olaylar açısından önem taşımaktadır. Serebral inme insidansı sirkadiyen ritm göstermektedir.¹⁷ Migren yakınması olan kişilerde plazma melatonin düzeyleri düşük bulunmuştur.²⁰ Melatoninin migren üzerine etkisi konusunda çelişkili yayınlar vardır. Tom ve ark.²¹ diğer çalışmalardan farklı olarak bu hormonun domuz serebral damarlarında vazokonstriksiyon yapıcı etkisi olmadığını ve melatonine bağlı migreni engelleyici bir mekanizmadan bahsedilemeyeceğini bildirmiştir. Bundan başka Alzheimer hastalığında beyindeki MT₁ reseptörlerinin artmış olması, melatoninin serebral sirkülasyonu düzenleyici rolü olduğunu düşündürmüştür.²² Daha önceki çalışmalarımızda, koroner arter hastaları ve kardiyak sendrom X gibi hastalıklarda melatonin

düzeylerinin düşük olduğunu saptadık.^{23,24} Bu nedenle farklı melatonin düzeylerinin beyin ve karotis arter kan akımı üzerine etkilerinin saptanması bu hastalıklarda melatoninin etkisinin incelenmesi açısından yararlı olabilir.

Sıçanlara infüzyon hızı 60 ng/kg/saat olacak şekilde melatonin verildiğinde, plazma melatonin konsantrasyonlarının geceki fizyolojik değerlere ulaştığı görülmüştür.¹⁸ Bu nedenle bu çalışmada periton içine 0.1 µg/kg dozda verilen melatoninin fizyolojik konsantrasyona yakın kan düzeyi oluşturduğu kabul edilmiştir.

Çalışmamızda anestezi amacıyla kuyruk veninden verilen 15 mg/kg propofolün yaklaşık 2-5 dakikalık anestezi sağlayabildiği ve tam ayılmanın yaklaşık 15 dakikada gerçekleştiği görülmüştür. Sıçanlarda dinamik çekim için gerekli anestezi süresi yaklaşık 2 dakikadır. Anestezi süresinin kısıtlı olması nedeniyle çekim sırasında beyin kan akımındaki otoregülasyon mekanizmasında rol oynayan kan basıncı, arteriyal CO₂, O₂, H⁺ konsantrasyonu ya da kan katekolamin düzeyleri gözardı edilmiş ve incelenmemiştir.

Sonuç olarak melatonin sıçanlara fizyolojik dozda verildiğinde beyin kan akımını azaltmakta, ancak karotis arter kan akımında belirgin değişiklik meydana getirmemektedir. Farmakolojik dozda verildiğinde ise karotis arter kan akımında belirgin artış görülmekte, ancak beyin kan akımında belirgin değişiklik olmamaktadır. Bu durum melatoninin karotis arterde doza bağlı vazodilatasyon meydana getirdiğini, serebral damarlarda ise vazokonstriksiyon yapıcı rolü olduğunu düşündürmektedir.

Melatonin düzeylerinde görülen diurnal ritmin ve farklı dozlarda melatonin kullanımının sağlıklı ya da serebrovasküler hastalığı olan kişileri nasıl etkilediğini inceleyen ileri çalışmalara gereksinim vardır. Bu amaçla kardiyovasküler ve serebrovasküler etkilerin birlikte değerlendirilmesi daha yararlı olacaktır.

Teşekkür

Monrol Nükleer Ürünler San. ve Tic. A.Ş.'ye çalışmamız sırasında sağladığı finansal destek için teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Sadock BJ, Sadock VA. Synopsis of psychiatry. 9th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p.132.
2. Brzezinski A. Melatonin in humans. N Engl J Med 1997; 336:186-95.
3. Capsoni S, Viswanathan M, De Oliveira AM, Saavedra JM. Characterization of melatonin receptors and signal transduction system in rat arteries forming the circle of willis. Endocrinology 1994; 135:373-8.
4. Dubocovich ML. Pharmacology and function of melatonin receptors. FASEB J 1988; 2:2765-73.
5. Reppert SM, Godson C, Mahle CD, Weaver DR, Slaugenhaupt SA, Gusella JF. Molecular characterization of a second melatonin receptor expressed in human retina and brain: the Mel1b melatonin receptor. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92:8734-8.
6. Stankov B, Biella G, Panara C, et al. Melatonin signal transduction and mechanism of action in the central nervous system: using the rabbit cortex as a model. Endocrinology 1992; 130:2152-9.
7. Capsoni S, Stankov BM, Fraschini F. Reduction of regional cerebral blood flow by melatonin in young rats. Neuroreport 1995; 6:1346-8.
8. Weekley LB. Effects of melatonin on pulmonary and coronary vessels are exerted through perivascular nerves. Clin Auton Res 1993; 3:45-7.
9. Weekley LB. Influence of melatonin on bovine pulmonary vascular and bronchial airway smooth muscle tone. Clin Auton Res 1995; 5:53-6.
10. Ting N, Thambyraja A, Sugden D, Scalbert E, Delagrang P, Wilson VG. pharmacological studies on the inhibitory action of melatonin and putative melatonin analogues on porcine vascular smooth muscle. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2000; 361:327-33.
11. Satake N, Oe H, Shibata S. Vasorelaxing action of melatonin in rat isolated aorta; possible endothelium dependent relaxation. Gen Pharmacol 1991; 22:1127-33.
12. Satake N, Oe H, Sawada T, Shibata S. The mode of vasorelaxing action of melatonin in rabbit aorta. Gen Pharmacol 1991; 22:219-21.
13. Cagnacci A, Arangino S, Angiolucci M, Maschio E, Melis GB. Influences of melatonin administration on the circulation of women. Am J Physiol 1998; 274:R335-R338.
14. Arangino S, Cagnacci A, Angiolucci M, et al. Effects of melatonin on vascular reactivity, catecholamine levels, and blood pressure in healthy men. Am J Cardiol 1-5-1999; 83:1417-9.
15. van der Helm, van Mil AH, van Someren EJ, et al. No influence of melatonin on cerebral blood flow in humans. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:5989-94.
16. Geary GG, Duckles SP, Krause DN. Effect of melatonin in the rat tail artery: role of K⁺ channels and endothelial factors. Br J Pharmacol 1998; 123:1533-40.
17. Wroe SJ, Sandercock P, Bamford J, Dennis M, Slattery J, Warlow C. Diurnal variation in incidence of stroke: Oxfordshire community stroke project. BMJ 1992; 304:155-7.
18. Regrigny O, Delagrang P, Scalbert E, Atkinson J, Lartaud-Idjouadiene I. Melatonin improves cerebral circulation security margin in rats. Am J Physiol 1998; 275:H139-H144.
19. Weekley LB. Effects of melatonin on isolated pulmonary artery and vein: Role of the vascular endothelium. Pulm Pharmacol 1993; 6:149-54.
20. Wetterberg L. Melatonin in humans physiological and clinical studies. J Neural Transm. Suppl 1978; 13:289-310.
21. Tom B, De Vries P, Heiligers JP, et al. The lack of vasoconstrictor effect of the pineal hormone melatonin in an animal model predictive of antimigraine activity. Cephalalgia 2001; 21:656-63.
22. Savaskan E, Olivieri G, Brydon L, et al. Cerebrovascular melatonin MT1-receptor alterations in patients with Alzheimer's disease. Neurosci Lett 27-7-2001; 308:9-12.

23. Yaprak M, Altun A, Vardar A, Aktoz M, Ciftci S, Ozbay G. Decreased nocturnal synthesis of melatonin in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2003; 89:103-7.
24. Altun A, Yaprak M, Aktoz M, Vardar A, Betul UA, Ozbay G. Impaired nocturnal synthesis of melatonin in patients with cardiac syndrome X. *Neurosci Lett* 2002; 327:143-5.