

Erkek Ratlarda Yüksek Doz Melatonin +2,4-Dinitrofenol (DNF) ün Vücut Isısına Etkileri

Mevlüt YAPRAK¹, Elvide E. YÖNEL², Yahya YILDIZ³

ÖZET

Melatoninin, doza bağımlı olarak vücut ısısını değiştirebileceği ileri sürülmektedir. Yüksek doz eksojen melatonin erkek ratlarda hipertermik bir ajan olan 2, 4-dinitrofenole (DNF) rağmen hipotermik etki göstermiştir. Hipertermik olabileceği bildirilen düşük doz melatonin ise DNF ile birlikte kullanıldığında sinerjistik bir etki göstermemiştir.

Anahtar Kelimeler: Melatoninin, vücut ısısı, 2, 4-dinitrofenol.

SUMMARY

THE EFFECTS OF HIGH DOSE MELATONIN + 2,4-DINITROPHENOL (DNF) ON BODY TEMPERATURE IN MALE RATS.

It is suggested that melatonin can change the body temperature according to the dose. In male rats, high dose melatonin (50 mg/kg) has hypothermic effect in spite of the hyperthermic agent 2, 4-dinitrophenol. Low dose melatonin (25 µg) didn't show a synergism with DNF.

Key Words: Melatonin, body temperature, 2, 4-dinitrophenol.

Melatonin; fotoperyot ile ilgili bilgileri nöroendokrin sinyallere dönüştüren pineal bezin en önemli ürünüdür (1). İlk ve en iyi bilinen etkisi; belirli hayvan türlerinde mevsimsel üreme olaylarını düzenlemesidir. Hayvanlardaki bu antigonadotropik etkilerinin yanısıra; insanda da immüniteden yaşlanmaya, duygulanım ve uyku bozukluklarından adrenal ve tiroid fonksiyonlarına çeşitli süreçlerle de ilgili olduğu ileri sürülmektedir (2, 3).

Melatoninin en az araştırılan etkilerinden biri, vücut ısısına olan etkisidir (4-6). Serum melatonin düzeyi de vücut ısısı gibi sirkadyen bir ritm gösterir. Vücut ısısı gece düşük, gündüz yüksek iken; serum melatonin düzeyi gündüz düşük, gece yüksektir (5).

Vücut ısısını değiştirmedeğini ve artırdığını bildiren çalışmalar olsa da; pinealektominin vücut

ısısını artırdığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (5-8).

Pinealektomi gibi serum melatonin düzeyini düşüren bir faktör olan uzun süre parlak ışıklı ortamda tutma uygulamasının da çeşitli hayvan türlerinde ve insanda vücut ısısında bir artışa yol açtığı bildirilmektedir (4, 9).

Yüksek doz eksojen melatoninin serçe, güvercin ve ratlarda vücut ısısını düşürdüğünü bildiren çalışmaların yanısıra, melatonin analoglarının ve gece eksojen melatonin injeksiyonunun ratlarda vücut ısısını artırdığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (5, 6, 10-15). Cagnacci ve arkadaşları kadınlarda, Dollins ve arkadaşları erkeklerde yüksek ve düşük doz eksojen melatoninin oral temperatürde anlamlı düşüşe neden olduğunu gözlemişlerdir (16-18).

¹ Yrd.Doç.Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, EDİRNE

² Araş.Gör.Bio., Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, EDİRNE

³ Araş.Gör.Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, EDİRNE

Literatürdeki eksojen melatonin vücut ısısına etkileri ile ilgili çalışmaların tümü; sağlıklı denek ve deney hayvanlarında gerçekleştirilmiştir. Sunulan çalışmada eksojen melatonin; hipertermik bir ajan olan 2, 4-dinitrofenol (DNF) ile birlikte injekte edilmiş ve DNF ün hipertermik etkisini antagonize ya da agonize edip etmeyeceği araştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Deney Hayvanları: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirilen çalışmamızda; DETAM (Deneysel Tıp Araştırma Merkezi - İstanbul)' dan sağlanan 150-200 gram ağırlığında, 2-3 aylık, 24 Wistar tipi erkek sıçan kullanıldı.

Deney hayvanları, deney öncesinde 15 gün süreyle 12 saat aydınlık -12 saat karanlık şeklinde aklimatize edildiler. Deney ortamı ısısının hem aklimatizasyon döneminde hem de deney sırasında 18-20 °C arasında olmasına dikkat edildi.

Deney hayvanları herbirinde altı sıçan bulunan 4 gruba ayrıldı: Birinci gruba (Grup I) hiçbirşey injekte edilmedi. İkinci gruba (Grup II) 0.5 ml % 70'lik alkol, üçüncü gruba (Grup III) 25 µg melatonin + 20 mg/kg DNF ve dördüncü gruba (Grup IV) ise 50 mg / kg melatonin + 20 mg / kg DNF injekte edildi. Tüm enjeksiyonlar sabah saat 9.05'e ve intraperitoneal olarak yapıldı. Tüm hayvanların vücut ısıları saat 9.00'dan 14.00'a kadar birer saat arayla 6 kez ölçüldü.

Kimyasal Maddeler: Melatonin ve DNF; Sigma firmasından temin edildi. Alkolde eritilen kimyasal maddeler serum fizyolojik ile dilüe edildi. Solüsyonların pH'ları 7.4 olarak ayarlandı. Deney hayvanlarına verilecek materyalin 0.5 ml % 70'lik

alkol içinde erimiş halde verilmesine özen gösterildi.

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.

Deney hayvanları deney öncesi iki haftalık bir aklimatizasyon döneminden geçirildiler. Bu süre içinde hayvanların günde 12 saat aydınlık, 12 saat karanlıkta kalmaları ve ortam ısısının ise 18-20 derece santigrat olması sağlandı. Deney süresince de ortam ısısının 18-20 derece santigrat olmasına dikkat edildi. Sıçanların vücut ısıları; dijital termometre ile rektal olarak ölçüldü.

BULGULAR

1. 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, IV ve III için $p < 0.001$).

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

3. 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.

A. 25 mikrogram melatonin + 20 mg/kg DNF injekte edilen Grup III'deki deney hayvanlarının saat 9.00, 10:00, 11:00 ve 14:00'de ölçülen vücut ısıları ile % 70'lik alkol injekte edilen Grup II'deki

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	36.6±0.2	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

TABLO III . Grup III'deki deney hayvanlarının vücut ısıları

No	9.00	10.00	11.00	12.00	13.00	14.00
13	35.8	36.2	36.5	37.0	37.4	36.9
14	36.4	36.8	37.0	37.6	37.8	36.8
15	35.8	36.0	36.4	37.0	37.3	36.2
16	36.3	36.5	36.9	37.4	37.5	36.9
17	36.4	36.8	37.3	37.9	38.2	37.3
18	36.5	36.9	37.3	37.6	38.0	37.4
Ort	36.2±0.3	36.5±0.4	36.9±0.4	37.4±0.4	37.7±0.4	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	35.8	34.3	34.6	35.0	35.5	36.7
20	36.2	34.2	34.8	35.1	35.9	37.4
21	36.2	34.8	35.0	36.1	36.4	37.5
22	36.5	34.1	35.4	35.8	36.5	37.4
23	36.4	34.2	34.6	35.1	35.7	36.8
24	36.2	34.5	34.9	35.9	36.3	37.0
Ort	36.2±0.1	34.4±0.3	34.9±0.3	35.5±0.5	36.1±0.4	37.1±0.3

deney hayvanlarından saat 9.00, 10.00, 11.00, ve 14.00'de ölçülen vücut ısıları arasında fark bulunamadı ($p>0.05$). Ancak, Grup III'ün saat 12.00 ve 13.00 değerlerinin Grup II'nin ilgili değerlerinden anlamlı şekilde farklı olduğu görüldü (12.00 ve 13.00 için $p<0.004$).

B. 50 mg/kg melatonin + 20 mg/kg DNF injekte edilen Grup IV'deki deney hayvanlarının saat 9.00 ve 13.00'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 fark bulunamadı ($p>0.05$). Ancak, Grup VII'nin saat 10.00, 11.00, 12.00 ve 14.00 değerlerinin Grup II'nin ilgili değerlerinden anlamlı şekilde düşük olduğu görüldü (10.00, 11.00, 12.00 ve 14.00 için $p<0.004$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Hipotermik olduğu bildirilen yüksek doz melatonin; hipertermik bir ajan olan DNF ile birlikte verince hipotermik etki göstermektedir. Fakat, hipertermik etki gösterdiği ileri sürülen düşük doz melatonin, hipertermik bir ajan olan DNF ile birlikte verildiğinde, injeksiyon sonrası ilk üç saat içinde beklenen aksine sinerjik etki göstermemişler ve vücut ısısında anlamlı bir artışa yol açmamışlardır.

Çalışmamızda, yüksek doz melatoninin hipertermik bir ajan ile birlikte injekte edildiğinde sözkonusu ajanın hipertermik etkisini engellediği de gözlenmiştir. Literatürde bu konuda benzer bir çalışmaya rastlanamamıştır.

Bulgular, melatoninin vücut ısısına etkili bir hormon olduğunu, bu etkinin doza bağımlı olduğunu düşündürmektedir. Konunun netleşmesi ve medikal pratikte yararlanılabilecek sonuçlara

ulaşılabilmesi için yeni çalışmalar yapılmalıdır. Termoregülasyonla ilişkisi kesin gibi görünen melatoninin, analoglarının ve antagonistlerinin ateş, hipotermi ve hipertermi durumları için

Cagnacci ve arkadaşlarının savundukları gibi rasyonel bir seçenek olup olmadığının anlaşılması için yeni ve sağlıklı çalışmalar gerekmektedir (16, 17).

KAYNAKLAR

1. Reiter RJ: Melatonin: the chemical expression of darkness. *Mol Cell endocrinol* 79:C153-C158, 1991
2. Silman R: Melatonin: the clinical perspective in man. *Biochem Soc Trans* 20(2): 315-7, 1992.
3. Reiter RJ: Pineal melatonin: Cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocrine Rev*, 12:151-180, 1991.
4. Myers BL, Badia P: Immediate effects of different light intensities on body temperature and alertnes. *Physiol Behav*, 54(1):199-202, 1993.
5. Ralph CL, Firth BT, Gern WA, Owens DW: The pineal complex and thermoregulation. *Biol Rev* 54: 41-72, 1979.
6. Saarela S, Reiter RJ: Function of melatonin in thermoregulatory proceses. *Life Sciences*, 1994, 54:295-311
7. Spencer F, Shirer HW, Yochim JM: Core temperature in the female rat: effect of pinealectomy or altered lighting. *Am J Physiol*, 231: 355-360, 1976.
8. Ruby NF, Ibuka N, Barnes BM, Zucker I: Suprachiasmatic nuclei influence turpor and circadian temperature rythms in hamsters. *Am J Physiol*, 257 R210-R215, 1989.
9. Sasaki M, Endo T, Takahashi T: Differential effects of bright light and social cues on reentertainment of human circaidan rythms. *Am J Physiol*, 268: R528-535, 1995.
10. Binkley SA: Pineal melatonin: circaidan rythms and body temperature of sparrow. In *Chronobiology* p.582, (eds:Scheving LE, Haldberg F, Pauly JE), Ikagu Shoin, Tokyo, 1974.
11. Deacon S, English J, Arendt J: Acute phase-shifting effects of melatonin associated with supression of core body temperature in humans. *Neuroscience Letters* 178:32-34, 1994.
12. 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)* 27:390-400, 1974.
13. Kostner-Van Hoffen GC, Mirmiran M, Bos PA, Witting W, Delagrang P, Guardiola-Lemaitre B: Effects of a novel melatonin analog on circadian rythms of body temperature and activity in young, middle aged, and old rats. *Neurobiology of Aging* 14:565-9, 1993.
14. Padmavathamma K, Joshi BN: Thermotrophic effects of melatonin in adrenalectomized and thyroidectomized rats. *Biol Signals*, 3(1): 53-8, 1994.
15. Yaprak M, Yönel EE: Yüksek ve düşük doz eksojen melatoninin erkek ratlarda vücut ısısına etkileri. *Trakya Üniv Tıp Fak Dergisi (Baskıda)*
16. Cagnacci A, Elliot JA, Yen SSC: Melatonin: A major regulator of the circadian rhythm of core body temperature in human. *J Clin Endocrinol Metab*, 75:447- 52, 1992.
17. Cagnaci A, Soldani R, Yen SSC: The effect of light on core body temperature is mediated by melatonin in women. *J Clin Endocrinol Metab*, 76:1036-38, 1993.
18. 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*, 91(5):84-8, 1994.