

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

Mevlüt YAPRAK¹, Elfide E. YÖNEL², Yahya YILDIZ³

ÖZET

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

Anahtar Kelimeler: Melatoninun, vücut isısı, 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; fotoperiyot 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 antigenadotropik etkilerinin yanı sıra; insanda da immüniteden yaşılmaya, duygulanım ve uyku bozuklıklarından adrenal ve tiroid fonksiyonlarına çeşitli süreçlerle de ilgili olduğu ileri sürülmektedir (2, 3).

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

Vücut isısını değiştirmedigini ve arturdığını bildiren çalışmalar olsa da; pinealektominin vücut

isısını arturdığını 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 isısında bir artışa yolactığı bildirilmektedir (4, 9).

Yüksek doz eksojen melatoninun serçe, güvercin ve ratlarda vücut isısını düşürdüğünü bildiren çalışmaların yanı sıra, melatonin analoglarının ve gece eksojen melatonin injeksiyonunun ratlarda vücut isısını artırdığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (5, 6, 10-15). Cagnacci ve arkadaşları kadınlarda, Dollins ve arkadaşları erkeklerde yüksek ve düşük doz eksojen melatoninun oral temperaturde anamlı 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 melatoninin vücut ısısına etkileri ile ilgili çalışmaların tümü; sağlıklı denek ve deney hayvanlarında gerçekleştirılmıştır. 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.

MATERIAL 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 aydınlatır - 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'luk 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 ısları 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'luk

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 aydınlatır, 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 ısları; dijital termometre ile rektal olarak ölçüldü.

BULGULAR

- 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 grplarda rektal vücut ıısının deney süresince anamlı değişiklikler gösterdiği belirlendi (Grup I için $p < 0.002$, Grup II, IV ve III için $p < 0.001$).

- Grup I ve Grup II'deki deney hayvanlarının ilgili saatlerdeki vücut ısları arasında fark bulunmadı ($p < 0.05$).

- Deney grpları olan III. ve IV. grplardaki hayvanların ilgili saatlerdeki vücut ısları alkol injekte edilmiş olan Grup II'deki hayvanlardan belirlenen vücut ısları 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 ısları ile % 70'luk alkol injekte edilen Grup II'deki

TABLO I: Grup I' deki deney hayvanlarının vücut ısları

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 ısları

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'daki deney hayvanlarının vücut ısları

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 ısları

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 ısları 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 ısları ile % 70'lik alkol injekte edilen Grup II'deki deney hayvanlarından saat 9.00 ve 14.00'de ölçülen vücut ısları 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 verilince 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 beklenenin aksine sinerjik etki göstermemişler ve vücut ısisında anlamlı bir artıa yol açmamışlardır.

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

Bulgular, melatoninun vücut ısisine etkili bir hormon olduğunu, bu etkinin doza bağımlı olduğunu düşündürmektedir. Konunun netleşmesi ve medikal pratiktikte yararlanılabilecek sonuçlara

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

Cagnacci ve arkadaşlarının savundukları gibi rasyonel bir seçenek olup olmadığını 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 alertness. *Physiol Behav*, 54(1):199-202, 1993.
5. Ralph CL, Firth BT, Germ WA, Owens DW: The pineal complex and thermoregulation. *Biol Rev* 54: 41-72, 1979.
6. Saarela S, Reiter RJ: Function of melatonin in thermoregulatory processes. *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 torpor and circadian temperature rhythms 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 circadian rhythms. *Am J Physiol*, 268: R528-535, 1995.
10. Binkley SA: Pineal melatonin: circadian rhythms and body temperature of sparrow. In *Chronobiology* p.582, (eds:Scheving LE, Haldberg F, Pauly JE), Igaku Shoin, Tokyo, 1974.
11. Deacon S, English J, Arendt J: Acute phase-shifting effects of melatonin associated with suppression 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, Delagrange 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* 14:565-9, 1993.
14. Padmavathamma K, Joshi BN: Thermotropic effects of melatonin in adrenalectomized and thyroidectomized rats. *Biol Signals*, 3(1): 53-8, 1994.
15. Yaprak M, Yonet EE: Yüksek ve düşük doz ekojen melatoninun erkek ratlarda vücut ısısına etkileri. *Trakya Univ Tip 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.