

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI  
Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Mevlut YAPRAK

SIÇAN BEYİN KAN AKIMINA EKSOJEN  
MELATONİNİN AKUT ETKİSİ

723863

Selma Arzu VARDAR

123863

DOKTORA TEZİ

**TC. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
BİLİMSEL ARAŞTIRMA MERKEZİ**


Tez no: 18

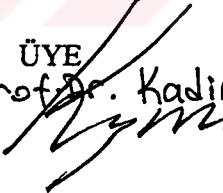
EDİRNE-2002


T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ


Fizyoloji Anabilim Dalı'nın, Fizyoloji Doktora Programı çerçevesinde hazırlanmış olan bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulunun 10.12.2002 tarih ve sayılı toplantısının 23.3.3. nolu kararı ile belirlenen aşağıdaki jüri üyeleri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.


Tez Savunma Tarihi: 23.12.2002


ÜYE  
f.Dr. LÜTFİ ÇAKAR  


ÜYE  
Prof.Dr. Kadir KAYMAK  


ÜYE  
Yrd.Doç.Dr.  
MEVLİT YAPRAK  


ÜYE  
Yrd.Doç.Dr.  
GÜLİZAR ATMACA  


ÜYE  
Yrd.Doç.Dr.  
GÜLAY DURMUS ALTUN  


Doç.Dr. Haluk KARAOĞ  
Müdir Yekta  


## TEŐEKKÜR

Doktora tezimin her aŐamasında iŐten ilgi ve desteğini gÖrdüğüm Yrd. Doç. Dr. Gülay Durmuş Altun'a, tez çalışmamdaki katkılarından dolayı Vet. Hekim Ziya Çukur, Doç. Dr. Hakan Karadağ, Yrd. Doç. Dr. Selim Kutlu'ya, doktora eğitimim boyunca bana emek veren hocalarım Yrd. Doç. Dr. Mevlüt Yaprak, Prof. Dr. Kadir Kaymak ve Yrd. Doç. Dr. Gülizar Atmaca'ya,

Daima yanımda olan, beni destekleyen ve yol gösteren eŐim Yrd. Doç. Dr. Erdal Vardar'a, beni yetiŐtiren aileme teŐekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Pineal Bez.....	2
2.2. Melatonin.....	3
2.2.1. Melatonin Sentezi.....	3
2.2.2. Melatonin Salınımı.....	5
2.2.3. Melatonin Reseptörleri.....	6
2.3. Melatoninin Fizyolojik Etkileri.....	6
2.3.1. Melatoninin Damarlar ve Beyin Kan Akımı Üzerine Etkisi.....	7
2.4. Beyin Kan Akımı.....	8
2.5. Beyin Kan Akımı Ölçümünde Karşılaşılan Zorluklar.....	10
2.6. Beyin Kan Akımının Değerlendirilmesinde Sintigrafinin Kullanılması.....	10
2.7. Sıçanda Boyun ve Başın Arterleri.....	12
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	13
3.1. Deney Hayvanları.....	13
3.2. Kimyasal Maddeler.....	13
3.2.1. Melatonin.....	13
3.2.2. Propofol.....	14
3.2.3. HMPAO Kiti.....	14
3.3. Kullanılan Yöntem.....	14
3.3.1. Sintigrafik İnceleme Öncesi Hazırlık.....	14
3.3.2. Sintigrafik İnceleme.....	16
3.4. İstatistik.....	18
4. BULGULAR.....	19
5. TARTIŞMA.....	31
6. SONUÇ.....	36

7. ÖZET.....	37
8. SUMARY.....	38
9. KAYNAKLAR.....	39
10. RESİMLEMELER LİSTESİ.....	46
10.1. Şekiller Listesi.....	46
10.2. Tablolar Listesi.....	47
11. ÖZGEÇMİŞ.....	48
12. EK 1.....	49



## SİMGE ve KISALTMALAR

APUD	Amin prekürsör tutucu ve dekarboksile edici
Bq	Bekerel
BRI	Beyin retansiyon indeksi
cAMP	Siklik adenzin monofosfat
CO <sub>2</sub>	Karbondioksit
CPS	Count per pixel
H <sup>+</sup>	Hidrojen iyon
HIOMT	Hidroksiindol-O-metil transferaz
HMPAO	Hegzametilpropilen amin oksim
LCR	Sol arteria carotis communis oranı
mci	Miliküri
MT	Melatonin reseptör
NAT	N-asetiltransferaz
NO	Nitrik oksit
PCO <sub>2</sub>	Arteriyal parsiyel karbondioksit basıncı
PaO <sub>2</sub>	Arteriyal parsiyel oksijen basıncı
RCR	Sağ arteria carotis communis oranı
ROI	İlgi alanı
SD	Standart sapma
SE	Standart hata
SF	Fizyolojik serum
SPECT	Tek foton yayan tomografi
Tc	Teknesyum
Vs	Karşın

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Melatonin pineal bezin salgıladığı en önemli hormondur. <sup>1</sup> Sentez ve salınımı sirkadiyen ritim gösterir, karanlıkla uyarılıp ışıkla baskılanır. Melatoninin suprakiazmatik nükleus ile birlikte biyolojik saat olarak işlev gördüğü, uyku uyanıklık siklusunda ve organizmada birçok sistemin fonksiyonunun düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. <sup>2</sup> Kronobiyolojik etkileri oldukça iyi bilinmesine karşın damarlar ve beyin kan akımı üzerine etkileri, bu etkilerin kandaki melatonin konsantrasyonuna bağlı değişiklik gösterip göstermediği oldukça az incelenmiştir.

Melatonin plazma membranındaki reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. Etkilediği fizyolojik fonksiyonlardaki bireysel değişikliklerin reseptörler ve bağlanma bölgelerinin dağılımındaki farklılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir. <sup>3</sup> Sıçan, tavşan ve insan serebral arter düz kaslarında melatonin reseptörleri bulunmuştur. <sup>4-7</sup> Melatoninin beyin kan akımının düzenlenmesinde rolü olabileceği görüşü ortaya atılmıştır. <sup>7</sup> Ancak fizyolojik ya da farmakolojik melatonin konsantrasyonlarının beyin kan akımına etkisi tam olarak aydınlatılabilmiş değildir.

Bu çalışmada fizyolojik ve farmakolojik iki ayrı dozda melatonin kullanılarak, dinamik teknesyum 99m hegzametipropilen amin oksim (<sup>99m</sup>Tc HMPAO) sintigrafisi ile sıçan beyin kan akımının incelenmesi amaçlandı. Ayrıca <sup>99m</sup>Tc HMPAO sintigrafisi ile sağ ve sol arteria carotis communis kan akımları incelendi. Böylece sağ ve sol a. carotis communis kan akımlarında melatonine bağlı değişimler ve bu değişimlerin beyin kan akımı ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Pineal Bez

Pineal bez (corpus pineale, epiphysis cerebri) beyinde yer alan önemli bir nöroendokrin organdır. Epitalamus içerisinde yer alır; talamus ve hipotalamusla birlikte diencephalonu oluşturur.<sup>1,8</sup> İnsanda her iki colliculus superiorun arasındaki çukurlukta, orta hatta ve üçüncü ventrikülün posterior tavanına bitişik olarak bir sap ile habenuaya tutunmuş şekilde yer almaktadır. Yaklaşık 8 mm kadar uzunlukta, 120-150 mg ağırlığındadır.<sup>8</sup> Böbreklerden sonra damarsal yapıdan en zengin organdır (kan akımı 4 ml/dk/gr). Radyolojik çalışmalar, pineal bez hacminin yaşamın ikinci yaşında doğuma göre iki kat arttığını ve daha sonra sabit seyrettiğini göstermiştir.<sup>9</sup>

Pineal bez sıçanda üçüncü ventrikülün üst duvarının arka ucundan bir sapla başlar. Pineal sap, diencephalon ve mesencephalon arasındaki oluktan yukarıya ve arkaya doğru uzanır. Beynin parieto-occipital loblarıyla, beyinciğin önündeki aralıktan yüzeye doğru çıkarak sonlanır. Yuvarlağımsı-oval çam kozalağına benzer bir şekli olan bez, beyazımtırak ve homojen bir yapıdadır.<sup>10</sup>

Pineal bezin yapısı iki hücre türünden oluşur. Bu hücre türlerinden biri pinealositler diğeri ise pinealositlerin arasında yer alan glia hücreleridir.<sup>8</sup> Pinealositler pineal bezde yer alan baskın hücreler olarak, gerek indolaminleri gerekse peptidleri üretirler. Pinealositlerde melatoninin yanı sıra norepinefrin, histamin, serotonin, dopamin gibi biyolojik aminler, somatostatin, vazotosin ve vazopressin gibi peptid yapıda maddeler sentezlenmektedir.<sup>2</sup>

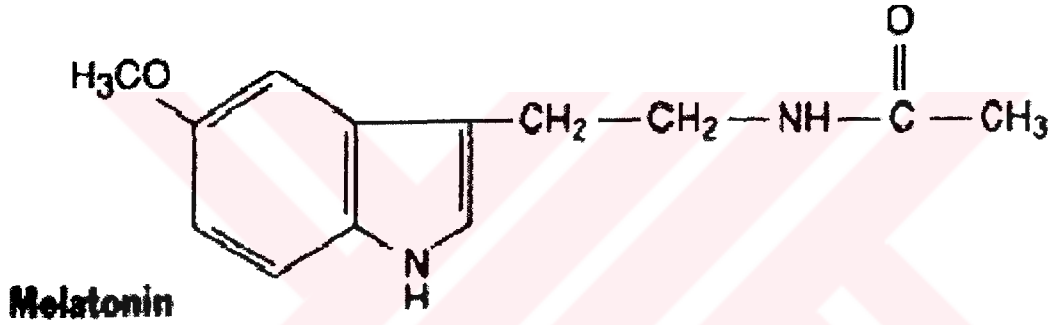
Pineal bezin en önemli işlevi melatonin sentezi ve salgılamasıdır.<sup>1</sup> Bu işlevi nedeniyle hipotalamustaki suprakiazmatik nükleus ile birlikte biyolojik saat gibi çalıştığı, uyku uyanıklık siklusu ve organizmada bir çok sistemin fonksiyonunun düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>2,11-13</sup>

TC YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
PROJEMANTASYON MERKEZİ



## 2.2. Melatonin

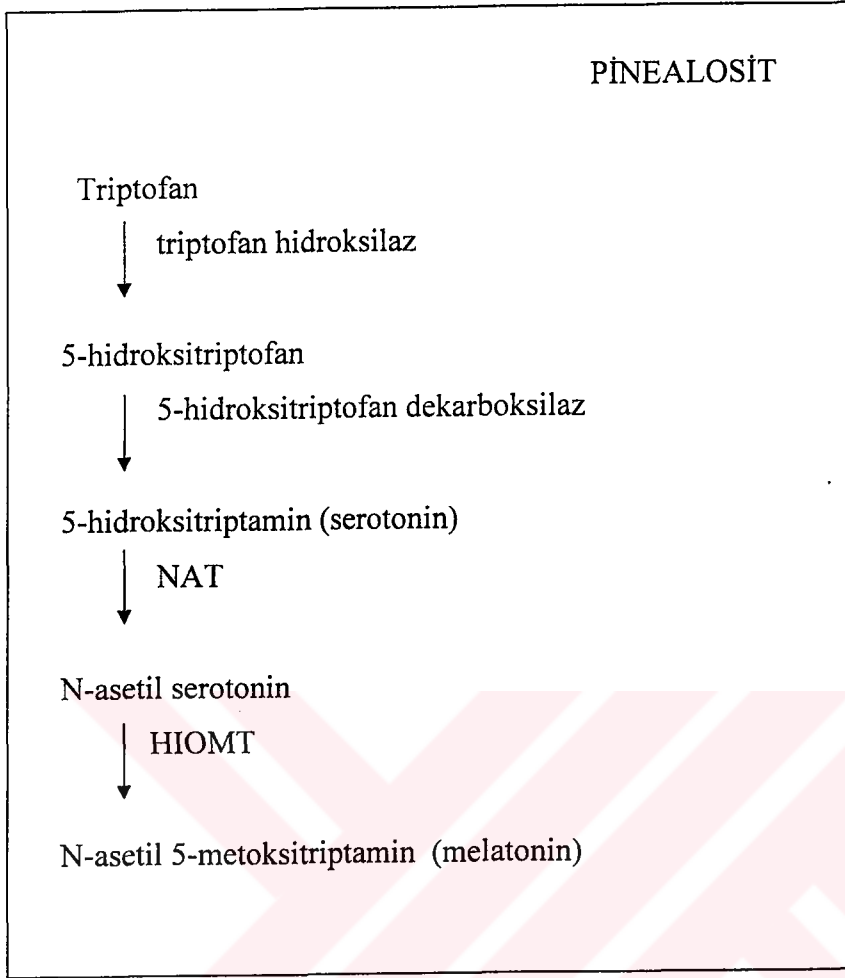
Melatonin ilk kez 1958'de Aaron Lerner ve ark. <sup>14</sup> tarafından izole edilmiş ve kimyasal yapısının N-asetil 5-metoksitriptamin olduğu gösterilmiştir. Yale Üniversitesi'nde dermatolog olarak çalışan ve vitiligo ile ilgilenen Lerner kurbağa yavrusu dolu bir tanka sıgır pineal bezleri ilave edildiğinde, yavru kurbağaların derilerinin çok kısa bir sürede beyaz-transparan renk alışına neden olan maddenin belki de insanlarda oluşan düzensiz deri pigmentasyonlarının tedavisinde kullanılabileceğini düşünmekteydi. Bu maddeye Yunanca melas= karanlık ve tonein= baskılama kelimelerinden oluşan melatonin adını verdiler. <sup>14</sup>



Şekil 1. Melatoninin kimyasal yapısı

### 2.2.1. Melatonin Sentezi

Melatonin bir indol aminoasit olan triptofandan sentezlenir. Melatonin sentezinde triptofan, triptofan hidroksilaz yardımıyla 5-hidroksitriptofana dönüşür. 5-hidroksitriptofan ise 5-hidroksitriptofan dekarboksilaz ile dekarboksillenmekte ve 5-hidroksitriptamin (serotonin) oluşmaktadır. Serotoninden melatonin oluşumu iki enzim tarafından katalizlenir. Bu enzimler büyük oranda pineal bez içinde yer alan N-asetiltransferaz (NAT) ve hidroksiindol-O-metiltransferaz (HIOMT)'dir. <sup>2</sup> Melatoninin sentezinde rol alan enzimler ve sentez evreleri Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Melatonin sentezi

Melatonin sentezi ve salınımı karanlıkta uyarılır, ışık ile baskılanır. Nöral bilgi pineal beze hücre gövdeleri superior servikal ganglionda olan postganglionik sempatik nöronlar yoluyla ulaşır. Pineal beze ulaşan, sempatik sinir sonlanmalarındaki başlıca nörotransmitter norepinefrindir. Gün ışığının bol olduğu saatlerde, retinadaki fotoreseptör hücreler hiperpolarize durumdadır. Bu durum postganglionik sempatik sinir lifleri yoluyla norepinefrin salınımını baskılar. Karanlığın başlaması ile norepinefrin salınımı artar. Norepinefrin pineal bezdeki  $\alpha$  ve  $\beta$  adrenerjik reseptörleri etkileyerek, pinealosit membranındaki adenilat siklazı aktive eder. Böylece sitoplazmada siklik adenosin monofosfat (cAMP) ve NAT düzeyi artar ve bu durum melatonin sentezinde artışa neden olur.<sup>2,3,12</sup>

### 2.2.2. Melatonin Salınımı

İnsanda melatonin salgısı sirkadiyen ve mevsimsel varyasyon gösterir.<sup>3</sup> Karanlık çökmesi ile artmaya başlar. Gecenin ortasında (02.<sup>00</sup>-04.<sup>00</sup> saatleri arasında) doruk düzeye ulaşır. Bu saatlerden sonra ise giderek azalır.<sup>2</sup> Gece-gündüz ışık döngüsü, melatonin salgısının ritmini yönlendirir. Yeterli yoğunluktaki ve kısa süreli ışık geçişleri ise melatonin yapımını ani olarak baskılayabilir.<sup>15</sup>

Melatonin salgısını etkileyen bir diğer faktör ise yaştır. Doğumdan sonraki ilk üç ayda çok az melatonin salgılanır. Bir-üç yaşları arasında gece doruk düzeyleri en yüksektir (ortalama 325 pg/ml); daha sonra giderek azalır.<sup>2</sup>

Melatonin pinealde depolanmadan pasif difüzyonla doğrudan kana verilir. Yağda yüksek oranda çözüldüğünden vücut doku ve sıvılarında kolayca dağılır.<sup>12</sup> Dolaşımdaki melatonin kan beyin bariyerini geçer. Pineal bezde ise kan beyin bariyeri bulunmamaktadır.<sup>11</sup> Melatoninin kandaki yarı ömrü 10-40 dakikadır.<sup>12,16</sup>

Melatonin karaciğerde hidroksilasyonla hızla metabolize edilir. Sulfirik ya da glukronik asitle konjüge olarak idrarla atılır. İdrardaki başlıca melatonin metaboliti 6-sulfatoksimeletonindir. İdrardaki konsantrasyonu serum melatonin konsantrasyonu ile yakın ilişkilidir.<sup>17</sup> Melatonin periferden farklı bir şekilde beyinde N-asetil 5-metoksikinuraine dönüşerek de metabolize olmaktadır.<sup>12,18</sup>

Son zamanlarda melatoninin pineal dışında da sentezlendiğine dair bilgiler vardır. Suprakiyazmatik nükleus, retina ve ince barsakta melatonin varlığı, bu alanlarda melatonin sentezi için gerekli NAT ve HIOMT gibi enzimlerin bulunduğu tespit edilmiştir.<sup>19</sup> Diffuz nöroendokrin sistem içinde yer alan amin prekürsör tutucu ve dekarboksile edici (APUD) hücrelerde melatonin sentezlendiği gösterilmiştir.<sup>20,21</sup>

Melatonin salgısında görülen sirkadiyen ritim endojen kökenlidir. Suprakiyazmatik çekirdekten çıkan uyarılar sirkadiyen ritmi yönlendirir. Çevre ışıklandırması ritim oluşturmaz ancak ritimdeki zamanlamayı etkiler. Normal kişilerde ışık ile karşılaşma melatonin salgısını baskılar. Pupilla ışık refleksi ve görsel algılaması bulunmayan bazı körlerde de melatonin salgısı ışıkla baskılanmaktadır.<sup>2</sup>

### 2.2.3. Melatonin Reseptörleri

İnsanda G protein bağlı reseptör ailesinden iki melatonin reseptör (MT) tipi klonlanmıştır. Bunlar MT<sub>1</sub> (Mel<sub>1a</sub>) ve MT<sub>2</sub> (Mel<sub>1b</sub>) reseptörleridir. <sup>5,22</sup> Ayrıca üçüncü melatonin bağlanma bölgesinin varlığı bulunmuş ve MT<sub>3</sub> adını almıştır. <sup>6</sup> Bu farklı reseptörler ve bağlanma bölgelerinin dağılımının melatoninin oluşturduğu fizyolojik fonksiyonlarda bireysel farklılıklar görülmesinin nedeni olabileceği düşünülmektedir. <sup>3</sup>

Beyin ve böbreklerde MT<sub>1</sub> reseptörlerinin daha fazla olduğu bulunmuş, beyin ve retina MT<sub>2</sub> reseptörleri gösterilmiştir. <sup>23</sup> Her iki reseptör aktivasyonunun, hedef hücrelerde adenilat siklaz aktivitesinin baskılanmasına neden olduğu bildirilmiştir. <sup>22</sup> MT<sub>1</sub> reseptörleri retina işlevine, sirkadiyen ritimlere ve üreme işlevine katkıda bulunmaktadır. <sup>2,5,13</sup> Ayrıca sıçan karaciğerinde, kaudal ve serebral arterlerinde, insan serebral ve koroner arterlerinde melatonin bağlanma bölgeleri gösterilmiştir. <sup>24-29</sup>

### 2.3. Melatoninin Fizyolojik Etkileri

Melatoninin birçok biyolojik fonksiyon üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir. Bunlar arasında vücut ısısı, uyku-uyanıklık, duygudurum, üreme, solunum, dolaşım sistemi, immün sistem, yaşlanma ve kanser üzerine etkileri sayılabilir. <sup>2,13,21,30-35</sup> Melatonin farmakolojik dozlarda hipotermik etki göstermektedir. Uykuya eğilimi artırdığı ve hipnotik etkilerinin bulunduğu bildirilmektedir. Melatonin alınması uykuya dalış hızını, uykunun süresini ve kalitesini etkiler. Mevsimsel duygudurum bozukluğu ve depresyon gibi duygudurum hastalıklarında rolü olduğu düşünülmektedir. <sup>2,32</sup>

Melatoninin üreme işlevine etkisi oldukça iyi incelenmiştir. Bu işlevdeki etki türler arasında, uygulanma yaşına bağlı olarak ya da estrus siklusunun hangi evresinde verildiğine bağlı olarak farklılık gösterir. Cinsel olgunlaşma ve üreme üzerine etkisinin hipotalamik-hipofizer-gonadal eksenini baskılaması ile gerçekleşebileceği üzerinde durulmaktadır. Böylece üreme sürecinin baskılanmasına neden olabileceği bildirilmektedir. Melatoninin ayrıca over işlevlerinde steroidogenezin düzenlenmesinde rolü olduğu düşünülmektedir. <sup>2,35</sup>

İmmün yanıtın melatonine bağlı arttığı, bu nedenle melatoninin tümör büyümesinin

baskılanmasında rol alabileceği bildirilmiştir.<sup>33,34</sup> Bundan başka yaşlanma üzerinde koruyucu etkilerinin varlığı ve serbest radikal yok edici etkisi ile hücre hasarının azaltılması şeklinde etkili olabileceği düşünülmektedir.<sup>2</sup>

Melatoninin insandaki etkileri iki ana başlık altında da toplanabilir. Bunlardan ilki sirkadiyen ritmi düzenleyici etkidir. İkincisi ise bu hormonun vücutta oluşturduğu anabolik fizyolojik etkilerdir.

Gün boyunca süren aydınlık karanlık döngüsü insanda sirkadiyen ritmi kontrol eden başlıca çevresel etkendir. Hipotalamusta yer alan suprakiazmatik nükleus adeta bir biyolojik saat olarak işlev görmektedir.<sup>3</sup> Suprakiazmatik nükleusta melatonin reseptörlerinin varlığının gösterilmesi, bu hormonun sirkadiyen ritmin kontrolündeki önemini göstermektedir.<sup>2,36-39</sup>

Melatonin vücutta bir çok biyolojik ritmin düzenlenmesinde rol oynar.<sup>39,40</sup> Örneğin kardiyovasküler sistemde sirkadiyen ritim gösteren en önemli parametreler kalp hızı, kan basıncı ve damar tonusundaki değişimlerdir. Gece kalp hızı, kan basıncı ve damar tonusu azalır. Melatoninin kalp hızı sirkadiyen ritmini etkilediği düşünülmektedir.<sup>37,41-45</sup> İnsanlarda melatonin alımından sonra kan basıncı ve damar tonusunda azalma saptanmıştır.<sup>43,46,47</sup>

Melatonin direkt antioksidan özelliği olan, elektrondan zengin bir moleküldür. Hem yağda hem de suda çözünebildiğinden hücre içine ve hücre içi yapılara kolayca girebilir. Serbest radikallerle kolayca ilişkiye girer ve birçok metabolit (N-acetyl-N-formyl-5-methoxykynuramine, N-acetyl-5-methoxy-kynuramine vb.) oluşturur. Bu moleküller kuvvetli serbest radikal gidericidir. Ayrıca glutasyon peroksidaz, glutasyon redüktaz, glukoz-6 fosfat dehidrogenaz ve nitrik oksit sentaz gibi çeşitli antioksidatif enzimleri de stimüle eder. Böylece diğer antioksidan vitamin ya da minerallerden daha fazla etkili olabilir.<sup>48,49</sup> İndirekt olarak melatonin reseptörlerini uyararak, antioksidan enzimler üzerine etkili olduğu ve bu şekilde de doku koruyucu etki gösterebildiği bildirilmiştir.<sup>50</sup>

### **2.3.1. Melatoninin Damarlar ve Beyin Kan Akımı Üzerine Etkisi**

Son yıllarda sıçan kuyruk arterleri üzerinde melatonin bağlanma bölgelerinin varlığı gösterilmiştir.<sup>24</sup> Melatoninin genç ya da erişkin sıçanların kuyruk arter düz kaslarında kasılmayı potansiyelize ettiği bildirilmiştir.<sup>24,51</sup>

Sıçan, maymun ve insan beyin arterlerinin düz kaslarında da melatonin reseptörleri bulunmuştur. <sup>24,52</sup> Sıçan arterlerindeki melatonin reseptör yoğunluğu yaş ve üreme hormonları ile ilişkilidir. <sup>53,54</sup> Sıçan serebral arterlerindeki melatonin reseptörlerinin G-protein bağlı yapılar olduğu gösterilmiştir. Melatonin sıçan Willis arterlerinde forskolinle stimüle olan cAMP üretimini bloke etmiştir. Beyin arterlerindeki reseptörler üzerine etkisi nedeniyle beyin kan akımının düzenlenmesinde rolü olabileceği görüşü ortaya atılmıştır. <sup>7</sup>

Melatoninin fizyolojik ya da nanomolar konsantrasyonlarda vazokonstriksiyon yapıcı etkisi olduğu gösterilmiştir. <sup>55,56</sup> Farmakolojik dozlarda görülen etkiler vazodilatasyon yaptığı şeklindedir. <sup>46,57-59</sup> Capsoni ve ark. <sup>55</sup> 14 günlük sıçanlarda fizyolojik dozda melatoninin beyin kan akımını azalttığını otoradyografik incelemeyle göstermiştir. Farmakolojik dozlarda ise izole sıçan ve tavşan aortunda gevşetici etkisi olduğu gösterilmiştir. <sup>57,58</sup> Ayrıca melatonin farmakolojik dozlarda, domuz arteriyel düz kasında gevşemeye neden olmaktadır. <sup>59</sup>

Arangino ve ark. <sup>46</sup> insanda 1 mg oral melatoninin internal karotid arter pulsatil indeksini, kan basıncını ve kan katekolamin düzeyini azalttığını göstermiş, bu nedenle melatoninin hipotansif ve vazodilatasyon yapıcı olarak tanımlamıştır.

Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar, melatoninin hemorajik hipotansiyon sonrası beyin kan akımındaki otoregülasyonda rol oynadığını göstermiştir. <sup>60</sup> Bu etkisini güçlü bir endojen vazodilatatör peptid olan calcitonin gene-related peptide inhibisyonu ve buna bağlı cAMP oluşumunun inhibe edilmesiyle gerçekleştirmektedir. <sup>61</sup>

#### **2.4. Beyin Kan Akımı**

Vücut ağırlığının yaklaşık %2'si kadar olan insan beyni, dinlenim durumunda kardiyak debinin %15'ini alır. Bu değerden de anlaşıldığı gibi beyin, metabolizması hızlı, oksijen gereksinimi oldukça fazla olan bir organdır. Total beyin kan akımı yaklaşık 750-1000 ml/dk kadardır. <sup>62</sup>

Beyin insanda a. carotis internalar ve a. vertebralisler ile bunların oluşturduğu circulus arteriosus cerebri'den çıkan arterler tarafından beslenir. <sup>8</sup>

Serebral damarlar değişen fizyolojik koşullara çaplarını değiştirerek yanıt verebilme yeteneğine sahiptir. Bu durum otoregülasyon olarak tanımlanır ve beyin fonksiyonlarının korunmasını sağlayan bir kontrol mekanizması oluşturur. İki tip otoregülasyon

mekanizmasından bahsedilebilir. Bunlardan ilki sistemik kan basıncı arttığında beyin arteriollerinin kasılması, kan basıncı düştüğünde ise gevşemesidir. Beyin kan akımı bu şekilde en uygun düzeyde tutulur. Beyin kan akımı ortalama kan basıncının 60-150 mmHg arasında değiştiği durumlarda sabit kalır. Bu basınçların üstünde ya da altında ise lineer bir artış ya da düşüş gösterir.

İkinci tip otonöregülasyon ise kan ve dokudaki kan gazları, pH düzeyleri gibi metabolik faktörlere bağlıdır. Beyin kan akımının kontrolünde sinirsel faktörlerden daha çok metabolik faktörler rol oynar. Bu faktörler arasında en önemlileri arteriyal karbondioksit ( $\text{CO}_2$ ), oksijen ( $\text{O}_2$ ) ve hidrojen iyon ( $\text{H}^+$ ) konsantrasyonudur. Arteriyal kanda  $\text{CO}_2$  ve  $\text{H}^+$  konsantrasyonu artışı ya da  $\text{O}_2$  konsantrasyonundaki azalma beyin kan akımının artışına neden olur. Arteriyal parsiyel karbondioksit basıncı ( $\text{PCO}_2$ )'deki %70'lik artışın beyin kan akımını iki misli artırdığı bildirilmektedir. Bu artışın  $\text{CO}_2$ 'in karbonik asit şekline dönüşmesi ve daha sonra  $\text{H}^+$ larına ayrışmasıyla gerçekleştiğine inanılmaktadır.

Serebral damarlar özellikle arteriyal  $\text{CO}_2$  'e çok duyarlıdır. %5  $\text{CO}_2$  inhalasyonu beyin kan akımını %50 artırırken, %7'lik inhalasyon iki kat artışa neden olur.<sup>63</sup>

Arteriyal  $\text{PO}_2$  değişimi de beyin kan akımı için etkin bir yanıtı neden olur. Örneğin %100  $\text{O}_2$  serebral kan akımını %13 azaltırken, %10  $\text{O}_2$  solunması %35 kadar artırır. Beyin dokusundaki  $\text{PO}_2$ 'nin 30 mmHg'nın altına düşmesi halinde, normal değer 35-40 mmHg olduğundan beyin kan akımında hızlı bir artış başlar. Bu çok yararlı bir durumdur. Çünkü  $\text{PO}_2$ 'nin 20 mmHg altında olduğu değerlerde, beyin fonksiyonlarını yerine getirememektedir.

Beyin dokusunun asiditesi ve dolayısıyla  $\text{H}^+$  konsantrasyonunu artırabilecek laktik asit, pürivik asit gibi asidik maddelerle, lokal  $\text{K}^+$  ve adenozin konsantrasyonlarının da beyin kan akımı üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir.

Normal beyin aktivitesi sırasında görülen  $\text{O}_2$  ve glikoz metabolizmasındaki değişiklikler bölgesel beyin kan akımının düzenlenmesini sağlar. Örneğin karmaşık bir görüntü ile karşılaşıldığında oksipital lobtaki vizüel korteksin  $\text{O}_2$  ve glikoz tüketimi artar. Bu artış bu bölgede  $\text{CO}_2$  artışına ve pH'nın azalmasına bağlı lokal kan akımı artışı sağlayan bir durumdur.

Beyinde metabolik gereksinimin yüksekliği dolayısıyla kan kapillerlerinin yoğunluğu da fazladır. Ayrıca kapiller sayısı ve kan akım hızı gri maddede beyaz maddeye nazaran yaklaşık dört kat fazladır.<sup>62-64</sup>

## 2.5. Beyin Kan Akımı Ölçümünde Karşılaşılan Zorluklar

Beyin kan akımının düzenlenmesi ile ilgili bilgiler iskelet kası, kalp kası ya da böbrek gibi diğer organların kan akımları ile ilgili bilgilerden daha azdır. Bunun en önemli nedeni uygulanan metodların güçlüğü ya da yetersizliğidir. Beyin kan akımı ölçümünü güçleştiren üç önemli faktörden bahsedilebilir. Bunlardan ilki beyindeki dolaşım sisteminin oldukça karmaşık bir yapıya sahip olmasıdır. Öyle ki diğer organların çoğunda olduğu gibi beyin kan akımını sağlayan tek bir arter ve ven sistemi mevcut değildir. Bu anatomik düzen organizmanın beyin damarlarını etkileyen hastalıklar ya da zedelenmelerden en az düzeyde etkilenmesini sağlar. <sup>65</sup>

İkinci önemli nokta ise serebral kan akımının baştaki nonserebral dokulara da yönlenerak akımın düzenlenmesinde farklılık oluşturmasıdır. <sup>66</sup> Beyin kan akımı ile ilgili bir diğer nokta ise beyin heterojen bir yapı olması ve bu nedenle değişik bölgelerinde farklılık göstermesidir. Örneğin beyin kan akımı gri ve beyaz cevherde farklıdır. Ayrıca sempatik stimülasyon, hipotansiyon ya da motor aktivite kan akımını selektif olarak değiştirebilmektedir. <sup>67-69</sup>

Bu durumda beyin kan akımının incelenmesindeki en ideal yöntem, baştaki serebral ve nonserebral kan akımını ayırabilen, total ve bölgesel kan akımlarını belirleyebilecek, gerek hayvan gerekse insan çalışmalarının her ikisini de yapabilecek şekilde olmalıdır. <sup>65</sup>

## 2.6. Beyin Kan Akımının Değerlendirilmesinde Sintigrafinin Kullanılması

Sintigrafi organizmaya verilen radyoaktif element ya da işaretli moleküllerin organizmadaki yayılma alanlarının incelenmesidir. Sintigrafi için, incelenmek istenen organlara özel, işaretli moleküller kullanılır. Radyofarmasötüğün toplandığı organın bir kesitine uyan yüzeyden birçok sayım alınır. Organ incelemelerinde daima gama vericilerin kullanılması gerekmektedir. İşaretli molekül organizmaya verildikten sonra, izlenecek organ ya da dokuda toplanır ve belli bir süre kalır. <sup>70</sup>

1960'lı yılların başlarında insan beyninin incelenmesinde en çok kullanılan yöntem beyin sintigrafisiydi. Bu amaçla <sup>99m</sup>Tc'e bağlı radyofarmasötikler kullanılarak yalnız kan



beyin bariyerinin bütünlüğünü bozan hastalıklarda nonspesifik iki boyutlu görüntüler alan gama kameralar kullanılıyordu. Radyoizotoplarla beyin fonksiyonlarının görüntülenmesinde tek foton yayan tomografi (SPECT) yönteminin gelişmesi diğer tanı yöntemleri ile elde edilemeyen bilgilerin elde edilemesini sağladı.

Beyin perfüzyonunu noninvaziv ve kantitatif olarak ölçebilmek amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. <sup>71-74</sup> Matsuda ve ark. <sup>74</sup> beyin ve aortadaki ilgi alanlarından alınan ölçümleri oranlayarak bir beyin perfüzyon indeksi oluşturmuştur. Bu perfüzyon indeksiyle elde edilen beyin aktivitesi ve beyin kan akımı arasında lineer ilişki nedeniyle beyin kan akımı hesaplanabilmektedir.

Beyin sintigrafisinde kullanılacak olan radyofarmasötüğün kan beyin bariyerini kolaylıkla geçebilmesi, ilk geçişteki etkinliğinin ve retansiyon süresinin yüksek olması, çok az ya da hiç metabolize olmaması gerekmektedir.

<sup>99m</sup>Tc HMPAO beyin kan akımını incelemek amacıyla perfüzyon sintigrafisinde sıklıkla kullanılan, propyleneamine oxime derivesi bir radyofarmasötiktir. Damar içine verildikten sonra kan beyin bariyerini serbest olarak geçerek beyne ulaşır. Enjeksiyondan bir dakika sonra, enjekte edilen dozun %3.5-7'si beyindedir. Beyinde glutatyon ile reaksiyona girerek hidrofilik özellik kazanır. Enjeksiyondan hemen sonra enjekte edilen radyofarmasötüğün %30'u karaciğer ve gastrointestinal sistemde bulunur. 48 saat içinde hepatobilier yolla ve idrarla atılır. <sup>75</sup>

Nükleer tıp görüntüleme aleti olarak en sık hareketsiz gama kameralar kullanılmaktadır. Bir gama kamerada kolimatör, kristal fotomultiplier tüpler, amplifiyerler, puls yüksekliği analizörleri, sinyallerin pozisyonunu belirleyen elektronik devre ve katod ışın tüplü bir gösterici sistem (skop, ossiloskop, tv ekranı gibi) bulunur. Gama kamera ile bağlantılı bilgisayarlar da sistemin vazgeçilmez parçalarıdır. <sup>76</sup>

Beyin dokusundaki dolaşımın incelenmesinde kullanılan sintigrafik yöntemler farklı prensip ve tekniklerle yapılmaktadır. Bu incelemelerde kullanılacak olan radyoaktif madde, damar içine bolus tarzında verilerek 1.5-4.5 saniye içerisinde beyne ulaşır. Beyin hemisferlerinde yaygın olarak dağılır.

Beyin sintigrafisi genelde dinamik ve statik olmak üzere iki fazda yapılır. Dinamik fazda radyoaktif madde bolus tarzında damara verildikten sonra, proksimal karotid arterlere geçer. Buradan orta serebral arterler ve Willis poligonu arterlerine geçiş olur. Hemisferlerdeki yaygın dağılım ise radyoaktif maddenin kapillerlere geçişi ile sağlanır. <sup>76</sup>

## 2.7. Sıçanda Boyun ve Başın Arterleri

Sıçanda arcus aortadan öncelikle *a. innomine* çıkar. Daha sonra *a. carotis communis sinistra* ve *a. subclavia sinistra* ayrılır. *Arteria innomine* öne ve biraz sağa doğru giderek *a. carotis communis dekstra* ve *a. subclavia dekstra* olmak üzere ikiye ayrılır. *A. carotis communis*, trakeanın iki yanında ilerleyerek, tiroid hizasında *a. carotis externa* ve *interna* olmak üzere ikiye ayrılır. *A. carotis externa* yüze doğru gider. Bu sırada birçok dal verir. *A. carotis interna* foramen carotideadan geçer ve *cavum crani* içine girerek beyne gider.<sup>77</sup>

*A. subclavia dextra*, sinistradan kısadır. Çünkü *sinistra* direkt olarak arcus aortadan ayrılır. *A. subclavia dextra* ve sinistranın verdiği kollar her iki tarafta da aynıdır. Bunlar *truncus costa-cervicalis*, *a. thoracica interna*, *a. vertebrale*, *truncus cervicalis*'dir. *A. subclavia*, göğüs boşluğunu birinci kosta ile *clavicula* arasından terk eder ve *a. axillaris* adını alır.<sup>77</sup>



### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. Deney Hayvanları**

Çalışmada kullanılmak amacıyla, İstanbul Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nden 24 adet Sprague-Dawley türü erişkin erkek sıçan sağlandı. Sıçanlar çalışmaya alınacakları zamana kadar Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezi'nde 12/12 saat aydınlık/karanlık döngüsünde kalacak şekilde,  $21\pm 1$  °C ısı ve %40-60 (ortalama % 55) nem içeren ortamda, %21 ham protein içeren standart yem (Purina) ve su ile beslendi.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan çalışmanın etik kurallara uygun hazırlandığına ve yapılabileceğine dair onay alındı (Ek 1). 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 düşük doz melatonin grubu ve grup 4 yüksek doz melatonin grubu olarak belirlendi.

#### **3.2. Kimyasal Maddeler**

##### **3.2.1. Melatonin**

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. Bu amaçla kullanılacak melatonin çözeltisi deneyin yapılacağı gün hazırlandı.

### 3.2.2. Propofol

Deneyler sırasında sıçanlara 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.

### 3.2.3. <sup>99m</sup>Tc HMPAO Kiti

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

## 3.3. Kullanılan Yöntem

### 3.3.1. Sintigrafik İnceleme Öncesi Hazırlık

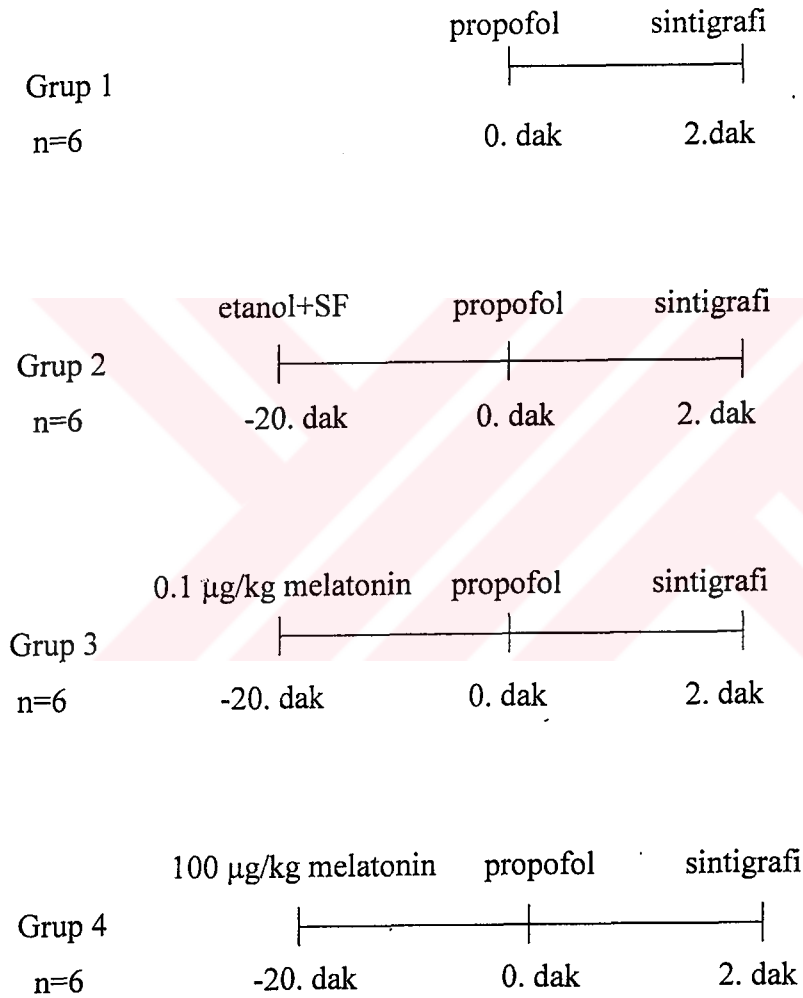
Grup 1 (Kontrol Grubu): Bu grupta yer alan sıçanlar tartıldıktan sonra kuyruk veninden 24 f kateter ile girildi. Ölçüm yapılacak sıçana kateter takılmasını takiben, kuyruk veninden 15 mg/kg olacak şekilde bolus propofol uygulandı. Anestezi sonrası ikinci dakikada sıçan yüz üstü pozisyona getirilerek kol ve bacakları sabitlendi ve sintigrafik ölçüm yapıldı.

Grup 2 (Aracı Grubu): Sıçanlara çekim yapılmadan 20 dakika önce %1 etanol ve 99 ml %0.9 fizyolojik serum (SF) karışımından 1 ml/kg olacak şekilde periton içine verildi. Daha sonra kateterle kuyruk venine girildi. Kuyruk veninden 15 mg/kg propofol uygulandı. İkinci dakikada gama kamera ile dinamik ölçüm yapıldı.

Grup 3 (Düşük Melatonin Grubu): Bu deney grubundaki sıçanlara çekim yapılmadan 20 dakika önce %1 etanol ve %0.9 SF içinde hazırlanmış olan melatonin karışımından 0.1 µg/kg olacak şekilde periton içine enjeksiyon yapıldı. Kuyruk venine kateter yerleştirildi.

Sıçanlar melatonin verilmesini takiben 20. dakikada iv propofol anestezisi ile uyutularak ikinci dakikada sintigrafik ölçüm yapıldı.

Grup 4 (Yüksek Melatonin Grubu): Çekim yapılmadan 20 dakika önce periton içine 100 µg/kg olacak şekilde %1'lik etanol ve %0.9 SF'da eritilmiş melatonin verildi. Takiben ikinci dakikada gerekli sintigrafik ölçümler yapıldı. Çalışmanın planı Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Gruplarda çalışmanın planlanması

**TC. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU**  
**DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

### 3.3.2. Sintigrafik İnceleme

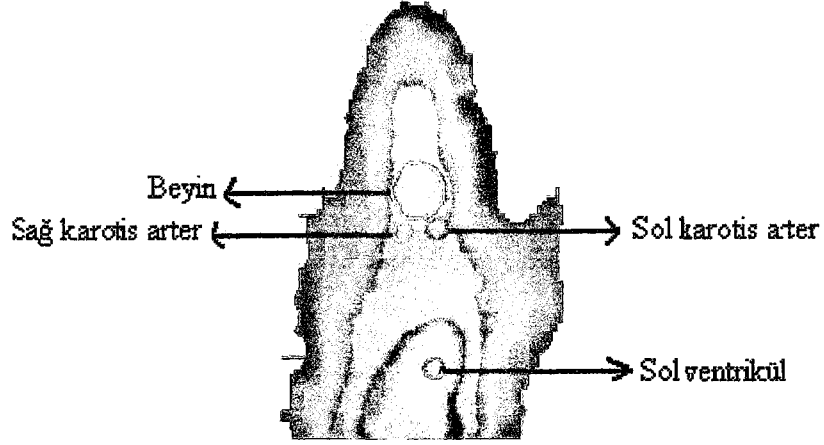
Dinamik beyin sintigrafisi ölçümü Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda, oda sıcaklığı sabit ve 21 °C olan laboratuvarında gama kamera ile yapıldı. Sintigrafi için Orbiter; Siemens Corp., Iselin. N.J. gama kamera kullanılarak dinamik çekim yapıldı. Çalışmada kullanılacak deney hayvanları, anesteziden hemen sonra sintigrafik ölçüm için yüzüstü pozisyonda olacak şekilde yatırıldı. Kolimatör posterior pozisyonda açıldı. Çalışmaya alınan sıçanın kuyruk veninden 8 mCi (miliküri) <sup>99m</sup>Tc HMPAO bolus enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyon sonrası elde edilen görüntüler 64x64 matrisde, 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 4). Zaman aktivite grafikleri oluşturuldu (Şekil 5). 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.

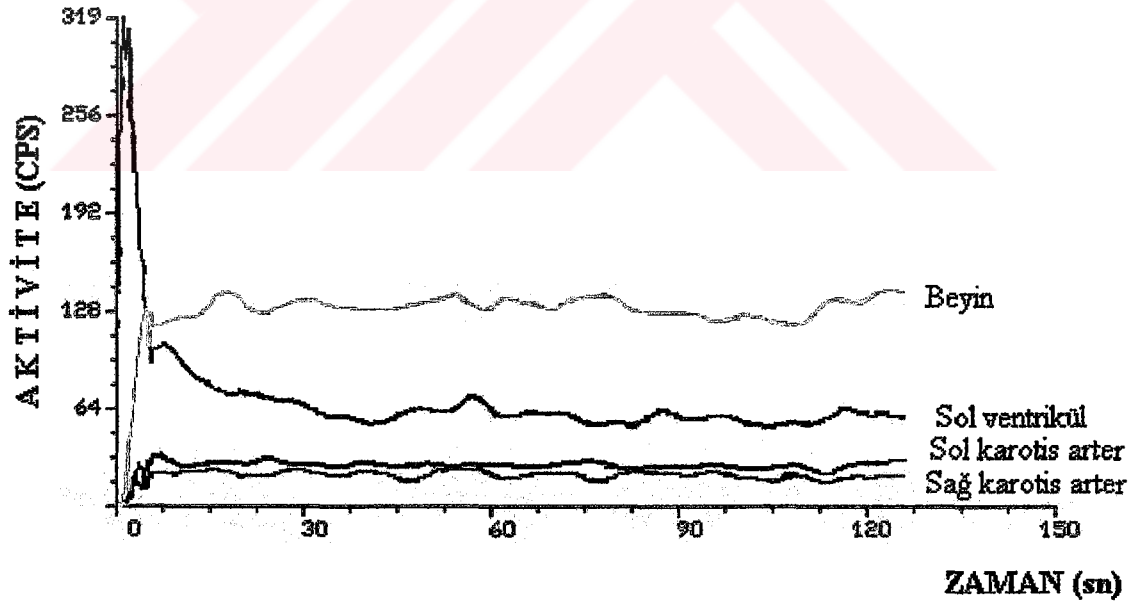
$BRI = \int \text{Beyin ROI} / \int \text{Sol ventrikül ROI}$  olarak hesaplandı.

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

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



**Şekil 4.**  $^{99m}\text{Tc}$  HMPAO ile sintigrafik ölçüm yapılarak çizilen beyin, sol ventrikül, sağ ve sol karotis arter ilgi alanları



**Şekil 5.**  $^{99m}\text{Tc}$  HMPAO enjeksiyonu sonrası beyin, sol ventrikül, sol ve sağ karotis arterden elde edilen zaman aktivite eğrileri. CPS, count per pixel

### 3.4. İstatistik

Dört grubun değerlerinin karşılaştırılmasında nonparametrik Kruskal-Wallis varyans analizi testi kullanıldı. Gruplar arası ikili karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile 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.





#### 4. 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 grubundaki sıçanların BRI değerleri 2.17 ile 4.06 arasında idi. RCR değerleri 4.20 ile 14.28 arasında, LCR değerleri 4.20 ile 15.87 arasında değişmekteydi. Kontrol grubunun ortalama BRI değeri  $3.05 \pm 0.81$  olup, diğer gruplardan daha yüksek bulundu. RCR değeri ortalaması  $8.82 \pm 3.72$ , LCR değerleri ortalaması  $9.70 \pm 4.04$  olarak bulundu (Tablo 1).

Aracı grubun BRI değeri 2.04 ile 3.16 arası değişiyordu. RCR değerleri 5.41 ile 12.30 arasında, LCR değeri 6.15 ile 10.61 arasında bulundu. Aracı grup ortalama BRI değeri  $2.49 \pm 0.40$ , RCR değeri  $8.12 \pm 2.62$ , LCR değeri  $8.57 \pm 1.82$  bulundu (Tablo 2).

Yüksek melatonin grubunun BRI değerleri 2.30 ile 3.36 arasında bulundu. RCR değerleri 9.62 ile 26.98 arasında, LCR değerleri 8.88 ile 23.80 arasındaydı. Yüksek melatonin grubunun BRI ortalaması  $2.77 \pm 0.37$  olarak bulundu (Tablo 3 ve Şekil 6).

Yüksek melatonin grubunun ortalama RCR değeri  $18.43 \pm 6.69$ , LCR değeri  $17.48 \pm 5.74$  idi (Tablo 3 ve Şekil 7-8).

Düşük melatonin grubu sıçanların BRI değerleri 1.62 ile 2.38 arasında, RCR değerleri 7.44 ile 15.11 arasında, LCR değerleri 6.23 ile 15.34 arasında bulundu. Düşük melatonin grubunun BRI ortalaması  $2.04 \pm 0.31$ , RCR ortalaması  $10.32 \pm 3.03$ , LCR ortalaması  $10.41 \pm 3.73$  bulundu (Tablo 4 ve Şekil 6).

**Tablo 1.** Kontrol grubunun BRI, RCR, LCR bulguları

Deneş Hayvanı No	BRI	RCR (%)	LCR (%)
1	2.44	6.17	8.64
2	2.17	7.39	7.80
3	3.23	11.81	12.59
4	2.48	9.09	9.10
5	4.06	14.28	15.87
6	3.94	4.20	4.20
Ortalama±SD	3.05±0.81	8.82±3.72	9.70±4.04

**Tablo 2.** Aracı grubun BRI, RCR, LCR bulguları

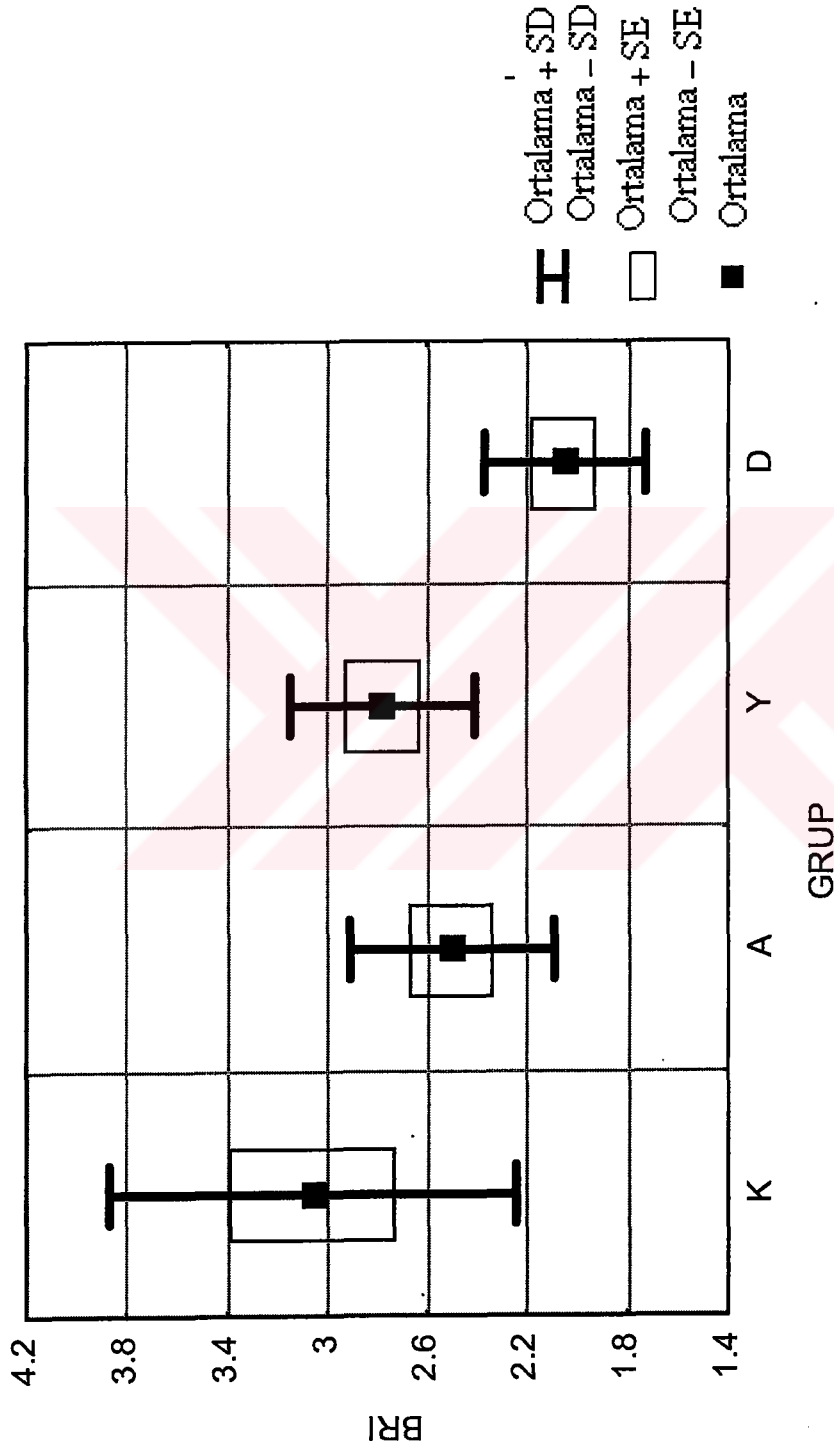
Deneş Hayvanı No	BRI	RCR (%)	LCR (%)
7	2.24	12.30	10.61
8	2.23	9.30	9.47
9	2.64	5.46	6.25
10	3.16	5.41	6.15
11	2.04	7.36	9.47
12	2.68	8.90	9.30
Ortalama±SD	2.49±0.40	8.12±2.62	8.57±1.82

**Tablo 3.** Yüksek doz melatonin alan grubun BRI, RCR, LCR bulguları

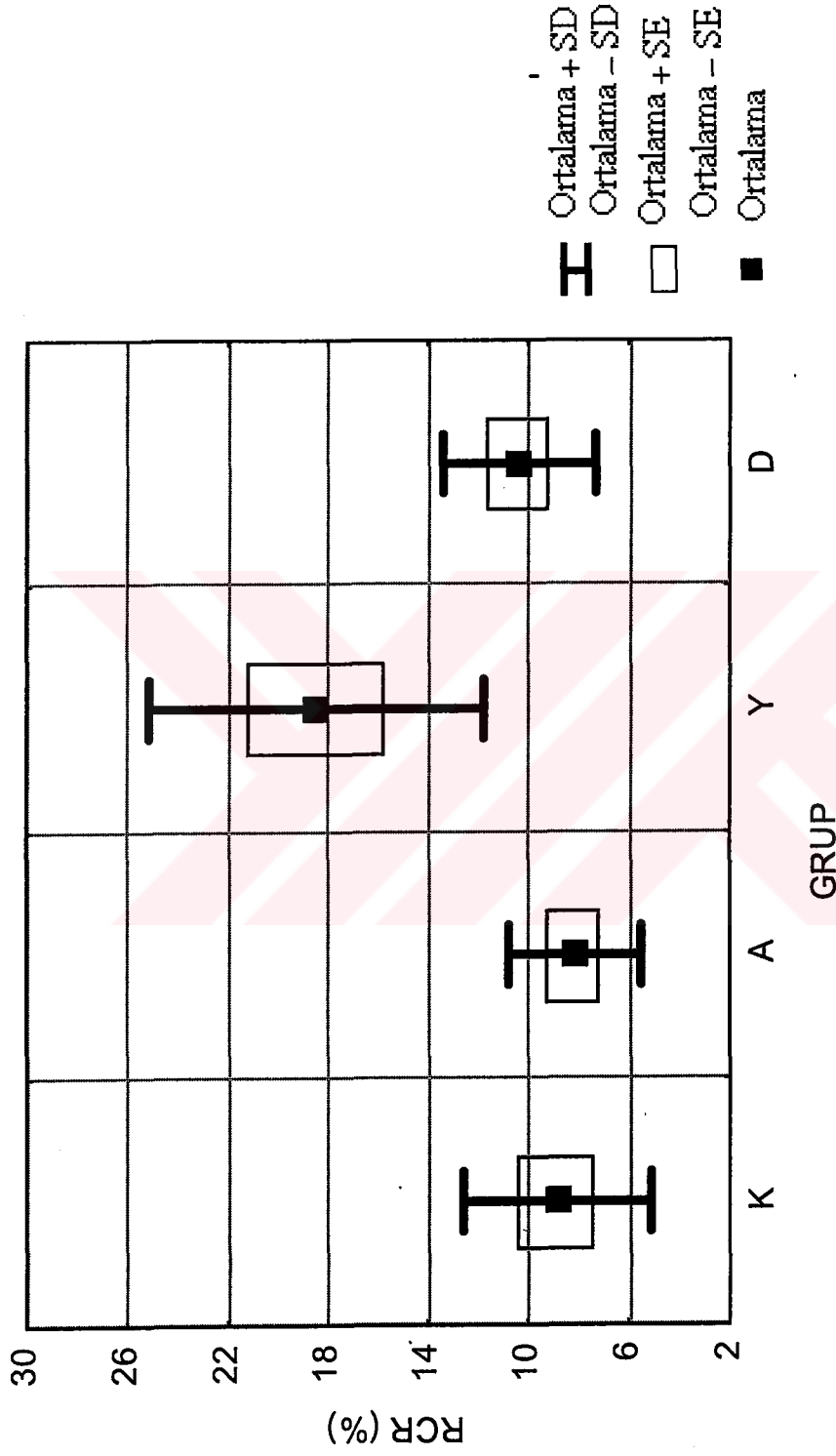
Deney Hayvanı No	BRI	RCR (%)	LCR (%)
13	3.36	26.98	23.80
14	2.71	15.04	15.03
15	2.75	25.58	23.25
16	3.01	18.20	19.32
17	2.30	9.62	8.88
18	2.52	15.20	14.61
Ortalama±SD	2.77±0.37	18.43±6.69	17.48±5.74

**Tablo 4.** Düşük doz melatonin alan grubun BRI, RCR, LCR bulguları

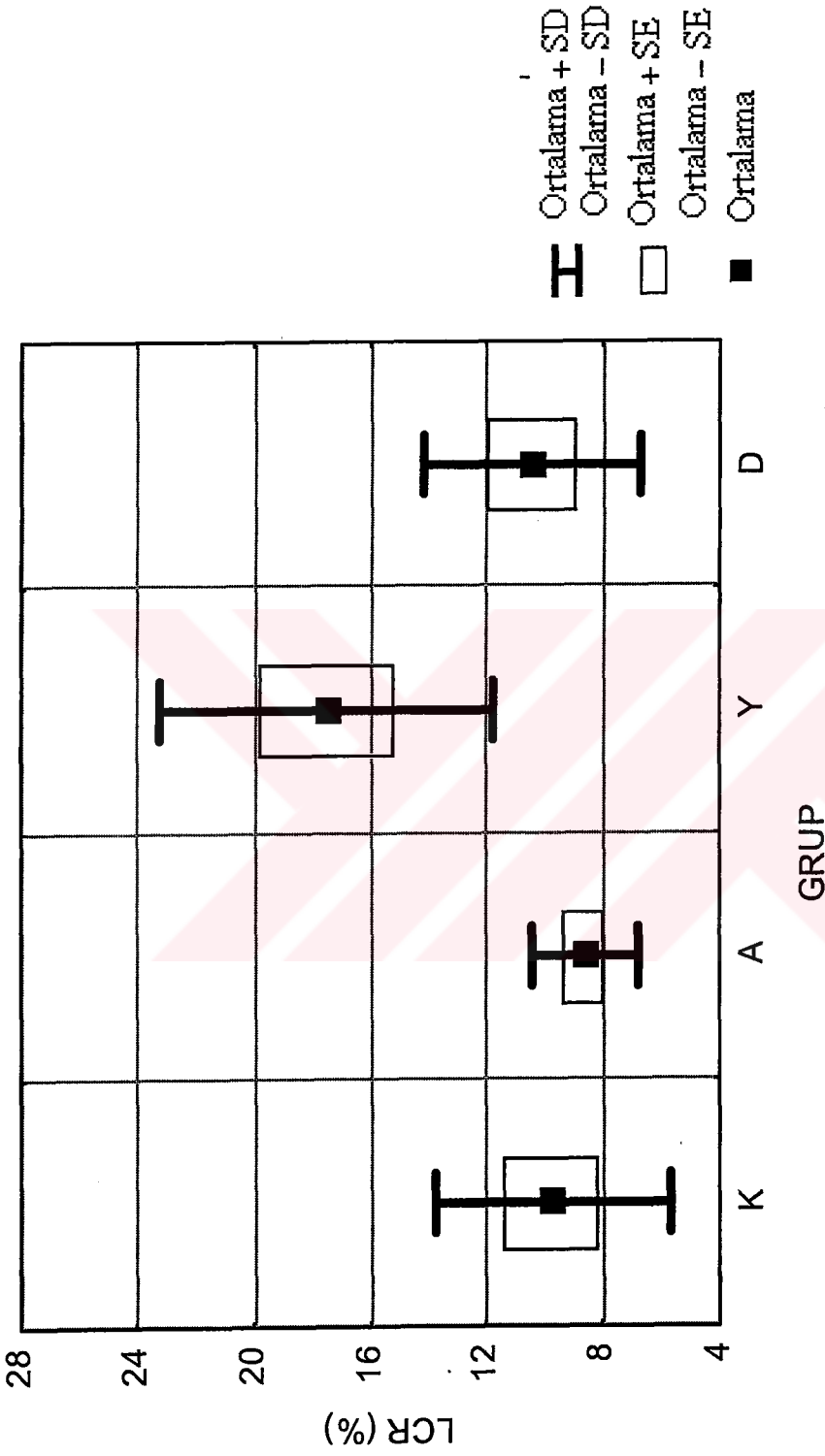
Deney Hayvanı No	BRI	RCR (%)	LCR (%)
19	1.62	7.92	6.23
20	1.73	12.83	14.18
21	2.01	7.44	6.97
22	2.36	10.00	10.75
23	2.18	8.65	9.02
24	2.38	15.11	15.34
Ortalama±SD	2.05±0.31	10.32±3.03	10.41±3.73



Şekil 6. Grupların beyin retansiyon indeksi (BRİ) değerlerinin ortalama, standart sapma (SD) ve standart hataları (SE). K, kontrol grubu; A, aracı grup; Y, yüksek dozda melatonin verilen grup; D, düşük dozda melatonin verilen grup



Şekil 7. Grupların sağ a. carotis communis oranları (RCR)'nin ortalama, standart sapma (SD), standart hataları (SE). K, kontrol grubu; A, aracı grup; Y, yüksek dozda melatonin verilen grup; D, düşük dozda melatonin verilen grup



**Şekil 8.** Grupların sol a. carotis communis oranları (LCR)'nin ortalama, standart sapma (SD), standart hataları (SE). K, kontrol grubu; A, aracı grup; Y, yüksek dozda melatonin verilen grup; D, düşük dozda melatonin verilen grup

Grupların BRI değerleri arasında istatistiksel olarak farklılık vardı ( $df=3$ ,  $x^2=9.64$ ,  $p=0.02$ ) Düşük melatonin grubunun BRI değerleri, kontrol grubu ve yüksek melatonin grubuna göre anlamlı farklılık gösterdi ( $p=0.01$ ). Bu farklılık düşük melatonin grubunun BRI değerlerinin azalmış olmasından kaynaklanmaktaydı. Yüksek melatonin grubu ile kontrol ve aracı grubun BRI değerleri ise benzer bulundu (Tablo5).

Grupların RCR ve LCR değerleri karşılaştırıldığında RCR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $df=3$ ,  $x^2=7.05$ ,  $p=0.01$ ). LCR değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $df=3$ ,  $x^2=11.12$ ,  $p=0.07$ ). Yüksek 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 düşünöldü.

Düşük melatonin grubu ile kontrol grubu RCR değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı göröldü. Aynı şekilde düşük melatonin grubu ile aracı grup RCR değerleri benzerdi.

Düşük melatonin grubu ile yüksek melatonin grubunun RCR değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı ( $p=0.02$ ). Yüksek melatonin grubunun RCR değerleri belirgin olarak yükseklik gösteriyordu (Tablo 5).

Yüksek melatonin grubu ile kontrol grubu RCR değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ( $p=0.01$ ). Bu anlamlı farklılık yüksek melatonin grubunun RCR değerlerinin artmış olmasından kaynaklanmaktaydı.

Yüksek melatonin alan grup ile aracı grup RCR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ( $p=0.01$ ). Yüksek melatonin grubunun RCR düzeyleri, aracı gruba göre belirgin olarak fazlaydı (Tablo 5).

**Tablo 5.** Grupların BRI, RCR, LCR ortalamaları ve istatistiksel değerlendirme

Melatonin		Y	D	K	A	df	x <sup>2</sup>	p*
		n=6	n=6	n=6	n=6			
BRI	2.77 ± 0.37	2.05 ± 0.31 <sup>a,b</sup>	3.05 ± 0.81	2.49 ± 0.40	3	9.64	0.02	
RCR	18.43 ± 6.69 <sup>c,d,e</sup>	10.32 ± 3.03	8.82 ± 3.72	8.12 ± 2.62	3	7.05	0.01	
LCR	17.48 ± 5.74	10.41 ± 3.73	9.70 ± 4.04	8.57 ± 1.82	3	11.12	0.07	

\* Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır

Y, yüksek doz melatonin grubu; D, düşük doz melatonin grubu; K, kontrol grubu; A, aracı grup

a, kontrol grubuna göre anlamlı düşüklük (p= 0.01)

b, yüksek melatonin alan gruba göre anlamlı düşüklük (p= 0.01)

c, kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik (p= 0.01)

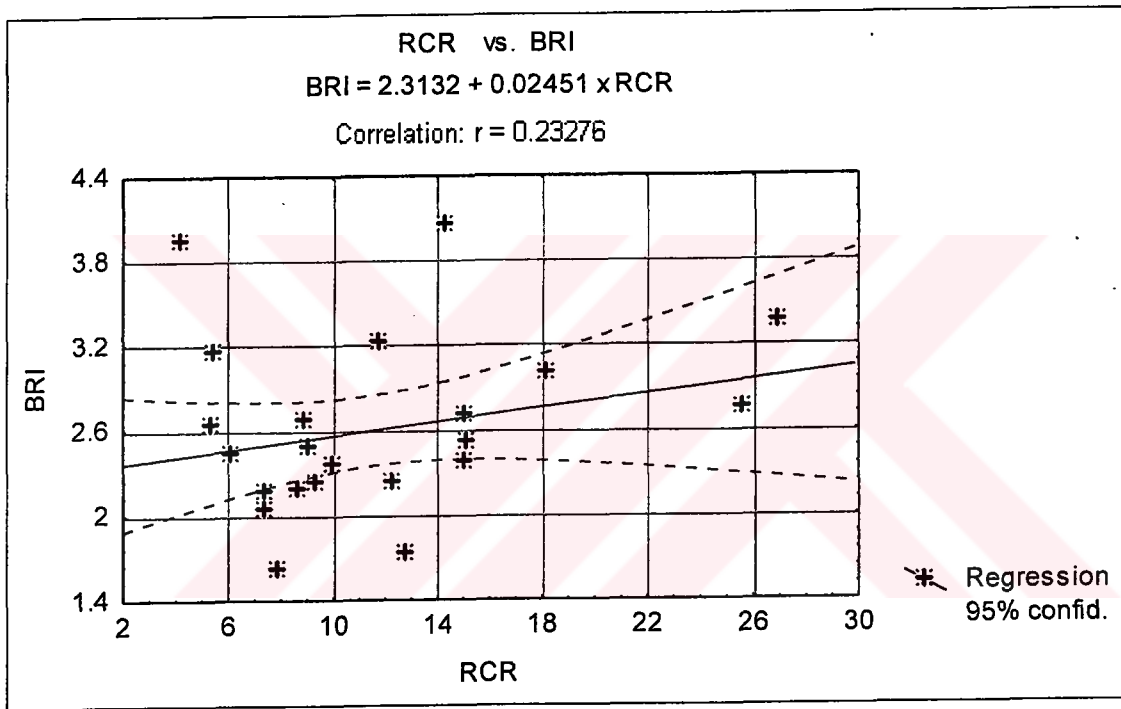
d, aracı grubuna göre anlamlı yükseklik (p= 0.01)

e, düşük melatonin alan gruba göre anlamlı yükseklik (p= 0.02)

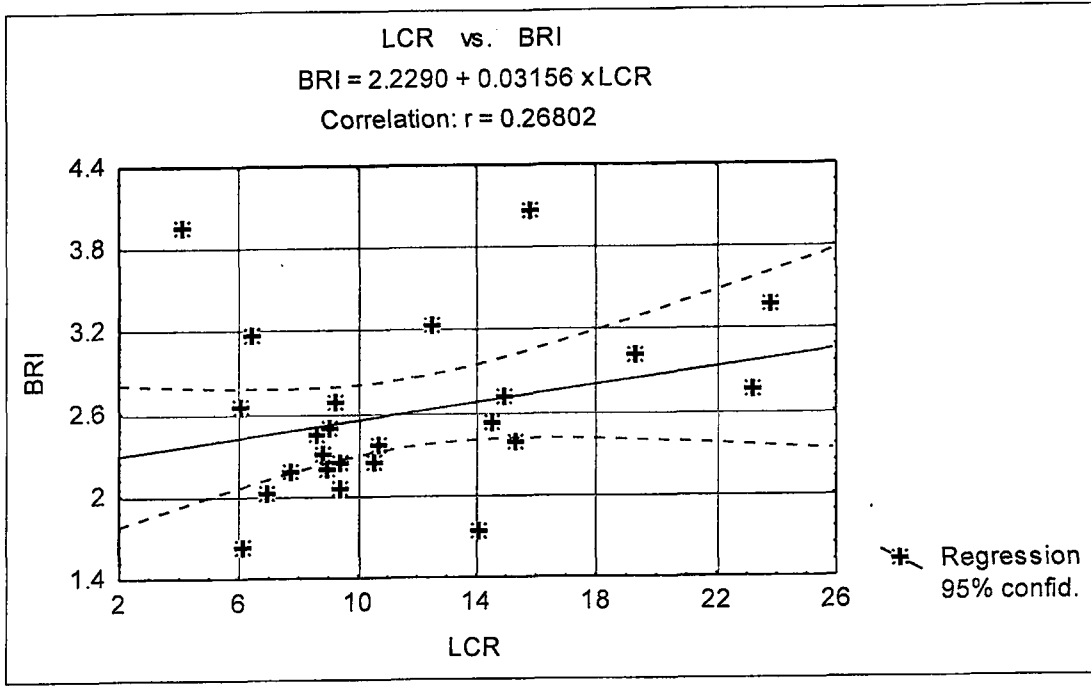


Çalışmaya alınan tüm sıçanlarda, BRI değerleri ile RCR değerleri arasında korelasyon olmadığı ( $r=0.23$ ,  $r^2=0.05$ ) görüldü (Şekil 9). BRI değerleri ile LCR değerleri arasında da korelasyon ( $r=0.26$ ,  $r^2=0.07$ ) saptanmadı (Şekil 10). RCR ve LCR değerleri arasında ise tam korelasyon ( $r=0.97$ ,  $r^2=0.97$ ) olduğu görüldü (Şekil 11).

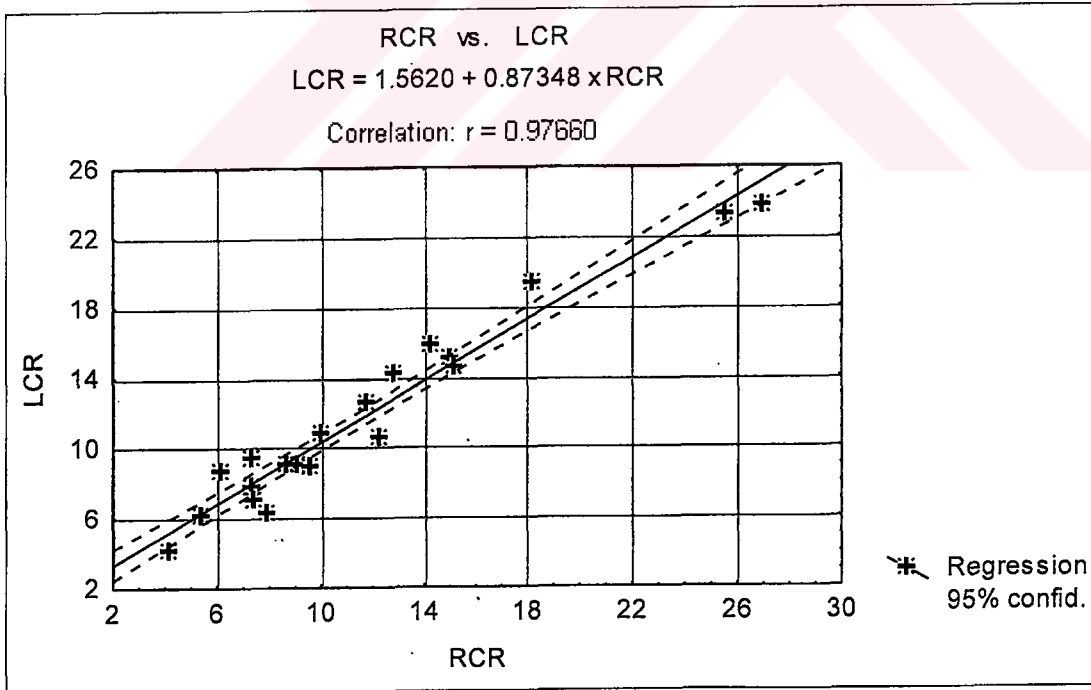
Gruplar ayrı ayrı incelendiğinde kontrol grubu ( $r_s=0.94$ ), aracı grup ( $r_s=0.89$ ), yüksek doz melatonin grubu ( $r_s=0.94$ ) ve düşük doz melatonin gruplarındaki sıçanların ( $r_s=0.94$ ), RCR ve LCR değerleri arasında belirgin korelasyon saptandı (Şekil 12-13-14-15).



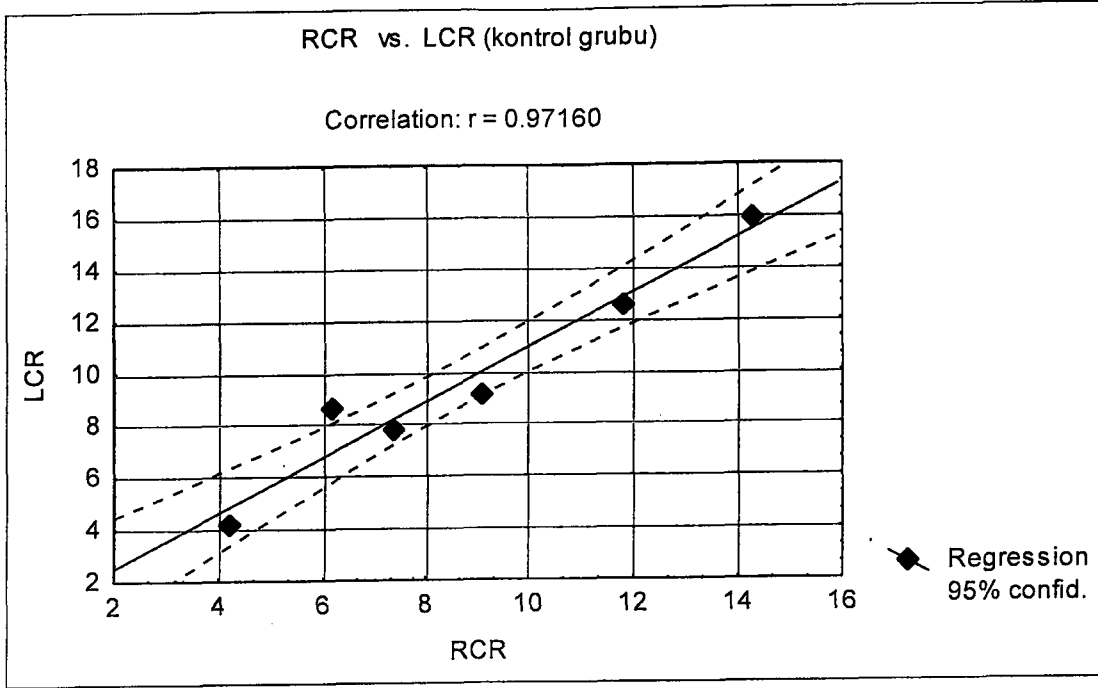
Şekil 9. Tüm sıçanlarda BRI ve RCR değerleri arasındaki korelasyon



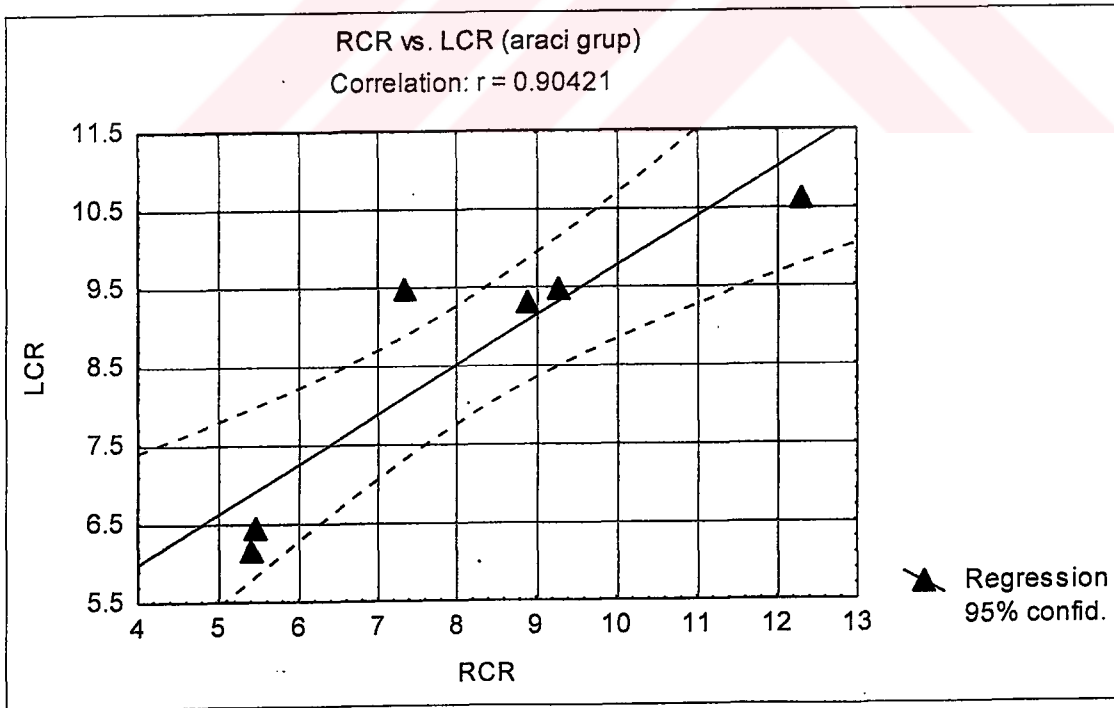
Şekil 10. Tüm sıçanlarda BRI ve LCR değerleri arasındaki korelasyon



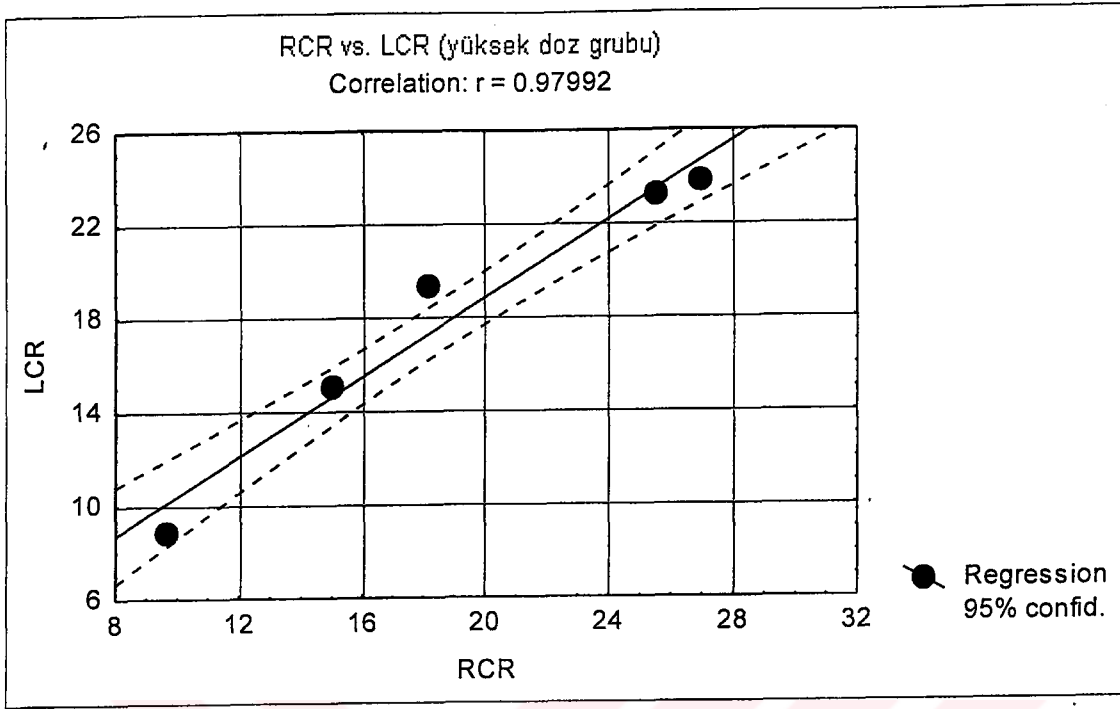
Şekil 11. Tüm sıçanlarda RCR ve LCR değerleri arasındaki korelasyon



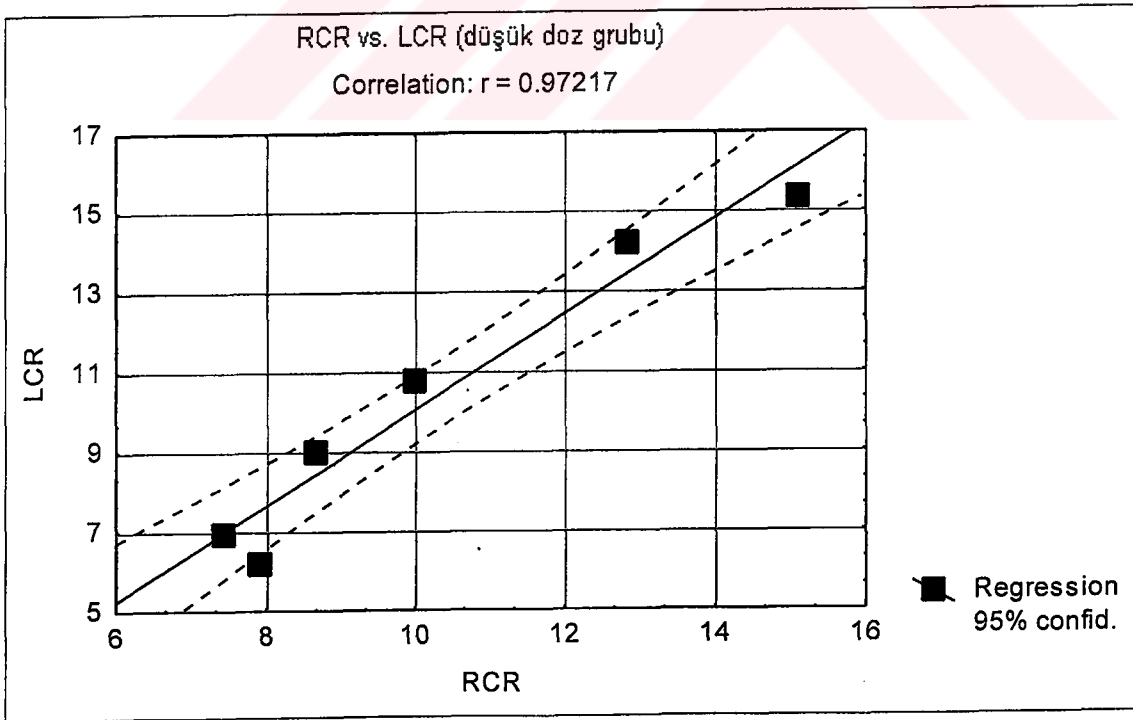
**Şekil 12.** Kontrol grubu sıçanlarda RCR ve LCR değerleri arasındaki korelasyon



**Şekil 13.** Aracı grup sıçanlarda RCR ve LCR değerleri arasındaki korelasyon



Şekil 14. Yüksek doz grubu sıçanlarda RCR ve LCR değerleri arasındaki korelasyon



Şekil 15. Düşük doz grubu sıçanlarda RCR ve LCR değerleri arasındaki korelasyon

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, fizyolojik dozda (0.1 µg/kg) verilen melatonine bağlı erişkin sıçanlarda <sup>99m</sup>Tc HMPAO ile elde edilen BRI'nde azalma görülmüştür. Bu durum fizyolojik konsantrasyonlardaki melatoninin beyin kan akımında düşüşe neden olduğunu göstermektedir. Melatonin fizyolojik dozda sıçan karotis arter kan akımını değiştirmemiştir. Farmakolojik dozda (100 µg/kg) melatonin, karotis arter kan akımında belirgin artış meydana getirmiş, ancak BRI'nde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik oluşturmamıştır.

Beyin kan akımı <sup>99m</sup>Tc HMPAO perfüzyon sintigrafisi ile incelenmiştir. <sup>99m</sup>Tc HMPAO perfüzyon sintigrafisinde radyofarmasötiğin bölgesel tutulumu ve o bölgede kalması bulunduğu bölgenin perfüzyonuna bağlıdır. <sup>75</sup> <sup>99m</sup>Tc HMPAO kan beyin bariyerini kolaylıkla geçebilmekte, ilk geçişteki etkinliği ve tutulum süresi yüksek olmakta ve çok az metabolize olmaktadır. <sup>78</sup> Bu nedenle beyin kan akımının incelenmesinde tercih edilmiştir.

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

Bizim çalışmamızda erişkin sıçanların beyin kan akımında fizyolojik dozda melatonine bağlı azalma olduğu saptanmıştır. Daha önce Capsoni ve ark. <sup>55</sup> tarafından yapılan otoradyografik bir çalışmada, 14 günlük sıçanların beyin kan akımının fizyolojik dozda melatonine bağlı azaldığı gösterilmiştir. Erişkin sıçanlar üzerinde yaptığımız bu çalışmada elde ettiğimiz bulgular, Capsoni ve ark'nın <sup>55</sup> çalışması ile uyumludur.

Çalışmamızda fizyolojik konsantrasyondaki melatonine bağlı beyin kan akımında görülen azalma, melatoninin beyin arterlerinde vazokonstriksiyon yapıcı etkisinden kaynaklanıyor olabilir. Beyin arterlerinde melatonine bağlı vazokonstriksiyonda iki farklı mekanizmanın etkili olabileceği belirtilmektedir <sup>7,79</sup>. Bunlardan ilki, melatoninin vazodilatatör etkileri olduğu bilinen cAMP oluşumunu inhibe ederek kasılmaya neden olmasıdır. <sup>7</sup> 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. <sup>79</sup>

Serebral damarlar üzerine melatoninin etkisi tam olarak açıklanabilmiş değildir. Sıçan beynindeki Willis Poligonu arterlerinde en azından iki farklı melatonin bağlanma bölgesinin varlığı bilinmektedir. Bu bağlanma bölgelerinin fizyolojik olarak aktif olduğu, serebral kan akımının stimülasyonu ya da inhibisyonunda rol oynadığı belirtilmiştir. <sup>7</sup>

Damarlarda melatonine bağlı kasılmada özellikle  $MT_1$  reseptörleri rol oynar. Bu reseptörler özellikle arter düz kas tabakasında bulunur ve kasılmaya artırıcı etki eder. <sup>80,81</sup> Regrigny ve ark. <sup>82</sup> gerek  $MT_1$  gerekse  $MT_2$  reseptörlerinin serebral arteriollerde kasılma yapıcı etkisi olduğunu belirtmiştir. Masana ve ark.'na <sup>81</sup> göre sıçan kuyruk arterlerinde  $MT_1$  reseptörleri vazokonstriksiyon,  $MT_2$  reseptörleri vazodilatasyon yapıcı etki göstermektedir.

Melatoninin vasküler tonus üzerine etkisinde düz kas membran potansiyeli, hücre içi kalsiyum düzeyi, arterlerdeki perfüzyon miktarı, gerim kuvveti ve basınç gibi çeşitli faktörlerin rolü olduğu belirtilmektedir. <sup>79</sup> Melatonine bağlı vazokonstriksiyonda rol oynayan mekanizmalar incelendiğinde, bazı çalışmalara göre bu etki hücre içi kalsiyuma bağlıdır. <sup>56,83</sup> Bazılarına göre ise hücre içi kalsiyumdan bağımsız norepinefrine yanıt olarak vazokonstriksiyon meydana gelmektedir. Damarsal yanıt özellikle düşük norepinefrin konsantrasyonlarında oluşmaktadır. <sup>84</sup> Ayrıca melatoninin oluşturduğu kasıcı etkide endotel kaynaklı nitrik oksidin (NO) rolü olduğu da belirtilmiştir. Melatoninin endoteldeki  $K^+$  kanallarını bloke ederek NO salınımını azalttığı ve damarların kasılma yanıtını artırdığı hipotezi öne sürülmüştür. <sup>79</sup> Sıçan serebellumunda NO sentezini inhibe ettiği, NO yapımını doğrudan etkilediği gösterilmiştir. <sup>85</sup>

Çalışmamızda iki farklı melatonin dozu kullanılmıştır. Fizyolojik konsantrasyonda melatonin verilen grubun BRI değerlerinin, diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdiği saptanmıştır. Farmakolojik dozda melatonin verilen grubun BRI değerleri ise kontrol grubundan düşük bulunmuştur. Ancak bu düşüklük, fizyolojik dozda olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı değildir. Daha önce Regrigny ve ark <sup>60</sup> tarafından beyin kan akımında melatonin konsantrasyonuna bağlı azalma meydana geldiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, melatoninin özellikle fizyolojik konsantrasyonda verildiğinde beyin kan akımında azalma meydana getirdiği yönündedir.

Çalışmamızda sağ ve sol karotis kan akımları arasında doğrusal bir ilişki olduğu görülmüştür. Bu doğrusal ilişkinin çalışmada yer alan tüm gruplarda belirgin olduğu saptanmıştır. Ayrıca, fizyolojik ve farmakolojik dozda melatoninin karotis arter kan akımına

etkisinin farklı olduğu görülmüştür. Melatonin fizyolojik dozda verildiğinde, sağ karotis arter ( $10.32\pm 3.03$ ) ve sol karotis arter ( $10.41\pm 3.73$ ) kan akımı düzeyleri, kontrol grubunun sağ ( $8.82\pm 3.72$ ) ve sol ( $9.70\pm 4.04$ ) karotis kan akımı ile aracı grubun sağ ( $8.12\pm 2.62$ ) ve sol ( $8.57\pm 1.82$ ) karotis kan akımından yüksek bulunmuştur. Ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Farmakolojik dozda, sağ karotis kan akımı ve sol karotis kan akımı düzeyleri, kontrol grubu ve fizyolojik dozda melatonin verilen gruplardaki sıçanlardan yüksek bulunmuştur ( $18.43\pm 6.96$  ve  $17.48\pm 5.74$ ). Ancak bu yükseklik sağ karotis kan akımı için istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir. Sol karotis kan akımı için istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Ancak sağ ve sol karotis kan akımları arasındaki belirgin korelasyon gözönüne alındığında, sol karotis arter kan akımında istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmamasının çalışmada kullanılan denek sayısının azlığından kaynaklandığı düşünülebilir. Bu nedenle sağ karotis kan akımında saptanan anlamlı artış farmakolojik dozda verilen melatoninin karotis arterde vazodilatasyon meydana getirdiğini düşündürmüştür.

Daha önceki çalışmalarda karotis arter pulsatil indeksinin melatonine bağlı azaldığı gösterilmiştir.<sup>43,46,47</sup> Arangino ve ark.<sup>46</sup> karotis arter pulsatil indeksindeki azalmanın vasküler direnci azaltarak karotis arterde vazodilatasyon meydana getirdiğini, bu nedenle melatoninin beyin kan akımını artırıcı yönde etkili olabileceğini belirtmiştir. Bu durumun melatoninin beyin kan akımında azalma yaptığını gösteren Capsoni ve ark'nın<sup>55</sup> çalışmasıyla çeliştiğini belirtmektedir.<sup>43,46</sup>

Capsoni ve ark.<sup>55</sup> fizyolojik dozda melatonin kullanarak, Arangino ve ark.<sup>46</sup> farmakolojik dozda melatonin kullanarak çalışmıştır. Beyin kan akımı ya da karotis arter kan akımının değerlendirilmesinde melatonin konsantrasyonundaki farklılığın önemli rolü olduğunu düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızdaki bulgular, farmakolojik dozda karotis arter üzerinde vazodilatasyon yapıcı etkiyi desteklemektedir. Ancak melatoninin farmakolojik dozda beyin kan akımını artırdığını saptamadık. Ayrıca fizyolojik dozda BRI'nde azalma görülürken, karotis arter kan akımında değişiklik saptanmamıştır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, karotis arter kan akımlarının BRI ile doğrusal ilişki göstermediği yönündedir. Bu nedenle melatoninin karotis arter kan akımı ve beyin kan akımına etkisinde doğrusal bir ilişkinin olmadığını düşünmekteyiz.

Capsoni ve ark.<sup>55</sup> melatoninin beyin damar düz kasındaki kasılma yapıcı etkisinin vücudun diğer kısımlarında görülen hipotansif etkiye ikincil olarak meydana gelebileceğini düşünmektedir. Bundan başka melatoninin sıçan beyninde area postrema veya

kardiyovasküler kontrolü sağlayan diğer bölgelere etki ederek, beyin kan akımının düzenlenmesinde rol oynayabileceğini belirtmişlerdir.<sup>55</sup>

Bugüne kadar yapılan çeşitli çalışmalar, farmakolojik dozlarda melatoninin insan karotis arterlerinde, domuz pulmoner arterlerinde, sıçan ve tavşan aortasında, vazodilatasyon yapıcı etkileri olduğunu göstermiştir.<sup>43,46,57-59,83,86</sup> Sağlıklı erkek ve kadınlara 1 mg oral melatonin verilerek yapılan çalışmalarda internal karotis arter pulsatil indeksi, kan basıncı ve kan katekolamin düzeyinde azalma görülmüştür. Melatonin, hipotansif ve vazodilatasyon yapıcı olarak tanımlanmıştır.<sup>43,46</sup> İzole sıçan ve tavşan aortunda farmakolojik dozlarda melatoninin gevşetici etkisi olduğu, domuz arteriyal düz kasında da gevşemeye neden olduğu bildirilmiştir.<sup>57-59</sup>

Melatoninin beyin kan akımına etkisi ile ilgili çalışmalar serebral inme gibi serebrovasküler olaylar açısından önem taşımaktadır. Serebral inme insidansı sirkadiyen ritm göstermektedir.<sup>87</sup> Migren yakınması olan kişilerde plazma melatonin düzeyleri düşük bulunmuştur.<sup>88</sup> Melatoninin migren üzerine etkisi konusunda çelişkili yayınlar vardır. Tom ve ark.<sup>89</sup> diğer çalışmalardan farklı olarak bu hormonun domuz serebral damarlarında vazokonstriksiyon yapıcı etkisi olmadığını ve melatonine bağlı migreni engelleyici bir mekanizmadan bahsedilemeyeceğini bildirmiştir.

Alzheimer hastalığında beyindeki MT<sub>1</sub> reseptörlerinin artmış olması melatoninin serebral sirkülasyonu düzenleyici rolü olduğunu düşündürmektedir.<sup>90</sup>

Melatonin sadece büyük serebral damarlar değil, küçük mikro damarlar üzerinde de vazokonstriksiyon yapar. Sıçanlarda hiperkapni durumunda akut melatonin infüzyonunun serebral damarların vazodilatasyon kapasitesini artırdığı, bu nedenle serebral iskemi riskini azaltıcı yönde etkili olduğu belirtilmektedir.<sup>60</sup>

Beyin kan akımının düzenlenmesinde iki tip otonöregülasyon mekanizmasından bahsedilebilir. Bu mekanizmalardan ilki sistemik kan basıncı ile ilgilidir. Sistemik kan basıncı arttığında beyin arteriollerini kasılır, kan basıncı düştüğünde ise gevşer. Bu şekilde beyin kan akımı en uygun düzeyde tutulur. İkinci tip otonöregülasyon ise kan ve dokudaki kan gazları ve pH düzeyleri gibi metabolik faktörlere bağlıdır. Bu faktörler arasında en önemlileri arteriyal CO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> ve H<sup>+</sup> konsantrasyonudur.<sup>62,63</sup> Roatta ve ark.'na göre<sup>91</sup> beyin kan akımının kontrolünde sempatik aktivasyonun önemli rolü vardır. Sempatik aktivasyon, beyin kan akımındaki otonöregülasyonu miyojenik ve metabolik mekanizmalardan daha fazla etkilemektedir.

Bu çalışmada 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 CO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>, H<sup>+</sup> konsantrasyonu ya da kan katekolamin düzeyleri incelenememiştir.



## 6. SONUÇ

Eksojen melatonin sıçanlara fizyolojik dozda verildiğinde beyin kan akımını azaltmıştır. Farmakolojik dozda verildiğinde sıçan beyin kan akımını değiştirmemiştir. Eksojen melatonin, sıçan karotis arter kan akımını ise fizyolojik dozda etkilememiş, farmakolojik dozda artırmıştır. Farmakolojik dozda melatonine bağlı karotis arter kan akımında görülen artış, beyin kan akımında artışa neden olmamıştır. Bu durum melatoninin karotis arterde vazodilatasyon, serebral damarlarda vazokonstriksiyon yapıcı rolü olduğunu düşündürmektedir.

Melatoninin beyin kan akımına etkisinin incelenmesi, serebral inme gibi serebrovasküler hastalıkların etiolojisi ve bu hastalıklarda görülen sirkadiyen varyasyonun incelenmesi açısından önem taşımaktadır.

Melatoninin beyin kan akımı üzerinde düzenleyici rolü olduğunu düşünmekteyiz. Melatonin düzeylerinde gece görülen artış, beyin kan akımının azalmasına neden olabilir. Bu artış serebral inme ve diğer serebrovasküler hastalıklarda görülen sirkadiyen varyasyonu etkileyen bir faktör olabilir.

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

## 7. ÖZET

Pineal bezin salgıladığı en önemli hormon olan melatoninin beyin kan akımının düzenlenmesindeki rolü tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada farklı melatonin konsantrasyonlarının, erişkin sıçanların beyin ve karotis arter kan akımlarına etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Sprague-Dawley türü erişkin erkek sıçanlar dört gruba (n=6) ayrıldı. Kontrol grubuna, <sup>99m</sup>Tc HMPAO bolus enjeksiyonunu takiben dinamik sintigrafik ölçüm yapıldı. Aracı gruba sintigrafi öncesi, melatonin içermeyen fizyolojik serum ve %1 etanol karışımından periton içi verildi. Diğer iki gruptaki sıçanlara sintigrafi öncesi etanol ve fizyolojik serum içerisinde 0.1 µg/kg ve 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.

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 kontrol ve aracı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Farmakolojik dozda melatonin alan sıçanların RCR değerlerinin yüksek olduğu görüldü.

Melatonin, fizyolojik dozda sıçan beyin kan akımını azaltmaktadır. Farmakolojik dozda ise karotis arter kan akımını artırıcı etki göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Pineal bez, Melatonin, Beyin kan akımı, Karotis arter, Sıçan,

## 8. SUMMARY

Melatonin is the most important pineale hormone; little is known about its role in the regulation of cerebral blood flow. The aim of this study is to investigate the effect of different concentrations of melatonin on cerebral and carotid artery blood flow in adult rats.

Adult male Sprague-Dawley rats were randomized into four (n=6) groups. Dynamic scintigraphic measurement was performed to the control group following rapid intravenous injection of  $^{99m}\text{Tc}$  HMPAO. Before scintigraphy, a solvent containing NaCl 0.9% plus 1% ethanol without melatonin was administered to the vehicle group intraperitoneally. Another groups received 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  or 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  melatonin together with infusion of solvent that contains NaCl 0.9% plus 1% ethanol before dynamic scintigraphic measurements.

Regions of interest (ROI's) were hand-drawn over the brain, left ventricle, right and left carotid arteries in 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.

In comparison with controls, BRI value was observed to be significantly lower in rats when melatonin was administered at its physiological dose (0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) ( $p=0.01$ ). On the other hand, pharmacological dose of melatonin (100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) did not result in significant changes of BRI value in when compared to control and vehicle groups.

In rats that received melatonin at physiological dose, RCR and LCR values did not significantly differ from control and vehicle groups. However, pharmacological dose resulted in significantly higher RCR and LCR values.

The results suggested that the administration of melatonin at physiological dose reduces cerebral blood flow in rats. At its pharmacological dose, melatonin increases carotid artery blood flow in rats.

**Key words:** Pineal gland, Melatonin, Cerebral blood flow, Carotid artery, Rat

## 9. KAYNAKLAR

- 1- Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA, editors. Synopsis of psychiatry. Williams & Wilkins, 1994;112.
- 2- Brzezinski A. Melatonin in humans. N Engl J Med 1997;336:186-95.
- 3- Boutin JA, Delagrangé P, Rettori MC. Melatonin: Molecular pharmacology and therapeutic applications. Medicographia 2000;22:72-80.
- 4- Stankov B, Biella G, Panara C, Lucini V, Capsoni S, Fauteck J, et al. Melatonin signal transduction and mechanism of action in the central nervous system: using the rabbit cortex as a model. Endocrinology 1992;130:2152-59.
- 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 *mlh1b* melatonin receptor. Proc Natl Acad Sci U S A 1995;92:8734-38.
- 6- Dubocovich ML. Pharmacology and function of melatonin receptors. FASEB J 1988;2:2765-73.
- 7- 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;135:373-78.
- 8- Doğan T, editör. Fonksiyonel Nöroanotomi. ODTÜ Geliştirme Vakfı, 1998:201-2.
- 9- Sumida M, Barkovich AJ, Newton TH. Development of the pineal gland: measurement with MR. Am J Neuroradiol 1996;17:233-36.
- 10- Kılıç E. Pinealektomi yapılmış sıçanlarda melatoninin fokal serebral iskemi-reperfüzyon hasarı üzerine etkisi. Elazığ: Fırat Üniversitesi, 1999.
- 11- Erlich SS, Apuzzo ML. The pineal gland: anatomy, physiology, and clinical significance. Neurosurg 1985;63:321-41.
- 12- Reiter RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. Endocr Rev 1991;12:151-80.
- 13- Brzezinski A, Wurtman RJ. The pineal gland: its possible roles in human reproduction. Obstet Gynecol Surv 1988;43:197-207.

- 14-Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc* 1958;80:2587.
- 15-Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 1980;210:1267-69.
- 16-Mallo C, Zaidan R, Galy G, Vermeulen E, Brun J, Chazot G, et al. Pharmacokinetics of melatonin in man after intravenous infusion and bolus injection. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38:297-301.
- 17-Lynch HJ, Wurtman RJ, Moskowitz MA, Archer MC, Ho MH. Daily rhythm in human urinary melatonin. *Science* 1975;187:169-71.
- 18-Hirata F, Hayaishi O, Tokuyama T, Seno S. In vitro and in vivo formation of two new metabolites of melatonin. *J Biol Chem* 1974;249:1311-13.
- 19-Menendez-Pelaez A, Poeggeler B, Reiter RJ, Barlow-Walden L, Pablos MI, Tan DX. Nuclear localization of melatonin in different mammalian tissues: immunocytochemical and radioimmunoassay evidence. *J Cell Biochem* 1993;53:373-82.
- 20-Kvetnoy IM. Extrapineal melatonin: location and role within diffuse neuroendocrine system. *Histochem J* 1999;31:1-12.
- 21-Kvetnoy I. Extrapineal melatonin in pathology: New perspectives for diagnosis, prognosis and treatment of illness. *Neuroendocrinol Lett* 2002;23 Suppl 1:92-96.
- 22-Reppert SM, Weaver DR, Ebisawa T. Cloning and characterization of a mammalian melatonin receptor that mediates reproductive and circadian responses. *Neuron* 1994;13:1177-85.
- 23-Song Y, Chan CW, Brown GM, Pang SF, Silverman M. Studies of the renal action of melatonin: evidence that the effects are mediated by 37 kDa receptors of the Mella subtype localized primarily to the basolateral membrane of the proximal tubule. *FASEB J* 1997;11:93-100.
- 24-Viswanathan M, Laitinen JT, Saavedra JM. Expression of melatonin receptors in arteries involved in thermoregulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:6200-6203.
- 25-Ting KN, Blaylock NA, Sugden D, Delagrang P, Scalbert E, Wilson VG. Molecular and pharmacological evidence for MT1 melatonin receptor subtype in the tail artery of juvenile Wistar rats. *Br J Pharmacol* 1999;127:987-95.
- 26-Acuna-Castroviejo D, Reiter RJ, Menendez-Pelaez A, Pablos MI, Burgos A. Characterization of high-affinity melatonin binding sites in purified cell nuclei of rat liver. *J Pineal Res* 1994;16:100-112.
- 27-Ekmekcioglu C, Haslmayer P, Philipp C, Mehrabi MR, Glogar HD, Grimm M, et al. Expression of the MT1 melatonin receptor subtype in human coronary arteries. *J Recept Signal Transduct Res* 2001;21:85-91.

- 28- Ekmekcioglu C, Haslmayer P, Philipp C, Mehrabi MR, Glogar HD, Grimm M, et al. 24h variation in the expression of the mt1 melatonin receptor subtype in coronary arteries derived from patients with coronary heart disease. *Chronobiol Int* 2001;18:973-85.
- 29- Mahle CD, Goggins GD, Agarwal P, Ryan E, Watson AJ. Melatonin modulates vascular smooth muscle tone. *J Biol Rhythms* 1997;12:690-696.
- 30- Anisimov VN, Kvetnoy IM, Chumakova NK, Kvetnaya TV, Molotkov AO, Pogudina NA, et al. Melatonin and colon carcinogenesis. II. Intestinal melatonin-containing cells and serum melatonin level in rats with 1,2-dimethylhydrazine-induced colon tumors. *Exp Toxicol Pathol* 1999;51:47-52.
- 31- Cohen M, Small RA, Brzezinski A. Hypotheses: melatonin/steroid combination contraceptives will prevent breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1995;33:257-64.
- 32- Murphy DG, Murphy DM, Abbas M, Palazidou E, Binnie C, Arendt J, et al. Seasonal affective disorder: response to light as measured by electroencephalogram, melatonin suppression, and cerebral blood flow. *Br J Psychiatry* 1993;163:327.
- 33- Poon AM, Liu ZM, Pang CS, Brown GM, Pang SF. Evidence for a direct action of melatonin on the immune system. *Biol Signals* 1994;3:107-17.
- 34- Reiter RJ, Calvo JR, Karbownik M, Qi W, Tan DX. Melatonin and its relation to the immune system and inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 2000;917:376-86.
- 35- Rojansky N, Brzezinski A, Schenker JG. Seasonality in human reproduction: an update. *Hum Reprod* 1992;7:735-45.
- 36- 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 Endocrinol Metab* 2001;280:E11-E22.
- 37- Scheer FA, van Doornen LJ, Buijs RM. Light and diurnal cycle affect human heart rate: possible role for the circadian pacemaker. *J Biol Rhythms* 1999;14:202-12.
- 38- Liu C, Weaver DR, Jin X, Shearman LP, Pieschl RL, Gribkoff VK, et al. Molecular dissection of two distinct actions of melatonin on the suprachiasmatic circadian clock. *Neuron* 1997;19:91-102.
- 39- Weaver DR, Reppert SM. The Mel1a melatonin receptor gene is expressed in human suprachiasmatic nuclei. *Neuroreport* 1996;8:109-12.
- 40- Reiter RJ. The melatonin rhythm: both a clock and a calendar. *Experientia* 1993;49:654-64.
- 41- Abete P, Bianco S, Calabrese C, Napoli C, Cacciatore F, Ferrara N, et al. Effects of melatonin in isolated rat papillary muscle. *FEBS Lett* 1997;412:79-85.
- 42- Altun A, Vardar A, Altun BU. Melatonin ve Kardiyovasküler Sistem. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2001;1:283-8.

- 43- 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.
- 44- Warren WS, Cassone VM. The pineal gland: photoreception and coupling of behavioral, metabolic, and cardiovascular circadian outputs. *J Biol Rhythms* 1995;10:64-79.
- 45- Witte K, Grebmer W, Scalbert E, Delagrangre P, Guardiola-Lemaitre B, Lemmer B. Effects of melatonergic agonists on light-suppressed circadian rhythms in rats. *Physiol Behav* 1998;65:219-24.
- 46- Arangino S, Cagnacci A, Angiolucci M, Vacca AM, Longu G, Volpe A, et al. Effects of melatonin on vascular reactivity, catecholamine levels, and blood pressure in healthy men. *Am J Cardiol* 1999;83:1417-19.
- 47- Cagnacci A, Arangino S, Angiolucci M, Melis GB, Tarquini R, Renzi A, et al. Different circulatory response to melatonin in postmenopausal women without and with hormone replacement therapy. *J Pineal Res* 2000;29:152-58.
- 48- Pieri C, Marra M, Moroni F, Recchioni R, Marcheselli F. Melatonin: a peroxy radical scavenger more effective than vitamin E. *Life Sci* 1994;55:L271-L276.
- 49- Reiter RJ, Tan DX, Qi W, Manchester LC, Karbownik M, Calvo JR. Pharmacology and physiology of melatonin in the reduction of oxidative stress in vivo. *Biol Signals Recept* 2000;9:160-171.
- 50- Pablos MI, Reiter RJ, Chuang JI, Ortiz GG, Guerrero JM, Sewerynek E, et al. Acutely administered melatonin reduces oxidative damage in lung and brain induced by hyperbaric oxygen. *J Appl Physiol* 1997;83:354-58.
- 51- Evans BK, Mason R, Wilson VG. Evidence for direct vasoconstrictor activity of melatonin in "pressurized" segments of isolated caudal artery from juvenile rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1992;346:362-65.
- 52- Stankov B, Capsoni S, Lucini V, Fauteck J, Gatti S, Gridelli B, et al. Autoradiographic localization of putative melatonin receptors in the brains of two Old World primates: *Cercopithecus aethiops* and *Papio ursinus*. *Neuroscience* 1993;52:459-68.
- 53- Laitinen JT, Viswanathan M, Vakkuri O, Saavedra JM. Differential regulation of the rat melatonin receptors: selective age-associated decline and lack of melatonin-induced changes. *Endocrinology* 1992;130:2139-44.
- 54- Seltzer A, Viswanathan M, Saavedra JM. Melatonin-binding sites in brain and caudal arteries of the female rat during the estrous cycle and after estrogen administration. *Endocrinology* 1992;130:1896-902.
- 55- Capsoni S, Stankov BM, Fraschini F. Reduction of regional cerebral blood flow by melatonin in young rats. *Neuroreport* 1995;6:1346-48.
- 56- Geary GG, Krause DN, Duckles SP. Melatonin directly constricts rat cerebral arteries through modulation of potassium channels. *Am J Physiol* 1997;273:H1530-H1536.



- 57- Satake N, Oe H, Shibata S. Vasorelaxing action of melatonin in rat isolated aorta; possible endothelium dependent relaxation. *Gen Pharmacol* 1991;22:1127-33.
- 58- Satake N, Oe H, Sawada T, Shibata S. The mode of vasorelaxing action of melatonin in rabbit aorta. *Gen Pharmacol* 1991;22:219-21.
- 59- Ting N, Thambyraja A, Sugden D, Scalbert E, Delagrangé P, Wilson VG. Pharmacological studies on the inhibitory action of melatonin and putative melatonin analogues on porcine vascular smooth muscle. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2000;361:327-33.
- 60- Regrigny O, Delagrangé P, Scalbert E, Atkinson J, Lartaud-Idjouadiene I. Melatonin improves cerebral circulation security margin in rats. *Am J Physiol* 1998;275:H139-H144.
- 61- Viswanathan M. Melatonin inhibits calcitonin gene-related peptide-induced vasodilation and increase in cAMP in rat middle cerebral arteries. *Eur J Pharmacol* 2001;415:247-50.
- 62- Bozdoğan Ö. *Fizyoloji*. 1. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık, 2000;233-35.
- 63- Guyton AC, Hall JE, editors. *Text book of medical physiology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996;783-85.
- 64- Brust JCM. Cerebral Circulation: Stroke. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, editors. *Principals of neural science*. Elsevier, 1991;1043-44.
- 65- Marcus ML, Busija DW, Bischof CJ, Heistad DD. Methods for measurement of cerebral blood flow. *Fed Proc* 1981;40:2306-10.
- 66- Purves MJ. The physiology of the cerebral circulation. *Monogr Physiol Soc* 1972;1-414.
- 67- Mueller SM, Heistad DD, Marcus ML. Total and regional cerebral blood flow during hypotension, hypertension, and hypocapnia. Effect of sympathetic denervation in dogs. *Circ Res* 1977;41:350-356.
- 68- Marcus ML, Heistad DD. Effects of sympathetic nerves on cerebral blood flow in awake dogs. *Am J Physiol* 1979;236:H549-H553.
- 69- Heistad DD, Marcus ML, Gross PM. Effects of sympathetic nerves on cerebral vessels in dog, cat, and monkey. *Am J Physiol* 1978;235:H544-H552.
- 70- Akin A. *Temel Nükleer Tıp*. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi, 1981;180-201.
- 71- Andersen AR.  $^{99m}\text{Tc}$ -D,L-hexamethylene-propyleneamine oxime ( $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO): basic kinetic studies of a tracer of cerebral blood flow. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1989;1:288-318.
- 72- Maeda T, Matsuda H, Hisada K, Tonami N, Mori H, Fujii H, et al. Three-dimensional regional cerebral blood perfusion images with single-photon emission computed tomography. *Radiology* 1981;140:817-22.

- 73- Matsuda H, Seki H, Sumiya H, Tsuji S, Tonami N, Hisada K, et al. Quantitative cerebral blood flow measurements using N-isopropyl-(iodine 123) p-iodoamphetamine and single photon emission computed tomography with rotating gamma camera. *Am J Physiol Imaging* 1986;1:186-94.
- 74- Matsuda H, Tsuji S, Shuke N, Sumiya H, Tonami N, Hisada K. A quantitative approach to technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime. *Eur J Nucl Med* 1992;19:195-200.
- 75- Costa DC, Ell PJ, Cullum ID, Jarritt PH. The in vivo distribution of <sup>99m</sup>Tc-HM-PAO in normal man. *Nucl Med Commun* 1986;7:647-58.
- 76- Görpe A, Cantez S, Mudun A. *Temel Fizik*. Görpe A, Cantez S, editörler. *Pratik Nükleer Tıp*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1992;1-42.
- 77- Yavru N, Yavru S. *Deney Hayvanları*. Konya: Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayın Ünitesi, 1996;186-94.
- 78- Mettler FA, Guiberteau MJ. *Essentials Of Nuclear Medicine Imaging*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1991;37-43.
- 79- Geary GG, Duckles SP, Krause DN. Effect of melatonin in the rat tail artery: role of K<sup>+</sup> channels and endothelial factors. *Br J Pharmacol* 1998;123:1533-40.
- 80- Lew MJ, Flanders S. Mechanisms of melatonin-induced vasoconstriction in the rat tail artery: a paradigm of weak vasoconstriction. *Br J Pharmacol* 1999;126:1408-18.
- 81- Masana MI, Doolen S, Ersahin C, Al Ghouli WM, Duckles SP, Dubocovich ML, et al. MT2 Melatonin Receptors Are Present and Functional in Rat Caudal Artery. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302:1295-302.
- 82- Regrigny O, Delagrangé P, Scalbert E, Lartaud-Idjouadiene I, Atkinson J, Chillon JM. Effects of melatonin on rat pial arteriolar diameter in vivo. *Br J Pharmacol* 1999;127:1666-70.
- 83- Weekley LB. Effects of melatonin on pulmonary and coronary vessels are exerted through perivascular nerves. *Clin Auton Res* 1993;3:45-47.
- 84- Vandeputte C, Giummelly P, Atkinson J, Delagrangé P, Scalbert E, Capdeville-Atkinson C. Melatonin potentiates NE-induced vasoconstriction without augmenting cytosolic calcium concentration. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:H420-H425.
- 85- Pozo D, Reiter RJ, Calvo JR, Guerrero JM. Physiological concentrations of melatonin inhibit nitric oxide synthase in rat cerebellum. *Life Sci* 1994;55:L455-L460.
- 86- Weekley LB. Effects of melatonin on isolated pulmonary artery and vein: role of the vascular endothelium. *Pulm Pharmacol* 1993;6:149-54.
- 87- Wroe SJ, Sandercock P, Bamford J, Dennis M, Slattery J, Warlow C. Diurnal variation in incidence of stroke: Oxfordshire community stroke project. *BMJ* 1992;304:155-57.

- 88- Wetterberg L. Melatonin in humans physiological and clinical studies. *J Neural Transm Suppl* 1978;289-310.
- 89- Tom B, De Vries P, Heiligers JP, Willems EW, Scalbert E, Delagrangé P, 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.
- 90- Savaskan E, Olivieri G, Brydon L, Jockers R, Krauchi K, Wirz-Justice A, et al. Cerebrovascular melatonin MT1-receptor alterations in patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2001;308:9-12.
- 91- Roatta S, Micieli G, Bosone D, Losano G, Bini R, Cavallini A, et al. Effect of generalised sympathetic activation by cold pressor test on cerebral haemodynamics in healthy humans. *J Auton Nerv Syst* 1998;71:159-66.



## 10. RESİMLEMELER LİSTESİ

### 10. 1. Şekiller Listesi

	<u>Sayfa No.</u>
Şekil 1. Melatoninin kimyasal yapısı.....	3
Şekil 2. Melatonin sentezi.....	4
Şekil 3. Gruplarda çalışmanın planlanması.....	15
Şekil 4. <sup>99m</sup> Tc HMPAO ile sintigrafik ölçüm yapılarak çizilen beyin, sol ventrikül, sağ ve sol karotis arter ilgi alanları.....	17
Şekil 5. <sup>99m</sup> Tc HMPAO enjeksiyonu sonrası beyin, sol ventrikül, sol ve sağ karotis arterden elde edilen zaman aktivite eğrileri.....	17
Şekil 6. Grupların beyin retansiyon indeksi (BRI) değerlerinin ortalama, standart sapma (SD) ve standart hataları (SE).....	22
Şekil 7. Grupların sağ a. carotis communis oranları (RCR) değerlerinin ortalama, standart sapma (SD), standart hataları (SE).....	23
Şekil 8. Grupların sol a. carotis communis oranları (LCR) değerlerinin ortalama, standart sapma (SD), standart hataları (SE) .....	24
Şekil 9. Tüm sıçanlarda BRI ve RCR değerleri arasındaki korelasyon.....	27
Şekil 10. Tüm sıçanlarda BRI ve LCR değerleri arasındaki korelasyon.....	28
Şekil 11. Tüm sıçanlarda RCR ve LCR değerleri arasındaki korelasyon.....	28
Şekil 12. Kontrol grubu sıçanlarda RCR ve LCR değerleri arasındaki korelasyon.....	29
Şekil 13. Aracı grup sıçanlarda RCR ve LCR değerleri arasındaki korelasyon.....	29
Şekil 14. Yüksek doz grubu sıçanlarda RCR ve LCR değerleri arasındaki korelasyon.....	30
Şekil 15. Düşük doz grubu sıçanlarda RCR ve LCR değerleri arasındaki korelasyon.....	30

## 10. 2. Tablolar Listesi

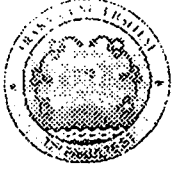
	<u>Sayfa No.</u>
<b>Tablo 1.</b> Kontrol grubunun BRI, RCR, LCR bulguları.....	20
<b>Tablo 2.</b> Aracı grubun BRI, RCR, LCR bulguları.....	20
<b>Tablo 3.</b> Yüksek doz melatonin alan grubun BRI, RCR, LCR bulguları.....	21
<b>Tablo 4.</b> Düşük doz melatonin alan grubun BRI, RCR, LCR bulguları.....	21
<b>Tablo 5.</b> Grupların BRI, RCR, LCR ortalamaları ve istatistiksel değerlendirme.....	26



## 11. ÖZGEÇMİŞ

1969 yılında Gelibolu'da doğdum. İlk ve orta eğitimimi Gelibolu'da tamamladım. 1985 yılında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesine girdim ve 1991 yılında mezun oldum. 1991-1994 yıllarında pratisyen hekim olarak Edirne Devlet Hastanesi Acil Polikliniğinde, 1994-1998 yıllarında Tekirdağ Devlet Hastanesi Diyaliz Ünitesinde çalıştım. 1998'den bu yana Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda çalışmakta ve doktora eğitimimi sürdürmekteyim. Evli ve bir kız çocuk annesiyim.





T.C  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ETİK KURUL KARARLARI

Oturum Sayısı 99

Karar Tarihi : 24.2.2001

- 1- Fakültemiz Fizyoloji Anabilim Dalınca yapılacak olan ve Yrd.Doç.Dr. Mevlüt YAPRAK'ın yürütücüsü olduğu "Sıçan Beyin Kan Akımına Eksojen Melatoninin Akut Etkisinin Dinamik Beyin Sintigrafisi ile İncelenmesi" adlı Araştırma Görevlisi Dr.Selma Arzu VARDAR'ın tez çalışması incelendi. Çalışmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler açısından, etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve yapılabileceğine mevcudun oybirliği ile karar verildi.

Başkan  
Prof.Dr.Ahmet R. KARASALIHOĞLU  
Dekan

Prof.Dr.Şendoğan GÜLEN  
Üye

Prof.Dr.Gültaç ÖZBAY  
Üye

Prof.Dr.Aydın ALTAN  
Üye

**TC. TÜSEKÖCRETİM KURULU  
KORDİNATASYON MERKEZİ**

Posta Adresi :  
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı  
Gullapoğlu Yerleşkesi  
22030 EDİRNE

Tel : 0-284) 235 76 41 (9 Hat) Fax : 0-284)2357652