

163221

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI

MELATONİN HORMONUNUN MİYOMETRİYUM
KASILMASI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

DOKTORA TEZİ

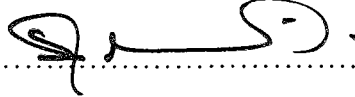
Hıdır PEKMEZ
ELAZIĞ - 2004

ONAY SAYFASI

..... Prof. Dr. Halis OCAI
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



Bu tez Doktora Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.



Prof. Dr. Mustafa SARSILMAZ

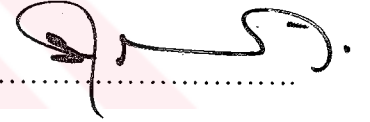
F.Ü. Tıp Fakültesi

Anatomi Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mustafa SARSILMAZ

Danışman



Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

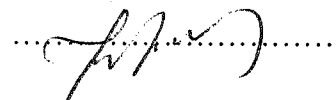
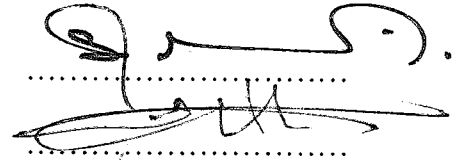
Prof. Dr. Mustafa SARSILMAZ

Prof. Dr. Haluk KELEŞTİMUR

Prof. Dr. Kerem AYCAN....

Yrd. Doç. Dr. Murat ÖGETÜRK

Yrd. Doç. Dr. İhter KHS....



TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim sırasında yetişmemi sağlayan ve yönlendiren Danışman Hocam Prof. Dr. Mustafa SARSILMAZ'a tez çalışmama olan yardımlarından dolayı teşekkür ederim. Tez konumun belirlenmesinde görüş ve tavsiyelerini aldığım Prof. Dr. Haluk KELEŞTİMUR'a, çalışmamda bana yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Selim KUTLU'ya teşekkür ederim.

Her zaman benim yanımda olan ve bana güç veren sevgili eşim Esra PEKMEZ'e teşekkür ederim.

Çalışmamda bana olan yardım ve desteklerinden dolayı Doç. Dr. Oya SAĞIROĞLU'na, tezim her aşamasında katkılarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Murat ÖGETÜRK, Yrd. Doç. Dr. İlter KUŞ ve Yrd. Doç. Dr. Ahmet KAVAKLI'ya, mesai arkadaşlarım Araş. Gör. İsmail ZARARSIZ, Araş. Gör. Aslı Özdem TÜRKÖĞLU, Araş. Gör. Birsen ÖZYURT ve doktora öğrencisi Suna GÜRSEL'e teşekkür ederim.

Ayrıca Tıp Fakültesi Dekanı Prof. Dr. S. Sırrı KILIÇ ile Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü Prof. Dr. Halis ÖCAL'a ve Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (FÜBAP)'ne sağladığı finansmandan dolayı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ	3
3.1. Pineal Bez ve Melatonin	3
3.1.1. Pineal Bez	3
3.1.1.1. Pineal Bezin fonksiyonu	4
3.1.2. Melatonin	7
3.1.2.1. Biyosentezi ve metabolizması	7
3.1.2.2. Melatonin reseptörleri ve dağılımı	11
3.1.2.3. Melatoninin etkileri	12
3.1.2.3.1. Endokrinolojik etkileri	12
3.1.2.3.2. Non-Endokrinolojik etkileri	13
3.1.2.4. Melatoninin hücrel mekanizmalar üzerine etkisi	14
3.2. Kasların fonksiyonel sınıflandırılması	15
3.2.1. Düz kasın özellikleri	15
3.2.2. Düz kasın uyarılması	17
3.3. Miyometriyum	17
3.3.1. Miyometriyal aktivitenin iyonik ve elektriksel temeli	19
3.3.2. Miyometriyumda G protein sinyal yolları	21
3.3.2.1. Miyometriyumda G proteinleri ve Fosfolipaz C	22
3.3.2.2. Miyometriyumda G proteinleri ve adenilat siklaz	23
3.3.3. Miyometriyal aktiviteyi etkileyen endokrin faktörler	23
3.3.4. Miyometriyal kasılmanın düzenlenmesi	24
3.4. Melatoninin düz kas kasılması üzerine etkileri	27
3.4.1. Miyometriyum kasılması üzerine etkileri	27
3.4.2. Miyometriyum dışındaki düz kaslara etkileri	27
4. MATERYAL VE METOT	28
4.1. Krebs Solüsyonu	29
4.2. Deney Düzenegi	29

4.2.1. Oksijen-karbondioksit kaynağı	29
4.2.2. Organ banyosu	29
4.2.2.1. Krebs solüsyonunun depolandığı kısım	30
4.2.2.2. Hazneler	30
4.2.2.3. Kanal ve Kapak sistemi	30
4.2.2.4. İzometrik Transducer	30
4.2.3. Termosirkülatör	30
4.2.4. Amplifikatör	31
4.2.5. Kayıt ünitesi	31
4.3. Deney uygulama aşamaları	31
4.4. İstatistiksel analiz	33
5. BULGULAR	39
5.1. Oksitosinle indüklenen kasılmalara melatoninin etkisi	39
5.2. Oksitosinle indüklenen kasılmalara luzindolun etkisi	46
6. TARTIŞMA	49
7. KAYNAKLAR	55
8. ÖZGEÇMİŞ	67

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1. Sıçan pineal bez anatomisinin şematik gösterimi.	4
Şekil 2. Pineal bezin inervasyonu.	6
Şekil 3. Melatoninin kimyasal yapısı.	7
Şekil 4. Melatoninin biyosentezi.	8
Şekil 5. Melatonin biyosentezinin kontrol mekanizması.	9
Şekil 6. Düz kas hücrelerinde gap junctionlar.	16
Şekil 7. Sıçan uterus anatomisinin görünümü.	18
Şekil 8. Uterus katmanlarının histolojik görünümü.	18
Şekil 9. Reseptör bağımlı kalsiyum kanalları.	20
Şekil 10. Voltaj bağımlı kalsiyum kanalları.	20
Şekil 11. İkinci haberci olarak IP ₃ ve DAG.	22
Şekil 12. Miyometriyumda MLCK fosforilasyonunun ve kalsiyum İyonunun kasılma-gevşeme olayındaki basamakları.	26
Şekil 13. Oksitosin ile indüklenen sıçan miyometriyum kasılmalarına 1 mM melatoninin etkisi.	39
Şekil 14. Oksitosin ile indüklenen sıçan miyometriyum kasılmalarına 3 mM melatoninin etkisi.	41
Şekil 15. Oksitosin ile indüklenen sıçan miyometriyum kasılmalarına 5 mM melatoninin etkisi.	43
Şekil 16. Oksitosin ile indüklenen sıçan miyometriyum kasılmalarına melatonin ve luzindolun etkisi.	45
Şekil 17. Oksitosin ile indüklenen sıçan miyometriyum kasılmalarına Kümülatif uygulanan lzuindolun etkisi.	47

GRAFİK LİSTESİ

Sayfa

- Grafik 1.** Oksitosin ile indüklenen sıçan miyometriyum kasılmalarına 1mM melatoninin etkisi. Veriler pik alanındaki yüzde değişim oranı olarak ifade edilmiştir..... 40
- Grafik 2.** Oksitosin ile indüklenen sıçan miyometriyum kasılmalarına 1mM melatoninin etkisinin, pik amplitüt değerinin yüzde değişim oranının gösterilmesi..... 40
- Grafik 3.** Oksitosin ile indüklenen sıçan miyometriyum kasılmalarına 3mM melatoninin etkisi. Veriler pik alanındaki yüzde değişim oranı olarak ifade edilmiştir..... 42
- Grafik 4.** Oksitosin ile indüklenen sıçan miyometriyum kasılmalarına 3 mM melatoninin etkisinin, pik amplitüt değerinin yüzde değişim oranı olarak gösterilmesi..... 42
- Grafik 5.** Oksitosin ile indüklenen sıçan miyometriyum kasılmalarına 5mM melatoninin etkisi. Veriler pik alanındaki yüzde değişim oranı olarak ifade edilmiştir..... 44
- Grafik 6.** Oksitosin ile indüklenen sıçan miyometriyum kasılmalarına 5mM melatoninin etkisinin, pik amplitüt değerinin yüzde değişim oranı olarak gösterilmesi..... 44
- Grafik 7.** Oksitosin ile indüklenen sıçan miyometriyum kasılmalarına kümülatif olarak uygulanan luzindolun etkisi. Veriler pik alanındaki yüzde değişim oranı olarak ifade edilmiştir..... 48
- Grafik 8.** Oksitosin ile indüklenen sıçan miyometriyum kasılmalarına kümülatif olarak uygulanan luzindolun etkisinin, pik amplitüt değerinin yüzde değişim oranı olarak gösterilmesi. 48

RESİMLER LİSTESİ

	Sayfa
Resim 1. Deney düzeneğinin görünümü.	34
Resim 2. Krebs solüsyonunun depolandığı kısım ve hazneler.	35
Resim 3. Kayıt ünitesinin görünümü.	36
Resim 4. Petri kutusuna alınan uterusun organ banyosunun haznelerine alınacak kesitlerinin hazırlanışı.	37
Resim 5. Kasılmalar için hazneye yerleştirilen uterus kesitinin görünümü.	38



KISALTMALAR LİSTESİ

ACTH:	Adrenokortikotropik hormon
BOS:	Beyin omirilik sıvısı
CH:	Commissura habenulorum
Cp:	Commissura posterior
CRH:	Kortikotropin salgılatıcı hormon
DAG:	Diasilgliserol
GH:	Growth hormon
GnRH:	Gonadotropin salgılatıcı hormon
GPA:	Glutasyon peroksidaz
GSC:	Ganglion cervicale superior
HIOMT:	Hidroksiindol-O-metiltransferaz
5HTP:	5-hidroksitriptofan
IP₃:	İnozitol trifosfat
LH:	Luteinize edici hormon
LZD:	Luzindol
M:	Molarite
ML1=MT1:	Melatonin reseptörü 1
ML2=MT2:	Melatonin reseptörü 2
ML3=Me_{1c}:	Melatonin reseptörü 3
MLCK:	Miyozin hafif zincir kinaz
MLT:	Melatonin
mM:	Milimolar
mM/L:	Milimolar/litre
mmol/L:	Milimol/litre
MSH:	Melanosit uyarıcı hormon
mV:	milivolt
µl:	Mikrolitre
µM:	Mikromolar
NAT:	N-asetiltransferaz
NSC:	Nucleus suprachiasmaticus

NPV:	Nucleus paravenricularis
Nuc:	Nucleus
OT:	Oksitosin
Pg/ml:	Pikogram/mililitre
PIP₂:	Fosfatidilinozitol bifosfat
Pl:	Plexus choroideus
ROC:	Reseptör bağımlı kanal
SR:	Sarkoplazmik retikulum
TRH:	Tractus retinohypothalamicus
VOC:	Voltaj bağımlı kanal



1. ÖZET

Dişi sıçanlar üzerinde yapılan bu çalışma, oksitosin ile indüklenen izole miyometriyum kasılmaları üzerine melatonin hormonunun etkilerinin araştırılması amacıyla yapıldı.

Vajinal simir ile düzenli siklus gösterdiği tespit edilen 200-250 gram ağırlığındaki gebe olmayan 30 adet yetişkin Wistar cinsi sıçanlar kullanıldı. Östrus evresindeki sıçanlar dekapite edildikten sonra, uterus çıkarılıp içerisinde krebs solusyonu bulunan petri kutusuna alındı. 1X0.2X0.1 cm. boyutlarında miyometriyum kesitleri hazırlandıktan sonra, içerisinde %95 oksijen ve %5 karbondioksitle sürekli gazlandırılan PH 7,4 ve 37°C'de krebs solüsyonu bulunan organ banyosuna alındı. Miyometriyal kesitler 1 gramlık istirahat gerimi altında asılarak kontraksiyonlar kayıt edildi. 30 dakikalık uyum periyodundan sonra miyometriyum kesitleri oksitosin ile indüklendi. Daha sonra melatoninin farklı dozları (1mM, 3mM, 5mM) uygulandı. Benzer şekilde farklı miyometriyum kesitlerin oksitosin uygulanarak indüklendikten sonra, bir melatonin antagonisti olan luzindol (10^{-7} M, 10^{-6} M, 10^{-5} M, 10^{-4} M) kümülatif uygulanarak ilave deneyler yapıldı.

Sonuç olarak sıçanlar üzerinde yapmış olduğumuz bu çalışmada, melatonin hormonunun ve luzindolun miyometriyum kontraksiyonlarını benzer şekilde inhibe ettiğini ve bu etkisini, hem iyon kanalları hem de melatonin reseptör alt grupları üzerinden yaptığı tespit edildi.

2. ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the effects of melatonin, a hormone, on oxytocin-induced contractility of myometrium isolated from female rats.

Myometrial strips were removed from a total of 30 non-pregnant Wistar rats (weighing 200-250 g), which were confirmed to have regular sexual cycle by vaginal smear technique. Animals in oestrus cycle were sacrificed by decapitation and isolated uterus placed in a petri dish containing the Krebs solution. About 1X0.2X0.1 cm myometrium strips were isolated and placed in an organ bath containing Krebs solution at 37 degrees C and pH 7.4, constantly bubbled with 95% oxygen - 5% carbon dioxide. Isometric contractions were recorded under 1 gram of resting tension. After a 30 minute equilibration period myometrial strips were stimulated with oxytocin and the effects of different doses of melatonin (1mM, 3mM, 5mM) were applied. In further series of experiments the effects of cumulative doses of melatonin receptor antagonist luzindole (10^{-7} M, 10^{-6} M, 10^{-5} M, 10^{-4} M) was tested on oxytocin-induced contractions.

It was determined that both melatonin and luzindole had inhibitory effects on the oxytocin-induced contractions of myometrium and this effect of melatonin was involved both the effect on ion channels and on melatonin receptor subtypes.

3. GİRİŞ

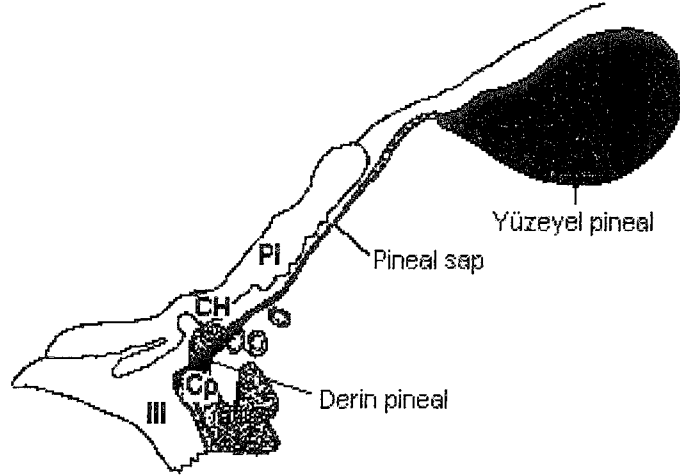
3.1 Pineal Bez ve Melatonin

3.1.1 Pineal Bez

Sıçan pineal bezi (epiphysis cerebri, corpus pineale, glandula pinealis), commissura posterior ile commissura habenulorum arasında üçüncü ventrikül tavanının arka ucundan başlayan bir sapla beyinciğe doğru uzanır. Pineal sap, 100µm çapında ve 2700-3000µm uzunluğunda, 0,9-1,56mg ağırlığında olup, bezi üçüncü ventrikül tavanının arka ucuna bağlar. Sıçan pineal bezi yuvarlağa yakın oval şekildedir (2, 18, 20, 31, 35, 68, 90, 99, 100). Yüzeysel ve derin olmak üzere iki kısımda incelenir. Asıl fonksiyon gören yer yüzeysel kısımdır ve bezin büyük bölümünü oluşturur. Commissura habenulorum ile commissura posterior arasında uzanan derin kısım, yüzeysel parçadan daha küçüktür. Bu kısım yüzeysel bölümün % 0.5-2.5' u kadar olup, pineal sapın üçüncü ventrikül tavanına bağlandığı yerde yapmış olduğu genişlemeden ibarettir (8, 90, 100), (Şekil 1).

Corpus pinealenin parankimasında iki tip hücre bulunur: Pinealositler ve glia hücreleri. Pinealositler (esas hücreler) parankimal hücrelerin %85-90'ını teşkil eder. Nöroendokrin fonksiyona sahip olan bu hücrelerden, melatonin, serotonin ve bazı pineal peptidler salgılanmaktadır (17, 18, 19, 21).

Glia hücreleri parankimal hücrelerin %10-15'ini oluşturur. Bu hücreler destekleyici fonksiyonlarının yanı sıra, parankima ile kan damarları arasındaki madde alışverişinde de rol oynarlar (17, 18, 19, 21, 68).



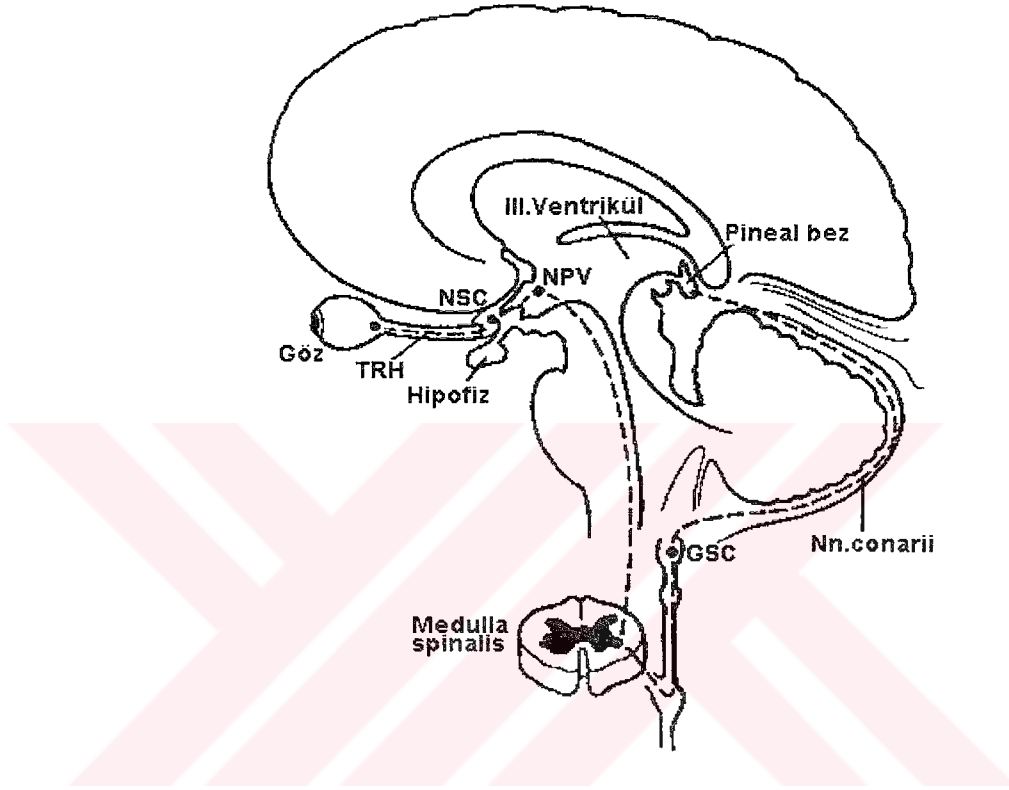
Şekil 1: Sıçan pineal bez anatomisinin şematik gösterimi. **III:** Üçüncü ventrikül, **Cp:** Commissura posterior, **CH:** Commissura habenulorum, **PI:** Plexus choroideus.

3.1.1.1 Pineal Bezin Fonksiyonu

Pineal bez, ışık ve karanlık ortamlara göre, endokrin sistem ve diğer birçok sistemin fonksiyonundaki değişiklikleri düzenler ve hem günlük hem de mevsimsel bir biyoriitm gösterir. Pinealositlerden salınan melatonin hormon düzeyinin, aydınlık-karanlık ve seksüel aktivite ile çok yakından ilişkili olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda hipotalamus'ta yer alan nucleus suprachiasmaticus ile birlikte biyolojik saat gibi çalışır. Bir organizmada zaman ölçmeye yarayan hücresel yapılara biyolojik saat adı verilir. Pineal bez, salgıladığı melatonin hormonu aracılığıyla vücudun diğer kısımlarına zaman sinyalleri gönderir. Epifizden salgılanan esas hormonun melatonin olduğu bilinmekle beraber, bunun yanında bezden salgılanan çok sayıda hormon veya hormon benzeri faktörün de bulunduğu belirlenmiştir (33, 56, 63).

Pineal bezin endokrin fonksiyonu, sinirsel innervasyona bağlı olup, bezden melatonin salgısının düzenlenmesinde ortamın ışık ve karanlık durumu önemli olmaktadır. Işığ melatonin sentezini azaltır, karanlık ise artırır. (56).

Işığ uyarımları, retinadan başlayan sinirsel bir yolla pineal beze ulaşır. Bu uyarımlar retinanın fotoreseptrlerinde elektriksel impulsa dönüştürülerek, tractus retinohypothalamicus aracılığıyla, hypothalamusta bulunan nucleus suprachiasmaticus'a iletilir. Işığ uyarımlarının nucleus suprachiasmaticus'a iletilmesinde tractus retinohypothalamicus en önemli yoldur (2, 33, 56, 90). Retinadan başlayan tractus retinohypothalamicus, chiasma opticum'un hemen gerisinde tractus opticus'tan ayrılır. Bu yola ait liflerin büyük bir kısmı chiasma opticum'da çapraz yaparak karşı tarafın nuc. suprachiasmaticus'una ulaşır. Liflerin az bir kısmı ise çapraz yapmadan aynı tarafın nuc. suprachiasmaticus'unda sonlanır. Burada sinaps oluşturduktan sonra, lifler hypothalamus'taki nuc. paraventricularis'e gelir. Nuc. paraventricularis'ten başlayan lifler ise mesencephalon'daki formatio reticularis'te sonlanır. Buradan da tractus reticulospinalis lifleri ile, medulla spinalis'in st thoracal segmentlerinde columna intermediolateralis'teki multipolar ganglion hücrelerinde sonlanırlar. Columna intermediolateralis'teki multipolar ganglion hücrelerinin aksonları medulla spinalis'ten çıkar ve preganglionik lif olarak ganglion cervicale superior'a gelir. Ganglion cervicale superior'dan çıkan sempatik postganglionik lifler ise, tentorium cerebelli'den geçerek nn.conarii yolu ile pineal beze ulaşır (2, 33, 43, 56, 88, 91), (şekil 2).

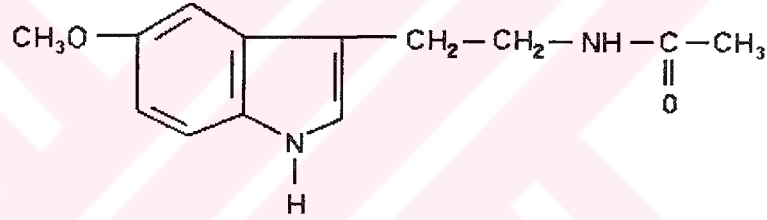


Şekil 2: Pineal bezin inervasyonu. **TRH:** Tractus retinohypothalamicus, **NSC:** Nucleus supra-chiasmaticus, **NPV:** Nucleus paraventricularis, **GSC:** Ganglion cervicale superior.

3.1.2 Melatonin

Pineal bezden iki grup endojen madde (indolamin ve peptidler) salgılanmaktadır. 232 molekül ağırlıklı bir indol türevi olan melatonin, sirkadiyan bir ritimde bu bezden salgılanan başlıca hormondur (33), (Şekil 3).

Melatonin pineal bez dışında retina, bağırsak, eritrosit, lökosit, Harderian bez ve bir çok dokuda gösterilmiştir. Aynı zamanda, oksijen radikallerinin oluşumuna maruz kalan organlar (karaciğer, akciğer, deri ve beyin) düşük düzeyde intraselüler melatonin oluştururlar (46, 50, 67, 78, 86, 115, 120).



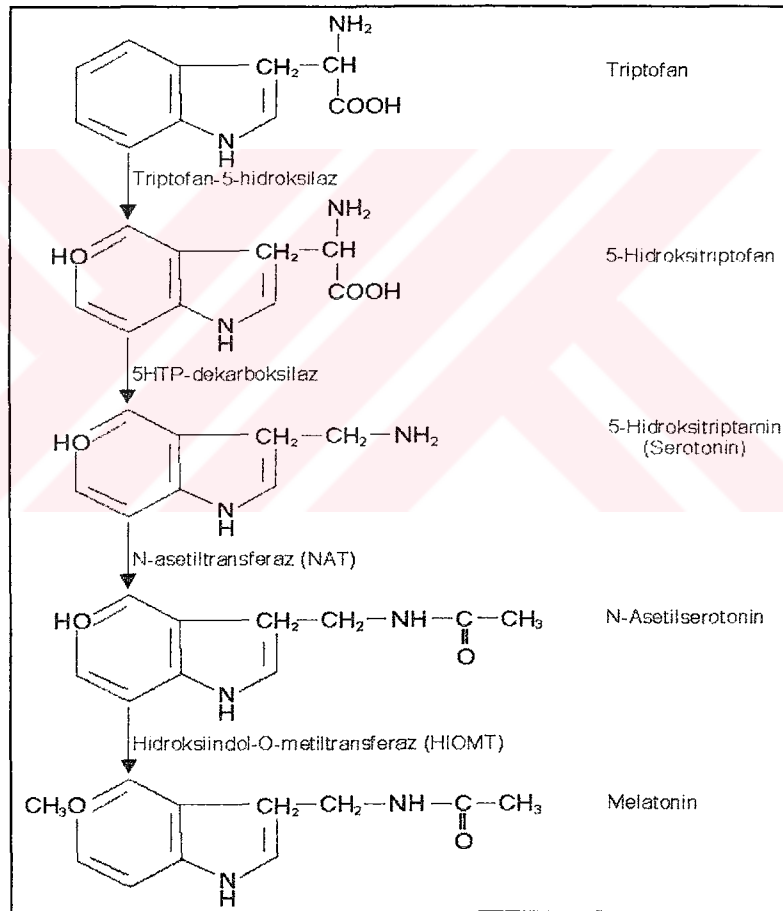
N-Asetil-5-metoksitriptamin (Melatonin)

Şekil 3 : Melatoninin kimyasal yapısı.

3.1.2.1 Biyosentezi ve Metabolizması

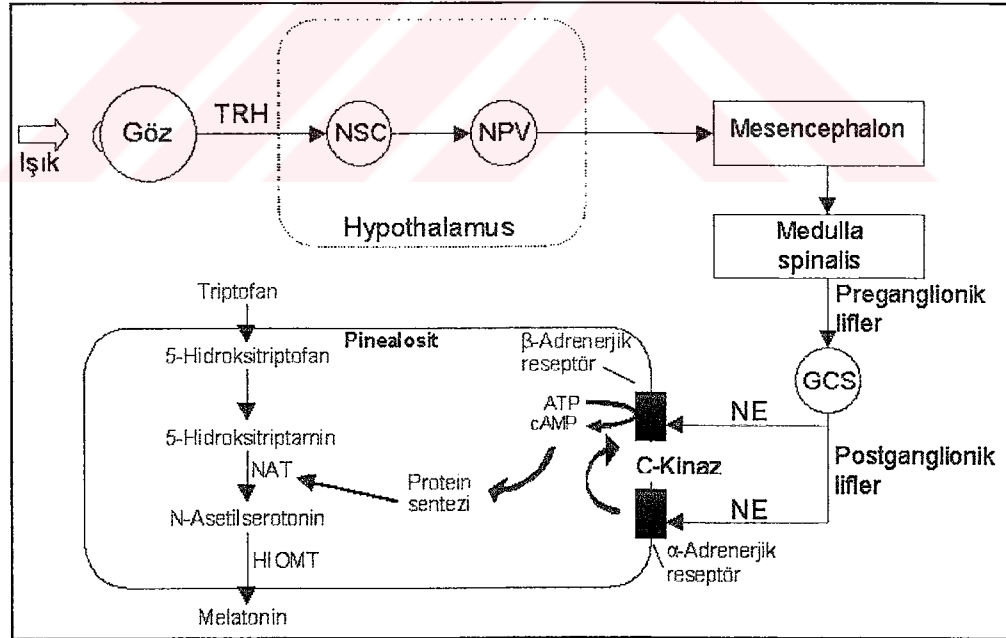
Melatonin pineal bezde triptofan aminoasidinin bir ürünü olarak ortaya çıkar. Pinealosit melatonin biyosentezinde en önemli yerdir. Bunun için öncelikle triptofan aminoasidinin dolaşımdan hücre içine alınması gerekmektedir. Aşağıdaki şekilde görüldüğü gibi pinealositler içerisindeki triptofan'ı, triptofan 5-hidroksilaz enzimi 5-hidroksitriptofan (5HTP)'a çevirir. 5-hidroksitriptofan ise 5-hidroksitriptofan dekarboksilaz (5HTP-dekarboksilaz) enzimi vasıtasıyla 5-

hidroksitriptamin (serotonin=5HT)'e dönüşür. Daha sonra serotonin de N-asetiltransferaz (NAT) enzimiyle N-asetilserotonin'e çevrilir. En sonunda N-asetilserotonin'de, hidroksiindol-O-metiltransferaz (HIOMT) enzimi tarafından melatonine dönüştürülür (4, 15, 33, 56, 60, 91, 118, 135), (Şekil 4).



Şekil 4: Melatoninin biyosentezi

Pineal bez içerisinde, postganglionik sempatik sinir uçlarındaki en önemli transmitter norepinefrindir. Gün boyunca ve ışıkta nuc. suprachiasmaticus etkin olarak bu sinir uçlarından norepinefrin salınımını durdurur, karanlıkta ise başlatır. Norepinefrin, pinealosit membranındaki β -adrenerjik reseptörlere bağlanır. β -adrenerjik reseptörlerin uyarılması ile hücre içinde önce adenilat siklaz aktive olur ve cAMP artar. Daha sonra NAT ve dolayısıyla melatonin sentezi artar. Işığa çıkmakla, cAMP ve NAT düzeylerinde hızlı bir azalma gözlenir. Pinealosit membranlarında α -adrenerjik reseptörler de mevcut olup, pineal fonksiyonunun düzenlenmesinde β -uyarımı artırıcı bir rol üstlenirler (2, 15, 33, 56, 90), (şekil 5).



Şekil 5: Melatonin biyosentezinin kontrol mekanizması. **TRH:** Tractus retinohypothalamicus, **NSC:** Nucleus suprachiasmaticus, **NPV:** Nucleus paraventricularis, **GCS:** Ganglion cervicale superior.

Melatonin sentezlendikten sonra depolanmadan kana geçer ve tüm biyolojik sıvılara (kan, BOS, tükürük, idrar, sperma, lenf, amniotik sıvı, ovaryal folliküler sıvı, safra) ve dokulara (siyatik sinir, retina gibi) dağılır (10, 12, 15, 33, 49, 59, 79, 89, 110, 123).

Melatoninin yarılanma süresi 44-57 dakika arasındadır. Başlıca karaciğerde ve ikinci derecede böbreklerde metabolize olur. Mikrozomal enzimler karaciğer hücrelerinde melatoninini 6-hidroksimelatonine dönüştürür. 6-hidroksimelatonin, sülfat veya daha az olarakta glukoronik aside bağlanarak idrarla atılır. Aynı şekilde metabolize olmayan melatonin ve metabolitleri idrarla atılır. Melatoninin idrardaki başlıca metaboliti, 6-sulfatoksimelatonin'dir (9, 25, 52, 53, 61, 66, 74, 87, 139). Ayrıca, melatonin oluşumunda öncül madde olan N-asetil serotonin de bir melatonin metabolitidir. Melatoninin kendi prekürsörüne dönüşmesi, melatonin sentezinin kompleks bir "feed-back" mekanizma ile kontrol edildiğini göstermektedir (2, 15, 33).

Melatoninin kandaki konsantrasyonu yaşa bağlı olarak değişmekte olup, yeni doğanlarda düşüktür. Bu konsantrasyon altıncı aya kadar artmakta ve 8-9 yaş civarlarında maksimum düzeye ulaşmaktadır. Puberte döneminden sonra kan melatonin düzeyinde belirgin bir azalma görülür (11, 56, 57, 101, 108, 121, 122).

İnsanda, melatonin salgılanması genellikle 21:00-22:00 saatleri arasında başlar ve maksimum konsantrasyon seviyesine 24:00-04:00 arasında ulaşır. Bazal seviyesine 7:00-9:00 saatleri arasında düşer. Yetişkinlerde, plazmadaki ortalama maksimum düzeyleri 54-75 pg/ml'dir (1, 2, 64).

Melatonin düzeyinin yüksek kalma süresi karanlığa bağlıdır. Bu süre yaz aylarına nazaran kış aylarında daha uzundur (15, 56).

3.1.2.2 Melatonin reseptörleri ve dağılımı

Çeşitli santral ve periferik dokularda 2-[¹²⁵I] iyodomelatonin kullanılarak melatonin reseptörlerinin dağılımı ve farmakolojik özellikleri belirlenmiştir. Son zamanlarda hücre membranlarında melatonin reseptörleri gösterilmiş olup, G-protein bağlantılı olduğundan bahsedilmektedir. Genellikle ML1 (Mel_{1a}), ML2 (Mel_{1b}) ve ML3 (Mel_{1c}) isimli yüksek afiniteli üç melatonin reseptörü vardır. İnsanlarda ML1 ve ML2 bulunmuştur. ML1 reseptörü insan kromozumunda 4q35.1' e, ML2 reseptörü ise 11q21-22' ye lokalize olmuştur (93, 111, 113, 136).

DeneySEL olarak yapılan çalışmalarda, hem beyin hem de diğer periferik dokularda melatonin reseptörlerinin bulunduğu belirtilmiştir. Beyinde; thalamus, hypothalamus, hypophysis, corpus amygdaloideum, bulbus olfactorius, plexus choroideus, nervus opticus, nucleus suprachiasmaticus'ta melatonin reseptörlerinin lokalizasyonu bildirilmiştir (30, 32, 51, 69, 92, 94, 130). Ayrıca, göz, böbrek, adrenal bez, barsak, kalp, testis, ovaryum, akciğer gibi periferik organlarda da bu reseptörlerin varlığından bahsedilmektedir (30).

Düz kaslarda da melatonin reseptör alt tipleri bulunmaktadır. Sıçanların endometriyumunun estrus safhasında, melatonin reseptörü (MT1) belirlenmiş olup, miyometriyumda lokalizasyonu bulunamamıştır (142). Son zamanlarda gebe ve gebe olmayan insanlarda yapılan bir çalışmada ise, MT1 ve MT2 reseptör isoformlarının mRNA'sının varlığı ve yüksek afiniteli iyodomelatonin bağlayan miyometriyal dokular gösterilmiştir (109).

Uterus dışındaki düz kaslarda da reseptörlerin bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Damar düz kaslarında MT1 ve MT2 reseptörlerinin

lokalisasyonu bildirilmiştir (27, 76). Benzer şekilde, özafagus, mide ve ileum'da MT1 mRNA varlığı gösterilmiştir (116, 117).

3.1.2.3 Melatoninin Etkileri

Genel olarak endokrinolojik ve non-endokrinolojik olarak iki bölümde incelenmektedir (33).

3.1.2.3.1 Endokrinolojik Etkileri

Melatoninin, hipotalamus-hipofiz-gonadlar sistemi üzerine direkt ve indirekt olmak üzere inhibitör etkisi vardır. Direkt antigonadal etkisini, gonadlarda mevcut olan reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirir. İndirekt inhibitör etkisini ise hem hipotalamus düzeyinde GnRH üretimini ve sekresyonunu baskılayarak hipofizden LH salınımını inhibe etmekle, hem de doğrudan hipofiz üzerine de etki ederek Ca^{++} ve cAMP gibi hücre içi ikinci habercilerin düzeylerini değiştirmek suretiyle LH salınımını baskılamakla göstermektedir (2, 7, 15, 16, 33, 40, 56, 63, 90, 91, 112).

Aynı zamanda, diğer hipofiz hormonlarının salgılanması üzerine de etkisi vardır. Bu etkiler; prolaktin salgılanmasında artış, MSH inhibisyonu, vazopressin'de artış ve erkeklerde bazal GH sekresyonunun artması şeklinde sıralanabilir (15, 33, 56).

Bu etkilerin yanısıra, tiroid bezi ve böbreküstü bezi fonksiyonları üzerine de inhibitör etkisi vardır. Böbreküstü bezlerinde glukokortikoid ve mineralokortikoid sekresyonunu azaltarak bu etkisini ortaya koyar (7, 33, 56).

3.1.2.3.2 Non-Endokrinolojik Etkileri

İmmun fonksiyonun artırılması: Bu etkiyi hem endojen opioidler aracılığıyla hem doğrudan T hücreleri üzerinde etkili olmak suretiyle gösterir. Melatonin sentezinin engellenmesi durumunda humoral ve hücrel immun reaksiyonlarda azalma ortaya çıkar. Yeniden melatonin verilmesi ile immun fonksiyon tekrar uyarılır (56).

Uyku ritminin düzenlenmesi: Melatoninin gece boyunca düşük düzeyde salgılanması uykunun azalmasına, fazla miktarda ve uzun süre sekresyonu ise uyku isteğinin artmasına neden olur (2).

Kardiyovasküler sistem üzerinde koruyucu etkisi: Melatonin kanda kolesterol seviyesini düşürmekte, atherosklerozis ve hipertansiyon riskini azaltmaktadır (15).

Lokomotor aktivite üzerinde inhibitör etkisi: Sıçanlarda melatoninin yüksek dozda (400mg/kg) uygulanması sonucu motor aktivasyonda kayıp ve kaslarda gevşeme görülmektedir (33).

Vücut ısısının düzenlenmesi: Vücudun ısı merkezi olan hipotalamus'un ön bölümündeki preoptik sahayı etkileyerek vücut ısısında düşmeye sebep olmaktadır (15).

Antioksidan etkisi: Melatonin, hem yağda hem de suda çözünebilir özelliğe sahip olması sebebiyle, güçlü bir antioksidandır. Vücudun her hücresine nüfuz edebilir. Bu sebeple vitamin ve mineral antioksidanlara göre daha etkilidir. Diğer bir özelliği de mitokondrileri oksidasyon hasarından korumasıdır. Bunun yanısıra beyinde peroksitleri ortadan kaldıran glutasyon peroksidaz (GPA)'ın etkisini artırmak gibi bir fonksiyonuda vardır (2).

3.1.2.4 Melatoninin hücresel mekanizmalar üzerine etkisi

Plazma membranında bulunan melatonin reseptörleri, G-proteinleri aracılığıyla hücresel fonksiyonlarını gerçekleştirir. Bunu cAMP, cGMP ve kalsiyum gibi ikinci habercileri etkilemek suretiyle gösterir (124, 127).

Sonuç olarak melatonin cAMP ve cGMP'nin hücre içinde birikmesini inhibe eder (124, 127). Aynı zamanda melatonin, adenilat siklaz'ın farmakolojik aktivatörü olan ve cAMP birikimini uyaran forskolin'i de inhibe eder (23, 38, 80, 125). Ayrıca, hem hücre içerisindeki kalsiyum salınımını hemde hücre dışından hücre içine doğru olan kalsiyum akışını inhibe ederek hücredeki kalsiyum iyon konsantrasyonunu düşürür (124, 127).

3.2 Kasların Fonksiyonel Sınıflandırılması

Kas dokusu hareketlerin kontrolünü sağlamakla görevlidir. Kas hücreleri kasılmak suretiyle hareketleri kontrol ederler. Kaslar anatomik yapıları dikkate alınarak düz kaslar, çizgili kaslar ve kalp kası olmak üzere üç kısımda incelenir (3, 43, 54).

Düz kaslar, kalp dışındaki visseral organlar, damarlar gibi oluşumlarda mevcut olup, istemsiz olarak (irade dışı) çalışır ve otonom sinirler tarafından uyarılır. Çizgili kaslar, hareket sistemi ile ilgilidir ve istemli olarak fonksiyon görür. Kalp kası çizgili olmakla birlikte, istemsiz olarak çalışır (3, 43).

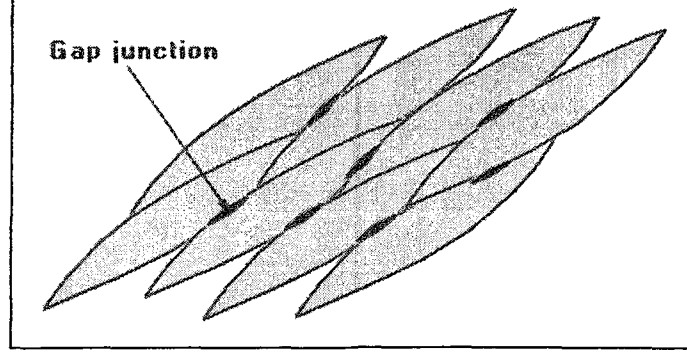
Diğer bir sınıflandırma ise, kontrol mekanizması göz önünde bulundurularak yapılan sınıflandırmadır. Buna göre kaslar, bilinçli kontrol altında çalışan kaslar ve otonomik innervasyona sahip, istek dışı faaliyet gösteren kaslar olarak ikiye ayrılırlar (39, 45, 82).

Kas hücreleri başlıca iki genel özelliğe sahiptirler. Birincisi, tüm kas hücreleri aktin ve miyozin adı verilen kontraktıl proteinler aracılığıyla kimyasal enerjiyi mekaniksel enerjiye dönüştürürler. İkincisi, tüm kas hücreleri hücre içi kalsiyumu değiştirmek suretiyle aktivitelerini kontrol ederler(39, 45, 82).

3.2.1 Düz Kasın Özellikleri

Düz kaslar visseral ve çok birimli düz kaslar olmak üzere ikiye ayrılır (39, 45). Visseral düz kaslar başlıca barsak, uterus ve üreter gibi iç organ duvarlarında yer alırlar. Bitişik hücre membranlarının kaynaşma bölgelerinde gap junction'lar bulunur (Şekil 6). Bunlar düz kas hücrelerinin birlikte fonksiyon yapmalarını sağlarlar. Çok birimli düz kaslarda ise kas hücreleri arasında bağlantılar yoktur ve

bunlar başlıca, gözde iriste bulunurlar. İskelet kası ile benzer özelliklere sahip olmalarına rağmen, istek dışı aktivite gösterirler (35, 39, 45, 54, 82).



Şekil 6: Düz kas hücrelerinde gap junction'lar

Düz kaslar aktin, miyozin ve tropomiyozin içermelerine karşılık, troponin içermezler. Bundan dolayı, kalsiyum troponin yerine kalmoduline bağlanır. Aktin ve miyozin iplikleri düzenli olarak bir araya gelmedikleri için, iskelet ve kalp kasından farklı olarak çizgisiz bir görünüme sahiptir. Çizgili kaslarda bol miktarda bulunan sarkoplazmik retikulum düz kaslarda az gelişmiştir (45, 82).

İskelet sistemine bağlı kas hücreleri anatomik ve mekaniksel olarak paralel bir düzende yerleşmiş olup, birbirinden bağımsız fonksiyon görürler. İç organ duvarında yer alan kas hücreleri ise bağımsız olarak görev yapamazlar. Hücreler bir diğeri ile hem paralel hem de seri halde bağlanmış durumdadırlar. İstek dışı aktivite gösteren düz kas hücreleri iki göreve sahiptirler. İskelet kası hücreleri gibi kuvvet ve hareket oluşturmalarının yanı sıra, iç organ çaplarının muhafazasını da sağlarlar (39, 45, 82).

3.2.2 Düz Kasın Uyarılması

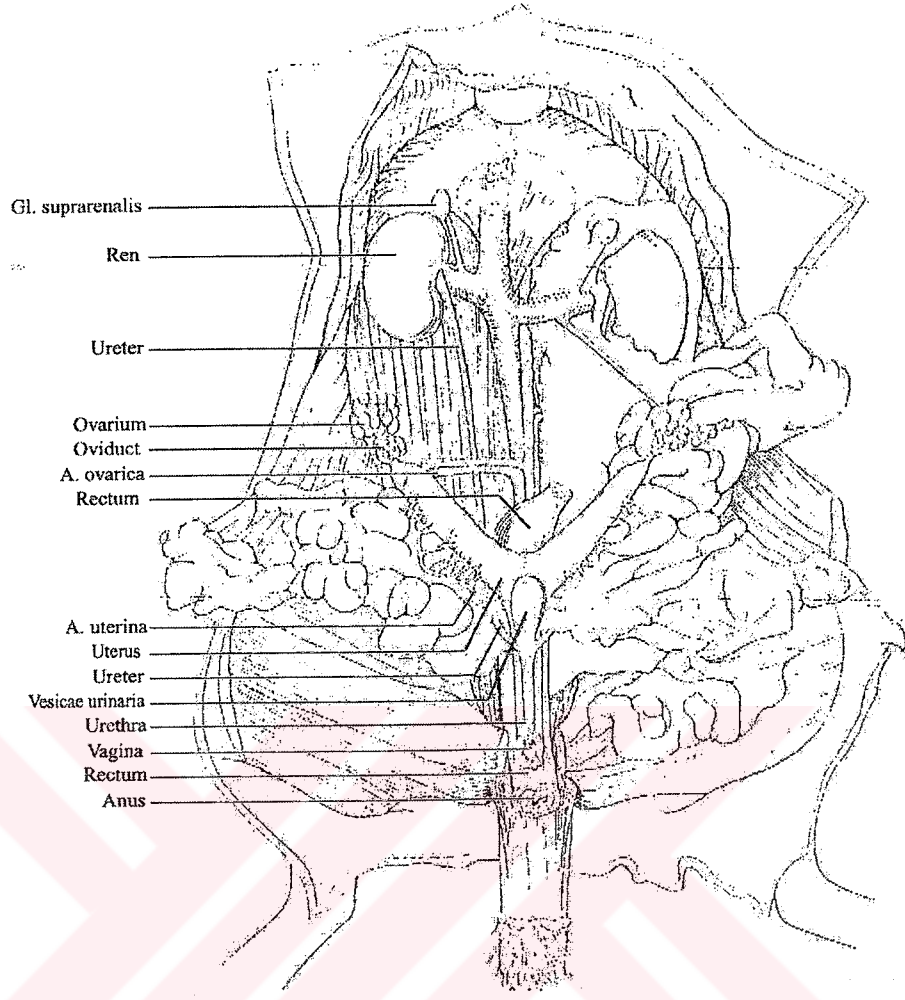
Düz kas hücreleri ile postganglionik nöronun akson uçları arasında sıkı bağlantı söz konusudur. Fakat çizgili kasta olduğu gibi uç plak yapısı yoktur. Sinir teli kas hücresinin membranı üzerinde seyrederek, bazen membran üzerinde bir çöküntü yapar (82).

Visseral düz kaslar devamlı ve düzensiz kasılmalar gösterir. Bu kasılmalar sinir aktivitesinden bağımsız olup, sinirler olmasa da devam edebilir. Membran potansiyelinde değişiklik hücreden hücreye yayılarak birçok hücrenin kasılmasına neden olur. Çok birimli düz kaslar da ise, hücreler iskelet kasındakine benzer şekilde birbirinden bağımsız kasılma gösterirler (45, 82).

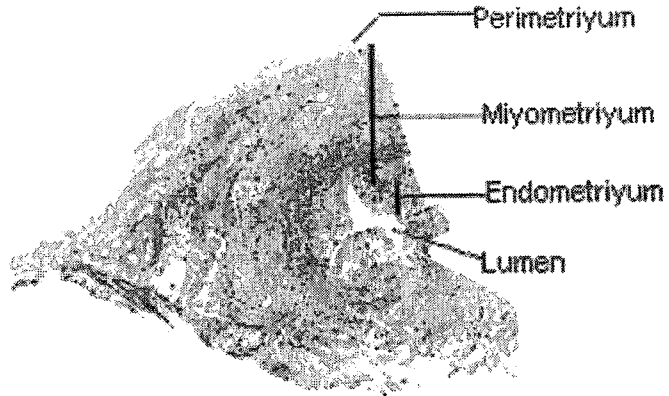
3.3 Miyometriyum

Sıçan uterusu pelvis ve abdomen boşluğunda bulunur. Önde vesicae urinaria, arkada rectum ile komşuluğu vardır. Bağırsaklar tarafından sarılmıştır. Kranial kısımda ovaryumlar bulunmaktadır. Sıçan uterusu çift cornu'lu olup, bu iki cornu caudal tarafta birleşmiştir (şekil 7).

Uterus duvarı üç katmandan oluşur: Tunica serosa (perimetriyum), Tunica muscularis (miyometriyum) ve tunica mucosa (endometriyum). Perimetriyumu periton oluşturur. Miyometriyum, uterus duvarının en kalın katmanını meydana getirir. Buradaki düz kas hücreleri iç tarafta sirküler yönlü, dış tarafta ise longitudinal seyirlidir. Endometriyum, düz bir örtü şeklinde dış taraftaki kas tabakasına yapışık durumdadır (55, 114) (Şekil 8).



Şekil 7: Sıçan uterus anatomisinin görünümü. "Greene CE. (1968). The anatomy of the rat. New series-vol 27 Hatner Publ. Comp. New York and london" alınarak modifiye edilmiştir



Şekil 8: Uterus katmanlarının histolojik görünümü

Gebelik sürecinin normal devamında ve doğumun sağlıklı bir şekilde gerçekleşmesinde, bazı fizyolojik düzenleyici mekanizmalara ihtiyaç vardır. Bunlar içinde miyometriyum aktivitesi en önemlilerindedir. Miyometriyal kontraktilite doğuma kadar baskılanmaktadır. Miyometriyumun değişikliğe uğraması ile kasılmalar oluşur ve doğum olayı başlar (6, 65).

Gebelik döneminde hacim, şekil ve pozisyon olarak değişikliğe uğrayan uterus, doğum sonrası eski durumuna döner. Uterusun bu değişiklikleri esnasında miyometriyum hücrelerinin sayısı ve büyüklük olarak arttığı görülür (37).

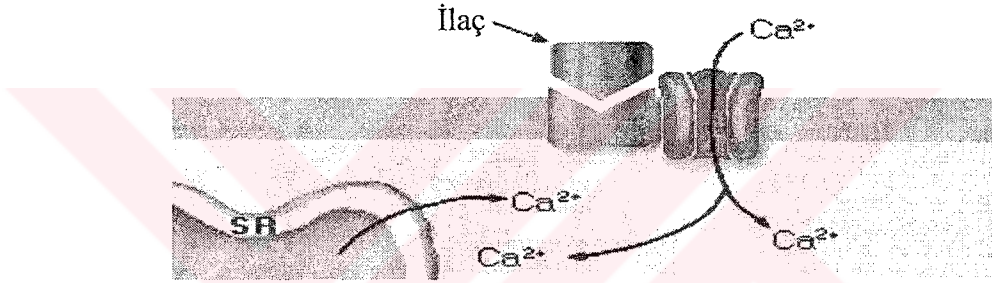
3.3.1 Miyometriyal aktivitenin iyonik ve elektriksel temeli

Hücre içeriklerinin dış ortama yayılması plazma membranı ile önlenir. Stoplazmanın hücre dışı ortama göre negatif olması, iyonların düzensiz dağılımı membran geçişinde potansiyel fark oluşturur. İyonlar farklı özellikler tarafından düzenlenen kanallar yolu ile hücre membranını geçer. Sodyum, kalsiyum, klor normal olarak hücre içine nazaran hücre dışında yüksek konsantrasyonda mevcut olup, potasyum hücre içinde daha yüksektir. Kalsiyum iyonları hücre içerisine girmek suretiyle miyometriyal membran potansiyelini değiştirir ve kontraksiyonda iç sinyal olarak hizmet görür. Miyometriyumun istirahat potansiyeli $-60 - -35$ mV arasında değişir. Tablo 1’de iyonların hücre içi ve hücre dışı konsantrasyonları özetlenmiştir (106, 107).

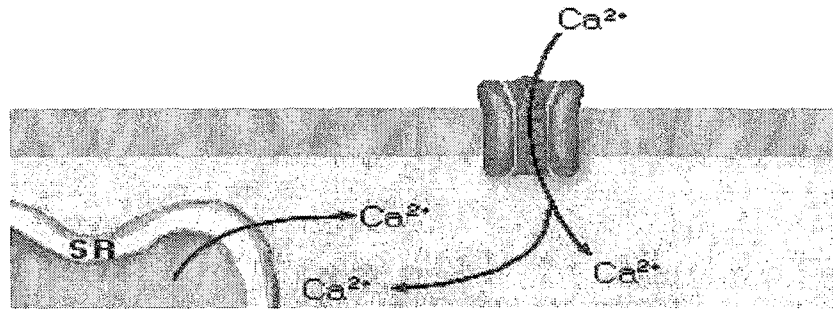
Tablo 1: Miyometriyumda hücre içi ve hücre dışı iyon konsantrasyonları

	Hücre dışı	Hücre içi	Hücre dışı / hücre içi
Na ⁺	137 mmol/L	40 mmol/L	3,4
Ca ⁺²	1,5 mmol/L	0,13 μ mol/L	10 ⁴
K ⁺	6 mmol/L	169 mmol/L	0,03
Cl ⁻	134 mmol/L	65 mmol/L	2,1

Miyometriyumda başlıca sodyum, potasyum, klor kanalları ve non-selektif kanallar saptanmıştır. Bunlar voltaj bağımlı kalsiyum kanalları aracılığıyla Ca^{+2} akışını değiştirerek membran potansiyelini etkiler (53). Voltaj bağımlı (L-Tip), reseptör bağımlı ve ikinci haberci bağımlı kalsiyum kanalları ile kalsiyum girişi tetiklenir. Ayrıca intrasellular depolardan (sarkoplazmik retikulum) sitoplazma içine kalsiyum iyonu salınır (107) (Şekil 9, 10).



Şekil 9: Reseptör bağımlı kalsiyum kanalları



Şekil 10: Voltaj bağımlı kalsiyum kanalları

Depolarizasyon fazında eşik değeri aşan kalsiyum, voltaja bağımlı kanallarını açarak hücre içine girer ve kasılma olayı tetiklenmiş olur. Hiperpolarizasyonda ise bu kanallar kapanır ve gevşeme olayı oluşur (77).

Düz kas hücrelerinde membran potansiyelinden sorumlu birçok anyonik ve katyonik kanallar bulunmaktadır. Bunlar arasında potasyum ve klorür kanallarının aktivasyonu membran potansiyelini belirlemede büyük öneme sahiptir. Klor hücre içine aktif transportla taşınır. Sarkolemmal klorür kanallarının aktivasyonu hücre membranında repolarizasyona yol açarak düz kasların gevşemesini sağlar. Repolarizasyon oluşumunda cAMP aktivasyonu gerekmektedir. ATP_{az} a bağılı potasyum kanallarının açılmasıyla hücre membranının negatif yükü artar, hücre içine kalsiyum girişi azalır ve hücrelerde gevşeme görülür (24, 29, 131, 143).

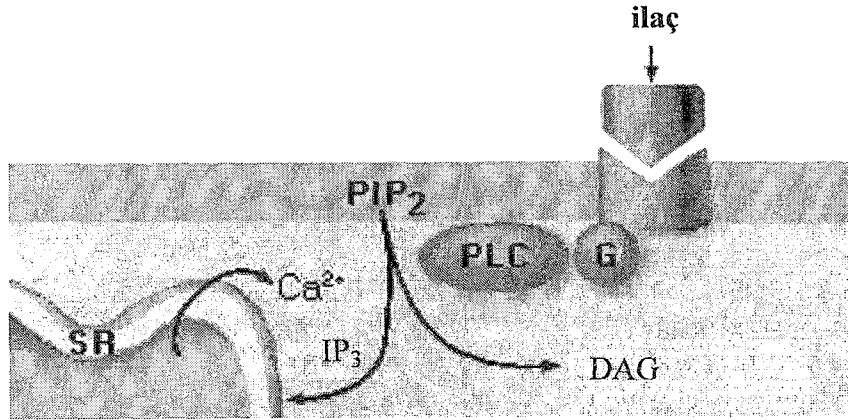
3.3.2 Miyometriyumda G-protein sinyal yolları

Hücre içi olaylar, hormonlar, nörotransmitterler ve parakrin maddeler tarafından düzenlenir. Bunların bir kısmı hücre içine girerek, çoğu ise hücrenin dış tarafında etkilerini gösterir. Hücre dışında etkilerini gösteren maddeler, hedef hücrelerin plazma membranlarındaki spesifik reseptörlere bağlanmaktadır. Ligand(uyarıcı)-reseptör etkileşimi, bir takım mekanizmalar aracılığıyla hücre içinde ikinci habercilerin oluşmasına yol açarak kimyasal reaksiyonları başlatır. Çok sayıda regülatör bulunmasına karşılık, bu şekilde ikinci haberci oluşumuna neden olan sadece birkaç yol bilinmektedir. Bunların başlıcaları, cAMP, IP₃ (inozitol trifosfat)-DAG (diasilgliserol) ve araşidonik asit yollarıdır. Bu yolların tümünde, ligand-reseptör etkileşimini izleyen ilk adım G proteinlerinin

aktivasyonudur (26, 48, 105). G proteinleri membran proteinleri olup, reseptör ile hücre içi cevabın oluşması arasında aracılık yaparlar. G proteinleri heterotrimerik ve düşük molekül ağırlıklı (küçük) olmak üzere iki gruba ayrılır. Heterotrimerik G proteininin intraselüler sinyal ile aktif olarak ilgisi vardır ve miyometriyal kontraksiyon - relaksasyonun düzenlenmesinde önemli rol oynar (48, 105).

3.3.2.1 Miyometriyumda G proteinleri ve fosfolipaz C

Fosfolipaz C, hücre dışında bulunan agonistlerin reseptöre bağlanması sonucu, G proteini aracılığıyla aktivasyon gösterir. Bu enzim, plazma membranında mevcut bir fosfolipit olan fosfatidilinozitol bifosfat (PIP₂)'ı inozitol trifosfat (IP₃) ve diasilgliserol (DAG)'e parçalar. Hem IP₃ hem de DAG ikinci haberci olarak fonksiyon yaparlar. IP₃ kalsiyumun hücre içi depolardan sitoplazmaya geçmesine yol açar. DAG ise, protein kinaz C'yi aktive eder. Protein kinaz C, hücre çoğalmasında ve farklılaşmasında işe karışır (105) (Şekil 11).



Şekil 11: İkinci haberci olarak IP₃ ve DAG

3.3.2.2 Miyometriyumda G proteinleri ve adenilat siklaz

Adenilat siklaz hücrenin plazma membranına bağlanmıştır. Uyarıcı bir ligandın reseptöre bağlanması ile aktive olur ve hücre içinde ATP'den cAMP oluşumunu sağlar. Artan cAMP ikinci haberci olarak proteinlerin fosforilasyonunu sağlayan bir protein kinazı aktive eder (105).

Bütün eksitasyon-reaksiyon sistemlerinde hücrenin uyarılması ile cAMP'nin artması ve hücre içine kalsiyum alınımının artması beraber olmaktadır.

3.3.3 Miyometriyal aktiviteyi etkileyen endokrin faktörler

Endokrin faktörler miyometriyal aktivitenin kontrolünü sağlayarak, gebeliğin devamı ve sonlanmasında etkili olmaktadır. Miyometriyum'un aktivitesinin kontrolünde, oksitosin, östrojen, progesteron, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), adrenokortikotrop hormon (ACTH)'un rol aldığı bilinmektedir. Nörohipofizer hormon olan oksitosin doğum esnasında uterus kaslarına kontraksiyon yaptırır. Östrojen, gebeliğin sonlanması ve doğum olayının başlamasında rol alır. Progesteron, miyometriyum aktivitesini baskılayarak gebeliğin devamını sağlamaktadır. Plasentada sentezlenen CRH ve fetal hipotalamo-hipofizo-adrenal aksın salgılanan ACTH ise miyometriyum aktivitesini artırmaktadır (5, 72, 73).

3.3.4 Miyometriyal kasılmanın düzenlenmesi

Myometriyumda hücrelerin içsel aktivitelerinin regülasyonu sonucu kasılma-gevşeme olayı oluşur. Miyometriyal düz kas hücreleri (miyosit) spiral demetler halinde dizilmekte olup, boyları gebelikte 5-10 μm 'den 300-600 μm 'ye kadar değişebilmektedir. Diğer düz kas hücreleri gibi aktin ve miyozin kontraktıl proteinlerinden oluşan ince ve kalın filamentler içerirler. Kalın filamentler miyozin, ince filamentler ise aktin içerir (14, 37, 65).

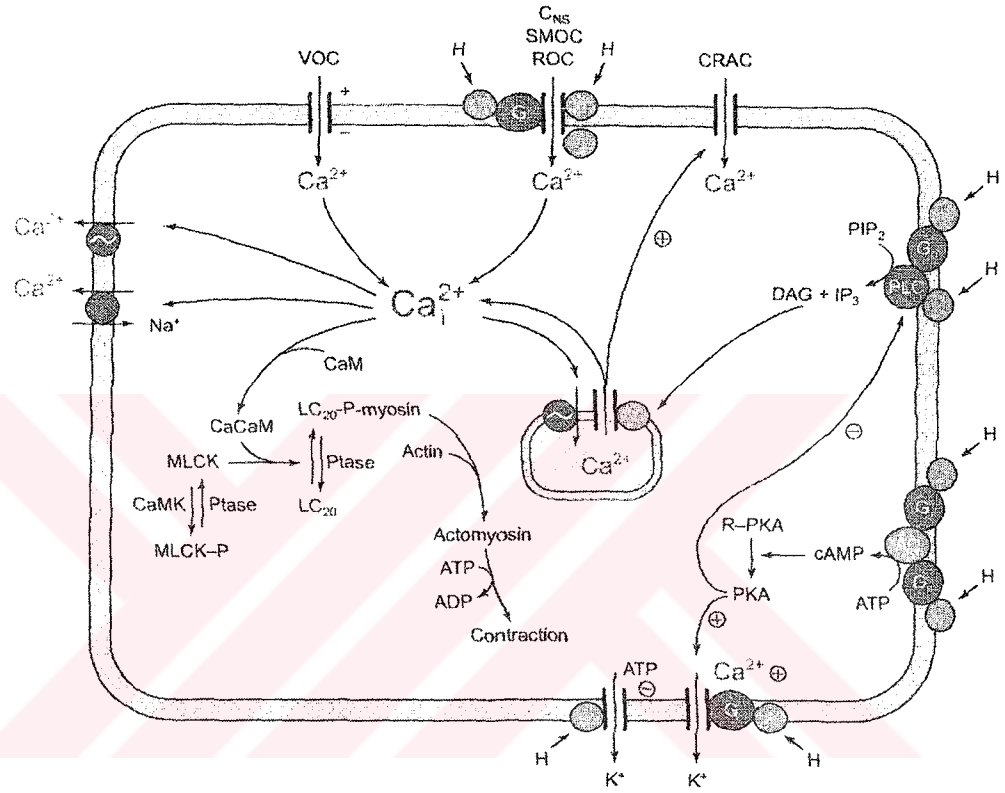
Aktin ve miyozin fibrilleri hücre iskeleti gibi işlev görmektedir. Miyozin hegzamer yapılı globüler bir baş ile helikal kuyruk kısmından oluşmaktadır. Globüler baş ATP_{az} (adenozin trifosfataz) aktivitesi içermekte olup, aktinle etkileşimde rol oynar. Kuyruk kısmı ise fosforilasyon bölgeleri içerir ve kalsiyum ile kalmodilini bağlar. Aktin miyozinden daha küçüktür. Magnezyum bağımlı miyozin ATP_{az} ile aktif hale gelen aktin filamentleri akto-miyozin formasyonunu oluşturur (37, 53).

Myometriyal hücrelerde kasılmanın düzenlenmesinde iskelet kasında olduğu gibi kalsiyum iyonları rol oynar. Ancak, düz kaslarda sarkoplazmik retikulum iyi gelişmediğinden, kasılma için gerekli olan kalsiyum, daha ziyade ekstrasellüler sıvıdan gelir. Voltaj bağımlı kalsiyum kanalları aracılığıyla kalsiyum hücre içine girer. Düz kaslarda, troponin yerine kalmodulin proteini mevcuttur. Kalmodulin 148 aminoasitten oluşmuş bir proteindir ve dört yapraklı yoncayı andıran biçimde kıvrımlar yapar. Bu dört yonca yaprağı biçimin ortalarında kalsiyum bağlayan bölgeler vardır (39, 45, 82).

Kasın uyarılması ile hücre içine giren kalsiyum iyonları, kalmodulin proteini ile ilişkiye girer. Aktive olan kalmodulin ise miyozin hafif zincir kinaz

enzimini aktive eder. Aktive olan bu enzim ise miyozin hafif zincirine bir fosfatın transferini sağlar ve böylece kasılma olayı meydana gelir. Kalsiyum düzeyinin azalmasıyla miyozin hafif zinciri başlangıçtaki inaktif durumuna döner ve gevşeme meydana gelir. Fosforile olmamış durumdaki miyozin hafif zinciri kasılmaya engel olur (3, 53, 71, 104, 106), (şekil 12).

Miyozin, kasta bulunan fosfataz enzimi tarafından defosforile edilir. Ancak, bunun gevşemeye yol açması zorunlu değildir. Defosforile olmuş bulunan miyozin başları, kalsiyum iyon konsantrasyonu azalmış olmasına rağmen, bir süre daha aktine bağlı kalabilirler. Böylece, az enerji harcanmasına karşılık kasılmanın daha uzun süre muhafazası mümkün olabilir (39, 45, 82).



Şekil 12: Miyometriyumda MLCK fosforilasyonunun ve kalsiyum iyonunun kasılma-gevşeme olayındaki basamakları.

3.4 Melatoninin düz kas kasılması üzerine etkileri

3.4.1 Miyometriyum kasılması üzerine etkileri

Pineal bez ve onun asıl hormonu olan melatonin, endokrin ritmin düzenlenmesi, antigonadal aktivite, serbest oksijen radikallerinden korunma ve değişik immun fonksiyonların nöroendokrin düzenlenmesini içeren fizyolojik durumlarda görev almaktadır (36, 44, 58, 62, 63, 138).

Hormonun düz kas tonusuna da etkileri mevcut olup, diğer düz kaslardaki etkileri ile ilgili yaygın çalışmalar olmasına rağmen, miyometriyum kasılması üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar daha az sayıdadır. Melatonin, spontan ve oksitosin ile indüklenen miyometriyum kontraksiyonları üzerinde inhibitör bir etkiye sahiptir. Bununla birlikte uterus kontraksiyonları üzerine olan bu inhibitör etkisinin detaylı mekanizmaları tam olarak ortaya konulmamıştır (5, 42).

3.4.2 Miyometriyum dışındaki düz kaslara etkileri

Miyometriyum dışında kalan diğer düz kaslar üzerine de etkileri vardır. Bu hormonun damar düz kaslarında gevşemeye neden olduğu ifade edilmiştir (119). Sıçanlarda, ince ve kalın barsak yapısında bulunan düz kasların kasılmasını azalttığı görülmüştür (47). Benzer şekilde melatoninin mide düz kasları üzerinde etkili olduğu ve doza bağlı olarak serotonin ile indüklenen kontraksiyonları inhibe ettiği bildirilmiştir (117).

4. MATERYAL VE METOT

Araştırma, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar merkezi (FÜTDAM)'dan temin edilen gebe olmayan yetişkin Wistar cinsi sıçanlar üzerinde gerçekleştirildi. 21 °C oda ısısında, 12 saat ışık (7:00-19:00) ve 12 saat karanlıkta (19:00-7:00) tutulan sıçanlar, özel olarak yaptırılan kafeslerde beslendi. Çelik kaplarda yem ve cam biberonlarda su (normal çeşme suyu) verildi. Hayvan yemleri Yem Sanayii T.A.Ş'nin Elazığ Fabrikasında hazırlandı (Tablo 2).

Tablo 2 : Kullanılan sıçan yeminin terkibi (g/kg).

Buğday	150
Mısır	100
Arpa	270
Kepek	80
Soya	294
Balık Unu	80
Tuz	6
*Kavimix VM 23-Z	2
Methionin	2
**DCP	16
*1 gramında: 4800 IU A, 960 IU D ₃ , 12 mg E, 0.8 mg K ₃ , 0.8 mg B ₁ , 2.4 mg B ₂ , 1.2 mg B ₆ , 0.006 mg B ₁₂ vitaminleri, 16 mg Nicotin amid, 3.2 mg Cal. D. Panth., 0.32 mg Folic acid, 0.02 mg D-Biotin, 50 mg Cholin Chloride, 20 mg Zinc Bacitracin, 32 mg Mn, 16 mg Fe, 24 mg Zn, 2 mg Cu, 0.8 mg I, 0.2 mg Co, 0.06 mg Se, 4 mg Antioksidan ve 200 mg Ca.	
***% 18 fosfor, %25 kalsiyum, %0.2 flor'dan oluşur.	

4.1 Krebs Solüsyonu

Extrasselüler sıvılarda olan krebs solusyonu, memeli hayvanların hücre dışı sıvı içeriklerinin osmotik dengelerinin korunması amacıyla kullanılmıştır. Krebs solüsyonunun içeriği (mM/L): NaCl: 154; KCl: 5,4; MgSO₄: 1,2; glukoz: 12; CaCl₂: 2 ve HEPES: 10 olmak üzere her gün taze olarak hazırlandı ve pH'sı kontrol edilerek gerektiğinde 1 M NaOH.ile 7.4'e ayarlandı.

4.2 Deney Düzenegi

Çalışmada kullanılan organ banyosu iki hazneli bir sistemdir. Bu sayede iki ayrı düz kas şeridiyle aynı anda çalışılabilmektedir. Sistemin üniteleri şunlardan oluşmaktadır (Resim 1):

- 1- Oksijen-karbondioksit kaynağı
- 2- Organ banyosu
- 3- Termosirkülâtör
- 4- Amplifikatör
- 5- Kayıt ünitesi

4.2.1 Oksijen-karbondioksit kaynağı

%95 oranında oksijen ve %5 oranında karbondioksit sağlamaktadır.

4.2.2 Organ banyosu:

İçerisinde %95oksijen ve %5 karbondioksitle sürekli gazlandırılan termostat kontrolü ile 37°C'de sabit tutulan, krebs solüsyonu bulunan ısı çeketli çift çeperli bir cihazdır. 4 kısımdan oluşmaktadır (Resim 2).

4.2.2.1 Krebs solüsyonunun depolandığı kısım:

500 ml hacime sahiptir ve iç içe iki katmandan oluşur. Bunların arasındaki boşlukta termosirkülatörden gelen su bulunur. İç katmanın içinde ise krebs solüsyonu mevcut olup, buradan istenilen miktarda alınıp kullanılabilir (Resim 2).

4.2.2.2 Hazneler:

10 ml hacme sahiptir. Bunlarda iç içe iki katmandan oluşmaktadır. Yine iki katman arasında termosirkülatörde ısıtılmış su bulunmaktadır. İç katmanın içinde ise krebs solüsyonu ve çalışmalarda kullanılan düz kas şeritleri mevcuttur. Miyometriyum şeritleri biri hazne içinde diğeri dışında yer alan iki çengel arasına ipek iplik yardımıyla asılmaktadır (Resim 2).

4.2.2.3 Kanal ve Kapak sistemi:

Bu sistem yardımıyla krebs solüsyonunun tüm organ banyosu boyunca dolaşımı sağlanmaktadır.

4.2.2.4 İzometrik Transducer:

Bu alet sayesinde hazneler içinde yer alan düz kas şeritlerinde meydana gelen izometrik kontraksiyonlardan kaynaklanan fiziksel kuvvetler algılanır ve bu fiziksel kuvvetler elektriksel sinyallere çevrilerek, ölçümler değerlendirme ünitesine sevk edilir (Resim 1).

4.2.3 Termosirkülatör:

İçerisinde distile su bulunmakta olup, termosirkülatör mevcut suyu 36,7 °C'ye kadar ısıtmaktadır. Isıtılan su krebs solüsyonunun depolandığı alana ve haznelere çeşitli yollarla gitmektedir. Krebs solüsyonunun depolandığı alan ve hazneler iç içe iki katmandan oluştuğundan, katmanlar arasında bir boşluk yer

almaktadır. Termostat hassasiyet aralığı $36,7 \pm 0,1$ °C dir. Termosirkülatörden gelen ısıtılmış su bu boşlukta dolaşmakta ve böylece ortamın vücut sıcaklığında olması sağlanmaktadır (Resim 1).

4.2.4 Amplifikatör:

Transducerden gelen elektriksel sinyalleri alır ve bunları amplifiye eder. Yani bu elektriksel sinyaller daha da büyütülür (Resim 1).

4.2.5 Kayıt ünitesi:

Bilgisayar ve yazılım programından (Biopac) oluşmaktadır. Yapılan çalışma sonuçlarının kişiler tarafından gözlenmesini sağlamaktadır. Bu sonuçlar pikler şeklinde monitöre yansımaktadır. Piklerin frekans ve amplitütlerine bakarak çalışma ile ilgili yorumlar yapılmaktadır (Resim 3).

4.3 Deney uygulama aşamaları

Çalışma protokolü Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından onaylandı. Vajinal simir ile düzenli siklus gösterdiği tespit edilen 200-250 gram ağırlığındaki gebe olmayan 30 adet yetişkin Wistar cinsi sıçanlar çalışmalara dahil edildi.

Östrus evresindeki sıçanlar dekapite edildikten sonra hızla batin açıldı. Uterus çıkarılıp, içerisinde krebs solusyonu bulunan petri kutusuna alındı. Isı +4 °C idi. Uterus parçalarının ovaryumlara yakın uçları enine kesildi ve en uç noktası atıldı. 1X0.2X0.1 cm. boyutlarında miyometriyum kesitleri hazırlandı (Resim 4, Resim 5). Kesitler 1 gramlık istirahat gerimi altında asılarak izometrik kasılmalar kayıt edildi.

Çalışmamızın 1. aşaması: Melatonin hormonunun izole sıçan uterusunda, oksitosinle indüklenmiş kasılmalar üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı. 30 dakika ile 2 saat arasında spontan kasılmalar gözlemlendi. Bu kasılmalar bittikten sonra miyometriyum kesitleri oksitosin ($6,5 \cdot 10^{-4}$ U/ML, Sigma) ile indüklendi. 11,6mg melatonin (Sigma) 100 µl etilalkolde hazırlanarak organ banyosuna 1mM, 3mM, 5mM dozlarında uygulandı. Her gün taze olarak hazırlanan bu ajanın ışıktan korunmasına özen gösterildi.

Çalışmamızın 2. aşaması: Bir melatonin reseptör antagonisti olan luzindolun, izole sıçan uterusunda, oksitosinle indüklenmiş kasılmalar üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı. 30 dakika ile 2 saat arasında spontan kasılmalar gözlemlendi. Spontan kasılmalar bitince miyometriyum kesitleri oksitosin ($6,5 \cdot 10^{-4}$ U/ML, Sigma) ile stimüle edildi. Kontrol kayıtlarını takiben banyo haznesine 10'ar dakikalık periyotlar halinde luzindolun farklı dozları (10^{-7} M, 10^{-6} M, 10^{-5} M, 10^{-4} M) kümülatif olarak uygulandı.

Melatonin ve luzindolun bütün etkileri, taze krebs solusyonu ile miyometriyal parçaların 2-3 kez yıkanmasından sonra (yaklaşık 30 dakikada) geri dönüşümlü olduğu görülmüştür.

Melatonin ve luzindole uygulanması ile elde edilen İzometrik kasılmalar, güç dönüştürücü ve amplifikatör aracılığıyla bilgisayar sistemine kaydedildi. Kasılmaların genlik ve frekans parametrelerine uygun pikler halinde elde edildiği alanlar ve amplitütler yazılım programında (Biopac) otomatik olarak belirlendi. Oksitosin uygulandığında elde edilen değerler %100 kabul edildi ve kontrol grubu olarak değerlendirildi. Doz kayıtlarında okunan pik alanlarının ve pik amplitütlerinin kontrol grubuna göre % değişim oranları hesaplandı.

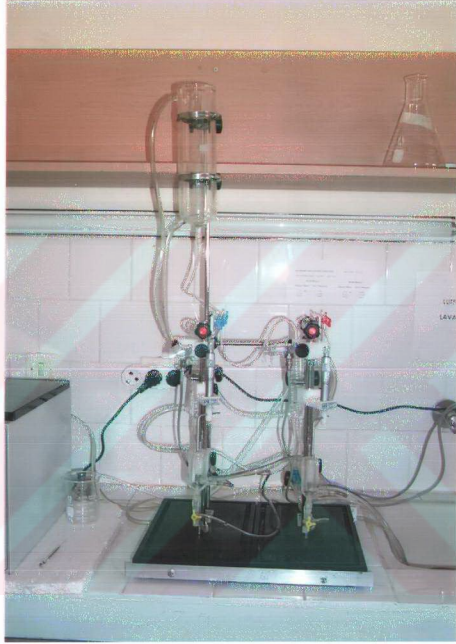
4.4 İstatistiksel analiz

Bütün veriler ortalama \pm standart hata (Mean \pm SEM) olarak belirlendi. Melatonin grubundan elde edilen sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde Nonparametrik Wilcoxon Signed Ranks Test uygulandı. Luzindol grubundan elde edilen sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde ise, Nonparametrik Friedman Testini takiben Wilcoxon Signed Ranks Testi ile gruplar arasındaki fark belirlendi. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Bütün istatistiksel değerlendirmeler ve grafikler SPSS 10.0 programı kullanılarak bilgisayar ortamında gerçekleştirildi.





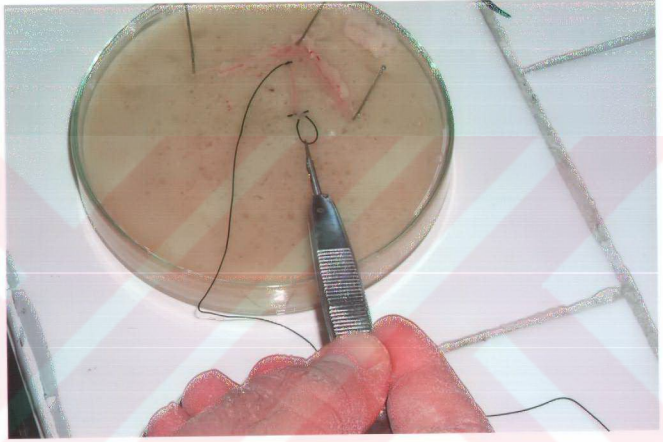
RESİM 1: Deneý dñzenegñnin gñrñntñmñ.



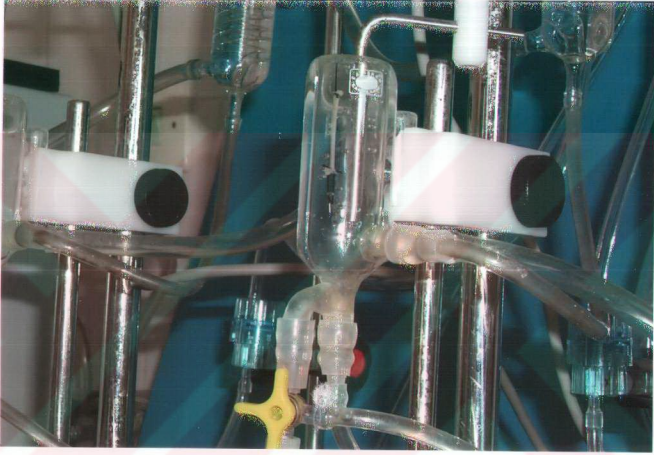
RESİM 2: Krebs solüsyonunun depolandığı kısım ve hazneler (Organ banyosu).



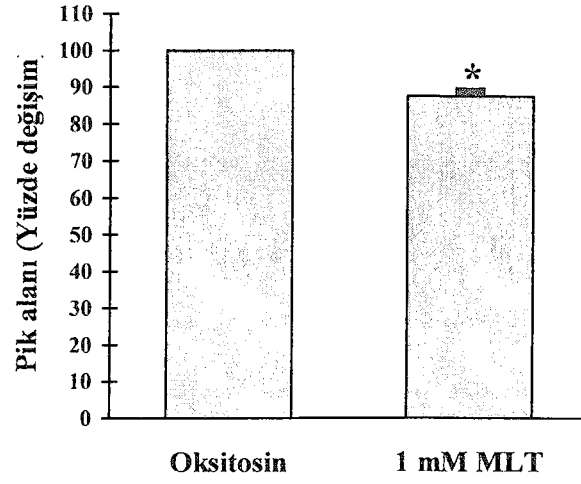
RESİM 3: Kayıt ünitesinin görünümü.



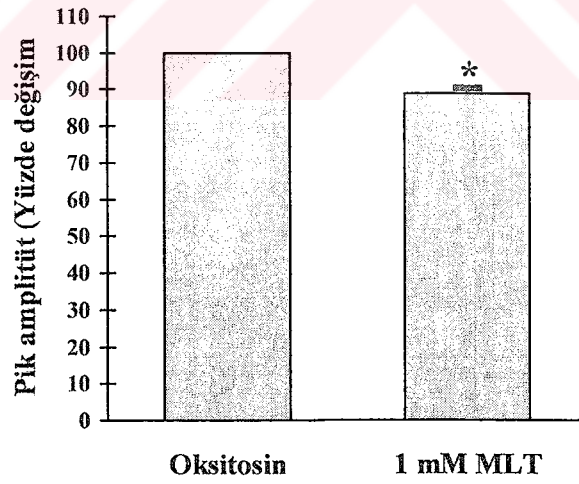
RESİM 4: Petri kutusuna alınan uterusun organ banyosunun haznelerine alınacak kesitlerinin hazırlanışı.



RESİM 5: Kasılmalar için hazneye yerleştirilen uterus kesitinin görünümü.

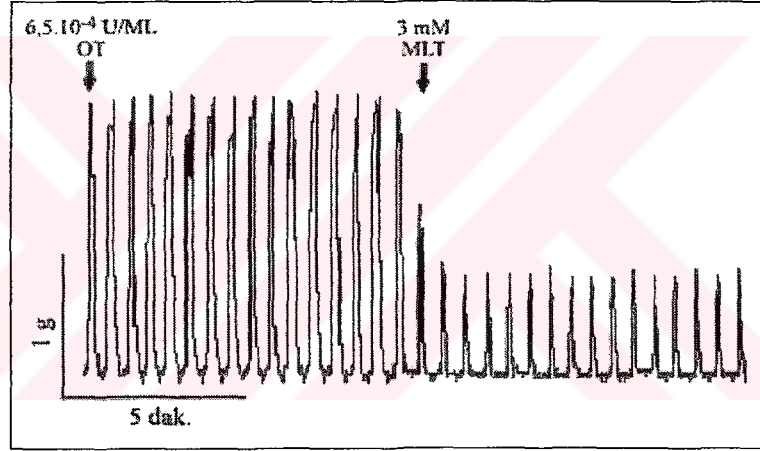


Grafik 1: Oksitosin ile indüklenen sıçan miyometriyum kasılmalarına 1mM melatoninin etkisi. Veriler pik alanındaki yüzde değişim oranı olarak ifade edilmiştir (* p=0.011).

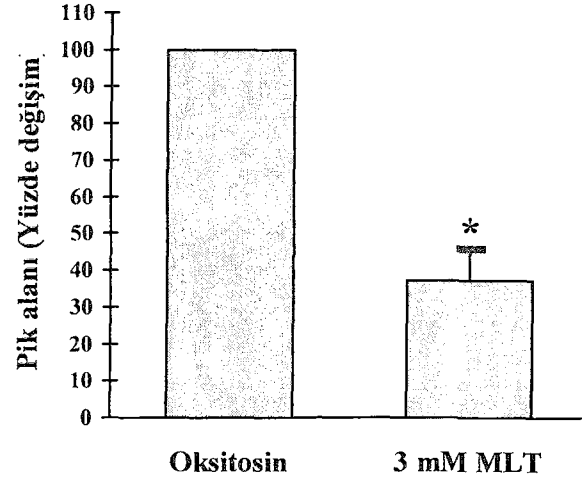


Grafik 2: Oksitosin ile indüklenen sıçan miyometriyum kasılmalarına 1mM melatoninin etkisinin, pik amplitüt değerinin yüzde değişim oranının gösterilmesi (*p=0.011).

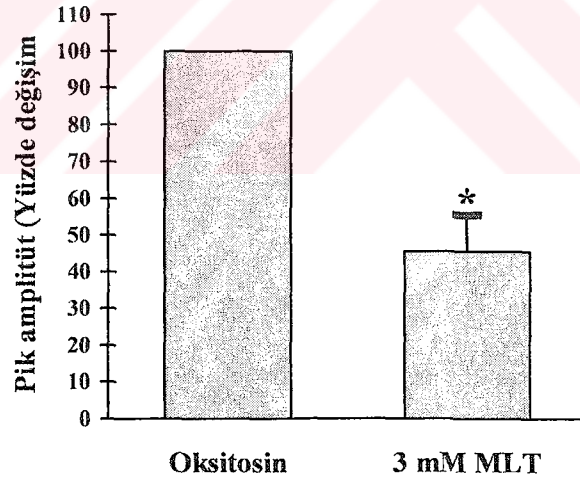
Benzer şekilde, uterustan alınan farklı miyometriyal parçalar oksitosin ile indüklendikten sonra melatoninin 3mM olarak uygulanması ile kasılmaların ortalama pik alanları $37,22 \pm 8,58$ (n=9; p=0.008) olarak bulunmuştur. Bu konsantrasyonda kasılmaların ortalama pik amplitütleri $45,44 \pm 9,90$ (n=9; p=0.008) idi (Şekil 14, Grafik 3,4).



Şekil 14: Oksitosin ile indüklenen sıçan miyometriyum kasılmalarına 3mM melatoninin etkisi.

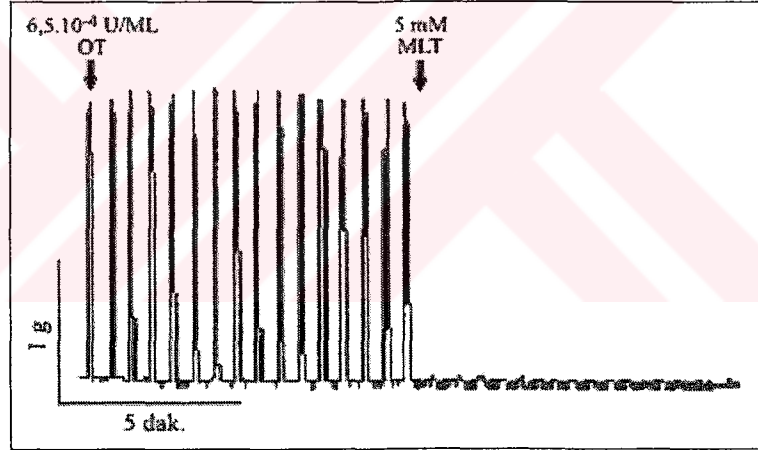


Grafik 3: Oksitosin ile indüklenen sıçan miyometriyum kasılmalarına 3mM melatoninin etkisi. Veriler pik alanındaki yüzde değişim oranı olarak ifade edilmiştir (*p=0.008).

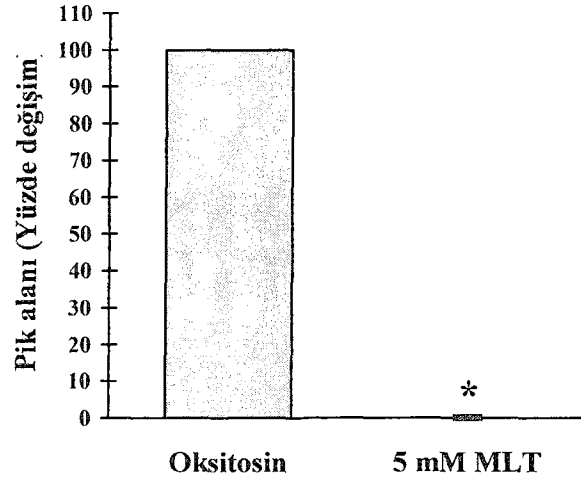


Grafik 4: Oksitosin ile indüklenen sıçan miyometriyum kasılmalarına 3 mM melatoninin etkisinin, pik amplitüt değerinin yüzde değişim oranı olarak gösterilmesi (*p=0.008).

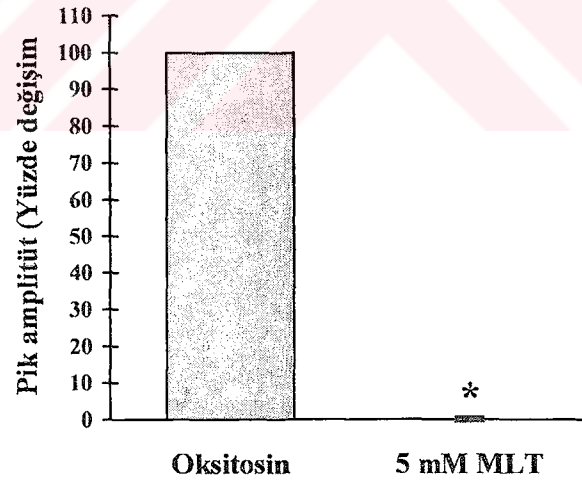
Melatoninin son uygulanan dozu 5mM idi ve bu yüksek doz gebe olmayan sıçanlarda oksitosin ile indüklenen kontraksiyonları tamamen inhibe etti. Yine miyometriyal parçaların kasılmaları oksitosin ile artırıldıktan sonra 5mM melatonin verilmesi ile kontraksiyonların ortalama pik alanları 0 (n=8; p=0.003) olarak bulundu. Ortalama pik amplitütleri ise 0 (n=8; p=0.003) değerindeydi (Şekil 15, Grafik 5, 6)



Şekil 15: Oksitosin ile indüklenen sıçan miyometriyum kasılmalarına 5 mM melatoninin etkisi.

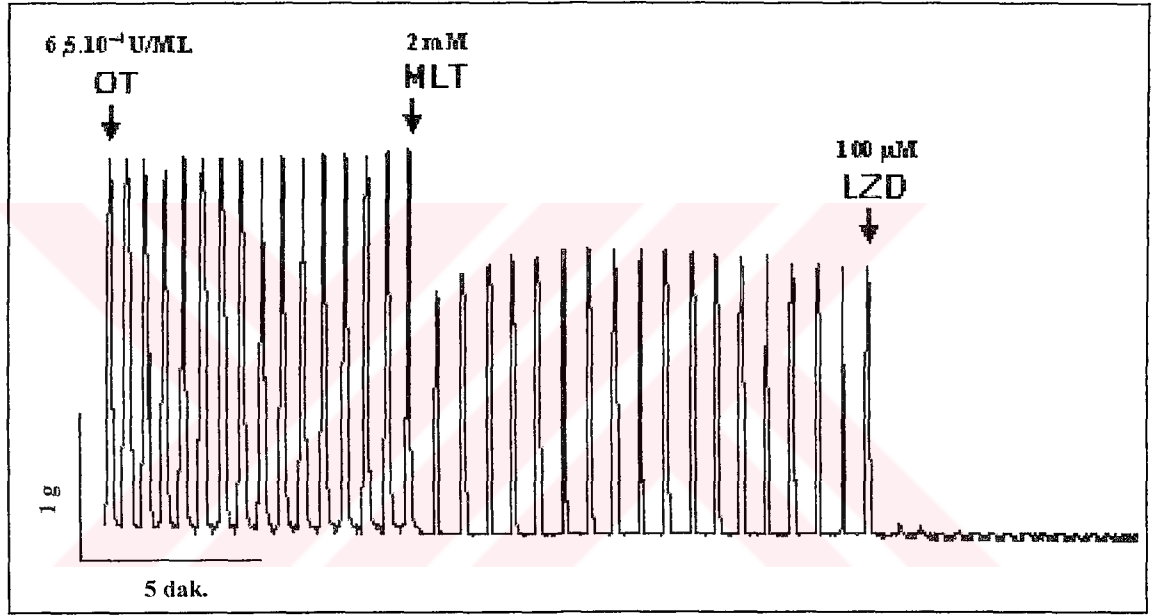


Grafik 5: Oksitosin ile indüklenen sıçan miyometriyum kasılmalarına 5mM melatoninin etkisi. Veriler pik alanındaki yüzde değişim oranı olarak ifade edilmiştir (*p=0.003).



Grafik 6: Oksitosin ile indüklenen sıçan miyometriyum kasılmalarına 5mM melatoninin etkisinin, pik amplitüt değerinin yüzde değişim oranı olarak gösterilmesi (*p=0.003).

Oksitosinle indüklenen kasılmalar, 2 mM melatonin ile %20 oranında inhibe edildikten sonra 100 μ M luzindol uygulandı. Kasılmaların geri dönmesi beklenirken, tamamen inhibe oldu (Şekil 16).



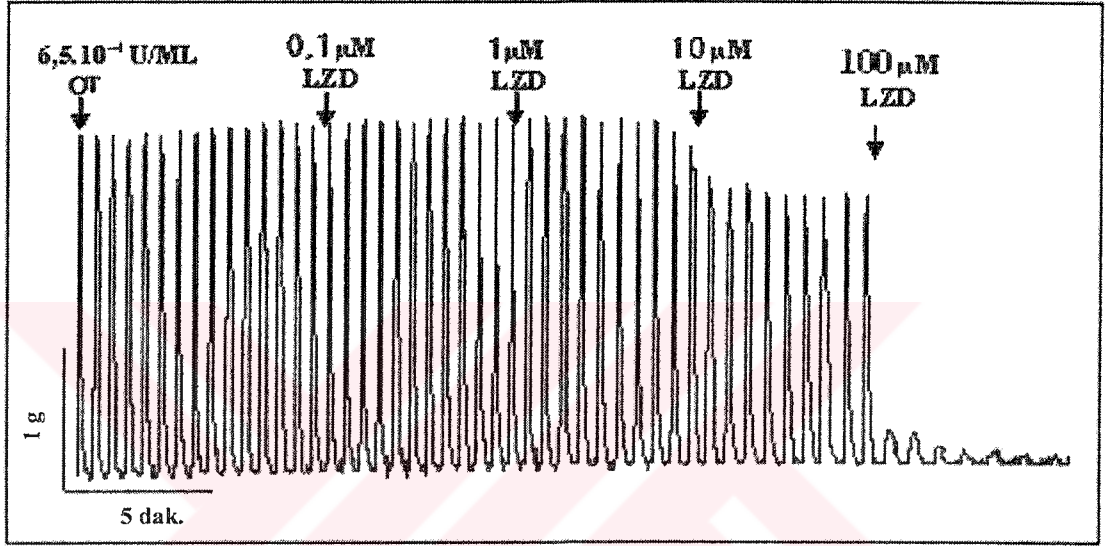
Şekil 16: Oksitosin ile indüklenen sıçan miyometriyum kasılmalarına melatonin ve luzindolun etkisi.

5.2 Oksitosinle indüklenen kasımlara luzindolun etkisi

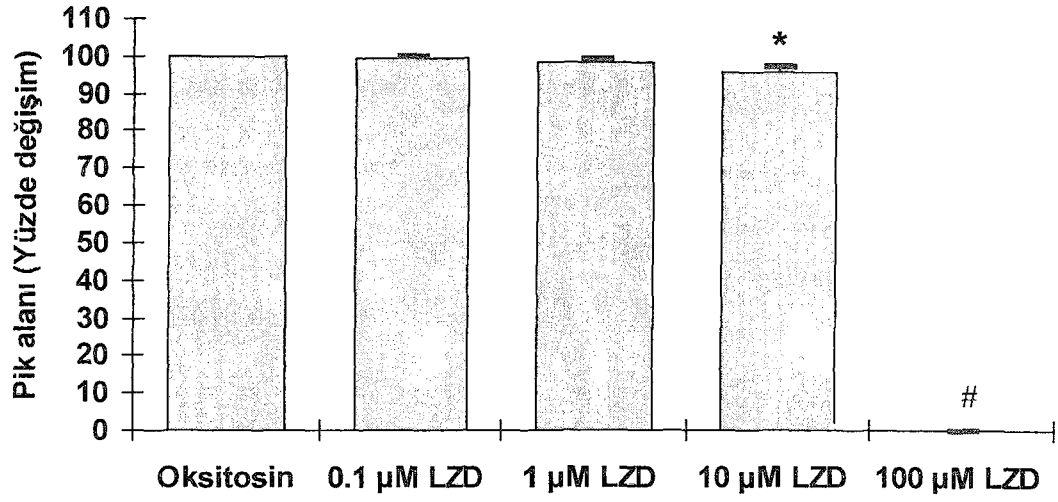
Melatoninin inhibitör etkisinde iyon kanallarının veya reseptörlerin muhtemel rolünü araştırmak için bir melatonin antagonisti olan luzindolun kümülatif olarak uygulanması ile ilave deneyler yapılmıştır. Bu amaçla gebe olmayan sıçanların miyometriyal parçaları kullanıldı. 30 dakikalık denge peryodundan sonra spontan kasılmalar oluştu. Bu kontraksiyonlar sonlandıktan sonra oksitosin ile miyometriyal kasılmalar artırıldı. Oksitosin ile indüklenen miyometriyal kontraksiyonların ortalama pik alanları % 100 olarak değerlendirilip, kontrol grubu olarak kabul edildi. Bu kontrol gruplarının ortalama pik alanlarının yüzdesi, luzindolun $10^{-7}M$, $10^{-6}M$, $10^{-5}M$, $10^{-4}M$ dozlarında kümülatif olarak uygulanması elde edilen kasılmaların pik alanlarının yüzdesi ile karşılaştırıldı.

Luzindol, oksitosin ile indüklenen kasılmaları melatonin ile benzer şekilde inhibe etti. Melatonin uygulamasına benzer şekilde miyometriyum kontraksiyonları oksitosin ile indüklendikten sonra, luzindolun $10^{-7}M$, $10^{-6}M$, $10^{-5}M$, $10^{-4}M$ dozlarında kümülatif olarak uygulanması ile kasılmaların ortalama pik alanları $99,50 \pm 0,34$ ($n=6$; $p=0.180$), $98,50 \pm 0,81$ ($n=6$; $p=0.102$), $95,67 \pm 1,82$ ($n=6$; $p=0.026$), 0 ($n=6$; $p=0.014$) olarak bulunmuştur. Luzindolun aynı dozlarında ortalama pik amplitütleri $98,50 \pm 0,85$ ($n=6$; $p=0.109$), $94,50 \pm 3,28$ ($n=6$; $p=0.068$), $91,17 \pm 4,09$ ($n=6$; $p=0.027$), 0 ($n=6$; $p=0.014$) idi (Şekil 17, Grafik 7, 8).

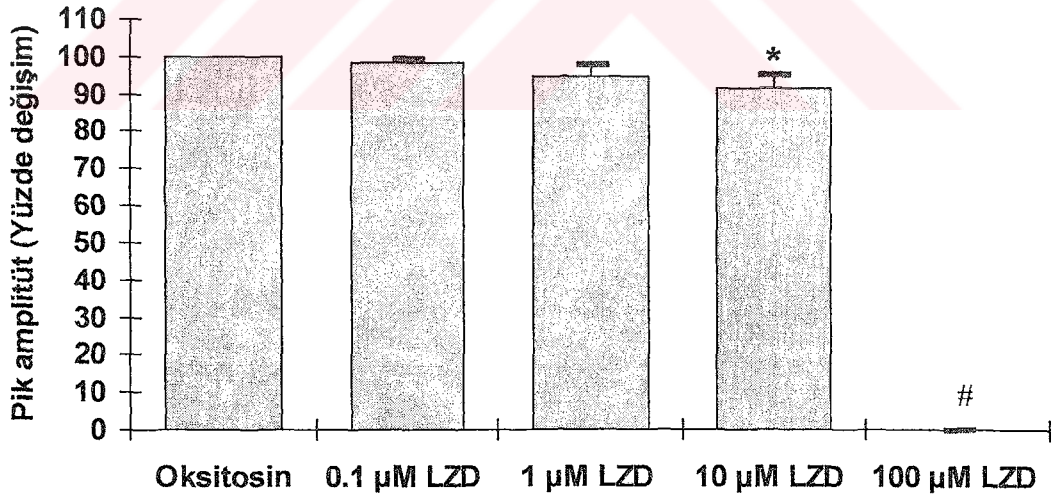
Luzindolun doz etkileri incelendiğinde $10^{-7}M$ ve $10^{-6}M$ dozlarında kasılmaları anlamlı olarak inhibe etmediği ($p>0.05$), ancak $10^{-5}M$ ve $10^{-4}M$ dozlarında bu kasılmaları inhibe ettiği tespit edildi ($p<0.05$).



Şekil 17: Oksitosin ile indüklenen sıçan miyometriyum kasılmalarına, kümülatif uygulanan luzindolun etkisi.



Grafik 7: Oksitosin ile indüklenen sıçan miyometriyum kasılmalarına kümülatif olarak uygulanan luzindolun etkisi. Veriler pik alanındaki yüzde değışim oranı olarak ifade edilmiştir (* ve # : diğlerleri ile karşılaştırıldığında $p < 0,05$).



Grafik 8: Oksitosin ile indüklenen sıçan miyometriyum kasılmalarına kümülatif olarak uygulanan luzindolun etkisinin, pik amplitüt değeriinin yüzde değışim oranı olarak gösterilmesi. (* ve # : diğlerleri ile karşılaştırıldığında $p < 0,05$).

6. TARTIŞMA

Melatonin hormonunun uterus kontraksiyonları üzerine inhibitör bir etki gösterdiği kabul edilmektedir. Ancak bu inhibisyon mekanizmasıyla ilgili sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Çalışmamızda, melatonin ve bir melatonin antagonisti olan luzindolun izole sıçan uterusunda oksitosinle indüklenmiş kasılmalar üzerindeki etkisi araştırıldı. Bulgularımız luzindolun sıçanlarda oksitosinle indüklenmiş uterus kasılmalarını, doz bağımlı olarak, melatoninle benzer şekilde inhibe ettiğini gösterdi. Bu durum, melatonin ve luzindolun hemiyon kanalları üzerinden etkili olduğunu hem de melatonin reseptör alt gruplarının bu olayda farklı etkilere sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Daha önce yapılmış olan çalışmalarda uterus, damar ve mide düz kaslarında melatonin reseptörlerinin lokalizasyonu, alt tipleri ve biyokimyasal özellikleri tespit edilmiştir.

Melatoninin insanlarda miyometriyal fonksiyonların düzenlenmesinde endokrin bir sinyal olarak yardımcı olduğuna dair çalışmalar da mevcuttur. Gebe ve gebe olmayan kadınların miyometriyumunda MT1 ve MT2 reseptör alt tipleri gösterilmiştir. Bu durum, miyometriyal fonksiyonların düzenlenmesinde yeni terapötik ajanların belirlenmesine yardımcı olabilir (109).

Zhao ve ark. (142) östrus dönemindeki sıçan uterusunda melatonin reseptörlerinin lokalizasyonu, alt tiplerini ve biyokimyasal özelliklerini belirlemişlerdir. Bir melatonin ligandı olan, 2-[¹²⁵I] iyodomelatonin ile otoradyografide sıçan uterus endometriyumunda MT1 reseptör alt tipinin bulunduğunu ve melatoninin uterus fizyolojisinde önemli rol oynadığını ortaya koymuşlardır.

Zhao ve ark'nın (141) sıçanlar üzerinde yaptıkları diğer bir çalışmada, antimesometriyal stromal hücre kültüründe MT1 reseptör varlığını göstermişlerdir. Ayrıca melatoninin doza bağımlı olarak forskolin tarafından stimule edilen cAMP birikimini inhibe ettiğini ve bu inhibisyonun pertussis toksin ile tersine döndürüldüğünü tespit etmişlerdir. Sonuç olarak, melatoninin sıçan uterus endomesometriyal stromal hücre proliferasyonunu MT1 reseptör aracılığı ile inhibe ettiğini ileri sürmüşlerdir. Bu etkide pertussis toksin duyarlı adenilat siklazı aktive eden G_i proteinlerinin önemli rolü olduğunu bildirmişlerdir.

Ayar ve ark. (5) sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında ise, melatoninin doza bağımlı olarak gebe ve gebe olmayan sıçanların miyometriyumunda spontan ve oksitosin ile indüklenen kontraksiyonları inhibe ettiğini göstermişlerdir. Ayrıca, bu inhibisyonun $PGF_{2\alpha}$ uygulaması ile engellendiğini ve miyometriyal kontraktilitenin eski haline geldiğini bildirmişlerdir. Benzer şekilde Gimeno ve ark. (42), sıçanlarda spontan ve oksitosinle indüklenen miyometriyum kasılmalarını melatoninin inhibe ettiğini, ancak overektomili sıçanlarda $PGF_{2\alpha}$ ile indüklenen kasılmaları inhibe etmediğini bildirmişlerdir. Rillo ve ark. (98) da, carbachol ile indüklenen uterus kasılmalarının melatonin uygulaması ile inhibe olduğunu ifade etmişlerdir. Melatonin hormonunun miyometriyal kontraktilite üzerine olan inhibitör etkisiyle ilgili olarak, yaptığımız çalışmanın bulguları yukarıdaki araştırmaların sonuçları ile uygunluk göstermektedir.

Melatoninin miyometriyum kasılmaları üzerindeki inhibitör etkisinin mekanizmasının belirlenmesi amacıyla çalışmalar yapılmıştır (5, 84). Ayar ve ark. (5) miyometriyum kontraksiyonlarında melatoninin gösterdiği bu inhibitör

etkide Ca^{+2} aktiveli K^{+} kanallarının muhtemel rolünü araştırmak için Ca^{+2} aktiveli K^{+} kanal blokürü apamin kullanmışlardır ve sonuç olarak apaminin bir değişiklik oluşturmadığını tespit etmişlerdir.

Miyometriyal kasılmalar üzerine melatoninin sebep olduğu inhibisyonunun muhtemel diğer bir mekanizması ise melatonin ile kalmodulin arasındaki etkileşimden dolayı olabileceği bildirilmiştir. Melatoninin Ca^{+2} aktiveli kalmoduline yüksek afinite ile bağlandığı tespit edilmiştir. Böylece melatoninin Ca^{+2} kalmodulin kompleksini, dolayısıyla miyozin hafif zincir kinaz aktivasyonunu önleyebileceği ileri sürülmüştür (84).

Bizim çalışmamızın aksine, Martensson LG ve arkadaşları (75), melatonin hormonunun tek başına miyometriyal kontraktileti değiştirmediğini, oysa melatoninin noradrenalin ile kombinasyonunun miyometriyal kontraksiyonu artırdığını belirtmişlerdir.

Gebe koyunlarda yapılan in vivo bir çalışmada melatonin verilmesinin miyometriyum kasılması üzerine etkisinin olmadığı bildirilmiştir (102)

Miyometriyumda ve diğer düz kaslarda melatoninin neden olduğu farklı cevapların nedeninin ise, doku ve türlere bağlı olarak değişik reseptör alt tiplerinin bulunmasından dolayı olduğu bildirilmiştir (142).

Melatoninin miyometriyum kasılmaları üzerine olan inhibitör etkisinin klinik yönden önemli olduğu belirtilmiştir. Spontan abortusun gelişimi pineal bezin yeterince melatonin salgılayamamasının bir sonucu olabileceği ileri sürülmüştür (103).

Bununla birlikte, melatoninin miyometriyum dışında kalan düz kaslar üzerine de etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Melatonin hormonunun damar düz

kaslarında iki tip reseptörünün olduğu tespit edilmiştir. MT1 reseptörünün vazokontrüksiyona, MT2 reseptörünün ise vazodilatasyona aracılık ettiği gösterilmiştir (27).

Satake ve ark.'nın (108) tavşana ait isole aorta, iliac ve renal arterlerde, 5-hydroxytryptamine (5-HT) ile indüklenen kontraksiyonların melatonin uygulaması ile inhibe olduğunu, bu etkisinin hücre içi depolardan Ca^{+2} akışından ziyade, reseptör bağımlı kalsiyum kanallarından kalsiyumun akışı ile ilgili olabileceğini belirtmişlerdir. Benzer şekilde Weekley (132), sıçanlar üzerinde yapmış olduğu çalışmasında, melatoninin aorta düz kaslarında relaksiyona yol açtığını ve melatonin hormonunun düşük dozunun, damar düz kasının beta adrenerjik cevabında bir değişiklik oluşturmadığını, alfa-1 ve alfa-2 adrenerjik cevabı azalttığını belirtmiştir. Yine Weekley başka bir çalışmasında (133), melatoninin pulmoner arter ve ven duvarlarındaki düz kaslarda gevşemeye neden olduğu bildirirlerken, Ting ve ark. (119) da melatoninin domuzlarda arter yapısındaki düz kaslarda gevşemeye neden olduğunu belirtmişlerdir.

Muck ve ark. (81) ise, insan aortik düz kas hücre kültürleri üzerinde yaptıkları çalışmalarında, melatoninin voltaja bağımlı kalsiyum kanalları üzerine etkili olmadığını, oysa östradiol ile kombinasyonunda kalsiyum kanallarını inhibe ettiğini göstermişlerdir. Benzer şekilde Doolen ve ark. (28) sıçan kaudal arteri üzerinde yaptıkları çalışmalarında 17β -estradiol'ün, melatoninin MT₂ reseptörleri aracılığıyla meydana getirdiği vazodilatatör etkisini artırdığını tespit etmişlerdir.

Reprigny ve ark. (96) da, pinealektomili sıçanlarda serebral arteriyol duvarında oluşan gerilmenin melatonin uygulaması ile önlendiğini ortaya koymuşlardır.

Capsoni ve ark. (22) ise sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, melatoninin willis poligonunu oluşturan arterlerde forskolin ile stimule edilmiş cAMP üretimini inhibe ettiğini ve böylece vazodilatasyona yol açtığını ifade etmişlerdir. Ayrıca melatoninin bu etkisinin pertussis toksin ile önlendiğini tespit etmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları, sıçanların serebral arterindeki melatonin reseptörlerinin pertussis toksine duyarlı G-proteinleri yoluyla ikincil habercilerle bağlantılı olduğunu ortaya koymaktadır.

Diğer yandan melatoninin sıçan kaudal ve serebral arterlerinde doz bağımlı olarak vazokontrüksiyona sebep olduğu (95, 41), fakat norepinefrin ile indüklenen vazokontrüksiyonu inhibe ettiği bildirilmiştir (137). Pache ve ark. (85) domuz siliar arteri üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında, melatoninin vazokontrüksiyona neden olduğunu ortaya koymuşlardır. Benzer şekilde domuz koroner, sıçan kaudal ve insan umbilikal arterinde yapılan çalışmalarda, melatoninin doza bağlı olarak vazokontrüksiyona neden olduğu gösterilmiştir (34, 83, 129, 134).

Bununla birlikte, melatoninin mide, ince ve kalın barsak yapısındaki düz kaslar üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar da mevcuttur (13, 47, 70, 97, 117). Storr ve ark. (117) sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında, melatonin hormonunun mide düz kasları üzerinde etkili olduğunu ve doza bağlı olarak serotonin ile indüklenen kontraksiyonları inhibe ettiğini belirtmişlerdir.

Yine sıçanlarda yapılan deneysel çalışmada, melatoninin ince ve kalın barsak yapısındaki düz kasların kasılmasında azalmaya sebep olduğu bildirilmiştir (13, 47). Fakat Lucchelli ve ark. (70) ise, melatoninin guinea pig kolon düz kasının kontraksiyonuna neden olduğunu göstermişlerdir.

Melatonin hormonunun, düz kaslar dışındaki dokularda da hücre içi cAMP seviyesi ve kalsiyum seviyeleri üzerine etkilerinin olduğu bildirilmektedir (126, 128, 140).

Yeni doğan sıçanlarda yapılan bir çalışmada, gonadotropalarda GnRH ile indüklenmiş kalsiyum girişinin melatonin uygulaması ile inhibe olduğu bildirilmiştir. Melatoninin bu etkisini, voltaj bağımlı L-tip kalsiyum kanallarını ve ryanodin duyarlı depolardan kalsiyum salınımını önleyerek gösterdiği belirtilmiştir (140). Benzer şekilde Vanecek ve ark. (128) sıçan ön hipofiz bezinde, melatoninin gonadotrop'larda hücre içi kalsiyum miktarını azalttığını, ayrıca GnRH ile indüklenmiş cAMP birikimini de inhibe ettiğini ve bu durumda kalsiyum akışının azaldığını tespit etmişlerdir. Çünkü cAMP, protein kinaz A'yı aktive etmek suretiyle, gonadotropinler içine olan kalsiyum akışını stimule etmektedir. Vanecek ve ark. (126) yaptıkları diğer bir çalışmada ise sıçan nucleus suprachiasmaticus'unda vazoaktif intestinal peptid (VIP) ile indüklenmiş cAMP artışının, melatonin enjeksiyonu ile inhibe olduğunu ifade etmişlerdir.

Sonuç olarak sıçanlar üzerinde yapmış olduğumuz bu çalışmada, melatonin hormonunun miyometriyum kontraksiyonlarını inhibe ettiğini ve bu etkisini, hem iyon kanalları hem de melatonin reseptör alt grupları üzerinden yaptığı tespit edildi.

7. KAYNAKLAR

1. Arendt J, Wirz Justice A, Bradtke J, et al. (1979). Long-term studies on immunoreactive human melatonin. *Ann Clin Biochem.* 16: 307-312.
2. Arendt J. (1995). *Melatonin and the Mammalian Pineal Gland.* Chapman&Hall, London.
3. Arıncı K ve Elhan A. (1995). *Anatomi.* Güneş Kitabevi Ltd. Şti., Ankara.
4. Axelrod J, Weissbach H. (1960). Enzymatic O-methylation of N-acetylserotonin to melatonin. *Science* 131: 1312-1313.
5. Ayar A, Kutlu S, Yılmaz B, Kelestimur H. (2001). Melatonin inhibits spontaneous and oxytocin-induced contractions of rat myometrium in vitro. *Neuroendocrinology Letters.* 22: 199-207.
6. Balducci J, Risek B, Norton BG, Hand A. (1993). Gap junction formation in human myometrium: A key to preterm labor? *Am J Obstet Gynecol.* 168: 1609-1615.
7. Binkley S. (1988). *The Pineal: Endocrine and Nonendocrine Function.* Prentice Hall Endocrinology Series, New Jersey.
8. Boeckmann D. (1980). Morphological Investigation of the Deep Pineal of the Rat. *Cell Tissue Res.* 210: 283-294.
9. Bojkowski CJ, Arendt J. (1990). Annual changes in 6-sulphatoxymelatonin excretion in man. *Acta Endocrinol Copenh.* 117: 470-476.
10. Bornman MS, Oosthuizen JMC, Barnard HC, et al. (1989). Melatonin and sperm motility. *Andrologia.* 21: 483-485.
11. Brown GM, Young SN, Gauthier S, et al. (1979). Melatonin in human cerebrospinal fluid in daytime: Its origin and variation with age. *Life Sci.* 25: 929-936.
12. Brzenzinski A, Seibel MM, Lynch HJ. (1987). Melatonin in human preovulatory follicular fluid. *J Clin Endocrinol Metab.* 64: 865-867.
13. Bubenik GA. (1986). The effect of serotonin, N-acetylserotonin, and melatonin on spontaneous contractions of isolated rat intestine. *J Pineal Res.* 3: 41-54.
14. Buhimschi C, Boyle M, Saade GR, Garfield E. (1998). Uterine activity during pregnancy and labor assessed by simultaneous recordings from the myometrium and abdominal surface in the rat. *Am J Obstet Gynecol.* 178: 811-822.

15. Cagnacci A. (1996). Melatonin in Relation to Physiology in Adult Humans. *J. Pineal Res.* 21: 200-213.
16. Cagnacci A. and Volpe A. (1996). Influence of Melatonin and Photoperiod on Animal and Human Reproduction. *J. Endocrinol. Invest.* 19: 382-411.
17. Calvo J and Boya J. (1983). Postnatal Development of Cell Types in the Rat Pineal Gland. *J. Anat.* 137 (1): 185-195.
18. Calvo J and Boya J. (1984). Postnatal Evolution of the Rat Pineal Gland: Light Microscopy. *J. Anat.* 138 (1): 45-53.
19. Calvo J and Boya J. (1984). Ultrastructure of the Pineal Gland in the Adult Rat. *J. Anat.* 138 (3): 405-409.
20. Calvo J and Boya J. (1985). Ultrastructure of the Rat Pineal Stalk. *Acta anat.* 123: 172-177.
21. Calvo J, Boya J, Borregon A and Garcia Maurino JE. (1988). Presence of Glial Cells in the Rat Pineal Gland: A Light and Electron Microscopic Immunohistochemical Study. *Anat. Rec.* 220: 424-428.
22. Capsoni S, Viswanathan M, De Oliveira AM, Saavedra JM. (1994). Characterization of melatonin receptors and signal transduction system in rat arteries forming the circle of willis. *Endocrinology.* 135: 373-8.
23. Carlson LL, Weaver DR, Reppert SM. (1989). Melatonin signal transduction in hamster brain: inhibition of adenylyl cyclase by a pertussis toxin-sensitive G-protein. *Endocrinology.* 125: 2670-2676.
24. Cheuk JMS, Hollingsworth M, Hughes SJ, et al. (1993). Inhibition of contractions of the isolated human myometrium by potassium channel openers. *Am J Obstet Gynecol.* 168: 953-960.
25. Claustrat B, Brun J, Gaary P, et al. (1986). A once-repeated study of nocturnal plasma melatonin patterns and sleep recordings in six normal young men. *J Pineal Res.* 3: 301-310.
26. Conklin BR, Bourne HR. (1993). Structural elements of G_{α} subunits that interact with $G_{\beta\gamma}$, receptors, and effectors. *Cell.* 73: 631-641.
27. Doolen S, Krause DN, Dubocovich ML, Duckles SP. (1998). Melatonin mediates two distinct responses in vascular smooth muscle. *Eur J Pharmacol.* 345: 67-69.
28. Doolen S, Krause DN, Duckles SP. (1999). Estradiol modulates vascular response to melatonin in rat caudal artery. *Am J Physiol.* 276: 1281-1288.

29. Doughty JM, Miller AL, Langton PD. (1998). Non-specificity of chloride channel blockers in rat cerebral arteries: block of the L-type calcium channel. *J Physiol.* 507: 433-439.
30. Drew JE, Barret P, Mercer JG, Moar KM, Canet E, Delagrance P, Morgan PJ. (2001). Localization of the melatonin-related receptor in the rodent brain and peripheral tissues. *J of Neuroendocrinology.* 13: 453-458.
31. Drews U. (1995). *Color Atlas of Embryology.* (Translated by David B. Mayer). Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
32. Dubocovich ML, Yun K, Al-Ghoul WM, Benlovcif S, Masana MI. (1998 b). Selective MT2 melatonin receptor antagonists block melatonin-mediated phase, advances of circadian rhythms. *FASEB J* 12: 1211-1220.
33. Erlich SS and Apuzzo MLJ. (1985). The Pineal Gland: Anatomy, Physiology and Clinical Significance. *J. Neurosurg.* 63: 321-341.
34. Evans BK, Mason R, Wilson VG. (1992). Evidence for direct vasoconstrictor activity of melatonin in "pressurized" segments of isolated caudal artery from juvenile rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 346: 362-365.
35. Fawcett DW. (1986). *A Textbook of Histology.* W.B. Saunders Co. Philadelphia.
36. Forsling ML, Stoughton RP, Zhou Y, Kelestimur H, Demaine C. (1993). The role of the pineal in the control of the daily patterns of neurohypophysial hormone secretion. *J Pineal Res.* 14: 45-51.
37. Fuchs AR and Fuchs F. (1996). Physiology and endocrinology of parturition. In Gabbe SG, Niebly JR, Leigh SJ (eds). *Obstetrics. Normal & problem pregnancies.* New York: Churchill Livingstone Inc. 3th Ed. 5: 111-136.
38. Gall CV, Stehle JH, Weaver DR. (2002). Mammalian melatonin receptors: molecular biology and signal. *Cell Tissue Res.* 309: 151-162.
39. Ganong WF. (1995). *Review of medical physiology.* A Simon&Schuster Co. San Francisco.
40. Garcia Patterson A, Puig Domingo M and Webb SM. (1996). Thirty Years of Human Pineal Research: Do We Know Its Clinical Relevance. *J. Pineal Res.* 20: 1-6.
41. Geary GG, Duckles SP, Krause DN. (1998). Effect of melatonin in the rat tail artery: role of K^+ channels and endothelial factors. *Br J Pharmacol.* 123: 1533-1540.

42. Gimeno MF, Landa A, Sterin-Speziale N, Cardinali DP, Gimeno AL. (1980). Melatonin blocks in vitro generation of prostaglandin by the uterus and hypothalamus. *Eur J Pharmacol.* 62: 309-317.
43. Gray H. (1995). *Gray's Anatomy.* 38 th ed., Churchill Livingstone, London.
44. Guerrero JM, Reiter RJ. (1992). A brief survey of pineal gland-immune system interrelationships. *Endocr Res.* 18: 91-113.
45. Guyton AC, Hall JE. (2000) *Textbook of medical physiology.* W.B. Saunders Co. Philadelphia.
46. Hardeland R, Reiter RJ, Poeggeler B, Tan DX. (1993). The Significance of the Metabolism of the Neurohormone Melatonin: Antioxidative Protection and Formation of Bioactive Substances. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 17: 347-357.
47. Harlow HJ, Weekley BL. (1986). Effect of melatonin on the force of spontaneous contractions of in vitro rat small and large intestine. *J Pineal Res.* 3: 277-284.
48. Hedin KE, Duerson K, Clapham DE. (1993). Specificity of receptor-G protein interactions: searching for the structure behind the signal. *Cellular Signalling.* 5: 505-518.
49. Hedlung L, Lischko MM, Rollag MD, et al. (1976). Melatonin cycle in plasma and cerebrospinal fluid of calves. *Science.* 195: 686-687.
50. Huether G, Poeggeler B, Reimer A, et al. (1992). Effect of tryptophan administration on circulating melatonin levels in chicks and rats: Evidence for stimulation of melatonin synthesis and release in the gastrointestinal tract. *Life Sci.* 51: 945-953.
51. Hund AE, Al-Ghoul WM, Gillette MU, Dubocovich ML. (2001). Activation of MT2 melatonin receptors in rat suprachiasmatic nucleus phase advances the circadian clock. *Am J Physiol* 280: 110-118.
52. Iguchi H, Kato JI, Ibayashi H. (1982). Melatonin serum levels and metabolic clearance rate in patients with liver cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 54: 1025-1027.
53. Izumi H, Bian K, Bukoski RD, Garfield RE. (1996). Agonists increase the sensitivity of contractile elements for Ca^{+2} in pregnant rat myometrium. *Am J Obstet Gynecol.* 175: 199-206.

54. Junqueira LC, Carneiro J and Kelley RO. (1992). Temel Histoloji. (Çeviri editörü; Prof. Dr. Yener Aytekin). Barış Kitabevi, İstanbul.
55. Kawarabayashi T, Tsukamoto T, Shojo H, et al. (1997). Changes in responsiveness of freshly isolated longitudinal muscle cells from rats uterus towards oxytocin during gestation: contractility and calcium signaling. *Mol Cell Endocrinol.* 128:77-84.
56. Keleştimur H. (1996). İnsanda Pineal Bezin Fonksiyonları. Fırat Üniv. Sağlık Bil. Dergisi. 10 (1): 141-147.
57. Kennaway DJ, Stamp GE, Goble FC. (1992). Development of melatonin production in infants and the impact of prematurity. *J Clin Endocrinol Metab.* 75: 367-369.
58. Kılıc E, Ozdemir YG, Bolay H, Kelestimur H, Dalkara T. (1999). Physiological melatonin release as well as exogenously given melatonin protect brain against focal ischaemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 19: 511-516.
59. Kivela K, Kauppila A, Leppaluoto I, et al. (1989). Serum and amniotic fluid melatonin during human labor. *J Clin Endocrinol Metab.* 69: 1065-1068.
60. Klein DC, Weller JL. (1970). Indole metabolism in the pineal gland: A circadian rhythm in N-acetyltransferase. *Science.* 169: 1093-1095.
61. Kopin IJ, Pare MB, Axelrod J, et al. (1961). The fate of melatonin in animals. *J Biol Chem.* 236: 3072-3075.
62. Kus I, Sarsılmaz M, Ogeturk M, Yılmaz B, Kelestimur H, Oner H. (2000). Ultrastructural interrelationship between the pineal gland and the testis in the male rat. *Archives of Andrology.* 45: 119- 124.
63. Kuş İ. (1999). Sıçanlarda Pineal Bez ile Testisler Arasındaki Fonksiyonel İlişkinin Morfolojik Olarak İncelenmesi. Doktora Tezi, Elazığ.
64. Laasko ML, Heiskanen PT, Alila A, et al. (1990). Correlation between salivary and serum melatonin: Dependence on serum melatonin levels. *J Pineal Res.* 9: 39-50.
65. Lammers WJE, Hamid R. (1998). The initiation, continuation, and termination of spontaneous episodes of circus movements in the pregnant myometrium of the rat. *Am J Obstet Gynecol.* 179:1515-1526.
66. Lane EA, Moss HB. (1985). Pharmacokinetics of melatonin in man: First pass hepatic metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 61: 1214-1216.

67. Lee PP, Pang SF. (1993). Melatonin and its receptors in the gastrointestinal tract. *Biol Signals*. 2: 181-193.
68. Leeson TS, Leeson CR and Paparo AA. (1988). *Text / Atlas of Histology*. W.B. Saunders Co. Philadelphia.
69. Liu C, Weaver DR, Jin X, Shearman LP, Pieschl RL, Gribkoff VK, Reppert SM. (1997). Molecular dissection of two distinct actions of melatonin on the suprachiasmatic circadian clock. *Neuron* 19: 91-102.
70. Lucchelli A, Santagostino-Barbone MG, Tonini M. (1997). Investigation into the contractile response of melatonin in the guinea-pig isolated proximal colon: the role of 5-HT₄ and melatonin receptors. *Br J Pharmacol*. 121: 1775-1778.
71. Lye SJ. (1999). Myometrial physiology and parturition. In Rodeck HC, Whittle JM (eds). *Fetal medicine: basic science and clinical practice*. New York: Churchill Livingstone Inc. 1st Ed. 19: 221-233.
72. Majzoub JA, Karalis KP. (1999). Placental corticotropin-releasing hormone: Function and regulation. *Am J Obstet Gynecol*. 180: 242-246.
73. Majzoub JA, McGregor JA, Lockwood CJ, et al. (1999). A central theory of preterm and term labor: Putative role for corticotropin-releasing hormone. *Am J Obstet Gynecol*. 180: 232-241.
74. Mallo C, Zaidan R, Galy G, et al. (1990). Pharmacokinetics of melatonin in man after intravenous infusion and bolus injection. *Eur J Clin Pharmacol*. 38: 297-301.
75. Martensson LG, Andersson RG, Berg G. (1996). Melatonin together with noradrenaline augments contractions of human myometrium. *Eur J Pharmacol*. 316: 273-275.
76. Masana MI, Doolen S, Ersahin C, Al-Ghoul WM, Duckles SP, Dubocovich ML, Krause DN. (2002). MT₂ melatonin receptors are present and functional in rat caudal artery. *J Pharmacol Exp Ther* 302: 1295-1302.
77. Meera P, Anwer K, Monga M, et al. (1995). Relaxin stimulates myometrial calcium-activated potassium channel activity via protein kinase A. *Am J Physiol*. 269: 312-317.
78. Menendez-Pelaez A, Rodriguez C, Dominguez P. (1991). 5-aminolevulinic synthase Mrna levels in the pineal gland of syrian hamsters: correlation with porphyrin concentrations and regulation by androgens and melatonin. *Mol Cell Endocrinol*. 80: 177-182.

79. Miles A, Philbrick DRS, Tidmarsh SF, et al. (1985). Direct radioimmunoassay of melatonin in saliva. *Clin Chem.* 31: 1412-1413.
80. Morgan PJ, Lawson W, Davidson G, Howell HE. (1989). Melatonin inhibits cyclic AMP in cultured ovine pars tuberalis cells. *J Mol Endocrinol.* 5: 3-8.
81. Muck AO, Seeger H, Bartsch C, Liipert TH. (1996). Does melatonin affect calcium influx in human aortic smooth muscle cells and estradiol-mediated calcium antagonism? *J Pineal Res.* 20: 145-147.
82. Noyan A. (1998). Yaşamda ve hekimlikte fizyoloji. Meteksan A.Ş. Ankara.
83. Okatani Y, Wakatsuki A, Watanabe K, Taniguchi K, Fukaya T. (2001). Weak vasoconstrictor activity of melatonin in human umbilical artery: Relation to nitric oxide-scavenging action. *Eur J Pharmacol.* 417: 125-129.
84. Ouyang H, Vogel HJ. (1998). Melatonin and serotonin interactions with calmodulin: NMR, spectroscopic and biochemical studies. *Biochim Biophys Acta.* 1383: 37-44.
85. Pache M, Krauchi K, Haefliger IO, Wirz-Justice A, Flammer J, Meyer P. (2002). Effect of melatonin on vascular responses of porcine ciliary arteries. *Current Eye Research.* 24: 313-317.
86. Pang SF, Allen AE. (1986). Extra-pineal melatonin in the retina: Its regulation and physiological function, in Reiter RJ(ed): pineal research review. New York, NY, Alan R Liss. 4: 55-95.
87. Pardridge WM, Meitus LJ. (1980). Transport of albumin-bound melatonin through the blood-brain barrier. *J Neurochem.* 34: 1761-1763.
88. Patrickson JW and Smith TE. (1987). Innervation of the Pineal Gland in the Rat: An HRP Study. *Exp. Neurol.* 95: 207-215.
89. Reiter RJ. (1986). Normal patterns of melatonin levels in the pineal gland and body fluids of humans and experimental animals. *J Neural Transm.* 21: 35-54.
90. Reiter RJ. (1981). The Mammalian Pineal Gland: Structure and Function. *Am. J. Anat.* 162: 287-313.
91. Reiter RJ. (1991). Pineal Melatonin: Cell Biology of Its Synthesis and of Its Physiological Interactions. *Endocrinol. Rev.* 12: 151-180.
92. Reppert SM, Godson CG, Mahle CD, Weaver DR, Slaugenhaupt SA, Gusella JF. (1995 a). Molecular characterization of a second melatonin

- receptor expressed in human retina and brain: the Mel1b-melatonin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 92: 8734-8738.
93. Reppert SM, Weaver DR, Cassone VM, et al. (1995). Melatonin receptors are for the birds: molecular analysis of two receptor subtypes differentially expressed in chick brain. *Neuron* 15: 1003-1015.
 94. Reppert SM, Weaver DR, Ebisawa T. (1994). Cloning and characterization of a mammalian melatonin receptor that mediates reproductive and circadian responses. *Neuron* 13: 1177-1185.
 95. Reprigny O, Delagrangé P, Scalbert E, Lartaud-Idjouadiene I, Atkinson J, Chillon JM. (1999). Effect of melatonin on rat pial arteriolar diameter in vivo. *Br J Pharmacol*. 127: 1666-1670.
 96. Reprigny O, Dupuis F, Atkinson J, Liminana P, Scalbert E, Delagrangé P, Chillon JM. (2001). Cerebral arteriolar structure and function in pinealectomized rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 281: 1476-1480.
 97. Reyes-Vazquez C, Naranjo-Rodriguez EB, Garcia-Segoviano JA, Trujillo-Santana JT, Prieto-Gomez B. (1997). Apamin blocks the direct relaxant effect of melatonin on rat ileal smooth muscle. *J Pineal Res*. 22: 1-8.
 98. Rillo AG, Reyes-Vazquez C, Bermudez-Lopez C, Castilla-Serna L. (1993). Uterine contraction induced by carbachol is inhibited by melatonin. *Ginecol Obstet Mex*. 61: 40-44.
 99. Ross MH, Romrell LJ and Kaye GI. (1995). *Histology. A Text and Atlas*. 3rd., Williams&Wilkins, Baltimore.
 100. Sabuncuoğlu BT. (1992). Erişkin İnsan, Köpek, Tavşan ve Sıçan Pineal Organlarının Işık Mikroskobu Düzeyinde Kıyaslı İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, Ankara.
 101. Sack RL, Lewy AJ, Erb DL, et al. (1986). Human melatonin production decrease with age. *J Pineal Res*. 3: 379-388.
 102. Sadowsky DW, Yellon S, Mitchell MD, Nathanielsz PW. (1991). Lack of effect of melatonin on myometrial electromyographic activity in the pregnant sheep at 138-142 days gestation (term: 147 days gestation). *Endocrinology*. 128:1812-1818.
 103. Sainz RM, Reiter RJ, Mayo JC, Cabrera J, Tan DX, Qi W, et al. (2000). Changes in lipid peroxidation during pregnancy and after delivery in rats: effect of pinealectomy. *J Reprod Fertil*. 119: 143-149.
 104. Sanborn BM, Anwer K, Monga M, Wen Y, Stefani E, Toro L, and Singh SP. (1994). Modification of Ca²⁺ regulatory systems. In control of uterine

contractility. pp 105-128 Eds RE Garfield and TN Tabb. CRS press, Boca Raton FL.

105. Sanborn BM, Yue C, Wang W, Dodge KL. (1998). G protein signalling pathway in myometrium: affecting the balance between contraction and relaxation. *J Repr and Fert.* 3: 196-205.
106. Sanborn BM. (1995). Ion channels and the control of myometrialectrical activity. *Semin perinatol* 19: 31-40.
107. Sanborn BM. (2000). Relationship of ion channel activity to control of myometrial calcium. *J. Soc Gynecol Investig* 7: 4-11.
108. Satake N, Shibata S, Takagi T. (1986). The inhibitory action of melatonin on the contractile response to 5-hydroxytryptamine in various isolated vascular smooth muscles. *Gen Pharmacol.* 17: 553-558.
109. Schlabritz-Loutsevitch N, Hellner N, Middendorf R, Müller D and Olcese J. 2003. The human myometrium as a target for melatonin. *J Clin Endocrinol Metab.* 88: 908-913.
110. Shaw PF, Kennaway DJ, Seamark RF. (1989). Evidence of high concentrations of melatonin in lateral ventricular cerebrospinal fluid of sheep. *J Pineal Res.* 6: 201-208.
111. Shin SYW, Ng N, Pang SF. (1996). A molecular perspective of the genetic relationship of G-protein coupled melatonin receptor subtypes. *J Pineal Res.* 20: 198-204.
112. Sirotkin AV and Schaeffer HJ. (1997). Direct Regulation of Mammalian Reproductive Organs by Serotonin and Melatonin. *Journal of Endocrinology.* 154: 1-5.
113. Slangenaupt SA, Roca AL, Liebert CB, et al. (1995). Mapping of the gene for the Mella-melatonin receptor to human chromosome 4 (MTNRI A) and mouse chromosome 8 (mtnr1a). *Genomics.* 27: 355-357.
114. Snyder SW, Rigby SL, Richard HR. (1994). Evidence for decidual modulation of contractile function in the pregnant rat uterus. *Life Sci.* 55: 349-411.
115. Stefulj J, Hortner M, Ghosh M, et al. (2001). Gene expression of the key enzymes of melatonin synthesis in extrapineal tissues of the rat. *J Pineal Res.* 30: 243-246.
116. Storr M, Koppitz P, Sibaev A, Saur D, Kurjak M, Franck H, Schusdziarra V, Allescher HD. (2002). Melatonin reduces non-edrenergic, non-cholinergic relaxant neurotransmission bu inhibition of nitric oxide

synthase activity in the gastrointestinal tract of rodent in vitro. *J Pineal Res* 33: 101-108.

117. Storr M, Schusdziarra V, Allescher HD. (2000). Inhibition of small conductance K^+ -channels attenuated melatonin-induced relaxation of serotonin-contracted rat gastric fundus. *Can J Physiol pharmacol.* 78: 799-806.
118. Sugden D. (1979). Circadian changes in rat pineal tryptophan content: lack of correlation with serum tryptophan. *J Neurochem.* 33: 811-813.
119. Ting N, Thambyraja A, Sugden D, Scalbert E, Delagrange P, Wilson VG. (2000). Pharmacological studies on the inhibitory action of melatonin and putative melatonin analogues on porcine vascular smooth muscle. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 361: 327-333.
120. Tosini G, Menaker M. (1998). The clock in the mouse retina: Melatonin synthesis and photoreceptor degeneration. *Brain Res.* 789: 221-228.
121. Touitou Y, Fevre M, Lagoguey M, et al. (1981). Age-and mental health-related circadian rhythms of plasma levels of melatonin, prolactin, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in man. *J Endocrinol.* 91: 467-475.
122. Touitou Y, Fevre M, Proust J, et al. (1985). Age-and sex-associated modification of plasma melatonin concentrations in man: relationship to pathology, malignant or not, and autopsy findings. *Acta Endocrinol (copenh).* 108: 135-144.
123. Vakkuri Q. (1985). Diurnal rhythm of melatonin in human saliva. *Acta Physiol Scand.* 124: 409-412.
124. Vanecek J, Klein DC. (1995). Mechanism of melatonin signal transduction in the neonatal rat pituitary. *Neurochem Int.* 27: 273-278.
125. Vanecek J, Vollrath L. (1989). Melatonin inhibits cyclic AMP and cyclic GMP accumulation in the rat pituitary. *Brain Res.* 505: 157-159.
126. Vanecek J, Watanabe K. (1998). Melatonin inhibits the increase of cyclic AMP in rat suprachiasmatic neurons induced by vasoactive intestinal peptide. *Neurosci Lett.* 252: 21-4.
127. Vanecek J. (1998). Cellular mechanism of melatonin action. *Physiol Rew.* 78: 687-721.
128. Vanecek J. (1999). Inhibitory effect of melatonin on GnRH-induced LH release. *Rev Reprod.* 4: 67-72.

129. Viswanathan M, Laitinen JT, Saavedra JM. (1990). Expression of melatonin receptors in arteries involved in thermoregulation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 87: 6200-6203.
130. Wan Q, Man HY, Liu F, Braunton J, Niznik HB, Pang SF, Brown GM, Wang YT. (1999). Differential modulation of GABAA receptor function by Mel1a and Mel1b receptors. *Nat Neurosci*. 2: 401-403.
131. Waniishi Y, Inoue R, Morita H, et al. (1998). Cyclic GMP-dependent but G-kinase-independent inhibition of Ca^{+2} -dependent Cl^- currents by NO donors in cat tracheal smooth muscle. *J Physiol (London)*. 511: 719-731.
132. Weekley LB. (1991). Melatonin-induced relaxation of rat aorta: interaction with adrenergic agonists. *J Pineal Res*. 11: 28-34.
133. Weekley LB. (1993). Effect of melatonin on isolated pulmonary artery and vein: role of the vascular endothelium. *Pulm Pharmacol*. 6: 149-154.
134. Weekley LB. (1993). Effects of melatonin on pulmonary and coronary vessels are exerted through perivascular nerves. *Clin Auton Res*. 3: 45-47.
135. Weissbach H, Redfield BG, Axelrod J. (1960). Biosynthesis of melatonin: enzymatic conversion of serotonin to N-acetylserotonin. *Biochim Biophys Acta*. 43: 352-353.
136. Williams LM, Hannah LT, Hastings H, et al. (1995). Melatonin receptors in the rat brain and pituitary. *J Pineal Res*. 19: 173-177.
137. Wu L, Wang R, de Champlain J. (1998). Enhanced inhibition by melatonin of alpha-adrenoceptor-induced aortic contraction and inositol phosphate production in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 16: 339-347.
138. Yılmaz B, Kutlu S, Mogulkoc R, Canpolat S, Sandal S, Tarakcı, et al. (2000). Melatonin inhibits testosterone secretion by acting at hypothalamo-pituitary-gonadal axis in the rat. *Neuroendocrinology Letters*. 21: 301-306.
139. Young IM, Leon RM, Francis P, et al. (1985). Melatonin is metabolized to N-acetyl serotonin and 6-hydroxymelatonin in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 60: 114-119.
140. Zemkova H, Vanecek J. (2000). Dual effect of melatonin on gonadotropin-releasing-hormone-induced Ca^{2+} signaling in neonatal rat gonadotropes. *Endocrinology*. 141: 1017-26.

141. Zhao H, Pang SF, Poon A. (2002). MT1 receptor-mediated antiproliferative effects of melatonin on the rat uterine antimesometrial stromal cells. *Molecular Reproduction and Development*. 61: 192-199.
142. Zhao H, Poon A, Pang SF. (2000). Pharmacological characterization, molecular subtyping, and autoradiographic localization of putative melatonin receptors in uterine endometrium of estrous rats. *Life Sci*. 66: 1581-1591.
143. Zhao YJ, Wang J, Rubin LJ, Yuan XJ. (1998). Roles of K^+ and Cl^- channels in cAMP-induced pulmonary vasodilation. *Exp Lung Res*. 24: 71-83.



8. ÖZGEÇMİŞ

1972 yılında Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 1989 yılında Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi'ne girdim. 1995 yılında fakülteyi bitirdim. 1996 Eylül döneminde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı'nda doktora başladım. 1997 yılı Aralık ayında Araştırma Görevlisi olarak atandım. Halen aynı görevi yürütmekteyim. Evliyim.

