

Hipertiroidi oluşturulan ratlarda intraperitoneal melatonin uygulamasının tiroid hormonları ve testosteron salınmasına etkisi

Rasim Moğulkoç, A. Kasım Baltacı

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Konya

Amaç: Melatonin üreme sistemi ve tiroid fonksiyonları üzerinde genel olarak inhibitör etkiye sahiptir. Buna karşın hipertiroidide, tiroid hormonlarına paralel olarak testosteron salınımında da artış meydana gelmektedir. Bu çalışmanın amacı, hipertiroidi oluşturulan ratlarda melatonin uygulamasının serum T₃, T₄ ve testosteron düzeylerini nasıl etkilediğini araştırmaktır. **Yöntem:** Çalışma altışar rattan oluşan gruplarda, kontrol grubu "G1", sham - T₄ "2 hafta boyunca intraperitoneal 0.5 ml/gün serum fizyolojik uygulanan" grubu "G2", hipertiroidi oluşturulan "2 hafta boyunca intraperitoneal 0.3 mg/kg/gün tiroksin uygulanan" grup "G3", hipertiroidi oluşturulan ve melatonin uygulaması yapılan "2 hafta boyunca intraperitoneal 0.3 mg/kg/gün tiroksin ve 3 mg/kg/gün melatonin uygulanan" grup "G4" olmak üzere toplam 24 adet Spraque-Dawley cinsi erişkin erkek sıçan üzerinde gerçekleştirildi. On beş gün süren çalışmanın bitiminde deney hayvanlarından dekapitasyonla alınan kan örneklerinde serum T₃, T₄ ve total testosteron düzeyleri (RIA yöntemiyle) tayin edildi. Elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirilmesinde varyans analizi uygulandı. **Bulgular:** Serum T₃ ve total testosteron seviyeleri hipertiroidi oluşturulan G3'de en yüksek, hipertiroidi oluşturulan ve melatonin uygulanan grupta (G4) ise en düşüktü (P<0.001). T₄ değerleri G3'de, G1, G2 ve G4'den yüksekti (P<0.001). **Sonuç:** Çalışmanın sonuçları, hipertiroidide melatonin uygulamasının tiroid hormonları ve testosteron salınımında önemli bir baskılanmaya yol açtığını göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Hipertiroidi, tiroid hormonları, melatonin, testosteron

Effect of intraperitoneal melatonin supplementation on releases of thyroid hormones and testosterone in hyperthyroid rat

Objective: Melatonin has a general inhibitory effect on the reproductive system and thyroid functions. Testosterone secretion increases in parallel to thyroid hormones in hyperthyroidism. The aim of this study was to investigate the effects of melatonin application on T₃, T₄ and testosterone in hyperthyroid rats. **Method:** This study was performed on 4 groups each consisted of 6 male Spraque-Dawley rats. Control group (G1), sham group (G2), applied 0.5 ml/day of serum physiologic intraperitoneally for 2 weeks, hyperthyroid group (G3), applied 0.3 mg/kg/day of thyroxin intraperitoneally for 2 weeks, and hyperthyroid and melatonin group (G4), applied 0.3 mg/kg/day thyroxin and 3 mg/kg/day melatonin. Blood samples taken by way of decapitation were analyzed for T₃, T₄ and total testosterone by RIA. Variance analysis was used for the statistical analysis. **Results:** Serum T₃ and total testosterone levels were the highest in G3 whereas they were lowest in the hyperthyroid and melatonin applied group (G4) (P<0.001). T₄ levels were higher in G4 than G1, G2, and G4. **Conclusion:** Results revealed that melatonin application in hyperthyroidism suppresses secretion of thyroid hormones and testosterone.

Key words: Hyperthyroidism, thyroid hormones, melatonin, testosterone

Genel Tıp Derg 2002;12(4):129-132

Yazışma adresi: Yrd.Doç.Dr.Rasim Moğulkoç, Selçuk Üniversitesi
Meram Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Konya.

E-posta: mogulkoc@selcuk.edu.tr

Melatonin üreme sistemi ve tiroid fonksiyonları üzerinde genel olarak inhibitör etkiye sahiptir (1,2). Buna karşın hipertiroidide, tiroid hormonlarına

paralel olarak testosteron salınımında da artış meydana gelmektedir (3). Hipotiroid ve tirotoksik hastalıklarda pineal bez fonksiyonunda değişiklikler gözlenmesi (4), pineal-tiroid ilişkisinin önemli olabileceğini ve bu alanda araştırmalar yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu çalışmanın amacı, hipertiroidi oluşturulan sıçanlarda melatonin uygulamasının serum T₃, T₄ ve testosteron düzeylerini nasıl etkilediğini araştırmaktır.

Yöntem

Araştırma Sprague-Dawley cinsi 24 adet erişkin erkek rat üzerinde Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinde gerçekleştirildi. Çalışma protokolü aynı merkezin etik kurulu tarafından onaylandı.

Çalışmada kullanılan deney hayvanları 4 gruba ayrıldı:

Kontrol grubu (G1, n= 6): Normal yem ve çeşme suyuyla beslenen, hiçbir uygulamanın yapılmadığı grup.

Sham T₄ grubu (G2, n=6): Normal yem ve çeşme suyuyla beslenen, iki hafta boyunca 0.3 ml/kg/gün İP serum fizyolojik uygulanan grup.

Tiroidin uygulanan grup (G3, n=6): Normal yem ve çeşme suyuyla beslenmesinin yanı sıra, iki hafta boyunca İP 0.3 mg/kg/gün tiroksin uygulanan grup.

Tiroidin ve melatonin uygulanan grup (G4, n=6): Normal yem ve çeşme suyuyla beslenmesinin yanı sıra, iki hafta boyunca İP 0.3 mg/kg/gün tiroksin ve 3 mg/kg/gün melatonin uygulanan grup.

Tiroidin ve melatonin uygulamaları

Tiroidin (L-Thyroxine, Sigma) 0.1 N NaOH'de çözülürdü ve serum fizyolojikle sulandırılarak İP olarak uygulandı. Melatonin (Sigma M-250) saf etanolde çözülürülerek stok solüsyon hazırlandı. Hazırlanan stok solüsyondan alınan 0.1 ml üzerine enjeksiyon sırasında 0.9 ml NaCl solüsyonu eklenerek uygulamalar gerçekleştirildi.

Uygulamalar ve kan alma işlemleri melatoninin günlük ritmi de göz önüne alınarak gece saat 21.00'de gerçekleştirildi.

Deney hayvanlarından dekapitasyonla alınan kan örneklerinde RIA ile serum total T₃, T₄ ve total testosteron tayinleri gerçekleştirildi.

Elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirilmesi Minitab 12 for Windows kullanılarak yapıldı. Bulgular \pm SS olarak verildi. Varyans analizi uygulandı ve gruplar arasındaki farklılıklar LSD (Asgari Önemli Fark) testi ile belirlendi, P<0.05 önemli olarak kabul edildi.

Bulgular

Serum total T₃ ve T₄ düzeyleri Grup 4'de Grup 1, 2 ve 3'den düşük, Grup 3'de ise en yüksekti (sırasıyla LSD: 0.3231, 0.6610, P<0.001), (Tablo). Benzer şekilde serum total testosteron düzeyleri Grup 4'de diğer grupların tamamından düşük, Grup 3'de ise en yüksekti (LSD: 38.14, P<0.001), (Tablo).

Tablo: Çalışma Gruplarının Serum Total T₃, T₄ ve Testosteron Düzeyleri

| Grup | T ₃ (ng/dl) | T ₄ (µg/dl) | Testosteron (ng/dl) |
|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| Kontrol grubu (G1), n=6 | 1.57 ± 0.12 ^b | 4.10 ± 0.87 ^b | 324.83 ± 40.01 ^b |
| Sham T ₄ grubu (G2), n=6 | 1.55 ± 0.52 ^b | 4.43 ± 0.43 ^b | 304.67 ± 12.16 ^b |
| Tiroidin grubu (G3), n=6 | 1.99 ± 0.16 ^a | 6.33 ± 0.35 ^a | 374.50 ± 52.12 ^a |
| Tiroidin ve melatonin grubu (G4), n=6 | 0.51 ± 0.05 ^c | 3.93 ± 0.29 ^c | 193.33 ± 19.86 ^c |
| P | 0.001 | 0.001 | 0.001 |
| LSD | 0.3231 | 0.6610 | 38.14 |

* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel olarak önemlidir.

Tartışma ve sonuç

Tiroid bezi ve pineal arasındaki ilişki çok sayıda deneysel çalışmada gösterilmiştir (5-7). Melatoninin tiroid üzerindeki inhibitör etkisi yalnızca bezin büyüme periyodunda değil, aynı zamanda fonksiyonu üzerinde de gözlenmektedir (8,9). Melatoninin en iyi bilinen etkileri üreme fizyolojisiyle ilgili olanlardır. Melatonin doğrudan hipotalamus düzeyinde GnRH salgılanması üzerine etkisiyle LH salgılanmasını inhibe etmektedir (10). Hipertiroidide ise tiroid hormon düzeylerindeki artışa paralel olarak LH seviyelerinde (11) veya testosteron salınımlarında önemli artışlar (12) meydana gelmektedir.

Gerçekleştirdiğimiz çalışmada, hipertiroidi oluşturulan Grup 3'ün T₃ ve T₄ değerleri beklenildiği gibi diğer grupların tamamından yüksekti. Buna paralel olarak aynı grubun (G3) testosteron seviyeleri de diğer gruplara oranla önemli derecede yüksekti. Testosteron değerlerinde gözlenen artış, diğer araştırmacıların bulgularıyla uyumludur (3,11,12).

Araştırmamızda, hem hipertiroidi oluşturulan, hem de melatonin uygulaması yapılan Grup 4'ün T₃ ve T₄ düzeyleri diğer gruplara kıyasla önemli ölçüde düşüktü. Melatoninin tiroid hormonları üzerinde baskılayıcı etkiye sahip olduğu birçok araştırmacı (2,5-7) tarafından rapor edilmesine rağmen, pineal-tiroid ilişkisi hakkında klinik bulgular az sayıdadır. Konuyla ilgili çalışmalar daha çok tiroid fonksiyon bozukluklarında meydana gelen melatonin salgısı değişikliklerini konu almaktadır. Bazı araştırmacılar (13) hipo veya hipertiroidide melatonin seviyelerinde değişiklik olmadığını ileri sürerken, bazı araştırmacılar da (14) hipotiroidili hastalarda melatonin seviyelerinin arttığını göstermişlerdir. Benzer şekilde, guatrli hastalarda tiroidektomiden sonra melatonin konsantrasyonunda artış gözlendiğini (15,16) bildiren raporlar da söz konusudur. Gerçekleştirdiğimiz çalışmada elde ettiğimiz bulgular, hipertiroidide melatonin uygulamasının tiroid hormonlarında önemli bir baskılanmaya yol açtığını göstermektedir.

Yine çalışmamızda hipertiroidi oluşturulan ve melatonin uygulaması yapılan Grup 4'ün testosteron düzeyleri diğer grupların tamamından önemli şekilde düşüktü. Melatoninin üreme fonksiyonları üzerinde baskılayıcı etkisi (1,10) veya hipertiroidide testosteron düzeylerindeki artış (3,12) çeşitli

çalışmalarda ortaya konulmuştur. Ancak hipertiroidide melatonin uygulamasının testosteron salınımlarında da baskılanmaya yol açması, melatoninin klinik uygulanabilirliği yönünden ilginç bir sonuç olarak değerlendirilebilir.

Araştırmamızda elde edilen deneysel bulgular (daha ileri araştırmaların yapılmasını önermekle beraber) hipertiroidide melatonin kullanımına ışık tutabilir.

Kaynaklar

1. Luboshitzky R, Shen-Orr Z, Nave R, Lavi S, Lavie P. Melatonin administration alters semen quality in healthy men. *J Androl* 2002;23:572-8.
2. Wright ML, Cuthbert KL, Donohue MJ, Solano SD, Procter KL. Direct influence of melatonin on the thyroid and comparison with prolactin. *J Exp Zool* 2000;286:625-31.
3. Ariyaratne HB, Mills N, Mason JI, Mendis-Handagama SM. Effects of thyroid hormone on leydig cell regeneration in the adult rat following ethane dimethane sulphonate treatment. *Biol Reprod* 2000;63:1115-23.
4. Lewinski A, Karbownik M. Melatonin and the thyroid gland. *Neuroendocrinol Lett (Suppl)* 2002;1:73-8.
5. Baltacı AK, Bediz CS, Kurtoglu E, Kul A, Aydın L, Dundar TK. The effects of zinc and melatonin deficiency on thyroid hormones in rats. *Neuroendocrinol Lett* 2001;22:283.
6. Baltacı AK, Kurtoglu E, Bediz CS, Kul A, Aydın L, Dundar TK. The effects of zinc and melatonin supplementation on thyroid hormones in rats. *Neuroendocrinol Lett* 2001;22:284.
7. Ozturk G, Coskun S, Erbas D, Hasanoglu E. The effect of melatonin on liver superoxide dismutase activity, serum nitrate and thyroid hormone levels. *Jpn J Physiol* 2000;50:149-53.
8. Lewinski A, Vaughan MK, Champney TH, Reiter RJ, Smith NKR. Dark exposure inhibits the mitotic activity of thyroid follicular cells in male mice intact pineal. *Experientia* 1984;40: 1284-5.
9. Krotewicz M, Lewinski A. Effects of pinealectomy and of late afternoon injections of pineal indole substances on thyroid hormone secretion in male Wistar rats. *Biochem Lett* 1994;50: 101-7.
10. Valenti S, Giusti M. Melatonin participates in the control of testosterone secretion from rat testis: An overview of our experience. *Ann Y Acad Sci* 2002;966:284-9.
11. Velazquez EM, Bellabarba Arata G. Effects of thyroid status on pituitary gonadotropin and testicular reserve in men. *Arch Androl* 1997;38:85-92.
12. Abalovich M, Levalle O, Hermes R, Scaglia H, Aranda C, Zylbersztein C, et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis and seminal parameters in hyperthyroid males. *Thyroid* 1999;9:857-63.
13. Soszynski P, Zgliczynski S, Pucilowski J. The circadian rhythm of melatonin in hypothyroidism and hyperthyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1988;119:240-4.
14. Rojdmarm S, Berg A, Rossner S, Wetterberg L. Nocturnal melatonin secretion in thyroid disease and in obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;35:61-5.

15. Kuzdak K. The role of endocrine and autocrine growth factors after subtotal resection in non toxic nodular goitre-special reference to risk of goitre relapse. Endokrynol Pol-Polish J Endocrinol 1995;46 (Suppl):59-68.
16. Kaeasek M, Stankiewicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Zylinska K, Pawlikowski M, Kuzdak K. Melatonin concentrations in patients with large goiter before and after surgery. Neuroendocrinol Lett 2000;21:437-9.