

Sıçanlarda Oksitosinle İndüklenmiş Miyometriyum Kasılmaları Üzerine Melatonin Hormonunun Etkisi

Hıdır PEKMEZ¹, İltter KUŞ¹, Murat ÖGETÜRK¹, Selim KUTLU², İsmail ZARARSIZ¹
Mustafa SARSILMAZ^{a,1}

¹ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı ve,

² Fizyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, oksitosin ile indüklenen izole miyometriyum kasılmaları üzerine melatonin hormonunun etkilerinin araştırılması amacıyla yapıldı. **Gereç ve yöntem:** Vajinal simir ile düzenli siklus gösterdiği tespit edilen 200-250 gram ağırlığındaki gebe olmayan 25 adet yetişkin Wistar cinsi dişi sıçanlar kullanıldı. Östrus evresindeki sıçanlar dekapite edildikten sonra, uterus çıkarılıp içerisinde Krebs solüsyonu 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. Miyometriyum kesitlerinde 30 dakika ile 2 saat arasında spontan kasılmalar gözlemlendi. Bu kasılmalar bittikten sonra miyometriyum aktivitesi oksitosin uygulanarak anlamlı bir şekilde artırıldı. Daha sonra melatoninin farklı dozları (1mM, 3mM, 5mM) uygulandı.

Bulgular:Oksitosin ile indüklenmiş miyometriyum kontraksiyonları kontrol olarak kabul edildi. 1mM dozundaki melatonin hormonunun bu kontraksiyonları kısmen azalttığı, 3mM melatonin uygulamasının da orta derecede bir inhibitör etki gösterdiği belirlendi. 5mM dozda uygulanan melatoninin ise oksitosinle indüklenmiş miyometriyum kontraksiyonlarını tamamen inhibe ettiği görüldü.

Sonuç: Melatonin hormonunun miyometriyum kontraksiyonları üzerinde inhibitör bir etkiye sahip olduğu tespit edildi.

©2004, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Anahtar kelimeler: Melatonin, miyometriyum, kontraksiyon, rat

ABSTRACT

Effects of Melatonin Hormone on Oxytocin-Induced Myometrium Contractions in Rats

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

Materials and method: Myometrial strips were removed from a total of 25 non-pregnant Wistar female 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 30-120 minutes equilibration period myometrial strips were stimulated with oxytocin and the effects of different doses of melatonin (1mM, 3mM, 5mM) were applied.

Results: Oxytocin-induced contractions of myometrium were accepted as control. 1mM dose of melatonin hormone reduced these contractions particularly, whereas administration of 3mM melatonin showed a moderate inhibitor effect. However, administration of 5mM dose of melatonin was seen to completely inhibit the oxytocin-induced myometrial contractions.

Conclusion: It was determined that melatonin had an inhibitory effect on the contractions of myometrium. ©2004, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Key words: Melatonin, myometrium, contraction, rat

Melatonin nöroendokrin bir organ olan pineal bezden, karanlıkta salgılanır (1). Pineal bez ve onun asıl hormonu olan melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine), endokrin ritim düzenlenmesi, antigonadotropik etkiler, sinir sistemi üzerine koruyucu etkisi, immun sistemin uyarılması ve serbest radikal giderici gibi birçok fizyolojik fonksiyonların düzenlenmesinde görev alır (2-7).

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 düzenlen-

mesinde endokrin bir sinyal olarak yardımcı olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (8- 12).

Hormonun düz kas tonusuna 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 (13, 14).

^a Yazışma Adresi: Dr. Mustafa Sarsılmaz, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, 23119 ELAZIĞ

Tel: 0424 237 00 00 / 6035

Fax: 0 424 237 91 38

e-mail: msarsilmaz@firat.edu.tr

Melatoninin miyometriyum dışında kalan diğer düz kaslar üzerinde de etkileri vardır. Bu hormonun damar düz kaslarında gevşemeye neden olduğu ifade edilmiştir (15). Sıçanlarda, ince ve kalın barsak yapısında bulunan düz kasların kasılmasını azalttığı görülmüştür (16). Benzer şekilde melatoninin mide düz kasları üzerinde etkili olduğu ve doza bağlı olarak serotonin ile indüklenen kontraksiyonları inhibe ettiği bildirilmiştir (10).

Bu çalışmada, melatoninin izole sıçan uterusunda oksitosinle indüklenmiş kasılmalar üzerindeki etkisi araştırıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Vajinal simir ile düzenli siklus gösterdiği tespit edilen 200-250 gram ağırlığındaki gebe olmayan 25 adet yetişkin Wistar cinsi sıçanlar çalışmaya dahil edildi. Östrus evresindeki sıçanlar dekapite edildikten sonra batın 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. Miyometriyum örnekleri alt kısmı sabit bir çengele ve üst kısmı pamuk iplikle force displacement transducer'a bağlanarak jacketed organ banyosuna alındı. Miyometriyum kasılmaları %95oksijen ve %5 karbondioksitle sürekli gazlandırılan 37°C'de, içerisinde Krebs solusyonu bulunan ortamda incelenmiştir. Krebs solusyonunun 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. Kesitler 1 gramlık istirahat gerimi altında asılarak izometrik kasılmalar kayıt edildi.

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 (6,5.10⁻⁴ 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.

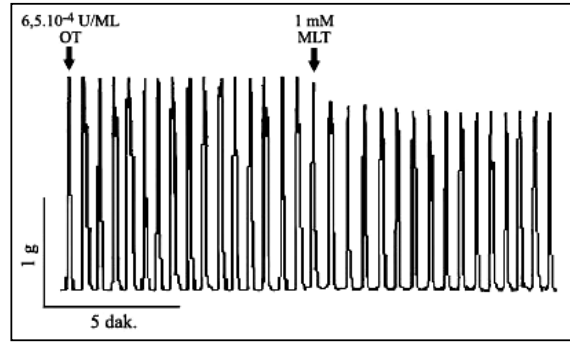
Melatoninin bütün etkilerinin, taze Krebs solusyonu ile miyometriyal parçaların 2-3 kez yıkanmasından sonra yaklaşık 30 dakikada) geri dönüşümlü olduğu görülmüştür Melatonin uygulanması ile elde edilen izometrik kasılmalar, güç dönüştürücü ve amplifikatör aracılığıyla bilgisayar sistemine kaydedildi. Kasılmaların genlik ve frekans parametrelerine uygun pikler halinde elde edilen 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.

Bütün veriler ortalama ± standart hata (Mean ± SEM) olarak belirlendi. Deney sonucunda elde edilen sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde Nonparametrik Wilcoxon Signed Ranks Test uygulandı. p<0.05 anlamlı kabul edildi. Bütün istatistiksel değerlendirmeler ve grafikler SPSS 10.0 programı kullanılarak bilgisayar ortamında gerçekleştirildi.

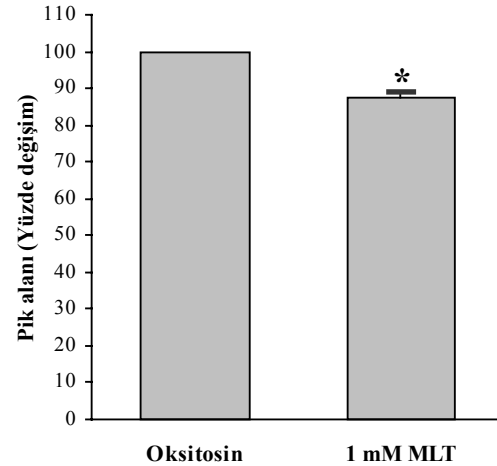
BULGULAR

Miyometriyum kesitlerinde 30 dakika ile 2 saat arasında spontan kasılmalar gözlemlendi. Bu kasılmalar bittikten sonra miyometriyum aktivitesi oksitosin uygulanarak anlamlı bir şekilde artırıldı. Oksitosin ile indüklenen miyometriyal kontraksiyonların ortalama pik alanları % 100 olarak değerlendirilip, kontrol grubu olarak kabul edildi. Bu kontrol gruplarının ortalama pik amplitütleri ve ortalama pik alanlarının yüzdesi, melatoninin farklı konsantrasyonlarının uygulanması ile elde edilen kasılmaların pik alanlarının yüzdesi ile karşılaştırıldı.

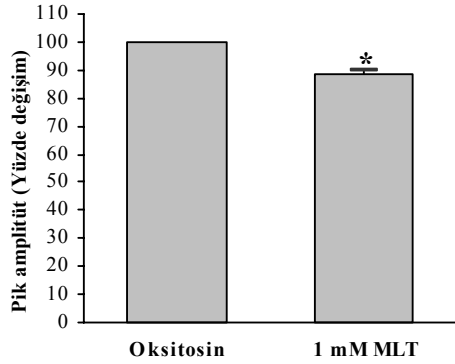
Melatoninin doza bağımlı olarak oksitosin ile indüklenen kasılmaları inhibe ettiği görüldü. Miyometriyal parçalara melatoninin 1mM konsantrasyonunun uygulanması ile kasılmaların ortalama pik alanları 87,50 ± 1,39 (n=8; p=0.011) olarak bulundu. Verilen bu dozda kasılmaların ortalama pik amplitütleri 88,63 ± 1,46 (n=8; p=0.011) olarak elde edildi (Şekil 1, 2, 3).



Şekil 1. Oksitosin ile indüklenen sıçan miyometriyum kasılmalarına, 1mM melatoninin etkisi.

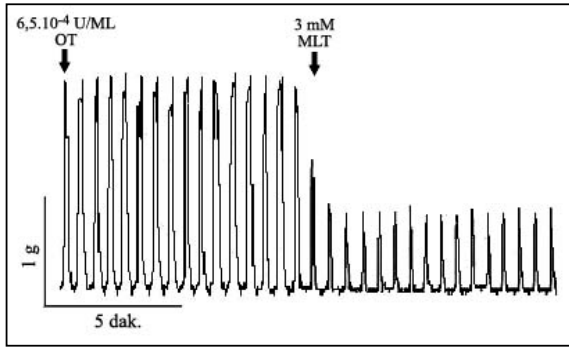


Şekil 2. Oksitosin ile indüklenen sıçan miyometriyum kasılmalarına 1mM melatoninin etkisi. Veriler pik alanındaki yüzde değişim oranı olarak ifade edilmiştir (* p=0.011).

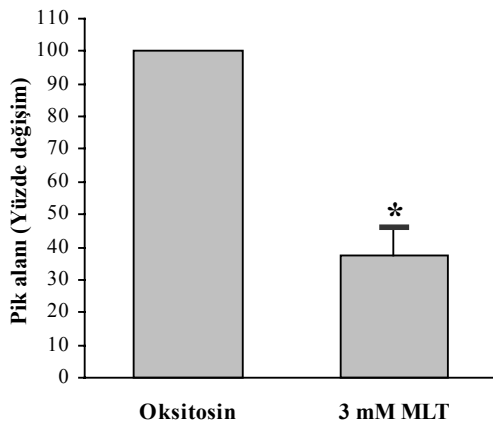


Şekil 3. Oksitosin ile indüklenen sıçan miyometriyum kasılmalarına 1mM melatoninin etkisinin, pik amplitüt değerinin yüzde değişim oranının gösterilmesi (*p=0.011).

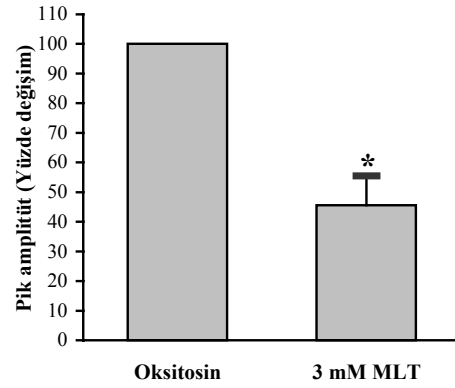
Benzer şekilde, uterustan alınan farklı miyometriyal parçaların kasılmaları oksitosin ile indüklendikten sonra, melatoninin 3mM olarak uygulanması ile kasılmaların ortalama pik alanları $37,22 \pm 8,58$ (n=9; p=0.008) olarak bulundu. Bu konsantrasyonda kasılmaların ortalama pik amplitütleri $45,44 \pm 9,90$ (n=9; p=0.008) idi (Şekil 4, 5, 6).



Şekil 4. Oksitosin ile indüklenen sıçan miyometriyum kasılmalarına 3mM melatoninin etkisi.

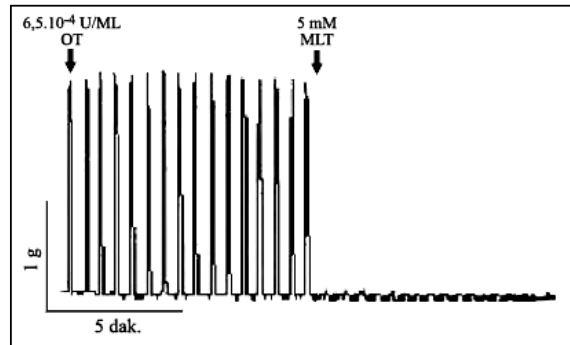


Şekil 5. Oksitosin ile indüklenen sıçan miyometriyum kasılmalarına 3mM melatoninin etkisi. Veriler pik alanındaki yüzde değişim oranı olarak ifade edilmiştir (*p=0.008).

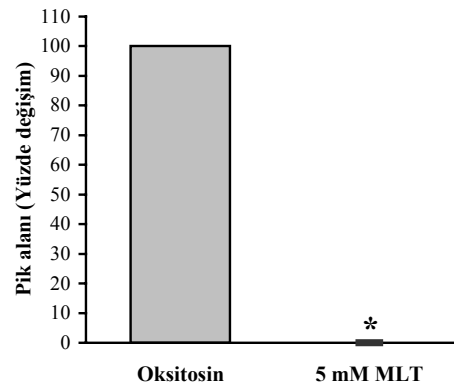


Şekil 6. Oksitosin ile indüklenen sıçan miyometriyum kasılmalarına 3 mM melatoninin etkisinin, pik amplitüt değerinin yüzde değişim oranı olarak gösterilmesi (*p=0.008).

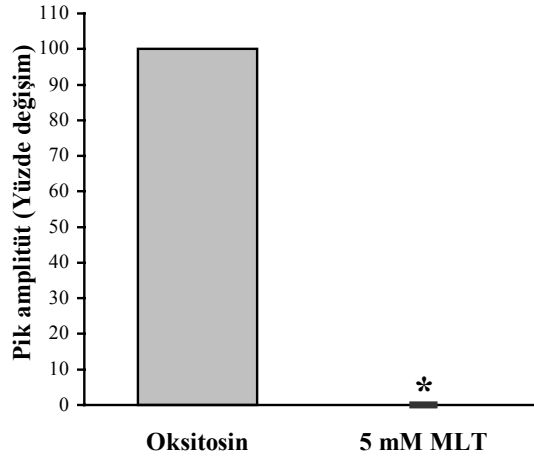
Melatoninin son uygulanan dozu 5mM idi ve bu yüksek dozun gebe olmayan sıçanlarda oksitosin ile indüklenen kontraksiyonları tamamen inhibe ettiği tespit edildi. Yine miyometriyal parçaların kasılmaları oksitosin ile artırıldıktan sonra 5mM melatonin verilmesi ile kontraksiyonların ortalama pik alanları 0 (n=8; p=0.003) olarak bulundu. Ortalama pik amplitütleri ise 0 (n=8; p=0.003) değerindeydi (Şekil 7, 8, 9)



Şekil 7. Oksitosin ile indüklenen sıçan miyometriyum kasılmalarına 5mM melatoninin etkisi.



Şekil 8. Oksitosin ile indüklenen sıçan miyometriyum kasılmalarına 5mM melatoninin etkisi. Veriler pik alanındaki yüzde değişim oranı olarak ifade edilmiştir (*p=0.003).



Şekil 9. Oksitosin ile indüklenen sıçan miyometriyum kasılmalarına 5mM melatoninin etkisinin, pik amplitüt değerinin yüzde değişim oranı olarak gösterilmesi (*p=0.003).

TARTIŞMA

Melatonin hormonunun uterus kontraksiyonları üzerine inhibitör bir etki gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca, hormonun miyometriyum kasılmaları üzerine olan inhibitör etkisinin klinik yönden önemli olduğu vurgulanmış ve spontan düşüklere meydana gelmesinde pineal bezin yeterince melatonin salgılamama durumunun da etkili olabileceği ileri sürülmüştür (17). Ancak, melatoninin miyometriyum kontraksiyonları üzerine etkisi ile ilgili olarak sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır.

Yapmış olduğumuz bu çalışmada, melatoninin izole sıçan uterusunda oksitosinle indüklenmiş kasılmalar üzerindeki etkisi araştırıldı ve hormonun doza bağımlı olarak miyometriyum kontraksiyonlarını inhibe ettiği tespit edildi. Benzer şekilde, Ayar ve ark. (13) sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında, melatoninin doza bağlı olarak gebe ve gebe olmayan sıçanların miyometriyumunda spontan ve oksitosin ile indüklenen kontraksiyonları inhibe ettiğini göstermişlerdir. Ayrıca, bu inhibisyonun PGF_{2α} uygulaması ile engellendiğini ve miyometriyal kontraktilitenin eski haline geldiğini bildirmişlerdir. Benzer şekilde Gimeno ve ark. (14), sıçanlarda spontan ve oksitosinle indüklenen miyometriyum kasılmalarını melatoninin inhibe ettiğini, ancak overektomili sıçanlarda PGF_{2α} ile indüklenen kasılmaları inhibe etmediğini bildirmişlerdir. Rillo ve ark. (18) da, carbachol ile indüklenen uterus kasılmalarının melatonin uygulaması ile inhibe olduğunu ifade etmişlerdir. Melatonin hormonunun miyometriyal kontraktilitenin 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 (13, 19). Ayar ve ark. (13) miyometriyum kontraksiyonlarında melatoninin gösterdiği bu

inhibitör etkide Ca⁺² aktiveli K⁺ kanallarının muhtemel rolünü araştırmak için Ca⁺² aktiveli K⁺ kanal blokeri apamin kullanmışlardır ve sonuç olarak apaminin bir değişiklik oluşturmadığını tespit etmişlerdir. Miyometriyal kasılmalar üzerine melatoninin sebep olduğu inhibisyonun muhtemel diğer bir mekanizmasının 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 (19).

Bununla birlikte, melatoninin miyometriyum dışında kalan düz kaslar üzerine de etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Satake ve ark. (20) tavşana ait izole aorta, iliak 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 (21), sıçanlar üzerinde yapmış olduğu çalışmasında, melatoninin aorta düz kaslarında relaksasyona 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 çalışmada (22), melatoninin pulmoner arter ve ven duvarlarındaki düz kaslarda gevşemeye neden olduğunu bildirirken, Ting ve ark. (15) da melatoninin domuzlarda arter yapısındaki düz kaslarda gevşemeye neden olduğunu belirtmişlerdir. Reprigny ve ark. (23) da, pinealektomili sıçanlarda serebral arteriyol duvarında oluşan gerilmenin melatonin uygulaması ile önlendiğini ortaya koymuşlardır. Capsoni ve ark. (24) 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. Bununla birlikte, melatoninin mide, ince ve kalın barsak yapısındaki düz kaslar üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar da mevcuttur (10, 16, 25, 26). Storr ve ark. (10) 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 çalışmalarda, melatoninin ince ve kalın barsak yapısındaki düz kasların kasılmasında azalmaya sebep olduğu bildirilmiştir (16, 25). Araştırmamızda da, melatonin hormonunun düz kas yapısındaki miyometriyum üzerine etkisi araştırıldı ve melatoninin oksitosinle indüklenmiş miyometriyum kasılmalarını inhibe ettiği bulundu. Bu nedenle, melatoninin miyometriyum dışında kalan düz kasların kontraktilesi üzerine olan inhibitör etkisini ortaya koyan yukarıdaki çalışmaların (10, 15, 16, 20, 21-26) bulguları çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir.

Sonuç olarak, sıçanlar üzerinde yapmış olduğumuz bu çalışmada, melatonin hormonunun oksitosinle indüklenmiş miyometriyum kontraksiyonlarını inhibe ettiği tespit edildi. Ayrıca, elde edilen bu sonucun klinik yönden faydalı olabileceği kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Erlich SS and Apuzzo MLJ. The pineal gland: anatomy, physiology and clinical significance. *J Neurosurg* 1985; 63: 321-341.
2. Forsling ML, Stoughton RP, Zhou Y, Kelestimur H, Demaine C. The role of the pineal in the control of the daily patterns of neurohypophysial hormone secretion. *J Pineal Res* 1993; 14: 45-51.
3. Guerrero JM, Reiter RJ. A brief survey of pineal gland-immune system interrelationships. *Endocr Res* 1992; 18: 91-113.
4. Kılıç E, Özdemir YG, Bolay H, Kelestimur H, Dalkara T. Physiological melatonin release as well as exogenously given melatonin protect brain against focal ischaemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19: 511-516.
5. Kus I, Sarsılmaz M, Ogeturk M, Yılmaz B, Kelestimur H, Oner H. Ultrastructural interrelationship between the pineal gland and the testis in the male rat. *Arch Androl* 2000; 45: 119-124.
6. Kuş İ. Siçanlarda Pineal Bez ile Testisler Arasındaki Fonksiyonel İlişkinin Morfolojik Olarak İncelenmesi. Doktora Tezi, Elazığ. 1999.
7. Yılmaz B, Kutlu S, Mogulkoc R, Canpolat S, Sandal S, Tarakcı, et al. Melatonin inhibits testosterone secretion by acting at hypothalamo-pituitary-gonadal axis in the rat. *Neuroendocrinology Letters* 2000; 21: 301-306.
8. Doolen S, Krause DN, Dubocovich ML, Duckles SP. Melatonin mediates two distinct responses in vascular smooth muscle. *Eur J Pharmacol* 1998; 345: 67-69.
9. Schlabritz-Loutsevitch N, Hellner N, Middendorf R, Müller D, Olcese J. The human myometrium as a target for melatonin. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 908-913.
10. Storr M, Schusdziarra V, Allescher HD. Inhibition of small conductance K^+ -channels attenuated melatonin-induced relaxation of serotonin-contracted rat gastric fundus. *Can J Physiol pharmacol* 2000; 78: 799-806.
11. Zhao H, Pang SF, Poon AM. mt (1) Receptor-mediated antiproliferative effects of melatonin on the rat uterine antimesometrial stromal cells. *Mol Reprod Dev* 2002; 61: 192-199.
12. Zhao H, Poon A, Pang SF. Pharmacological characterization, molecular subtyping, and autoradiographic localization of putative melatonin receptors in uterine endometrium of estrous rats. *Life Sci* 2000; 66: 1581-1591.
13. Ayar A, Kutlu S, Yılmaz B, Kelestimur H. Melatonin inhibits spontaneous and oxytocin-induced contractions of rat myometrium in vitro. *Neuroendocrinology Letters* 2001; 22: 199-207.
14. Gimeno MF, Landa A, Sterin-Speziale N, Cardinali DP, Gimeno AL. Melatonin blocks in vitro generation of prostaglandin by the uterus and hypothalamus. *Eur J Pharmacol* 1980; 62: 309-317.
15. Ting N, Thambyraja A, Sugden D, Scalbert E, Delagrangé P, Wilson VG. Pharmacological studies on the inhibitory action of melatonin and putative melatonin analogues on porcine vascular smooth muscle. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2000; 361: 327-333.
16. Harlow HJ, Weekley BL. Effect of melatonin on the force of spontaneous contractions of in vitro rat small and large intestine. *J Pineal Res* 1986; 3: 277-284.
17. Sainz RM, Reiter RJ, Mayo JC, Cabrera J, Tan DX, Qi W, et al. Changes in lipid peroxidation during pregnancy and after delivery in rats: effect of pinealectomy. *J Reprod Fertil* 2000; 119: 143-149.
18. Rillo AG, Reyes-Vazquez C, Bermudez-Lopez C, Castilla-Serna L. Uterine contraction induced by carbachol is inhibited by melatonin. *Ginecol Obstet Mex* 1993; 61: 40-44.
19. Ouyang H, Vogel HJ. Melatonin and serotonin interactions with calmodulin: NMR, spectroscopic and biochemical studies. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1383: 37-44.
20. Satake N, Shibata S, Takagi T. The inhibitory action of melatonin on the contractile response to 5-hydroxytryptamine in various isolated vascular smooth muscles. *Gen Pharmacol* 1986; 17: 553-558.
21. Weekley LB. Melatonin-induced relaxation of rat aorta: interaction with adrenergic agonists. *J Pineal Res* 1991; 11: 28-34.
22. Weekley LB. Effect of melatonin on isolated pulmonary artery and vein: role of the vascular endothelium. *Pulm Pharmacol* 1993; 6: 149-154.
23. Reprigny O, Dupuis F, Atkinson J, Liminana P, Scalbert E, Delagrangé P, Chillon JM. Cerebral arteriolar structure and function in pinealectomized rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281: 1476-1480.
24. Capsoni S, Viswanathan M, De Oliveira AM, Saavedra JM. Characterization of melatonin receptors and signal transduction system in rat arteries forming the circle of Willis. *Endocrinology* 1994; 135: 373-378.
25. Bubenik GA. The effect of serotonin, N-acetylserotonin, and melatonin on spontaneous contractions of isolated rat intestine. *J Pineal Res* 1986; 3: 41-54.
26. Lucchelli A, Santagostino-Barbone MG, Tonini M. 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* 1997; 121: 1775-1778.

Kabul Tarihi:09.03.2004