



Akut Yorucu Egzersiz Yaptırılan Sıçanlarda Melatoninin Elektrokardiyografik Veriler Üzerindeki Etkilerinin Araştırılması

The Investigation of the Effects of Melatonin on Electrocardiographic Findings in Rats Undergoing Acute Intense Exercise

Metehan UZUN¹, Pınar ÇAKAN²

¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Akut yorucu egzersiz kardiyovasküler sistem (KVS) için ilave bir yük oluşturmaktadır. Melatonin ise KVS üzerine koruyucu etkileri olduğu bilinen bir hormondur. Bu çalışma ile akut yorucu egzersiz uygulanan sıçanlarda KVS'de meydana gelen değişikliklerin elektrokardiyografi (EKG) verileri üzerinden değerlendirilmesi ve melatoninin koruyucu etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışma 3-5 aylık 28 adet Wistar Albino sıçan üzerinde yürütüldü ve 4 ayrı grup oluşturuldu. Kontrol grubuna sadece taşıyıcı çözelti uygulandı ve herhangi bir egzersiz yapılmadı. Egzersiz, egzersiz+melatonin (egzersizden önce 10 mg/kg intraperitoneal melatonin enjeksiyonu) ve egzersiz+melatonin+luzindole (egzersizden önce intraperitoneal 0,4 mg/kg dozda luzindol ve 10 mg/kg melatonin enjeksiyonu) grupları 5-25 m/dk hızda koşu bandında yoruluncaya kadar koşturuldu. Egzersiz sonrasında EKG verileri kaydedildi.

Bulgular: EKG verilerine göre, her iki egzersiz grubunda kalp hızının anlamlı düzeyde arttığı belirlendi. Melatonin uygulamasının egzersiz grubunda anlamlı düzeyde artan QT ve QTc süresi uzamalarını kısalttığı, luzindol verilen grupta ise melatoninin bu etkisinin ortaya çıkmadığı belirlendi. Melatonin aynı zamanda egzersizle artan kortikosteron seviyelerini reseptör bağımsız bir şekilde azalttı. Egzersizle artan akyuvar sayısı ve nötrofil düzeyleri melatonin grubunda kontrol grubuna yakın düzeyde belirlendi.

Sonuç: Bu sonuçlar melatoninin, egzersizde ortaya çıkabilecek istenmeyen etkileri azaltıcı ve egzersiz kalitesini artırıcı bir ajan olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Egzersiz, melatonin, QT süresi, kortikosteron

ABSTRACT

Aim: Acute intense exercise causes an additional strain on cardiovascular system. Melatonin has been known as a hormone with cardiovascular protective effects. The aim of this study is to investigate the protective effects of melatonin on cardiovascular changes in rats undergoing acute intense exercise, considering electrocardiogram (ECG) results.

Materials and Methods: The 3-5-month-old 28 Wistar albino rats were used in this study and they were divided into 4 groups. The vehicle injection was applied in the control group without any exercise procedure. The groups of exercise, exercise+melatonin (intraperitoneal injection of melatonin at the dose of 10 mg/kg before exercise) and exercise+melatonin+luzindole (intraperitoneal injection of luzindole at the dose of 0.4 mg/kg and melatonin at the dose of 10 mg/kg before exercise) were run on treadmill until they were tired. ECG recording was performed at the end of the exercise.

Results: A significant increase in heart rate was observed in both exercise groups. The decreasing effect of melatonin on QT and QTc prolongation in the exercise group was reported; however, this effect did not occur in the luzindol administrated group. Melatonin also decreased corticosterone levels, which increased with exercise, independent of receptor. White blood cell and neutrophil counts of the melatonin administrated group were observed to be close to that of the control group.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Metehan UZUN, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

Tel.: +90 543 582 86 82 **E-posta:** metehanuzun@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-1406-5473

Geliş tarihi/Received: 30.06.2021 **Kabul tarihi/Accepted:** 05.08.2021

Conclusion: These results indicate that melatonin can be used as an agent that may decrease unfavorable effects of exercise and improve the quality of exercise.

Keywords: Exercise, melatonin, QT duration, corticosterone

GİRİŞ

Düzenli fiziksel aktivitenin sağlık açısından son derece faydalı olduğu bilinmektedir. Ancak, yüksek yoğunlukta egzersiz veya tüketici egzersiz reaktif oksijen türlerinin oluşumuna yol açarak başta karaciğer ve böbrek olmak üzere organ ve doku hasarına sebep olabilmektedir¹⁻³. Egzersiz ile kardiyovasküler sistem (KVS) ilişkisi ise diğer doku ve organ sistemlerine göre hem çok önemlidir hem de bu konuda birçok çalışma yapılmıştır. Düzenli fiziksel egzersizin atherosklerozisin ve koroner arter hastalıklarının gelişimini azaltıcı etkisi olduğu kabul edilmektedir⁴. Bununla birlikte egzersize bağlı ani kalp ölümleri bildirilmiş ve altta yatan en yaygın kalıtsal etmenler olarak; uzun QT sendromu, katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi, hipertrofik kardiyomyopati ve aritmiyojenik sağ ventriküler kardiyomyopati tarif edilmiştir⁵. Bu nedenle egzersiz QT ilişkisi araştırmacıların dikkatini çekmiştir.

QT aralığı ventrikül miyokardının depolarizasyon ve repolarizasyonunun toplam süresini yansıtır ve kalp hızı ile ters orantılı olarak değişir. Kalp hızının artması (taşikardi) QT aralığının kısalmasına neden olurken, hızın azalması (bradikardi) QT uzamasına neden olur. Bu nedenle QT süresinin beklenen değerlerde olduğunu veya anormal olarak uzadığını söylemek için kalp hızı hesaplanmalı ve düzeltilmiş QT (QTc) süresi belirlenmelidir. Günümüzde, QTc süresinin uzaması ani ölüm için yaştan bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir⁶. Egzersiz QT süresinde uzamaya yol açarak aritmilere sebep olabilir. Egzersizin bu etkisinin kalp hipertrofisine ve oksidatif hasara bağlı olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle egzersizin QT süresini uzatıcı etkisine karşı koruyucu ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır⁷. Melatonin bu amaçla kullanılabilecek aday moleküllerden bir tanesidir.

Melatonin, pineal bezden, özellikle karanlık fotoperiyotta sentezlenen en önemli hormondur. Melatoninin sentez ve salınmasını etkileyen birçok faktör olsa da en önemli etken ışıktır⁸. Melatonin etkilerini yüksek afiniteli G-protein bağlı MT1 ve MT2 reseptörleri aracılığı ile gösterir. Melatonin reseptörleri, merkezi sinir sistemi ve kan damarları dahil olmak üzere çeşitli periferik dokulardan izole edilmiştir⁹. Luzindol (N-0774), (N-asetil-2-benziltriptamin), vücuttaki melatoninin rolünü araştırmak için bilimsel araştırmalarda kullanılan ve seçici bir melatonin reseptör antagonisti olarak görev yapan farmakolojik bir ajandır. MT2 reseptörüne MT1'e göre yaklaşık 11-25 kat daha afinite gösterir. Hayvan çalışmalarında, deneklere luzindol verilmesi sonucu melatoninine bağlı sirkadyen ritmin bozulduğu gözlemlenmiştir^{10,11}.

Zorlu egzersizde, QT süresinin uzaması, enflamatuvar süreçlerin aktive olması ve oksidatif hasarın ortaya çıkması nedeni ile çalışmamızda, KVS üzerine koruyucu etkileri olduğu bilinen aynı zamanda güçlü bir anti-enflamatuvar ve antioksidan olan melatoninin etkilerinin araştırılması planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Deney Hayvanları

Bu çalışma, 3-5 aylık Wistar albino ırkı 28 adet sıçan üzerinde Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi (ÇOMÜ) Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 2017-04-14 sayılı izni ile ÇOMÜ Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yürütüldü. Sıçanlara yem ve su ad libitum olarak verildi ve deney süresince 21-22 °C oda ısısında barındırıldı.

Gruplar

1. Kontrol Grubu (K, n=7): Bu gruptaki sıçanlara diğer gruplara melatonin ve luzindol uygulanan saatlerde her iki çözeltinin taşıyıcı solüsyonu olarak serum fizyolojik enjekte edildi. Herhangi bir egzersiz protokolü ise uygulanmadı. Sadece koşu bandında 30 dakika (dk) süreyle hareketsiz bekletildiler ve sonra anestezi altında 5 dk boyunca elektrokardiyografi (EKG) ölçümleri yapılarak kan örnekleri alındı.

2. Egzersiz Grubu (EGZ, n=7): Bu gruptaki sıçanlar 5-25 m/dk hızla ayarlanmış koşu bandında yoruluncaya kadar koşturuldu. Koşu süresi bittiğinde sıçanlara sedatif düzeyde anestezi uygulanarak 5 dk boyunca EKG ölçümleri yapıldı ve kan örnekleri alındı.

3. Egzersiz+Melatonin Grubu (MEL): Bu gruptaki sıçanlara egzersizden 15 dakika önce 10 mg/kg dozda melatonin intraperitoneal olarak enjekte edildi. Egzersiz için sıçanlar 5-25 m/dk hızla ayarlanmış koşu bandında yoruluncaya kadar koşturuldu. Egzersiz biter bitmez sıçanlara sedatif düzeyde anestezisi uygulanarak 5 dk boyunca EKG ölçümleri yapıldı ve kan örnekleri alındı.

4. Egzersiz+Melatonin+Luzindol Grubu (LUZ+MEL, n=7): Bu gruptaki sıçanlara ilk olarak 0,4 mg/kg dozda luzindol 15 dk sonra ise 10 mg/kg dozda melatonin intraperitoneal olarak enjekte edildi. Melatonin enjeksiyonundan 15 dk sonra hayvanlar 5-25 m/dk hızla ayarlanmış koşu bandında yoruluncaya kadar koşturuldu. Koşu süresi bittiğinde sıçanlara sedatif düzeyde anestezi uygulanarak 5 dk boyunca EKG ölçümleri yapıldı ve kan örnekleri alındı.

Solüsyonların Hazırlanması

Melatonin, intraperitoneal olarak uygulanacak şekilde her gün taze olarak hazırlandı. Bu amaçla, %2'lik etanol (Absolute GR for analysis, MERCK, Almanya) içeren solüsyon 1,5 mL serum fizyolojik çözeltisi içerisinde çözündürülerek melatonin çözeltisi hazırlandı¹².

Luzindol sıçanlara 0,4 mg/kg dozunda enjekte edildi. Bu amaçla luzindol her gün taze olarak serum fizyolojik içerisinde çözündürülerek verildi.

Egzersiz Protokolü

Koşu bandına alınan sıçanlar ilk olarak 5 m/dk hızda koşturuldu. Hız kademeli olarak 25 m/dk'ye çıkarıldı. Koşu bandının hızı 25 m/dk'ye ulaştıktan sonra sıçanlar yoruluncaya kadar koşturuldu. Sıçanlar yorgunluk belirtisi gösterdiklerinde ve koşmak istemediklerinde hafif düzeyde elektrik uyarısı verilerek koşma yönünde uyarıldı. Uyarıya rağmen koşmıyan sıçanlar için egzersiz protokolü sonlandırıldı.

Sedasyon

Sedasyon işlemi sadece EKG alınması için, 40 mg/kg ketamin HCl ve 4 mg/kg ksilazinin kas içi yolla verilmesiyle gerçekleştirildi. Bu amaçla sıçanların yaklaşık 5 dk hafif sedasyonda kalmaları yeterli görüldü.

EKG Alınması

Sıçanlar koşu bandından alınır alınmaz sedasyon uygulandı ve EKG alımına geçildi. Sıçanlardan I, II ve III ekstremite derivasyonları ile artırılmış unipolar ekstremite derivasyonları olan aVR, aVL ve aVF derivasyonları kaydedildi. EKG kayıtları non-invaziv yolla gerçekleştirildi (Poly-Spectrum 12 channel EKG-System, Poly-Spectrum-8, Neurosoft, 5, Voronin str., Ivanovo, Rusya). EKG kayıtları; 1 mV=20 mm, hız 75 mm/sn olacak şekilde ve filtre kullanılarak (35 Hz) alındı. EKG kayıtları alınmadan 5 dk önce sıçanlara yukarıda belirtilen sedasyon işlemi uygulandı. EKG kayıtları tüm gruplarda aynı saatlerde ve 5 dk süre ile kesintisiz alındı. EKG verileri genel olarak değerlendirildikten sonra kalp atım hızı, RR süresi ve QT süresi hesaplandı. EKG örneklerinde II derivasyon ve aVR kayıtları dikkate alınarak RR ve QT süreleri hesaplandı. Her bir EKG kaydından arka arkaya 3 RR aralığı belirlenerek hesaplamalar yapıldı. Belirlenen QT ve RR değerlerinden milisaniye (msn) düzeyinde QTc süreleri hesaplandı. QTc hesaplamalarında aşağıdaki formüller kullanıldı¹³.

Bazzett (QTcB): $QT \text{ Aralığı} / \sqrt{RR}$

Fridericia (QTcF): $QT \text{ Aralığı} / \sqrt{RR}$

Anestezi

EKG alımı tamamlanan sıçanlar ketamin (60-80 mg/kg) ve ksilazin (5 mg/kg) enjeksiyonu ile sıçanlar genel anesteziye

alındı. Sıçanların anesteziye girişi refleks kontrolü yapılarak belirlendi.

Kan Örnekleri Alınması

Kan örnekleri anestezi altındaki sıçanlarda kardiyak punksiyon yöntemiyle alındı. Çalışmada iki farklı kan örneği alındı. Bunlardan bir tanesi tam kan sayımı için kullanıldı. Bu amaçla kan örnekleri, pıhtılaşmayı engellemek için içerisinde EDTA bulunan tüplere alındı ve bekletilmeden kan sayımına geçildi. Bu süre içerisinde kanlar +4 °C'de bekletildi.

Kortikosteron ölçümü amacı ile alınan kan örnekleri ise serum tüplerine alındı. Bu kan örnekleri 4.000 RPM'de 10 dakika boyunca soğutmalı santrifüjde +4 °C'de santrifüj edilerek serum kısmı ayrıldı. Serum örnekleri eppendorf tüplere aktararak saklama kutularının içine konuldu. Ve analiz edilinceye kadar -80 °C'de derin dondurucuda saklandı.

Hematolojik Verilerin Elde Edilmesi

Kan sayımı Thoma lamı kullanılarak manuel yolla gerçekleştirildi. Bu amaçla total lökosit sayısı belirlendi. Alınan kan örneklerinden aynı zamanda periferik yayma yapılarak nötrofil yüzde değerleri de hesaplandı.

Kortikosteron Ölçümü

Örnekler, sıçan plazmasında kortikosteron ölçümü yapmak üzere geliştirilen ELISA kitiyle analiz edildi¹⁴. Kortikosteron ölçümleri İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler ortalama±standart deviasyon olarak belirtildi. Verilerin istatistiksel anlamlılık düzeyleri Statistical Package for the Social Sciences for Windows version 16 (Chicago, IL, USA) programı kullanılarak belirlendi. Çoklu grup karşılaştırması Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. İki grup arasındaki karşılaştırmada ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Elde edilen tüm sonuçlar ve bu karşılaştırma sonucunda elde edilen farklar p<0,05 anlamlılık düzeyinde incelendi.

BULGULAR

Egzersiz Süresi

Çalışmamızda en dramatik değişiklikler yorulmazlık sürelerinde görüldü. Egzersiz grubunda yorulmazlık süresi 14,2±0,6 dk iken bu değer melatonin uygulanan grupta 22,5±0,8 dk'ye ulaştı (p<0,001). Luzindol uygulanan grupta ise yorulmazlık süresi en düşük değer olan 10,1±1,1 değerine kadar azaldı ve hem egzersiz (p<0,01) hem de melatonin grubu ile (p<0,001) anlamlı farklılık gösterdi.

EKG Verileri

Kalp Hızı Sonuçları

Tüm gruplara ait kalp hızı değerlerini gösteren veriler Şekil 1'de sunulmuştur. Gruplardaki kalp atım sayılarının 300-405 atım/dk arasında değiştiği görülmektedir. MEL+LUZ grubuna ait kalp hızı değeri diğer tüm gruplardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p \leq 0,001$).

QTc Değerleri

Bazzet Formülüne Göre QTcB Sonuçları

Bazzet formülü kullanılarak QTc değerleri hesaplandığında tüm gruplara ait değerlerin 101-213 msn aralığında değiştiği görülmektedir. Kontrol grubunda 101 msn olan QTcB değeri egzersiz grubunda 159 msn değerine ulaşmıştır. Melatonin uygulanan grupta ise QTcB değeri 128 msn değerine kadar azalmış ve kontrol grubu değerine yaklaşmıştır. Diğer taraftan MEL+LUZ grubu 213 msn değeri ile en yüksek QTcB değerini göstermiştir (Şekil 2).

Fridericia Formülüne Göre QTc Sonuçları

Fridericia formülüne göre hesaplanmış QTcF değerlerindeki değişimin QTcB değerleri ile benzerlik gösterdiği görülmüştür. Benzer şekilde en düşük değer kontrol grubunda (77,6 ms) ortaya çıkmış, egzersiz grubunda QTcF değeri bir artış göstermiş (119,8 ms), melatonin uygulaması QTcF süresinde azalmaya neden olmuş (95,6) ve luzindol uygulanan grupta en yüksek QTcF değeri (155,2) belirlenmiştir (Şekil 3).

Kortikosteron Değerleri

Kortikosteron değerlerinin tüm gruplarda 249-451 ng/mL değerleri arasında değiştiği gözlenmiştir. Kontrol grubunda en düşük değer (249 ng/mL) ortaya çıkmışken egzersiz yapılan

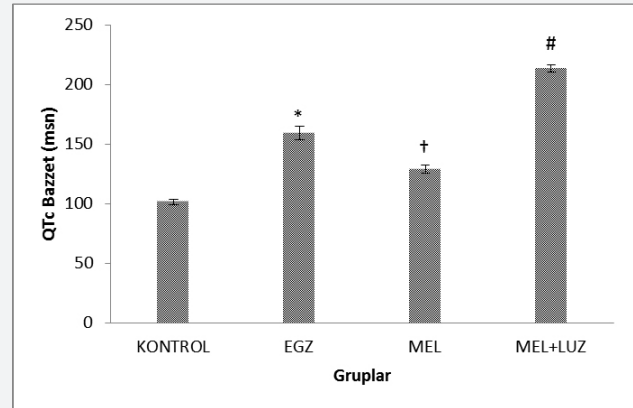
tüm gruplarda bu değer 405-451 ng/mL aralığında olduğu anlaşılmıştır (Şekil 4).

Akyuvar Sayısı

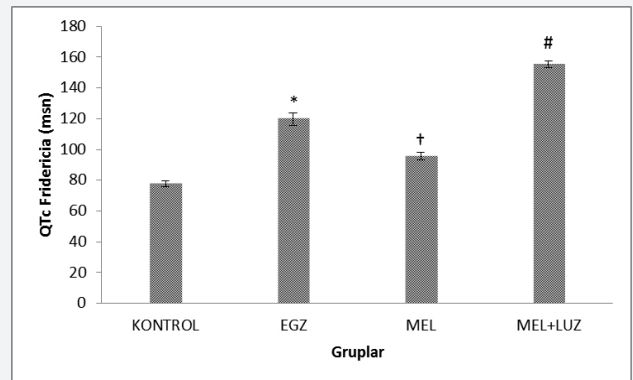
Tüm gruplara ait akyuvar sayısı değerlerine ait değişimler ve istatistiksel anlamlılık düzeylerini gösteren işaretlemeler Şekil 5'te sunulmuştur.

Nötrofil Sayısı

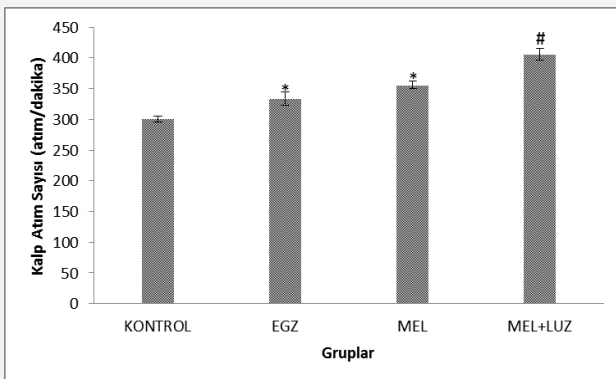
Tüm gruplara ait nötrofil sayısı değerlerine ait değişimler ve istatistiksel anlamlılık düzeylerini gösteren işaretlemeler Şekil 6'da sunulmuştur.



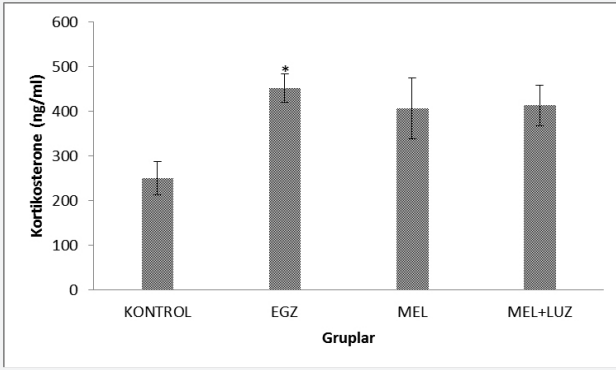
Şekil 2. Tüm gruplara ait Bazzet formülüne göre hesaplanmış QTc değerlerinin grafiksel gösterimi (*: KONTROL, MEL ve MEL+LUZ gruplarına göre $p < 0,001$, †: KONTROL, EGZ ve MEL+LUZ gruplarına göre $p < 0,001$, #: KONTROL, EGZ ve MEL gruplarına göre $p < 0,001$)



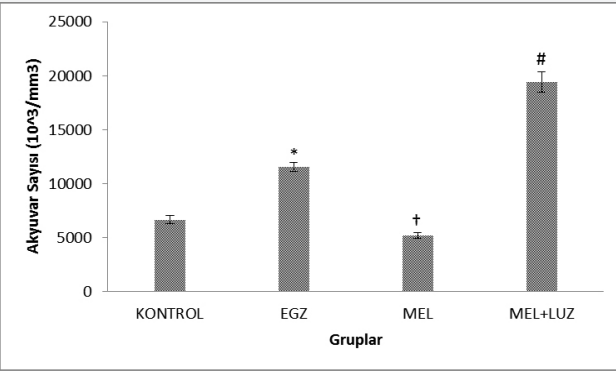
Şekil 3. Tüm gruplara ait Fridericia formülüne göre hesaplanmış QTc değerlerinin grafiksel gösterimi (*: KONTROL, MEL ve MEL+LUZ gruplarına göre $p < 0,001$, †: KONTROL, EGZ ve MEL+LUZ gruplarına göre $p < 0,001$, #: KONTROL, EGZ ve MEL gruplarına göre $p < 0,001$)



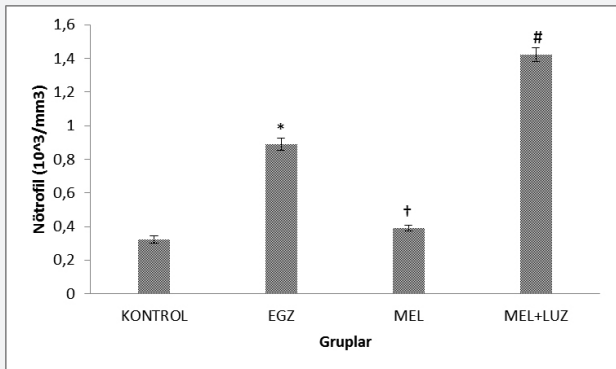
Şekil 1. Tüm gruplara ait kalp hız değişimlerinin gösterilmesi (*: KONTROL ve MEL+LUZ gruplarına göre $p < 0,05$, #: KONTROL, EGZ ve MEL gruplarına göre $p \leq 0,001$)



Şekil 4. Tüm gruplara ait kortikosteron değerlerinin gösterimi (*: KONTROL grubuna göre $p<0,05$)



Şekil 5. Tüm gruplara ait akyuvar sayılarındaki değişimin gösterimi (*: KONTROL, MEL ve MEL+LUZ gruplarına göre $p<0,001$, †: EGZ ve MEL+LUZ gruplarına göre $p<0,001$, #: KONTROL, EGZ ve MEL gruplarına göre $p<0,001$)



Şekil 6. Tüm gruplara ait nötrofil sayısının gösterimi (*: KONTROL, MEL ve MEL+LUZ gruplarına göre $p<0,001$, †: EGZ ve MEL+LUZ gruplarına göre $p<0,001$, #: KONTROL, EGZ ve MEL gruplarına göre $p<0,001$)

TARTIŞMA

Bu çalışmada akut yoğun egzersiz yaptırılan sıçanlara egzersiz öncesi melatonin verilmesinin; (a) QTc süresindeki uzamaları azalttığı, (b) akyuvar sayısındaki artışı engellediği (c) ancak kortikosteron düzeyleri ve kalp hızında anlamlı değişiklikler yapmadığı (d) melatonin QTc ve akyuvar sayısını azaltıcı etkilerinin luzindol tarafından bloke edildiği belirlenmiştir.

Çalışmamızda egzersiz süreleri açısından anlamlı bulgular gözlemlendi. Melatonin verilen gruptaki sıçanlar ortalama 22,5 dk egzersiz yapabilmişken, melatonin verilmeyen grupta bu değer 14,2 dk'ye, luzindol verilen grupta ise 10,1 dk'ye kadar düşmüştür. Böylelikle melatonin verilen gruptaki sıçanların verilmeyen gruplara göre yaklaşık 2 katı daha fazla süre yorulmadan egzersiz yapabildikleri anlaşılmıştır. Bu durum melatoninin egzersiz süresini artırdığını ve egzersiz süresi üzerine olan etkilerinin reseptör bağımlı olduğunu düşündürmektedir. Melatoninin egzersiz performansını artırıcı etkileri olduğuna dair bildirimler bulunmaktadır. Uzun süre melatonin alan atletlerin performanslarının arttığı ve bunun melatoninin uyku kalitesini artırıcı etkisine bağlı olduğu belirtilmektedir¹⁵. Bununla birlikte yarışmalardan önce melatonin alınmasının atletik performansı artırdığı da ortaya konulmuştur¹⁶.

Melatonin uygulanan grupta akyuvar ve nötrofil sayılarındaki değişimler anlamlı bulunmuştur. Egzersiz grubunda her iki parametre kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yükselmiş ve melatonin uygulaması bu değerleri kontrol grubu ile aynı seviyeye kadar indirmiştir. Ancak melatonin uygulaması öncesi luzindol verildiğinde akyuvar ve nötrofil sayılarının egzersiz grubuna göre bile daha yüksek seviyeye ulaştığı gözlenmiştir. Egzersiz süresi değerinde olduğu gibi melatoninin akyuvar ve nötrofil sayıları üzerine olan etkilerinin yine reseptör bağımlı olduğu düşünülmüştür. Yoğun egzersizlerin kalp ritmini bozduğu, apoptozisi uyardığı, oksidatif hasarı artırdığı ve sonuç olarak kalp hasarına yol açtığı bilinmektedir¹⁷. Egzersiz sırasında kalp ve kas dokusunun kas kan akımına olan ihtiyacı oldukça fazla artmakta dolayısı ile kas akımı değişmektedir¹⁸. Yoğun egzersiz dokularda ve kalpte aerobik durumun anaerobik hale gelmesine yol açmaktadır¹⁹. Böyle bir durumda kalbin iskemik kalması reaktif oksijen türlerinin artmasına yol açar ve kalp hasarına yol açan en önemli faktörün bu durum olduğu belirtilmektedir²⁰. Melatonin çok güçlü bir antioksidan olarak bilinir. Aynı zamanda güçlü anti-enflamatuvar etkileri de vardır. Dolayısı ile bu etkilerine bağlı olarak yoğun egzersizde akyuvar ve nötrofil sayılarındaki artışın önüne geçmiş ve doku ve organ hasarına karşı koruyucu bir etki ortaya çıkarmış olabilir.

Çalışmamızda egzersiz sonrası ölçülen kortikosteron değerleri egzersiz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde

yüksek bulunmuştur. Melatonin ve luzindol gruplarında ise egzersiz ve kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık ortaya çıkmamıştır. Egzersizin bir stres faktörü olduğu ve kortikosteron salınmasına yol açtığı bilinmektedir²¹. Melatonin ise bilinen birçok etkisinin yanında stres azaltıcı özelliğe de sahiptir²². Bu nedenle çalışmamızda melatoninin kortikosteron düzeyleri üzerine etkilerini araştırmayı planladık. Ancak melatonin uygulanan grupta daha düşük kortikosteron düzeyleri belirlemiş olmamıza rağmen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Aynı zamanda luzindol uygulamasının da bir etkisinin olmadığını gözlemledik. Çalışmamızın tek seferlik akut egzersiz stresi içeriyor olması bu sonucun ortaya çıkmasına neden olmuş olabilir.

Genç veya amatör sporcularda kalbin kalıtsal, yapısal veya elektriksel özelliklerine bağlı ani kardiyak ölümler görülmektedir. Kalbe bağlı bu ölümlerin bir kısmının araştırılması ve önlenmesi amacı ile EKG verileri yaygın olarak kullanılmaktadır. EKG bulguları özellikle asemptomatik atletlerde önemli olmaktadır. Atletlerde EKG verilerinin önemli olmasını sağlayan bir diğer faktör ise kalbin uzun süreli egzersize gösterdiği uyumdur. Çünkü uzun süreli egzersizlerde kalp kasında büyüme ile birlikte vagal tonusta da artış şekillenir²³. Özellikle sol ventrikül hipertrofilerinde T dalgası inversiyonu, ST parçası depresyonu ve patolojik Q dalgaları ortaya çıkabilir²⁴. Atletlerde yaygın olarak görülen bir diğer EKG bulgusu ise QRS-ST parçasının (ST segmenti) elevasyonu ile karakterize erken repolarizasyondur²⁵. Sporcularda ortaya çıkan ve EKG ile tespiti yapılabilen diğer bulgular ise; anormal T dalgası inversiyonu ST parçası depresyonu ve sol dal bloğu sayılabilir²⁶⁻²⁸. Çalışmamızda yukarıdaki EKG bulgularından herhangi birisine rastlamadık. Bunun nedeni olarak; bu çalışmalarda elde edilen EKG bulgularının uzun süre egzersiz yapan ve KVS'si buna adapte olan sporculardan alınmış olması gösterilebilir. Çünkü bizim çalışmamız kronik bir egzersiz çalışması olarak planlanmamıştır.

Çalışmamızda EKG verilerinden kalp atım sayısı, QT ve QTc süreleri de belirlendi. Kalp atım sayılarının egzersiz yapılan her üç grupta da arttığı belirlendi. Ancak egzersiz ve melatonin gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde bir artış gözlemlenirken, luzindol uygulanan grupta kalp atım sayısı 405,9 atım/dk değerine ulaşarak tüm gruplara göre anlamlı bir yükselme göstermiştir. QT ve QTc verilerinde ise kalp atım sayılarından farklı olarak melatonin verilen grupta her iki parametre kontrol grubu seviyesinde seyretmiştir. Diğer taraftan en yüksek değerlere yine luzindol verilen grupta ulaşılmıştır. Bu durum melatoninin QT ve QTc süreleri üzerine olan etkisinin yine reseptör bağımlı olduğunu düşündürmektedir.

Egzersizde yapılan EKG kayıtlarından özellikle ST segmentine ilişkin değişiklikler önemli bulunmaktadır. Ancak QT süresindeki değişikliklerinde önemli olduğu hatta ST süresine göre daha

bilgi verici olduğu belirtilmektedir²⁹. QT süresi ventriküler repolarizasyon ve depolarizasyon süresini yansıtmaktadır. QT süresi, QRS dalgasının başlangıcından T dalgasının izoelektrik çizgiye indiği noktaya kadar olan sürenin ölçülmesi ile hesaplanır. Birçok faktör QT süresini etkileyebilir ve bunlardan en önemlisi kalp atım sayısıdır. Bu nedenle QT süresi yerine kalp atım sayılarına göre düzeltilmiş QT süresi (QTc) dikkate alınır. Bu amaçla çeşitli formüller geliştirilmiştir ve bunlardan en yaygın olanı Bazett formülüdür³⁰. Ancak Bazett formülü çok yüksek ve çok düşük kalp hızlarında sağlıklı sonuçlar vermediğinden başka formüller de geliştirilmiştir. Bu nedenle çalışmamızda Fridericia formülüne göre de QTc süreleri hesaplanmıştır. Her iki formülde elde edilen sonuçların birbirlerine benzediği görülmüştür. QT süresini etkileyen bir diğer faktör cinsiyet olup dişilerde QT süresi erkeklere göre daha yüksektir³¹. Cinsiyet farkının sonuçları etkilemesini engellemek için çalışmamızda erkek sıçanlar kullanılmıştır.

Egzersizin QT süresi üzerine olan etkileri oldukça değişikdir ve özellikle egzersiz sonrası ortaya çıkan kardiyak ölümlerin QT süresindeki değişimlerle ilişkisi konusuna odaklanmıştır^{32,33}. Egzersiz sonrası QTc sürelerinde uzamalar başka çalışmalarda rapor edilmiştir^{34,35}. QT süresinin uzaması torsade de pointes tipi tehlikeli ve ölümcül aritmilere yol açmasından dolayı oldukça önemlidir. Bu nedenle QT süresindeki uzamaların önüne geçebilecek ajanlara ihtiyaç bulunmaktadır. Çalışmamızda bu amaçla melatonin uygulaması yapılmış ve etkili olduğu görülmüştür. Melatoninin bu etkilerinin reseptör antagonisti olarak luzindol kullanıldığında ortaya çıkmadığı belirlenmiştir. Bu nedenle melatoninin QT süresi üzerine etkili olduğu ve bu etkisinin reseptör bağımlı olduğu söylenebilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda sadece EKG verilerini destekleyecek kan basıncı değerleri ile kalp kasındaki olası değişiklikleri göstermeye yönelik moleküler analizlerin yapılmamış olması çalışmanın kısıtlayıcı yönleri olarak değerlendirilebilir.

SONUÇ

Sonuç olarak melatonin uygulaması egzersiz sonrası artan stresi azaltmış, akyuvar ve nötrofil seviyelerini düşürmüştü, egzersiz süresini uzatmış, QT ve QTc sürelerindeki uzamaları önlemiştir. Bu sonuçlar melatoninin egzersizde ortaya çıkabilecek yan etkileri azaltıcı ve egzersiz kalitesini artırıcı bir ajan olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (karar no: 2017/04-14, tarih: 27.03.2017).

Hasta Onayı: Hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.U., Konsept: M.U., Dizayn: M.U., Veri Toplama veya İşleme: M.U., P.Ç., Analiz veya Yorumlama: M.U., P.Ç., Literatür Arama: M.U., P.Ç., Yazan: M.U.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nce desteklenmiştir (proje numarası: TYL-2017-1219).

Kaynaklar

- Cruzat VF, Rogero MM, Borges MC, Tirapegui J. Current aspects about oxidative stress, physical exercise and supplementation. *Rev Bras Med Do Esporte*. 2007;13:304-10.
- Huang KC, Wu WT, Yang FL, Chiu YH, Peng TC, Hsu BG, et al. Effects of freshwater clam extract supplementation on time to exhaustion, muscle damage, pro/anti-inflammatory cytokines, and liver injury in rats after exhaustive exercise. *Molecules*. 2013;18:3825-38.
- Lin X, Jiang C, Luo Z, Qu S. Protective effect of erythropoietin on renal injury induced in rats by four weeks of exhaustive exercise. *BMC Nephrol*. 2013;14:130.
- Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, Blair SN, Corrado D, Estes NA, et al. Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2007;115:2358-68.
- Cheung CC, Laksman ZW, Mellor G, Sanatani S, Krahn AD. Exercise and Inherited Arrhythmias. *Can J Cardiol*. 2016;32:452-8.
- van de Loo A, Arendts W, Hohnloser SH. Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects. *Am J Cardiol*. 1994;74:1113-8.
- Javidanpour S, Dianat M, Aliakbari FR, Sarkaki A. The effects of olive leaf extract and 28 days forced treadmill exercise on electrocardiographic parameters in rats. *J Res Med Sci*. 2018;23:108.
- Brainard, GC, Gaddy L, Ruberg FM. Ocular mechanisms that regulate the human pineal gland. In: *Advances in Pineal Research*, M. Moller, P. Pevet, eds, 1994;Vol. 8. John Libbey. p.415-32.
- Reppert SM, Weaver DR, Rivkees SA, Stopa EG. Putative melatonin receptors in a human biological clock. *Science*. 1988;242:78-81.
- Browning C, Beresford I, Fraser N, Giles H. Pharmacological characterization of human recombinant melatonin mt(1) and MT(2) receptors. *Br J Pharmacol*. 2000;129:877-86.
- Dubocovich ML. Luzindole (N-0774): a novel melatonin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther*. 1988;246:902-10.
- Veneroso C, Tuñón MJ, González-Gallego J, Collado PS. Melatonin reduces cardiac inflammatory injury induced by acute exercise. *J Pineal Res*. 2009;47:184-91.
- Ovali MA, Uzun M. The effects of melatonin administration on KCNQ and KCNH2 gene expressions and QTc interval in pinealectomised rats. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2017;63:45-50.
- Cakan P, Ozgocer T, Yildiz S. Development and validation of a corticosterone enzyme immunoassay for rat plasma. *Acta Physiologica*. 2016;217(Suppl 708):76.
- Leonardo-Mendonça RC, Martinez-Nicolas A, de Teresa Galván C, Ocaña-Wilhelmi J, Rusanova I, Guerra-Hernández E, et al. The benefits of four weeks of melatonin treatment on circadian patterns in resistance-trained athletes. *Chronobiol Int*. 2015;32:1125-34.
- Escames G, Ozturk G, Baño-Otálora B, Pozo MJ, Madrid JA, Reiter RJ, et al. Exercise and melatonin in humans: reciprocal benefits. *J Pineal Res*. 2012;52:1-11.
- Ahmadiasl N, Najafipour H, Soufi FG, Jafari A. Effect of short- and long-term strength exercise on cardiac oxidative stress and performance in rat. *J Physiol Biochem*. 2012;68:121-8.
- Atalay M, Laaksonen DE. Diabetes, oxidative stress and physical exercise. *J Sports Sci Med*. 2002;1:1-14.
- Michailidis Y, Jamurtas AZ, Nikolaidis MG, Fatouros IG, Koutedakis Y, Papassotiropoulos I, et al. Sampling time is crucial for measurement of aerobic exercise-induced oxidative stress. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39:1107-13.
- Powers SK, Jackson MJ. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev*. 2008;88:1243-76.
- Gong S, Miao YL, Jiao GZ, Sun MJ, Li H, Lin J, et al. Dynamics and correlation of serum cortisol and corticosterone under different physiological or stressful conditions in mice. *PLoS One*. 2015;10:e0117503.
- Hill MN, Brotto LA, Lee TT, Gorzalka BB. Corticosterone attenuates the antidepressant-like effects elicited by melatonin in the forced swim test in both male and female rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;27:905-11.
- Sharma S, Drezner JA, Baggish A, Papadakis M, Wilson MG, Prutkin JM, et al. International Recommendations for Electrocardiographic Interpretation in Athletes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1057-75.
- Lakdawala NK, Thune JJ, Maron BJ, Cirino AL, Havndrup O, Bundgaard H, et al. Electrocardiographic features of sarcomere mutation carriers with and without clinically overt hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2011;108:1606-13.
- Tikkanen JT, Junttila MJ, Anttonen O, Aro AL, Luttinen S, Kerola T, et al. Early repolarization: electrocardiographic phenotypes associated with favorable long-term outcome. *Circulation*. 2011;123:2666-73.
- Haghjoo M, Mohammadzadeh S, Taherpour M, Faghfuri B, Fazelifar AF, Alizadeh A, et al. ST-segment depression as a risk factor in hypertrophic cardiomyopathy. *Europace*. 2009;11:643-9.
- Le VW, Wheeler MT, Mandic S, Dewey F, Fonda H, Perez M, et al. Addition of the electrocardiogram to the preparticipation examination of college athletes. *Clin J Sport Med*. 2010;20:98-105.
- Rowin EJ, Maron BJ, Appelbaum E, Link MS, Gibson CM, Lesser JR, et al. Significance of false negative electrocardiograms in preparticipation screening of athletes for hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2012;110:1027-32.
- Yu PN, Bruce RA, Lovejoy FW, Pearson R. Observations on the Change of Ventricular Systole (Qt Interval) During Exercise. *J Clin Invest*. 1950;29:279-89.
- Indik JH, Pearson EC, Fried K, Woosley RL. Bazett and Fridericia QT correction formulas interfere with measurement of drug-induced changes in QT interval. *Heart Rhythm*. 2006;3:1003-7.
- Omiya K, Sekizuka H, Kida K, Suzuki K, Akashi YJ, Ohba H, et al. Influence of gender and types of sports training on QT variables in young elite athletes. *Eur J Sport Sci*. 2014;14(Suppl 1):S32-8.
- Cappato R, Alboni P, Pedroni P, Gilli G, Antonioli GE. Sympathetic and vagal influences on rate-dependent changes of QT interval in healthy subjects. *Am J Cardiol*. 1991;68:1188-93.
- Chinushi M, Sato A, Iijima K, Suzuki K, Hiroshi F, Izumi D, et al. Exercise-related QT interval shortening with a peaked T wave in a healthy boy with a family history of sudden cardiac death. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35:e239-42.

34. Berger WR, Gow RM, Kamberi S, Cheung M, Smith KR, Davis AM. The QT and corrected QT interval in recovery after exercise in children. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4:448-55.
35. Ogedengbe JO, Adelaiye AB, Kolawole OV. Effects of exercise on PR intervals, QRS durations and QTC intervals in male and female students of University of Abuja. *J Pak Med Assoc.* 2012;62:273-5.