

Deneysel Araştırma



www.firattipdergisi.com

Siklosporin A'ya Bağlı Kalp Hasarında Melatoninin Histopatolojik Etkileri Üzerine Deneysel Bir Çalışma

Meltem KURUŞ^{a1}, Mukaddes EŞREFOĞLU¹, Engin ŞAHNA², Sedat SEVİL³, Ali OTLU¹

¹ İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, MALATYA

² Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

³ İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, MALATYA

ÖZET

Amaç: Siklosporin A (CyA) yaygın kullanılan bir immunbaskılayıcıdır ve dokularda hasar oluşturduğu bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bu hasarda serbest oksijen radikallerinin rolü olduğu üzerinde durulmaktadır. Pineal bezden üretilen en önemli indolamin olan melatonin, serbest radikal süpürücüsü ve antioksidandır. Çalışmamızda CyA'ya bağlı kardiyak hasar üzerine melatoninin olası yararlı etkilerini histopatolojik olarak incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada her biri 8'er sıçandan oluşan 4 grup oluşturuldu. 1. grubumuz kontrol grubuydu. 2.grup 4mg/kg/gün intraperitoneal (i.p) melatonin verdiğimiz grup. 3. grup 10 mg/kg/gün subkutan (s.c) CyA uygulanan grup ve 4.grup 4mg/kg/gün/(i.p) melatonin ve 10 mg/kg/gün/(s.c) CyA uygulanan grup. Çalışmamız her grup için 28 gün sürdü. Bu sürenin sonunda denekler terminal anestezile öldürüldü. Çıkarılan kalp dokusu parafin bloklara gömülerek kesit alındı. Bu kesitler genel histolojik yapıyı gözlemek amacıyla Hematoksilin and Eosin (H-E) boyasıyla boyandı.

Bulgular: Hem kontrol, hem de melatonin uyguladığımız grublarda kardiyak kesitler histolojik olarak normal görünümdeydi. CyA uygulanan sıçanlarda kalp kası tabakası ve yaptıkları ağ düzensiz izleniyordu. Hücrelerin nukleus yerleşimi merkezi değildi. Bazı alanlarda hücre bütünlüğünün bozulmaya başladığı, sarkoplazmada parçalanmaların ve vakuolizasyonların geliştiği fark ediliyordu. Bazı alanlarda bol miktarda hücre infiltrasyonu söz konusuydu. Yer yer bağ dokusu artmıştı ve özellikle kardiyak fibrillerin etrafında ve damar çevrelerinde fibrosis izleniyordu. Bir diğer histopatolojik bulgu ise küçük çaplı hemorajik alanların varlığıydı. CyA ile birlikte melatonin uygulanan grubda bu histopatolojik bulgularımızın oldukça azaldığı tespit edildi.

Sonuç: Bu çalışmanın sonucunda CyA'ya bağlı hasarın geri dönüşümlü olduğu ve melatonin uygulamasıyla bu hasarın önemli ölçüde azaltılabileceği sonucuna varıldı. ©2008, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Anahtar kelimeler: Kalp, CyA, Melatonin, histopatoloji

ABSTRACT

An Experimental Study On Histopathological Effects Of Melatonin On Cyclosporin Induced Heart Damage

Objectives: In recent studies, the damage of tissues caused by a Cyclosporine A (CyA) and the role of free oxygen radicals in this damage have been discussed widely. Melatonin, the most important indoleamine released from the pineal gland, is a free radical scavenger and antioxidant. In our study, histopathological investigation of the possible beneficial effects of melatonin on the cardiac damage caused by CyA was aimed.

Materials and Methods: This study included 4 groups: Group 1: the control, Group 2: 4 mg/kg/day of melatonin intraperitoneal (i.p.), Group 3: 2 mg/kg/day of CyA subcutaneously (s.c.), and Group 4: 4 mg/kg/day of Melatonin i.p. plus 2 mg/kg/day of CyA s.c. administered group. Our study lasted for 28 days for each group. At the end of this period the rats were decapitated under terminal anesthesia. Their hearts were removed and embedded in paraffin blocks for sectioning. At the end of the treatments cardiac tissue was treated for morphological (Hematoxylin and Eosin) analyses.

Results: The sections of the control and melatonin groups were normal histologically. The myocardium and the network among the myocardial tissue were uneven in the CyA administered group. In CyA administered group the localizations of the nuclei of the myocardial cells were not central. In some areas, the unity of the cells came to be damaged, and disintegration and vacuolization of the cytoplasm could be observed. Abundant cell infiltration was recognized in some areas. There was connective tissue increase from place to place and fibrosis could be observed especially around the cardiac fibrils and vessel walls. Another histopathological finding was the existence of small haemorrhagic fields. In the CyA plus Melatonin group, it was determined that all these histopathological findings were significantly diminished.

Conclusion: As a result of this study, it has been concluded that the damage due to CyA is reversible and can be lowered by the administration of Melatonin. ©2008, Fırat University, Medical Faculty

Key words: Myocardium, CyA, Melatonin, histopathology.

İmmunbaskılayıcı bir ilaç olan siklosporin A (CyA) organ nakli ve otoimmün hastalıkların tedavisinde uzun süre kullanılan bir ilaçtır (1-3). Ancak ilacın karaciğer, böbrek ve kalpteki yan etkileri kullanımını kısıtlamaktadır (2). CyA'nın

toksik etkilerini açıklamak üzere deneysel ve klinik çalışmalarla desteklenen birkaç mekanizma öne sürülmektedir (4,5). Bu immunbaskılayıcının dokularda oluşturduğu hasarın mekanizması tam anlamıyla anlaşılammakla birlikte, elde

^a Yazışma Adresi: Dr. Meltem Kuruş, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, MALATYA
Tel: +90 422 3410660 Fax: +90 422 3410036 e-mail: histomelita@yahoo.com

edilen veriler serbest oksijen radikallerinin ve oksidatif stresin CyA bağlı patogeneze rolü olduğunu düşündürmüştür (3, 6-9). Nishiyama ve arkadaşları CyA kullanımının hipertansif, Bianchi ve arkadaşları da kardiyotoksik etkisini yaptıkları çalışmalarla göstermişlerdir (6).

Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine) esansiyel bir aminoasit olan triptofandan elde edilen ve pineal bez, over, retina ve gastrointestinal sistem organlarından üretilen en önemli indolamindir. Birçok yararlı etkiye sahip olan melatonin, direkt olarak serbest radikal süpürücüsüdür ve bu etkisiyle bilinen tüm antioksidanlardan daha güçlüdür (10). İndirekt etkiyle de melatonin reseptörleri sayesinde antioksidan enzim seviyelerini artırarak ya da pro-oksidatif enzimleri inhibe ederek doku koruyucu özellik gösterir (11,12). Aynı zamanda oksidatif stres altındaki antioksidan enzim aktivitesini de değiştirdiği birçok araştırma gösterilmiştir (10,13).

Oksijen radikallerinin miyokarddaki toksik etkileri saptanmış ve bu durumda primer savunma mekanizmasının endojen antioksidanlar olduğu da gösterilmiştir (11,12). Ayrıca kalp kası hücrelerinde melatonin reseptörleri saptanmış ancak biyolojik önemi henüz tam olarak açıklanamamıştır (14). Bugüne kadar CyA kardiyotoksitesinde antioksidanların korucu etkisini araştırma fazla çalışma yoktur. Melatoninin CyA'ya bağlı kardiyotoksitesindeki etkisi sadece Rezzani ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yayınlanan bir makale ile araştırıcılara sunulmuştur (10).

Çalışmamızdaki amacımız; sıçanlarda deneysel olarak CyA'ya bağlı kardiyotoksite oluşturulduktan sonra, verilecek intraperitoneal melatoninin CyA'nın olumsuz etkilerini azaltıp azaltmadığını saptamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 32 tane 230-300 gr ağırlığında Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanlar kullanıldı. Denekler 28 gün boyunca havalandırması olan, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık gün ışığı ritmindeki odalarda özel kafesler içinde, düşük sodyum içeren pellet yem (%0.05 Na, AYTEKİNLER YEM SANAYİ, KONYA) ile beslendiler. Denekler çalışmanın başladığı gün rastlantısal olarak 4 gruba ayrıldı, her grup 8 sıçandan oluşuyordu.

Tablo 1. Gruplara ait histolojik değerlendirmeler

	Nuk. yerl	Sitop vakuol	Hc. infiltr	St. fibrozis	Koagül. nek
Kontrol	0	0	0	0	0
Melatonin	0	0	0	0	0
CyA	65 ¹	70 ²	2(1),3(2),3(3) 8 ³	5(1), 2(2) 7 ⁴	3(1) 3 ⁵
CyA+Mel	3*	4**	2(1)***	0	0

Sayılan 100 hücrenin; ¹ 65 inde, ^{*} 3 ünde nükleus periferik. Sayılan 100 hücrenin ² 70 inde, ^{**} 4 ünde sitoplazmik vakuolizasyon. Deneklerin; ³ 2 sinde hafif, 3 ünde orta, 3 ünde şiddetli, ^{***} 2 sinde hafif şiddetli hücre infiltrasyonu. Deneklerin; ⁴ 5 inde hafif, 2 sinde orta yaygınlıkta stromal fibrozis. Deneklerin; ⁵ 3 ünde hafif koagülasyon nekrozu

BULGULAR

Histolojik Bulgular

Kontrol grubunda inceleme yapıldığında; yoğun kas fibrilleri ve az miktardaki bağ dokusuyla normal kalp dokusu izlendi. Kas fibrilleri bol sarkoplazmalı hücresel ünitelerden oluşuyordu. Hücreler bir veya iki uçlarından yan dallar vermişlerdi. Her hücrede tek olan oval şekilli nükleusların yerleşimi merkeziydi. Bağ dokusu oldukça ince ve şeffaf izleniyordu. Grup 2; Melatonin verilen grupta bütün alanlar

Gruplarımız şöyleydi;

Grup 1; Kontrol grubu

Grup 2; İntraperitoneal (i.p.) 4mg/kg/gün melatonin uygulanan grup.

Grup 3; subkutan (s.c.) 10 mg/kg/gün siklosporin A (sandimmun 50 mg/ml ampul Novartis Pharma AG, Basel, İsviçre) uygulanan grup.

Grup 4; 4mg/kg/gün i.p. melatonin ve s.c. 10 mg/kg/gün CyA uygulanan grup.

28. günün sonunda denekler terminal anesteziyle öldürüldü. Kalpleri çıkarıldı ve Bouin fiksatifinde bekletildikten sonra parafin bloğa gömüldü. Bloklardan 4-5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Bu kesitler genel histolojik yapıyı gözlemek amacıyla Hematoksilin ve Eosin (H-E) boyasıyla boyandı ve Olympus BH2 ışık mikroskopuyla incelendi.

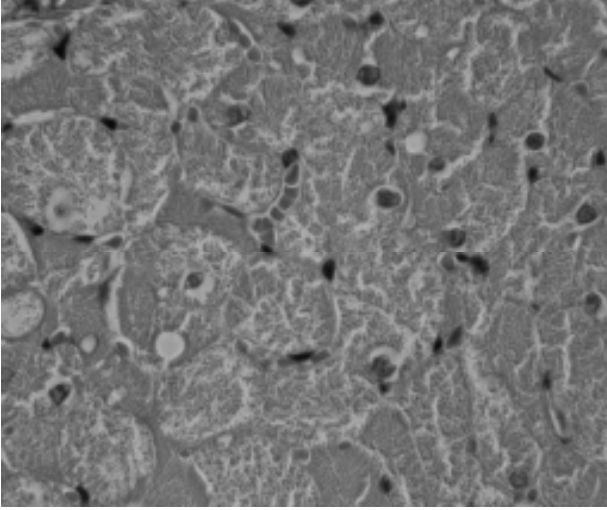
Preparatlar iki histolog tarafından körlemesine incelendi ve histopatolojik değişiklikler aşağıdaki gibi derecelendirildi:

Her gruptan 100 adet kalp hücresi sayılarak nükleus yerleşimleri ve sarkoplazmik vakuolizasyonları değerlendirildi. Buna göre periferik nükleus 1-10 hücrede görüldüğünde hafif, 11-20 hücrede orta, 21 ve üzeri hücrede görüldüğünde ise şiddetli derecede kalp hasarı düşünüldü. Sarkoplazmik vakuolizasyon açısından da aynı hücre sayıları göz önüne alınıp derecelendirildi. Her denekte 10 alan sayılarak da hücre infiltrasyonu, stromal fibrozis ve koagülasyon nekrozu değerlendirildi. Hücre infiltrasyonuna 0=hiç yok, 1 alanda rastlanması=hafif, 2 alan=orta, 3 alanda rastlanması ise=şiddetli infiltrasyon olarak derecelendirildi. Stromal fibrozis ve koagülasyon nekrozu açısından da 0=hiç yok, 1 alanda =hafif, 2 alanda=orta ve 3 alanda saptanması=yaygın stromal fibrozis veya koagülasyon nekrozu olduğunu düşündürdü (Tablo 1).

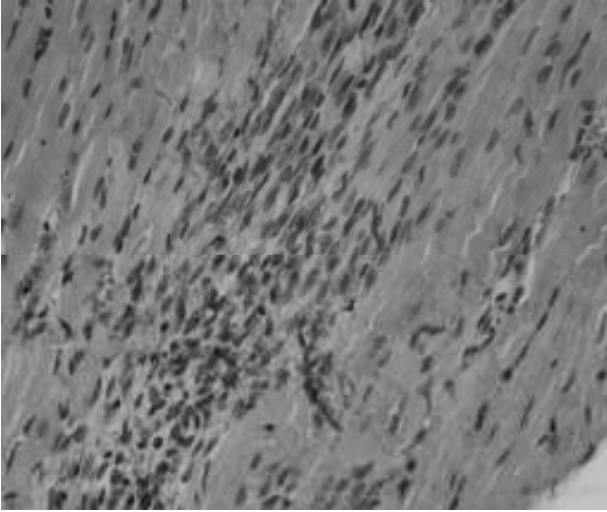
Tüm istatistiksel analizler SPSS 12.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı ve tüm analizlerde p<0. 05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

normal kalp histolojisiyle uyumluydu. Grup 3; CyA ile tedavi edilen grupta histopatolojik değişiklikler söz konusuydu. Kalp kası tabakası ve yaptıkları ağ düzensiz izleniyordu. Buradaki kas fibrilleri kontrol grubuna benzer şekilde sarkoplazmadan zengin görünüyordu ancak, nükleus yerleşimi merkezi değildi. Bazı alanlarda hücre bütünlüğünün bozulmaya başladığı, sarkoplazmada parçalanmaların ve vakuolizasyonların geliştiği

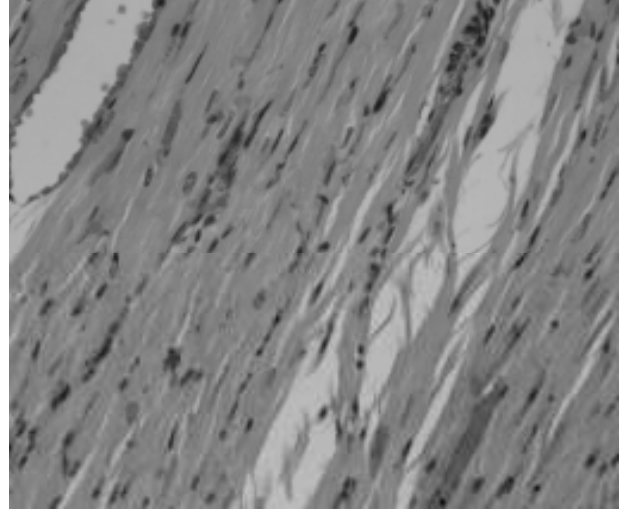
dikkatimizden kaçmadı (Şekil 1). İncelediğimiz materyalde bol miktarda hücre infiltrasyonu söz konusuydu. Yer yer kalbe ait bağ dokusu artmıştı ve özellikle kardiyak fibrillerin etrafında ve damar çevrelerinde fibrozis izleniyordu (Şekil 1,2). Bu grupta gözlemediğimiz bir diğer bulgu ise küçük çaplı hemorajik alanların varlığıydı (Şekil 3).



Şekil 1. CyA alan grupta kalp dokusu kesitleri. Nükleuslar periferik yerleşmiş. Hücre içinde organel kaybı. İntrasitoplazmik vakuolizasyon (H&E X100)

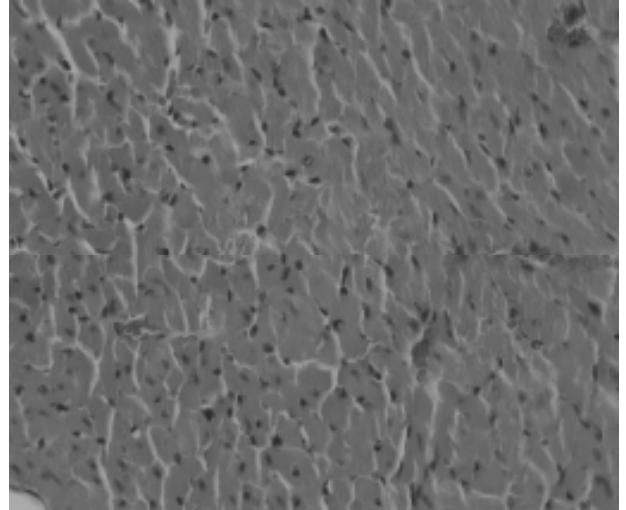


Şekil 2. CyA alan grupta kalp dokusu kesitleri. Hücre infiltrasyonu. Fibroze gidiş. (H&E X40)

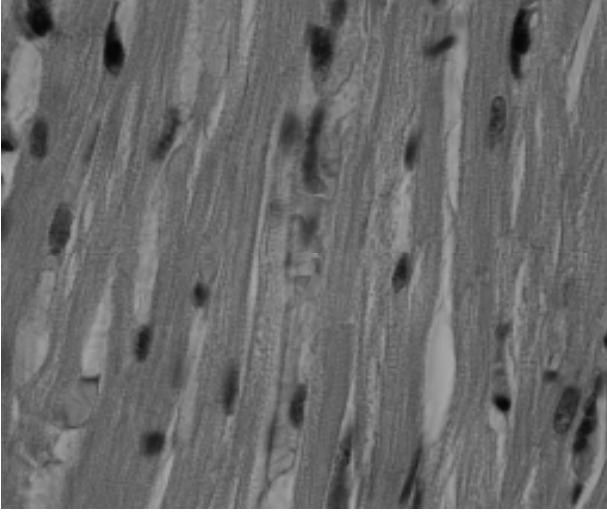


Şekil 3. CyA alan grupta kalp dokusu kesitleri. Myofibrillerde düzensizlik. Küçük hemorajik alanlar. (H&E X40)

Grup 4; CyA ile birlikte melatonin verilen grupta ise genelde kontrol grubuna benzer yapı görülürken, çok az alanda hücre infiltrasyonu ve stromal fibrozisin devam ettiği gözlemlendi (Şekil 4, 5).



Şekil 4. CyA +melatonin alan grupta kalp dokusu kesitleri. Nükleus yerleşimleri genelde merkezi(H&E X40)



Şekil 5. CyA+melatonin alan grupta kalp dokusu kesitleri. Normal kalp dokusuyla uyumlu. (H&E X100)

Kontrol, melatonin ve CyA+Melatonin alan grupları karşılaştırdığımızda; nükleus yerleşimi, sarkoplazmik vakuolizasyon, hücrel infiltrasyon, stromal fibrozis açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Bunun yanısıra hem kontrol ve CyA, hemde melatonin ve CyA gruplarını karşılaştırdığımızda aynı parametrelerde anlamlı farklar bulduk. Yine CyA ve CyA+Mel grubunu istatistiksel olarak karşılaştırdığımızda nükleus yerleşimi, sarkoplazmik vakuolizasyon, hücrel infiltrasyon ve stromal fibrozis açısından $p < 0.05$ idi. Koagülasyon nekrozunu istatistiksel olarak değerlendirdiğimizde ise tüm gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu.

TARTIŞMA

İmmünbaskılayıcı ilaç olan CyA'nın özellikle karaciğer, kalp ve böbreklerdeki yan etkileri kullanımını kısıtlamaktadır (20). CyA toksitesinin kalpte yaptığı değişikliklerin diğer kardiyotoksik ilaçlar tarafından da oluşturulduğu gösterilmiştir. Rezzani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda CyA'nın hem atrium, hemde ventriküllere ait kalp kaslarında şekil, boyut ve organizasyon bozukluğu yaptığı saptanmıştır. Bu araştırmacılar CyA veriliminden 3-9 hafta sonra myokardial fibrozisin oluştuğunu, fibrillerin genellikle sarkomerlerinin çok etkilendiğini ve bu değişik derecelerdeki hasarın ancak ultrastruktural olarak incelenebileceğini göstermişlerdir (15). Kardiyak biopsilerde ise CyA'nın çeşitli lokalizasyonlarda sarkoplazmik vakuolizasyona, stromal patolojiye, ödeme ve mikrovaskülopatiyeye neden olduğu izlenmiştir (16). Bir başka çalışmada kalp nakli yapılmış ve hergün CyA 5mg/kg/sc alan hastalarda nakilden 1 hafta sonra yapısal değişikliklerin oluşmaya başladığı, ancak bu değişimin ışık mikroskoba yansımalarının zaman aldığı rapor edilmiştir (17). Bir diğer çalışmada 3-6 yıl önce kalp nakli yapılmış hastalardan alınan endomyokardial biyopsilerde; akut doku reddi işaretlerinden bağımsız olarak ışık mikroskopik incelemede, kardiyak hücreler normal sınırlarda görülmesine rağmen, elektron mikroskopik incelemede nakil süresine bağlı olarak myositlerde artış görülmüştür. Ancak bu değişikliklerin genelde geri dönüşümlü olduğu da kanıtlanmıştır (18).

Strese karşı organizmanın ilk verdiği yanıt hücre şişmesidir (19,20). Burada anormal sıvı birikimi sonucunda ışık mikroskopik düzeyde hücrel vakuolizasyonlar ortaya

çıkıyor (20), ve bu basit vakuoller tanı koydurucudur (19). Bizde çalışmamızda CyA verdiğimiz grubdaki histolojik değişimlerin, hücrenin strese verdiği cevap olduğunu, hücre şişmesine bağlı nükleusun yer değiştirip perifere itildiğini, sarkoplazmanın parçalanmaya başladığını, yine geri dönüşümlü hücre hasarı nedeniyle vakuollerin oluştuğunu düşündük. CyA grubunun yapısal değişikliklerini kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda da saydığımız parametreler açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu bulduk.

Dokularda hücre infiltrasyonunun serbest radikalleri ürettiği, bunun sonucunda da gelişen olayların lipid peroksidasyonu ve beraberinde hücreyi nekroza götüren olaylara yol açtığı araştırmacılar tarafından gösterilmiştir (21). Bianchi ve arkadaşları deneysel CyA tedavisinin, matrix metalloproteinaz enzim aktivitesinin artmasına ve miyokard ara maddesinde organizasyon bozukluğuna neden olduğunu saptamışlardır (6).

İnflamasyon, hasara uğramış hücre veya dokuların kendilerini korumak için verdikleri cevaptır ve sonuçta ödem, hücre infiltrasyonu, fibrozis ve doku nekrozuyla seyreder. Matrix metalloproteinaz aktivitesinin artması fibroblast göçünün, fibronektin ve kollagen sentezinin artmasına neden olmaktadır (19). Nekroz ise hücre ölümünün yaygın tipidir. Genelde iskemi ya da kimyasal hasar gibi stresler sonucu ortaya çıkar. Kalpte koagülasyon nekrozu eozinofilik, nükleussuz myokardial lifler ve lökosit infiltrasyonu ile gider ve bunlar nekrozisin kalp kasındaki erken bulgularıdır (19).

Çalışmamızda CyA verdiğimiz grubunun morfolojik değişikliklerini kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda, hücre infiltrasyonu ve stromal fibrozis açısından istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark olduğunu bulduk ($p < 0.05$). Tüm bulgular inflamasyonla birlikte, nadir alanlarda koagülasyon nekrozunu akla getirirken, hemorajik ve nükleussuz alanların çok olmaması, bu doz ve süredeki CyA'nın henüz geri dönüşümlü hasar yaptığını düşündürdü.

Grieve (22) ve Rezzani benzer zamanlarda yaptıkları çalışmalarla CyA'ya bağlı zararlı etkilerin oluşmasında en olası yolun oksidatif stres olduğunu göstermişlerdir. Serbest oksijen ürünleriyle, endojen antioksidan sistem arasındaki dengesizlik sonucu oluşan oksidatif stresin doku hasarına neden olduğu birçok çalışmada da belirtilmektedir (6). Bu şartlar altında endojen antioksidanların serbest oksijen ürünlerine karşı koyamadıkları saptanmıştır (8,22). Bu durumda CyA'nın kardiyak hücrelere etkisi içinde geçerli görülmektedir. Sonuçta CyA'ya bağlı kardiyotoksikite mekanizması hakkında yeterli veri olmasada 2 ihtimal üzerinde durulur. Bunlardan biri bu metabolizma sırasında serbest oksijen ürünlerini arttırması, diğeri de antioksidan sistemin hasarlanmasıdır (6).

Melatonin hem yağda, hemde suda çözünür özellikle olduğu için, nükleus dahil hücrenin her organeline ulaşabilir (23,24). Bu özelliklerinden dolayı melatoninin konjestif kalp yetmezliğinde etkili olduğu da kabul edilmektedir (25).

Melatoninin oksidatif stresin olduğu birçok durumda serbest oksijen ürünlerini zararsız hale getirdiği, ya da daha az toksik maddelere dönüştürdüğü ve morfolojik değişikliklere karşı da koruyucu etki gösterebileceği rapor edilmiştir (26,27). Bu nedenle melatoninin, CyA'ya bağlı gelişen yan etkilere de pozitif etkisi olduğu düşünülmüştür (10). Son yıllardaki çalışmalarla pinealektomi yapılmış sıçanlarda, özellikle miyokard ve böbrekte ciddi yapısal değişikliklere rastlanmış ve bunlara ek olarak serbest oksijen ürünlerinde arttığı

gözlemlenmiştir. Yine bu çalışmalarda deneklere melatonin verilmesi bu değişiklikleri engellemiştir (28-30). Melatoninin kardiyovasküler sistemde hiçbir yan etkisi olmayan, son derece güvenli, koruyucu bir hormon olduğu düşünülmektedir (31-33). Siwik ve arkadaşları yaptığı çalışmalarda antioksidan sistemin inhibe olmasının CyA'ya bağlı yapısal hasarın nedeni olduğunu göstermişlerdir. Böylece tüm bu çalışmalarla CyA gibi ilaçlara bağlı toksisitelere karşı antioksidanların koruyucu etkisinin olduğu düşüncesi desteklenmiştir (6). Rezzani ve arkadaşları da melatoninin CyA'nın yan etkilerine karşı oldukça güçlü bir kalp koruyucu olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmaya göre 21 gün boyunca CyA alan sıçanlarda kardiyolojik hücre yapısında değişiklikler ve antioksidan enzim aktivitesinde ciddi azalma saptanmıştır. Bu bilgiler de oksidatif stres ile CyA bağlı toksisite arasındaki bağlantıyı bir kez daha kanıtlamaktadır. Bütün bunlar CyA'nın hem serbest oksijen ürünlerini arttırdığını, hemde protein hasarı yaptığını göstermiştir. Bu çalışmayla melatoninin bu ürünleri yakalayıcı

etkisi sayesinde kardiyak fibrozisi azaltılabileceği yada tamamen ortadan kaldırabileceği ispatlanmıştır (10).

Çalışmamızda CyA ile birlikte melatonin verdiğimiz grubda nadir alanlarda hafif fibrozisin olduğunu izledik. Yine buralarda minimal düzeyde hücre infiltrasyonunun söz konusu olduğunu fark ettik. Sadece CyA verdiğimiz grubumuzda gördüğümüz küçük çaplı hemorajilere ise hiç rastlamadık. CyA ile birlikte melatonin verdiğimiz grubu morfolojik parametreler açısından istatistiksel olarak kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda koagülasyon nekrozu dışındaki bulgularda aralarında anlamlı fark bulduk.

Sonuç olarak; bu doz ve sürede kullanılan CyA'nın yaptığı kardiyolojik hasarın henüz geri dönüşümlü olduğunu ve verilen melatoninin etkisiyle hasarın azaltılabileceğini düşündük. Eğer CyA ve melatoninin birlikte kullanımıyla ilgili daha ileri çalışmalar yapılabilirse, ömür boyu çeşitli nedenlerde dolayı CyA kullanmak zorunda kalan hastalarda, CyA'nın kalp üzerine olan zararlı etkilerinin azaltılabileceği fikrindeyiz.

KAYNAKLAR

- Grub S, Persohn E, Trommer WE and Wolf A. Mechanisms of cyclosporine-A induced apoptosis in rat hepatocyte primary cultures. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000; 163: 209-220
- Kwak CS, Mun KC. The beneficial effect of melatonin for cyclosporine hepatotoxicity in rats. *Transplant Proc* 2000;32: 2009-2010
- Rezzani R, Rodella L, Bianchi R. Melatonin antagonizes the cyclosporine A immunosuppressive effects in rat thymuses. *Int Immunopharmacol* 2001; 8: 1615-1619
- Olyaei AJ, Mattos AM, Bennett WM. Immunosuppressant-induced nephropathy: pathophysiology, incidence and management. *Drug Saf* 1999; 21: 471-488
- Thomas S, Andoh TF, Pichler RH et al. Accelerated apoptosis characterizes cyclosporine-associated interstitial fibrosis. *Kidney Int* 1998;53: 897-908.
- Rezzani R, Giugno L, Buffoli B, Bonomini F, Bianchi R. The protective effect caffeic acid phenethyl ester against CyA induced cardiotoxicity in rats. *Toxic* 2005; 212: 155-164
- Stacchiotti A, Lavazza A, Rezzani R, Bianchi R. CyA induced kidney alterations are limited by melatonin in rats; an electron microscopy study. *Ultrastruc Pathol* 2002;26: 81-87
- Rezzani R. Cyclosporine A and adverse effects on organs: histochemical studies. *Prog Histochem Cytochem* 2004;39: 85-128.
- Rezzani R, Buffoli B, Rodella L, Stacchiotti A, Bianchi R. Protective role of melatonin in cyclosporine A-induced oxidative stress in rat liver. *Int Immunopharmacol* 2005; 5: 1397-1405.
- Rezzani R, Rodella LF, Bonomini F, et al. Beneficial effects of melatonin in protecting against cyclosporine A-induced cardiotoxicity are receptor mediated. *J Pineal Res* 2006; 41: 288-295.
- Reiter RJ, Tan DX. Melatonin: A novel protective agent against oxidative injury of the ischemic-reperfused heart. *Cardiovascular Research* 2003; 58: 10-19.
- Reiter RJ, Tan DX, Kim SJ, Wenbo QI. Melatonin as a pharmacological agent against oxidative damage to lipids and DNA. *Proc West Pharmacol Soc* 1998; 41: 229-236.
- Altun A, Vardar A, Altun BU. Melatonin ve kardiyovasküler sistem. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2001; 1: 283-288
- Chen LD, Kumar P, Reiter RJ, et al. Melatonin reduces 3H-nitrendipine binding in the heart. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994; 207: 34-37.
- Rezzani R. Exploring cyclosporine A-side effects and the protective role-played by antioxidants: the morphological and immunohistochemical studies. *Histol Histopathol* 2006;21: 301-16.
- Zakliczynski M, Nozynski J, Swierad M, Konecka-Mrowka D, Zembala M. Pathologic assessment of cardiomyocytes in heart transplant recipients treated with rapamycin or cyclosporine. *Transplant Proceedings* 2003; 35: 2329-2331
- Jurado F, Bellon JM, Pareja JA et al. Effects of ischaemia-reperfusion and CyA on cardiac muscle ultrastructure. *Histol Histopathol* 1998; 13: 761-774
- Seichertova A, Urbanova D. Electron microscopic and light microscopic investigation of endomyocardial biopsi the transplanted heart. *Funct. Dev Morphol* 1993;3: 11-17
- Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins Pathologic Basis of Disease. Saunders Company. 1999; 1-88
- Wyllie A, Duvall E. Cell injury and death. In: Mc-Gee JOD, Isocson PG, Wright NA. Oxford textbook of pathology. Oxford University Pres, New York, 1992; 147-148
- Şahna E, Deniz E, Aksulu EH. Miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarı ve melatonin. *Anadolu Kardiyol Derg* 2006; 6: 163-168
- Grive DJ, Shah AM. Oxidative stress in heart failure. More than just damage. *Eur Heart J* 2003;24: 2161-2163.
- Arendt J. Melatonin. *Clin Endocrinol* 1988; 29: 205-209
- Kuş İ, Sarsılmaz M. Pineal bezin morfolojik yapısı ve fonksiyonları. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 2002; 22: 221-226
- Natelson BH, Ottenweller JE, Tapp WN, Heung S, Beldowicz D. The pineal affects life span in hamsters with heart disease. *Physiol Behav* 1997; 62: 1059-1064
- Reiter R, Tang L, Garcia JJ, Munoz-Hoyos A. Pharmacological actions of melatonin in oxygen radical pathophysiology. *Life Sci* 1997; 60: 2255-2571.
- Pieri C, Marra M, Moroni F, Recchioni R, Marcheselli F. Melatonin: a peroxy radical scavenger more effective than vitamin E. *Life Sci* 1994; 55: 271-276.

28. Parlakpınar H, Sahna E, Ozer MK, et al. Physiological and pharmacological concentrations of melatonin protect against cisplatin-induced acute renal injury. *J Pineal Res* 2002; 33: 161-166.
29. Sahna E, Parlakpınar H, Ozturk F, et al. Melatonin protects against myocardial doxorubicin toxicity in rats: Role of physiological concentrations. *J Pineal Res* 2003; 35: 257-261.
30. Sahna E, Parlakpınar H, Türköz Y, Acet A. Effects of melatonin on myocardial ischemia-reperfusion-induced infarct size and oxidative stress. *Physiol Res* 2005; 54: 491-495.
31. Jan JE, Hamilton D, Seward N, et al. Clinical trials of control released melatonin in children with sleep-wake cycle disorders. *J Pineal Res* 2000; 29: 34-39.
32. Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, El-Sawi MR. Melatonin reduced oxidant damage and promotes mitochondrial respiration. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 959: 238-250
33. Reiter RJ. Cytoprotective properties of melatonin: Presumed association with oxidative damage and aging. *Nutrition* 1998; 14: 691-696.

Kabul Tarihi:22.11.2007