

Kafa Travmasında Melatoninin Tedavi Edici Etkisi

Özgür İSMAİLOĞLU¹, S. Baki ALBAYRAK¹, Çetin KAYAOĞLU²

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı, Isparta

² Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Erzurum

✓ Melatonin hormonu (N-asetil-5-metoksitriptamin) pineal bezde bulunan pinealositler tarafından L-triptofandan sentezlenir. Melatonin, serbest radikal temizleyicisi olma özelliği nedeniyle kafa travmaları sonrasında özellikle ikincil hasarın önlenmesinde denenmiştir. Mevcut derlemede, son literatür bilgileri ışığında melatoninin kafa travmalarındaki tedavi edici rolü tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Kafa travması, melatonin

J Nervous Sys Surgery 2009; 2(2):119-123

The Therapeutic Effects of Melatonin in Head Trauma

✓ Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine) is a hormone synthesized by pineocytes in the pineal gland. Melatonin was administered as a neuroprotective agent particularly to prevent secondary brain damage after traumatic brain injuries in previous studies. In the present review, we discuss the therapeutic role of melatonin in head traumas in the light of current literature.

Key words: Head trauma, melatonin

J Nervous Sys Surgery 2009; 2(2):119-123

Kafa travmaları, ülkemizde kötü huylu tümörler ve kardiyovasküler hastalıklardan sonra en sık ölüm nedeni olarak 3. sırada yer almaktadır. Kafa travmalarının da en sık nedenini trafik kazaları oluşturmaktadır. Kafa travması sonrası gelişen kalıcı sakatlıkların ortaya çıkardığı iş gücü kaybı, ülkelerin ekonomisinde önemli yüke neden olmaktadır. Bu da kafa travması sonrası oluşabilecek beyin hasarını engellemek veya minimum seviyede tutmak için yapılan çalışmaların değerini artırmaktadır.

Kafa Travmasının Fizyopatolojisi

Kafa travması sonrası birbirini izleyen iki süreç görülmektedir: Primer ve sekonder hasarlar;

genel anlamda, primer hasar travma anında beyinde oluşan yaralanmalar olarak tanımlanırken, sekonder hasar travmayı takip eden saatler hatta günler içerisinde genelde beyin ödemi nedeniyle azalmış beyin kan akımına bağlı olarak hücresel iyon pompalarının işlev gösterememesi nedeniyle tetiklenen kaskatın sonucu ortaya çıkan hasarlardır. Primer hasarı önlemek mümkün değildir. Oluşan bu primer yaralanmalar bir dizi sekonder süreçleri tetikleyerek beyin ve beyin sapında hipoksi, anoksi, iskemik infarkt gibi sekonder beyin lezyonlarına da neden olmaktadır. Sekonder beyin hasarı; laktik asidoz, hücre içi ve dışı kalsiyum seviyelerindeki değişiklikler, araşidonik asit metabolitleri, serbest oksijen radikalleri, nöropeptitler ve mono-

minler gibi endojen maddelerin aktivasyonu ile görülür^(5,7). Primer hasar sonrası başlayan bu fizyopatolojik süreç artarak kısır bir döngüde beyne zarar vermektedir.

Travmatik beyin yaralanması neticesinde ortaya çıkan enerji açığı aspartat ve glutamat gibi eksitator aminoasitlerin sayısını çoğaltır. Görülen bu enerji yetmezliği anerobik glikolizi tetikleyip nöronlara fazla miktarda kalsiyum akışına yol açan laktik asidoza neden olur. Hücre içi kalsiyum birikimi mitokondrideki oksidatif fosforilasyonu ve ATP üretimine engel olur. Eksitator aminositlerdeki yükseliş NMDA reseptörlerini aktive ederek, hücre içi kalsiyum depolarından kalsiyum salınmasına neden olur. Enerji yetersizliği sonucu gelişen iyon pompasının çalışma azlığı potasyum iyonlarının hücre dışında çoğalmasına ve bu da voltaj bağımlı kanallardan hücre içine kalsiyum girişine neden olur. Laktik asidoz ve enerji yetmezliği sonucu voltaj ve reseptör bağımlı kanallardan kalsiyum girişi hücre içinde artar. Hücre içi kalsiyum yükselişi, sekonder fizyopatolojik süreçleri tetikler. Hücre içinde kalsiyumun artması litik enzimleri aktive ederek serbest oksijen radikallerinin çoğalmasına ve lipid peroksidasyonun başlamasına neden olmaktadır. Artan serbest oksijen radikalleri de organizma da çeşitli metabolik, yapısal ve fonksiyonel bozukluklara yol açmaktadır. Özellikle serbest oksijen radikalleri tarafından indüklenen beyin hasarında çeşitli faktörlerin de etkisi vardır. Beyinde membran lipidleri çoktur. Bunlar kolesterol ve serbest oksijen radikalleri ile reaksiyona girebilen poliansatüre yağ asitlerinden zengindirler, ayrıca beyinde serbest oksijen radikallerinin yıkıcı etkilerini engelleyen glutatyon peroksidaz, süperoksid dismutaz, katalaz gibi enzimlerin sayısı da yetersizdir^(14,15). Demir iyonu miktarı beyinde oldukça fazladır. Bu da serbest oksijen radikallerinin aktive olmasını kolaylaştırır. Ayrıca beyin dokusu demir ve bakırın bulunduğu çevrede serbest oksijen radi-

kallerinde artmayı tetikleyen zengin askorbik asit miktarına sahiptir.

Lipid peroksidasyonu doğrudan hücre membranına veya dolaylı olarak aldehit üretimine yol açarak hücreye zarar verir. Damar permeabilitesi ve mikroviskositesini ağır şekilde etkiler. Travma sonrası sekonder hasarı önlemek için bu endojen maddelerin aktivasyonunu engellemek ve bunlara yönelik tedaviyi başlatmak gerekir.

Melatoninin Kafa Travmasındaki Tedavi Edici Rolü

Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin) pineal bezde bulunan pinealositler tarafından L-triptofandan sentezlenir^(10, 13). Gece boyunca salgılanır ve gece-gündüz siklusunun önemli bir indükleyicisidir. Melatonin seviyesi gece 02.00-04.00 arasında en yüksek noktaya ulaşır, sabah saat 07.00-09.00 arasında düşer. Yetişkinlerde serum melatonin seviyesi gece 25–85 pg/mL, gündüz 10–20 pg/mL'dir^(1,6,7). Melatoninin sirkadyen ritmi genetik olarak belirlendiğinden her bireyin salınım siklusu sabittir. Ancak, yaşa göre değişimler vardır ve ilerlemiş yaşla birlikte üretimi azalır. MT1, MT2 ve MT3 olarak adlandırılan reseptörlere bağlanarak, adenilat siklaz ve / veya polifosfoinozid yolunu uyarır. Ayrıca melatoninin sitozolik ve nükleer bağlanma bölgeleri de tanımlanmıştır. Reseptörlerinin sensitivitesi ve ekspresyonu günlük ışık ritmi ile ilişkilidir.

Melatonin ayrıca bir elektron donörü gibi çok kuvvetli serbest radikal temizleyicisidir^(2,8). Karanlıkta, fotoperiyotta sentezlenen en önemli hormon olup, güçlü bir antioksidan ve serbest radikal indirgeyici bir özelliğe sahiptir. Melatonin serbest radikal ve hidroksil radikali, oksijen ve nitrik oksid gibi reaktif oksijen ürünlerini detoksifiye ederken ek olarak glutatyon peroksidaz, süperoksid dismutaz ve G-6-P dehidrojenaz gibi

antioksidatif enzimleri stimüle eder ve nitrik oksid sentetaz gibi pro-oksidatif enzimleri de inhibe eder. Melatoninin serbest radikal indirgeyici olarak en önemli avantajlarından birisi de, üst seviyede lipoifilik ve hızla diffüze olma yeteneğidir. Lipofilik olması sayesinde hızla absorbe olur. Melatonin herhangi bir bağlanma bölgesine gerek duymaz ve beyin omirilik sıvısına rahatça geçer (reseptör, membran vb).

Serbest radikallerin, fosfolipid ve proteinlerden oluşan hücre membranında lipid peoksidasyonuna yol açması nedeniyle, melatoninin lipid peroksidasyonu üzerine olumlu etkileri çok önemlidir ^(1,9). Melatonin hidroksil radikaliyle reaksiyona girdikten sonra indilil katyonu olarak tanımlanan, ortamdaki süperoksid radikalini tutarak, antioksidan etkili maddeye değişir. Melatonin lipid peroksidasyonunu azaltıcı yönde etki gösterir ^(9,17,18,21). Melatonin serbest radikal indirgeme ve oksidatif hasarları önlemedeki rolü birkaç organ veya doku ile sınırlı olmayıp organizmadaki her organ ve hücre için geçerlidir bunun bir örneği melatoninin insan kanser hücrelerinde radyoterapi sonrası görülen toksisiteyi azaltmasıdır ^(11,16,19,22,25,26). Melatoninin kanserli tümörlerin gelişmesini engellediği gözlenmiştir. Melatonin akşamları alındığında daha fazla etkili olmaktadır ⁽¹⁰⁾. Toksik olan serbest radikalleri nötralize ederek DNA hasarını minimuma indirir, tümör büyüme faktörünü inhibe ederek İL2 nin antitümör etkilerini artırmaktadır ^(13,21). Ayrıca, melatonin kaspaz enzim aktivitesini inhibe ederek kafa travmasında koruyucu rol oynamaktadır

Melatoninin Kafa Travmasındaki Koruyucu Etkisinin Mekanizmaları

Pieri ve ark. fluorimetri yöntemi ile yapmış oldukları çalışmada melatoninin serbest radikal tutucu etkisinin vitamin E ve C'ye göre iki kez daha yüksek olduğunu saptamışlardır ⁽²²⁾. Çirak

ve ark. ise deneysel kafa travması sonrası melatoninin serbest radikaller üzerine etkisini araştırmışlar ve malondialdehit değerlerini oldukça düşük bulmuşlardır ⁽⁸⁾. Akbulut ve ark. sıçanlarda eksojen verilen melatoninin, serbest radikal tutucu etkisi ve yaşlanma ile ortaya çıkan lipid peroksidasyon yıkım ürünlerindeki yükselişi geciktirdiğini belirtmişlerdir ⁽¹⁾. Sarrafzadeh deneysel çalışmasında, kafa travması yaptığı sıçanlara, gece melatoninin verip hemisferdeki kontüzyon volümünü ve beyin şişme derecesini ölçtüğünde travma grubuna göre kontüzyon miktarının daha az olduğunu farketmiştir ⁽²³⁾. Gündüz melatonin verilen grupta ise bir fark olmadığını saptamıştır. Görgülü'nün yaptığı deneysel çalışmada ise sıçanlarda oluşturulan travmatik soğuk hasar sonrası, beyin su miktarı, kan beyin bariyeri geçirgenliği, infarkt alanı araştırılmış ve melatonin verilen grupta travma grubuna göre soğuk hasar bölgesinde ödemin azaldığı, ayrıca infarkt alanının küçüldüğü bulunmuştur ⁽¹²⁾. Yapılan bir diğer deneysel çalışmada, melatoninin infarkt volümünü ve iskemi olan hasarlı beyin bölgesinde apoptotik hücre ölümünü azalttığı gösterilmiştir ve melatoninin nitrik oksit sentaz enzimini düzenleyerek nöronları koruyucu etkisi olduğu savunulmuştur ⁽¹⁴⁾. Yapılan diğer bir deneysel çalışmada melatoninin düşük dozda (5 mg/kg) beyin ödemi azalttığı, neuroprotektif etkisi olduğu, yüksek dozlarda (15 mg/kg) ise beyin ödemi arttırdığı gösterilmiştir ⁽¹⁵⁾. Ayer ve ark. ise gerçekleştirdikleri deneysel çalışmada, ratlarda oluşturdukları subaraknoid kanama sonrası 2 saat sonra verdikleri yüksek dozda (15-150 mg/kg) intraperitoneal melatoninin beyin su miktarını ve ödemi azalttığını saptamışlardır ⁽⁴⁾. Seifman klinik çalışmasında, ağır kafa travması geçiren hastaların beyin omirilik sıvılarında ve kan serumlarında melatonin düzeylerine bakmış ve BOS'da melatonin düzeyi yüksek bulunurken serumda artış olmadığını bulmuştur ⁽²⁴⁾. Saptadığı bu yüksek melatonin düzeyini ise metabolik

bozukluklara ve oksidatif strese karşı oluşan yararlı bir reaksiyon olarak yorumlamıştır. Ateş ve ark.'nın deneysel çalışmasında, pinealoktomi yapılan ratların kafa travmasına daha hassas oldukları ve eksojen verilen melatoninin nöroprotektif etkisi olduğu bulunmuştur⁽³⁾. Maldonado ise melatoninin kafa travması geçiren hastalarda antiepileptik özelliği olduğunu, stres ülserini engellemede omeprazol ve ranitidinin etkisini arttırdığını, toksik etkisinin çok az olması nedeniyle yeni doğanlarda da kullanılabileceğini, ayrıca kafa travması geçiren hastalarda görülen enfeksiyonların, melatoninin immunomodulator etkisinden yararlanılarak azaltılabileceğini öne sürmüştür⁽²⁰⁾.

Melatonin günlük hayatta, yaşlanmanın önlenmesi, uyku düzeninin ayarlanması ve seyahat sonrası uyku düzeni (jet lag) için rutin olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, literatürde taranan deneysel çalışmalar melatoninin kafa travmalarında sekonder hasarın önlenmesinde tedavi edici bir rolünün olabileceği yargısını oluşturmaktadır. Ne var ki, melatoninin kafa travmalarında rutin ve güvenilebilir bir ajan olarak kullanılmasını sağlamak ve uygun dozu belirlemek için daha çok hayvan deneyine ve uygun şartlarda faz 3 klinik çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Akbulut KG, Gönül B, Akbulut H. Exogenous melatonin decreases age-induced lipid peroxidation in the brain. *Brain Res* 2008; 16.
2. Antunes F, Barclay LCR, Ingold KU, et al. On the anti-oxidant activity of melatonin. *Free Radic Biol Med* 1999; 26:117-28.
3. Ates O, Cayli S, Gurses I, Yucel N, Iraz M, Altinoz E, Kocak A, Yologlu S. Effect of pinealectomy and melatonin replacement on morphological and biochemical recovery after traumatic brain injury. *Int J Dev Neurosci* 2006; 24(6):357-63.
4. Ayer RE, Sugawara T, Chen W, Tong W, Zhang JH. Melatonin decreases mortality following severe subarachnoid hemorrhage. *J Pineal Res* 2008; 44(2):197-204.
5. Becker DP, Gudeman SK. Emergency room management of the head injured patient. In: Narayan RK, eds.

- Saunders, *Textbook of Head Injury*, 1988; pp.23-66.
6. Cervantes M, Morali G, Letechipia-Vallejo G. Melatonin and ischemia-reperfusion injury of the brain. *J Pineal Res* 2008; 45(1):1-7.
7. Chesnut RM. Definitive care phase of head injuries. In: Greenfield LJ, eds. Lippincott-Raven Pub., *Surgery Scientific Principles and Practise* 1988; 2991-8.
8. Cirak B, Rousan N, Kocak A, Palaoglu O, Palaoglu S, Kilic K. Melatonin as a free radical scavenger in experimental head trauma. *Pediatr Neurosurg* 1999; 31(6):298-301.
9. Dhillon HS, Carbary T, Dose J, et al. Activation of phosphatidylinositol bisphosphate signal transduction pathway after experimental brain injury: a lipid study. *Brain Res* 1995; 698:100-6.
10. Di Bella L, Gualano L. Key aspects of melatonin physiology: thirty years of research. *Neuro Endocrinol Lett* 2006; 27:425-32.
11. Dundar K, Topal T, Ay H, Oter S, Korkmaz A. Protective effects of exogenously administered or endogenously produced melatonin on hyperbaric oxygen-induced oxidative stress in the rat brain. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005; 32:926-30.
12. Görgülü A, Palaoglu S, Ismailoğlu O, et al. Effect of melatonin on cerebral edema in rats *Neurosurgery* 2001; 49:1434-41.
13. Gonca Akbulut K, Gönül B, Akbulut H. Differential effects of pharmacological doses of melatonin on malondialdehyde and glutathione levels in young and old rats. *Gerontology* 1999; 45:67-71.
14. Hall ED. Inhibition of lipid peroxidation in central nervous system trauma and ischemia. *J Neurol Sci* 1995; 134:79-83.
15. Ikeda Y, Long DM. The molecular basis of brain injury and brain edema: the role of oxygen free radicals. *Neurosurgery*. 1990; 27:1-11.
16. Karbownik M, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin reduces the oxidation of nuclear DNA and membrane lipids induced by the carcinogen delta-aminolevulinic acid. *Int J Cancer* 2000; 88:7-11.
17. Koh PO. Melatonin regulates nitric oxide synthase expression in ischemic brain injury. *J Vet Med Sci* 2008; 70:747-50.
18. Lee S, Jadhav V, Ayer RE, Rojas H, Hyong A, Lekic T, Tang J, Zhang JH. Dual effects of melatonin on oxidative stress after surgical brain injury in rats. *J Pineal Res* 2008; 18:1-2.
19. Lewén A, Matz P, Chan PH. Free radical pathways in CNS injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 17:871-90.
20. Maldonado MD, Murillo-Cabezas F, Terron MP, Flores LJ, Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ. The potential of melatonin in reducing morbidity-mortality after craniocerebral trauma. *J Pineal Res* 2007; 42:1-11.
21. Paparrigopoulos T, Melissaki A, Tsekou H, Efthymiou A, Kribeni G, Baziotis N, Geronikola X. Melatonin secretion after head injury: a pilot study. *Brain Inj* 2006; 20:873-8.
22. Pieri C, Marra M, Moroni F, et al. Melatonin: a peroxyl radical scavenger more effective than vitamin E. *Life Sci* 1994; 55:271-6.

- 23. Sarrafzadeh AS, Thomale UW, Kroppenstedt SN, et al.** Neuroprotective effect of melatonin on cortical impact injury in the rat. *Acta Neurochir (Wien)*. 2000; 142:1293-9.
- 24. Seifman MA, Adamides AA, Nguyen PN, et al.** Endogenous melatonin increases in cerebrospinal fluid of patients after severe traumatic brain injury and correlates with oxidative stress and metabolic disarray. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008; 28(4):684-96.
- 25. Watson BD.** Usual and unusual methods for detection of lipid peroxides as indicators of tissue injury in cerebral ischemia: what is appropriate and useful? *Cell Mol Neurobiol* 1998; 18:581-98.
- 26. Westenbroek RE, Bausch SB, Lin RC, et al.** Upregulation of L-type Ca²⁺ channels in reactive astrocytes after brain injury, hypomyelination, and ischemia. *J Neurosci* 1998; 18:2321-34.

YAZAR İSİMLERİ DÜZELTMESİ

Sinir Sistemi Cerrahisi Cilt: 2 / Sayı: 1, 2009'da yayınlanan
"Akuaduktal Web'e Bağlı Obstrüktif Hidrosefali" adlı makalenin yazarları
**Özlem ALKAN¹, Melih ÇEKİNMEZ², Naime TOKMAK¹,
Şenay DEMİR¹, Uğur ÖZKAN¹, Tülin YILDIRIM¹**
olarak düzeltilmiştir.

¹ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara
² Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara