

<sup>1</sup> Murat Abdülgani KUŞ

<sup>2</sup> Serdar ÇOLAKOĞLU

<sup>3</sup> Ömür KARACA

<sup>3</sup> Burak GÜLCEN

<sup>3</sup> İlter KUŞ

<sup>4</sup> Mustafa SARSILMAZ

<sup>1</sup> Mehmet Akif Ersoy  
Üniversitesi Sağlık  
Yüksekokulu, Burdur-Türkiye

<sup>2</sup> Düzce Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Anatomi Anabilim  
Dalı, Düzce-Türkiye

<sup>3</sup> Balıkesir Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Anatomi Anabilim  
Dalı, Balıkesir-Türkiye

<sup>4</sup> Şifa Üniversitesi, Tıp  
Fakültesi, Anatomi Anabilim  
Dalı İzmir-Türkiye

Submitted/Başvuru tarihi:

26. 01. 2012

Accepted/Kabul tarihi:

26. 04. 2012

Registration/Kayıt no:

12 01 199

### Corresponding Address

#### /Yazışma Adresi:

Dr. Ömür KARACA, PhD  
Anatomi Anabilim Dalı, Tıp  
Fakültesi, Balıkesir  
Üniversitesi, Balıkesir-  
TÜRKİYE  
e-posta:  
omurkaraca@balikesir.edu.tr

© 2012 Düzce Medical Journal  
e-ISSN 1307- 671X  
www.tipdergi.duzce.edu.tr  
duzcetipdergisi@duzce.edu.tr

## Pinealektomili Sıçanlarda Prefrontal Kortekste Oluşan Oksidatif Doku Hasarı Ve Melatonin Hormonunun Koruyucu Etkisi

### Oxidative Tissue Damage in the Prefrontal Cortex of Pinealectomized Rats and Protective Effects of Melatonin Hormone

#### ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda, pinealektomili ve pinealektomi sonrası melatonin uygulanan sıçanlara ait prefrontal korteks doku örneklerinin biyokimyasal düzeyde incelenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** 21 adet Wistar-Albino cinsi erkek sıçanlar üç eşit gruba ayrıldı. Grup I'deki sıçanlar kontrol (sham-pinealektomi) olarak kullanıldı. Grup II'ye ait hayvanlara cerrahi olarak pinealektomi yapıldı. Grup III'deki sıçanlara ise pinealektomi sonrası günlük olarak, üç ay boyunca, melatonin hormonu (1 mg/kg/) intraperitoneal yoldan enjekte edildi. Deney süresi sonunda bütün sıçanlar dekapite edilerek öldürüldü ve prefrontal korteksleri çıkartıldı. Prefrontal korteks doku örneklerinde süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enzim aktiviteleri ile malondialdehit (MDA) seviyeleri biyokimyasal olarak belirlendi.

**Bulgular:** Pinealektomili sıçanlarda, prefrontal korteks SOD ve GSH-Px enzim değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azaldığı, MDA düzeylerinin ise yine istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı tespit edildi. Pinealektomi sonrası melatonin enjekte edilen sıçanlarda ise, doku SOD ve GSH-Px enzim aktivitelerinin yükseldiği, MDA seviyelerinin de azaldığı tespit edildi.

**Sonuç:** Bu çalışma sonucunda, sıçanlarda pinealektomiye bağlı olarak prefrontal korteks'te meydana gelen oksidatif doku hasarının melatonin enjeksiyonu ile önlediği tespit edildi.

**Anahtar Kelimeler:** Prefrontal korteks, melatonin, pinealektomi, sıçan.

#### ABSTRACT

**Aim:** An attempt was made to investigate the tissue samples of prefrontal cortex from pinealectomized rats and melatonin applied rats following pinealectomy in biochemical basis.

**Materials and Methods:** Twenty-one, male Wistar rats were divided equally into three groups. Rats in Group I were used as control (sham-pinealectomy). Rats in Group II were pinealectomized. Rats in Group III were injected daily with melatonin (1 mg/kg/) intraperitoneally for 3 months following pinealectomy. At the end of the experimental period, all rats were killed by decapitation and the prefrontal cortexes of rats were removed. Superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px) enzyme activities and malondialdehyde (MDA) levels were determined at biochemical levels in the prefrontal cortex specimens.

**Results:** The levels of SOD and GSH-Px in the prefrontal cortex tissue were significantly decreased and MDA levels were significantly increased in pinealectomized rats compared with those of the controls. However, increased activities of SOD and GSH-Px enzymes and decreased levels of MDA were detected in the rats administered melatonin following pinealectomy.

**Conclusion:** As a result of this study, pinealectomy-induced oxidative damage in the prefrontal cortex tissue in rats were prevented by administration of melatonin hormone.

**Keywords:** Prefrontal cortex, melatonin, pinealectomy, rat

#### GİRİŞ

Merkezi sinir sistemi bölümlerinden olan prefrontal korteks, anatomik olarak gyrus frontalis superior, gyrus frontalis medius ve gyrus frontalis inferior'un büyük bir bölümü ile gyri orbitales ve gyrus cinguli'nin ön yarısını ihtiva eder. 9. 10. 11. ve 12. Brodmann sahalarını içine alacak şekilde premotor alanın önünde bulunur (1, 2). Prefrontal korteks, öğrenme, hafıza, dikkatin sürdürülmesi, bilgilerin analizi ve düşüncelerin olgunlaştırılması gibi kognitif fonksiyonlardan sorumludur. Ayrıca geleceği tahmin etme, motor hareketlerin uygulanmadan sonucunun kestirilmesi, karmaşık soyut problemlerin çözülmesi ve davranışların toplumsal kurallara göre denetlenmesi gibi işlevlerde de görev alır. Bu nedenle prefrontal korteks'te meydana

gelebilecek bir hasar, belirtilen fonksiyonlarda bozuklukların oluşmasına yol açabilir (3-5).

Merkezi sinir sistemine ait dokular, oksidatif hasardan en çok etkilenen bölgelerdir. Beyin, vücut ağırlığının oldukça küçük bir yüzdesine (%2) sahip olmasına rağmen, solunan oksijenin büyük bir bölümünü (%20) tüketir. Oksijenin yan ürünleri son derece toksiktir ve sinir dokusunun bu toksisiteden daha fazla etkilendiği bilinmektedir. Merkezi sinir sistemine ait nöral dokulardaki antioksidan enzim seviyeleri nispeten daha düşüktür. Ayrıca, beyin oksidatif sürecin rahatlıkla başlatılabileceği ve kendi kendine devam edebileceği çoklu-doymamış yağ asitlerini de oldukça yüksek konsantrasyonlarda içerir. Bu nedenle, serbest radikal aracılı hastalıklara ve erken yaşlanmaya karşı korunabilmenin yolu, organizmanın oksidatif hasar sürecinin bir sonucu olarak ortaya çıkan moleküler bozulmaya karşı koyabilme yeteneğinde saklıdır (6).

Melatonin, pineal bez tarafından sirkadiyan ritimde ve karanlıkta salgılanan bir hormondur. Vücutta endokrin sistemin düzenlenmesi, immun fonksiyonun artırılması, düz kas tonusunun ayarlanması ve gonadal fonksiyonların baskılanması gibi bir çok fizyolojik işlevlerde görev alır (7-12). Ayrıca, melatonin hormonunun güçlü bir antioksidan olduğu (13-16) ve dokularda lipid peroksidasyon sonucu oluşan oksidatif hasarı önlediği bildirilmiştir (17-19). Bu hormon hem yağda hem de suda çözünür özelliğe sahip olduğu için, nükleus dahil hücrenin her organeline ulaşabilir. Bu özellik, DNA'nın oksidatif hasara karşı korunmasında, melatonine bir üstünlük sağlamaktadır (7, 8). Bunun yanı sıra, kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçebilen, dolayısıyla beyin dokularında da antioksidan özelliğini gösteren bir hormondur (20, 21). Melatonin hormonunun salgılanmasında oluşabilecek bir engel sinirsel dokularda oksidatif bir sürecin başlamasına neden olabilir.

Bu yüzden, yapmış olduğumuz bu çalışmada, pinealektomi yapılan ve pinealektomi sonrası melatonin uygulanan sıçanlarda prefrontal korteks yapısının oksidatif hasar yönüyle incelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma için Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurul onayı alındı (13.05.2009/38). Araştırmamızda, ağırlıkları 230-250 gr olan Wistar-Albino cinsi 21 adet erkek sıçan kullanıldı. Hayvanlar üç gruba ayrıldı. Grup I (n=7) ve Grup II (n=7) sırasıyla kontrol (sham-pinealektomi) ve pinealektomili sıçanlar olarak düzenlendi. Bu hayvanlara günlük olarak ve intreperitoneal yolla FTS (Fizyolojik Tuzlu Su) ile sulandırılmış 0.1 ml %10'luk etanol enjekte edildi. Grup III (n=7) deki sıçanlara da pinealektomi sonrası günlük dozu 1 mg/kg olan melatonin (Sigma Chemical Co.), FTS ile sulandırılmış 0.1 ml etanol içerisinde yine intraperitoneal olarak enjekte edildi.

Üç aylık deney süresi sonunda tüm sıçanlar dekapitasyon yöntemiyle öldürüldü. Sıçanların beyinleri hızla çıkartılarak prefrontal korteks doku örnekleri soğuk (+4 °C) 0.15 M'lık potasyum klorür (KCl) ile yıkandı ve kurutma kağıdı ile kurutuldu. Daha sonra dokular homojenizatör ile (Ultra Turrax Type T25-B, IKA Labortechnik, Germany)

0.15 M'lık KCl çözeltisi içinde 16000 rpm'de 3 dakika homojenize edildi. Homojenizasyon bir buz kabının içerisinde gerçekleştirildi. Homojenizatör 5000xg'de 1 saat (+4°C'de) santrifüjlenerek süpernatant elde edildi ve analiz zamanına kadar (1 hafta) -40 °C'de bekletildi. Süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve malondialdehit (MDA) aktiviteleri süpernatanda spektrofotometrik olarak tayin edildi.

SOD tayini: Süperoksit dismutaz enzim değerleri Sun ve ark. (22)'nin modifiye ettiği metotla belirlendi. Bu metodun prensibi nitroblue tetrazolium'un (NBT) süperoksit üreticisi olan ksantin-ksantinoksidaz sistemi tarafından indirgenmesi esasına dayanmaktadır. Çalışmamızda SOD aktivitesi ünite/gram (U/g) doku proteini olarak ifade edildi.

GSH-Px tayini: Glutatyon peroksidaz aktivitesi Paglia ve ark. (23)'nin metoduna göre çalışıldı. GSH-Px hidrojen peroksit varlığında redükte glutatyonun (GSH) okside glutatyon (GSSG) yükseltgenmesini katalize eder. Hidrojen peroksidin bulunduğu ortamda GSH-Px'in oluşturduğu GSSG, glutatyon redüktaz ve NADPH yardımı ile GSH'a indirgenir. GSH-Px aktivitesi, NADPH'nin NADP<sup>+</sup>'ya yükseltgenmesi sırasındaki absorbans azalmasının 340 nm'de okunmasıyla hesaplandı ve ünite/gram (U/g) doku proteini şeklinde belirtildi.

MDA tayini: Lipid peroksidasyon ölçüm metodu olan Esterbauer metodu uygulanarak yapıldı (24). Tiyobarbutirik asit ile 90-95 °C'de reaksiyona giren malondialdehit, pembe renkli kromojen oluşturmaktadır. On beş dakika sonra hızla soğutulan numunelerin absorbansları 532 nm'de spektrofotometrik olarak okundu. Sonuçlar nmol/g doku proteini olarak ifade edildi.

İstatistiksel analiz: Biyokimyasal değerlerin (SOD, GSH-Px, MDA) analizi için "SPSS 9.05 for windows" istatistik programı kullanıldı. Grupların dağılımları, non-parametrik testlerden one-sample Kolmogorov-Smirnov Test ile değerlendirildi. Gruplar normal dağılım gösterdiğinden değerlerin karşılaştırılmasında parametrik testlerden one-way ANOVA ve Post Hoc testlerden LSD kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p<0.05 olan değerler anlamlı kabul edildi. Elde edilen veriler aritmetik ortalama ± standart sapma (SS) şeklinde tabloya geçirildi.

## BULGULAR

Çalışma gruplarındaki tüm sıçanlara ait prefrontal korteks doku örneklerinde, antioksidan savunma sisteminin üyelerinden olan SOD ve GSH-Px enzim aktiviteleri spektrofotometrik olarak belirlendi. Ayrıca, lipid peroksidasyonu sonucu oluşan ve dokudaki oksidatif hasarın ortaya konmasında önemli bir parametre olarak kullanılan MDA düzeyleri de yine aynı yöntemle ölçüldü. Pinealektomili sıçanlarda, prefrontal korteks'e ait SOD ve GSH-Px enzim aktivitelerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış olduğu tespit edildi (p<0.05). Diğer taraftan, pinealektomi sonucu prefrontal korteks MDA seviyelerinin ise yine kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı görüldü (p<0.05) (Tablo 1).

**Tablo 1:** Çalı ma gruplarına ait SOD (U/g protein), GSH-Px (U/g protein) ve MDA (nmol/g protein) de erleri .

<i>PARAMETRE</i>	<i>Kontrol</i> (n=7)	<i>Pinealektomi</i> (n=7)	<i>Pinealektomi + Mel.</i> (n=7)
	Mean ± SEM	Mean ± SEM	Mean ± SEM
<i>SOD</i>	118 ± 0.01	63 ± 0.04*	141 ± 0.07**
<i>GSH-Px</i>	196 ± 11	92 ± 17*	174 ± 15**
<i>MDA</i>	10.9 ± 0.5	18.2 ± 0.9*	11.4 ± 0.2**

n: denek sayısı. Değerler ortalama ± SS şeklinde verildi. \*: p<0.05 (Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında); \*\*: p<0.05 (Pinealektomi grubu ile karşılaştırıldığında).

Pinealektomi sonrası melatonin enjekte edilen sıçanlara ait biyokimyasal değerler incelendiğinde ise, prefrontal korteks SOD ve GSH-Px enzim değerlerinin yükseldiği, MDA seviyelerinin de düştüğü belirlendi (p<0.05) (Tablo 1).

#### TARTIŞMA

Biyokimyasal düzeyde yapmış olduğumuz bu araştırmada, pinealektomili ve pinealektomi sonrası melatonin uygulanan sıçanlara ait prefrontal korteks doku örnekleri oksidatif hasar yönüyle incelenmiştir.

Canlı bünyesinde, herhangi bir patolojik olay sonucunda ya da normal fizyolojik süreçte oluşan serbest radikaller ile bunların kovucusu olan antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin serbest radikaller lehine kayması oksidatif stresin meydana geldiğini gösterir. Organizma, kendini oksidatif hasara karşı enzimatik ve nonenzimatik antioksidan sistem ve moleküllerle korumaktadır. Hücre seviyesinde etkili olan enzimatik antioksidan sistemler içerisinde süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) yer alır (25).

Yapmış olduğumuz bu çalışmada, pinealektomi sonrası prefrontal korteks doku örneklerine ait SOD ve GSH-Px enzim aktivitelerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edilmiştir. SOD ve GSH-Px enzimlerindeki bu azalma, dokudaki antioksidan savunma mekanizmasının pinealektomi sonucu bozulduğunu ortaya koymaktadır. Malondialdehit (MDA), lipid peroksidasyonu sonucu oluşan ürünlerden biridir ve oksidatif hasarı göstermede yaygın olarak kullanılan bir parametredir (26). Araştırmamızda da, pinealektomi yapılan sıçanlarda MDA düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde arttığı görülmüştür. MDA düzeyindeki bu artış, pinealektominin prefrontal korteks'te lipid peroksidasyonuna ve doğal olarak oksidatif hasara yol açtığını ifade etmektedir.

Delibaş ve ark.(6), sıçanlar üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında, fonksiyonel pinealektomi sonrası beyin dokularında SOD enzim aktivitesinin azaldığını, MDA

düzeylerinin ise arttığını bildirmişlerdir. Ateş ve ark. (27), yine deneysel olarak yaptıkları çalışmalarında pinealektomi sonucu hipokampusta oksidatif hasarın meydana geldiğini ve doku MDA düzeylerinin yükseldiğini ifade etmişlerdir. Benzer şekilde Reiter ve ark. (28) da sıçanlarda pinealektomi sonucu hipokampusta lipid peroksidasyonunun meydana geldiğini bildirmişlerdir. Rennie ve ark. (40) da, pinealektomili sıçanların gyrus dentatus'larında nörodejenerasyonun meydana geldiğini bildirmişlerdir. Tunç ve ark. (41) ise, pinealektomi sonrası cerebellum granuloza hücre sayılarında bir azalmanın oluştuğunu ifade etmişlerdir. Benzer şekilde Turgut ve ark. (42) da, pinealektominin siyatik sinirde kollajen lif sayılarında azalmaya ve nörodejenerasyona yol açtığını bildirmişlerdir. Ayrıca, yapılan diğer araştırmalarda pinealektomi sonrası nöral dokularda antioksidan savunma sisteminin bozulduğu ifade edilmiştir (29, 30). Yapmış olduğumuz bu çalışmanın bulguları, pinealektominin prefrontal korteks'te oksidatif hasar oluşturması yönüyle yukarıdaki araştırmalarla (6,27, 28, 40-42) uyum göstermektedir.

Pineal bez tarafından salgılanan melatonin hormonunun, güçlü bir antioksidan olduğu (13, 15, 16, 19) ve dokularda lipid peroksidasyon sonucu oluşan oksidatif hasarı önlediği yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (17-19). Kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçebilen, dolayısıyla beyin dokularında da antioksidan özelliğini gösteren melatonin güçlü antioksidan etkisinin yanı sıra, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitesini de stimüle eder (20, 21).

Sinir sistemine ait dokular üzerinde yapılan araştırmalarda da melatoninin antioksidan özelliği vurgulanmış ve melatonin hormonunun oksidatif strese bağlı olarak oluşan nöronal hasara karşı koruyucu etkisinin olduğu bildirilmiştir (20, 21, 35-42). Kabuto ve ark.(35) sıçanlar üzerinde yapmış oldukları in vitro çalışmalarında, beyin korteksinde demirle indüklenmiş oksidatif hasarın melatonin uygulaması ile engellendiğini tespit etmişlerdir. Mason ve ark. (37) ise, sıçan beyincisindeki granuloza

hücrelerinde oksidatif strese bağlı olarak oluşan apoptozisin melatonin uygulaması ile inhibe olduğunu ifade etmişlerdir. Skaper ve ark. (21) da, yaşlanmaya bağlı olarak meydana gelen nöronal hasarın melatonin ile engellendiğini göstermişlerdir. Yine sıçanlar üzerinde deneysel olarak yapılan başka bir araştırmada, beyin korteksinde gama-radyasyona bağlı olarak gelişen MDA düzeylerindeki artışın, melatonin uygulaması ile azaldığını ve lipid peroksidasyonun engellendiği gösterilmiştir (39). Benzer şekilde, sıçanlarda formaldehit maruziyeti sonucu prefrontal kortekste oluşan oksidatif doku hasarının melatonin enjeksiyonu ile gerilediği bildirilmiştir (43, 44). Rennie ve ark. (40) da, sıçanlar üzerinde gerçekleştirmiş oldukları araştırmalarında, pinealektomi sonucu gyrus dentatus'ta meydana gelen nörodejenerasyonun melatonin uygulamasıyla önlendiğini ifade etmişlerdir. De Butte ve Pappas (30) ise, pinealektomi sonucu hipokampus'ta oluşan piramidal hücre kayıplarının melatonin enjeksiyonu ile giderildiğini göstermişlerdir.

Yapmış olduğumuz bu çalışmada da, pinealektomi sonrası melatonin hormonu uygulanan hayvanlara ait prefrontal korteks SOD ve GSH-Px enzim değerlerinin yükseldiği, MDA seviyelerinin de düştüğü belirlendi. Melatonin hormonunun nöroprotektif etkinliği yönüyle baktığımızda, çalışmamızın bulguları daha önce yapılmış olan araştırmalar ile paralellik göstermektedir.

Sonuç olarak, pineal bezi cerrahi olarak çıkartılan sıçanlarda, prefrontal korteks antioksidan savunma sisteminin zayıfladığı ve dokuda oksidatif hasarın meydana geldiği tespit edilmiştir. Ayrıca, pinealektomiye bağlı olarak prefrontal korteks yapısında oluşan oksidatif hasarının, melatonin enjeksiyonu ile önlediği ortaya konmuştur.

## KAYNAKLAR

- Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 2.cilt. Ankara. Güneş Kitabevi. 1995; 388.
- Duncan J: An adaptive coding model of neural function in prefrontal cortex. *Nat Rev Neurosci.* 2001; 2: 820-829.
- Nyberg L, Marklund P, Persson J, et al: Common prefrontal activations during working memory, episodic memory, and semantic memory. *Neuropsychologia.* 2003; 41: 371-377.
- Ganong WF. Tıbbi fizyoloji, İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi. 2002: 249-268.
- Ranganath C, Johnson MK, D'Esposito M: Prefrontal activity associated with working memory and episodic long-term memory. *Neuropsychologia.* 2003; 41: 378-389.
- Delibaş N, Tüzmen N, Kılınç İ, Altuntaş İ: Fonksiyonel pinealektominin genç ve yaşlı ratlarda kan, beyin ve hipokampus lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim aktivitelerine etkisi. *Türk Biyokimya Dergisi.* 2002; 27(3): 94-100.
- Arendt J: Melatonin. *Clin Endocrinol.* 1988; 29: 205-209.
- Kuş İ, Sarsılmaz M: Pineal bezin morfolojik yapısı ve fonksiyonları. *T Klin J Med Sci.* 2002; 22: 221-226.
- 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.
- Kus I, Akpolat N, Ozen OA, Songur A, Kavaklı A, Sarsılmaz M: Effects of melatonin on Leydig cells in pinealectomized rat: an immunohistochemical study. *Acta Histochem.* 2002; 104: 93-97.
- Guerrero JM, Reiter RJ: A brief survey of pineal gland-immune system interrelationships. *Endocr Res.* 1992; 18: 91-113.
- Ayar A, Kutlu S, Yılmaz B, Kelestimur H: Melatonin inhibits spontaneous and oxytocin-induced contractions of rat myometrium in vitro. *Neuroendocrinol Lett.* 2001; 22: 301-306.
- Tan DX, Chen LD, Poefeler B, Manchester LC, Reiter RJ: Melatonin: a potent endogenous hydroxyl radical scavenger. *Endocrine J.* 1993; 1: 57-60.
- Pieri CP, Marra M, Morini F, Recchioni R, Marcheselli F: Melatonin: a peroxy radical scavenger more effective than vitamin E. *Life Sci.* 1994; 55: 271-276.
- Stastica P, Ulanski P, Rosiak JM: Melatonin as a hydroxyl radical scavenger. *J Pineal Res.* 1998; 25: 65-66.
- Zang LY, Cosma G, Gardner H, Vallyathan V: Scavenging of reactive oxygen species by melatonin. *Biochim Biophys Acta.* 1998; 1425: 469-477.
- Longoni B, Salgo MG, Pryor WA, Marchiafava PL: Effects of melatonin on lipid peroxidation induced by oxygen radicals. *Life Sci.* 1998; 62: 853-859.
- Sewerynek E, Melchiorri DA, Chen L, Reiter RJ: Melatonin reduces both basal and bacterial lipopolysaccharide-induced lipid peroxidation in vitro. *Free Radic Biol Med.* 1995; 19: 903-909.
- Melchiorri D, Reiter RJ, Sewerynek E, Hara M, Chen L, Nistico G: Paraquat toxicity and oxidative damage. Reduction by melatonin. *Biochem Pharmacol.* 1996; 51: 1095-1099.
- Reiter RJ, Carneiro RC, Oh CS: Melatonin in relation to cellular antioxidative defense mechanisms. *Horm Metab Res.* 1997; 29: 363-372.
- Skaper SD, Floreani M, Ceccon M, Facci L, Giusti P: Excitotoxicity, oxidative stress, and the neuroprotective potential of melatonin. *Ann N Y Acad Sci.* 1999; 890: 107-118.
- Sun Y, Oberley LW, Li Y: A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem.* 1988; 34: 497-500.
- Paglia DE, Valentine WN: Studies on the quantitative and qualitative characterisation of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med.* 1967; 70: 158-169.
- Esterbauer H, Cheeseman KH: Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods Enzymol.* 1990; 186: 407-421.
- Akyol Ö: Beyin tümörlerinde doku SOD, CAT ve GSH-Px aktiviteleri. Uzmanlık tezi. Ankara Üni. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı. Ankara. 1994; 12-18.
- Kamal AA, Gomaa A, el Khafif M, Hammad AS: Plasma lipid peroxides among workers exposed to silica or asbestos dust. *Environ Res.* 1989; 49: 173-180.
- Ates O, Caylı S, Gurses I, Yucel N, Iraz M, Altinoz E, Kocak A, Yoluglu S: Effect of pinealectomy and melatonin replacement on morphological and biochemical recovery after traumatic brain injury. *Int J Dev Neurosci.* 2006; 24(6):357-363.



- 28.Reiter RJ, Tan D, Kim SJ, Manchester LC: Augmentation of indices of oxidative damage in life-long melatonin-deficient rats. *Mechanisms of Ageing and Development*. 1999; 110: 157-173.
- 29.Turgut M, Uyanıkgil Y, Ateş U, Baka M, Yurtseven ME: Pinealectomy stimulates and exogenous melatonin inhibits harmful effects of epileptiform activity during pregnancy in the hippocampus of newborn rats: an immunohistochemical study. *Childs Nerv Syst*. 2006; 22: 481-488.
- 30.De Butte M, Pappas BA: Pinealectomy causes hippocampal CA1 and CA3 cell loss: reversal by melatonin supplementation. *Neurobiol Aging*. 2007; 28(2): 306-313
- 31.Tan DX, Chen LD, Poeffeler B, Manchester LC, Reiter RJ: Melatonin: a potent endogenous hydroxyl radical scavenger. *Endocrine J*. 1993; 1: 57-60.
- 32.Sewerynek E, Melchiorri DA, Chen L, Reiter RJ: Melatonin reduces both basal and bacterial lipopolysaccharide-induced lipid peroxidation in vitro. *Free Radic Biol Med*. 1995; 19: 903-909.
- 33.Melchiorri D, Reiter RJ, Sewerynek E, Hara M, Chen L, Nistico G: Paraquat toxicity and oxidative damage. Reduction by melatonin. *Biochem Pharmacol*. 1996; 51: 1095-1099.
- 34.Reiter RJ, Carneiro RC, Oh CS: Melatonin in relation to cellular antioxidative defense mechanisms. *Horm Metab Res*. 1997; 29: 363-372.
- 35.Kabuto H, Yokoi I, Ogawa N: Melatonin inhibits iron-induced epileptic discharges in rats by suppressing peroxidation. *Epilepsia*. 1998; 39: 237-243.
- 36.Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ, Qi W, Kim SJ, El-Sokkary GH: Melatonin protects hippocampal neurons in vivo against kainic acid-induced damage in mice. *J Neurosci Res*. 1998; 54: 382-389.
- 37.Mason RP, Leeds PR, Jacob RF, et al: Inhibition of excessive neuronal apoptosis by the calcium antagonist amlodipine and antioxidants in cerebellar granule cells. *J Neurochem*. 1999; 72: 1448-1456.
- 38.Kaptanoglu E, Palaoglu S, Demirpence E, Akbiyik F, Solaroglu I, Kilinc A: Different responsiveness of central nervous system tissues to oxidative conditions and to the antioxidant effect of melatonin. *J Pineal Res*. 2003; 34: 32-35.
- 39.Erol FS, Topsakal C, Ozveren MF, et al: Protective effects of melatonin and vitamin E in brain damage due to gamma radiation: an experimental study. *Neurosurg Rev*. 2004; 27: 65-69.
- 40.Rennie K, De Butte M, Pappas BA: Melatonin promotes neurogenesis in dentate gyrus in the pinealectomized rat. *J Pineal Res*. 2009; 47(4): 313-317.
- 41.Tunç AT, Aslan H, Turgut M, Ekici F, Odaci E, Kaplan S: Inhibitory effect of pinealectomy on the development of cerebellar granule cells in the chick: a stereological study. *Brain Res*. 2007; 23: 214-220.
- 42.Turgut M, Uysal A, Pehlivan M, Oktem G, Yurtseven ME. Assessment of effects of pinealectomy and exogenous melatonin administration on rat sciatic nerve suture repair: an electrophysiological, electron microscopic, and immunohistochemical study. *Acta Neurochir*. 2005; 147(1): 67-77.
- 43.Kuş İ, Zararsız İ, Yılmaz H. R, Türkoğlu A. Ö, Pekmez H, Sarsılmaz M: Sıçan prefrontal korteksinde formaldehit maruziyetiyle oluşan oksidatif hasara karşı melatonin hormonunun koruyucu etkisi. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2004; 13:1-7.
- 44.Zararsız İ, Kuş İ, Ögetürk M, Akpolat N, Köse E, Meydan S, Sarsılmaz M: Melatonin reverts formaldehyde-induced neurotoxicity in prefrontal cortex of rats: an immunohistochemical and biochemical study. *Cell Biochem Funct*. 2007; 25(4): 413-418.