

Epifiz Bezinin Morfolojik Özellikleri, Embriyolojik Gelişimi ve Deneysel Greftleme İşlemleri

*Yrd. Doç. Dr. Mehmet TURGUT**
*Doç. Dr. Ayşegül UYSAL***
*Prof. Dr. Mine YURTSEVEN***

Epifiz bezi (epiphysis cerebri), organizmada birçok endokrinolojik aktiviteden sorumlu oluşumların yöneticisi olan bir nöroendokrin organdır¹⁻⁴. Epifizin, biyoriyim adı verilen değişik periyodik yaşamsal aktivitelerin yöneticisi konumunda olduğu düşünülmektedir^{1,5-8}. Bu organla ilişkili nörotransmitterler sinapslarda değil, tıpkı hipofiz bezinde olduğu gibi hormon şeklinde sistemik kan dolaşımı içine salgılanmaktadır⁹. Klinikte, epifizin kendi hücrelerinden ya da çevresinde yer alan oluşumlardan kaynaklanan çok nadir ancak çok farklı histolojik tipte tümörler ile karşılaşılmaktadır⁴. Bu nedenle, epifiz bezi hem beyin cerrahları hem de embriyologlar için özel önem taşıyan bir organdır⁴.

Bu derleme yazısında, gerek hayvan gerekse insan epifizinin temel morfolojik özellikleri ile evrimsel filogenetik gelişimi üzerinde durulacak ve deneysel transplantasyon prosedürleriyle ilişkili olarak gerçekleştirilmiş bilimsel çalışmalara ilişkin yeni kaynak verileri özetlenecektir. Öncelikle, epifiz bezinin temel morfolojik özellikleri, daha sonra da insan epifizinin embriyolojik gelişimi, diğer canlılara ait önemli özelliklere de yer verilmek suretiyle, evrim sürecine uygun olarak ayrıntılı bir şekilde ele alınacaktır. Son olarak ise, değişik anatomik lokalizasyonlara uygulanan epifiz greftlerinin sağkalım, revaskülarizasyon ve nöral innervasyon şekilleri değerlendirilecektir.

* Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı, 09100 AYDIN

**Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, 35100 Bornova-İZMİR

Epifiz Bezinin Morfolojik Yapısı

Anatomik Özellikleri

İnsanlarda, epitalamusun bir bölümü olan bu yapı 4x8x12 mm boyutlarında, 0.15-0.20 gr ağırlığında oldukça küçük, gri kırmızımsıtrak renkli ve konik şekillidir^{5,10-15}. Epifiz bezi, epifiz cismi (corpus pineale) ve epifiz sapı (pineal stalk) olmak üzere iki esas bölümden oluşan bir organdır¹⁶. Aşağı sürüngenlerde ise, epifiz cismi iki bölümden oluşmaktadır: üst bölümde bir epifiz ile onun altında yer alan paraepifiziyel cisim⁵. Paraepifiziyel cisim, bu canlılarda başın arka bölümüne kadar uzanarak burada parietal göz haline gelmektedir⁵.

Anatomik olarak, epifiz bezi talamusun arka-üst bölümünde yer almakta olup her iki yanında da yine talamus bulunmaktadır¹³. Üzerinde korpus kallozumun splenium bölümü ve kavum velum interpositium yer almaktadır^{10,17,18}. Arka bölümünde Galen veni ve kuadrigeminal sistem, altında serebellumun vermis bölümü ve kuadrigeminal sistem, önünde ise üçüncü ventrikül bulunmaktadır^{10,14,15,17,18}. Epifiz cismi, mezensefalonun posteriorunda yer almakta ve kısa bir epifiz sapının üst bölümünde comissura habenulorum, alt bölümünde ise comissura posterior bulunmaktadır¹⁹. Bu iki oluşum arasındaki bölgede, üçüncü ventrikül epifiz sapı içine doğru bir miktar girmek suretiyle epifiz çukurunu (recessus pinealis) oluşturmaktadır^{5,9,13}.

Işık Mikroskopi Bulguları

Subaraknoid mesafede yer alan bu organın cismi piamater ile çevrilidir²⁰. Histolojik olarak, parenkimal hücrelerden oluşan lobüller birbirlerinden septumlar ile ayrılmıştır^{20,21}. Parenkimal yapılar pinealositler (epiteloid hücreler) ile bu hücrelerin aralarında yer alan astroglial hücreler (interstisyel hücreler) olmak üzere 2 tip hücreden oluşmaktadır^{11,14,22,23}.

Pinealositler, parenkimal hücrelerin % 95'ini oluşturan belirgin çekirdekçik içeren lobüle ve düzensiz kenarlı çekirdeğe sahip hücrelerdir^{11,20,22}. Hematoksilen-eosin ile boyamada, büyük bir nukleus ile belirgin bir nukleolus

dikkati çekmekte, sitoplazma açık bazofil boyanmaktadır²⁰. Sitoplazmasında, bol miktarda mikrotubuller, agranüler endoplazmik retikulum ve ribozom yer almaktadır^{20,22}. Diğer yandan, Golgi kompleksi ve mitokondrileri az gelişmiştir^{11,20,22}. Gümüş boyasıyla, pinealositlerin kan damarları çevresinde sonlanım gösteren ayak şeklinde bulböz genişlemelere sahip olduğu gösterilmiştir^{11,20,22}. Söz konusu sonlanma noktalarında, küçük vezikül kümeleri ile sinaptik ribonlar bulunmaktadır^{11,20}. Pinealositlerde, hem hücre gövdesi komşuluğunda hem de hücresel uzantıların uç noktalarında akso-dendritik sinaptik iletişimde rol oynadıkları düşünülen çok sayıda sinaptik cisim mevcuttur²³⁻²⁵. Pinealositlerden salgılanan melatonin, hücre içinde sentez edildiği hızda sistemik kan dolaşımı ya da serebrospinal dolaşıma bırakılmakta olup salgı granülleri içinde bir depolanma söz konusu değildir^{5,11,20}. Üçüncü ventrikül ile ilişkili olan ve epifiz bezi komşuluğunda yer alan epifiz çukuru serebrospinal sıvı içine melatonin salınımının gerçekleştiği anatomik oluşumdur²⁶.

Melatonin, kurbağalarda melanoforları kontrakte etmek suretiyle deri renginin açılmasında rol oynayan bir maddedir⁵. Melanofor kontraksiyonu oluşturan minimal etkili dozun 0.0001 µg/ml olduğu saptanmıştır²⁷. Yine, sıçanlarda normalde östrus olayını inhibe ettiği ve pinealektomi uygulanması durumunda ise östrusun gerçekleştiği saptanmıştır⁵. Aynı şekilde, sıçanlara subkütan melatonin uygulandığı zaman over gelişmesinin inhibe olduğu görülmüştür²⁷. Melatonin esas olarak memelilerin epifiz bezlerinde mevcut olup daha düşük konsantrasyonlarda da periferik sinir dokularında bulunmaktadır²⁷. Yapılan çalışmalarda, insan epifiz dokusu dışında maymun, inek ve sıçan epifiz bezlerinde melatonin varlığı gösterilmiştir²⁷. Yine, civciv epifiz bezinde de önemli miktarlarda melatonin bulunmuştur²⁷.

Pinealosit hücrelerinden melatonin dışında, arginine vazotosin adı verilen diğer bir peptidin daha salgılandığı ve bunun hipofiz bezinden gonadotropik hormonların salgılanması üzerine inhibe edici antigonadotropik bir aktivite gösterdiği saptanmıştır^{1,11,20}. Bazı hayvan türlerinde, karanlık kış ayları boyunca gonadların inhibisyona uğraması ve baharda tekrar gonadotropik

hormon salgısının artmasının bu durumla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür⁵. Köpeklerde, pinealektomi sonrası aldosteron salgısında bir azalma görülmüş ve epifizin aldosteron salınımını aktive eden glomerulotropin adı verilen bir madde salgılanmasından sorumlu olduğu düşünülmüştür⁵.

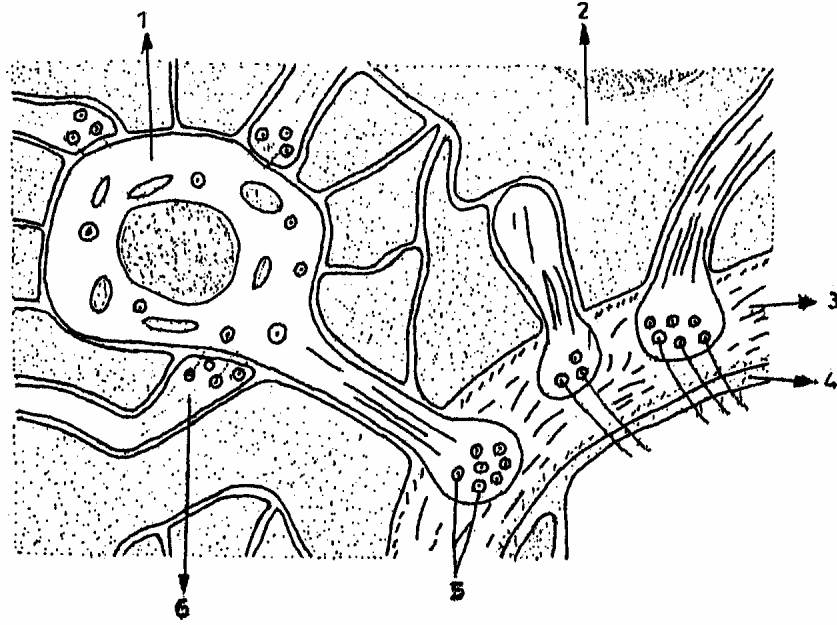
İnterstisyel hücreler, pinealositlerden daha az sayıdadırlar. Koyu boyanan nukleuslara sahip olan nörogliaların sitoplazmaları koyu bazofil boyanma göstermektedir²⁰. Ayrıca, glia hücreleri ve mast hücreleri ara destek dokuda yer alan diğer hücre tipleridir²⁰. Epifiz, çok sayıda kan damarı ile miyelinsiz sinir liflerine sahiptir^{19,22,24,27}. Sinir lifleri, otonomik sinir sistemi'nin sempatik bölümüne ait olup, superior servikal ganglion (SSG)'dan gelmektedir¹⁰. Ayrıca, bol miktarda kapiller yapılar mevcuttur (Şekil 1)^{5,20}. Kapiller damarlara eşlik eden adrenerjik sinir uçları, direkt olarak pinealositlerde sonlanmakta ve onların içinde bulunan mediatörlerin salgılanmasını inhibe etmektedir¹³. Sempatik etki ortadan kalkınca, sekresyon başlamaktadır¹³. Sonuç olarak, epifiz bezi karanlıkta inhibe olmaması nedeniyle sekresyon başlamaktadır. Epifiz bezi, ya direkt olarak ya da indirekt olarak hipotalamus üzerine olan etkisi ile hipofiz bezi, ovaryum ve testislerin aktiviteleri üzerine inhibe edici bir etki göstermektedir¹³.

Elektron Mikroskopik Bulgular

Foliküllerin duvarlarını, etrafı follikül lümeni ile hiçbir bağlantısı olmayan glial hücreler tarafından çevrelenen, silyalı reseptör-tipi hücreler ile mikrovilluslu destek hücrelerinin oluşturduğu saptanmıştır²¹. Epifizin nöral innervasyonu, SSG'dan gelen ve solid bir sap içinde yer alan adrenerjik lifler tarafından sağlanmaktadır^{21,28}.

Arterler ve Venler

Oldukça iyi bir damarlanmaya sahip olan epifizin besleyici arteri, posterior serebral arterin bir dalı olan posterior medial koroideal arter olup venöz drenajı da Galen veni içine olmaktadır^{16,29,30}. Epifizde kan-beyin bariyeri mevcut değildir⁵.

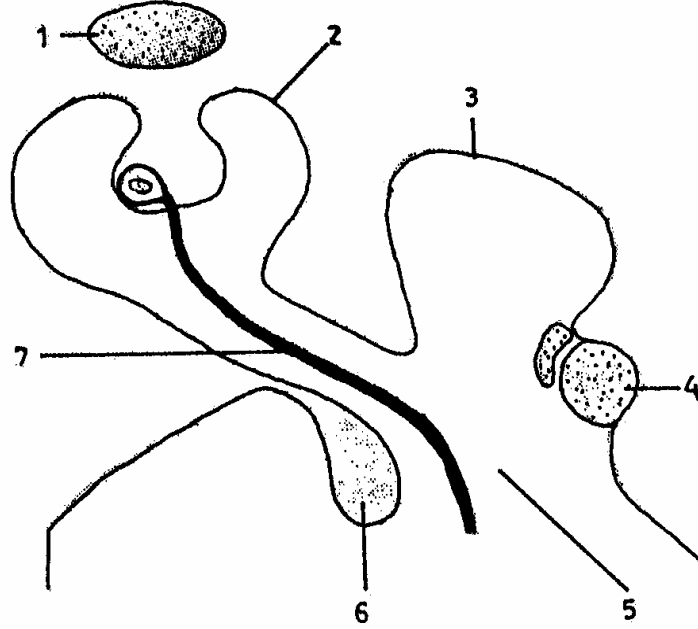


Şekil 1. İnsanda epifiz bezi parenkimini oluşturan pinealosit hüresinin elektron mikroskopik görünümünün şematik çizimi. 1= perivasküler aralık; 2= kapiller endoteli; 3= veziküller; 4= noradrenerjik sempatik akson; 5= pinealosit; 6= interstisyel hücre [Paker²⁰'e ait şekil modifiye edilerek alınmıştır].

Epifiz Bezinin Embriyolojik Gelişimi

Bez, embriyolojik olarak, diensefalunun nöroektoderminden köken almış, diensefalon tavan plağının en kaudal bölümünden gelişen bir nöroendokrin organdır^{11,22,31}. Evrimin alt basamağında yer alan bir çok omurgalıda ışığa duyarlı tek bir duyu organı şeklinde olup, gündüz-gece döngüsünün algılandığı tıpkı bir göz organı şeklinde işlev görmektedir⁹. İlk omurgalılarda, epifiz bezi parietal kemikler arasında yer alan ve ışık algılanmasından sorumlu primitif bir göz yapısında olup parietal göz adıyla anılmaktadır⁹. Işığa duyarlı olan hücrelerden çıkan ve diensefalona giden sinir lifleri pineal sinir adıyla bilinmekte, lens ise bağ dokusu ve optik çanak ganglion hücrelerinden oluşmaktadır (Şekil 2)⁹. Evrimin daha ileri basamaklarında ise, giderek ışığa

duyarlı bu nöroepitelyal hücreler yerine pinealositler mevcuttur⁹. Bu hücrelerin melatonin adı verilen bir nörohormon salgıladığı bilinmektedir⁹.



Şekil 2. Işığa duyarlı hücrelerden pinealosit hücrelerine dönüşümün şematik çizimi. 1= lens; 2= parietal göz; 3= epifiz bezi; 4= arka komisür; 5= üçüncü ventrikül; 6= habenüler komisür; 7= pineal sinir [Aytekin ve Gürsoy⁹a ait şekil modifiye edilerek alınmıştır].

Omurgalılarda ve memelilerde, kafatası epifiz üzerinde kapanmakta ve ışık reseptörleri oluşmamaktadır⁹. Işığı geçirmeyen kafatasının oluşması nedeniyle, gözden başlayan ve epifiz bezinde sonlanan bir duyuşal sistem gelişmiştir⁹. Epifizde sadece melatonin sentez ve salınımıyla ilişkili hücreler yer almaktadır⁹. Ancak, epifiz bezi lateral gözler ile bağlantılı bir hal almaktadır⁹, gözlerden çıkan sempatik lifler oldukça uzun bir seyir izleyerek SSG'a

ulaşmaktadır. Daha sonra da, vasküler yapılar etrafındaki perivasküler mesafede ilerleyen ve n. conarii adı verilen bir çift sempatik sinir ile epifizde sonlanmaktadır⁵. Evrimin alt basamaklarındaki omurgalılarda, melatonin melanosit hücrelerinde yer alan melanin granüllerinin geri çekilmesine sebep olmaktadır⁹. Böylece, hipofiz bezinden salgılanan ve gonadal organların işlevlerini inhibe eden melanosit stimulan hormon (MSH) antagonisti olarak işlev görmektedir⁹.

Epifizde ışığa duyarlı hücrelerin mevcudiyeti nedeniyle, gece-gündüz uzunluğuna bağlı olan endojen bir ritm sözkonusudur⁹. Epifizin temel fizyolojik fonksiyonu ise, gündüz-gece döngüsü ile sirkadiyen ritm ve üreme işlevi arasındaki ilişkinin düzenlenmesidir^{1,6-9}. Epifiz, organizmanın değişik aktivitelerinin ışık uyararı ile şekillendirildiği bir üst-kontrol merkezi işlevi görmektedir.

Memelilerde ve insanlarda embriyonal dönemde, önce diensefalon tavanında bir divertikül oluşmaktadır^{9,31,32}. Epifiz, 5. haftadan itibaren gözle görülebilir bir büyüklüğe ulaşmaktadır¹⁴. Embriyolojik olarak, 7. haftada bir çıkıntı haline gelmektedir³¹. Fetusta ise, bu doku pinealosit ve glia hücrelerine farklılaşmaktadır⁹. Pinealositlerde, sentez edilen melatoninin ventriküler sistem ya da kapiller sisteme salınmasında rol oynayan hücre uzantıları mevcuttur⁹. Epifiz cismi, sonuçta, mezensefalonun çatısında solid bir organ haline gelmektedir³¹.

İnsanlarda, epifiz bezi gelişimini 10 yaşına kadar olan dönemde tamamlamakta ve daha sonra gerilemeye başlamaktadır^{14,22}. Sonuçta, bağ dokusu miktarı artmakta ve lobüller daha belirgin hale gelmektedir. İnsanlarda, epifizin kapsülü ve septumları içinde yaşlanma ile birlikte kum tanecikleri şeklinde, beyin taşı (acervulus serebri) olarak da bilinen, farklı büyüklük ve sayıdaki corpora arenacea adı verilen cisimcikler birikir^{5,11,19,22,31}. Bu cisimcikler, organik bir matris içinde yer alan kalsiyum karbonat ve kalsiyum fosfat bileşiklerinden oluşmaktadır^{11,22}. Bu oluşumların fonksiyonel önemi bilinmemektedir^{11,22}. Epifizde yer alan bu kalsifiye cisimcikler, klinikte intrakranial boşlukta görülebilen değişik patolojiler nedeniyle normal orta

hattaki lokalizasyonunun değişmesi durumlarında bir tanı aracı olarak kullanılmaktadır^{2,5,33}. Sözü edilen durum, insanların % 75'inde direkt radyolojik çalışmalarda saptanabilen değerli bir göstergedir⁵.

Epifiz Bezi Greftleme İşlemleri

Uzun yıllar önce başlayan epifiz bezi greftlerinin kullanıldığı deneysel çalışmalar hala devam etmektedir. Bu amaçla epifiz bezi çok farklı anatomik bölgelere implante edilmektedir: subkütan bağ dokusu, kıkırdak, kemik, iskelet kası, orbital bezler, submandibuler bezler, pankreas, karaciğer, mide, omentum, timus, dalak, testis, overler, adrenal bez, tiroid, böbrek, gözün ön kamarası ve beyin³⁴. Bu oluşumlar arasında en sık kullanılanlar gözün ön kamarası, renal kapsül ve beyin olup en iyi sonuçlar göz implantasyonlarında alınmaktadır³⁴. Morfolojik çalışmalar, gözün ön kamarasına yerleştirilen epifiz grefti pinealosit hücrelerinin normal mikroskobik görünümüne sahip olduğunu ve sirkadiyen salınım ritmi gösterdiklerini ortaya koymuştur³⁴.

Epifiz bezi beyinde serebral korteks³⁵, hipotalamus³⁶, üçüncü ventrikül^{37,38}, ve dördüncü ventrikül³⁹ gibi farklı anatomik bölgelere transplante edilmektedir. Epifiz bezi çıkarılmak suretiyle pinealektomi işlemi gerçekleştirilmiş bir deneğe epifiz grefti uygulanması sonrası; (1) greft hücrelerinin (pinealositlerin) sağkalımı, (2) greftin revaskülarizasyonu, (3) greftin reinnervasyonu ve (4) greftin fonksiyonel işlevlerini kazanıp kazanmadığının değerlendirilmesi son derece önem taşımaktadır.

Epifiz bezinin üçüncü ventrikül, in situ (daha önce pinealektomi uygulanmış denekte epifiz greftinin normal anatomik yerine trasplantasyonu işlemi), gözün ön kamarası, ya da renal kapsül altına transplante edildiği koşullarda greft revaskülarizasyonunun geliştiği saptanmıştır³⁴. Tüm bu anatomik lokalizasyonlarda, epifiz greftlerinde yeni gelişen kapiller damarlar karakteristik olarak fenestre tiptedir³⁴. McNulty ve ark.³⁵ greft dokusu çevresinde gelişen vasküler yapıların özelliklerinin ev sahibi alıcı doku değil, bizzat greftin kendisi tarafından belirlendiğini ileri sürmüştür.

Değişik anatomik lokalizasyonlara uygulanan epifiz bezi greftlerinin tümünde, normal intakt epifiz bezinde mevcut olan pinealositler ile aynı özelliklere sahip, çok sayıda organel içeren hücrelerin bulunduğu saptanmıştır^{34,35}. Yine, greft dokusundaki pinealosit hücrelerinde çok sayıda mitokondri, endoplazmik retikulum, ribozom ve belirgin bir nukleolusun mevcut oluşu nedeniyle metabolik aktivitenin yüksek olduğu ileri sürülmüştür³⁴. Bununla beraber, pinealositlerde yer alan sinaptik ribonların fonksiyonları tam olarak açıklığa kavuşturulabilmiş değildir. Ganglionektomi durumlarında sayıları artan bu yapıların, adrenerjik innervasyon ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir^{34,35}.

Değişik greft alıcısı anatomik oluşumlar arasında, epifiz bezinin sadece üçüncü ventrikül ve gözün ön kamarası içine trasplantasyon durumlarında serum melatonin düzeylerinde bir artış sağlanabilmiştir^{34,38,40}. Serum melatonin düzeylerinde gece-gündüz farklılığının ise, epifiz bezinin sadece gözün ön kamarası içine transplante edildiği durumlarda sağlandığı saptanmıştır³⁴. Sözkonusu sirkadiyen ritmin gözde retinada başlayan ve suprakiazmatik nukleus, paraventriküler nukleus, spinal kord, SSG yolu ile epifiz bezi greftine ulaşan sempatik lifler aracılığı ile sağlandığı kabul edilmektedir³⁸. Suprakiazmatik nukleus lezyonlarında sirkadiyen melatonin salınımı bozulmaktadır^{40,41}. Sempatik sinir liflerinin, normalde olduğu gibi, yeni oluşan kapiller damarlar etrafındaki perivasküler mesafede ilerleyerek epifiz bezine ulaştığı saptanmıştır³⁸. Bu nedenle, bugün epifiz bezi için en ideal trasplantasyon lokalizasyonunun gözün ön kamarası olduğu anlaşılmış bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Isobe Y, Fujioi J, Nishino H, Circadian rhythm of melatonin release in pineal gland culture: arg-vasopressin inhibits melatonin release. Brain Res 2001; 918: 67.
2. Sano K. Pineal region tumors: problems in pathology and treatment. Clin Neurosurg 1983; 30: 59.

3. Tuğlacı P. Tıp Sözlüğü (İngilizce-Türkçe). İstanbul: Tomurcuk Basım Tesisleri 1983.
4. Turgut M, Özkaya B. Pineal bölge tümörleri ve cerrahi yaklaşım şekilleri. Arşiv 2000; 10: 100.
5. Dere F. Nöroanatomî ve Fonksiyonel Nöroloji. Adana: Okullar Pazarı Kitabevi 1990.
6. Kennaway DJ, Wright H, Melatonin and circadian rhythms. Curr Top Med Chem 2002; 2: 199.
7. Pevet P, Melatonin and biological rhythms. Biol Signals Recept 2000; 9: 203.
8. Fukada Y, Okano T, Circadian clock system in the pineal gland. Mol Neurobiol 2002; 25: 19.
9. Aytekin Y, Gürsoy E. Renkli Embriyoloji Atlası. İstanbul: Nobel Tıp Kitapları Ltd. Şti 2000. (Drews U: Color Atlas of Embryology. Stuttgart, Theime; 1993.)
10. Stevens A, Lowe JS. Human Histology. London: Mosby 1997.
11. Fawcett DW, Jenesh RP. Pineal gland. In: Bloom M, Fawcett DW (Eds). Concise Histology. New York, Chapman & Hall International Thomson Publishing 1977; 164.
12. Aytekin Y, Solakoğlu S, Ahışhalı B. Temel Histoloji. (Basic Histology, Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO, Eds.) İstanbul: Barış Kitabevi 1998.
13. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 2. Cilt. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti 1997.
14. Görpe A: Klinik Endokrinoloji. İstanbul: İstanbul Matbaası 1964.
15. Young B, Heath JW. Wheater's Functional Histology. A text and Colour Atlas. Edinburgh: Churchill Livingstone 2000.
16. Doğuer S, Erençin Z. Evcil Kuşların Komparativ Anatomisi (Handbuch der Vergleichenden Anatomie der Haustiere, Baum EV, Ed.'dan çeviri). Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi 1964.
17. Spiegelmann R, Friedman WA, Pineal region tumors: diagnosis and management. Contemp Neurosurg 1991; 13:1.
18. Rhoton AL, Jr, Yamamoto I, Peaca DA, Microsurgery of the third ventricle. Part 2. Operative approaches. Neurosurgery 1981; 8: 357.
19. Yıldırım M. Tıp Fakültesi Öğrencileri İçin Klinik Nöroanatomî. (Clinical Neuroanatomy for Medical Students, Snell RS, Ed.). İstanbul: Lippincott-Williams&Wilkins/Nobel 2000.
20. Pakar Ş. Histoloji. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi 1990.

21. King AS, McLelland J. Birds. Their Structure and Function. London: Bailliere Tindall 1984.
22. Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA. Text/Atlas of Histology. Philadelphia: WB Saunders Comp 1988.
23. Debreceni K, Manzano e Silva MJ, Ghosh M, et al, Mediator substances of the pineal neuronal network of mammals. Neurobiology (Bp) 1997; 5: 459.
24. Mayo JC, Sainz RM, Uria H, et al, Melatonin prevents apoptosis induced by 6-hydroxydopamine in neuronal cells: implications for Parkinson's disease. J Pineal Res 1998; 24: 179.
25. Martinez-Soriano F, Ruiz-Torner A, Armananzas E, et al, Influence of light/dark, seasonal and lunar cycles on serum melatonin levels and synaptic number of the pineal gland of the rat. Histol Histopathol 2002; 17: 213.
26. Tricoire H, Locatelli A, Chemineau P, et al, Melatonin enters the cerebrospinal fluid through the pineal recess. Endocrinology 2002; 143: 84.
27. Turner CD. General Endocrinology. Philadelphia: WB Saunders Comp 1966.
28. Kitay J, Altschule M. The Pineal Gland – A Review of the Physiologic Literature. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press 1954.
29. Bruce DA, Schut L, Sutton LN, Pineal region tumors. In: McLaurin RL, Venes J, Schut L, Epstein F (Eds). Pediatric Neurosurgery. Surgery of the Developing Nervous System. Philadelphia: WB Saunders 1989; 409.
30. Hogendorf P, Adamczyk E, Okraszewska E, Microvascularisation of the pineal gland in the rat. Folia Morphol (Warsz) 2001; 60: 191.
31. Başaklar AC. Langman's Medikal Embryoloji. Ankara: Palme Yayıncılık 1996. (Sadler TW. Langman's Medical Embryology. Baltimore: Williams & Wilkins 1995.)
32. Patten BM. Foundations of Embryology. New York: McGraw-Hill Book Comp 1958.
33. Jinkins JR, Xiong L, Reiter RJ, The midline pineal "eye": MR and CT characteristics of the pineal gland with and without benign cyst formation. J Pineal Res 1995; 19: 64.
34. Wu W, Scott DE, Reiter RJ, Transplantation of the mammalian pineal gland: studies of survival, revascularization, reinnervation, and recovery of function. Exp Neurol 1993; 122: 88.
35. McNulty JA, Prechel MM, Van de Kar LD, Fox LM, Effects of isoproterenol on synaptic ribbons in pinealocytes of the rat and C57BL/6J mouse. J Pineal Res 1989; 7: 305.

36. Vries RAC, Abolition of the effect of pinealectomy on hypothalamic magnocellular neurosecretory activity in male rats by hypothalamic pineal implants. *Neuroendocrinology* 1972; 9: 358.
37. Wu W, Scott DE, Miller E, Transplantation of the pineal gland in the mammalian third cerebral ventricle. *Exp Neurol* 1990; 108: 23.
38. Wu W, Scott DE, Reiter RJ, No difference in a day-night serum melatonin concentration after grafting into the third cerebral ventricle of pinealectomized rats. *J Pineal Res* 1991; 11: 70.
39. Brightman MW, Markey SP, Klein DC. Cotransplants of pineal gland and superior cervical ganglion to the IVth ventricle. In: Bjorklund A, Tenevi U (Eds). *Neural Grafting in the Mammalian CNS*. Amsterdam, NY: Elsevier 1985.
40. Serviere J, Gendrot G, LeSauter J, Silver R, Host resets phase of grafted SCN: influence of implant site, tissue specificity and pineal secretion. *Neurosci Lett* 1994; 176: 80.
41. Moore RY, Eichler VB, Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res* 1972; 42: 201.

Yazışma Adresi:

Dr. Mehmet TURGUT
Cumhuriyet Mahallesi
Cumhuriyet Caddesi
No:6 Daire:7
09020 AYDIN

Tel: 0.256.2134874
Fax: 0.256.2132172
E-mail: drmturgut@yahoo.com