

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA PİNEALEKTOMİ VE MELATONİN
UYGULAMASININ KAN VE DOKULARDAKİ
ÇEŞİTLİ ELEMENT DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Zeynep KÖYKUN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ (S-TIP) ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Abdülkerim Kasım BALTACI

KONYA-2012

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA PİNEALEKTOMİ VE MELATONİN
UYGULAMASININ KAN VE DOKULARDAKİ
ÇEŞİTLİ ELEMENT DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Zeynep KÖYKUN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ (S-TIP) ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Abdülkerim Kasım BALTACI

KONYA-2012

ÖNSÖZ

“Sıçanlarda pinealektomi ve melatonin uygulamasının kan ve dokulardaki çeşitli element düzeyleri üzerine etkisi” başlıklı tezimin hazırlanmasında yardımlarını gördüğüm Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Bayram Yılmaz ile aynı anabilim dalının asistanları Burcu Şeker ve Burcu Çevreliye, atomik emisyon cihazında analizlerime yardımcı olan Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı yüksek lisans öğrencileri Mine Yılmaz ve Nihal Savuran’a, istatistik analizlerde yardımını esirgemeyen Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Rasim Moğulkoç’a teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ.....	1
1.1. Pineal Bez.....	1
1.1.1. Pineal Bezin Anatomisi.....	1
1.1.2. Pineal Bezin Histolojik Yapısı.....	2
1.1.3. Pineal Bezin Sinirsel İnnervasyonu.....	2
1.1.4. Melatonin.....	2
1.1.5. Melatonin Sentezi ve Salınımı.....	3
1.1.6. Melatonin Metabolizması.....	5
1.1.7. Melatonin Sekresyonunun Düzenlenmesi.....	6
1.1.8. Melatoninin Etki Mekanizması.....	6
1.1.9. Melatoninin Fizyolojik Fonksiyonlar Üzerine Etkileri:.....	7
1.1.9.1. Melatoninin Üreme Sistemi ve Diğer Hormonlarla Olan İlişkisi.....	7
1.1.9.2. Melatoninin İmmun Sistem Üzerine Etkisi.....	9
1.1.9.3. Melatoninin Serbest Radikal Giderici Etkisi.....	10
1.1.9.4. Melatoninin Yaşlanma Üzerine Etkisi.....	11
1.1.9.5. Melatoninin Uyku Üzerine Etkisi.....	12
1.1.9.6. Melatoninin Beslenme Davranışı Üzerine Etkileri.....	13
1.1.9.7. Melatoninin Kanser Üzerine Etkisi.....	14
1.2. Çinko.....	14
1.3. Demir.....	16
1.4. Bakır.....	16
1.5. Selenyum.....	16
1.6. Kalsiyum.....	17
1.7. Fosfor.....	17

1.8.Magnezyum	18
1.9.Kurşun	18
1.10.Krom	19
1.11.Mangan	20
1.12.Kobalt	20
1.13.Molibden	21
1.14.Kükürt	21
1.15.Sodyum	21
1.16.Potasyum	22
1.17.Pineal bez, melatonin ve element metabolizması.....	23
2.GEREÇ ve YÖNTEM.....	25
2.1. Hayvan Materyali ve Gruplar.....	25
2.1.1. Deneysel Hayvanları ve Beslenmeleri.....	25
2.2. Deneysel Uygulamalar	26
2.2.1.Melatonin Uygulaması.....	26
2.2.2.Pinealektomi	27
2.3. Biyokimyasal Analizler	27
2.3.1.Serumda çinko, kurşun, kobalt, molibden, krom, kükürt, magnezyum, mangan, sodyum, potasyum, fosfor, bakır, demir, kalsiyum ve selenyum analizleri:.....	27
2.3.2.Çeşitli dokularda çinko, kurşun, kobalt, molibden, krom, kükürt, magnezyum, mangan, sodyum, potasyum, fosfor, bakır, demir, kalsiyum ve selenyum analizleri:.....	28
2.4. İstatistiksel Değerlendirmeler	28
3.BULGULAR.....	29
3.1.Serumda ölçümü yapılan elementler	29
3.2. Dokularda ölçümü yapılan elementler.....	30

3.2.1.Kalp dokusunda ölçümü yapılan elementler	30
3.2.2.Akciğer dokusunda ölçümü yapılan elementler.....	32
3.2.3.Karaciğer dokusunda ölçümü yapılan elementler.....	33
3.2.4.Dalak dokusunda ölçümü yapılan elementler.....	35
3.2.5.Böbrek dokusunda ölçümü yapılan elementler.....	36
3.2.6.Testis dokusunda ölçümü yapılan elementler.....	38
3.2.7.Kemik dokusunda ölçümü yapılan elementler.....	39
4. TARTIŞMA.....	42
4.1. Serumda ölçümü yapılan elementlerin tartışılması.....	42
4.2. Dokularda ölçümü yapılan elementlerin tartışılması.....	44
4.2.1. Kalp dokusunda ölçümü yapılan elementlerin tartışılması.....	44
4.2.2. Akciğer dokusunda ölçümü yapılan elementlerin tartışılması.....	45
4.2.3.Karaciğer dokusunda ölçümü yapılan elementlerin tartışılması.....	46
4.2.4.Dalak dokusunda ölçümü yapılan elementlerin tartışılması.....	47
4.2.5.Böbrek dokusunda ölçümü yapılan elementlerin tartışılması.....	49
4.2.6.Testis dokusunda ölçümü yapılan elementlerin tartışılması.....	49
4.2.7.Kemik dokusunda ölçümü yapılan elementler.....	51
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	52
6. ÖZET	53
7. SUMMARY	55
8. KAYNAKLAR	57
9. EKLER	64
10. ÖZGEÇMİŞ	65

SİMGE ve KISALTMALAR

APUD: Amine Precursor Uptake and Decarboxylation

ATP: Adenozin trifosfat

cAMP: Siklik adenozin monofosfat

cGMP: Siklik guanozin monofosfat

DNA: Deoksiribonükleik asit

FSH: Follikül Stimüle Edici Hormon

GH: Growth hormon

GHRH: Growth hormon salgılatıcı hormon

GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon

GSH: Glutasyon

H₂O₂: Hidrojen peroksit radikali

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoproteinler

HIOMT: Hidroksiindol-0-metil transferaz

IFN- γ : İnterferon-gama

IGF-1: İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü-1

IL-1 β : İnterleukin-1 beta

IL-2: İnterleukin 2

LH: Lutenizian hormon

ML₁: Melatonin-1 reseptörü

ML₂: Melatonin-2 reseptörü

ML₃: Melatonin-3 reseptörü

NAT: N-asetil transferaz

NK: Natural killer

O₂⁻: Süperoksit anyon radikali

O₂: Singlet oksijen radikali

OH: Hidroksil radikali

SCN: Suprakiyazmatik çekirdek

SOD: Süperoksid dismutaz

T_H: T-helper hücreler

TNF- α : Tümör nekrozu faktörü alfa

TSH: Tiroid Stimule Edici Hormon

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

1.GİRİŞ

1.1. Pineal Bez

Pineal bezin varlığı çok eski zamanlardan beri bilinmektedir. M.Ö. 3. yüzyıl civarında Herophilus tarafından tanımlanan Pineal bezin yapısı Vesalius (1514-1564) tarafından ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir. Hint felsefesine göre pineal bez daha gerçekçi ve derinlemesine görebilen bir üçüncü göz olarak kabul edilmiş ve Fransız Filozof Descartes ise (1596-1650) pineal bezi ruhun merkezi olarak düşünmüştür. Çok eski zamanlardan beri varlığı bilinmesine rağmen pineal bezden salgılanan temel hormon olan melatoninin biyosentezi ve kimyasal yapısı ancak 1958'de Lerner tarafından ortaya konulabilmiştir (Beyer ve ark 1998).

Epifiz bezi olarak da bilinen pineal bez beyinde bulunan önemli bir nöroendokrin organdır. Dış çevrenin ışık veya karanlık olmasına göre organizmada başta endokrin sistem olmak üzere birçok sistemin fonksiyonunu düzenler ve hipotalamusta bulunan suprakiazmatik nukleus (SCN) ile birlikte bir biyolojik saat gibi fonksiyon yapar. Pineal bez sirkadiyan bir ritimde ve karanlıkta salgıladığı melatonin hormonu vasıtasıyla vücudun diğer kısımlarına zaman sinyalleri gönderir. Böylece, günün ve yılın farklı zamanlarına bağlı fizyolojik siklusların düzenlenmesinde görev alır. Gün uzunluğundaki mevsimsel değişikliklerin yorumlanmasında ve özellikle üreme fonksiyonlarının mevsimsel kontrolünde önemli bir yere sahiptir. Melatonin, pineal bezin başlıca hormonu olarak kabul edilmesine rağmen, bu bezden salgılanan çok sayıda hormon veya hormon benzeri maddenin varlığı da tespit edilmiştir (Keleştimur 1996).

1.1.1.Pineal Bezin Anatomisi

Pineal bez, epiphysis cerebri, corpus pineale, glandula pinealis gibi adlarla da anılmaktadır. İnsanlarda, 120-150 mg ağırlığındadır. Sıçanlarda pineal bez, 0,9-1,56 mg ağırlığındadır. İnsan pineal bezinin anatomik ilişkileri diğer memelilerinkine benzer. Pineal bez şekil olarak özellikle insanda ananasa ve kozalağa benzemektedir (Calvo ve ark 1985).

Sıçan pineal bezi, commissura posterior ile commissura habernulorum arasında, 3. ventrikülün tavanının arka ucundan başlayan bir sapla beyinciğe doğru uzanır. Pineal sap, 100 µm çapında 2700-3000 µm uzunluğunda olup, bezi 3.

ventrikül tavanının arka ucuna bağlar. Sıçan pineal bezine ait ölçümler, transvers 1300-1500 µm, dorso-ventral 750-800 µm, longitudinal (fronto-occipital) 1500-1600 µm olarak bulunmuştur (Taner 2002).

1.1.2. Pineal Bezin Histolojik Yapısı

Pineal bez kapsül görevi yapan pia mater ile örtülüdür. Pia materden organın içine doğru, kan damarları ve miyelinsiz sinir lifleri içeren septalar girer. Diğer endokrin bezlerde olduğu gibi kapiller damarlardan zengindir. Bezde esas olarak pinealositler ve glial (interstisyel hücreler) hücreler görülür. Pineal bez parankimasında bulunan pinealositler, parankimal hücrelerin çoğunluğunu oluştururlar. Bu hücreler, aynı zamanda bezin sekresyon fonksiyonundan sorumludurlar. Parankimada bulunan glial hücreler ise destekleyici hücrelerdir ve daha az sayıdadırlar. Pinealositler tip-I; glial hücreler ise tip-II pinealosit olarak da isimlendirilirler (Karaöz 2002).

1.1.3. Pineal Bezin Sinirsel İnnervasyonu

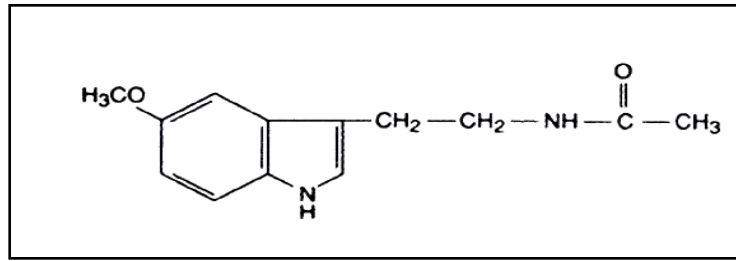
Pineal bez elektriksel sinyalleri hormonal sinyallere çeviren bir nöroendokrin transdüser olarak görev yapar. Pineal bezin endokrin aktivitesi, çoğu endokrin organdan farklı olarak, önemli derecede sinirsel innervasyona bağlıdır. Melatonin salgılanma hızını belirleyen en önemli faktör, çevrenin aydınlık veya karanlık olmasıdır. Genel olarak, ışık melatonin yapımını azaltır, karanlık ise artırır. Retinohipotalamik pineal sistem, retinanın fotoreseptörlerinden başlar ve retinal sinir ile retinalhipotalamik yolaktan SCN'ye, oradan da servikal ganglion ve postganglionik sempatik lifler ile pineal beze ulaşır. Buradaki sempatik sinir uçlarından salgılanan transmitter norepinefrindir. Pinealositler arasında norepinefrin salınımı ile onların sekretuar fonksiyonları başlatılmaktadır. Propranolol ise, melatonin sentezini azaltır. Bu nöral sistem, ışığa maruz kaldığında inhibe, karanlıkta ise aktive olur. Melatonin sentezinin günlük ritmi ise SCN'deki "pacemaker"lar ile sağlanmaktadır (Ölmez ve ark 2000).

1.1.4. Melatonin

İlk kez 1958 yılında pineal bezden salgılanan ve melatonin adı verilen bir hormonun varlığına dikkat çekilmiştir (Lerner ve ark 1959).

Pineal bezden iki grup endojen madde salgılanmaktadır. Bunlar indolaminler ve peptidlerdir. İndolaminlerin en önemlisi 232 molekül ağırlıklı melatonin olarak bilinen N-asetil-5metoksitriptamindir (Erllich ve ark 1985).

Bugün melatoninin sirkadiyan ritimler, uyku, ruhsal durum, mevsimsel üreme fizyolojisi ve üreme davranışlarında ve retinal fizyolojide güçlü bir biyolojik modülatör olduğu bilinmektedir. Üstelik melatoninin yaşlanma, yaşla ilgili süreçler ve hastalık durumlarındaki etkisini gösteren deneysel çalışmalar onun güçlü bir antioksidan olduğunu ileri sürmektedir (Beyer ve ark 1998, Turgut ve ark 2002).



Şekil 1: Melatoninin kimyasal yapısı

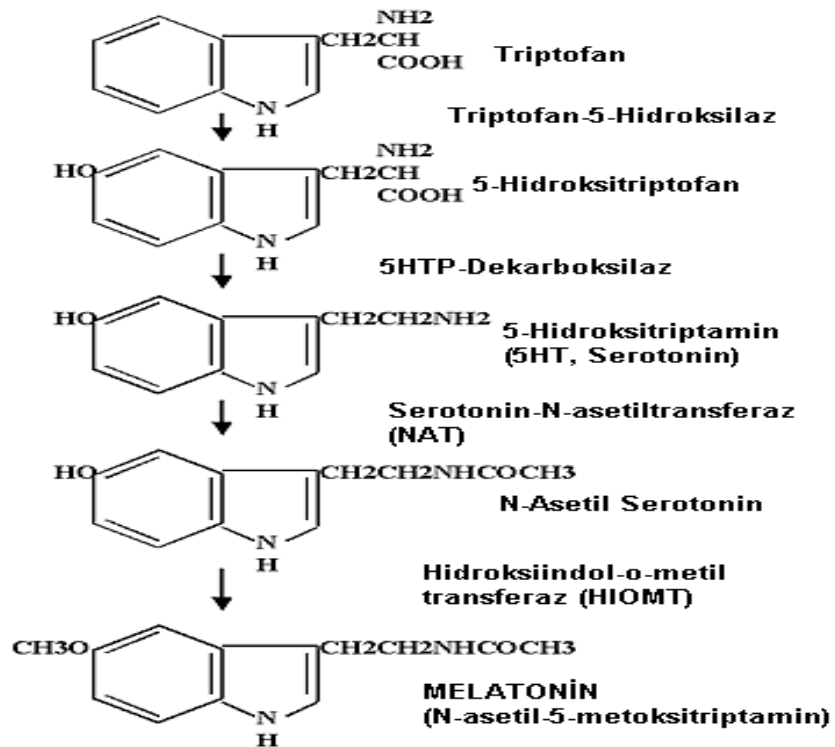
1.1.5. Melatonin Sentezi ve Salınımı

Melatonin sentezinin başlangıç maddesi, pineal bez tarafından plazmadan alınan ve bir indol aminoasidi olan triptofan'dır. Triptofan esansiyel bir aminoasid olup, besinlerle dışarıdan alınması gerekmektedir (Ölmez ve ark 2000). Pineal bez ile sistemik dolaşım arasında kan-beyin bariyeri bulunmadığı için kandaki triptofan pinealositlere kolayca ulaşabilmektedir (Turgut ark 2002). Dışardan triptofan verilmesi, dolaşımdaki melatonin düzeyini artırır. Hücre içerisine alınan triptofanın büyük bir kısmı indol metabolizmasında, küçük bir kısmı ise protein sentezinde kullanılır. Triptofan, pinealositlerde, triptofan hidroksilaz enzimi ile 5-hidroksitriptofan'a hidroksillenir. 5-hidroksitriptofan, aromatik-L-aminoasid dekarboksilaz (dopa dekarboksilaz) ile 5-hidroksitriptamin (serotonin)'e dekarboksillenir. Serotonin, N-asetil transferaz (NAT) enzimi ile N-asetil serotonin'e ve bu da, hidroksiindol-0-metil transferaz (HIOMT) etkisi ile melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin)'e dönüşür (Brzezinski 1997).

NAT, melatonin üretiminde hız sınırlayıcı bir enzimdir ve salınımı endojen olarak gün içi ritim gösterir, daima geceleri yükselir. Işıkla birlikte cAMP ve NAT düzeyinde düşme gözlenir (Roseboom ve ark 1996, Stokkan ve ark 1991).

Melatonin sentezinin sadece pineal bezde olmadığı söylenebilir. Pineal bezin çıkarılması ile dolaşımdaki melatonin düzeyi azalmakta ancak tamamen yok olmamaktadır. Diffüz nöroendokrin sisteminin bir parçası olan APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) hücrelerinde, gastrointestinal kanaldaki enterokromaffin hücrelerinde küçümsenmeyecek düzeyde melatonin sentezi olmaktadır. Ayrıca solunum yolları, karaciğer, böbrek, adrenal bezler, timus, tiroid, plasenta, mast hücreleri gibi nöroendokrin karakterde olmayan hücrelerde ve natural killer (NK) hücreler ile eozinofilik lökositlerde de melatonin tespit edilmiştir. Fakat pineal bez dışındaki hücrelerden salınan melatonin, hücreler arası iletişimin düzenlenmesinde parakrin olarak rol alır (Baltacı 2001).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda SCN'nin de melatonin sentezleme yeteneğine sahip olduğu ama pineal bezdeki gibi önemli bir sirkadiyan ritme sahip olmadığı gösterilmiştir (Hamada ve ark 1999).



Şekil 2: Melatonin sentezi.

Gündüz, pineal bez ve presinaptik terminallerde serotonin miktarı maksimum düzeyde olup sürekli bir şekilde depolanmaktadır. Gece ise suprakiazmatik nükleustan gelen uyarı sonucu postsinaptik aralıkta norepinefrin salınımı maksimum düzeyde olmaktadır. Norepinefrinin %85'i postsinaptik pineosit membranında bulunan beta adrenerjik reseptörlerine ve geri kalan %15'i ise alfa adrenerjik reseptörlerine bağlanmaktadır. Norepinefrinin hücre membranına bağlanması neticesi adenilat siklaz enzimi aktive olmakta ve oluşan cAMP ile melatonin sentezinde rol oynayan NAT enzimi aktifleşmektedir. Bu da, melatonin sentezinde önemli artışa neden olmaktadır. Eğer hem alfa hem de beta adrenerjik membran reseptörleri stimule olur ise cAMP miktarı ve melatonin sentezinde artış olmaktadır (Turgut ve ark 2002).

Pinealositlerde üretilen melatonin, çok hızlı bir şekilde bu hücrelerin komşuluğunda yer alan kapillerlere bırakılmak suretiyle sistemik kan dolaşımına karışmaktadır. Lipofilik özelliği nedeniyle melatonin vücutta tüm doku ve sıvılara kolayca dağılmaktadır. Pineal bezde kan-beyin bariyeri bulunmadığı için salgılanan melatonin direk olarak sistemik kan dolaşımı ve serebrospinal sıvı içine karışmaktadır (Turgut ve ark 2002).

1.1.6. Melatonin Metabolizması

Melatonin yaklaşık %70 oranında plazmada albumine bağlı olarak taşınır. Çoğu karaciğerde olmak üzere böbrekte de metabolize edilir. Melatonin karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından 6-hidroksimelatoninine dönüşür, bu da böbrekte sülfat ve glikronik aside bağlanarak idrarla atılır. İdrardaki başlıca metaboliti, 6-sülfotoksimelatonin'dir. Melatoninin kanda yarılanma süresi yaklaşık 10-40 dakikadır. Pineal bez yüksek bir kan akım hızına sahiptir. Kan akımı yönünden, 4 ml/dk/gr'lık değerle böbreklerden sonra ikinci sırada gelmektedir (Ölmez ve ark 2000).

Melatonin oluşumundaki başlangıç maddelerinden olan N-asetil serotoninin melatoninin metaboliti olduğu belirlenmiştir. Melatoninin kendi prekürsörüne dönüşmesi melatonin sentezinin kompleks bir feedback mekanizma ile kontrol edildiğini gösterir (Leone ve ark 1984).

1.1.7. Melatonin Sekresyonunun Düzenlenmesi

Melatoninin sentez ve salınımı ışık miktarı ile yakın bir ilişki göstermektedir. Gece maksimum düzeyde ve gündüz minimum düzeydeki seyri ile karakterize sirkadiyan ritm göstermektedir. Sistemik kan dolaşımı, pineal bez, serebrospinal sıvı, idrar ve hücre içindeki melatonin konsantrasyonu geceleyin gündüz ölçülen melatonin düzeyinin 10 katına kadar ulaşabilen bir artış göstermektedir (Turgut ve ark 2002).

Karanlık başladığında melatonin seviyesi yükselmeye başlar. Gece yarısından sonra (02.00-04.00) pik seviyesine ulaşır ve sonra giderek düşer. Sabahları erken ışığa maruz kalındığında, melatoninin gece sekresyonunun başlaması da erken olur. Akşam saatlerinde verilen melatonin de, endojen melatonin salınımını erken başlatır (Ölmez ve ark 2000).

Serum melatonin konsantrasyonu, yaşa göre de anlamlı olarak değişir. Yeni doğanlarda serum melatonin konsantrasyonu çok düşük seviyelerde seyredir (Beyer ve ark 1998). Bunun nedeni melatonin salınımının yeni doğanda ikinci haftanın sonunda ancak erişkin ritmine ulaşmasıdır (Turgut ve ark 2002). Melatonin konsantrasyonu 1-3 yaş arası pik yapar. Bu esnada, geceleri melatoninin serum pik seviyeleri 325 pg/ml (1400 pmol/l) gibi yüksek değerlere kadar ulaşır. Cinsel olgunlaşma sürecinde giderek azalan plazma melatonin düzeyi, 500 pmol/l'nin altına düştüğünde, GnRH (Gonadotropin Releasing Hormon) salgılanması artar ve puberte başlar. Yetişkin gençlerdeki değeri, 40-260 pmol/l'dir (Ölmez ve ark, 2000). İlave olarak, Humbert ve Pevet (1994) 60 yaşın üzerindeki insanların çok düşük gündüz ve gece melatonin seviyelerine sahip olduğunu göstererek, fizyolojik melatonin konsantrasyonu ve yaşlanma arasındaki ilişkiye dikkat çekmişlerdir.

1.1.8. Melatoninin Etki Mekanizması

İndolaminler, etkilerini reseptörler aracılığı ile başlatırlar. Melatonin etkisini başlıca cGMP ve prostoglandinler aracılığı ile göstermektedir. Ayrıca merkezi sinir sistemi, karaciğer ve bağırsaklarda melatonin reseptörleri çekirdekte bulunur. Melatonin, dişi genital sisteminde membran reseptörlerindeki adenilat siklazı aktive ederken, testiste cAMP yapımını artırır (Witt-Enderby ve ark 2003).

Bugüne kadar 3 tip memeli reseptörleri klonlanmış (ML₁ ve ML₂) veya saflaştırılmıştır (ML₃-affinity purified). Bunlardan ikisi G proteini ile birleşen reseptörlerdir ve ML₁ ve ML₂ olarak ifade edilirler ama son yıllarda saflaştırılmış olan MT₃ protein quinone redüktaz sınıfına aittir (Witt-Enderby ve ark 2003). ML₁ reseptörlerinin yüksek affinitede bağlanma yerleri olup a, b, c alt tipleri gösterilmiştir. ML₂ reseptörü ise düşük affinitedeki bağlanma yerleri ile tanımlanmıştır (Beyer ve ark 1998). ML₃ ise ML₂'ye benzer bağlanma profili gösterir (Witt-Enderby ve ark 2003).

ML₁ reseptörlerinin aktivasyonu, G proteini üzerinden, adenilat siklazı inhibe ederek, hedef hücrelerde cAMP düzeyini düşürür. Bu reseptörler, muhtemelen, retinal fonksiyonların, sirkadiyan ritimlerin ve üremenin regülasyonunda rol oynamaktadır. ML₂ reseptörlerinin aktivasyonu, fosfoinozid hidrolizini stimule eder, ancak bunların dağılımı henüz tanımlanmamıştır. Melatonin hücre içine kolayca geçerek, buradaki yapısal proteinlerle de etkileşebilir; direkt olarak sitozolik kalmodüline bağlanarak, kalsiyum sinyalini bu yolla da etkileyebilir. Ayrıca, melatoninin nükleer retinoid Z reseptörlerinin (alfa ve beta) de bir ligandı olduğu gösterilmiştir. Bu bağlanma, düşük nanomolar konsantrasyonlarda olup, nükleusa hormon tarafından gönderilen sinyale aracılık edebilir. (Becker-Andre ve ark 1994).

1.1.9. Melatoninin Fizyolojik Fonksiyonlar Üzerine Etkileri:

1.1.9.1. Melatoninin Üreme Sistemi ve Diğer Hormonlarla Olan İlişkisi

Melatonin salınımının, üreme sistemini etkilediği, çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir (Oztekin ve ark 2006, Ozturk ve ark 2003). Eksojen melatonin, türe, yaşa, doza ve uygulama zamanına göre değişkenlik göstermekle beraber, üremeyi modifiye eder (Turgut ve ark 2002). Melatoninin en iyi bilinen etkileri üreme fizyolojisi ile ilgili olanlardır. Melatoninin hipotalamus-hipofiz-gonadlar sistemi üzerinde inhibitör bir etkiye sahip olabileceği ileri sürülmektedir. Hayvan çalışmalarında doğrudan hipotalamus düzeyinde GnRH (Gonadotropin salgılatıcı hormon) salgılanması üzerindeki etkisiyle LH (Lutenizian hormon) salgılanmasını inhibe ettiği belirlenen melatoninin insanda da pubertenin başlamasında benzer bir etkiye sahip olabileceği muhtemel görünmektedir. Buna göre, plazma melatonin düzeyi yaklaşık 500 pmol/l'nin altına düştüğünde GnRH'nin salgılanması artmakta ve

pubertenin başlaması mümkün olmaktadır. Melatonin ayrıca endorfin gibi GnRH salgılanmasını azaltan opioid maddelerin sekresyonunu da artırmaktadır (Baltacı 2001, Keleştimur 1996).

Ratlarda yapılan çalışmalarda, pinealektominin leydig hücrelerinde serum testosteron seviyelerini kontrol gruplarına göre önemli ölçüde artırdığı ve pinealektomi sonrası melatonin verilmesinin ise bunu azalttığı rapor edilmiştir (Kuş ve ark 2002).

Mevsimsel üreme gösteren hamsterlerde uzun dönem karanlık daha fazla melatonin salgılanmasından dolayı üremeyi inhibe eder, erkeklerde testiküler regresyon, dişilerde anöstrus meydana getirir. İnsan mevsimsel üreme göstermemesine rağmen, epidemiyolojik çalışmalar değişik coğrafi alanlarda, gebelik ve doğum oranının mevsimsel dağılım gösterdiğini ortaya koymaktadır. Kışları uzun olan bölgelerde, hipotalamo-gonadal sistem aktivasyonu ve gebelik yaza oranla düşüktür (Ölmez ve ark 2000).

Pineal bez, organizmadaki endokrinolojik aktiviteyi hipofiz, tiroit, adrenal bez ve gonadlar üzerinden düzenleyen bir üst merkez konumundadır. Bu nedenle endokrin organlardaki fonksiyon bozukluklarına bağlı olaylarla yakın ilişki gösterir (Turgut ve ark 2002).

Melatonin ve dolayısıyla pineal bezin gonadotropik hormonların yanı sıra, hipofizden diğer hormonların salgılanması üzerinde de etkileri olduğu kabul edilmektedir. Melatonin verilmesi kadınlarda prolaktin salgılanmasını artırmaktadır. Yetişkin erkeklerde melatonin uygulaması bazal GH (Growth hormon) sekresyonunda artış meydana getirmekte ve GHRH (Growth hormon salgılatıcı hormon)'un GH salgılanması üzerindeki etkisinin artmasına yol açmaktadır. Melatonin bu etkisini muhtemelen hipotalamustan somatostatin salgılanmasını inhibe etmek suretiyle göstermektedir (Keleştimur 1996). Ninomiya ve ark (2001), yaptıkları bir çalışmada insanlara sabah 09.00'da verilen 1 mg melatoninin PRL ve LH seviyelerini düşürdüğü ama GH, FSH ve TSH seviyelerini etkilemediğini göstermişlerdir.

Ratlarda hipofiz bezinin çıkarılması hem NAT aktivitesi, hem de pineal bez içindeki melatoninin gündüz düzeyi üzerinde herhangi bir değişikliğe neden olmamaktadır. Ancak hipofizektomi gece ölçülen melatonin düzeylerinde %50'ye yakın bir düşmeye yol açmaktadır. (Turgut ve ark 2002).

1.1.9.2.Melatoninin İmmun Sistem Üzerine Etkisi

Melatonin immun sistemi özellikle de hücresel bağışıklığı hem direk hem de indirek yollarla etkileyen bir hormondur (Baltacı ve ark 2003, 2005). Birçok laboratuvar çalışmalarında fare ve sıçanlara melatonin uygulaması immun fonksiyonun artmasıyla sonuçlanmıştır. Bu sebeple melatonin uygulamasının immun fonksiyonlar için özellikle hücresel immunitenin aktivasyonunda yararlı olduğuna inanılmaktadır (Rohr ve Herold 2002).

Melatonin immun cevabı artırır. İmmun yetmezlik durumlarında uygulandığında, belirgin immun aktivasyona yol açmaktadır. İmmun parametreler üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinen akut stres ve immunsupresif farmakolojik ajanların uygulanmasıyla oluşan immun yetmezlik tabloları, melatonin ile kontrol altına alınabilmektedir (Ölmez ve ark 2000).

Doğal immunité dışardan melatonin verilmesi ile module edilebilir. NK hücre aktivitesi farelerde pinealektomiye takiben azalır. Melatoninin, kemik iliğinde de bulunması NK hücrelerinin ve monositlerin gelişmesi üzerine module edici etkisine işaret eder. Genç erkek farelere eksojen melatonin verildikten 7-14 gün sonra hem NK hücrelerinde, hem de monosit sayılarında artış gözlenmiştir. İlaveten melatonin makrofaj üretimi ve fonksiyonuna aracılık eder. Makrofaj olarak bilinen TNF- α ve IL-1 β gibi sitokinlerin üretimi dışardan melatonin verilmesi ile değiştirilebilir (Hotchkiss ve ark 2002).

Melatonin immun fonksiyonları direk olarak etkileyebileceği bir diğer alan T hücreleri ile olan ilişkisidir. Farelerde yüksek bağlanma affinitesine sahip T-helper hücreler (T_H) tanımlanmıştır. T hücrelerinin melatoninle uyarılmaları bu hücreler tarafından opioid salınımını artırır. Opioidlerin farelerde immun sistem üzerine ve özellikle antikor sentezi üzerine uyarıcı etkileri vardır. Ayrıca, melatonin T hücrelerinin apoptosisini azaltır ve T hücrelerinin aracılık ettiği sitokin ekspresyonunu artırır. Melatonin verilmesi T_H1 hücreleri üzerinden IFN- γ , IL-2 ve

TNF- α salınımını uyarır. İnsan monositlerinde de benzer şekilde bahsedilen sitokinlerin üretimi melatonin tarafından artırılır (Hotchkiss ve ark, 2002).

Oral çinko tedavisinin de, benzer şekilde immun yanıtı artırıcı etkisinden söz edilmektedir. Beyinde çinko açısından en zengin alan pineal bezdir (Fabris ve ark 1991). Organizmada çinko turnoveri (döngüsü) çeşitli hormonlar ve sitokinler tarafından düzenlenmektedir. Melatonin çinko düzeylerini de etkileyerek, timik fonksiyonları düzenlemektedir (Ölmez ve ark 2000). Aynı zamanda melatonin sentezi için çok önemli bir madde olan serotoninin yapısında çinkonun bulunması melatonin ile çinko arasındaki ilişkinin tek yönlü olmadığını bir delildir (Baltacı ve ark 2003).

Pinealektomize farelerde gözlenen negatif çinko dengesi, timusun inovulasyonu, sirkülasyondaki timulin-çinko kompleksinde, IL-2 düzeyinde ve CD4 işaretli T hücre sayısındaki anlamlı azalmaların melatonin takviyesi ile tekrar kontrollerdeki değerlerine ulaşması melatoninin immun sistem üzerindeki etkilerinin ortaya konulması açısından çarpıcı bir örnektir (Mocchegiani ve ark 1996).

1.1.9.3.Melatoninin Serbest Radikal Giderici Etkisi

Oksijen dünya atmosferinin %21'ini oluşturur ve aerobik organizmaların hayatlarını devam ettirebilmeleri için gereklidir. Bununla beraber, oksijenle ilgili temel paradoks belli durumlarda organizmanın hayati dokular için öldürücü olmasıdır. Solunumla alınan oksijenin büyük çoğunluğu ATP üretiminde kullanılır. Bununla beraber solunumla alınan oksijenin nispeten önemli bir kısmı da (yaklaşık %5) çoğunluğu aşırı derecede toksik olan serbest radikallere dönüştürülür (Beyer ve ark 1998). Bunun nedeni, serbest radikallerin mitokondrideki oksidatif fosforilasyon ve peroksizomlardaki yağ asidi oksidasyonu esnasında üretiliyor olmalarıdır (Touitou 2001). Bu serbest radikaller hidroksil radikali (OH), hidrojen peroksit radikali (H_2O_2), superoksit anyon radikali (O_2^-), ya da singlet oksijen radikali (O_2) adı verilen toksik maddelerdir (Turgut ve ark, 2002).

Hücreler kendilerini serbest radikallerin zararlı etkilerinden enzimler (superoksit dismutaz, katalaz, glutasyon peroksidaz), vitaminler (vitamin E, vitamin C, vitamin A ve onların prekürsörü olan karoten) ve glutasyon ile ürik asit gibi çeşitli diğer moleküllerle belli bir dereceye kadar koruyabilirler (Touitou 2001).

Melatonin en zararlı radikal olan –OH radikalini ortadan kaldıran ve böylece de lipid peroksidasyonu reaksiyonunu engelleyen güçlü bir antioksidandır. (Turgut ve ark 2002). Melatonin –OH radikali ile reaksiyona girdikten sonra bir indolil katyon radikale dönüşür ki bunun da ortamdaki O₂⁻ radikalini tutarak antioksidan aktivite gösterdiği kaydedilmiştir. Serbest oksijen radikalleri oluşturmak suretiyle kansere sebep olan safrol'ün DNA üzerindeki hasarının melatonin tarafından çok etkili bir şekilde inhibe edildiği gösterilmiştir. Melatoninin antioksidan olarak diğer önemli bir özelliği de lipofilik olmasıdır. Dolayısıyla hücrenin hemen bütün organellerine ve hücre çekirdeğine ulaşabildiği gibi kan-beyin bariyeri gibi bariyerleri de kolayca geçer. Böylece çok geniş bir dağılımda antioksidan aktivite gösterir (Akkuş 1995).

Melatoninin bir başka avantajı, diğer antioksidanların aksine çok yüksek dozlarda (300mg/gün) ve uzun süre kullanımda (5 yıla kadar) bile toksik bir etkisinin olmamasıdır. Ayrıca bazı antioksidanlar belli oranda prooksidan aktiviteye sahip oldukları halde melatoninin böyle bir etkisi yoktur. Melatoninin hücre çekirdeğine girebilmesi onun DNA'yı oksidatif hasardan koruması bakımından diğer antioksidanlara oranla çok daha üstün bir özelliğini teşkil eder (Akkuş 1995).

Tan ve ark (1993)'nın yaptığı bir çalışmada melatoninin OH radikalini nötralize etme kapasitesinin GSH'dan 5 kat ve mannitolden 15 kat fazla olduğu ileri sürülmüştür. Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda ise pineal bezin cerrahi olarak çıkarılması sonucunda nükleer DNA hasarının arttığı açıkça gösterilmiştir.

Sonuç olarak, melatonin direk bir serbest radikal süpürücü olarak etki eder ve hem reaktif oksijen hem de reaktif nitrojen türlerini detoksifiye eder. Ayrıca indirek olarak da antioksidatif savunma sistemlerinin aktivitesini artırır (Anisimov 2003a).

1.1.9.4. Melatoninin Yaşlanma Üzerine Etkisi

Birçok bilimsel makale insanlarda plazma melatonin konsantrasyonunun yaş ile düştüğünü rapor etmektedir (Touitou 2001, Turgut ve ark 2002). Yaşlanma ile melatonin sentez ve salınımında azalma olmaktadır. Buna paralel olarak da melatoninin sirkadiyan ritmi bozulmaktadır. Touitou (2001) nun bildirdiğine göre yaşlı insanlarda ölçülen plazma melatonin konsantrasyonu normal değerinden

yaklaşık %40-50 daha düşük bulunmaktadır. Deney hayvanlarında da hayvan yaşlandıkça sirkadiyan ritmin bozulduğu, gündüz ve geceye ait serum melatonin düzeylerinin hemen hemen eşit bir hale geldiği saptanmıştır (Turgut ve ark 2002).

Melatonin seviyelerinin yaşlanma ile düşmesinin mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır, çok sayıda faktörün bu azalmadan sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Bu faktörler:

➤ Pubertal dönemden itibaren pineal bezde kalsiyum depoları göze çarpar. Yaşlanmayla beraber pineal bezin kalsifikasyonu görülür. Pineal bezin kalsifikasyonu çoğunlukla kalsiyum depolarındaki kalsiyumun çökmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Sonuç olarak pineal bezde kalsiyum taşlarının oluşması bezin kalsifikasyonuna yol açan en önemli etken olarak görülmektedir.

➤ Diğer bir faktör de, yaşlı kemirgenlerde de açıklandığı gibi, yaşla birlikte pinealosit membranındaki β adrenerjik reseptörlerin sayıları ve/veya norepinefrine karşı tepkileri azalabilir.

➤ Melatonin sentezinden sorumlu anahtar enzim olan NAT aktivitesi yaşlı sıçanlarda, melatoninin azalmasına paralel olarak sirkadiyan durum ne olursa olsun azalır (Touitou 2001).

1.1.9.5. Melatoninin Uyku Üzerine Etkisi

Pineal bezden melatonin salgılanma ritmi, normal uyku alışkanlığı saatleri ile senkronizedir. Kan melatonin düzeyi geceleri gündüzden 10 kat daha yüksektir. Uyku bozukluğu olan yaşlılarda, serum melatonin konsantrasyonu uyku problemi olmayan aynı yaştakilere oranla daha düşük bulunmuştur (Ölmez ve ark 2000).

Riemann (2002) ve arkadaşları uykusuzluk problemi olan hastalarda nokturnal melatonin konsantrasyonunun düştüğünü göstermişlerdir. Mac Farlage ve ark (1991) kronik uykusuzluğun tedavisinde yüksek dozda melatonin (75 mg) kullanımının etkisini araştırmışlar ve melatonin verilen grupta toplam uyku sürelerinin arttığını bulmuşlardır. Düşük dozda melatoninin de aynı zamanda uykusuzluğun tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Gönüllü hastalara 0,3 mg ve 1 mg dozlarında melatonin verilmiş ve her iki doz seviyesinde de melatoninin uykuya dalmak için gereken zamanı azalttığı gösterilmiştir (Birdsall 1996).

Jet lag, denizaşırı uçak seyahatleri sonrasında vücut ritminin bozulmasına bağlı olarak gelişen uykusuzluk ve grip benzeri semptomlarla kendini gösteren bir rahatsızlıktır. Beraberinde konsantrasyon ve oryantasyon bozukluğu, kan basıncında, kan şekeri düzeyinde düşme, enerji, uyanıklık ve hormon düzeylerinde değişiklikler gözlenebilir (Rohr ve Herold 2002, Ölmez ve ark 2002). Melatonin verilmesinin denizaşırı yolculuk yapanlarda jet lag etkilerini minimuma indirdiği bildirilmiştir(Birdsall 1996).

1.1.9.6. Melatoninin Beslenme Davranışı Üzerine Etkileri

Melatoninin gıda alımı üzerine etkisi ile ilgili farklı türlerde çelişkili sonuçlar içeren çalışmalar mevcuttur. Bazı araştırmacılar melatoninin ratlarda, tavuklarda, hamsterlerde ve balıklarda gıda alımını azalttığını gösterirken, bazıları da melatoninin ratlarda gıda alımı üzerine etkisinin olmadığını ileri sürmüşlerdir. Fakat kemirgenlerde yapılan çalışmalarda gıda alımının dışardan melatonin veya agonistlerinin verilmesine cevap olarak arttığı rapor edilmiştir (Angers ve ark 2003).

İntravenöz glikoz uygulamasından sonra yükselen kan glikoz düzeyinin uyku döneminde tekrar azaldığı gözlenmiştir. Melatoninin kan glikoz düzeyindeki bu azalmada önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Rohr ve Herold 2002).

Postmenapozal kadınlarda, 1 mg oral melatonin uygulaması glikoz toleransını ve insulin hassasiyetini düşürmüştür. Sıçanların içme suyuna günlük 0,2 veya 0,4 mg/L melatonin uygulaması visceral yağ, plazma insulin, IGF-1 ve leptin seviyelerini istatistiksel açıdan önemli ölçüde artırmıştır. Melatonin ratlarda karaciğer karbonhidratlarının kullanımını artırır ama hepatik lipolizi baskılar. Melatonin, ratların kanında HDL seviyesine ilave olarak total, serbest ve esterifiye kolesterol seviyelerini önemli ölçüde artırır. Bununla beraber, insanlarda ve kemirgenlerde yüksek dozlardaki melatoninin düşük dansiteli lipidler üzerine inhibitör etkisinin olduğu rapor edilmiştir (Anisimov 2003a).

Son yıllarda SCN'nin yeme aktivitesinde oluşturduğu ritimden bağımsız olarak, sıçanlarda plazma plazma glikoz konsantrasyonlarında da 24 saatlik bir ritim oluşturduğu gösterilmiştir (la Fleur ve ark 2001).

Pinealektomi ve dışardan melatonin verilmesinin leptin hormonu üzerine olan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, pinealektominin leptin salınımını artırdığı ve pinealektomi sonrası dışardan melatonin ilavesinin ise bu etkiyi tersine çevirdiği gösterilmiştir. Sonuç olarak melatonin ile leptin arasında zıt bir ilişkinin varlığı görülmektedir (Canpolat ve ark 2001).

1.1.9.7. Melatoninin Kanser Üzerine Etkisi

Birçok besinsel, hormonal ve çevresel faktör kemirgenlerde oluşturulan tümörlerin büyümesini ve karsinogenezi etkiler. Serbest radikal süpürücü etkisine ilave olarak melatonin kanser büyümesinin direk inhibitörü olarak bilinmektedir. Günlük 10-50 mg arasında melatonin alımının meme kanseri, karaciğer kanseri, metastatik renal karsinoma ve beyin tümörlerine karşı engelleyici etkiye sahip bulunduğu gösterilmiştir (Birdsall 1996).

Pinealektomi veya sabit ışığa maruz bırakma ile pineal fonksiyonun inhibisyonunun karsinogenezi uyardığı oysa ışık kısıtlamasının karsinogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir (Anisimov 2003b).

Deney hayvanlarında pineal bezin cerrahi olarak çıkarılması metastatik yayılmaya ilave olarak primer tümör büyümesini uyarır, oysa pineal ekstrak (extract) ilavesi malignant süreci inhibe eder. Hayvan deneyleri melatoninin, melanoma büyümesini ve meme kanserini in vivo ve in vitro olarak inhibe ettiğini göstermektedir. Son yıllardaki çalışmalarda nokturnal melatonin seviyelerinin meme, prostat ve endometriyum kanserlerinin başlangıcında azaldığı gösterilmiştir (Rohr ve Herold 2002).

Melatoninin tümör büyümesini önleyici mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen antiproliferatif özelliğinin etkin olabileceği düşünülmektedir (Ölmez ve ark 2000).

1.2. Çinko

Yaşayan organizmada çinkonun önemi ilk kez, 1869 yılında Raulin'in "Aspergillus Niger" adlı siyah ekmek mantarında çinkonun, büyüme için gerekli bir element olduğunu göstermesiyle anlaşılmıştır (Hsu 1980, Sezer 2005). Yaklaşık 40 yıl sonra, Bertrand ve Javillier tarafından da bu sonuç doğrulanmış, 1934 yılında

Todd, Elvehjem ve Hart tarafından ratların büyümeleri ve sağlıklı olmaları için çinkonun gerekli olduğu belirtilmiştir (Hsu 1980, Kaya ve ark 2006, Prasad 1979).

Keilin ve Mann tarafından, 1940 yılında karbonik anhidrazın % 0.3 çinko içeren bir çinko metalloenzimi olduğu gösterilerek çinkonun, ilk spesifik biyolojik fonksiyonu tanımlanmış ve birçok metalloenzimin bileşeni olduğu belirlenmiştir (Hsu 1980, Sezer 2005). İnsanlarda ise, ilk olarak 1961 yılında çinko yetersizliğinden şüphelenilerek, 11 İranlı erişkin erkeğin klinik bulguları incelenmiş, besinsel çinko yetersizliği saptanmış ve eksikliğinde cücelik görülmüştür (Kavas 2003, Prasad 1979, Prasad 1998). Cüceliğin yanında bazı bireylerde ayrıca anemi, hepatosplenomegali (karaciğer ve dalak büyümesi), laterji (uyuşukluk), boy kısalığı, saç dökülmesi, iskelet gelişiminde bozulma ve hipogonadizm (genital organlarda gelişememe) gibi belirtiler görülmüştür. Bu kişilerin beslenmelerinde, beyaz undan yapılan ekmeği bolca tükettikleri, hayvansal protein tüketimini ise ihmal ettikleri ve toprak yeme alışkanlıklarının (jeofaji) olduğu belirlenmiştir (İnsel ve ark 2004, Prasad 1979). Bilim adamları hipotezlerinde, jeofaji ile birlikte kişilerin diyetlerinde, yüksek fitat alımına bağlı olarak çinko ve demir emiliminin bozulduğunu belirtmişler, 6 yıl sonra Mısır'da yaptıkları çalışmada ise, çinko suplemanının büyüme ve genital gelişimde düzelme sağladığını saptamışlardır (İnsel ve ark 2004, Kavas 2003). Yapılan çalışmalarda ayrıca cücelerin kanlarındaki ve idrarlarındaki çinko düzeyi, kontrol grubundan daha düşük bulunmuş, çinko ile tedavi edilenlerde, büyüme, cinsiyet organları, karaciğer ve dalakta olumlu gelişmeler görülmüştür. Yine cücelerin saçlarında kontrol grubundan daha az miktarda çinko bulunmuş ve çinko tedavisi ile miktarlar artırılmıştır (Baysal 2007). 1973'de Barnes ve Moynahan, akrodermatitis enteropatikanın çinko suplementasyonu ile düzeldiğini bildirmişlerdir (Barnes ve Moynahan 1973). 1974'de Amerika'daki Ulusal Bilimsel Akademi'nin Beslenme Bölümü'nce çinkonun esansiyel bir besin maddesi olduğu açıklanmış ve sonrasında total parenteral nutrisyon sıvılarına katılması zorunlu kılınmıştır (Prasad 2003).

Bugün artık çinkonun 300'den fazla enzimatik reaksiyonda ve gen ekspresyonunda rolü olan 2000'den fazla proteinin yapısında bulunan bir element olduğu bilinmektedir (Prasad 2003).

1.3.Demir

Demir (Fe), vücutta oksijenin taşınması, mitokondrial enerji metabolizması, DNA sentezi, elektron transportu, detoksifikasyon gibi önemli görevleri olan bir elementtir.(Hentze ve Kuhn 1996, Ponka 2000, Schumacher ve ark 2002). Ancak, en önemli görevi, hemoglobinin bileşiminde bulunması ve akciğerlerden dokulara oksijen taşınmasıdır. (Lukaski 2004, Maughan 1999). İnsan vücudunda yaklaşık, 2-4 g demir (kadın için; ~35mg/kg, erkek için ~45 mg/kg) bulunur (Gropper ve ark 2009, Zotter ve ark 2004). Demirin fonksiyonel formları, hem ve hem olmayan demirdir (King 2000).

1.4.Bakır

Bakır (Cu), demir ve çinkodan sonra vücutta bulunan üçüncü büyük elzem elementtir (Cavdar 2000). Sağlıklı yetişkin bir bireyde (ortalama 70 kg), 80-150 mg bakır bulunmakla birlikte vücutta en fazla bulunan bazı bölgeler sırasıyla, böbrek, karaciğer, beyin ve kalptir. Ayrıca çinko gibi saçta da bulunmaktadır (Aksoy 2008, Baysal 2007,2009, King 2000, Luza ve Speisky 1996). Vücutta 2 formda bulunur; cuprous (Cu^{+1}) ve cupric form (Cu^{+2}) (Aksoy 2008, Gropper ve ark 2009).

Vücuttaki bakırın %40'ı kemiklerde, %23'ü kaslarda, %6'sı kanda bulunmaktadır. Plazma veya serumdaki bakır oranı 0.8-1.2 $\mu g/ml$ 'dir. Kandaki bakır, eritrosit ve plazmaya dağılmış halde bulunmaktadır (WHO 1996). Eritrositlerdeki bakır, hem erkek hem kadın için 12.5-23.6 $\mu mol/L$ iken, plazmada erkek için 8.8-17.5 $\mu mol/L$, kadın için 10.8-26.6 $\mu mol/L$ 'dır (Driskell ve Wolinsky 2006).

1.5.Selenyum

Selenyum (Se), hidrojen ve organik peroksitlerin alkollere ve suya redüksiyonunu katalizleyen, prostaglandin metabolizmasında rol oynayan, E vitamini ile birlikte hücreleri oksijen radikallerinin zararına karşı koruyan glutatyon peroksidaz enziminin kofaktörüdür. İnsan için elzem bir elementtir (Cetin ve ark 2002, Ergin ve ark 1992, Gögüs 2003, Insel ve ark 2004, Kalaycıoğlu ve ark 2000, Kavas 2003, Sanchez ve ark 2010). Vücutta en fazla karaciğer, böbrekler, kalp ve dalakta bulunur. Yağ dokusu hariç diğer dokularda da bir miktar bulunmaktadır. Serumda 0.22 mg/dl düzeyindedir (Aksoy 2008).

1.6.Kalsiyum

Kalsiyum, vücutta en çok bulunan iki değerli bir katyon (Ca^{+2}) ve elzem besin ögesidir. Vücut ağırlığının yaklaşık %1.5-2'sini oluşturur (Gropper ve ark 2009). Yetişkin bir erkeğin vücudunda ortalama 1000-1100 g, kadında ise 800 g civarında kalsiyum bulunur (Maughan 2001). Vücuttaki kalsiyumun %99'u kemiklerde bulunur. %1'i ise kan, kas ve sinir dokusunda bulunmaktadır (Alphan 2001, Bass ve Chan 2006, Colgan 2002, Ivy ve Portman 2004, Maughan 2001).

İskelet yapısında kalsiyum, “hidroksi apatit [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_6$]” denilen kristal yapıdadır. Mineralin plazmadaki toplam düzeyi 8.8-10.8 mg/dl'dir ve organizmada; iyonize, (Ca^{+2}), proteine bağlı ve bileşik halde olmak üzere üç farklı formda bulunmaktadır (Aksoy 2008).

Kalsiyum, kanın pıhtılaşmasında görevli fibrinin üretimine yardım etmekte, sinir uyarıları ve aktivasyonunu kolaylaştıran nörotransmitterlerin salınımına yardımcı olmakta, kas hücreleri içerisine taşınarak hem düz kas, hem de kalp kası ve iskelet kasında, kasılma ve gevşeme sağlamaktadır (Allgrove 2003, Alphan 2001, Bass ve Chan 2006, Benardot 2006, Bogden ve Klevay 2000, Fink ve ark 2006, Howley ve Franks 1997). Ayrıca, vücut yağının azaltılmasına ve ağırlık kontrolünün sağlanmasına yardımcı olmaktadır (Fink ve ark 2006). Enzimlerin işlevlerini yapabilmeleri için gereklidir (Alphan 2001, Bogden ve Klevay 2000). Birçok enzimin kofaktörüdür (Clarkson 1995). Hücre içi ve dışı sıvıların dengede tutulmasını sağlar (Alphan 2001).

1.7.Fosfor

Fosfor (P), kalsiyumdan sonra, vücutta bulunan, ikinci büyük elementtir (Gögüs 2003, Bogden ve Klevay 2000). 70 kg bir insanda yaklaşık 560-850 g fosfor (toplam vücut ağırlığının % 0.8-1.2'si) bulunmaktadır (Gropper ve ark 2009, Simsek ve Kocabay 2002). Vücuttaki fosforun yaklaşık %85'i iskelette “hidroksi apatit kristalleri” (Bogden ve Klevay 2000, Inoue 2009) ya da “kalsiyum fosfat” olarak, %1'i kanda ve vücut sıvılarında, %14'ü kas gibi yumuşak dokularda bulunmaktadır (Aksoy 2008, Bogden ve Klevay 2000, Colgan 2002, Gropper ve ark 2009, Simsek ve Kocabay 2002).

Fosfor; karbonhidrat, protein ve yağların metabolizmasında görevli olan enzimlerin bir parçası olarak hücrenin çalışması için gerekli olan, nükleik asit, fosfolipit ve ATP gibi moleküller için anahtar rol oynayan önemli bir makro besin ögesidir (Alphan 2001, Li ve ark 2010).

1.8.Magnezyum

Magnezyum (Mg), sinir iletimi, kas kontraksiyonu ve özellikle ATP'den enerji oluşumunda görev alan, 300'den fazla enzimatik reaksiyona katılan bir mineraldir (Ivy ve Portman 2004, Lukaski 2004). Vücutta miktar bakımından dördüncü, intraselüler olarak ise potasyumdan sonra ikinci en çok bulunan katyondur (Kalaycioglu ve ark 2000). Bütün hücrelerde bulunmakla birlikte kemikte, kasta ve yumuşak dokularda konsantrasyonu daha yüksektir (Gögüs 2003, Ivy ve Portman 2004). 70 kg bir insanda, yaklaşık 25 g bulunmaktadır (Baysal 2007,2009, WHO 1996). Bunun yaklaşık %60'ı kemik ve dişlerde, %26'sı kaslarda, kalanı yumuşak dokularda ve vücut sıvılarında bulunur (Baysal 2007, Bohl ve Volpe 2002, Gropper ve ark 2009, Kalaycıoğlu ve ark 2000).

Vücut magnezyumunun %45'i intraselüler, %1'i ise ekstraselüler magnezyumdur (Bohl ve Volpe 2002, Kalaycioglu ve ark 2000, Ozdemir ve Rodoplu 2004). İntraselüler magnezyum konsantrasyonu ~1-3 mmol/L (2.4-7.3 mg/dL)'dir (Kalaycioglu ve ark 2000). Normal serum magnezyumu 1.8-3.0 mg/dL arasındadır (Bohl ve Volpe 2002). Serum magnezyumunun ise, %55'i serbest, %30'u proteinlere bağlı (özellikle albumin) ve %15'i fosfat, sitrat ve diğer anyonlarla kompleks halde bulunur (Aksoy 2008, Kalaycioglu ve ark 2000).

1.9.Kurşun

İnsan vücudundaki kurşun miktarı tahmini ortalama olarak 125-200 mg civarındadır ve normal koşullarda insan vücudu normal fonksiyonlarla günde 1-2 mg kadar kurşunu atabilme yeteneğine sahiptir. Birçok kişinin maruz kaldığı günlük miktar 300- 400 mg ı geçmemektedir. Buna rağmen çok eski iskeletler üzerinde yapılan kemik analizleri günümüz insanı kemiklerinde, atalarımızdakininin 500-1000 katı kadar fazla kurşun bulunduğunu göstermektedir (Baldwin ve Marshall 1999). Kurşunun vücutta absorpsiyonu çocuklarda daha yüksek olmakla beraber normalde % 5 gibi düşük bir oranda gerçekleşmektedir Bu oran dahi kalsiyum ve demir gibi

birçok mineralin vücut tarafından emilimini azaltmaktadır. Kana karışan kurşun buradan kemiklere ve diğer dokulara gitmekte ya da dışkı ve böbrekler yoluyla vücuttan atılmaktadır. Kemiklerde biriken kurşun zamana bağlı olarak (yarılanma ömrü yaklaşık 20 yıl) çözünerek böbreklerde tahribata neden olur. Kurşun bir nevi nörotoksindir ve anormal beyin ve sinir sistemi fonksiyonlarına sebep olmaktadır. Çocuklar üzerinde yapılan araştırmalarda kanda kurşun miktarı arttıkça IQ seviyesinin düştüğü tespit edilmiştir. Diğer taraftan kurşun nörotoksik özelliğinden dolayı sinir sisteminde iletimin azalmasına da yol açmaktadır (Baldwin ve Marshall 1999).

Kurşunun çoğu kemiklerde depolanmasına rağmen beyne, anne karnındaki cenine ve anne sütüne de geçebilmektedir. Bebekler ve çocuklarda düşük olan kurşun oranı, ilerleyen yaşla beraber, kurşuna maruz kalınmasıyla artış göstermektedir. Kanda 40 mg/l seviyesini aşınca tansiyon artırıcı etki de ortaya çıkar. Diğer taraftan kronik kurşun alınımı ile sperm sayısı ve morfolojisinde sınırlanır. Dünya sağlık örgütü sınıflandırmasına göre (1995) kurşun 2. sınıf kansorejen gruptadır (Baldwin ve Marshall 1999).

1.10.Krom

Vücutta insülin hareketini sağlayarak karbonhidrat, su ve protein metabolizmasını etkileyen krom, doğada her yerde bulunan bir metal olup havada $> 0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ve kirlenmemiş suda ortalama $1 \mu\text{g}/\text{L}$ bulunur. Pek çok toprakta az miktarda krom (2 - 60 mg/kg) bulunurken, kirlenmemiş bazı topraklarda bu değer $4 \text{ g}/\text{kg}$ ' a kadar çıkmaktadır (Anderson ve ark 1982, Anderson 1986). İlk kez 1789 da fransız L.N. Vauquelin tarafından üretilmiş ve çok renkliliğinden dolayı yunanca renkler anlamına gelen krom olarak adlandırılmıştır (Anderson ve ark 1982, Anderson 1986). Günde ortalama krom alımı (tüm değerliklerde) ortalama 30-200 μg 'dır bu oranda alınan kromun toksikolojik bir etkisi yoktur ve yetişkin bir insanda günlük krom ihtiyacını karşılar. Günde 250 μg ' a kadar alınan kromun vücut sağlığına zararı yoktur. Yaklaşık olarak alınan Cr^{3+} ün % 0.5 – 3'ü vücut tarafından adsorbe edilirken Cr^{6+} 'ın sindirim sistemindeki adsorbsiyonu Cr^{3+} 'nın 3-5 kat (yaklaşık %3-6 Cr^{6+}) daha fazladır. Adsorbe olan krom genelde üre bileşiği olarak atılır ve günlük atılan krom 0.5 - 1.5 μg olup bu da günlük alınan kroma yaklaşık olarak eşittir. Çözeltideki krom deri tarafından hemen adsorbe edilir ve

kırmızı kan hücreleri vasıtasıyla böbrekler gider ve dışarı atılır (Anderson ve ark 1982, Anderson 1986). Günlük alınan krom miktarı tüketilen besin maddeleri ile ilintilidir. Et, hububat, bakliyat ve baharatlar en iyi krom kaynağıdır, süt ürünleri, pek çok sebze ve meyve ise az miktarda krom ihtiva eder. İnsan vücudundaki krom eksikliği, şeker hastalığı olarak kendini gösterir (Anderson ve ark 1982, Anderson 1986). Krom eksikliği, kurşunun toksikliğini artırırken, biyolojik sistemlerdeki aşırı Cr^{6+} farklı tipte kanser oluşumuna sebep olmaktadır (Anderson ve ark 1982, Anderson 1986).

1.11.Mangan

Yetişkin kimsenin vücudunda ortalama 12-20 mg kadar mangan bulunur. Mangan, glutamin sentetaz, piruvat karboksilaz, aynı zamanda kofaktör olarak çinkoyu da kullanan süperoksit dismutaz gibi enzimlerin bileşiminde bulunur. Bu enzimlerin bazıları bağ dokusunun oluşumu, büyüme, lipid ve karbonhidrat metabolizması için gereklidir. Mn içeren süperoksit dismutaz hücreyi kimyasal ve radyasyonun oluşturduğu karsinogenezden korur. Serum Mn ile süperoksit dismutaz aktivitesi arasında doğrusal ilinti bulunmuştur. Laboratuvar hayvanlarında; büyüme geriliği, kemiklerde yapısal ve kimyasal anormallikler, dişilerde kısırılık ve lipid metabolizmasında bozukluklar şeklinde yetersizlik belirtileri oluşturulmuştur (Baysal 2002, Kalaycıoğlu ve ark 1998).

İnsanın mangan gereksinimi bilinmemektedir. Bitkisel yiyeceklerle beslenen yetişkin erkeklerin günde 7.0 mg mangan aldıkları, bunun 2.5 mg kadarının vücutta kaldığı bulunmuştur. Günlük 3.2 mg mangan alan iki yaşındaki çocuklarda bunun 2.6 mg'ının vücutta kaldığı bulunmuştur. Bu durum büyüme çağında manganin daha çok kullanılmakta olduğunu göstermektedir. Günlük 4 mg (0.06 mg/kg) mangan alımının yeterli olduğu sanılmaktadır. Manganin en iyi kaynakları tohumların özü (embriyo) kısımlarıdır. Kuru baklagiller, çay, ceviz, fındık, fıstık ve benzeri yiyecekler de mangan zengindir (Baysal 2002, Kalaycıoğlu ve ark 1998).

1.12.Kobalt

İnsanlarda ve hayvanlarda B_{12} vitamini veya kobalaminle ilişkili olarak bulunur. Vitamin B_{12} ve folat metabolizmasında önemlidir. B_{12} vitamininin yapısında

bulunan kobalt dokularında düşük konsantrasyonda (<0.2 µg/g) bulunur, en çok bulunduğu dokular karaciğer, kalp ve kemik dokusudur. Kobalt ruminantlarda iyi absorbe edilmez. Fazla demir kobalt absorpsiyonunu azaltırken, demir noksanlığını artırır. B₁₂ vitamininin absorpsiyonu intrinsik faktöre bağımlıdır. Kobalt atılımı ise memelilerde safrayladır. Kobalt öncelikle eritropoiezis, granulopoiezis ve glikoz homeostazisi ile ilişkilidir(Baysal 2002, Kalaycıoğlu ve ark 1998).

1.13. Molibden

İnsanlar ve hayvanlar için esansiyel olan molibden, ksantin oksidaz, aldehit oksidaz, sülfat oksidaz metalloenzimlerin yapısına katılır. Oral yolla alınan molibden, ince barsaklardan mekanizması açık olarak bilinmeyen bir yolla absorblanır, absorpsiyon özellikle bakır ve sülfattan etkilenir. Ayrıca vitamin E, vitamin C, çinko, demir, tungsten ve protein de absorpsiyonu etkiler. 10 µg/g gibi fazla oranda diyetik molibden koyunlarda ve sığırlarda sekonder bakır noksanlığı oluşmasına sebep olabilir. Molibden en çok karaciğerde, iskelette ve böbrekte bulunur. Serum molibden düzeyleri 0.01-0.3 µg/dl arasındadır. Fazla molibden idrarla ve safrayla atılır(Baysal 2002, Kalaycıoğlu ve ark 1998).

Fazla molibden ve sülfat bakırın emilim ve depolanmasını aksatarak bakır noksanlığına sebep olurken, molibden noksanlığında da kronik bakır zehirlenmesiyle ilgili semptomlar ortaya çıkar(Baysal 2002, Kalaycıoğlu ve ark 1998).

1.14. Kükürt

Kükürt; organizmada en çok kükürtlü aminoasitler halinde proteinlerde, sülfat olarak kondroitin sülfat, mukoidin sülfat ve heparin gibi polisakkaritlerde, vücut sıvılarında ise organik sülfat ve çok az oranda da anorganik sülfat şeklinde bulunur. Kan konsantrasyonu % 2-4 mgdir. Kükürt organizmayı idrar, tükürük, sindirim salgıları, kıl dökülmesi, tırnak ve boynuz aşınması ile terk eder(Baysal 2002, Kalaycıoğlu ve ark 1998).

1.15 Sodyum

Sodyum doğada en çok deniz suyunun katılımında bulunur. Sudaki çözünürlüğü çok yüksek olduğundan yağmur sularıyla topraktaki Na denizlere

taşınır. Bu yüzden bitkisel gıdalar sodyum yönünden fakirdir. Hayvansal gıdalar ise potasyuma göre daha zengindir(Baysal 2002, Kalaycıoğlu ve ark 1998).

Sodyum ekstrasellüler sıvının en çok bulunan katyonudur. Plazmadaki 154 mmol/L'nin yaklaşık %90'nını sodyumun oluşturmasına karşılık plazma osmolalitesinin hemen hemen yarısından Na sorumludur. Bu nedenle ekstrasellüler ortamdaki osmatik basıncın ve suyun normal dağılımının sürdürülmesinde merkezi bir rol oynar. Diyetle alınan sodyumun hemen hemen tamamı gastrointestinal kanaldan absorbe edilir. Alınan sodyumun fazlası böbreklerle atılır sodyum ilk önce glomerulusta filtre edilir, filtre edilenin % 60-70'i proksimal tubüllerde HCO_3^- ve su ile beraber reabsorbe edilir. Geri kalan % 25-30'u Cl^- ve daha fazla su ile beraber henle kulpunda reabsorbe edilir. Distal tubüllerde aldosteron hormonu Na^+ reabsorbsiyonunu direkt, Cl^- reabsorbsiyonunu indirekt etkiler(Baysal 2002, Kalaycıoğlu ve ark 1998).

Plazma sodyum konsantrasyonunun azalmasına hiponatremi denir. Sodyum alımının azalması, gastrointestinal kanaldan, böbreklerden veya ter bezlerinden fazla kayıp, uzun süreli kusma ve diyare veya enteropati (Na^+ kaybı su kaybından daha fazladır) hiponatreminin sebepleri arasında sayılır. Azalmış tubuler reabsorbsiyon sebebiyle oluşan renaş Na kaybına diüretiklerin seçim, doz, kullanım, primer ve sekonder aldosteron noksanlığı, diğer mineralokortikoidlerin noksanlığı veya poliüri sebep olabilir(Baysal 2002, Kalaycıoğlu ve ark 1998).

1.16.Potasyum

İntrasellüler ortamda en çok bulunan katyon potasyumdur. Doku hücrelerinde ortalama konsantrasyonu 150 mmol/L, eritrositlerde 105 mmol/L olup bu düzeylerde plazma K^+ düzeyinin yaklaşık 23 katıdır (Baysal 2002, Kalaycıoğlu ve ark 1998).

Potasyum gastrointestinal kanaldan absorbe edilir, küçük bir miktarı hücreler tarafından alınırken büyük bir kısmı böbrekler tarafından ekskrete edilir. Glomerulusta filtre edilen potasyumun hemen hemen tamamı proksimal tubüllerde reabsorbe edilir ve sonra distal tubüllerde sekrete edilir. İdrarla ekskrete edilen potasyumun miktarı alımla ilişkili olarak değişir. Aldosteron böbreklerde sodyumun

reabsorbsiyonunu, potasyumun ekskresyonunu artırır(Baysal 2002, Kalaycıoğlu ve ark 1998).

Ekstraselüler ortamda K^+ un azalmasında kas zayıflığı, irritabilite, felç, hızlı kalp atımı gibi semptomlar görülür. Aşırı yüksek ekstrasellüler K^+ düzeylerinde uyuşukluk, ekstremitelerde sızı, solunum kaslarının zayıflığı, ekstremitelerde flassid paralizisi, yavaşlamış kalp atımı, periferal vasküler kollajisi görülür. Ekstrasellüler K^+ konsantrasyonu normalden 10 mmol/L daha fazla olduğunda sie ölüm meydana gelir. Kusma, diyare, intestinal fistüller, primer ve sekonder aldosteronizmde K^+ kayıplarından dolayı plazma K^+ seviyesi düşer (hipokalemi). Ayrıca düşük K^+ değerleri sirozda ve ticarcillin, carbenicillin, amphatericin B ve theophylline kullanımı gibi dijital toksisitelerinde görülebilir(Baysal 2002, Kalaycıoğlu ve ark 1998).

1.17.Pineal bez, melatonin ve element metabolizması

Melatonin insan organizmasında doğal olarak meydana gelir, melatoninin temel ve en iyi araştırılan görevi başlıca gece-gündüz döngüsü olan biyolojik ritimlerin dengelemesidir. Hormonun serbest radikal temizleme ve antioksidant faaliyetleri yeteneği organizmalar için çok yararlıdır. İnsan organizmasında meydana gelen melatonin ve elementler arasındaki bağlantı çeşitli ilişkilere dayalı olabilir. Kalsiyum iyonları melatonin biyosentezinde aktif rol oynar, sodyum ve potasyum iyonları da rol alır, membran polarizasyonu onların özellikleri sayesinde olur, bu aktif molekülün onun fizyolojik fonksiyonlarını kullanarak melatoninin hücre içine girme imkânını etkiler. İlişkinin başka bir tipi, melatonin ve çinko iyonları arasında vardır. Melatoninin genomik faaliyeti antioksidan gen ekspresyonunu uyarma yeteneği olarak görünür ve onun direkt hücrenel hareketi bu enzimlerin aktivitesini artırır, bunların arasında en önemli yeri çinko-enzimi süperoksid dismutaz(SOD) alır. Melatonin aynı zamanda krom, demir ve bakır gibi elementlerin organizmasındaki bu iyonların toksik etkisini dengeleyerek zehirlenmeleri önler. Bu süreçlerde melatonin rolü artan serbest radikalleri temizlemek, hidrojen peroksidin detoksifikasyonu ve organizma için zararsız bileşiklerdeki aşırı toksik iyonları birleştirme esasına dayanır (Boguszevska ve Pasternak 2004).

Pineal bezden salgılanan melatoninin, önemli bir eser element olan çinko seviyelerini düzenlediği ileri sürülmektedir (Baltacı ve ark 1999). Mocchegiani ve arkadaşları (1996) tarafından gerçekleştirilen çalışmada pinealektomize farelere 1 ay boyunca melatonin (100 µg/fare) uygulaması farelerde vücut çinko havuzunu negatiften pozitif değere çevirmiştir. Aynı farelere melatonin uygulamasına 1 ay boyunca ara verilmesi negatif çinko havuzunun tekrar ortaya çıkmasına yol açmıştır. Aynı farelere yeniden bir aylık melatonin uygulaması negatif çinko havuzunun onarılmasını sağlamıştır. Melatoninin çinko havuzunun etkileme mekanizması bilinmemektedir. Ancak barsakta melatonin için spesifik bağlama bölgelerinin bulunması bu hormonun çinkonun emilimini artırdığını düşündürmektedir (Lee ve Pang 1992). Melatonin ile çinko arasındaki ilişkinin tek yönlü olmadığı da söylenebilir. Serotonin sentezine çinko enzimleri karışır. Özellikle serotonin oluşumunda L-amino asit dekarboksilaz tarafından katalizlenen reaksiyon içinde çinko kofaktör olarak rol oynamaktadır. Sonuç olarak çinkonun serotonin, serotonin de melatonin sentezi için gerekli olduğundan bir çinko defekti melatonin seviyelerinin azalmasıyla sonuçlanabilir (Johnson 2001). Aynı zamanda pineal bez beyinde çinko açısından en zengin bölgedir (Fabris ve ark 1991). Bahsedilen bilgiler bir arada düşünüldüğünde melatonin ve çinko arasındaki arasında kaçınılmaz bir ilişkinin olduğu söylenebilir. Melatonin ile çinko ilişkisini araştıran çok sayıda çalışmanın varlığına rağmen; pineal bez ile diğer elementlerin ilişkisini araştıran çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı da pinealektomi ve melatonin uygulamasının sıçanların kan ve çeşitli dokularındaki elementleri nasıl etkilediğinin araştırılmasıdır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hayvan Materyali ve Gruplar

Bu çalışma Yeditepe Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsünden temin edilen Spraque-Dawley cinsi erişkin erkek ratlar üzerinde aynı merkezde gerçekleştirildi. Çalışma protokolü Yeditepe Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Deneysel Hayvanları Etik Kurulu (EKA) tarafından onaylandı. Toplam 32 adet rat kullanılan araştırmada gruplar şu şekilde oluşturuldu:

Grup 1, (n:8) Kontrol Grubu: Hiçbir uygulamanın yapılmadığı normal diyetle beslenen grup.

Grup 2, (n:8) Melatonin Uygulanan Grup: Dört hafta süreyle 3mg/kg/gün deri altı melatonin uygulanan grup.

Grup 3, (n:8) Pinealektomi Grubu: Pinealektomi yapılan ve normal diyetle beslenen grup.

Grup 4, (n:8) Pinealektomili Melatonin Uygulanan Grup: Pinealektomi yapılan ve 4 hafta boyunca 3mg/kg/gün deri altı melatonin uygulanan grup.

2.1.1. Deneysel Hayvanları ve Beslenmeleri

Deneysel hayvanları yıkamak suretiyle her gün temizlenen özel çelik kafeslerde beslendi. Yemler özel çelik kaplarda, su cam biberonlarda (normal çeşme suyu) verildi. Hayvan yemleri, normal rat yemi (pelletler halinde) olarak Yeditepe Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsünden temin edildi (Çizelge 1.).

Çizelge 1.Deney hayvanlarına verilen yemin bileşimi

Yem maddeleri	Yüzdesi (%)
Buğday	10
Mısır	21
Arpa	14
Kepek	8
Soya Küspesi	25
Balık Unu	8
E-Kemik unu	4
Melas	4
Tuz	4
*Vitamin Karması	1
**Mineral Karması	1

*Vitamin karması: Deney hayvanlarına verilen yemlerin vitamin karmasında A, D3, E, K, B1, B2, B6, B12 vitaminleri ile nikotinamid, folik asit, D-biotin ve kolin klorit bulunmaktadır.

**Mineral karması: Mangan, demir, çinko, bakır, iyot, kobalt, selenyum ve kalsiyumdan oluşmuştur.

Hayvanlar her gün vücut ağırlıklarının 100 gramı başına yaklaşık 10 g yemle beslendiler. Deney hayvanları 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık ve standart oda sıcaklığı (21±1 °C) sağlanan ortamda tutuldu. Bütün enjeksiyonlar sabah 09:⁰⁰-10:⁰⁰ saatleri arasında yapıldı. Dört hafta süren çalışmaların bitiminde hayvanların tamamından sabah 09:⁰⁰-10:⁰⁰ saatleri arasında dekapitasyonla gerekli analizlerde kullanılmak üzere kan ve doku örnekleri alındı. Alınan kan ve doku örnekleri analiz zamanına kadar -80 °C'de muhafaza edildi.

2.2. Deneysel Uygulamalar

2.2.1.Melatonin Uygulaması: Sel-Kimya aracılığıyla temin edilen melatoninin (Sigma M-5250) 40 mg'ı 3ml saf etanolde çözüldükten sonra bu süspansiyon karanlıkta ve ağzı kapalı olarak buzlukta kullanma zamanına kadar buzlukta bekletildi. Stok solusyondan 0.1 ml alınarak üzerine 0.9 ml NaCl konularak (3 mg/kg/gün) sabah saat 09:⁰⁰'da ratlara deri altı olarak enjekte edildi. Melatonin uygulaması 4 hafta süreyle aynı saatlerde gerçekleştirildi.

2.2.2.Pinealektomi: Pinealektomi Kuszack ve Rodin'in (1997) belirlediği metoda uygun bir şekilde yapıldı. Hayvanlar 60 mg/kg dozunda ketamine hydrochloride (Ketalar, Parke-Davis) ve 5 mg/kg dozunda xylazine (Rompun,Bayer) kombinasyonu ile anestezi edildi. Deney hayvanının kafası sterotaktik cihaza yerleştirildi. Kafatası derisinin üstü tıraş edildikten sonra longitudinal olarak oksipital çıkıntıya ulaşacak şekilde medialde 1.75 cm'lik bir enzisyon yapıldı. Sagital ve lambdoid süturların bulunduğu kemiklerin periostları temporal kaslara kadar kazındı. Daha sonra dişçi turu ile kafatası kemiği rostrokaudal olarak ortalama 1.25 cm rectangular ve 0.75 cm de mediolateral olacak şekilde kesildi. Superior sagital ven, transfers sinüsler ve konfluens sinum üzerindeki kemik parçası rostral açıdan tutularak kaldırıldı. Transfers sinüsün mediorostral kenarından sagital venin lateral kenarları boyunca dura kesildi. Superior sagital ven üzerine, 6-0 atravmatik ipek ile 1 mm'lik aralıkla iki ligatür konuldu. İki ligatür arasından sagital sinüs kesildi ve posterior kısmı duranın diseksiyonunu izleyerek pineal bez açığa çıkıncaya kadar kesildi. Pineal bez, anterior taraftan ince uçlu penset ile sap kısmından tutularak alındı. Daha sonra sagital venin her iki ucu birbirine bağlandı ve kafatası derisi 5-0 ipekle dikildi.

2.3. Biyokimyasal Analizler

2.3.1. Serumda çinko, kurşun, kobalt, molibden, krom, kükürt, magnezyum, mangan, sodyum, potasyum, fosfor, bakır, demir, kalsiyum ve selenyum analizleri:

Çalışmada kullanılan deney hayvanlarının serumdaki çinko, kurşun, kobalt, molibden, krom, kükürt, magnezyum, mangan, sodyum, potasyum, fosfor, bakır, demir, kalsiyum ve selenyum düzeylerinin belirlenebilmesi için dekapitasyonla alınan kan örnekleri (2 ml) santrifüj edilip serumları ayrıştırıldıktan sonra, plastik kapaklı tüpler içerisinde analiz zamanına kadar -80 °C'de muhafaza edildi.

Serum örnekleri, %1'lik Triton X-100 (Sigma Chemical Co: T-9284) çözeltisi ile 1/50 oranında dilue edilmek suretiyle Selçuk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Toprak bölümünde bulunan inductively coupled plasma emission spectrophotometry (ICP-AES; Varian Australia Pty LTD, Australia) atomik emisyon cihazında gerçekleştirildi. Sonuçlar mg/L olarak belirlendi.

2.3.2.Çeşitli dokularda çinko, kurşun, kobalt, molibden, krom, kükürt, magnezyum, mangan, sodyum, potasyum, fosfor, bakır, demir, kalsiyum ve selenyum analizleri:

Deney hayvanlarından alınan beyin, kalp, akciğer, karaciğer, dalak, böbrek, testis ve kemik dokusu örnekleri, HNO_3 ve deiyonize su ile yıkanmış polietilen ağzı kapaklı tüplere alınarak kontaminasyonu engellendi. Analiz gününe kadar -35 C muhafaza edildi. Analiz yapılmak üzere, bahsedilen doku örnekleri havanda dövülerek toz haline getirilerek dokunun yaş ağırlıkları kaydedildi. Üzerine konsantre H_2SO_4 ve konsantre HNO_3 ilave edildi.(gram doku /ml H_2SO_4 / ml $\text{HNO}_3 = 1 / 1 / 10$). Kapalı sistem mikro dalga fırında (CEM – Marsx5) 170 psb basınçta 200C de 20 dakika bekletildi. Daha sonra, 25 ml ye deiyonize su ile son hacimleri tamamlanarak numuneler maksimum yarım saat bekletilerek okutuldu. Analiz işlemi, S. Ü. Ziraat Fakültesi Toprak Bölümünde bulunan Atomik Emisyon (ICP – AES) cihazında gerçekleştirildi. Sonuçlar mg/L olarak hesaplandı.

2.4. İstatistiksel Değerlendirmeler

Bulguların istatistiksel değerlendirilmesi bilgisayar paket programı ile yapıldı. Diğer bütün parametrelerin aritmetik ortalamaları ve standart hataları hesaplandı. Gruplar arasındaki farklılıkların tespiti için varyans analizi uygulandı. İstatistiksel açıdan önemli bulunan varyans analizi sonuçlarında, grup ortalamalarını karşılaştırmak için Asgari Önemli Fark (Least Significant Difference “LSD”) Testi kullanıldı. $P<0.05$ düzeyindeki farklılıklar anlamlı olarak kabul edildi (Düzgüneş ve ark. 1984).

3. BULGULAR

3.1. Serumda ölçümü yapılan elementler

Çalışma gruplarının serum kobalt, molibden, nikel, kurşun, fosfor, bakır, demir ve selenyum seviyeleri birbirinden farklı değildi. En yüksek serum krom, mangan ve magnezyum değerleri grup 3’de elde edildi ($p<0.001$), Grup 1, 2 ve 4’ün aynı parametreleri birbirinden farklı değildi. Serumdaki en düşük potasyum, sodyum, kükürt ve çinko değerleri pinealektomi yapılan grup 3’de elde edildi ($p<0.001$). Aynı parametreler yönünden diğer gruplar arasında önemli bir farklılık tespit edilmedi. Melatonin uygulamaları yapılan grup 2 ve 4’ün serum kalsiyum düzeyleri grup 1 ve 3’den önemli şekilde yüksek bulundu ($p<0.001$, Çizelgeler 2, 3, 4 ve 5).

Çizelge 2. Çalışma Gruplarının Serum kobalt, molibden, krom ve nikel seviyeleri (mg/L).

Grup (n=10)	Kobalt	Molibden	Krom	Nikel
Kontrol (G1)	0.04±0.01	0.10±0.03	0.11±0.01 ^B	0.24±0.13
Melatonin (G2)	0.05±0.03	0.11±0.09	0.12±0.04 ^B	0.27±0.19
Px (G3)	0.04±0.02	0.11±0.09	0.28±0.14 ^A	0.24±0.18
Px+Melatonin(G4)	0.05±0.03	0.11±0.09	0.12±0.04 ^B	0.27±0.19

* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir ($P<0.001$).

Çizelge 3. Çalışma Gruplarının Serum mangan, magnezyum, kurşun ve fosfor seviyeleri (mg/L).

Grup (n=10)	Mangan	Magnezyum	Kurşun	Fosfor
Kontrol (G1)	0.09±0.00 ^B	29.30±3.28 ^A	0.16±0.06	258.4±22.8
Melatonin (G2)	0.09±0.03 ^B	27.51±1.10 ^A	0.16±0.05	261.2±26.1
Px (G3)	0.19±0.11 ^A	16.44±3.99 ^B	0.17±0.08	261.9±25.7
Px+Melatonin (G4)	0.09±0.03 ^B	27.38±2.17 ^A	0.15±0.07	260.8±23.5

* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir ($P<0.001$).

Çizelge 4. Çalışma Gruplarının Serum potasyum, sodyum, kükürt ve kalsiyum seviyeleri (mg/L).

Grup (n=10)	Potasyum	Sodyum	Kükürt	Kalsiyum
Kontrol (G1)	436.4±34.8 ^A	4164.3±174.0 ^A	995.7±56.6 ^A	118.74±24.95 ^B
Melatonin (G2)	437.2±25.1 ^A	4167.9±134.9 ^A	983.1±47.6 ^A	120.45±25.87 ^A
Px (G3)	312.5±32.4 ^B	3585.3±164.4 ^B	613.2±43.5 ^B	78.90±28.30 ^B
Px+Melatonin(G4)	435.7±34.6 ^A	4170.5±140.3 ^A	985.4±40.6 ^A	121.40±23.54 ^A

* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir (P<0.001).

Çizelge 5. Çalışma Gruplarının Serum bakır, demir, selenyum ve çinko seviyeleri (mg/L).

Grup (n=10)	Bakır	Demir	Selenyum	Çinko
Kontrol (G1)	2.11±0.25	8.57±1.42	0.77±0.41	2.00±0.22 ^A
Melatonin (G2)	2.18±1.15	8.70±2.15	0.78±0.45	2.01±0.24 ^A
Px (G3)	2.13±0.30	8.57±1.65	0.72±0.48	1.38±0.21 ^B
Px+Melatonin(G4)	2.18±1.20	8.59±1.85	0.76±0.40	2.01±0.29 ^A

* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir (P<0.001).

3.2. Dokularda ölçümü yapılan elementler

3.2.1. Kalp dokusunda ölçümü yapılan elementler

Çalışma gruplarının kalp dokusundaki kobalt, molibden, krom, nikel, mangan, kurşun, fosfor, kalsiyum ve bakır değerleri birbirinden farklılık göstermedi. Kalp dokusundaki en düşük potasyum ile en yüksek magnezyum, sodyum ve demir düzeyleri pinealektomili grupta (grup 3) elde edildi (p<0.001). Grup 3'ün kalp çinko değerleri diğer grupların tamamından yüksekti (p<0.001), Grup 4'ün aynı parametresi grup 3'den düşük, grup 1 ve 2'den yüksekti (p<0.001). Kalp selenyum seviyeleri pinealektomili gruplarda (grup 3 ve 4) grup 1 ve 2'ye göre anlamlı şekilde düşük bulundu (p<0.001, Çizelgeler 6, 7, 8 ve 9).

Çizelge 6. Çalışma Gruplarının kalp dokusunda kobalt, molibden, krom ve nikel seviyeleri (mg/L).

Grup (n=10)	Kobalt	Molibden	Krom	Nikel
Kontrol (G1)	0.20±0.09	0.30±0.11	0.52±0.08	0.67±0.12
Melatonin (G2)	0.19±0.09	0.32±0.10	0.51±0.08	0.65±0.15
Px (G3)	0.20±0.10	0.33±0.11	0.50±0.07	0.69±0.14
Px+Melatonin(G4)	0.20±0.10	0.32±0.11	0.52±0.08	0.65±0.11

* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir (P<0.001).

Çizelge 7. Çalışma Gruplarının Kalp dokusunda mangan, magnezyum, kurşun ve fosfor seviyeleri (mg/L).

Grup (n=10)	Mangan	Magnezyum	Kurşun	Fosfor
Kontrol (G1)	0.65±0.06	43.41±09.55 ^B	0.19±0.03	265.5±50.6
Melatonin (G2)	0.64±0.09	44.48±10.68 ^B	0.20±0.03	268.4±40.8
Px (G3)	0.61±0.12	93.54±16.16 ^A	0.21±0.08	273.5±58.0
Px+Melatonin(G4)	0.63±0.09	64.39±12.30 ^B	0.20±0.04	270.3±49.0

* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir (P<0.001).

Çizelge 8. Çalışma Gruplarının kalp dokusunda potasyum, sodyum, kükürt ve kalsiyum seviyeleri (mg/L).

Grup (n=10)	Potasyum	Sodyum	Kükürt	Kalsiyum
Kontrol (G1)	1850.7±254.5 ^A	1130.0±74.1 ^B	1172.4±93.5	115.6±25.0
Melatonin (G2)	1857.9±250.2 ^A	1150.2±71.4 ^B	1200.6±90.2	112.8±25.0
Px (G3)	1357.0±246.0 ^B	1698.5±90.7 ^A	1187.7±87.4	119.8±35.5
Px+Melatonin(G4)	1890.1±244.3 ^A	1143.6±82.2 ^B	1190.3±56.6	112.5±35.8

* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir (P<0.001).

Çizelge 9. Çalışma Gruplarının kalp dokusunda bakır, demir, selenyum ve çinko seviyeleri (mg/L).

Grup (n=10)	Bakır	Demir	Selenyum	Çinko
Kontrol (G1)	6.48±0.97	55.69±7.76 ^B	1.36±0.24 ^A	12.17±2.56 ^C
Melatonin (G2)	6.51±1.10	56.05±9.53 ^B	1.38±0.35 ^A	13.65±2.85 ^C
Px (G3)	6.55±1.40	74.10±15.32 ^A	0.51±0.17 ^B	25.56±5.62 ^A
Px+Melatonin(G4)	6.52±1.30	58.82±11.55 ^B	0.58±0.20 ^B	17.42±2.19 ^B

* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir (P<0.001).

3.2.2. Akciğer dokusunda ölçümü yapılan elementler

Çalışma gruplarının akciğer dokusundaki kobalt, molibden ve fosfor değerleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Akciğer dokusundaki en yüksek krom, magnezyum, bakır ve selenyum ile en düşük nikel seviyeleri pinealektomili gruplarda (grup 3 ve 4) tespit edildi (p<0.001). Grup 3'ün akciğer dokusundaki kurşun ve demir değerleri diğer grupların tamamından yüksekti (p<.001). Grup 4'ün demir değerleri grup 3'den düşük, grup 1 ve 2'den yüksekti (p<0.001). Akciğer dokusundaki en yüksek mangan, sodyum, kalsiyum ve çinko seviyeleri ile en düşük potasyum düzeyleri grup 3'de elde edildi (p<0.001). Grup 4'ün mangan, kalsiyum ve çinko değerleri grup 3'den düşük, diğer grupların tamamından önemli şekilde yüksekti (p<0.001, Çizelgeler 10, 11, 12 ve 13).

Çizelge 10. Çalışma Gruplarının akciğer dokusunda kobalt, molibden, krom ve nikel seviyeleri (mg/L).

Grup (n=10)	Kobalt	Molibden	Krom	Nikel
Kontrol (G1)	0.18±0.06	0.28±0.14	0.40±0.07 ^B	1.52±0.62 ^A
Melatonin (G2)	0.18±0.08	0.31±0.25	0.40±0.10 ^B	1.71±0.98 ^A
Px (G3)	0.21±0.12	0.68±1.58	0.84±0.44 ^A	0.62±0.28 ^B
Px+Melatonin(G4)	0.20±0.13	0.32±0.11	0.71±0.18 ^A	0.52±0.22 ^B

* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir (P<0.001).

Çizelge 11. Çalışma Gruplarının akciğer dokusunda mangan, magnezyum, kurşun ve fosfor seviyeleri (mg/L).

Grup (n=10)	Mangan	Magnezyum	Kurşun	Fosfor
Kontrol (G1)	0.43±0.07C	25.78±2.46B	0.64±0.43B	257.8±18.6
Melatonin (G2)	0.48±0.11C	26.02±4.43B	0.69±0.40B	241.7±19.9
Px (G3)	0.78±0.29A	42.12±7.12A	1.22±0.91A	264.1±22.8
Px+Melatonin(G4)	0.50±0.09B	41.42±8.49A	0.67±0.69B	259.7±16.5

* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir (P<0.001).

Çizelge 12. Çalışma Gruplarının akciğer dokusunda potasyum, sodyum, kükürt ve kalsiyum seviyeleri (mg/L).

Grup (n=10)	Potasyum	Sodyum	Kükürt	Kalsiyum
Kontrol (G1)	1548.5±94.7A	1012.2±98.3B	644.4±83.4	84.75±17.44C
Melatonin (G2)	1522.6±98.4A	1055.6±95.0B	655.7±96.5	87.73±19.17C
Px (G3)	1025.7±95.9B	1675.5±92.4A	680.1±91.8	193.63±29.62A
Px+Melatonin(G4)	1518.5±98.3A	1090.7±97.2B	674.0±87.7	142.95±27.74B

* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir (P<0.001).

Çizelge 13. Çalışma Gruplarının akciğer dokusunda bakır, demir, selenyum ve çinko seviyeleri (mg/L).

Grup (n=10)	Bakır	Demir	Selenyum	Çinko
Kontrol (G1)	2.04±0.39B	47.41±8.36B	1.54±0.60B	9.93±1.62C
Melatonin (G2)	2.04±0.44B	51.40±9.05B	1.56±0.55B	9.20±2.13C
Px (G3)	3.53±1.15A	124.48±22.56A	5.73±2.14A	26.32±8.27A
Px+Melatonin(G4)	3.31±0.69A	55.87±12.89B	5.16±1.56A	17.78±4.59B

* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir (P<0.001).

3.2.3.Karaciğer dokusunda ölçümü yapılan elementler

Karaciğer dokusundaki kobalt, molibden, krom, kurşun, bakır, selenyum ve çinko seviyeleri gruplar arasında farklılık göstermedi. Karaciğer dokusundaki en yüksek nikel, mangan, magnezyum ve fosfor düzeyleri grup 3'te tespit edildi (p<0.001). Grup 4'ün aynı parametreleri grup 3'den düşük, grup 1 ve 2'den ise daha yüksekti (p<0.001). Yine karaciğer dokusundaki en yüksek kalsiyum ve sodyum ile

en düşük demir ve potasyum seviyeleri grup 3’de elde edildi ($p<0.001$, Çizelgeler 14, 15, 16 ve 17).

Çizelge 14. Çalışma Gruplarının karaciğer dokusunda kobalt, molibden, krom ve nikel seviyeleri (mg/L).

Grup (n=10)	Kobalt	Molibden	Krom	Nikel
Kontrol (G1)	0.14±0.10	0.95±0.21	0.18±0.04	0.95±0.38C
Melatonin (G2)	0.13±0.11	0.92±0.21	0.17±0.04	1.00±0.28C
Px (G3)	0.14±0.10	0.91±0.18	0.19±0.03	3.17±0.28A
Px+Melatonin(G4)	0.11±0.13	0.93±0.25	0.18±0.03	2.21±0.41B

* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir ($P<0.001$).

Çizelge 15. Çalışma Gruplarının karaciğer dokusunda mangan, magnezyum, kurşun ve fosfor seviyeleri (mg/L).

Grup (n=10)	Mangan	Magnezyum	Kurşun	Fosfor
Kontrol (G1)	1.98±0.18C	127.42±6.50C	0.17±0.04	292.6±97.40C
Melatonin (G2)	1.85±0.20C	121.43±6.52C	0.19±0.07	284.2±92.70C
Px (G3)	2.61±0.12A	196.41±6.80A	0.18±0.05	365.5±98.10A
Px+Melatonin(G4)	2.06±0.11B	154.60±5.65B	0.17±0.04	329.6±88.60B

* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir ($P<0.001$).

Çizelge 16. Çalışma Gruplarının karaciğer dokusunda potasyum, sodyum, kükürt ve kalsiyum seviyeleri (mg/L).

Grup (n=10)	Potasyum	Sodyum	Kükürt	Kalsiyum
Kontrol (G1)	1768.7±89.5A	663.2±82.0A	1380.3±89.4	69.18±11.08B
Melatonin (G2)	1786.0±93.8A	657.5±87.6A	1365.5±93.7	66.50±11.30B
Px (G3)	1203.5±75.5B	1150.6±98.5A	1382.1±84.8	89.45±09.46A
Px+Melatonin(G4)	1756.6±81.6A	681.4±82.2B	1368.2±72.7	67.76±10.75B

* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir ($P<0.001$).

Çizelge 17. Çalışma Gruplarının karaciğer dokusunda bakır, demir, selenyum ve çinko seviyeleri (mg/L).

Grup (n=10)	Bakır	Demir	Selenyum	Çinko
Kontrol (G1)	4.55±0.22	125.48±16.00A	1.78±0.35	24.90±2.15
Melatonin (G2)	4.60±0.24	121.93±13.05A	1.75±0.45	24.43±2.11
Px (G3)	4.82±0.28	103.21±11.19B	1.67±0.39	26.67±1.22
Px+Melatonin(G4)	4.61±0.30	119.78±12.92A	1.70±0.44	25.53±1.48

* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir (P<0.001).

3.2.4. Dalak dokusunda ölçümü yapılan elementler

Çalışma gruplarının dalak kurşun ve selenyum parametresi arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Pinealektomili gruplar (grup 3 ve 4) en yüksek krom, nikel, mangan, kalsiyum ve bakır değerlerine sahipti (p<0.001). Grup 3'ün molibden, magnezyum, fosfor ve sodyum seviyeleri diğer grupların tamamından önemli şekilde yüksek, potasyum seviyeleri ise düşüktü (p<0.001). Dalak dokusundaki demir ve çinko değerleri grup 3'te en yüksek, grup 4'de ise grup 1 ve 2'ye oranla daha yüksek olarak belirlendi (p<0.001, Çizelgeler 18, 19, 20 ve 21).

Çizelge 18. Çalışma Gruplarının dalak dokusunda kobalt, molibden, krom ve nikel seviyeleri (mg/L).

Grup (n=10)	Kobalt	Molibden	Krom	Nikel
Kontrol (G1)	0.10±0.08C	0.51±0.11B	0.59±0.06B	0.63±0.30B
Melatonin (G2)	0.11±0.09C	0.58±0.15B	0.62±0.10B	0.68±0.30B
Px (G3)	0.25±0.06A	1.08±0.28A	1.12±0.16A	2.19±0.45A
Px+Melatonin(G4)	0.18±0.08B	0.57±0.18B	1.08±0.14A	2.15±0.42A

* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir (P<0.001).

Çizelge 19. Çalışma Gruplarının dalak dokusunda mangan, magnezyum, kurşun ve fosfor seviyeleri (mg/L).

Grup (n=10)	Mangan	Magnezyum	Kurşun	Fosfor
Kontrol (G1)	0.78±0.10B	56.74±6.75B	0.42±0.22	332.7±86.9B
Melatonin (G2)	0.83±0.09B	57.77±7.11B	0.43±0.17	345.0±86.7B
Px (G3)	1.08±0.15A	93.79±13.69A	0.45±0.25	400.6±92.8A
Px+Melatonin(G4)	1.00±0.14A	59.21±6.98B	0.44±0.22	337.9±85.3B

* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir (P<0.001).

Çizelge 20. Çalışma Gruplarının dalak dokusunda potasyum, sodyum, kükürt ve kalsiyum seviyeleri (mg/L).

Grup (n=10)	Potasyum	Sodyum	Kükürt	Kalsiyum
Kontrol (G1)	1260.7±92.9A	625.1±78.6B	792.8±90.0	96.22±18.05B
Melatonin (G2)	1287.0±95.2A	605.4±86.8B	795.2±95.2	102.09±20.30B
Px (G3)	875.5±69.4B	1161.9±123.4A	789.5±91.3	179.65±18.20A
Px+Melatonin(G4)	1265.1±82.3A	627.7±91.2B	794.9±93.7	168.94±28.02A

* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir (P<0.001).

Çizelge 21. Çalışma Gruplarının dalak dokusunda bakır, demir, selenyum ve çinko seviyeleri (mg/L).

Grup (n=10)	Bakır	Demir	Selenyum	Çinko
Kontrol (G1)	3.22±0.74B	512.8±122.2C	5.95±4.02	13.59±2.33C
Melatonin (G2)	3.39±0.42B	540.1±122.2C	6.15±3.70	15.94±1.81C
Px (G3)	4.69±0.70A	788.9±151.9A	6.25±2.70	21.91±4.47A
Px+Melatonin(G4)	4.64±0.78A	671.0±161.1B	6.20±2.99	18.26±3.08B

* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir (P<0.001).

3.2.5.Böbrek dokusunda ölçümü yapılan elementler

Böbrek dokusundaki kobalt, nikel, kurşun, kalsiyum ve selenyum değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi. Pinealektomili grupların (grup 3 ve 4) molibden ve krom seviyeleri grup 1 ve 2'den önemli şekilde yüksekti (p<0.001).Böbrek dokusundaki mangan, magnezyum, bakır, demir ve çinko düzeyleri grup 3'de en yüksek, grup 4'de ise grup 1 ve 2'den daha yüksekti

($p < 0.001$). En yüksek sodyum ile düşük potasyum ve fosfor değerleri grup 3’de elde edildi ($p < 0.001$, Çizelgeler 22, 23, 24 ve 25).

Çizelge 22. Çalışma Gruplarının böbrek dokusunda kobalt, molibden, krom ve nikel seviyeleri (mg/L).

Grup (n=10)	Kobalt	Molibden	Krom	Nikel
Kontrol (G1)	0.17±0.10	0.54±0.08 ^B	0.36±0.02 ^B	0.30±0.10
Melatonin (G2)	0.17±0.08	0.52±0.12 ^B	0.38±0.04 ^B	0.30±0.15
Px (G3)	0.18±0.06	0.69±0.16 ^A	0.51±0.07 ^A	0.28±0.09
Px+Melatonin(G4)	0.18±0.06	0.64±0.12 ^A	0.48±0.06 ^A	0.29±0.13

* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir ($P < 0.001$).

Çizelge 23. Çalışma Gruplarının böbrek dokusunda mangan, magnezyum, kurşun ve fosfor seviyeleri (mg/L).

Grup (n=10)	Mangan	Magnezyum	Kurşun	Fosfor
Kontrol (G1)	0.80±0.05 ^C	73.11±5.22 ^C	0.17±0.15	306.9±141.6 ^A
Melatonin (G2)	0.82±0.11 ^C	74.48±5.37 ^C	0.17±0.15	308.6±134.1 ^A
Px (G3)	1.15±0.14 ^A	96.12±5.60 ^A	0.18±0.11	235.6±141.0 ^B
Px+Melatonin(G4)	0.99±0.14 ^B	84.23±6.14 ^B	0.18±0.12	308.3±140.5 ^A

* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir ($P < 0.001$).

Çizelge 24. Çalışma Gruplarının böbrek dokusunda potasyum, sodyum, kükürt ve kalsiyum seviyeleri (mg/L).

Grup (n=10)	Potasyum	Sodyum	Kükürt	Kalsiyum
Kontrol (G1)	1338.3±81.3 ^A	1202.5±75.6 ^B	1045.2±80.3	91.90±25.15
Melatonin (G2)	1326.4±98.0 ^A	1225.3±79.5 ^B	1068.1±82.9	96.06±27.19
Px (G3)	691.3±42.5 ^B	1958.2±95.4 ^A	1080.7±89.9	89.61±24.37
Px+Melatonin(G4)	1338.6±93.8 ^A	1215.6±78.3 ^B	1077.2±78.5	92.47±19.65

* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir ($P < 0.001$).

Çizelge 25. Çalışma Gruplarının böbrek dokusunda bakır, demir, selenyum ve çinko seviyeleri (mg/L).

Grup (n=10)	Bakır	Demir	Selenyum	Çinko
Kontrol (G1)	4.57±0.37 ^C	43.25±2.97 ^C	2.65±1.31	12.04±1.02 ^C
Melatonin (G2)	4.65±0.40 ^C	44.61±3.50 ^C	2.53±1.69	12.72±1.04 ^C
Px (G3)	5.75±1.20 ^A	62.86±6.72 ^A	2.32±1.49	19.77±5.16 ^A
Px+Melatonin(G4)	5.05±0.38 ^B	55.12±5.48 ^B	2.45±1.77	15.00±1.10 ^B

* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir (P<0.001).

3.2.6. Testis dokusunda ölçümü yapılan elementler

Çalışma gruplarının testis dokusundaki krom, kurşun, kalsiyum, kükürt, bakır ve demir parametreleri arasında önemli bir farklılık tespit edilmedi. Testis dokusundaki en yüksek kobalt, molibden, nikel, mangan, fosfor ve sodyum düzeyleri ile en düşük potasyum seviyeleri grup 3’de elde edildi (p<0.001). Testis magnezyum ve selenyum değerleri grup 3’de en yüksek, grup 4’de ise grup 1 ve 2’den daha yüksekti (p<0.001). Testis çinko seviyeleri melatonin uygulanan grup 2’de en yüksek, pinealektomili grup olan grup 3’de ise en düşüktü (p<0.001, Çizelgeler 26, 27, 28 ve 29).

Çizelge 26. Çalışma Gruplarının testis dokusunda kobalt, molibden, krom ve nikel seviyeleri (mg/L).

Grup (n=10)	Kobalt	Molibden	Krom	Nikel
Kontrol (G1)	0.14±0.04 ^B	0.30±0.17 ^B	0.41±0.09	0.98±0.10 ^B
Melatonin (G2)	0.15±0.09 ^B	0.29±0.09 ^B	0.40±0.07	0.98±0.20 ^B
Px (G3)	0.24±0.10 ^A	0.80±0.47 ^A	0.38±0.04	2.09±1.30 ^A
Px+Melatonin(G4)	0.14±0.06 ^B	0.28±0.13 ^B	0.37±0.04	1.02±0.50 ^B

* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir (P<0.001).

Çizelge 27. Çalışma Gruplarının testis dokusunda mangan, magnezyum, kurşun ve fosfor seviyeleri (mg/L).

Grup (n=10)	Mangan	Magnezyum	Kurşun	Fosfor
Kontrol (G1)	0.54±0.07 ^B	87.28±12.29 ^C	0.11±0.04	275.2±99.8 ^B
Melatonin (G2)	0.53±0.05 ^B	84.60±14.57 ^C	0.12±0.04	278.4±86.4 ^B
Px (G3)	0.75±0.07 ^A	128.83±8.76 ^A	0.11±0.05	133.6±53.5 ^A
Px+Melatonin(G4)	0.52±0.05 ^B	110.00±8.30 ^B	0.11±0.05	273.9±57.0 ^B

* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir (P<0.001).

Çizelge 28. Çalışma Gruplarının testis dokusunda potasyum, sodyum, kükürt ve kalsiyum seviyeleri (mg/L).

Grup (n=10)	Potasyum	Sodyum	Kükürt	Kalsiyum
Kontrol (G1)	1360.7±87.0 ^B	1237.5±78.4 ^A	865.7±79.3	74.41±17.95
Melatonin (G2)	1372.3±94.9 ^A	1241.6±82.5 ^B	855.8±78.6	82.43±20.20
Px (G3)	980.9±57.4 ^B	1987.6±97.8 ^A	864.9±80.3	86.54±30.42
Px+Melatonin(G4)	1356.5±93.6 ^A	1258.9±92.2 ^B	849.3±69.6	83.10±25.59

* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir (P<0.001).

Çizelge 29. Çalışma Gruplarının testis dokusunda bakır, demir, selenyum ve çinko seviyeleri (mg/L).

Grup (n=10)	Bakır	Demir	Selenyum	Çinko
Kontrol (G1)	2.97±0.54	22.50±2.30	1.71±0.53 ^C	23.17±4.70 ^B
Melatonin (G2)	2.77±0.18	23.20±3.15	0.70±0.35 ^D	29.63±2.85 ^A
Px (G3)	2.55±0.86	22.68±2.70	4.70±1.66 ^A	11.45±1.58 ^C
Px+Melatonin(G4)	2.74±0.11	23.40±2.55	1.80±0.62 ^B	24.62±2.54 ^B

* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir (P<0.001).

3.2.7.Kemik dokusunda ölçümü yapılan elementler

Kemik dokusundaki kobalt, molibden, nikel, mangan, kurşun, kükürt, bakır ve selenyum seviyeleri gruplar arasında farklılık göstermedi. Kemik dokusundaki en yüksek sodyum ile en düşük krom, fosfor, potasyum, kalsiyum, demir ve çinko düzeyleri grup 3’de elde edildi (p<0.001). Grup 1 ve 2 en yüksek, grup 3 ve 4 en düşük kemik magnezyumuna sahipti (p<0.001, Çizelgeler 30, 31, 32 ve 33).

Çizelge 30. Çalışma Gruplarının kemik dokusunda kobalt, molibden, krom ve nikel seviyeleri (mg/L).

Grup (n=10)	Kobalt	Molibden	Krom	Nikel
Kontrol (G1)	0.44±0.13	0.66±0.21	1.53±0.26 ^A	0.63±0.29
Melatonin (G2)	0.47±0.19	0.65±0.35	1.55±0.25 ^A	0.65±0.32
Px (G3)	0.42±0.26	0.70±0.40	0.98±0.23 ^B	0.62±0.21
Px+Melatonin(G4)	0.43±0.20	0.68±0.35	1.56±0.25 ^A	0.67±0.35

* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir (P<0.001).

Çizelge 31. Çalışma Gruplarının kemik dokusunda mangan, magnezyum, kurşun ve fosfor seviyeleri (mg/L).

Grup (n=10)	Mangan	Magnezyum	Kurşun	Fosfor
Kontrol (G1)	1.03±0.23	268.5±70.5 ^A	0.20±0.10	425.5±80.5 ^A
Melatonin (G2)	1.08±0.23	270.8±76.0 ^A	0.22±0.14	430.6±85.8 ^A
Px (G3)	1.06±0.32	180.9±71.6 ^B	0.21±0.15	290.6±90.2 ^B
Px+Melatonin(G4)	1.05±0.28	184.7±79.9 ^B	0.24±0.20	418.5±86.7 ^A

* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir (P<0.001).

Çizelge 32. Çalışma Gruplarının kemik dokusunda potasyum, sodyum, kükürt ve kalsiyum seviyeleri (mg/L).

Grup (n=10)	Potasyum	Sodyum	Kükürt	Kalsiyum
Kontrol (G1)	1691.5±80.7 ^A	1065.4±75.1 ^A	787.2±76.3	133.00±77.50 ^A
Melatonin (G2)	1695.3±84.2 ^A	1081.6±79.4 ^A	775.6±79.5	138.47±86.90 ^A
Px (G3)	1054.8±77.5 ^B	1896.7±98.4 ^A	745.2±70.3	96.37±54.35 ^B
Px+Melatonin(G4)	1686.1±81.6 ^A	1061.3±68.5 ^B	791.173.4	130.76±86.60 ^A

* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir (P<0.001).

Çizelge 33. Çalışma Gruplarının kemik dokusunda bakır, demir, selenyum ve çinko seviyeleri (mg/L).

Grup (n=10)	Bakır	Demir	Selenyum	Çinko
Kontrol (G1)	2.57±0.55	75.10±13.47 ^A	2.49±1.05	106.64±15.50 ^A
Melatonin (G2)	2.66±1.19	74.22±12.12 ^A	2.44±1.26	110.39±17.70 ^A
Px (G3)	2.82±1.22	41.22±8.67 ^B	2.59±1.64	81.62±15.26 ^B
Px+Melatonin(G4)	2.48±1.04	74.90±11.50 ^A	2.50±1.32	104.32±14.38 ^A

* Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir (P<0.001).

4.TARTIŞMA

4.1. Serumda ölçümü yapılan elementlerin tartışılması

Çalışmamızda en yüksek serum krom, mangan ve magnezyum değerlerini pinealektomi yapılan grup 3’de elde ettik. Yüksek dozlarda kromun doku hasarına yol açtığı (Cabrer ve ark 2001), benzer şekilde dokularda fazla miktarda biriken manganın toksik etkiye yol açarak oksidan hasarı artırdığı gösterilmiştir (Zaidi ve ark 2005). Gerçekleştirdiğimiz çalışmada pinealektomi sonrası elde ettiğimiz artmış krom ve mangan düzeyleri vurgulanması gereken çarpıcı bir sonuç olarak düşünülebilir. Zira kan ve dokularda biriktiğinde lipit peroksidasyonuna yol açan krom ve mangan seviyelerinin melatonin uygulamasıyla azaldığı ve sonuç olarak doku hasarının önlendiği Cemek ve ark (2010)’ı tarafından rapor edilmiştir. Gerçekleştirdiğimiz çalışmada pinealektomili sıçanlarda (grup 3)’da elde ettiğimiz artmış krom ve mangan düzeyleri muhtemelen pineal bezin çıkarılması sonucu melatonin konsantrasyonundaki azalmanın bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Sadece melatonin uygulanan grup 2 ile pinealektomili sonrası eksojen melatonin uygulaması yaptığımız grup 4’ün krom ve mangan düzeyleri kontrollerinden farklı değildi. Elde ettiğimiz bu bulguda pinealektomili grup olan grup 3’de elde ettiğimiz artmış krom ve mangan düzeylerinin melatonin eksikliği sonucu ortaya çıktığının bir kanıtı olarak sunulabilir. Çalışmamızda benzer şekilde en yüksek magnezyum düzeylerini de pinealektomili grupta (G3) elde ettik. Pineal bezleri çıkarılmış civcivlerde serum magnezyum düzeylerinde bir artış olduğu, ancak vücut magnezyum durumunun yansıtılmasında serum magnezyumunun önemli olmadığı gösterilmiştir (Turgut ve ark 2006). Çalışmamızda grup 3’de elde ettiğimiz artmış magnezyum düzeyleri Turgut ve ark (2006)’nın raporuyla uyumludur.

Gerçekleştirdiğimiz çalışmada serumdaki en düşük potasyum, sodyum, kükürt ve çinko değerleri pinealektomi yapılan grup 3’de elde edildi. Sodyum ve potasyum iyonları melatonin biyosentezinde aktif olarak rol alır, ayrıca bu hormonun hücre içine girmesini kolaylaştırarak etki mekanizmasına da karışır (Boguszewska ve Pasternak 2004). Çalışmamızda elde ettiğimiz azalmış potasyum ve sodyum değerleri melatonin ile bu maddeler arasındaki etkileşimin tek yönlü olmadığını gösterir. Pinealektomi sonrası sıçanların serum sodyum düzeylerinde önemli azalmanın meydana geldiğinin bildirilmesi (Cunnane ve ark 1979) de bu

düşüncemizi destekler. Pinealektomi grubu (grup 3) aynı zamanda en düşük kükürt değerlerine de sahipti. Yaptığımız taramalarda elde ettiğimiz bu bulguyu birebir karşılaştırabileceğimiz bir literatüre rastlayamadık. Ancak bir çok çalışma pineal bezin kan ve dokulardaki element metabolizması üzerinde düzenleyici etkiye sahip olabileceğine dikkat çekmektedir (Boguszewska ve Pasternak 2004, Turgut ve ark 2006). Çalışmamızda yalnızca melatonin uygulaması yaptığımız grup 2 ile pinealektomi sonrası melatonin uygulaması yaptığımız grup 4'ün potasyum, sodyum ve kükürt değerleri hiçbir uygulamanın yapılmadığı kontrol grubundan farklı değildi. Bu nedenle de pinealektomili hayvanlarda (grup 3) elde ettiğimiz azalmış potasyum, sodyum ve kükürt düzeylerinin melatonin eksikliğinden kaynaklanabileceği ve pineal bez ile bu maddelerin serum regülasyonu arasında önemli bir ilişkinin olabileceği sonuç olarak söylenebilir.

Pineal bez beyinde çinko açısından en zengin bölgedir (Fabris ve ark 1991). Bu nedenle de pineal bez ve çinko ilişkisini konu alan çok fazla yayın vardır. Mocchegiani ve ark (1996) tarafından gerçekleştirilen çalışmada pinealektomi hayvanların vücut çinkosunda azalmayla sonuçlanmış, pinealektomize farelere 1 ay boyunca melatonin (100 µg/fare) uygulaması farelerde vücut çinko havuzunu negatiften pozitif değere çevirmiştir. Aynı farelere melatonin uygulamasına 1 ay boyunca ara verilmesi negatif çinko havuzunun tekrar ortaya çıkmasına yol açmıştır. Mocchegiani ve ark (1996)'nın bu çalışması pineal bez ve çinko ilişkisinde önemli bir bilgi olmasının yanı sıra; gerçekleştirdiğimiz çalışmada pinealektomili hayvanlarda (grup 3) elde ettiğimiz azalmış çinko düzeyleriyle de paralellik gösterir. Çalışmamızda pinealektomili hayvanlarda (grup 3) azalan serum çinko düzeylerinin melatonin uygulamasıyla (melatonin uygulaması yaptığımız grup 2 ile pinealektomi sonrası melatonin uygulaması yaptığımız grup 4) önlenmesi yukarıda sonuçları sunulan Mocchegiani ve ark (1996)'nın çalışmasıyla da uyumludur.

Gerçekleştirdiğimiz çalışmada melatonin uygulamaları grup 2 ve 4'de serum kalsiyum düzeylerinde artışla sonuçlandı. Cemek ve ark (2010) melatonin uygulamasının sıçanların çeşitli dokularında kalsiyum düzeylerini artırdığını rapor etmişlerdir. Benzer şekilde Pawlak ve ark (2005)'i da melatonin uygulamasının hem kontrol, hem de diyabetik hayvanların testiküler hücrelerinin melatoninle uyarılmasının kalsiyum düzeylerinde artışal sonuçlandığını göstermişlerdir.

Melatonin uygulamasıyla elde ettiğimiz artmış serum kalsiyumu yukarıda raporları sunulan araştırmacıların bulgularıyla da uyumludur.

4.2. Dokularda ölçümü yapılan elementlerin tartışılması

4.2.1. Kalp dokusunda ölçümü yapılan elementlerin tartışılması

Kalp dokusundaki en düşük potasyum ile en yüksek magnezyum, sodyum ve demir düzeyleri pinealektomili grupta (grup 3) elde edildi. Potasyum ve sodyum iyonları ile melatonin arasında önemli bir ilişki vardır (Boguszewska ve Pasternak 2004). Potasyum ve sodyum iyonları hem melatoninin biyosentezine, hem de etki mekanizmasına karışır (Boguszewska ve Pasternak 2004). Ayrıca pineal bez sıvı-elektrolit dengesiyle de ilişkilidir. Pinealektomi sıçanlarda sıvı-elektrolit dengesinde bozulmayla sonuçlanırken (Mogulkoc ve Baltacı 2008), tam tersi hipertiroidizmde bozulan sıvı-elektrolit dengesinin melatonin uygulamasıyla düzeltilebileceği gösterilmiştir (Mogulkoc ve Baltacı 2010). Gerçekleştirdiğimiz çalışmada azalmış potasyum ve artmış sodyum düzeyleri pineal bez ile sıvı-elektrolit dengesi arasındaki ilişkiye dikkat çeken araştırmacıların bulgularıyla uyumludur. Çalışmamızda pinealektomi (grup 3) hayvanların kalp dokusunda magnezyum, demir ve çinko düzeylerinde artışla sonuçlanmıştır. Pineal bezden salgılanan melatonin hormonunun çeşitli dokulardaki element düzeylerinin regülasyonunda etkili olabileceği ileri sürülmektedir (Boguszewska ve ark 2004). Pinealektomi sonrası hayvanların kalp dokusunda elde ettiğimiz artmış magnezyum, demir ve çinko düzeyleri, pineal bezin yokluğunda kalp dokusundaki element dengesinin bozulduğunu gösterir. Elde ettiğimiz bu bulgu Boguszewska ve ark (2004)'ının pineal bezin sıçanların çeşitli dokularındaki element regülasyonunda etkili olduğunu gösteren raporlarıyla uyumludur. Pinealektomili hayvanlarda elde ettiğimiz artmış magnezyum, demir ve çinko düzeyleri aynı zamanda kalp dokusunda toksik etkiyle de sonuçlanabilir. Çalışmamızda pinealektomi sonrası artan kalp magnezyum, demir ve çinko düzeyleri melatonin uygulamasıyla (grup 2) kontrol değerlerine tekrar dönmüştür. Elde ettiğimiz bu bulgu Cemek ve ark (2010)'ının eksojen melatonin uygulamasının organofosfat toksisitesine karşı koruyucu etkisi olduğunu ortaya koyan çalışmalarıyla da paralellik gösterir. Gerçekleştirdiğimiz çalışmada kalp selenyum seviyeleri pinealektomili gruplarda (grup 3 ve 4) önemli şekilde düşük bulundu. Diyabetik ratların dokularında azalan selenyum düzeylerinin melatonin

uygulamasıyla normal sınırlara döndüğünün bildirilmesi (Biçer ve ark 2009) çalışmamızdaki bulguları destekleyen önemli bir rapordur.

4.2.2. Akciğer dokusunda ölçümü yapılan elementlerin tartışılması

Akciğer dokusundaki en yüksek krom, mangan, magnezyum, sodyum, kalsiyum, kurşun, demir, bakır, çinko ve selenyum ile en düşük nikel ve potasyum seviyeleri pinealektomi grubunda (grup 3) tespit edildi. Sadece melatonin uygulanan grubun (grup 2) aynı değerleri kontrollerinden (grup 1) farklı değildi.

Pinealektomili hayvanlarda akciğer dokusundaki en yüksek sodyum ve en düşük potasyum şeklinde elde ettiğimiz bulgu pineal bezin yokluğunda sıvı elektrolit dengesinin bozulduğunu gösterir. Bizim bu bulgumuz pinealektomide sıvı elektrolit dengesinin bozulduğunu ileri süren (Mogulkoc ve Baltaci 2008) veya hipertiroidide bozulan sıvı-elektrolit dengesinin melatonin uygulamasıyla düzeldiğini ortaya koyan araştırmacıların (Mogulkoc ve Baltaci 2010) sonuçlarını da kuvvetli bir şekilde destekler. Çalışmamızda pinealektomi uygulaması (grup 3) hayvanların akciğer dokusundaki krom, mangan, magnezyum, sodyum, kalsiyum, kurşun, demir, bakır, çinko ve selenyum düzeylerinde artışla sonuçlandı. Tam tersi sadece melatonin uygulanan grubun (grup 2) aynı değerleri kontrollerinden (grup 1) farklı değildi. Pinealektomi sonrası ortaya çıkan bahsedilen parametrelerdeki artış melatonin yokluğunda bu elementlerin akciğer dokusunda birikerek toksik etkiye yol açabileceğini düşündürmektedir. Zira memeli organizmasında melatonin ve elementler arasındaki önemli bir bağlantı vardır (Boguszewska ve ark 2004). Melatonin krom, demir ve bakır gibi çok sayıda çeşitli elementlerin organizmadaki toksik etkisini dengeleyerek zehirlenmeleri önler (Boguszewska ve ark 2004). Bu süreçlerde melatoninin rolü artan serbest radikalleri temizlemek, hidrojen peroksidin detoksifikasyonu ve organizma için zararsız bileşiklerdeki aşırı toksik iyonları birleştirme esasına dayanır (Boguszewska ve ark 2004). Çalışmamızda pinealektomi sonrası elde ettiğimiz krom, mangan, magnezyum, sodyum, kalsiyum, kurşun, demir, bakır, çinko ve selenyum düzeylerinde artışlar bu elementlerin akciğer dokusundaki olası toksik etkilerini gösterir ve Boguszewska ve ark (2004)'nın raporlarıyla da önemli paralellik arz eder.

4.2.3.Karaciğer dokusunda ölçümü yapılan elementlerin tartışılması

Karaciğer dokusundaki en yüksek magnezyum, nikel, mangan ve fosfor düzeyleri grup 3'te tespit edildi. Grup 4'ün aynı parametreleri grup 3'den düşük, grup 1 ve 2'den ise daha yüksekti. Pinealektomi ile melatoninin ortadan kaldırılmasının element metabolizmasını etkilediği ve özellikle pinealektomi sonrası kontrollerinden yüksek magnezyum düzeylerinin bulunduğu rapor edilmiştir (Turgut ve ark 2006). Çalışmamızda elde ettiğimiz yüksek karaciğer magnezyumu Turgut ve ark (2006)'nın raporlarıyla uyumludur. Burada belki de vurgulanması gereken daha önemli bulgu, pinealektomi sonrası melatonin uygulaması (grup 4) karaciğer magnezyumunu azaltmasına rağmen kontrol değerlerine indirememiştir. Bu da pinealektominin karaciğer magnezyumunun regülasyonunu önemli şekilde bozduğunu gösterir. Nikel ve manganın dokularda fazla miktarda biriktiğinde hücre hasarına yol açtığı rapor edilmiştir (Gupta ve ark 2007, Zaidi ve ark 2005). Pinealektomi grubunda elde ettiğimiz yüksek nikel ve mangan düzeyleri pinealektominin bu elementlerin karaciğerdeki regülasyonunu bozarak oksidatif hasarı da tetikleyebileceğini göstermektedir. Zira melatonin uygulamasının sıçanların karaciğer de dahil çeşitli dokularında hem eser hem de major elementlerin oluşturduğu toksik etkileri önlediği daha önce rapor edilmiştir (Cemek ve ark 2010). Çalışmamızda pinealektomi sonrası melatonin uygulamasının (grup 4) bahsedilen elementlerin karaciğerdeki birikimini azalttığı, ancak kontrol değerlerine ise döndüremediği görülmüştür. Tam tersine sadece melatonin uygulaması ise karaciğerdeki nikel ve mangan düzeylerini etkilememiştir. Bu bulgu da melatonin hormonunun karaciğerdeki element metabolizması üzerinde düzenleyici etkiye sahip olabileceğinin bir delilidir. Gerçekleştirdiğimiz çalışmada pinealektomi grubunun (grup 3) karaciğer fosfor düzeyleri diğer grupların tamamından önemli şekilde yüksek bulundu. Yaptığımız med-line taramalarda pinealektomi ve fosfor ilişkisini bire bir konu alan çalışmaya rastlayamadık. Ancak pinealektominin karaciğerdeki element-mineral regülasyonunda bozulmayla sonuçlanması yüksek karaciğer fosforu içinde geçerli olabilir.

Yine karaciğer dokusundaki en yüksek kalsiyum ve sodyum ile en düşük demir ve potasyum seviyeleri grup 3'de elde edildi. Pinealektominin balıkların kemik dokusunda kalsiyum yıkımını artırdığı (Fjelldal ve ark 2004) yine benzer şekilde pinealektominin kemik dokudan kalsiyum ayrılmasını artırması sebebiyle sonuçta

kemik yapımını uyarıcı bir etkiye sahip olabileceği (Ostrowska ve ark 2003) ileri sürülmüştür. Çalışmamızda elde ettiğimiz yüksek karaciğer kalsiyumu muhtemelen melatonin yokluğunda dokulardaki kalsiyum düzenlenmesinin bozulduğunu düşündürür ve yukarıda raporları sunulan araştırmacıların sonuçlarını dolaylı olarak destekler. Melatoninin Na^+ - K^+ -ATP-az aracılığıyla su geçişini düzenlediği (Ramirez-Rodriguez ve ark 2003), tam tersi pinealektomi sonrası sıvı-elektrolit dengesinin ise bozulduğu Mogulkoc ve Baltacı (2008) tarafından gösterilmiştir. Yine melatonin hormonunun sodyum ve potasyum iyonlarıyla önemli ilişkisinin varlığına dikkat çekilmektedir (Boguszewska ve Pasternak 2004). Gerçekleştirdiğimiz çalışmada pinealektomi grubunda karaciğer dokusunda elde ettiğimiz yüksek sodyum ve düşük potasyum seviyeleri melatonin yokluğunda sıvı-elektrolit dengesinin bozulduğunu ileri süren raporlarla paralellik gösterir. Pineal bez ile demir arasında önemli bir ilişkinin olduğu, özellikle melatonin hormonunun demiri bağlayarak vücut demirinin düzenlenmesine katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir (Limson ve ark 1998). Hemodiyaliz hastalarında ise melatonin tedavisinin vücut demirini düzeltebileceği gösterilmiştir (Labonia ve ark 2005). Pinealektomi grubunda (grup 3) karaciğer dokusunda elde ettiğimiz azalmış demir düzeyleri melatonin hormonunun bu element üzerindeki düzenleyici etkisinin pinealektomi sonucu ortadan kalktığını göstermesinin yanı sıra, yukarıda bulguları sunulan raporları da kuvvetli bir şekilde destekler.

4.2.4. Dalak dokusunda ölçümü yapılan elementlerin tartışılması

Çalışmamızda pinealektomili grup (grup 3) dalak dokusundaki en yüksek krom, nikel, mangan, kalsiyum, fosfor, bakır, molibden, magnezyum, demir ve çinko düzeylerine sahipti. Canlı organizmada kromun birikmesi toksik etkilere yol açmakta, kromun hücre içine girmesi hücre büyümesinde baskılanma, membran hasarları ve antioksidan aktivitede azalmayla sonuçlanmaktadır (Dazy ve ark 2008, Ganesh ve ark 2008). Vücutta nikel birikiminin karsinojenik (Boğa 2007), molibdenin yüksek dozlarının da toksik olduğu (Kukul ve ark 2007), kabul edilirken, benzer şekilde dokulardaki aşırı manganın oksidan hasarı artırdığı bildirilmiştir (Zaidi ve ark 2005). Yine birçok araştırmacı farklı dozlarda bakır yüklemesinin lipid peroksidasyonunu artırarak hücre hasarına yol açtığını göstermişlerdir (Britton 1996, Gaetke ve Chow 2003). Kemik metabolizması ve pineal bez ilişkisini araştıran çalışmaların sonuçları pinealektomi sonrası kemikteki

kalsiyum yıkımının önemli şekilde artarak, kan ve diğer dokulardaki kalsiyum düzeyini etkileyebileceğine dikkat çekmektedirler (Fjelldal ve ark 2004, Ostrowska ve ark 2003). Benzer etkiler pineal bez ve magnezyum arasında da gözlenir (Turgut ve ark 2006). Melatonin hormonunun vücut demiri üzerinde düzenleyici etkiye sahip olduğu ve hemodiyaliz hastalarında melatonin tedavisinin vücut demirinin düzeltilmesinde yararlı olduğu ortaya konulmuştur (Labonia ve ark 2005). Pineal melatonin vücut çinkosunun düzenlenmesinde de önemlidir (Limson ve ark. 1998). Sonuç olarak pineal bezden salgılanan melatonin vücuttaki element metabolizmasını etkileyen önemli bir hormondur (Boguszewska ve Pasternak 2004). Melatonin bu etkisi regüle edici bir etki olarak ortaya çıkar (Boguszewska ve Pasternak 2004). Melatonin hormonu özellikle lipid peroksidasyonunu artıran bir çok metali bağlayarak hem lipit peroksidasyonunu önlemekte, hem de kan ve dokulardaki elementlerin regülasyonuna katkıda bulunmaktadır (Limson ve ark 1998). Pinealektomi sonrası melatonin hormonunun yokluğu ise kan ve dokulardaki element düzeylerinde değişikliklerle sonuçlanır (Turgut ve ark 2006). Gerçekleştirdiğimiz çalışmada pinealektomi, hayvanların dokularındaki krom, nikel, mangan, kalsiyum, fosfor, bakır, molibden, magnezyum, demir ve çinko düzeylerinde önemli bir artışla sonuçlanmıştır. Elde ettiğimiz bu bulgu pinealektominin dalak dokusundaki element metabolizmasını önemli şekilde değiştirdiğini göstermektedir. Bu değişiklik bahsedilen elementlerden birçoğunun dalak dokusunda birikerek toksik etkilere yol açmasının yanı sıra, lipid peroksidasyonunu da artırarak hücre hasarıyla sonuçlanabileceğini göstermektedir.

Gerçekleştirdiğimiz çalışmada dalak dokusundaki sodyum seviyeleri pinealektomi grubunda (grup 3) diğer grupların tamamından önemli şekilde yüksek, potasyum seviyeleri ise düşüktü. Pineal melatoninin sıvı-elektrolit dengesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olabileceği (Mogulkoc ve Baltacı 2008) ve melatoninin bu etkisinin Na^+ - K^+ -ATP-az aktivitesini artırarak ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (Ramirez-Rodriguez ve ark 2003). Diyabetik sıçanlarda azalan sodyum düzeylerinin melatonin uygulamasıyla kontrol değerlerine ulaştığının rapor edilmesi de (Biçer ve ark 2009) bu düşünceyi desteklemektedir. Gerçekleştirdiğimiz çalışma pinealektominin dalak dokusundaki sodyum ve potasyum dengesini önemli şekilde bozduğunu göstermektedir. Elde ettiğimiz bu bulgu pineal bez ve melatoninin sıvı-

elektrolit dengesi üzerindeki önemli etkiye sahip olduğunu bildiren araştırmacıların raporlarıyla uyumludur.

4.2.5.Böbrek dokusunda ölçümü yapılan elementlerin tartışılması

Gerçekleştirdiğimiz çalışmada pinealektomi (grup 3) hayvanların böbrek dokusunda molibden, krom, mangan, magnezyum, bakır, demir, çinko ve sodyum düzeylerinde artışla sonuçlandı. En düşük düşük potasyum ve fosfor değerleri de yine grup 3’de elde edildi. Pinealektomi sonucu böbrek dokusundaki molibden, krom, mangan, magnezyum, bakır, demir ve çinko düzeylerindeki artış muhtemelen pinealektomi sonucu ortaya çıkan melatonin eksikliğinin bir sonucu olarak kabul edilebilir. Zira pineal bezin ürünü olan melatoninin vücuttaki element dağılımı üzerinde düzenleyici etkisinin olabileceğine işaret edilmektedir (Turgut ve ark 2006). Organofosfat toksisitesiyle oluşan elementlerin böbrek dokusundaki seviyelerinin melatonin uygulamasıyla kontrol değerlerine döndürüldüğünün rapor edilmesi de (Cemek ve ark 2010) bu düzenleyici etkiyi destekleyen önemli bir bulgudur. Çalışmamızda bahsedilen elementlerin pinealektomi sonrası böbrek dokusunda artış göstermesi; bu maddelerin böbrek dokusunda birikerek hem toksik, hem de hücre hasarında artışa yol açtığını bildiren araştırmacıların raporlarıyla da (Boğa 2007, Britton 1996, Dazy ve ark 2008, Gaetke ve Chow 2003, Ganesh ve ark 2008, Kukul ve ark 2007, Turgut ve ark 2006, Zaidi ve ark 2005) paralellik gösterir. Böbrek dokusunda pinealektomi grubunda (grup 3) elde edilen en yüksek sodyum ve en düşük potasyum düzeyleri pineal bezin yokluğunda sıvı-elektrolit dengesinin bozulduğunu gösterir. Zaten bir çok araştırmacı da pineal bezden salgılanan melatonin hormonunun sıvı-elektrolit dengesindeki düzenleyici etkisine dikkat çekmektedir (Boguszewska ve Pasternak 2004, Mogulkoc ve Baltacı 2008, Mogulkoc ve Baltacı 2010, Ramirez-Rodriguez ve ark 2003).

4.2.6.Testis dokusunda ölçümü yapılan elementlerin tartışılması

Testis dokusundaki en yüksek kobalt, molibden, nikel, mangan, magnezyum, selenyum ve fosfor düzeyleri pinealektomili grupta (grup 3) elde edildi. Melatoninin vücuttaki element metabolizması üzerindeki düzenleyici etkisinin (Boguszewska ve Pasternak 2004, Cemek ve ark 2010), pinealektomi sonrası bozulduğu gösterilmiştir (Turgut ve ark 2006). Çalışmamızda elde ettiğimiz kobalt, molibden, nikel, mangan, magnezyum, selenyum ve fosforun testisteki yüksek düzeyleri pinealektomi sonrası

oluşan melatonin yoksunluğunun testis dokusundaki element metabolizmasını önemli şekilde değiştirdiğini gösterir ve yukarıda raporları sunulan araştırmacıların bulgularını da kuvvetli bir şekilde destekler. Pinealektomi sonrası yapılan melatonin uygulamasının (grup 4) bahsedilen elementlerin düzeylerini kontrol değerlerine döndürmesi de melatoninin testis dokusundaki element metabolizması üzerindeki düzenleyici etkisini gösterir. Yine testis dokusundaki en yüksek sodyum düzeyleri ile en düşük potasyum seviyeleri pinealektomili grupta (grup 3) elde edildi. Testis dokusunda elde ettiğimiz bu bulgu pinealektomi sonrası sodyum-potasyum dengesinin testis dokusunda bozulduğunun delilidir ve pinealektominin sıçanlarda sıvı-elektrolit dengesinde bozulmaya yol açtığını bildiren Mogulkoc ve Baltaci (2008)'nin raporlarıyla da uyumludur.

Testis dokusundaki en yüksek çinko seviyeleri melatonin uygulanan grup 2'de, en düşük ise pinealektomili grup olan grup 3'de elde edildi. Üreme sistemi üzerinde anahtar bir rol oynayan çinko (Stallard ve Reeves 1997) hemen her enzim sınıfında bulunan tek metaldir (Vallee ve Falchuk 1993). Çinkonun testislerde ve aksesuar seks glandlarında yüksek konsantrasyonda bulunması üreme sisteminde önemli roller oynadığını göstermektedir (Wong ve ark 2001). Ratlarda çinko eksikliği seminifer tübüllerde atrofi ve spermatogenezde bozulmayla sonuçlanmaktadır (Ozturk ve ark 2003). Çinko aynı zamanda sperm fizyolojisi için önemli fonksiyonlarla da ilgilidir. Çinkonun sperm membran bütünlüğünü sağladığı, sperm motilitesini artırdığı, sperm kuyruğunun helezonik hareketlerini düzenlediği bilinmektedir (Lewis-Jones ve ark 1996). Testis dokusunda ve erkek üreme sisteminde önemli rol oynayan çinko ile melatonin arasında da önemli ilişkiler vardır (Ozturk ve ark 2003). Melatonin önemli bir eser element olan çinkonun sindirim sisteminden emilimini artırırken (Maestroni 1993), tam tersi pinealektomi vücutta çinko eksikliğiyle sonuçlanmaktadır (baltaci ve ark 2007, Baltaci ve ark 2004). Gerçekleştirdiğimiz çalışmada pinealektomi sonrası (grup 3) elde ettiğimiz düşük çinko veya yalnızca melatonin uygulaması (grup 2) sonrası elde ettiğimiz yüksek çinko düzeyleri pineal bez ile çinko arasında önemli ve pozitif bir ilişkinin varlığına delil olmasının yanı sıra, yukarıda bulguları sunulan çalışmalarla da kuvvetli bir uyum gösterir.

4.2.7.Kemik dokusunda ölçümü yapılan elementler

Gerçekleştirdiğimiz çalışmada kemik dokusundaki en düşük magnezyum, krom, fosfor, kalsiyum, demir ve çinko düzeyleri pinealektomi grubunda (grup 3) elde edildi. Pineal bez kemik metabolizmasıyla yakından ilişkilidir (Ostrowska ve ark 2001). Pinealektomi GH (büyüme hormonu) - IGF-I (İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü-1) arasındaki etkileşimi bozarak kemik metabolizmasını olumsuz etkilerken, tam tersi melatonin uygulaması GH- IGF-I arasındaki ilişkiyi pozitif yönde etkilemiştir (Ostrowska ve ark 2001b). Overektomize sıçan modelinde başta kalsiyum olmak üzere kemik parametrelerinde meydana gelen azalmaların, melatonin uygulamasıyla önlendiğinin bildirilmesi de (Ostrowska ve ark 2001a) pineal bez ve melatonin arasındaki ilişkiye çarpıcı bir örnektir. Overektomize sıçanlarda pinealektominin yol açtığı kemik yıkımındaki artışın melatonin uygulamasıyla düzeltildiğinin bildirilmesi de (Ostrowska ve ark 2002) pineal bezin kemik metabolizmasındaki önemini bir başka yönüyle vurgular. Sonuç olarak melatonin kemik metabolizmasının önemli bir düzenleyicisidir ve melatonin yetmezliği osteoporoz gelişiminde bir risk faktörüdür (Ostrowska ve ark 2006). Çalışmamızda pinealektomili hayvanlarda (grup 3) elde ettiğimiz azalmış magnezyum, krom, fosfor, kalsiyum, demir ve çinko düzeyleri pinealektomi sonucu oluşan melatonin yetmezliğinin bir sonucu olarak kabul edilebilir. Zira çalışmamızda pinealektomi sonrası melatonin uygulaması (grup 4) bahsedilen parametrelerdeki bozulmayı düzeltmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular sonuç olarak pineal bez ve kemik metabolizması arasındaki ilişkiyi araştıran raporlarla uyumludur.

Kemik dokusundaki en yüksek sodyum ile en düşük potasyum düzeyleri grup 3'de elde edildi. Kemik dokusunda elde ettiğimiz bu bulgu pinealektomi sonrası sodyum-potasyum dengesinin kemik dokusunda bozulduğunu gösterir. Elde ettiğimiz bu bulgu pinealektominin sıçanlarda sıvı-elektrolit dengesinde bozulmaya yol açtığını bildiren Mogulkoc ve Baltacı (2008)'nin raporlarıyla da uyumludur.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Gerçekleştirdiğimiz çalışmada sonuç olarak;

1.Pinealektomi kan ve çeşitli dokularda özellikle eser element metabolizmasını önemli ölçüde değiştirmektedir.

2.Pinealektomi aynı zamanda sıvı-elektrolit dengesini de (sodyum düzeylerini artırarak, potasyum düzeylerini azaltarak) önemli şekilde etkilemektedir.

3.Pinealektomi kemik dokusunda fosfor, potasyum, magnezyum, kalsiyum, demir ve çinkonun yıkımını artırmaktadır.

4.Melatonin uygulaması pinealektomili hayvanlarda bu değişiklikleri kısmen engellemektedir.

5.Yalnızca melatonin uygulaması bahsedilen parametreler üzerinde düzenleyici etkiyle sonuçlanmaktadır.

Gerçekleştirdiğimiz çalışmanın sonuçları bir arada değerlendirildiğinde, pinealektominin sıçanların kan ve çeşitli dokularında element metabolizmasını önemli şekilde bozduğunu, melatonin uygulamasının ise vücut element metabolizması üzerinde düzenleyici bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir.

6. ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Sıçanlarda Pinealektomi ve Melatonin Uygulamasının Kan ve Dokulardaki Çeşitli Element Düzeyleri Üzerine Etkisi

Zeynep KÖYKUN

Fizyoloji (S-Tıp) Anabilim Dalı

Danışman
Prof. Dr. Abdülkerim Kasım BALTACI

YÜKSEK LİSANS TEZİ/KONYA-2012

Canlı organizmada melatonin ile elementler arasında çok yönlü bir ilişkinin olabileceği ileri sürülmektedir. Zaten birçok araştırmacı da çalışma pineal bezin kan ve dokulardaki element metabolizması üzerinde düzenleyici etkiye sahip olabileceğine dikkat çekmektedir. Bu çalışmanın amacı da pinealektomi ve melatonin uygulamasının sıçanların kan ve çeşitli dokularındaki elementleri nasıl etkilediğinin araştırılmasıdır.

Bu çalışma Yeditepe Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsünden temin edilen Sprague-Dawley cinsi erişkin erkek sıçanlar üzerinde aynı merkezde gerçekleştirildi. Çalışma protokolü Yeditepe Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onaylandı. Toplam 32 adet sıçan kullanılan araştırmada hayvanlar eşit sayıda 4 gruba ayrıldı.

Grup 1, Kontrol Grubu: Hiçbir uygulamanın yapılmadığı normal diyetle beslenen

Grup 2, Melatonin Uygulanan Grup: Dört hafta süreyle 3mg/kg/gün deri altı melatonin uygulanan grup.

Grup 3, Pinealektomi Grubu: Pinealektomi yapılan ve normal diyetle beslenen grup.

Grup 4, Pinealektomili Melatonin Uygulanan Grup: Pinealektomi yapılan ve 4 hafta boyunca 3mg/kg/gün deri altı melatonin uygulanan grup.

Dört hafta süren çalışmaların bitiminde hayvanların tamamından sabah 09:00-10:00 saatleri arasında dekapitasyonla gerekli analizlerde kullanılmak üzere kan ve doku örnekleri alındı. Alınan kan ve doku örneklerinde atomik çinko, kurşun, kobalt, molibden, krom, kükürt, magnezyum, mangan, sodyum, potasyum, fosfor, bakır, demir, kalsiyum ve selenyum analizleri atomik emisyon cihazında (mg/L) gerçekleştirildi.

En yüksek serum krom, mangan ve magnezyum değerleri ile en düşük potasyum, sodyum, kükürt ve çinko değerleri pinealektomi yapılan grup 3'de elde edildi ($p<0.001$). Kalp dokusundaki en düşük potasyum ve selenyum ile en yüksek magnezyum, sodyum, çinko ve demir düzeyleri pinealektomili grupta (grup 3) elde edildi ($p<0.001$). Akciğer dokusundaki en yüksek krom, magnezyum, bakır ve selenyum ile en düşük nikel seviyeleri pinealektomili gruplarda (grup 3 ve 4) tespit edildi ($p<0.001$). Akciğer dokusundaki en yüksek mangan, sodyum, kalsiyum, kurşun, demir ve

Çinko seviyeleri ile en düşük potasyum düzeyleri grup 3’de elde edildi ($p<0.001$). Karaciğer dokusundaki en yüksek nikel, mangan, magnezyum, kalsiyum, sodyum ve fosfor düzeyleri ile en düşük demir ve potasyum değerleri grup 3’te tespit edildi ($p<0.001$). Pinealektomili gruplar (grup 3 ve 4) dalak dokusundaki en yüksek krom, nikel, mangan, kalsiyum ve bakır değerlerine sahipti ($p<0.001$). Grup 3’ün dalak dokusundaki molibden, magnezyum, fosfor, sodyum, demir ve çinko seviyeleri diğer grupların tamamından önemli şekilde yüksek, potasyum seviyeleri ise düşüktü ($p<0.001$). Pinealektomili gruplar (grup 3 ve 4) en yüksek böbrek molibden ve krom seviyelerine sahipti ($p<0.001$). Böbrek dokusundaki en yüksek mangan, magnezyum, sodyum, bakır, demir ve çinko düzeyleri ile en düşük potasyum ve fosfor değerleri grup 3’de elde edildi ($p<0.001$). Testis dokusundaki en yüksek kobalt, molibden, nikel, mangan, magnezyum, selenyum, fosfor ve sodyum düzeyleri ile en düşük potasyum seviyeleri grup 3’de elde edildi ($p<0.001$). Testis inko seviyeleri melatonin uygulanan grup 2’de en yüksek, pinealektomili grup olan grup 3’de ise en düşüktü ($p<0.001$). Pinealektomili grup (grup 3) kemik dokusundaki en yüksek sodyum ile en düşük krom, fosfor, potasyum, magnezyum, kalsiyum, demir ve çinko düzeylerine sahipti ($p<0.001$).

Çalışmanın sonucunda elde edilen bulgular pinealektominin sıçanların kan ve çeşitli dokularında element metabolizmasını önemli şekilde bozduğunu, melatonin uygulamasının ise vücut element metabolizması üzerinde düzenleyici bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Element metabolizması; melatonin uygulaması; pinealektomi; sıçan.

7. SUMMARY

The Effect of Pinealectomy and Melatonin Supplementation on Various Elements Levels in Blood and Tissues of Rats.

It has been suggested that a multi-directional relationship may be possible between melatonin and elements in living organism. However, a lot of researcher are drawing attention that melatonin has a regulatory function on elements in blood and tissues. The aim of present study was to investigate how pinealectomy and melatonin supplementation affect elements in blood and various tissues.

The present study was performed at the Spraque-Dawley types male rats which provided from Yeditepe University, Experimental Medicine Research Institute and study was performed the same centre. Experimental procedures were approved by ethic committee of Yeditepe University, Experimental Medicine Research Institute. Total 32 rats were used in study and animals allocated to 4 groups.

Group 1, Control group: The group which was fed on a normal diet and not subjected to any procedure.

Group 2, Melatonin supplemented group: Melatonin was supplemented as 3 mg/kg/day by subcutaneous for 4 weeks.

Group 3, Pinealectomy Group: Animals were pinealectomized and fed by normal diet.

Group 4, Pinealectomized-Melatonin Supplemented group. Animals were pinealectomized and melatonin was supplemented 3 mg/kg/day for 4 weeks.

At the end of 4 weeks study, all animals were decapitated at the 09.00-10.00^{A.M.} and blood and tissue samples were obtained. In the samples of blood and tissues zinc, lead, cobalt, molybdenum, chrome, sulphure magnesium, manganese, sodium, potassium, phosphor, copper, iron, calcium and selenium were analyzed at the atomic emission (ICP-AES) equipment and levels were given as mg/L.

The highest serum chrome, manganese and magnesium levels were determined in pinealectomized group 3, but the same group has the lowest potassium, sodium, sulphure and zinc levels ($p < 0.001$). In the heart tissue lowest potassium and selenium levels and the highest magnesium, sodium, zinc and iron levels were determined in pinealectomized group (group 3) ($p < 0.001$). In the lung tissue, the highest chrome, magnesium, copper and selenium and lowest nickel levels were obtained in pinealectomized groups (groups 3 and 4), ($p < 0.001$). The highest manganese, sodium, calcium, lead, iron and zinc levels and lowest potassium were determined in group 3, in lung tissue ($p < 0.001$). Similarly, group 3, liver tissue has the highest nickel, manganese, magnesium, calcium, sodium and phosphorus and the lowest iron and potassium levels ($p < 0.001$). Pinealectomized groups (groups 3 and 4) have the highest chrome, nickel, manganese, calcium and copper levels for spleen tissue ($p < 0.001$). In the spleen tissue of Group 3, molybdenum, magnesium, phosphorus, sodium, iron and zinc levels were significantly higher than other groups, while potassium levels were lower ($p < 0.001$). Pinealectomized groups (group 3 and 4) have the highest molybdenum and chrome levels ($p < 0.001$). In the kidney tissue, the highest manganese, magnesium, sodium, copper, iron and zinc levels and lowest potassium and phosphorus determined in the group 3 ($p < 0.001$).

When the testis tissue considered, cobalt, molybdenum, nickel, manganese, selenium, phosphorus and sodium were the highest and potassium was the lowest in group 3 ($p < 0.001$). Testis zinc levels were the highest in melatonin supplemented group 2 and lowest in pinealectomized group 3 ($p < 0.001$).

Pinealectomized group (group 3) has the highest sodium and lowest the chrome, phosphorus, potassium, magnesium, calcium, iron and zinc levels for bone tissue ($p < 0.001$).

The findings of study show that pinealectomy significantly impairs elements metabolism in blood and various tissues, however, melatonin supplementation may have the regulatory effect on body element metabolism.

Key Words: Element metabolism; melatonin supplementation; pinealectomy; rat.

8.KAYNAKLAR

- 1.Akkuş İ (1995) Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri, Mimoza Yayınları, Konya.
- 2.Aksoy M. Beslenme Biyokimyası. Ankara: Hatiboğlu yayınevi; 2008.
- 3.Allgrove J. Disorders of calcium metabolism. *Current Paediatrics* 2003; 13 (7): 529-35.
- 4.Alphan E. Özel diyet yemekleri. Sağlıklı yemekler sağlıklı lezzetler. İstanbul: Marmara Üniversitesi Teknik Eğitim Fakültesi Döner Sermaye İşletmesi Matbaa Birimi; 2001.
- 5.Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA, Roginski EE, Patterson KY, Reamer DC.Effect of exercise (running) on serum glucose, insulin, glucagon, and chromium excretion. *Diabetes* 1982;31(3):212-6.
- 6.Anderson RA.Chromium metabolism and its role in disease processes in man. *Clin Physiol Biochem.* 1986;4(1):31-41.
- 7.Angers K, Haddad N, Selmaoui B, Thibault L (2003) Effect of melatonin on total food intake and macronutrient choice in rats, *Physiology&Behavior*; 80:9-18.
- 8.Anisimov VN. Effects of exogenous melatonin – A Review, *Toxicologic Pathology*, 2003a;31:589-603.
- 9.Anisimov VN. The role of pineal gland in breast cancer development, *Clinical Reviews in Oncology/Hematology* 2003b; 46, 221-234.
- 10.Baldwin DR, Marshall WJ. Heavy metal poisoning and its laboratory investigation. *Ann Clin Biochem* 1999;36 (Pt 3):267-300.
- 11.Baltacı AK (2001) Melatonin, immun sistem ve çinko, *S.Ü. Tıp Fak Derg*; 17:267-272.
- 12.Baltacı AK, Bediz CŞ, Moğulkoç R, Kurtoglu E, Pekel A (2003) Effect of zinc and melatonin supplementation on cellular immunity in rats with toxoplasmosis, *Biological trace element research*, 96, 237-245.
- 13.Baltacı AK, Moğulkoç R, Bediz CŞ, Kutlu S, Sandal S, Doğru O. Ratlarda hipotiroidizmin plazma çinko düzeylerine etkisi. *Türkiye Tıp Derg* 1999; 6(2); 105-109.
- 14.Baltacı AK, Cumraligil B, Kilic M, Kaya O. Effect of acute swimming exercise on lactate levels and its relation with zinc in pinealectomized rats. *Cell Biochem Funct* 2007;25(6):597-601.
- 15.Baltacı AK, Mogulkoc R, Bediz CS, Pekel A. Effects of zinc deficiency and pinealectomy on cellular immunity in rats infected with *Toxoplasma gondii*. *Biol Trace Elem Res* 2005;104(1):47-56.
- 16.Baltacı AK, Mogulkoc R, Turkoz Y, Bediz CS, Ozugurlu F. The effect of pinealectomy and zinc deficiency on nitric oxide levels in rats with induced *Toxoplasma gondii* infection. *Swiss Med Wkly* 2004;134(23-24):359-363.
- 17.Barnes PM, Moynahan EJ. Zinc deficiency in acrodermatitis enteropathica: Multiple dietary intolerance treated with synthetic zinc. *Proc R Soc Med* 1973; 66(4): 327-9.
- 18.Bass JK, Chan GM. Calcium nutrition and metabolism during infancy. *Nutrition* 2006; 22(10): 1057-66.
- 19.Baysal A. Beslenme. 9. baskı. Ankara: Hatiboğlu yayınevi; 2002;110-145.
- 20.Baysal A. Beslenme. 11. baskı. Ankara: Hatiboğlu yayınevi; 2007.

- 21.Baysal A. Beslenme. 12. Baskı. Ankara: Hatiboğlu yayınevi; 2009.
- 22.Becker-Andre M, Wiesenberg I, Schaeren-Wiemers N, Andre E, Missbach M, Saurat JH, Carlberg C (1994) Pineal gland hormone melatonin binds and activates an orphan of the nuclear receptor superfamily, *J Biol Chem*. Nov 18;269(46):28531-4.
- 23.Benardot D. Advanced sports nutrition. USA: Human kinetics; 2006. Beyer CE, Steketee JD, Saphier D (1998) Antioxidant properties of melatonin-An emerging mystery, *Biochemical Pharmacology*, Vol.56: 1265-1272.
- 24.Biçer M, Akkuş H, Akıl M, Sivrikaya A, Moğulkoç R, Baltacı AK. Streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş akut yüzme egzersizi yaptırılan sıçanlarda melatonin uygulamasının karaciğer dokusundaki element dağılımı üzerine etkisi. 2.Egzersiz Fiziyojisi Sempozyumu Bildiri Özetleri Kitabı, s:33, İZMİR; 7-8 Mayıs 2009
- 24.Birdsall TC (1996) The biological effects and clinical uses of the pineal hormone melatonin, *Alternative Medicine Review*, Volume 1, Number 2: 94-102.
- 25.Bogden JD, Klevay LM, editors. Clinical Nutrition of the Essential trace elements and minerals. The guide for health professionals. Totowa (New Jersey): Humana press; 2000.
- 26.Boguszewska A, Pasternak K. [Melatonin and bio-elements]. *Pol Merkur Lekarski* 2004;17(101):528-9.
- 27.Boğa A. Ağır metallerin özellikleri ve etki yolları. *Arşiv* 2007;16:218-234.
- 28.Bohl CH, Volpe SL. Magnesium and exercise. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2002; 42(6): 533-63.
- 29.Britton RS. Metal-induced hepatotoxicity. *Semin Liver Dis* 1996;16(1):3-12.
- 30.Brzezinski A (1997) Mechanisms of disease: Melatonin in humans, *N England J Med*; 336 (3): 186-95.
- 31.Cabrer J, Burkhardt S, Tan DX, Manchester LC, Karbownik M, Reiter RJ.Autoxidation and toxicant-induced oxidation of lipid and DNA in monkey liver: reduction of molecular damage by melatonin. *Pharmacol Toxicol* 2001;89(5):225-30.
- 32.Calvo L, Boya J (1985) Ultrastructure of the rat pineal stalk, *Acta Anatomica* 123: 172-177.
- 33.Canpolat S, Sandal S, Yılmaz B, Yasar A, Kutlu S, Baydas G, Kelestimur H (2001) Effects of pinealectomy and exogenous melatonin on serum leptin level in male rat, *European Journal of Pharmacology*, 428: 145-148.
- 34.Cavdar AO. Analysis of zinc (serum, plasma, erythrocyte, and hair zinc) and its relation to nutrition in pregnant Turkish women: A review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Trace Elem Exp Med* 2000; 13(1): 63-71.
- 35.Cemek M, Emin Büyükokurođlu M, Yürümez Y, Yavuz Y, Aslan A, Büyükben A, Aymelek F. Tissue trace and major element levels in organophosphate insecticide fenthion (Lebaycid) toxicity in rats: prophylactic and therapeutic effect of exogenous melatonin. *Toxicol Environ Saf* 2010;73(2):206-12
- 36.Cetin M, Deniz G, Polat Ü, Yalçın A. Bireylerde inorganik ve organik selenyum ilavesinin biyokimyasal kan parametreleri üzerine etkisi. *Uludađ Univ J Fac Vet Med* 2002; 21: 59-63.
- 37.Clarkson PM. Micronutrients and exercise: Antioxidants and minerals. *J Sports Sci* 1995;13: 11-24.
- 38.Colgan M. Sports nutrition guide minerals, vitamins & antioxidants for athletes. British (Columbia): Apple publishing: 2002.

39. Cunnane SC, Horrobin DF, Manku MS, Oka M. Alteration of tissue zinc distribution and biochemical analysis of serum following pinealectomy in the rat. *Endocr Res Commun.* 1979;6(4):311-319.
40. Dazy M, Béraud E, Cotellet S, Meux E, Masfaraud JF, Féraud JF. Antioxidant enzyme activities as affected by trivalent and hexavalent chromium species in *Fontinalis antipyretica* Hedw. *Chemosphere* 2008;73(3):281-90.
41. Driskell JA, Wolinsky I, editors. *Sport nutrition vitamins and trace elements*. Second ed. USA: CRC press; 2006.
42. Ergin A, Kütük E, Tümtürk N, Duru E, Güvendik G, Dinçer H, Göksel S. İskemik kalp hastalığı ve selenyum. *Turk J Cardiol* 1992; 5(1): 23-7.
43. Erlich SS, Apuzzo ML (1985) The pineal gland: anatomy, physiology, and clinical significance, *J Neurosurg. Sep*;63(3):321-41.
44. Fabris N, Mocchegiani E, Muzzioli M, Provinciali M. The role of zinc in neuroendocrine-immune interactions during aging. *Ann N Y Acad Sci* 1991;621:314-26.
45. Fabris N, Mocchegiani E, Muzzioli M, Provinciali M. The role of zinc in neuroendocrine-immune interactions during aging. *Ann N Y Acad Sci.* 1991;621:314-26.
46. Fink HH, Burgoon LA, Mikesky AE. *Practical Applications in Sports Nutrition*. Canada: Jones and Bartlett Publishers; 2006.
47. Fjellidal PG, Grotmol S, Kryvi H, Gjerdet NR, Taranger GL, Hansen T, Porter MJ, Totland GK. Pinealectomy induces malformation of the spine and reduces the mechanical strength of the vertebrae in Atlantic salmon, *Salmo salar*. *J Pineal Res* 2004;36(2):132-139.
48. Gaetke LM, Chow CK. Copper toxicity, oxidative stress and antioxidant nutrients. *Toxicology.* 2003; 189(1-2): 147- 163.
49. Ganesh KS, Baskaran L, Rajasekaran S, Sumathi K, Chidambaram AL, Sundaramoorthy P. Chromium stress induced alterations in biochemical and enzyme metabolism in aquatic and terrestrial plants. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2008;63(2):159-63.
50. Gögüs U, Mutluluğa doğru gıda-spor ve sağlık. Ankara: Pelikan yayıncılık; 2003.
Gropper SS, Smith JL, Groff JL. *Advanced nutrition and human metabolism*. Fifth ed. USA: Wadsworth cengage learning; 2009. p.429-512.
51. Gupta AD, Dhundasi SA, Ambekar JG, Das KK. Effect of l-ascorbic acid on antioxidant defense system in testes of albino rats exposed to nickel sulfate. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2007;18(4):255-266.
52. Hamada T, Ootomi M, Horikawa K, Niki T, Wakamatu H, Ishida N (1999) The expression of the melatonin synthesis enzyme: Arylalkylamine N-Acetyltransferases in the suprachiasmatic nucleus of rat brain, *Biochemical and Biophysical Research Communications*; 258: 772-777.
53. Hentze MW, Kuhn LC. Molecular control of vertebrate iron metabolism: Mrna- based regulatory circuits operated by iron, nitric oxide, and oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93(16): 8175-82.
54. Hotchkiss AK, Nelson RJ (2002) Melatonin and immune function: Hype or Hypothesis? *Clinical Reviews in Immunology*, 22(5&6):351-371.
55. Howley ET, Franks BD. *Health fitness instructor's handbook*. Third ed. USA: Human kinetics; 1997.

- 56.Hsu JM. Biochemistry and metabolism of Zinc. In: Karcioğlu ZA, Sarper RM, editors. Zinc and copper in medicine. USA: Charles C Thomas Publisher; 1980.p.66-82.
- 57.Humbert W and Pevet P (1994) The decrease of pineal melatonin production with age, Ann NY Acad Sci 719: 43–61.
- 58.Inoue D. Clinical aspect of recent progress in phosphate metabolism. Physiological system regulating serum levels of inorganic phosphate. Clin Calcium 2009; 19(6): 778–784.
- 59.Insel P, Turner RE, Ross D. Nutrition. Second ed. Canada: Jones and Bartlett Publishers; 2004.
- 60.Ivy J, Portman R. Nutrient Timing. The Future of Sports Nutrition. USA: Basic Health Publications; 2004.
- 61.Johnson S.Micronutrient accumulation and depletion in schizophrenia, epilepsy, autism and Parkinson's disease? Med Hypotheses. 2001;56(5):641-5.
- 62.Kalaycıoğlu L, Serpek B, Nizamlıoğlu M, Başpınar N, Tiftik AM. Biyokimya. Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınevi Ünitesi. 1998 Sayfa:50-65.
- 63.Kalaycıoğlu L, Serpek B, Nizamlıoğlu M, Başpınar N, Tiftik M. Biyokimya. 2. baskı. Ankara: Nobel Yayınevi; 2000. s.35-53.
- 64.Karaöz E (2002) Özel Histoloji, SDÜ Basımevi, Isparta.
- 65.Kavas A. Sağlıklı yaşam için doğru beslenme. 3. basım. İstanbul: Mart matbaacılık; 2003.
- 66.Kaya O, Gokdemir K, Kilic M, Baltacı AK. Zinc supplementation in rats subjected to acute swimming exercise: Its effect on testosterone levels and relation with lactate. Neuro Endocrinol Lett 2006;27(1-2):267-70.
- 67.Keleştimur H (1996) İnsanda pineal bezin fonksiyonları, F.Ü. Sağlık Bil Derg; 10(1): 141-7.
- 68.King JC. Specific nutrient requirements trace elements. In: Gershwin ME, German JB, Keen CL, editors. Nutrition and immunology and practise. Totowa (New Jersey): Humana pres; 2000. p.65-72.
- 69.Kukul YS, Ünal Çalışkan AD, Anaç S. Arıtılmış Atık Suların Tarımda Kullanılması ve İnsan Sağlığı Yönünden Riskler. Ege Üniv Ziraat Fak Derg 2007; 44 (3): 101-116.
- 70.Kuszack J, Rodin MA. New technique of pinealectomy for adult rats. Pro Experimentis 1977;32: 283-284.
- 71.Kuş İ, Akpolat N, Özen OA, Songur A, Kavaklı A, Sarsılmaz M (2002) Effects of melatonin on leydig cells in pinealectomized rat: an İmmunohistochemical Study, Acta Histochem; 104(1) 93-97.
- 72.La Fleur SE, Kalsbeek A, Wortel J, van der Vliet J, Buijs RM (2001) Role for the pineal and melatonin in glucose homeostasis: Pinealectomy increases night-time glucose concentrations, Journal of Neuroendocrinology; 13: 1025-1032.
- 73.Labonia W, Rubio D, Arias C.Melatonin corrects reticuloendothelial blockade and iron status in haemodialysed patients. Nephrology (Carlton). 2005 Dec;10(6):583-7.
- 74.Lee PP, Pang SF.Identification and characterization of melatonin binding sites in the gastrointestinal tract of ducks. Life Sci. 1992;50(2):117-25.
- 75.Leone RM, Silman RE (1984) Melatonin can be differentially metabolized in the rat to produce N-acetylserotonin in addition to 6-hydroxy-melatonin, Endocrinology, May; 114(5): 1825-32.

76. Lerner AB, Case JD, Mori W, Wright MR. Melatonin in peripheral nerve. *Nature* 1959;27;183:1821.
77. Lewis-Jones DI, Aird IA, Biljan MM, Kingsland CR. Effects of sperm activity on zinc and fructose concentrations in seminal plasma. *Hum Reprod* 1996;11:2465-7.
78. Li L, Liu C, Lian X. Gene expression profiles in rice roots under low phosphorus stress. *Plant Mol Biol* 2010; 72(4-5): 423-432.
79. Limson J, Nyokong T, Daya S. The interaction of melatonin and its precursors with aluminium, cadmium, copper, iron, lead, and zinc: an adsorptive voltammetric study. *J Pineal Res* 1998;24(1):15-21.
80. Lukaski HC. Vitamin and mineral status: Effects on physical performance. *Nutrition* 2004; 20(7-8): 632-44.
81. Luza SC, Speisky HC. Liver copper storage and transport during development: Implications for cytotoxicity. *Am J Clin Nutr* 1996; 63(8): 812-20.
82. MacFarlane JG, Cleghorn JM, Brown GM, Streiner DL (1991) The effects of exogenous melatonin on the total sleep time and daytime alertness of chronic insomniacs: a preliminary study, *Biol Psychiatry*; 30:371-376.
83. Maestroni GJ. The immunoneuroendocrine role of melatonin. *J Pineal Res.* 1993;14(1):1-10.
84. Maughan RJ. Role of micronutrients in sport and physical activity. *Br Med Bull* 1999; 55(3): 683-90.
85. Maughan RJ, editors. *Nutrition In Sport.* USA; Blackwell publishing; 2001. P.318-355.
86. Mocchegiani E, Bulian D, Santarelli L, Tibaldi A, Muzzioli M, Lesnikov V, Pierpaoli W, Fabris N. The zinc pool is involved in the immune-reconstituting effect of melatonin in pinealectomized mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;277(3):1200-8.
87. Mocchegiani E, Bulian D, Santarelli L, Tibaldi A, Muzzioli M, Lesnikov V, Pierpaoli W, Fabris N. The zinc pool is involved in the immune-reconstituting effect of melatonin in pinealectomized mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996;277(3):1200-8.
88. Mogulkoc R, Baltaci AK. The effect of pinealectomy on plasma vasopressin response to isotonic, hypertonic and hypovolemic treatments in rats supplemented with L-thyroxine. *Acta Biol Hung* 2008;59(2):163-72.
89. Mogulkoc R, Baltaci AK. Effect of melatonin supplementation on plasma vasopressin response to different conditions in rats with hyperthyroidism induced by L-thyroxine. *Regul Pept* 2010;161(1-3):38-42.
90. Ninomiya T, Iwatani N, Tomoda A, Miike T (2001) Effects of exogenous melatonin on pituitary hormones in humans, *Clinical physiology*;21, 3, 292-299.
91. Ostrowska Z, Kos-Kudla B, Swietochowska E, Marek B, Kajdaniuk D, Górski J. Assessment of the relationship between dynamic pattern of nighttime levels of melatonin and chosen biochemical markers of bone metabolism in a rat model of postmenopausal osteoporosis. *Neuro Endocrinol Lett* 2001a;22(2):129-36.
92. Ostrowska Z, Kos-Kudla B, Swietochowska E, Marek B, Kajdaniuk D, Ciesielska-Kopacz N. Influence of pinealectomy and long-term melatonin administration on GH-IGF-I axis function in male rats. *Neuro Endocrinol Lett* 2001b;22(4):255-62.
93. Ostrowska Z, Kos-Kudla B, Marek B, Kajdaniuk D, Staszewicz P, Szapska B, Strzelczyk J. The influence of pinealectomy and melatonin administration on the dynamic pattern of biochemical

- markers of bone metabolism in experimental osteoporosis in the rat. *Neuro Endocrinol Lett.* 2002 Apr;23 Suppl 1:104-9.
- 94.Ostrowska Z, Kos-Kudła B, Nowak M, Swietochowska E, Marek B, Gorski J, Kajdaniuk D, Wolkowska K. The relationship between bone metabolism, melatonin and other hormones in sham-operated and pinealectomized rats. *Endocr Regul* 2003;37(4):211-224.
- 95.Ostrowska Z, Kos-Kudła B, Swietochowska E, Marek B, Kajdaniuk D, Nowak M, Kobielski A. [Influence of pinealectomy and long-term melatonin administration on bone metabolism in orchidectomized rats]. *Endokrynol Pol.* 2006 Jan-Feb;57(1):7-14.
- 96.Ozdemir F, Rodoplu M. Magnezyum ve osteoporoz. *Osteoporoz dünyasından* 2004; 10(1): 32-7.
- 97.Oztekin E, Mogulkoc R, Baltaci AK, Tiftik AM. The influence of estradiol and progesterone and melatonin supplementation on TNF-alpha levels in ovariectomized and pinealectomized rats. *Acta Biol Hung* 2006;57(3):275-81.
- 98.Ozturk A, Baltaci AK, Bediz CS, Mogulkoc R, Gungor S (2003) Effects of zinc and melatonin deficiency on testicular tissue of rats, *Biol Trace Elem Res.* Winter;96(1-3):255-62.
- 99.Ozturk A, Baltaci AK, Bediz CS, Mogulkoc R, Gungor S. Effects of Zinc and Melatonin on Testicular Tissue of Rats. *Biol Trace Elem Res* 2003; 96 (1-3):255-262.
- 100.Ölmez E, Şahna E, Ağkadir M, Acet A (2000) Melatonin: Emeklilik yaşı 80 olur mu? *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 7(2):177-187, 2000.
- 101.Pawlak J, Singh J, Lea RW, Skwarlo-Sonta K. Effect of melatonin on phagocytic activity and intracellular free calcium concentration in testicular macrophages from normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Mol Cell Biochem.* 2005 Jul;275(1-2):207-13.
- 102.Ponka P. Iron metabolism: Physiology and pathophysiology. *J Trace Elem Exp Med* 2000; 13(1): 73-83.
- 103.Prasad AS. Zinc in human nutrition. Florida: CRC Press. F; 1979.
104. Prasad AS. Zinc in human health: An update. *J Trace Elem Exp Med* 1998; 11(2-3); 63-87.
105. Prasad AS. Zinc deficiency has been known of for 40 years but ignored by global health organisations. *BMJ* 2003; 326: 409-10.
- 106.Riemann D, Klein T, Rodenbeck A, Feige B, Horny A, Hummel R, Weske G, Al-Shajlawi A, Vonderholzer U (2002) Nocturnal cortisol and melatonin secretion in primary insomnia, *Psychiatry Research*; 113B:17-27.
- 107.Rohr UD, Herold J (2002) Melatonin deficiencies in women, *Maturitas* 41 Suppl. 1: S85-S104.
- 108.Roseboom PH, Coon SL, Baler R, McCune SK, Weller JL, Klein DC (1996) Melatonin synthesis: analysis of the more than 150-fold nocturnal increase in serotonin N-acetyltransferase messenger ribonucleic acid in the rat pineal gland, *Endocrinology* Jul;137(7):3033-45.
- 109.Sanchez C, Lopez-Jurado M, Aranda P, Llopis J. Plasma levels of copper, manganese and selenium in an adult population in southern Spain: Influence of age, obesity and lifestyle factors. *Sci Total Environ* 2010; 408(5): 1014-20.
- 110.Schumacher YO, Schmid A, König D, Berg A. Effects of exercise on soluble transferrin receptor and other variables of the iron status. *Br J Sports Med* 2002; 36(3): 195-9.
- 111.Sezer RG. Febril konvülsiyonlu çocuklarda serum çinko düzeyleri. Uzmanlık tezi. İstanbul: T. C. Sağlık bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2005.

- 112.Simsek E, Kocabay K. Kalsiyum, fosfor ve magnezyum Homeostasisi. *T Klin J Pediatr* 2002; 11: 211–220.
- 113.Stallard L, Reeves PG. Zinc deficiency in adult rats reduces the relative abundance of testis-specific angiotensin-converting enzyme mRNA. *J Nutr.* 1997, 127(1):25-9.
- 114.Stokkan KA, Reiter RJ, Nonaka KO, Lerchl A, Yu BP, Vaughan MK (1991), Food restriction retards aging of the pineal gland, *Brain Res. Apr 5; 545(1-2):66-72.*
- 115.Tan DX, Poeggeler B, Reiter RJ, Chen LD, Chen S, Manchester LC and Barlow-Walden LR (1993) The pineal hormone melatonin inhibits DNA–adduct formation induced by the chemical carcinogen safrole in vivo, *Cancer Lett 70: 65–71.*
- 116.Taner D (2002) *Fonksiyonel Nöroanatomi, Üçüncü baskı, ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık, Ankara.*
- 117.Touitou Y (2001) Human aging and melatonin. *Clinical Relevance, Experimental Gerontology, 36: 1083-1100.*
- 118.Turgut M, Baka M, Yurtseven M (2002) Pineal gland'dan salgılanan bir nörohormon olan melatoninin etkileri, *Arşiv 11:453-470.*
- 119.Turgut M, Yenisey C, Bozkurt M, Ergin FA, Bıçakçı T. Analysis of zinc and magnesium levels in pinealectomized chicks: roles on development of spinal deformity? *Biol Trace Elem Res* 2006;113(1):67-75.
- 120.Vallee BL, Falchuk KH. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev* 1993; 73:79-118.
- 121.Witt-Enderby PA, Bennett J, Jarzynka MJ, Firestine S, Melan MA (2003) Melatonin receptors and their regulation: Biochemical and structural mechanisms, *Life Sciences; 72:2183-2198.*
- 122.Wong WY, Flik G, Groenen PM, Swinkels DW, Thomas CM, Copius-Peereboom JH, Merkus HM, Steegers-Theunissen RP. The impact of calcium, magnesium, zinc, and copper in blood and seminal plasma on semen parameters in men. *Reprod Toxicol* 2001;15:131-6.
- 123.World Health Organization (WHO). Trace elements in human nutrition and health. Belgium: World Health Organization; 1996.p.72-139.
- 124.Zaidi S, Patel A, Mehta N, Patel K, Takiar R, Saiyed H.Early biochemical alterations in manganese toxicity: ameliorating effects of magnesium nitrate and vitamins. *Ind Health* 2005;43(4):663-668.
- 125.Zotter H, Robinson N, Zorzoli M, Schattenberg L, Saugy M, Mangin P. Abnormally high serum ferritin levels among professional road cyclists. *Br J Sports Medc* 2004; 38(6): 704-8.

10. ÖZGEÇMİŞ

04.01.1984 yılında Konya-Ereğli’de doğdu. İlköğretim ve Lise eğitimini aynı ilçede tamamladı. 2003 yılında girdiği Erciyes Üniversitesi Atatürk Sağlık Yüksekokulu Beslenme ve Diyetetik bölümünden 2007 yılında mezun oldu. 2008 yılında Sağlık Bakanlığı’na bağlı Karaman Devlet Hastanesine diyetisyen olarak tayin oldu. Aynı yıl Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji (S-Tıp) Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimine başladı. 2009 yılında Sağlık Bakanlığına bağlı Konya Dr.Faruk Sükan Doğum ve Çocuk Hastanesine diyetisyen olarak atandı. Halen Konya Numune Hastanesinde aynı görevine devam etmektedir.