

Kobay Retinasının İskemi-Reperfüzyon Hasarından Melatonin ile Korunması

Turgut YILMAZ¹, Serdal ÇELEBİ¹, Ahmet BAL², Nezahat YILDIRIM³
A.Şahap KÜKNER⁴

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, iskemi-reperfüzyon (İ/R) uygulanan kobaylarda melatoninin iskemi-reperfüzyon hasarına olan etkisini araştırmaktır.

Yöntem: Denekler 400-600 gr ağırlığında erkek cins 30 adet sağlıklı pigmentli Guinea pig (kobay)'den oluşmuştur. Kobaylar her grupta 10 denek olacak şekilde 3 gruba ayrılmıştır.

Grup 1 (kontrol grubu): Bu gruba herhangi bir işlem yapılmamış ve sadece normal değerlerin saptanması amaçlanmıştır.

Grup 2 (iskemi-reperfüzyon grubu): Bu gruba İ/R işlemi yapılmış ve plasebo olarak serum fizyolojik kullanılmıştır.

Grup 3 (melatonin grubu): Bu gruba İ/R yapılmış ve melatonin uygulanmıştır.

İkinci ve üçüncü gruptaki deneklerde, göz içi basıncı 150 mmHg olacak şekilde serum şişesi 204 cm yüksekliğe çıkartılarak tespit edilmiş ve 90 dakika süreyle tutulmuştur. İskeminin başlamasından 10 dakika önce, İ/R grubuna 1ml serum fizyolojik subkutan plasebo olarak verilirken, melatonin grubuna 10mg/kg dozunda melatonin subkutan olarak uygulanmıştır. Plasebo ve melatonin aynı dozlarda 6, 12 ve 18'inci saatlerde tekrarlanmıştır. Doksan dakikalık iskemi sonrasında göz içi basıncı normal seviyeye düşürülerek denekler 24 saat süreyle reperfüzyon ortamında bırakılmış ve gözler enükle edilmiştir.

Bulgular Histopatolojik incelemede melatonin grubuna göre, İ/R grubunda fotoreseptör tabakada vakualizasyon ve ödem ile ganglion hücrelerinde dejeneratif değişiklik ve ödem istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). Kontrol grubu ile melatonin grubu karşılaştırıldığında fotoreseptör tabakada vakualizasyon ve ödem ile ganglion hücrelerinde dejeneratif değişiklik ve ödem istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p>0.05$). Kontrol grubu ile İ/R grubu karşılaştırıldığında ise, fotoreseptör tabakada vakualizasyon ve ödem ile ganglion hücrelerinde dejeneratif değişiklik ve ödem varlığı İ/R grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

Sonuç: Histopatolojik bulgularımıza göre, iskemi-reperfüzyona maruz kalan gözlerde melatonin hücrel hasarı engellemektedir.

ANAHTAR KELİMELELER : Melatonin, İskemi-reperfüzyon, Retina.

1. Yrd.Doç.Dr., Fırat Ü.Tıp Fak.Göz Hast.A.D., Elazığ.

2. Uzm.Dr., Fırat Ü.Tıp Fak.Göz Hast.A.D., Elazığ.

3. Uzm.Dr., Patoloji, Devlet Hastanesi, Elazığ.

4. Doç.Dr., Fırat Ü.Tıp Fak.Göz Hast.A.D., Elazığ.

PROTECTION OF THE GUINEA PIGS RETINA FROM ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY BY MELATONIN

SUMMARY

Purpose: The purpose of this study is evaluating the protective effect of melatonin on retinal ischemia-reperfusion (I/R) injury in guinea pigs.

Methods: Thirty male guinea pigs weighing 400-600 gr were divided into 3 groups with randomly selected. Group 1 (control group) was not applied any procedure, only to determine normal values, group 2 (I/R group) was applied ischemia-reperfusion and received serum physiologic as placebo, group 3 (melatonin group) was applied ischemi-reperfusion and received melatonin. Retinal ischemia was induced to group 2 and 3 by raising saline reservoir to a height of 204 cm thereby increasing the intraocular pressure to 150 mmHg for 90 minutes. Ten minutes before the onset of ischemia, 1 ml serum physiologic injected subcutaneously to I/R group and 10 mg/kg melatonin injected subcutaneously to melatonin group. We repeated the same doses at 6th, 12th and 18th hours. After 90 minutes of ischemia intraocular pressure reduced to normal values and reperfusion was performed for 24 hours, then eyes were enucleated.

Results: In the I/R group vacuolization and edema in photoreceptor layer, degenerative changes and edema of the ganglion cells were significantly higher than melatonin and control group at histopathologic evaluation ($p < 0.01$ and $p < 0.001$) Between the control and melatonin groups there was not any significant difference about vacuolization and edema in photoreceptor layer, degenerative changes and edema of the ganglion cells ($p > 0.05$).

Conclusion: According to histopathologic evaluation in retinal I/R induced eyes, melatonin decreased and limited the cellular damage. **Ret-vit 2001; 9 : 106 - 114.**

KEY WORDS : Melatonin, Ischemia-reperfusion, Retina

GİRİŞ

İskeminin yol açtığı patolojik süreçler pek çok hastalıktan sorumludur. İskemik dokudaki hasarın sadece iskemi tarafından oluşturulduğu düşünülürken, son yıllardaki çalışmalar reperfüzyonun da bu hasarda önemli bir rol aldığını göstermiştir¹⁻⁴. Reperfüzyon esnasında dokuya dahil olan oksijen radikalleri reperfüzyon hasarından sorumlu tutulmaktadır.

İskeminin belli bir dönemi içerisinde, kan akımı sağlanırsa doku hasarı geri dönüşümlü olup, iskeminin devamı halinde geri dönüşümsüz zedelenme meydana gelmektedir. Geri dönüşümsüz zedelenme sonucu mitokondrilerde ileri derecede vakuolizasyon, plazma zarlarında aşırı yıkım, lizozomlarda şişme görülmektedir. İskemik alanın yeniden perfüze edilmesi halinde, hücre içine yoğun kalsiyum girişi olmakta ve bu da mitokondriyal matrikste şekilsiz yoğunlaşmalara neden olmaktadır⁵

Pineal bezden salgılanan ve indolamin türevi bir hormon olan melatonin direkt olarak serbest radikal giderici, indirekt olarak ise antioksidan bir maddedir⁶. Çalışmamızda, iskemi-reperfüzyon (I/R) uygulanan kobaylarda melatoninin lipit peroksidasyonu ve hücresel hasar üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz hastalıkları Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiş olup, tüm deneyler Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulunca belirlenmiş ve uyulması istenen kurallar doğrultusunda planlanmıştır. Denekler, Elazığ Hayvan Kontrol Merkezi Müdürlüğü'nden temin edilen 400-600 gr ağırlığında erkek cins 30 adet sağlıklı pigmentli Guinea pig (kobay)'den oluşmuştur. Denekler üç gruba ayrılarak, her

gruba standart hazırlık, anestezi ve cerrahi teknik uygulanmıştır.

Gruplar

Kobaylar her bir grupta 10 denek olacak şekilde 3 eşit gruba ayrılmıştır.

Grup I (kontrol grubu): Bu gruba herhangi bir işlem yapılmamış ve sadece normal değerlerin saptanması amaçlanmıştır.

Grup II (İ/R grubu): Bu gruba İ/R işlemi uygulanmış ve plasebo olarak serum fizyolojik kullanılmıştır.

Grup III (melatonin grubu): Bu gruba İ/R yapılmış ve melatonin uygulanmıştır.

Anestezi Tekniği

Intramüsküler 50 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) ve 5 mg/kg Xsilazin hidroklorid (Rompun, Bayer, Türkiye) kombinasyonu ile anestezi ve aneljezi sağlanıp, işlem öncesi deneklerin kornealarına % 0,5'lik proparakain hidroklorid damlatılmış olup, hiçbir denekte solunum ve kan basıncı desteği sağlanmamıştır.

Cerrahi Teknik

Tüm deneklerin birer gözü kullanılmış olup, denekler yüz üstü pozisyonda laboratuvar masasına yatırılarak anestezi ve aneljezi sağlanmıştır. Kontrol grubuna herhangi bir işlem yapılmamış olup, ikinci ve üçüncü gruptaki deneklerde retinal iskemiyi oluşturmak amacıyla, distile su şişesine ucunda insülin iğnesi olan serum seti takılmış ve bu insülin iğnesi ile temporal limbustan ön kameraya girilmiştir. Göz içi basıncı 150 mmHg olacak şekilde serum şişesi 204 cm yüksekliğe çıkartılarak tespit edilmiş ve bu yükseklikte 90 dakika süreyle tutulmuştur. İskeminin başlamasından 10 dakika önce, İ/R grubuna 1ml serum fizyolojik

subkutan olarak verilirken, melatonin grubuna ise 10mg/kg dozunda etanolik serum fizyolojik içinde çözülmüş melatonin (Sigma Chemical Company, MO, USA) subkutan olarak uygulanmıştır. Plasebo ve melatonin aynı dozlarda 6, 12 ve 18'inci saatlerde tekrarlanmıştır. Doksan dakikalık iskemiyi sonrasında serum şişesi göz seviyesine indirilerek göz içi basıncı normal seviyeye düşürülmüş ve denekler 24 saat süreyle reperfüzyon ortamında bırakılarak intrakardiyak 50 mg/kg thiopental sodyum (Pentothal Sodium, Abbott) ile öldürülüp gözler enükle edilmiştir.

Histopatolojik Değerlendirme

Gözler % 10'luk formalin solüsyonunda tespit edilmiş olup, limbustan tüm göz küresini içerecek şekilde koronal kesi yapılarak ikiye ayrılmıştır. Bu örnekler sırasıyla aşağıdaki işlemlere tabii tutulmuştur. Önce % 10'luk formalin solüsyonunda 1 saat, % 70'lik alkolde 1 saat, iki ayrı % 80'lik alkolde birer saat, % 95'lik alkolde 1,5 saat ve iki ayrı absölu alkolde birer saat bekletildikten sonra, 3 ayrı ksilol solüsyonunda birer saat ve iki ayrı sıvı parafinde 3 saat bekletilmeyi takiben, Citadel 1000 Ototeknikon marka cihaz ile rutin takip işlemine tabii tutulmuştur. Daha sonraki aşamada, dokular parafin bloklara gömülerek 6 mikronluk kesitler alınmıştır. Hematoksilin-eosin boyası ile boyanarak hazırlanan preparatlar, Olympus B X50 marka ışık mikroskopi ile rastgele olarak incelenmiş ve aynı mikroskopun fotoğraf ataçmanı ile dokuları X 200 büyütmede fotoğrafları çekilmiştir. Preparatlar incelenirken, fotoreseptör tabakası vakualizasyon ve ödem ile ganglion hücrelerindeki dejeneratif değişiklik ve ödem varlığı araştırılmış ve saptanan bulgular, 0: yok, 1: hafif, ve 2: şiddetli olmak üzere rakamlarla gösterilmiştir. Bu bulgular, chi-square testi ile istatistiki irdelemeye tabii tutulmuştur.

BULGULAR

Histopatolojik Bulgular:

Fotoreseptör Tabakada Vakualizasyon ve Ödem

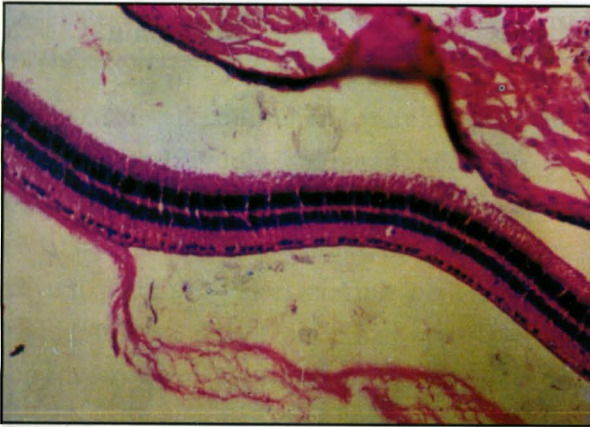
Histopatolojik incelemeye alınan preparatların bütün alanları taranmış olup fotoreseptör tabakada vakualizasyon ve ödem yoksa (0), hafifse (1) ve şiddetli ise (2) olarak değerlendirilmiştir (Tablo 1).

Melatonin grubuna göre, İ/R grubunda fotoreseptör tabakada vakualizasyon ve ödem istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p<0.01$) bulunmuştur (Resim 2,3). Kontrol grubu ile melatonin grubu karşılaştırıldığında, fotoreseptör tabakada vakualizasyon ve ödem yönünden anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Resim 1,3). Kontrol grubu ile İ/R grubu karşılaştırıldığında ise fotoreseptör tabakada vakualizasyon ve ödem, İ/R grubunda

Tablo 1. Kontrol, İ/R grubu ve melatonin grubunda, fotoreseptör tabakada vakuolizasyon ve ödemin histopatolojik olarak değerlendirilmesi.

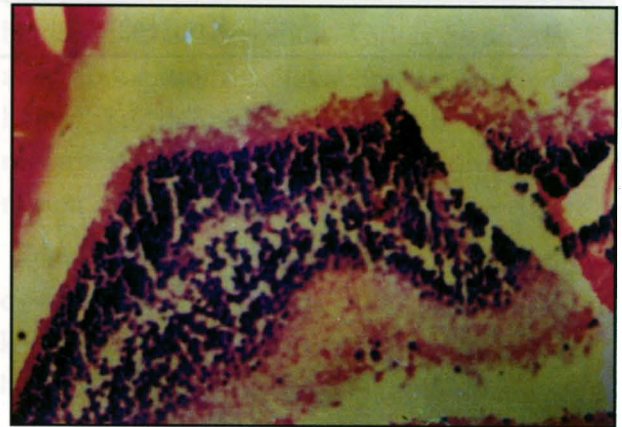
n	Kontrol	İ/R	Melatonin
1	0	2	0
2	0	2	0
3	0	2	1
4	0	2	0
5	0	2	0
6	0	2	0
7	0	1	0
8	0	2	1
9	0	1	1
10	0	2	0

0: Yok , 1: Hafif ve 2: Şiddetli



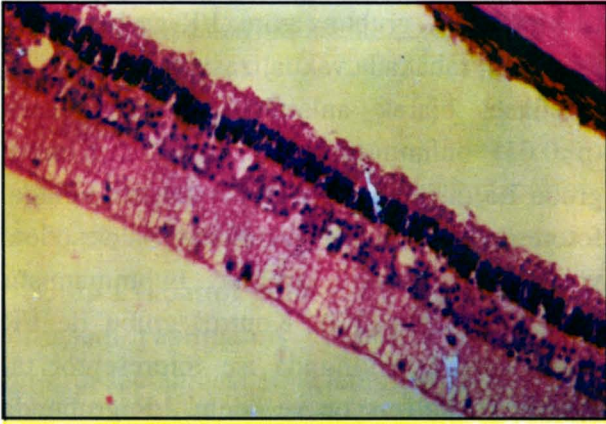
Resim 1

Kontrol grubu retina tabakası; fotoreseptör ve ganglion hücre tabakası normal olarak izlenmektedir (Hematoksilen eozin X 200).



Resim 2

İ/R grubu retinası; fotoreseptör tabakada vakualizasyon ve ödem ile ganglion hücrelerinde dejeneratif değişiklik ve ödem varlığı belirgin olarak izlenmekte (Hematoksilen eozin X 200).



Resim 3

Melatonin grubu retinası; fotoreseptör tabakada vakuolizasyon ve ödem ile ganglion hücrelerinde dejeneratif değişiklik ve ödem varlığı İ/R grubuna göre anlamlı olarak daha az izlenmekte (Hematoksilen eosin X 200).

istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p<0.001$) bulunmuştur (Resim 1,2).

Ganglion hücrelerinde dejeneratif değişiklik ve ödem

Histopatolojik incelemeye alınan preparatların bütün alanları taranmış ve ganglion hücrelerindeki dejeneratif değişiklik ve ödem yoksa (0), hafifse (1) ve şiddetli ise (2) olarak değerlendirilmiştir (Tablo 2).

Melatonin grubuna göre, İ/R grubunda ganglion hücrelerinde dejeneratif değişiklik ve ödem varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p<0.01$) bulunmuştur (Resim 2,3). Kontrol grubu ile melatonin grubu arasında ganglion hücrelerinde dejeneratif değişiklik ve ödem varlığı irdelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$) (Resim 1,3). Kontrol grubu ile İ/R grubu karşılaştırıldığında ise, ganglion hücrelerinde dejeneratif değişiklik ve ödem varlığı İ/R grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p<0.001$) bulunmuştur (Resim 1,2).

TARTIŞMA

İskemi ve reperfüzyonun oluşturduğu doku hasarı, bu hasarda serbest oksijen radikallerinin rolü ve serbest radikal gidericilerin etkinliği son yıllarda üzerinde sıkça çalışılan konularından biridir. Retinal arter ve ven tıkanıklıklığı, diabetes mellitus, orak hücreli anemi, prematüre retinopatisi ve inflamatuvar durumlarda retina iskemik hasara uğrayabilir.

Tablo 2. Kontrol, İ/R ve melatonin gruplarının ganglion hücrelerindeki dejeneratif değişiklik ve ödem varlığının histopatolojik olarak değerlendirilmesi.

n	Kontrol	İ/R	Melatonin
1	0	2	0
2	0	2	0
3	0	1	1
4	0	2	0
5	0	2	0
6	0	2	1
7	0	2	0
8	0	2	0
9	0	1	0
10	0	2	0

0: yok , 1: hafif ve 2:şiddetli

İskemi süresi uzarsa, kuşkusuz hücre ve doku ölümü olacaktır. Ancak, iskemiye takiben reperfüzyonun sağlandığı durumlarda, reperfüzyon hasarı olarak adlandırılan bir fenomen ortaya çıkmaktadır ki, bu durum hasarı daha da artırmaktadır. Bu fenomen serbest oksijen radikallerine bağlı olarak oluşmaktadır.^{6,7,8}

İskemiye bağlı olarak ortaya çıkan yapısal hasara farmakolojik müdahale imkanını araştırmak için pek çok model geliştirilmiştir⁹⁻¹⁴. Bu amaçla kullanılan en gözde yöntemlerden biri göz içi basıncının sistolik basınç üzerine çıkarılması olup, biz de kobaylarda retinal iskemiye aynı yöntemle gerçekleştirdik. Bu şekilde gerek retina gerekse koroid kan akımı durmakta ve oftalmik arter tıkanıklığı taklit edilmektedir^{9,14,15}. Bu yöntem kolay uygulanabilir ve geri çevrilebilir olması, reperfüzyonun kolayca başlatılabilir ve kobaylarda rahat uygulanabilir olması nedeniyle tercih edilmiştir. İskemi oluşturmada kullanılan diğer yöntemler ise, glob kompresyonu ile oküler hipertansiyon oluşturmak, laser trabeküloretaksiyon, ön kameraya metil sellüloz enjeksiyonu, oftalmik arterin cerrahi olarak bağlanması, hiperoksijenoterapi ve fototromboz olarak sayılabilir⁹⁻¹⁴.

Hipokside ilk etkilenen, mitokondrial oksidatif fosforilasyonla sağlanan hücrenin aerobik solunumudur. Bu esnada, ATP yapımı yavaşlamakta ya da durmaktadır. Bu durum, sodyum pompası yetersizliğine neden olacak şekilde ATP'az aktivitesinin azalmasına neden olmaktadır. İyon tutulumuna izo-ozmotik su birikimi eşlik ederek akut hücresel şişme meydana gelmektedir⁵. Hücrede ATP azalınca AMP birikmekte, bu da anaerobik glikoliz ile glikojenden ATP sentezini artırarak hücreye enerji sağlamaktadır. Glikolizis, laktik asit ve

fosfat türevlerinin hidrolizi ile inorganik fosfatların birikimine yol açmakta ve bu durum hücre içi pH'ı düşürmektedir. Bunu izleyen süreçte, granüler endoplazmik retikulumdan ribozomların ayrılması ve polizomların bozulmasıyla monozomlar oluşmaktadır. Hipoksi devam ederse, membran geçirgenliği azalmakta ve sonuçta hücre yüzeyinde yerel şişkinlikler oluşmaktadır⁵.

Vasküler yatağın bağlanması ya da oküler hipertansiyon aracılığı ile retinal iskemi başlatıldığında, ışık uyarısı sonucu oluşan elektrikselsinyaller birkaç dakika içerisinde kaybolmaktadır. Retinanın hiçbir elektrofizyolojik ya da histopatolojik sekel bırakmaksızın iskemiye olan dayanma süresi; insan, tavşan, sıçan ve kedi için 30 ila 90 dakika arasında değişmektedir^{13,16}. Tavşan ve sıçanda yapılan çalışmalarda, 90 dakikalık iskemi sonrasında oluşturulan reperfüzyon ile retinada belirgin histolojik ve elektoretinografik değişiklikler izlenmiştir¹². Reperfüzyonun retinal dokuda oluşturduğu bu etki son yıllarda yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir¹⁷⁻¹⁹. Retinanın iskemiye olan toleransı, beynin birkaç dakikalık toleransından çok daha fazladır. Bu fark pek çok faktöre bağlı olabilir. Retina ve vitreusta büyük glikoz rezervinin varlığı uzun süreli anaerobik glikoliz sağlayabilme yeteneğine sahiptir. Bu da retinal nöronların beyin nöronlarına oranla iskemiye daha dirençli olmasını sağlamaktadır.

İskemi-reperfüzyonun dokuda oluşturduğu oksidatif stres ortamında, mevcut defans mekanizmaları yetersiz kaldığından, oluşabilecek hasarı önlemek için çeşitli antioksidan maddeler kullanılmaktadır. Bu maddelerden biri olan vitamin-E, hücre membranı ve dolaşımdaki lipoproteinlerde lokalize olup, lipid fazda etkili bir antioksidandır. Bu madde, kedi yavrularında iskemiye bağlı gelişen va-

zoproliferatif retinopatinin gelişimini önlemektedir²⁰. Ayrıca, vitamin-E' nin süperoksit, hidroksil radikali ve singlet oksijeni azaltıcı etkisi yanında, hidrojen peroksit radikalini yok ederek lipid peroksidasyonunda zincir reaksiyonunu kırıcı etkisi de mevcuttur. Antioksidan ve serbest radikal tutucu bir diğer madde olan askorbik asit ise, deneysel olarak oluşturulan retinal iskemide nöroprotektif özelliklere sahip olarak görünmektedir^{5,21}. Yamamoto ve arkadaşları, kedide oluşturulan retinal iskemiye karşı kalsiyum antagonistlerinin de koruyucu rolü olduğunu ortaya koymuşlardır²². Crosson ve ark.²³, sıçanda santral retinal arter tıkanmasından 30 dakika önce intraperitoneal nifedipin uygulamış ve elektoretinogramın "b" dalgasında belirgin bir düzelme saptamışlardır. Tran²⁴ ise, iskemi öncesi vitreus içine verapamil uygulanan tavşanlarda iskemik lezyonda belirgin bir azalma olduğunu bildirmiştir.

Szabo ve ark.²⁵, nötrofil lokositlerin oluşturduğu sitotoksik ürünlerin iskemi-reperfüzyon hasarına ek katkıda bulduklarını ve 90 dakika iskemi ve 24 saat reperfüzyon sonrasında, bu hücrelerin infiltrasyonunda belirgin bir artış olduğunu bildirmişlerdir. Ancak, 30-60 dakika iskemi ve 24 saat reperfüzyon uygulandığında ise, hücre infiltrasyonu olmadığı rapor edilmiştir²⁵. Bozkurt ve ark.²⁶, tavşan retinasında 1 saat iskemi ve 24 saat reperfüzyon oluşturarak fotoreseptör tabakada belirgin dejeneratif değişiklikler gözlemişlerdir. Bir başka çalışmada, 80 dakika iskemi ve 24 saat reperfüzyon oluşturularak; mannitol, dekstrometorfan ve katalaz gibi ajanların etkisi elektrofizyolojik olarak araştırılmış ve fotoreseptör fonksiyonunun tedavisiz düzeldiği, iç retinal fonksiyonlar ve retina pigment epiteli fonksiyonunun bu

maddelerden anlamlı derecede yarar gördüğü bildirilmiştir²⁷. Çalışmamızda gruplar ışık mikroskopu ile histopatolojik olarak incelenip bütün alanlar taranmıştır. Bunun sonucunda, fotoreseptör tabakada vakualizasyon ve ödem incelendiğinde kontrol ve melatonin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamakla birlikte ($p>0.05$), kontrol ve İ/R grubu arasındaki fark ($p<0.001$) ile melatonin ve İ/R grubu arasındaki fark ($p<0.01$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Takahaski ve ark.²⁸, ön kamera kateterizasyonu ile oluşturulan oküler iskemide, iskemi öncesi ya da sonrası intraperitoneal olarak flunarizin enjekte ettiği sıçanlarda, iç retina tabakalarında çok az bir parçalanma oluştuğunu göstermişlerdir. Faberowski ve ark.²⁹, tavşan retinasında 90-120 dakikalık iskemiye takiben 48 saatlik reperfüzyon oluşturdukları çalışmada, retinal doku iç nükleer tabakada belirgin nükleer piknoz saptamışlardır. Lokal hipoterminin de nükleer piknozu azalttığı aynı çalışmada belirtilmiştir²⁹. Ophir ve ark.³⁰, kedi retinasında 90 dakikalık iskemiye takiben 18 saat süreyle reperfüzyon uygulamış ve ganglion hücre tabakasında atrofik değişiklikler gözlemişlerdir. Çalışmamızda, ganglion hücre tabakası dejeneratif değişiklik ve ödem yönünden incelendiğinde; İ/R grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlenirken ($p<0.001$), kontrol ve melatonin grupları arasında anlamsız bir fark ($p>0.05$) saptanmıştır. Melatonin grubu, İ/R grubu ile karşılaştırıldığında ise, yine istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ($p<0.01$) elde edilmiştir. Bu bulgulara dayanarak melatoninin, ganglion hücre tabakasında ortaya çıkan dejeneratif değişiklik ve ödem oluşumunu önlemektedir.

Pineal bez ve onun en önemli hormonu olan melatonin, antioksidan etkisi nedeni ile son

yıllarda üzerinde sıkça çalışılan maddelerden birisidir. Melatonin, pineal bezde triptofandan sentez edilmekte ve burada depolanmaktadır. Salınımı post-sinaptik adrenerjik reseptör aktivasyonu ile gerçekleşmekte ve gece karanlıkta en üst düzeye ulaşırken, ışıkla birlikte azalmaktadır⁴. Melatonin lipofilik olmasından ötürü, hücre çekirdeği ve tüm organellere rahatça ulaşabilmekte ve kan-beyin bariyeri gibi engelleri kolayca geçmektedir¹⁸. Son yıllarda yapılan birçok in-vivo ve in-vitro çalışmada, melatoninin çok güçlü doğal bir antioksidan molekül olduğu belirlenmiştir. Melatoninin birçok hayvan çalışmasında, farmakolojik konsantrasyonlarda oksidatif hasarı engellediği bildirilmiştir. Kimyasal bir karsinojen olan safrol enjeksiyonunun neden olduğu nükleer DNA hasarı, iyonize radyasyonun insan lenfositlerinde oluşturduğu DNA hasarı, yeni doğan ratlarda glutasyon yokluğuna bağlı katarak gelişimi ve diğer bir oksidatif hasar türü olan iskemi-reperfüzyondaki hasar, melatonin verilmesi ile büyük oranda engellenmiştir. Bu bilgiler ışığında melatoninin DNA'yı oksidatif hasardan korumakta ve aynı zamanda kanser başlamasına karşı koruyucu bir etki göstermektedir³¹.

Sonuç olarak; retina dokusunda fotoreseptör hücrelerinde vakualizasyon ve ödem ile ganglion hücrelerinde dejeneratif değişiklik ve ödem gibi histopatolojik bulgularımız itibarı ile, iskemi-reperfüzyona maruz kalan gözlerde melatonin hücre sel hasarı engellemektedir.

KAYNAKLAR

1. Cadenas E. Biochemistry of oxygen toxicity. *Annu Rev Biochem* 1989, 58: 79-110.
2. Cao W, Carney JM, Duchon A, Floyd RA, Chevion M. Oxygen free radical involvement in ischemia and reperfusion injury to brain. *Neurosci* 1988, 88: 233-38.
3. Granger DN, Hallwart ME, Parks DA. Ischemia reperfusion injury role of oxygen derived free radicals. *Acta Physiol Scand* 1986, 548: 47-53.
4. Slater T. Free radicals and tissue injury: Fact and the fiction. *Br J Cancer* 1987, 55: 5-10.
5. Robbins S.L, Kumar V. *Basic pathology* 4.baskı. Güneş kitabevi 1990. Ankara ; 1-350.
6. Reiter R, Tang L, Garcia J, Munos-Hoyos A. Pharmacological action of melatonin in oxygen radical pathophysiology. *Life Sci* 1997, 60 (25): 2255-71.
7. Reiter R.J, Tan DX, Cabrera J, Arpa D, Sainz R, Mayo JC, Ramos S. The oxidant /antioxidant network: role of melatonin 1999, 8: 56-63
8. Reiter RJ, Tan DX, Qi WB. Suppression of oxygen toxicity by melatonin *Acta Pharmacol Sinica* 1998, 19 (6) : 575-81.
9. Blair NP, Shaw WE, Dunn R, Tsukahara Y, Folero C, Rusin MM. Limitation of retinal injury by vitreoperfusion initiated after onset of ischemia. *Arch Ophthalmol* 1991, 109:113-18.
10. Faberowski N, Stefansson E, Davidson RC. Local hypothermia protects the retina from ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989, 30: 2309-13.
11. Johnson NF. The effects of the acut ischemia on the structure of the rabbit retina. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1976, 94: 394-05.
12. Pulido JS, Fukuda M, Howe CA, Puro DG. Barbiturates protect retinal cells from hypoxia in cell culture. *Arch Ophthalmol* 1989, 107:409-11.
13. Stefansson E, Wilson CA, Schoen T, Kuwabara T. Experimental ischaemia induces cell mitosis in the adult rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988, 29: 1050-55
14. Yoon YH, Marmor MF. Dextrometorphan protects retina against ischemic injury in vivo. *Arch Ophthalmol* 1989, 107:409-11.
15. Kim SY, Nayak MS, Kita M, Marmor MF. Electroretinogram recovery in the rabbit after repetitive short-term ischemia in the light and dark. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994, 35: 664-68.
16. Szabo ME, Droy-Lefaix MT, Doly M, Braquet P. Modification of ischemia/reperfusion-induced ion shifts (Na+, K+, Ca2+ and Mg2+) by free radical scavengers in the rat retina. *Ophthalmic Res* 1993, 25: 1-9.
17. Tran HN, Blair NP, Glaser DA, Williams JG, Viana MAG. Suppression of ischemic retinal injury by verapamil. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992, 33: 1124 (abs-

tract).

18. Keleştimur H. İnsanda pineal bezin fonksiyonları. F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi 1996, 10/1: 141-7.

19. Sverak J, Peregrin J, Kralove H. Electoretinographic intensity-response curves in the central retinal artery occlusion. Arch Ophthalmol 1968, 79: 526-30.

20. Hachet E. Les lésions rétinienne de l'hyperoxie chez le chaton. Effets de la vitamine E sur la superoxyde dismutase et la prevention des lésions histologiques. These doctorat en medecin 1992.

21. Kılınç K. Oksijen radikalleri: üretilmeleri, fonksiyonları ve toksik etkileri. Türk Biyokimya Dergisi 1985, 10: 60-89.

22. Yamamoto F, Stainberg R. Effects of systemic hypoxia on pH outside rod photoreceptors in the cat retina. Exp Eye Res 1992, 54: 699-709.

23. Crosson CE, Willis JA, Potter DE. Effect of calcium antagonist, nifedipine, on ischemic retinal dysfunction. J Ocular Pharmacol 1990, 6: 293-99

24. Tran HN, Blair NP, Glaser DA, Williams JG, Viana MAG. Suppression of ischemic retinal injury by verapamil. Invest Ophthalmol Vis Sci 1992, 33: 1124

25. Szabo ME, Droy-Lefaix MT, Doly M, Carre C, Braquet P. Ischaemia and reperfusion-induced histologic

changes in the rat retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 1991, 32: 1471-78.

26. Bozkurt N, Kazakoğlu H, Bavbek T, Kurtel H, Şan T. Tavşan Retinasının İskemi-Perfüzyon Hasarından Süperoksit Dismutaz ve Katalaz ile Korunması. T Oft Gaz 1998, 4: 227-237

27. Gupta LY, Marmor MF. Mannitol, dextrometorphan and catalase minimize ischemic damage to retinal pigment epithelium and retina. Arch Ophthalmol 1993, 111: 383-88.

28. Takahashi K, Lam TT, Edward DP, Buchi ER, Tso MOM. Protective effects of flunarizine on ischemic injury in the rat retina. Arch Ophthalmol 1992, 110: 862-70.

29. Faberowski N, Stefannsson E, Davidson RC. Local hypothermia protects the retina from ischemia. Invest Ophthalmol Vis Sci 1989, 30: 2309-13.

30. Ophir A, Berenshtein E, Kitrossky N, Averbukh E. Protection of the transiently ischaemic cat retina by zinc-desferrioxamine. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994, 35: 1212-22.

31. Kavas G. Serbest radikaller ve organizma üzerine etkileri. Türkiye Klinikleri Temel Tıp Bilimleri Dergisi 1989, 9: 1-8.