

Kafa Travması ve Melatonin

Head Trauma and Melatonin

ÖZ

Kafa travmaları acil servislerde sık karşılaşılan sağlık sorunlarından biri olup tüm ölümlerin %2-4'ünü, travmaya bağlı ölümlerin ise %50'den fazlasını oluşturmaktadır. Pineal bezde triptofandan sentezlenen melatonin salgısı diüurnal salınım göstermekte olup, karanlık etkisiyle artarken ışık maruziyeti ile baskılanır. Kafa travmalı hastalarda melatonin düzeyi yaralanmanın şiddeti ile yakından ilişkilidir. Glasgow Koma Skoru düşük ise, diüurnal melatonin salınımı bozulurken, Glasgow Koma Skoru yüksek hastalarda, diüurnal melatonin salınımının normal olarak devam ettiği gösterilmiştir. Bir nöroprotektif ajan ve en önemli hidroksil radikal temizleyici maddelerden biri olan melatonin, kafa travması sonrası yoğun bakımda takip edilen hastalarda gece ışık kısıtlaması ve ilave olarak terapötik dozlarda nöral iyileşme sağlayabileceği düşünülebilir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Pineal bez, Melatonin, Kafa travması

ABSTRACT

Head trauma is one of the most frequently encountered problem in emergency units, it constitutes 2 to 4% of all deaths and 50% of trauma associated deaths. Melatonin is synthesized from tryptophan in pineal gland, has a diurnal secretion pattern, its synthesis is induced by darkness and light suppresses its secretion. In patients with head trauma, levels of melatonin are closely related with the severity of injury. Diurnal secretion is significantly disturbed in patients with low Glasgow Coma Score however no change in diurnal profile was observed if Glasgow Coma Score is high. As a neuroprotective agent and one of the most important hydroxyl radical scavengers, benefits of increased melatonin levels due to light suppression in nighttime and direct infusion of melatonin in head trauma patients during intensive care may support neurological recovery.

KEY WORDS: Pineal gland, Melatonin, Head Trauma

Çağatay ÖZDÖL

Deniz BELEN

Ankara Numune Hastanesi, Beyin Cerrahi
Kliniği, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi : 20.02.2009

Kabul Tarihi : 06.06.2009

Yazışma adresi:

Çağatay ÖZDÖL

E-posta: cagatayozdol@yahoo.com

GİRİŞ

Pineal bezin varlığı eski zamanlardan beri bilinmektedir. İ.Ö. 3. yüzyıl civarında Herophilus pineal glandı bulmuştur (15). Pineal kelimesi Latince'de çam ağacı kozalağı anlamına gelen "pineae" kelimesinden gelmiştir. Lerner ve ark. pineal ekstrelerde bulunan, amfibienlere verildiğinde cilt renginin açılmasına neden olan potansiyel pineal hormonu izole etmişlerdir (30). Lerner bu maddeyi Yunanca'da siyah anlamına gelen "melas" ve iş anlamına gelen "tosos" kelimelerini birleştirerek "melatonin" olarak isimlendirmiştir. Pineal bezin diğer isimleri epiphysis cerebri, corpus pineale, glandula pinealis'dir (28).

Pineal gland, posterior komissür ve dorsal habenular komissür arasında, üçüncü ventrikülün posterior duvarına yapışıktır. Boyutu ve pozisyonu türler içinde dahi farklılık gösterir. Erişkin insanlarda ortalama ağırlığı 100-180 mg olup, 5-9 mm uzunluğunda, 3-6 mm genişliğinde, 3-5 mm derinliğindedir ve pia mater ile sarılmıştır (28). Arteriyel beslenme, posterior chorooidal arterler yoluyla olur. Bezin küçük çapına karşılık kanlanması oldukça güçlüdür ve böbrekten sonra ikinci en fazla kanlanan organdır (20). Venöz dolaşım ise internal serebral venler yoluyla sağlanır. Kapiller yapısı ayrışık endotelial yapılanma gösterir ve kan beyin bariyeri yoktur (36). Çoğunlukla süperior servikal gangliyonun sempatik innervasyonu vardır. Pineal bez memelilerde sekretuar fonksiyonları üstlenmiş bir organdır. Temel hücresi pineolosittir. Bazı kişilerde artan yaş ile birlikte kalsifiye olur. 3-12 yaşta %2, 13-40 yaşta %46, 40 yaş üstü %60 oranında kalsifikasyon görülür (9). Kalsifiye olması fonksiyonunun azaldığını göstermez (3). Pineolosit hem paranöron, hem de amin prekürsörlerini alan ve dekarboksile eden (APUD) hücre serisine ait özellikler taşır. Pineolositler yoğun çekirdeklidirler; granüler ve agranüler veziküller içeren aktif sekretuar oluşumlara sahiptirler. Salgıladıkları esas hormon melatonin (5-metoksi- N-asetiltryptamin)'dir (3).

Melatonin, epifiz bezinde triptofandan sentezlenir ve plazmada proteinlere bağlıdır. Karaciğerde metabolize olur ve başlıca metaboliti 6-Hidroksimelatonin sülfat (6-HMS)'dir (29).

Pineal denervasyon ve ganglionektomi melatoninin ritmik sentezini bozar (33). Norepinefrin, melatonin sentezini alfa-1 stimülasyonun

güçlendirdiği, beta-1 reseptör aracılığıyla sağlar. İkinci mesajcı olarak cAMP aracılığıyla N-asetil transferaz aktivitesini artırır (33).

Melatonin reseptörleri; Mel-1a, Mel-1b ve Mel-1c olmak üzere üç tiptir; Mel-1a reseptör geni insan kromozomunda 4q35.1 lokalizasyonunda kodlanmıştır ve ekspresyonu Suprakiazmatik Nükleus (SCN) ve pars tuberaliste sınırlıdır (40). Sirkadian ve reproduktif etkilerinin bu reseptör aracılığı ile gerçekleştiği düşünülmektedir (40). Mel-1b reseptör geni insan kromozomunda 11q21-22 bölgesinde kodlanmıştır. Beyin ve retinada eksprese olur ve her iki bölgede de dopaminerjik fonksiyonlar ile ilişkili olduğu düşünülür. Mel-1c geni ise insanda saptanmamıştır. Melatoninin bu güne kadar saptanabilmiş spesifik bir antagonisti yoktur (40).

Normal insanlarda melatonin gece salgılanır. Yetişkinlerde ortalama plazma melatonin seviyesi 60-70pg/ml ve başlıca metaboliti olan 6-HMS'nin maksimum plazma konsantrasyonu 80-100pg/ml arasındadır (39). Plazma melatonin konsantrasyonu gece saat 02:00 ile 04:00 arasında pik değerlerine ulaşır. Erişkinde sekresyon genelde saat 21:00-22:00 arası başlar, saat 07:00-09:00 arası sona erer (2). 6-HMS'nin ortaya çıkış ve pik düzeye ulaşma zamanı bu sürelerden 1-2 saat, sabah düşüşü ise 3-4 saat geç olur. İnsanda 6-HMS'nin %70-80'i gece idrarında (24:00-08:00) atılır (2).

Melatonin tüm türlerde gece sentezlenir ve salgılanır. Salgılanması sirkadian bir ritme uyar. Memelilerde bu ritmi (SKN) belirler. SKN lezyonlarında, melatoninin salgısının sirkadian ritmi kaybolur. Sirkadian ritim temelde aydınlık-karanlık siklusunu izler (7). Bir çok türde melatonin sekresyonu gecenin uzunluğu ile ilişkilidir. Gece ne kadar uzarsa melatonin salgılanması o kadar uzun sürer (1). Aydınlık-karanlık fazın başında ve/veya sonunda sekresyonu baskılar ve ritmi düzenler. Melatoninin salgılanması mevsimlik farklılık da gösterir. Yazın daha geç salınırken, kışın salınım daha erken başlar. Uzun süreli melatonin sekresyonu kısa günlerde, kısa süreli melatonin sekresyonu uzun günlerde görülür (33). Kısa süreli ama yeterli miktarda ışık maruziyeti melatonin salgısını baskılar. İnsanlarda geceleri melatonin salgısını baskılayacak doz 2500 lux'tür ve en etkilisi yeşil ışıktır (31).

Melatonin ritmi hayatın 6-8. haftasında ortaya çıkmaktadır (17). Melatoninin plazma konsantras-

yonu 3-5 yaş civarında pike ulaşır (44). 35-40 yaşlarına kadar bu değerler rölatif olarak değişmeden kalır ve ileri yaşlarda amplitüde nihai bir düşüş olur (19). Erişkinde cinsiyet, boy ya da vücut ağırlığına göre sekresyonda tutarlı bir değişiklik saptanmamıştır (19).

Melatoninin evrim boyunca korunmuş olması, tüm canlılar için bazal ama multifonksiyonel bir molekül olması gereğini doğurmaktadır. Çok temel bir etki olarak, esansiyel aromatik amino asit triptofandan türeyen indoller ve özellikle melatonin, elektron transferini düzenleyebilmekte, reaktif araürün radikalleri detoksifiye edebilmekte, peroksidatif reaksiyon zincirlerini güçlü bir şekilde kontrol edebilmektedir (33). Bu temel antioksidan etkinin insan biyolojisindeki karşılığı ise hücre ve dokunun bütünlüğünün korunmasına katkıdır. Biyolojinin biyokimyasal işleyişinde oksidasyon araürünleri ve dolayısıyla oksidatif stres oluşumu kaçınılmazdır. Ancak gene biyoloji, bu kaçınılmaz oksidatif strese karşı etkin antioksidan koruma düzeneklerine sahiptir (37). Son yapılan çalışmalar, bu endojen antioksidan maddelerden en güçlüsünün melatonin olduğunu göstermiştir (37). Melatonin molekülü kolaylıkla oksitlenmez, otooksidasyona uğramaz ve redoks döngüsüne, hidroksil radikali üreten reaksiyonlara katılmaz. Melatoninin yanısıra melatonin metabolitlerinden hiçbirisinin prooksidatif aktivitesi yoktur (38).

Zamanı ayarlanmış melatonin tedavisi hem gerçek hayatta hem de reanimasyon koşullarındaki "jet lag" etkisinin hafifletilmesinde kullanılmaktadır. Uygun şekilde ayarlanmış tedaviyle hem doğu hem de batı yönündeki "jet lag" etkisi ortalama %50 oranında azaltılabilir (2).

Geciken uyku evresi uykusuzluğu olan hastalar geceleri uyuyamazlar. Akşam verilen melatonin (saat 22:00'de 5mg) uyku zamanını önemli ölçüde öne alır (12). Sonuçta melatonin geciken uyku evresi uykusuzluğu olan hastalarda tedavi seçeneği olabilir. Gece vardiyası işçilerinde, arzulanen yatma vaktinde verilen melatoninin artan uyku ve gün içi uyanıklılığa neden olduğu gösterilmiştir (16). Melatonin'in apopitozun önlenmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda yaşlılıkta serbest radikal hasarındaki artışın azalmış melatonin düzeyleri ile birlikte olması ve melatonin verilmesi ile hücrel hasar göstergelerinin düzelmesi melatoninin apopitozis üzerine etkili olabileceğini düşündürmektedir (35). Ayrıca,

melatonin tedavisinin viral enfeksiyonlara, kronik stres, cerrahi müdahaleler ve yaşlanmaya ikincil olarak gelişen immünolojik zayıflamayı önleyebildiği de son bilgiler arasındadır (32).

Kafa travmaları ve melatonin:

Kafa travmaları acil servislerde sık karşılaşılan sağlık sorunlarından biridir (4). Yaşlılarda ve çocuklarda altta yatan anatomik ve fizyolojik faktörlerden dolayı oluşma riski daha fazladır. Kafa travmasına bağlı ölümler tüm ölümlerin %2-4'ünü, travmaya bağlı ölümlerin ise %50'den fazlasını oluşturmaktadır. Minör kafa travması tüm kafa travmalarının %70-80'ini oluşturur (13). Kafa travmaları meninksleri, kan damarlarını, beyin dokusunu ve kranial sinirleri zedeleyebilirler. Bu primer veya sekonder lezyonlar şeklinde olur. Primer lezyonlar: Olayın olduğu zaman beyin hücrelerinde oluşan harabiyettir. Bunlar diffüz veya fokal nöral ve nöroglial hücre harabiyeti, laserasyon ve kontüzyonları kapsarlar. En çok frontal, temporal ve oksipital lob uçlarında veya korpus kallosumla görülürler. Sekonder lezyonlar: Primer zedelenmenin sonucu meydana gelen hematolar, ödem, iskemi, hipoksi, hidrocefali ve enfeksiyonlar gibi lezyonlar sonucu beyinde oluşan bozukluklardır.

Kafa travmalı hastalarda beyin hasarının meydana gelmesinde ve intrakranial basıncın artmasında rol oynayan 4 önemli faktör vardır. Bunlar:

1. Mekanik travma neticesi nöral ve nöroglial hücrelerde ve aksonlarda harabiyet,
2. İntraserebral kanamalar,
3. Ödem,
4. İskemi' dir.

Kafa travmaları sonrası sekonder hasarı sınırlamanın prognoz üzerine olumlu etkileri olduğu saptanmıştır (43).

Beyin hasarını gösterecek bir belirteç geliştirmek, beyin daha kompleks ve daha az homojen bir organ olması nedeniyle, diğer organ sistemlerine göre hep daha zor olmuştur. Dolayısıyla tek bir hasar şekli ve ölen tek tip hücre yoktur. Bu nedenle de dolaşıma farklı hücrelerin hasarının bir kombinasyonu olan çok sayıda enzim ve protein geçer. Bu da tanı koyma ve prognozu tahmininde tek bir biyobelirteç kullanılmasını engeller. Engellerden bir tanesi de Kan Beyin Bariyeri'dir (6).

Yapılan çalışmalarda kafa travmalı hastalarda, yaralanmayla ilgili olarak nöron spesifik enolaz (NSE), serum S100B proteini, glial fibriler asidik

protein (GFAP), myelin basic protein (MBP), serum tau protein, malonildialdehid (MDA), glutamat, aspartat, sitokinler ve serbest radikaller vb. biyokimyasal belirteçlerin artışı klinik ve deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (6). Bu substansların salınımı devam eden hücre membranının bozulması ve hücre içi-hücre dışı elektrolit değişiminin bozulması şeklindeki zararlı kaskadı başlatır. Bu kaskad yaralanan beyine farklı zararlar verir (21).

S100B en iyi biçimde çalışılmış olan beyin hasarı belirteçidir (6). Kafa travması sonrası S100B düzeyi, Glasgow Koma Skoru (GKS) ile değerlendirilen travmanın ciddiyeti ile, bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilen intrakranyal hasarın varlığı ile koreledir (24). Ayrıca yüksek S100B, düşük Glasgow Çıkış Skoru (GOS) skoru gelişeceğinin habercisidir (6).

GFAP, Astroitlerin temel ara filament proteinidir. Vücut sıvılarındaki düzeyi astrogliazisi saptamada önemli bir araçtır (14).

MBP, myelin kılıfı oligodendrositlere bağlar. Myelin kılıfının temel proteinidir (18). MBP'in artmış posttranslasyonel modifikasyonu hem santral sinir sisteminin (SSS) normal gelişiminde, hem de Multiple Skleroz daki myelin dejenerasyonunda gözlenir (18).

BOS ve serum NSE düzeyleri, SSS nin çeşitli benign ve malign hastalıklarının tanısında kullanılabilir (10).

Tau protein, nöronların aksonlarında yerleşmiş mikrotubul ilişkili proteindir. Aksonal mikrotubullere bağlanarak onları stabilize eder. Tau'nun Serin ve Treonin kinazlar tarafından fosforilasyonu, proteinin normal ve patolojik fonksiyonlarını düzenler. Tau protein yükselmeleri bilgisayarlı tomografi normalden bile aksonal hasarı yakalayabilmiştir (45). Cuesta ve ark. yaptığı bir çalışmada melatonin kullanımının Tau protein hiperfosforilasyonunu engellediği gösterilmiştir (11).

Artmış MDA düzeyleri travmatize dokuda lipid peroksidasyonunun önemli göstergelerinden biridir. Kafa travmasından sonra serum MDA düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (8). Üstün ve ark. yapmış olduğu bir deneysel çalışmada magnezyum sülfat tedavisinin kafa travması sonrasında beyin dokusunda artış gösteren MDA ve laktat düzeylerini azalttığı gösterilmiş ve kafa travmasında meydana gelen hasarda magnezyum sülfatın MDA üzerine olumlu etkisinin olabileceği ifade edilmiştir (42). Benzer bir çalışmada, Kerman ve ark. kafa travmalı

ratlarda yapmış oldukları bir diğer çalışmada melatoninin özellikle serbest radikallere bağlı oksidatif strese etkinliği göstermiş ve bu çalışmada da melatoninin kafa travması sonrasında artan serum MDA düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (22). Çırak ve ark. travmadan sonraki ilk iki saat içinde ratlarda beyin dokusunda MDA düzeylerinin arttığını, sonra zamanla azaldığını ve melatonin kullanımının serum MDA düzeylerini azalttığını göstermişlerdir (8).

Kafa travması sonrası oluşan ve sekonder hücresel hasarı tetikleyen reaktif oksijen bileşikleri (ROS) üzerinden melatonin etkisi Beni ve ark. tarafından araştırılmış, serebral antioksidanların indüklenmesi ve nuklear faktör- kappaB (NF- İB) ve AP-1 aktivasyonu azaltılması ile nöroproteksiyon sağladığı gösterilmiştir (5)

Uçar ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ılımlı travmatik beyin yaralanması üzerine melatonin'in nöroprotektif etkisi olduğu kanıtlanmıştır (41). Melatonin' in nöroprotektif etkisi apoptotik hücre ölümü ve hücre yaşam sinyalleri aktivasyonu ile ilişkilendirilmektedir (25, 27). Yapılan araştırmalar melatonin'in iskemik beyin hasarındaki etkisinin ekstrasellüler- regulated kinaz (ERK) 1/2 fosforilasyonu üzerinden olduğunu göstermiştir (23). Koh yaptığı çalışmada iskemik beyin hasarında melatonin'in nöroprotektif etkisinin olduğunu göstermiş ve bu etkinin MEK/ERK/p90RSK/Bad sinyal kaskadı aktivasyonu ile kontrol edildiğini belirtmiştir (26).

Yapılan çalışmalarda, kafa travmalı hastalarda azalmış melatonin düzeyi ve diüurnal sekresyonun profili yaralanmanın şiddeti ile yakından ilişkili bulunmuştur. Kafa travması geçiren hastaların GKS, APACHE II puanları, ortalama gündüz-gece melatonin oranları ile diüurnal melatonin ritmi arasında korelasyon vardır. GKS düşük ise diüurnal salınım bozulurken, yüksek GKS'lu hastalarda diüurnal melatonin salınımı normal olarak devam etmektedir (34).

Sonuç:

Melatonin nöroprotektif bir ajan ve en önemli hidroksil radikal temizleyicisidir. Kafa travması sonrası takip edilen hastalarda ışık kısıtlaması ile birlikte terapötik dozlarda verildiğinde belirgin nöral iyileşme sağlayabilir. Patogenezde birçok faktörün rol oynadığı bilinmekle birlikte, karanlıkta indüklenen endojen melatonin bu gidişte rol

oynayan en önemli ajandır. Kafa travmalı hastalarda tedavi olarak melatonin uygulanması için ileri araştırmalara ve sonuçlarına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Arendt J: Mammalian pineal rhythms. *Pineal Res Rev* 3: 161-213, 1985
- Arendt J: Melatonin. *Clin Endocrinol* 29: 205-229, 1988
- Arendt J: The pineal gland: Basic Physiology and clinical implications. In: DeGROOT LJ, (Eds) *Endocrinology*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995: 433-442
- Bekman Z: Head trauma. *T Klin J Med Sci* 3: 35-43, 2007
- Beni SM, Kohen R, Reiter RJ, Tan DX, Shohami E: *FASEB J* 18:149-151, 2004
- Berger RP: The Use of serum biomarkers to predict outcome after traumatic brain injury in adults and children. *J Head Trauma Rehabil* 21: 315-333, 2006
- Cassone WM: Effects of melatonin on vertebrate circadian systems. *Trends Neurosci* 13: 457-463, 1990
- Cirak B, Rousan N, Kocak A, Palaoglu O, Palaoglu S, Kilic K. Melatonin as a free radical scavenger in experimental head trauma. *Pediatr Neurosurg* 31: 298-301, 1999
- Cohen P, Wax Y, Modan B: Seasonality in the occurrence of breast cancer. *Cancer Res* 43: 892-896, 1983
- Cooper EH: Neuron-specific enolase. *Int J Biol Markers* 9: 205-210, 1994
- Cuesta GJ, Sureda FX, Romeu M, Canudas AM, Caballero B, Cotomontes A, Caminis A, Palas M: Chronic Administration of melatonin reduces cerebral injury biomarkers in SAMP8. *J Pineal Res* 42:394-402, 2007
- Dahlitz M, Alvarez B, Vignau J, English J, Arendt J, Parkes JD: Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. *Lancet* 11: 1121-1124, 1991
- Dietrich AM, Bowman MJ, Ginn-Pease ME, Kosnik E, King DR: Pediatric head injuries: Can clinical factors reliably predict an abnormality on computed tomography? *Ann Emerg Med* 22: 1535-1540, 1993
- Eng LF, Ghirnikar RS: GFAP and astrogliosis. *Brain Pathol* 4: 229-237, 1994
- Erllich SS, Apuzzo MLJ: The pineal gland: Anatomy, physiology and clinical significance. *J Neurosurg* 63: 321-341, 1985
- Folkard S, Arendt J, Clark M: Can melatonin improve shiftworkers tolerans of the night shift some preliminary findings. *Chronobiol Int* 10: 315-320, 1993
- Gupta DD, Riedel L, Frick JH: Circulating melatonin in children: In relation to puberty, endocrine disorders functional tests and racial origin. *Neuroendocrinol Lett* 5: 63-78, 1983
- Harauz G, Ishiyama N, Hill CM, Bates IR, Libich DS, Fares C: Myelin basic protein-diverse conformational states of an intrinsically unstructured protein and its roles in myelin assembly and multipl sclerosis. *Micron* 35: 503-542, 2004
- Iguchi M, Kato K, Ibayashi M: Age dependent reduction in serum melatonin concentration in healthy human subjects. *J Clin Endocrinol & Metab* 55: 27-29, 1982
- Kappers AJ: The mammalian pineal gland, a survey. *Acta Neurochir* 34: 109-149, 1976
- Kavalcı C, Durukan P, İlhan N, Güzel A, Kurt Ö.İ: The value of serum MDA for the diagnosis of intracranial injury. *Trakya Univ Tıp Fak Derg* 25: 209-213, 2008
- Kerman M, Cirak B, Ozguner MF, Dagtekin A, Sutcu R, Altuntas I, Delibas N: Does melatonin protect or treat brain damage from traumatic oxidative stress? *Exp Brain Res* 163: 406-410, 2005
- Kilic U, Kilic E, Reiter RJ, Bassetti CL, Hermann DM: Signal transduction pathways involved in melatonin-induced neuroprotection after focal cerebral ischemia in mice. *J Pineal Res* 38: 67-71, 2005
- Kleindienst A, Ross BM: A critical analysis of the role of the neurotrophic rotein S100B in acute brain injury. *J Neurotrauma* 23: 1185-1200, 2006.
- Koh PO: Melatonin attenuates the focal cerebral ischemic injury by inhibiting the dissociation of pBad from 14-3-3. *J Pineal Res* 44: 101-106, 2008
- Koh PO: Melatonin attenuates the cerebral ischemic injury via the MEK/ERK/p90RSK/bad signaling cascade. *J Vet Med Sci* 70:1219-23, 2008
- Koh PO: Melatonin prevents the injury-induced decline of Akt/forkhead transcription factors phosphorylation. *J Pineal Res* 45: 199-203, 2008
- Kus I, Sarsılmaz M: The morphological structure and functions of the pineal gland. *T Klin J Med Sci* 22: 221-226, 2002
- Lane AE, Moss HB: Pharmacokinetics of melatonin in man: First pass hepatic metabolism. *J Clin Endocrinol & Metab* 61: 1214-1216, 1985
- Lerner AB, Case JD, Takahashi Y: Isolation of melatonin, pineal factor that lightens melanocytes, *J Am Chem Soci* 80: 2587, 1958
- Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK: Light supresses melatonin secretion in humans. *Science* 210: 1267-1269, 1980
- Maestroni GJ: The immunoendocrine role of melatonin. *J Pineal Res* 14: 1-10, 1993
- Palaoglu OS, Beskonaklı E: Pineal bez ve yaşlanma. *Turkish Journal of Geriatrics* 1:13-18, 1998
- Paparrigopoulos T, Melissaki A, Tsekou H, Efthymiou A, Kribeni G, Baziotis N, Geronikola X: Melatonin secretion after head injury: A pilot study. *Brain Inj* 20: 873-878, 2006
- Parlakpınar H, Koç M, Acet A: Yaşlanmada apoptozis ve melatonin etkisi. *T Klin J Med Sci* 24: 62-67, 2004
- Reiter RJ, Poeggeler B, Tan D: Antioxidant capacity of melatonin: A novel action not requiring a receptor. *Neuroendocrinol Lett* 15: 103-116, 1993
- Reiter RJ: Functional diversity of the pineal hormone melatonin: Its role as an antioxydant. *Exp clin endocrinol Diabetes* 104: 10-16, 1996
- Reiter RJ: The mammalian pineal gland: Structure and function. *Am J Anat* 162: 287-313, 1981
- Ronco AL, Halberg F: The pineal gland and cancer. *Anticancer Res* 16: 2033-2040, 1996
- Sugden D, Chong NW: Pharmacological identity of 2-(125I)iodomelatonin binding sites in chicken brain and sheep pars tuberalis. *Brain Res* 539: 151-154, 1991
- Ucar T, Ozkaya G, Demir N, Gurer I, Akyuz M, Onal MZ: The effects of environmental light-dark changes on experimental mild traumatic brain injury. *Acta Neurol Scand* 12:163-172, 2005

42. Ustun ME, Gürbilek M, Ak A, Vatansev H, Duman A: Effects of magnesium sulfate on tissue lactate and malondialdehyde levels in experimental head trauma. *Intensive Care Med* 27: 264-268, 2001
43. Vargo JM, Grachek MA, Rockswold GL: Light deprivation soon after frontal brain trauma accelerates recovery from attentional deficits and promotes functional normalization of basal ganglia. *J Trauma* 47: 265-272, 1999
44. Waldhauser F, Frisch H, Waldhauser M: Fall in nocturnal serum melatonin during prepuberty and pubescence. *Lancet* 1: 362-365, 1984
45. Zemlan FP, Rosenberg WS, Luebbe PA, Campbell TA, Dean GE, Weiner NE, Cohen JA, Rudick RA, Woo D: Quantification of axonal damage in traumatic brain injury: Affinity purification and characterization of cerebrospinal fluid tau proteins. *J Neurochem* 72: 741-750, 1999