

# N-Asetil Serotonin'in Ultraviyole-B Uygulanmış Ratlarda Antioksidan Savunma Sistemi ve Kornea Üzerine Etkisi\*

Ahmet Özer (\*), Nilgün Yıldırım (\*\*), Nazmiye Erol (\*), Emine Dünder (\*\*\*),  
Sumru Yurdakul (\*\*\*\*)

## ÖZET

**Amaç:** Ratlarda ultraviyole-B (UV-B)'nin antioksidan savunma sistemi ile kornea üzerine etkilerini araştırmak ve N-Asetil serotonin'in meydana gelen bu değişiklikler üzerine etkisini incelemek

**Materyal Metod:** Çalışma 15'er rattan oluşan 5 grup üzerinde yapıldı. Dört gruba 60 gün 305 nm dalga boyunda 0.2 J/cm<sup>2</sup> UV-B uygulandı. Bu süre boyunca 1. gruba hergün, 2. gruba gün aşırı intra peritoneal 4 mg/kg/0.1ml N-Asetil Serotonin, 3. gruba hergün intraperitoneal 0.1 ml fosfat buffer solüsyonu uygulandı. 4. gruba herhangi bir madde enjeksiyonu yapılmadı. 5. grup kontrol grubu olarak alındı ve herhangi bir işlem uygulanmadı. Ratlar iki haftalık aralıklarla biyomikroskopik olarak muayene edildi. 60. Günün sonunda ratlar kanları alındıktan sonra eterle öldürüldü. Ratların plazma malondialdehit (MDA), eritrosit glutatyon peroksidaz (E-GPx), eritrosit glutatyon redüktaz (E-GSSGR), kan redükte glutation (GSH), eritrosit katalaz (E-Katalaz) düzeyleri değerlendirildi ve korneaları histopatolojik olarak incelendi.

**Bulgular:** Biyomikroskopik muayenede grup 1 ve grup 2'de korneal vaskülarizasyon daha azdı. Plazma MDA değerleri kontrol grubunda grup 3 ve grup 4'e göre düşük olarak bulunurken (p<0.001), E-GPx düzeyi kontrol grubunda diğer gruplara göre yüksekti (p<0.01). Grup 1 ve 2'nin E-GPx değerleri ise grup 3 ve 4'e göre yüksekti (p<0.01). E-GSSGR düzeyi kontrol grubunda diğer gruplara göre yüksek olarak bulundu (p<0.01). Kan GSH değerleri kontrol grubunda diğer gruplara göre yüksekti (p<0.001). E- Katalaz düzeyleri kontrol grubu ve grup 1'de grup 2,3 ve 4'ten yüksek olarak bulundu (p<0.01). Grup 2'nin E- Katalaz düzeyleri grup 3 ve 4'ten yüksekti (p<0.01). Histopatolojik olarak vaskülarizasyon, inflamasyon ve epidermalizasyon grup 1'de minimal düzeydeyken grup 3 ve grup 4 de daha belirgindi.

**Tartışma:** Ozon tabakasındaki incelleme ile birlikte yeryüzüne daha fazla oranda UV-B ulaşmaktadır. Bu ise canlılarda farklı dokularda değişik etkilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bir melatonin prekürsörü olan N-Asetil Serotonin bu değişikliklerin önlenmesinde etkili olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** UV, melatonin prekürsörleri, N-Asetil serotonin

(\*) Yrd. Doç. Dr., Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

(\*\*) Prof. Dr., Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

(\*\*\*) Yrd. Doç. Dr., Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

(\*\*\*\*) Prof. Dr., Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

♦ 3<sup>rd</sup> International Conference On Cornea, Eye Banking And External Diseases.

International Federation of Eye Banks. Istanbul, Turkey 13-16 Temmuz 2000 toplantısında bu çalışmanın bir bölümü poster olarak sunulmuştur.

Mecmuaya Geliş Tarihi: 09.08.2000

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 11.07.2001

Kabul Tarihi: 22.11.2001

## SUMMARY

### The Effect of N-Acetyl Serotonin on Antioxidant Defence System and Cornea in UV Exposed Rats.

**Purpose:** To study the effect of UV-B on the antioxidant defence system and cornea, and to investigate the effect of the N-acetyl serotonin on the induced change.

**Material and Methods:** The study is performed on 5 groups of albino rats, each of which consisted of 15 rats. Four groups received UV (305 nm wavelength) for 60 days. 4 mg/kg/0.1ml N-acetyl serotonin was injected intraperitoneally everyday to the first group and every other day to the second group. Intraperitoneal phosphate buffer solution was injected every day to the 3<sup>rd</sup> group. The fourth group received no injections. The fifth group was a control group. The animals were examined biomicroscopically at two-week intervals. At the 60th day the rats were killed, plasma malondialdehyde (MDA), erythrocyte glutathione peroxidase (E-GPx), erythrocyte glutathion reductase (E-GSSGR), blood reduced glutathion (GSH), erythrocyte catalase (E-catalase) levels of the rats were determined and the corneas were studied histopathologically.

**Results:** Corneal vascularization was less prominent in group 1 and group 2 on biomicroscopic examination. In the control group plasma MDA values were lower than the group 3 and 4 ( $p<0.001$ ) and EGPx values were higher than the other groups ( $p<0.01$ ). In the group 1 and 2, EGPx values were higher than the group 3 and 4 ( $p<0.01$ ). Blood GSH values in the control group were higher than the other groups ( $p<0.001$ ). E-catalase values in the control group and group 1 were higher than the group 2,3 and 4 ( $p<0.01$ ) and E-catalase values in the group 2 were higher than the group 3 and 4 ( $p<0.01$ ). Histopathologically vascularization, inflammation and epidermalization were minimal in group 1 and maximum in group 3 and group 4.

**Conclusion:** The weakness in the ozone layer allows more UV-B to reach the surface of the earth. Resulting in different changes in the different living tissues. The melatonin precursor N-acetyl serotonin may be effective in preventing these changes.

**Key Words:** UV, melatonin precursors, N-acetyl serotonin

Son yıllarda çevre kirliliğine bağlı olarak meydana gelen ozon tabakasındaki inceleme nedeniyle yeryüzüne daha fazla oranda ulaşan UV, papilloma, keratoksantoma, skuamoz ve bazal hücreli karsinoma gibi cilt patolojilerine neden olabilirken, göz üzerinde ise konjonktiva, kornea, lens ve retina dokuları üzerinde değişik patolojilere yol açmaktadır (1,2).

UV, lokal inflamasyon indüksiyonu, epidermal hiperplazi, DNA hasarı, sitozolik protein kinaz enziminin aktivasyonu ve araşidonik asit metabolizmasının stimülasyonuna neden olur (3). UV ışınlarının indüklediği oksidatif hasardan süperoksit radikali ( $O_2^-$ ), hidroksil radikali ( $\cdot OH$ ) ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen ürünleri ( $RO\dot{U}$ ) rol oynamaktadır (2,4,5). Hücreler  $RO\dot{U}$ 'nin oluşumunu ve bunların oluşturduğu hasarı önlemek için antioksidan savunma sistemini geliştirmişlerdir. Antioksidanlar etkilerini  $RO\dot{U}$  yapımını engelleyerek ve/veya  $RO\dot{U}$ 'ni ortadan kaldırarak gösterirler (6). Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutation peroksidaz, glutation redüktaz, redükte glutation (GSH), glutation S tranferaz, Vit E, Vit C, flavonoidler,  $\beta$ -karoten ve melatonin bilinen antioksidanlardan bazılarıdır (6). Melatonin primer olarak pineal glanddan salgılandığı düşünülen bir hormondur (7). Bunun yanısıra retina gibi dokularda da üre-

tildiğini gösteren çalışmalar vardır (8). Melatonin, serotonininden N-asetil tranferaz yada hidroksi indol O-metil transferaz enzimiyle oluşturulur (9,10). Melatoninin salınımı postsinaptik B-adrenerjik reseptör aktivasyonu ile gerçekleşir ve seviyesi gece karanlıkta en üst düzeye ulaşırken, ışıktaki azalır (11). Melatoninin serbest radikal yakalayıcı fonksiyonu yanında, yaşlanmayı önleyici, immun sistemi destekleyici ve nöron koruyucu etkileri bilinmektedir (12-13). Melatoninin serbest radikal tutucu özelliği glutatyondan beş kez daha fazladır (14).

Bu çalışmada UV B uygulanan ratların antioksidan savunma sistemi ve kornealarında meydana gelen değişiklikler ve bir melatonin prekürsörü olan N-asetil serotonin'in bu değişiklikler üzerine olan etkisi incelenmiştir.

## MATERYAL ve METOD

Çalışma 1 aylık 80-100 g ağırlığında 15'er rattan oluşan 5 grup üzerinde yapıldı. Dört gruba Daavlin Spectra 305/350 model PUVA cihazı ile 60 gün süreyle her gün 305 nm dalga boyunda  $0.2 J/cm^2$  UV-B uygulandı. Bu süre boyunca 1. gruba hergün, 2. gruba gün aşırı intra peritoneal 4 mg/kg/0.1ml dozunda N-Asetil Serotonin (N-Acetyl-5-Hydroxy-Tryptamine®,Sigma), 3.

gruba hergün intraperitoneal 0.1 ml fosfat buffer solüsyonu uygulandı. N-Asetil Serotonin solüsyonu fosfat buffer ile günlük olarak hazırlandı. Enjeksiyonların melatoninin diüurnal ritmine uyum göstermesi için hava karardıktan sonra aynı saatte yapılmasına dikkat edildi. 4. gruba herhangi bir madde enjeksiyonu yapılmadı. 5. grup kontrol grubu olarak alındı ve herhangi bir işlem uygulanmadı. Bu uygulamalar dışında tüm ratlara benzer koşullar sağlandı. Ratlar onbeş günlük aralıklarla biyomikroskopik olarak muayene edildi. 60. güne kadar 2. gruptan 1, 3. gruptan 5, 4. gruptan 1, 5. gruptan 3 ratın ölmesi nedeniyle bu ratlar çalışmadan çıkarıldı. 60. günün sonunda ratlar eterle uyutulduktan sonra intrakardiyak olarak kanları alındı. Kan alımını takiben ratlar eterle öldürüldükten sonra gözleri enükle edildi, korneaları alınarak histopatolojik inceleme için ayrıldı. Korneaya ait materyaller %10'luk formolde tesbit edilerek rutin takip işlemlerinden sonra hazırlanan parafin bloklardan 5 µ'luk kesitler alındı. Bu kesitler Hemotoksilen-Eozin boya ile boyanarak ışık mikroskobunda korneal stromada vaskülarizasyon, akut ve kronik inflamasyon ile korneal epitelde ödem, proliferasyon, parakeratoz ve displazi yönünden değerlendirildi. Beş gruptaki ratların plazma malondialdehit (MDA), eritrosit glutatyon peroksidaz (E-GPx), eritrosit glutatyon redüktaz (E-GSSGR), kan redükte glutatyon (GSH) ve eritrosit katalaz (E-Katalaz) düzeyleri ölçüldü. Sonuçlar t testi, Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testi ile değerlendirildi.

## BULGULAR

Ratların 15, 30, 45 ve 60. günlerde yapılan biyomikroskopik muayenelerinde korneal vaskülarizasyon ve opasite görülen rat sayıları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Gruplar biyomikroskopik olarak korneal vaskülarizasyon ve opasite görülmesi yönünden karşılaştırıldığında 3. ve 4. grupta korneal vaskülarizasyon ve opasite daha fazla oranda görüldü ( $p<0.05$ ).

**Tablo 1.** Ratların 15, 30, 45 ve 60. günlerde yapılan biyomikroskopik muayenelerde korneal vaskülarizasyon ve opasite görülen rat sayıları

	n (Rat)	15. Gün	30. Gün	45. Gün	60. Gün
Grup 1	15	0	1	2	2
Grup 2	14	0	1	2	3
Grup 3	10	1	3	6	7
Grup 4	14	1	4	5	6
Grup 5	12	0	0	0	0

Beş gruptaki ratların plazma malondialdehit (MDA), eritrosit glutatyon peroksidaz (E-GPx), eritrosit glutatyon redüktaz (E-GSSGR), kan redükte glutatyon (GSH) ve eritrosit Katalaz (E-Katalaz), düzeyleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Plazma MDA düzeyleri incelendiğinde Grup 5'te Plazma MDA düzeyi Grup 3 ve Grup 4'ten düşüktü ( $p<0.05$ ). Grup 1 ve Grup 2'den ise farklı değildi. Grup 4'teki plazma MDA düzeyi Grup 1'den yüksek olarak bulundu ( $p<0.05$ ). E-GPx düzeyi grup 5'te diğer gruplara göre yüksekti ( $p<0.01$ ). Grup 1 ve 2 değerleri ise grup 3 ve 4'e göre yüksekti ( $p<0.01$ ). E-GSSGR düzeyi grup 5'de diğer gruplara göre yüksek olarak bulundu ( $p<0.01$ ). Kan GSH düzeyi Grup 5'te diğer gruplara göre yüksek olarak bulundu ( $p<0.001$ ). Grup 4'teki kan GSH düzeyi Grup 1'den düşüktü ( $p<0.01$ ). E-Katalaz düzeyleri incelendiğinde Grup 5 ve grup 1'deki katalaz düzeyleri grup 2,3 ve 4'ten yüksekti ( $p<0.01$ ). Grup 2'nin düzeyleri grup 3 ve 4'ten yüksekti ( $p<0.01$ ).

Rat kornealarının histopatolojik inceleme sonuçları Tablo 3-9'da görülmektedir. Bu değişiklikler 0 (yok), + (minimal), ++ (orta derecede), +++ (ileri derecede) olmak üzere skorlandı.

**Tablo 2.** Ratların plazma malondialdehit (MDA), eritrosit glutatyon peroksidaz (E-GPx), eritrosit glutatyon redüktaz (E-GSSGR), kan redükte glutatyon (GSH) ve eritrosit Katalaz (E-Katalaz) düzeyleri

	n (Rat)	Plazma MDA (nmol/ml)	E-GPx (U/mg)	E-GSSGR (U/mg)	Kan GSH (mg/dl)	E-Katalaz (U/mg)
Grup 1	15	62.71±3.93	157.12±5.41	113.44±7.61	37.84±1.02	8337.56±256.04
Grup 2	14	65.23±4.24	144.69±5.43	118.45±3.03	36.33±0.85	7510.59±143.88
Grup 3	10	73.67±2.29	109.98±5.58	107.04±3.99	36.79±1.48	5868.49±116.01
Grup 4	14	76.28±5.36	104.91±2.69	107.87±2.01	33.17±1.35	6133.07±130.56
Grup 5	12	54.78±3.24	203.61±6.39	142.04±5.92	44.61±1.48	9306.82±395.21

**Tablo 3. Ratların kornealarında vaskülarizasyon düzeyi.** ( 0 = vaskülarizasyon yok, +=minimal vaskülarizasyon, ++=orta derecede vaskülarizasyon, +++=ileri derecede vaskülarizasyon)

	nl (Rat)	0	+	++	+++
Grup 1	15	6	6	2	1
Grup 2	14	5	4	4	1
Grup 3	10	1	5	4	0
Grup 4	14	0	7	4	3
Grup 5	12	12	0	0	0

Gruplar kornealarda vaskülarizasyon görülmesi yönünden incelendiğinde 3 ve 4. grupta vaskülarizasyon diğer gruplara göre daha fazla görüldü ( $p<0.05$ ).

**Tablo 4. Ratların kornealarında akut inflamasyon düzeyi** ( 0 = inflamasyon yok, +=minimal inflamasyon, ++=orta derecede inflamasyon, +++=ileri derecede inflamasyon)

	nl (Rat)	0	+	++	+++
Grup 1	15	11	3	0	1
Grup 2	14	11	2	1	0
Grup 3	10	4	3	3	0
Grup 4	14	9	4	1	0
Grup 5	12	12	0	0	0

Gruplar kornealarda akut inflamasyon görülmesi yönünden incelendiğinde 3 ve 4. grupta akut inflamasyon diğer gruplara göre daha fazla görüldü ( $p<0.05$ ).

**Tablo 5. Ratların kornealarında kronik inflamasyon düzeyi** ( 0 = inflamasyon yok, +=minimal inflamasyon, ++=orta derecede inflamasyon, +++=ileri derecede inflamasyon)

	nl (Rat)	0	+	++	+++
Grup 1	15	11	4	0	0
Grup 2	14	9	3	1	1
Grup 3	10	1	8	1	0
Grup 4	14	8	4	2	0
Grup 5	12	12	0	0	0

Gruplar kornealarda kronik inflamasyon görülmesi yönünden incelendiğinde 3 ve 4. grupta kronik inflamasyon diğer gruplara göre daha fazla görüldü ( $p<0.05$ ).

**Tablo 6. Ratların kornealarında epitelial+stromal ödem düzeyi** ( 0 = ödem yok, +=minimal ödem, ++=orta derecede ödem, +++=ileri derecede ödem)

	nl (Rat)	0	+	++	+++
Grup 1	15	1	13	1	0
Grup 2	14	5	4	5	0
Grup 3	10	2	5	3	0
Grup 4	14	6	3	5	0
Grup 5	12	9	3	0	0

Gruplar kornealarda ödem görülmesi yönünden incelendiğinde gruplar arasında bir fark görülmedi.

**Tablo 7. Ratların kornealarında epitelde proliferasyon düzeyi** ( 0 = proliferasyon yok, +=minimal proliferasyon, ++=orta derecede proliferasyon, +++=ileri derecede proliferasyon)

	nl (Rat)	0	+	++	+++
Grup 1	15	9	6	0	0
Grup 2	14	8	6	0	0
Grup 3	10	7	3	0	0
Grup 4	14	13	1	0	0
Grup 5	12	12	0	0	0

Gruplar kornealarda proliferasyon görülmesi yönünden incelendiğinde gruplar arasında bir fark görülmedi.

**Tablo 8. Ratların kornealarında parakeratoz düzeyi** ( 0 = parakeratoz yok, +=minimal parakeratoz, ++=orta derecede parakeratoz, +++=ileri derecede parakeratoz)

	nl (Rat)	0	+	++	+++
Grup 1	15	9	6	0	0
Grup 2	14	4	10	0	0
Grup 3	10	7	3	0	0
Grup 4	14	13	1	0	0
Grup 5	12	10	2	0	0



Gruplar kornealarda parakeratoz görülmesi yönünden incelendiğinde gruplar arasında bir fark görülmedi.

**Tablo 9.** Ratların kornealarında displazi düzeyi (0 = displazi yok, +=minimal displazi, ++=orta derecede displazi, +++=ileri derecede displazi)

	nl (Rat)	0	+	++	+++
Grup 1	15	13	2	0	0
Grup 2	14	13	1	0	0
Grup 3	10	4	6	0	0
Grup 4	14	9	5	0	0
Grup 5	12	12	0	0	0

Gruplar kornealarda displazi görülmesi yönünden incelendiğinde 3. ve 4. grupta daha fazla sayıdaki ratta displazi görüldü ( $p<0.05$ ).

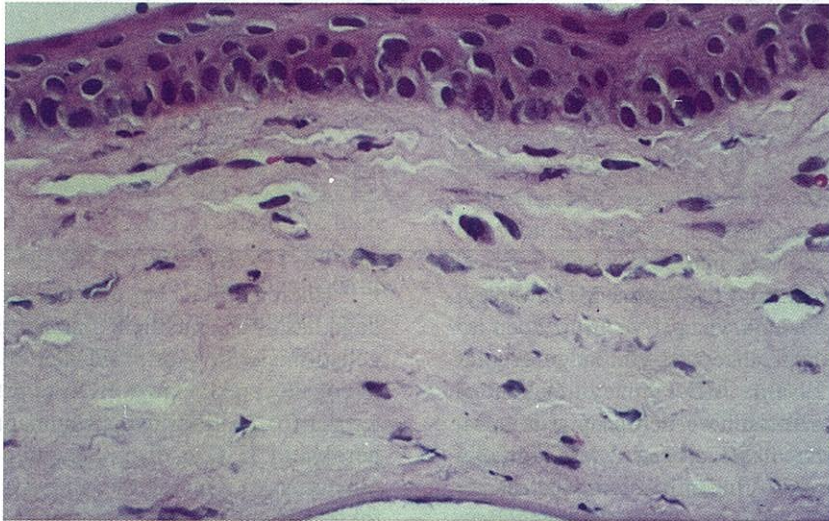
## TARTIŞMA

Son yıllarda çevre kirliliğine bağlı olarak meydana gelen ozon tabakasındaki incelmeye yeryüzüne daha fazla UV ulaşmasına neden olmaktadır. Solar spektrumunda bulunan UV, UV A (320-400 nm), UV B (280-320 nm) ve UV C (200-280 nm) olmak üzere üç ana spektrumda incelenir (3,5,15-21). Yeryüzüne ulaşan güneş ışınlarının büyük çoğunluğu UV A ışınlarından oluşmaktadır. UV B ışınları yeryüzüne ulaşan UV ışınlarının %5'ini oluşturmalarına rağmen karsinojenik özelliğe sahiptir. UV C

ise hem yeryüzüne daha az ulaşabilmekte hem de daha az karsinojenik etkiye sahiptir. UV A vücudun daha derin dokularına ulaşabilmesi nedeni ile yüksek dozlarda UV B'ye benzer karsinojenik etkiler gösterebilmektedir (3,5,15-21). Göze gelen UV ışınlarının 295 nm dalga boyu altındakilerin tamamı kornea tarafından absorbe edilmektedir. Bu göze ulaşan UV ışınlarının %80'inden fazlasını oluşturmaktadır. 295-400 nm arasındaki UV B ve UV A ise lense ulaşmakta ve absorbe edilmektedir (15-21).

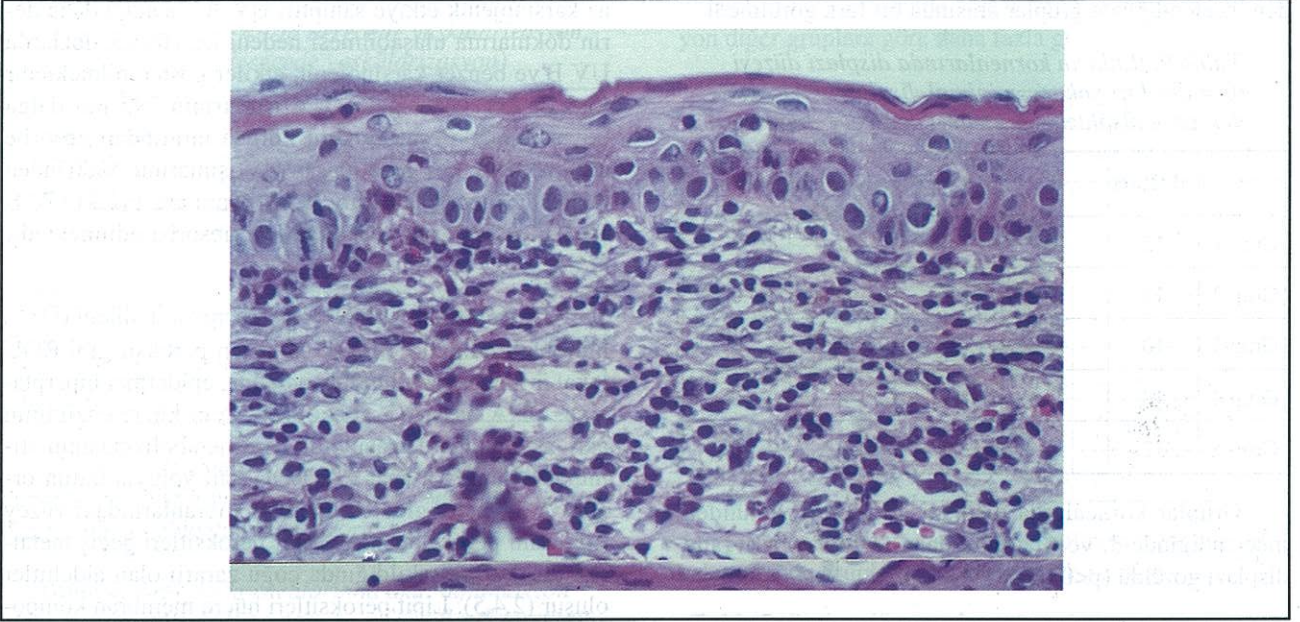
UV ışınlarının indüklediği süperoksit radikali ( $O_2^-$ ), hidroksil radikali ( $\cdot OH$ ) ve hidrojen peroksit gibi ROÜ lokal inflamasyonun indüksiyonuna, epidermal hiperplaziye, DNA hasarına, sitozolik protein kinaz enziminin aktivasyonuna ve araşidonik asit metabolizmasının stimülasyonuna yol açar (3). ROÜ kan yoluyla bütün organ ve dokulara giderek hücre membranlarındaki yüzey lipitlerini peroksitle eder. Lipit peroksitleri geçiş metalleri katalizi ile yıkıldığında çoğu zararlı olan aldehitler oluşur (2,4,5). Lipit peroksitleri hücre membran komponentlerinde çapraz bağlanma ve polimerizasyona neden olarak membranda ciddi hasarlar oluştururlar (22). Bunun yanı sıra doymamış bağ ve sülfür içeren amino asitlerden oluşmuş proteinlerin yapılarının bozulmasına, DNA-protein çapraz bağı ve pirimidin dimerleri oluşumuna, tek zincir kırılmalarına neden olurlar (2). ROÜ DNA hasarı yanında DNA'nın tamirini de engellemektedir (2). Lipit peroksitlerin geçiş metalleri katalizi ile yıkıldığında oluşan aldehitlerden biri olan malondialdehit (MDA) ölçümü ile lipit peroksidasyonunun değerlendirilmesi yapılabilir (22). Çalışmamızda Plazma MDA dü-

**Resim 1.** Normal kornea (Grup 1) (Hemotoksilen-Eozin x400)

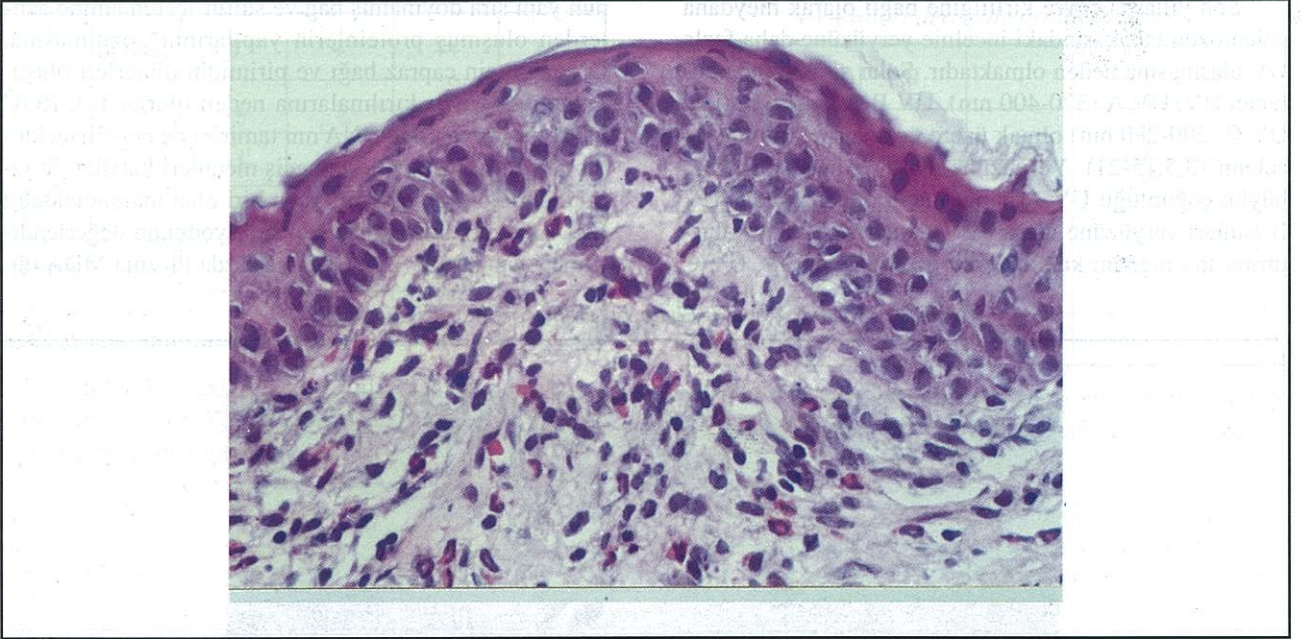




**Resim 2.** Korneal epitelde parakeratoz ve stromada kronik iltihabi görünüm (Grup 3) (Hemotoksilen-Eozin x400)



**Resim 3.** Kornea stromasında kronik reaktif iltihabi görünüm (Grup 4) (Hemotoksilen-Eozin x400)

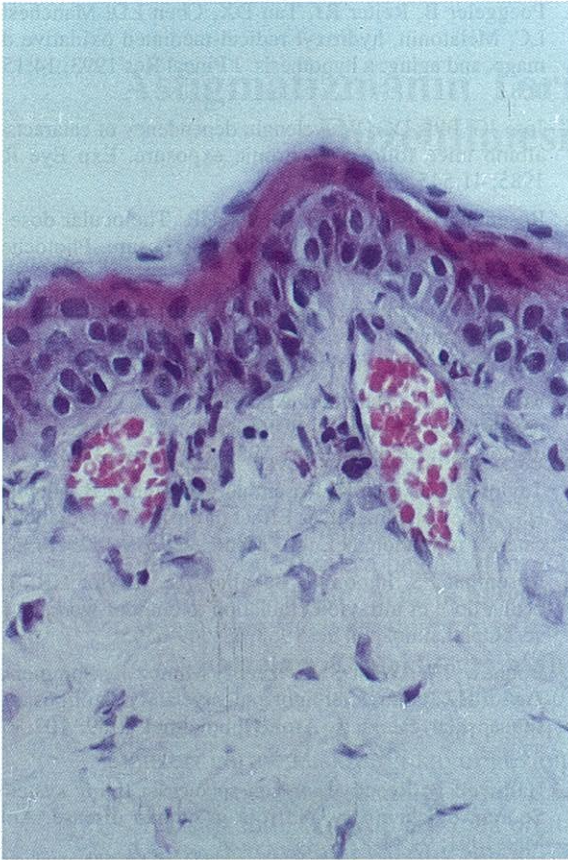


zeyleri incelendiğinde Grup 5'te Plazma MDA düzeyi Grup 3 ve Grup 4'ten düşüktü. Grup 1 ve Grup 2'den ise farklı değildi. Lens MDA düzeyleri yönünden gruplar arasında fark yoktu. Plazma MDA düzeyinin kontrol grubunda ve N asetil serotonin verilen gruplarda farklı olmayıp, diğer gruplarda yüksek çıkması UV'e bağlı olarak plazmada oluşan MDA'nın antioksidan bir madde olan N asetil serotoninin etkisi ile oluşumunun engellenmişinin bir göstergesi olabilir.

Hücreler ROÜ'nin oluşumunu ve bunların oluşturduğu hasarı önlemek için antioksidan savunma sistemini geliştirmişlerdir. Antioksidanlar etkilerini ROÜ yapımını engelleyerek ve/veya ROÜ'ni ortadan kaldırarak gösterirler (6). Antioksidan savunmanın ilk basamağını süperoksitin  $H_2O_2$ 'e dismutasyonunu katalizleyen SOD oluşturur (6). Hücrelerde oluşan hidroperoksitlerin detoksifikasyonundan GPx sorumluyken hidroperoksitlerin redukte olması sırasında meydana gelen okside glutat-



**Resim 4.** Korneal epitelde minimal parakeratoz ve stromada dilate damarlar (Grup 2) (Hemotoksilen-Eozin x400)



yon, GSSGR'in katalizlediği reaksiyonla tekrar redükte hale dönüşür (23). E-GPx düzeyi grup 5'te diğer gruplara göre yüksekti. Grup 1 ve 2 değerleri ise Grup 3 ve 4'e göre yüksekti. E-GSSGR düzeyi grup 5'de diğer gruplara göre yüksek olarak bulundu.

Antioksidan savunma sisteminin bir elemanı olan GSH vücutta enzimatik olmayan en önemli antioksidandır. ROÜ ile reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur. Proteinlerdeki -SH gruplarını redükte halde tutarak bu grupları oksidatif hasara karşı dirençli hale getirir (1). Çalışmamızda kan GSH düzeyi Grup 5'te diğer gruplara göre yüksek olarak bulundu. Grup 4'teki kan GSH düzeyi Grup 1'den düşüktü.

Antioksidan sistemin bir diğer elemanı olan katalaz  $H_2O_2$ 'in oksijen ve suya dönüşümünü sağlar. Sitozolde ve daha çok peroksizomlarda lokalizedir (1). E- Katalaz düzeyleri incelendiğinde Grup 5 ve Grup 1'deki katalaz düzeyleri Grup 2, 3 ve 4'ten yüksekti. Grup 2'nin düzeyleri Grup 3 ve 4'ten yüksekti.

Glutation S transferaz ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda rol oynayan enzimatik bir antioksidan-ken, Vit E, Vit C, flavonoidler,  $\beta$ -karoten ve melatonin nonenzimatik antioksidanlardandır (6). Melatonin primer olarak pineal glanddan salgılandığı düşünülen bir hormondur (7). Bunun yanısıra retina gibi dokularda da ürettiğini gösteren çalışmalar vardır (8). Melatonin, serotonininden N-asetil transferaz yada hidroksi indol O-metil transferaz enzimiyle oluşturulur (9,10). Serotonin hipotalamus ve limbik sistemde yüksek oranda bulunur (24). Bunun dışında aköz humorde, retinanın iç ve dış pleksi-form tabakalarında ve fotoreseptörlerde de bulunmaktadır. Siliyer epitel ve retinadaki serotoninin melatonin yapımı yanında nörotransmitter olarak ta kullanıldığı düşünülmektedir (24). Melatoninin salınımı postsinaptik B-adrenerjik reseptör aktivasyonu ile gerçekleşir ve seviyesi gece karanlıkta en üst düzeye ulaşırken, ışıkta azalır (11). Melatoninin serbest radikal yakalayıcı fonksiyonu yanında, yaşlanmayı önleyici, immun sistemi destekleyici ve nöron koruyucu etkileri bilinmektedir (12,13). Melatoninin serbest radikal tutucu özelliği glutatyondan beş kez daha fazladır (14). Pierrficle ve ark.ları yaptıkları deneysel çalışmada melatoninin antioksidan etkisi ile diabette doza bağlı olarak diabet oluşumunu engellediğini göstermişlerdir (25). Abe ve Li yaptıkları çalışmalarda yenidoğan ratlarda intraperitoneal buthionine sulfoximine enjeksiyonu ile oluşturulan kataraktın intraperitoneal melatonin verilen grupta daha az oranda görüldüğünü göstermişlerdir (26,27). Er yaptığı çalışmada ratlarda subkonjonktival sistamin verilerek oluşturulan kataraktın intraperitoneal melatonin verilen grupta daha geç ortaya çıktığını göstermiştir (28). Bardak ve ark.ları ise UV'nin katarakt oluşturucu olumsuz etkisinin intraperitoneal melatonin uygulanan ratlarda melatoninin lipid peroksitleri azaltarak ve endojen antioksidan olan GSH düzeyini artırarak engellediğini göstermişlerdir (29).

Çalışmamızda, gruplar biyomikroskopik olarak korneal vaskülarizasyon ve opasite görülmesi yönünden karşılaştırıldığında 3. ve 4. grupta korneal vaskülarizasyon ve opasite daha fazla oranda görüldü. Ratlara ait korneaların histopatolojik incelemelerinde ise korneal vaskülarizasyon, akut ve kronik inflamasyon ve displazi Grup 3 ve 4'te daha fazla oranda görüldü. UV, yüzeysel dokularda inflamasyon indüksiyonuna ve epidermal hiperplaziye neden olur (3). UV ışınlarının kornea üzerine olan etkileri ışınlanmanın şiddet ve süresine bağlı olarak değişmektedir. Bu hücrelerde ölüm yada aktif proliferatif bir süreç gelişebilmektedir. UV etkisinde kalmış korneada histopatolojik olarak kapiller dilatasyon, nükleer fragmantasyon, sitoplazmada şişme, inflamatuvar değişiklikler ve apoptozis görülebilmektedir (30). Ayrıca UV-B tipi ışınların karsinogenik özelliği olduğu da bilinmektedir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz biyokimyasal ve histopatolojik sonuçlar ışığında UV ve antioksidanlar ile ilgili çalışmaların geliştirilmesi ve bu konudaki verilerin artması ile bir melatonin prekürsörü olan N asetil serotonin'in anti oksidan özelliği ile UV'ye bağlı meydana gelen değişikliklerin oluşumunun geciktirilmesi ve hatta engellenmesinde önemli bir rol alabileceğini düşünmekteyiz.

#### KAYNAKLAR

- Hillebrand GG, Winslow MS, Benzinger MJ, Heitmeyer DA, Bissett D: Acute and chronic ultraviolet radiation induction of epidermal ornithine decarboxylase activity in hairless mice. *Cancer Res* 1990; 50:1580-1584.
- Stickland PT. Photocarcinogenesis by near-ultraviolet (UVA) radiation in senescence mice. *J Invest Dermatol* 1986; 87:272-275.
- Wang YZ, Huang MT, Ferraro T, Wong CQ, Lou YR, Reuhl K, Iatropoulos M, Yang CS, Conney AH: Inhibitory effect of green tea in the drinking water on tumorigenesis by ultraviolet light and 12-O-tetradecanoylphorbol-13 acetate in the skin of SKH-1 mice. *Cancer Res* 1992; 52:1162-1170.
- Nishi J, Ogura R, Sugiyama M, Hidaka T, Kohno M: Involvement of active oxygen in lipid peroxide radical reaction of epidermal homogenate following ultraviolet light exposure. *J Invest Dermatol* 1991; 97:115-119.
- Fuchs J, Huflejt ME, Rothfuss LM, Wilson DS, Carcamo G, Packer L: Acute effects of near ultraviolet and visible light on the cutaneous antioxidant defence system. *Photochem and Photobiology* 1989; 50:739-744.
- Moroney MA, Alcaraz MJ, Forder RA, Carey F, Houlst JRS: Selectivity of neutrophil 5-lipoxygenase and cyclooxygenase, Inhibition by an anti-inflammatory flavonoid glycoside and related aglycone flavonoids. *J Pharm Pharmacol* 1988; 40:787-792.
- Axelrod J: The pineal gland: a neurochemical transducer. *Science* 1974; 184:1341-1348.
- Brainard GC, Barker FM, Hofman RJ, Stetson MH, Hanifin JP, Podolin PL, Rollag MD: Ultraviolet regulation of neuroendocrine and circadian physiology in rodents. *Vision Res* 1994; 34:1521-1533.
- Boerrigter RM, Siertsema JV, Kema IP: Serotonin (5-HT) and the rat's eye. Some pilot studies. *Doc Ophthalmol* 1992; 82:141-150.
- Nowak JZ, Zurawska E, Zawilska J: Melatonin and its generating system in vertebrate retina: circadian rhythm, effect of environmental lighting and interaction with dopamine. *Neurochem* 1989; 14:397-406.
- Reiter RJ, Craft CM, Johnson JE Jr, King TS, Richardson BA, Vaughan GM, Vaughan MK: Age-associated reduction in nocturnal pineal melatonin levels in female rats. *Endocrinology* 1981; 109:1295-1297.
- Tan DX, Poeggeler B, Reiter RJ, Chen LD, Chen S, Manchester LC, Barlow-Walden LR: The pineal hormone melatonin inhibits DNA-adduct formation induced by the chemical carcinogen role in vivo. *Cancer Letters* 1993; 70:65-71.
- Longoni B, Pryor WA, Marchiafava P: Inhibition of lipid peroxidation by N-acetylserotonin and its role in retinal physiology. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 233:778-780.
- Poeggeler B, Reiter RJ, Tan DX, Chen LD, Manchester LC: Melatonin, hydroxyl radical-mediated oxidative damage, and aging: a hypothesis. *J Pineal Res* 1993; 14:151-168.
- Jose JG, Pitts DG: Wavelength dependency of cataracts in albino mice following chronic exposure. *Exp Eye Res* 1985; 41:545-563.
- Rosenthal FS, Safran M, Taylor HR: The ocular dose of ultraviolet radiation from sunlight exposure. *Photochem Photobiol* 1985; 42:163-171.
- Hiller R, Sperduto RD, Ederer F: Epidemiologic associations with nuclear, cortical, and posterior subcapsular cataracts. *Am J Epidemiology* 1986; 124:916-925.
- Rosenthal FS, Bakalian AE, Taylor HR: The effect of prescription eyewear on ocular exposure to ultraviolet radiation. *Am J Public Health* 1986; 76:1216-1220.
- Taylor HR, West SK, Rosenthal FS, Munoz B, Newland HS, Abbey Hemmett EA: Effect of ultraviolet radiation on cataract formation. *N Engl J Med* 1988; 319:1429-1433.
- Rosenthal FS, Phoon C, Bakalian AE, Taylor HR: The ocular dose of ultraviolet radiation to outdoor workers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29:649-656.
- Bochow TW, West SK, Azar A, Munoz B, Sommer A, Taylor HR: Ultraviolet light exposure and risk of posterior subcapsular cataracts. *Arch Ophthalmol* 1989; 107:369-372.
- Halliwell B: Reactive oxygen species in living systems: Sourcing, biochemistry and role in human disease. *Am J Med* 1991; 91:11-22.
- Halliwell B, Gutteridge JMC: Role of free radical and catalytic metal ions in human disease. An overview. *Methods in Enzymology* 1990; 186:1-85.
- Martin XD, Brennan MC, Lichter PR: Serotonin in human aqueous humor. *Ophthalmology* 1988; 95:1221-1226.
- Pierrefiche G, Topall G, Courboin G, Henriot I, Laborit H: Antioxidant activity of melatonin in mice. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1993; 80:211-223.
- Abe M, Reiter RJ, Orhii PB, Hara M, Poeggeler B: Inhibitory effect of melatonin on cataract formation in newborn rats: evidence for an antioxidative role for melatonin. *J Pineal Res* 1994; 17:94-100.
- Li ZR, Reiter RJ, Fujimori O, Oh CS, Duan YP: Cataractogenesis and lipid peroxidation in newborn rats treated with buthionine sulfoximine: preventive actions of melatonin. *J Pineal Res* 1997; 22:117-123.
- Er H: Ratlarda sistaminin neden olduğu katarakt oluşumunda melatoninin anti-kataraktogenik etkisinin araştırılması. *T Klin Oftalmoloji* 1998; 7:100-103.
- Bardak Y, Ozerturk Y, Ozguner F, Durmus M, Delibas N: Effect of melatonin against oxidative stress in ultraviolet-B exposed rat lens. *Curr Eye Res* 2000; 20:225-230.
- Podskochy A, Gan L, Fagerholm P: Apoptosis in UV-exposed rabbit corneas. *Cornea* 2000; 19:99-103.