

Pineal Bez ve Melatonin Sıçanlarda Serum Element Metabolizması ile İlişkilidir

Pineal Gland and Melatonin are Associated with Serum Element Metabolism in Rats

● Aylin ÜSTÜN¹, Zeynep KÖYKUN², ● Haluk GÜMÜŞ³, ● Bayram YILMAZ⁴, ● Rasim MOĞULKOÇ²

● Abdulkerim Kasım BALTAÇI²

¹Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Konya, Türkiye

²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

³Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

⁴Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Giriş ve Amaç: Bu çalışmanın amacı pinealektomize sıçanlarda melatonin desteğinin serum element metabolizmasıyla ilişkisinin araştırılmasıdır.

Yöntem: Araştırma Sprague – Dawley cinsi 32 adet erişkin erkek sıçan üzerinde gerçekleştirildi. Çalışma protokolü lokal hayvan etik kurulu tarafından onaylandı. Hayvanlar eşit sayıda dört gruba ayrıldı. Kontrol (Grup 1), Melatonin (Grup 2), Pinealektomili “Px” (Grup 3), Pinealektomi+melatonin (Grup 4). Grup 2 ve 4’ü oluşturan hayvanlara intraperitoneal (ip) melatonin desteği verildi (4 hafta/gün; 3 mg/kg melatonin). Grup 3 ve 4’ü oluşturan hayvanlara genel anestezi altında pinealektomi uygulandı. Uygulamaların bitiminde sakrifiye edilen hayvanlardan alınan kan örneklerinde serum element düzeyleri atomik emisyonunda (µg/dl) tayin edildi.

Bulgular: Pinealektomi (Grup 3) sıçanlarda krom ve mangan seviyelerini artırırken ($p<0,001$), magnezyum, kalsiyum ve çinko düzeylerinde önemli baskılanmaya yol açtı ($p<0,001$). Pinealektomize hayvanlara melatonin desteği verilmesi (Grup 4) bahsedilen parametrelerdeki bozulmaları kontrol değerlerine ulaştırarak tedavi etti.

Sonuç: Mevcut çalışmanın sonuçları pineal bezden salgılanan melatonin hormonunun serum element metabolizması üzerinde düzenleyici bir etkiye sahip olduğunu gösterir. Bu çalışma pineal bez ve element metabolizması arasındaki ilişkiyi bir bütün olarak inceleyen ilk çalışmadır.

Anahtar Sözcükler: Element metabolizması, melatonin desteği, pinealektomi, sıçan

ABSTRACT

Introduction: The aim of this study is to investigate the relationship of melatonin supplementation with serum element metabolism in pinealectomized rats.

Methods: The research was conducted on 32 adult male Sprague-Dawley rats. The study protocol was approved by the local animal ethics committee.

Animals were divided into four equal groups. Control (Group 1), Melatonin (Group 2), Pinealectomy “Px” (Group 3), Pinealectomy+melatonin (Group 4). Animals in groups 2 and 4 were given intraperitoneal (ip) melatonin support (4 weeks/day; 3 mg/kg melatonin). Animals in groups 3 and 4 underwent pinealectomy under general anesthesia. At the end of the applications, serum element levels were determined by atomic emission (µg/dl) in the blood samples taken from the sacrificed animals.

Results: While pinealectomy increased chromium and manganese levels in Group 3 ($p<0.001$), it caused significant suppression of magnesium, calcium and zinc levels ($p<0.001$). Melatonin supplementation in pinealectomized animals (Group 4) treated the impairments in the mentioned parameters.

Conclusion: The results of the current study show that the melatonin hormone secreted from the pineal gland has a regulatory effect on serum element metabolism. This study is the first to examine the relationship between the pineal gland and element metabolism as a whole.

Keywords: Elements metabolism, melatonin administration, pinealectomy, rat

Cite this article as: Üstün A, Köyün Z, Gümüş H, Yılmaz B, Moğulkoç R, Baltacı AK. Pineal Bez ve Melatonin Sıçanlarda Serum Element Metabolizması ile İlişkilidir. Arch Neuropsychiatry 2025;62:270–273. doi: 10.29399/npa.28765

GİRİŞ

Pineal bezde triptofan amino asidinden sentezlenen melatonin hormonunun en iyi bilinen işlevlerinden biri, aydınlık-karanlık döngüsünün yani biyolojik ritimlerin düzenlenmesidir (1). Aynı zamanda güçlü bir serbest radikal temizleyici olan melatoninin antioksidan aktivitesi de canlı organizma için kritik öneme sahiptir (2). Pinealektomi, epifiz bezinin cerrahi olarak çıkarılması anlamına gelir. Bu işlem öncelikle pineal bezden salgılanan melatonin hormonunun sistemik dolaşımdan çekilmesini sağlar (3). Melatoninin sistemik dolaşımdan çekilmesi sirkadiyen ritim, antioksidan aktivite, üreme sistemi ve immün reaksiyonlar

gibi bu hormonun kontrol ettiği birçok fizyolojik mekanizmada eksikliğe neden olur (3). Bu nedenle pinealektomi deneysel çalışmalarda sıklıkla kullanılan bir yöntemdir.

Melatoninin bilinen etkilerinin yanı sıra memeli organizmasındaki elementlerle de ilişkili olabileceği bildirilmektedir (4). Melatonin biyosentezinde kalsiyum iyonlarının aktif rol oynadığı bilinmektedir (5). Melatonin hormonunun canlı organizmalarda kadmiyum, krom, kurşun, demir ve bakır gibi elementlerin neden olduğu toksik etkileri önleyebildiği

Öne Çıkan Noktalar

- Pinealektomi sıçanlarda serum element metabolizmasını önemli ölçüde bozar.
- Melatonin desteğinin serum element metabolizması üzerinde düzenleyici etkisi vardır.
- Çalışma element metabolizması ve pineal bezin ilişkisini araştıran ilk çalışmadır.

gösterilmiştir (4,6-8). Popovic ve ark. (9)'ı melatoninin yaşlılıkta azaldığı gerçeğinden yola çıkarak yaşlı sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada karaciğer dokusunda baskılanan antioksidan aktiviteye paralel olarak Cu, Zn ve Mn düzeylerinde azalma meydana geldiğini bildirmişlerdir. Melatonin ve element metabolizmasını araştıran yayınlarda çinko metabolizması ile ilgili yayınlar öne çıkmaktadır. Melatonin ve çinko arasındaki ilişkiye çarpıcı bir örnek olarak yaşlı sıçanların böbrek ve pankreas dokusunda azalan çinko düzeylerinin melatonin takviyesi ile tedavi edildiğini bildiren rapor verilebilir (10). Pinealektomize sıçanlarda azalan kan çinko düzeylerinin melatonin takviyesi ile önlendiğinin gösterilmesi, pineal bez ile çinko metabolizması arasındaki kritik ilişkiye dikkat çekmektedir (11). Bazı elementlerin toksik etkilerini tedavi etmenin dışında melatonin hormonunun çinko dışındaki elementlerin metabolizmasını nasıl etkilediğine dair neredeyse hiçbir çalışma yok. Bu çalışmanın amacı da pinealektomize sıçanlarda melatonin takviyesinin serum element metabolizması ile ilişkisini araştırmaktır.

YÖNTEM

Hayvan Materyali ve Gruplar

Mevcut çalışma, Yeditepe Üniversitesi Deneyel Tıp Araştırma Enstitüsü'nde 32 yetişkin erkek Sprague-Dawley sıçanı üzerinde gerçekleştirildi. Çalışma protokolü aynı kurumun Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onaylandı (2009-21/12).

Hayvanlar dört eşit gruba ayrıldı. Kontrol (Grup 1), Melatonin (Grup 2), Pinealektomi "Px" (Grup 3), Pinealektomi+melatonin (Grup 4). Grup 2 ve 4'teki hayvanlara intraperitoneal (ip) melatonin desteği (4 hafta/gün; 3 mg/kg melatonin) verildi. Grup 3 ve 4'teki hayvanlara genel anestezi altında pinealektomi uygulandı.

Deney Hayvanları ve Beslenmeleri

Deney hayvanları herhangi bir kısıtlama olmaksızın standart sıçan yemi (pelet formunda) ile beslendi. Deney hayvanları 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık ve standart oda sıcaklığında (21±1 °C) ortamda tutuldu. Tüm enjeksiyonlar sabah aynı saatler (09:00-10:00) arasında yapıldı. Dört haftalık çalışmaların sonunda tüm hayvanlar sakrifiye edilerek gerekli analizlerde kullanılmak üzere serum örnekleri alındı. Alınan serum örnekleri analize kadar -80°C'de saklandı.

Deneyel Uygulamalar

Melatonin uygulaması

Kırk miligram melatonin (Sigma M-5250) 3 ml saf etanol içerisinde çözöldükten sonra bu süspansiyon karanlıkta bekletildi ve kullanım zamanına kadar dondurucuda saklandı. Sıçanlara sabah saat 09:00'da stok solüsyondan 0,1 ml alınarak üzerine 0,9 ml NaCl (3 mg/kg/gün) eklendi ve subkutan olarak enjekte edildi. Melatonin deney hayvanlarına içme suyunda, deri altı veya intrapertoneal enjeksiyon yoluyla verilebilmektedir. Bu çalışmada melatoninin cilt altı emilebilirliği ve kolay uygulanması nedeniyle cilt altı uygulaması tercih edildi (12). Melatonin uygulaması dört hafta boyunca aynı saatlerde yapıldı. Deneyel çalışmalarda melatoninin fizyolojik doz uygulamaları 1-3 mg/kg aralığındadır. Ancak deneyel çalışmalarda 1 mg/kg'dan (13), 50-100 mg/kg'a, hatta 300 mg/kg'a kadar (13) uygulanan melatonin dozları mevcuttur. Özellikle doku hasarı ile ilgili çalışmalarda oksidatif stresi önlemek için yüksek dozda melatonin kullanılmaktadır (14). Bu çalışmada hayvanlara fizyolojik doz olarak kabul edilen 3 mg/kg oranında melatonin takviyesi dozu uygulandı.

Pinealektomi

Deney hayvanlarında pinealektomi genel anestezi altında Kuszack ve Rodin'in (15) belirlediği yöntemle göre yapıldı. (60 mg/kg dozunda ketamin hidroklorür "Ketalar, Parke-Davis" ve 5 mg/kg dozunda ksilazin "Rompun, Bayer" kombinasyonu).

Biyokimyasal Analiz

Atomik emisyon cihazında serum element analizi

Sakrifiye edilen deney hayvanlarından çinko, kurşun, kobalt, molibden, krom, kükürt, magnezyum, manganez, sodyum, potasyum, fosfor, bakır, demir, kalsiyum ve selenyum seviyelerini belirlemek için kan örnekleri (2 ml) alındı. Kan örnekleri santrifüj edilip serumları ayırdıktan sonra plastik kapaklı tüplerde -80°C'de analiz anına kadar saklandı.

Hayvanlardan elde edilen serum örnekleri, endüktif olarak eşleşmiş bir plazma emisyon spektrofotometresinde (ICP-AES; Varian Australia Pty LTD, Avustralya) belirlendi. Sonuçlar µg/dl olarak verildi.

İstatistiksel Yöntemler

Araştırmada elde edilen bulguların istatistiksel olarak analiz edilmesi için bilgisayar paket programı kullanıldı. Öncelikle elde edilen verilerin aritmetik ortalamaları ve standart hataları hesaplandı. Gruplar arasındaki farklılıkları ortaya koymak için varyans analizi uygulandı. İstatistiksel olarak anlamlı varyans analizi sonuçlarında grup ortalamalarının karşılaştırılmasını belirlemek amacıyla en az anlamlı fark testi (LSD) kullanıldı. P<0,05'teki farklılıklar anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma gruplarının serum kobalt, molibden, nikel, kurşun, fosfor, bakır, demir ve selenyum düzeyleri birbirinden farklı değildi. Serumdaki en yüksek krom, mangan ve magnezyum değerleri Grup 3'te 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'te elde edildi (p<0,001). Diğer gruplar

Tablo 1. Çalışma gruplarının serum kobalt, molibden, krom ve nikel düzeyleri (µg/dl)

Gruplar	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

P<0,001; A>B.

*Aynı sütunda değişik harflerle gösterilen ortalamalar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 2. Çalışma gruplarının serum mangan, magnezyum, kurşun ve fosfor düzeyleri (µg/dl)

Gruplar	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

P <0,001; A > B.

*Aynı sütunda değişik harflerle gösterilen ortalamalar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 3. Çalışma gruplarının serum potasyum, sodyum, kükürt ve kalsiyum düzeyleri (µg/dl)

Gruplar	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

P <0,001; A > B.

*Aynı sütunda değişik harflerle gösterilen ortalamalar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 4. Çalışma gruplarının serum bakır, demir, selenyum ve çinko düzeyleri (µg/dl)

Gruplar	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

P <0,001; A > B.

*Aynı sütunda değişik harflerle gösterilen ortalamalar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.

arasında aynı parametreler açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Melatonin uygulanan Grup 2 ve 4'ün serum kalsiyum düzeyleri grup 1 ve 3'e göre anlamlı derecede yüksekti (p<0,001, Tablo 1, 2, 3 ve 4).

TARTIŞMA

Çalışmamızda en yüksek serum krom, mangan ve magnezyum değerlerini pinealektomi yapılan Grup 3'te elde ettik. Kromun yüksek dozlarının doku hasarına neden olduğu (16), benzer şekilde manganın dokularda büyük miktarlarda birikerek toksik etkilere neden olduğu ve oksidan hasarı artırdığı gösterilmiştir (17). Çalışmamızda pinealektomi sonrası elde ettiğimiz krom ve mangan düzeylerinin artması vurgulanması gereken çarpıcı bir sonuç olarak değerlendirilebilir. Bizim çalışmamızla uyumlu olarak Cemek ve ark. (18), kan ve dokularda biriktiğinde lipid peroksidasyonuna neden olan krom ve mangan düzeylerinin melatonin uygulamasıyla azaldığını ve bunun sonucunda doku hasarının önlemlendiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda pinealektomili sıçanlarda (Grup 3) elde ettiğimiz krom ve mangan düzeylerindeki artış muhtemelen pineal bezin çıkarılması sonucu melatonin düzeylerinin azalması sonucu ortaya çıkmaktadır. Sadece melatonin uygulanan Grup 2 ve pinealektomi sonrası ekzojen melatonin uyguladığımız Grup 4'ün krom ve mangan düzeyleri kontrollerden farklı değildi. Bu bulgu pinealektomi grubu olan Grup 3'te elde ettiğimiz krom ve mangan düzeyindeki artışın melatonin eksikliğinden kaynaklandığının kanıtı olarak sunulabilir. Benzer şekilde çalışmamızda en yüksek magnezyum düzeyini pinealektomi grubunda (G3) elde ettik. Pineal bezleri alınan civcivlerde serum magnezyum düzeylerinde artış olduğu ancak serum magnezyumunun vücut magnezyum durumunu yansıtmada önemli olmadığı gösterilmiştir (19).

Çalışmamızda Grup 3'te elde ettiğimiz artmış magnezyum düzeyleri Turgut ve ark.'nın raporuyla uyumludur (19).

Çalışmamızda en düşük serum potasyum, sodyum, kükürt ve çinko değerleri pinealektomi uygulanan Grup 3'te elde edildi. Sodyum ve potasyum iyonları melatonin biyosentezinde aktif rol almakta ve aynı zamanda bu hormonun hücreye girişini kolaylaştırarak etki mekanizmasında rol almaktadır (3). Çalışmamızda elde ettiğimiz azalmış potasyum ve sodyum değerleri melatonin ile bu maddeler arasındaki etkileşimin tek yönlü olmadığını göstermektedir. Pinealektomi sonrası sıçanların serum sodyum düzeylerinde anlamlı azalma olduğu raporu (20) da bu düşüncüyü desteklemektedir. Çalışmamızda pinealektomi grubu (Grup 3) en düşük kükürt değerlerine sahipti. Taramalarımızda bu bulguyu doğrudan karşılaştırabileceğimiz bir literatüre rastlayamadık. Ancak bazı çalışmalar sınırlı da olsa epifiz bezinin kan ve dokulardaki element metabolizması üzerinde düzenleyici etkisinin olabileceğine işaret etmektedir (4,19). Çalışmamızda sadece melatonin uyguladığımız Grup 2 ve pinealektomi sonrası melatonin uyguladığımız grup 4'ün potasyum, sodyum ve kükürt değerleri hiçbir uygulama yapılmayan kontrol grubundan farklı değildi. Dolayısıyla pinealektomize 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 sonucuna varılabilir.

Pineal bez beyinde çinko açısından en zengin bölgedir (21). Bu nedenle pineal bez ile çinko arasındaki ilişkiye dair pek çok yayın bulunmaktadır. Mocchegiani ve ark. (22), pinealektominin hayvanların vücut çinkosunda

azalmaya neden olduğunu ve pinealektomize farelere bir ay süreyle melatonin (100 µg/fare) uygulanmasının farelerde vücut çinko havuzunu negatiften pozitif değere değiştirdiğini bildirmişlerdir. Aynı farelere melatonin uygulamasının bir ay süreyle kesilmesi, negatif çinko havuzunun yeniden ortaya çıkmasına neden olmuştur. Yukarıda bahsedilen çalışmanın sonuçları pineal bez ile çinko arasındaki ilişkiye dair kritik bilgilerdir. Aynı zamanda bu rapor, çalışmamızda pinealektomize hayvanlarda (Grup 3) elde ettiğimiz azalmış çinko düzeyleriyle paralellik göstermektedir. Çalışmamızda pinealektomize hayvanlarda (Grup 3) azalan serum çinko düzeyleri melatonin desteği ile tedavi edildi. Melatoninin bu tedavi edici etkisi hem melatonin uyguladığımız Grup 2’de, hem de pinealektomi sonrası melatonin uyguladığımız grup 4’te görüldü.

Çalışmamızın çinko parametresine ilişkin bulguları da Mocchegiani ve ark.’nın çalışmasıyla uyumludur (22).

Çalışmamızda melatonin uygulamaları Grup 2 ve 4’te serum kalsiyum düzeylerinde artışa neden olmuştur. Cemek ve ark. (14), melatonin uygulamasının sıçanların çeşitli dokularında kalsiyum düzeylerini artırdığını bildirmiştir. Benzer şekilde Pawlak ve ark. (23), hem kontrol hem de diyabetik hayvanlarda melatonin uygulamasının ve testis hücrelerinin uyarılmasının kalsiyum düzeylerinde artışa yol açtığını göstermişlerdir. Melatonin uygulamasıyla elde ettiğimiz artan serum kalsiyumu, yukarıda raporları sunulan araştırmacıların bulgularıyla da uyumludur.

Melatoninin serumdaki element metabolizması ile kombine ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak metal elementleri bağlayan bir protein olan metallothioneinlerin melatonininden etkilendiği bilinmektedir (24). Pinealektomide azalan metallothionein düzeyleri melatonin desteği ile tersine çevrilmektedir (24). Melatoninin özellikle toksik etkiye neden olan metal elementleri bağlayan bir protein olan metallothionein gen ifadesini artırarak doku hasarını ve doku toksisitesini önleyebildiği birçok çalışmada rapor edilmiştir (24–26). Bu çalışmada metallothionein gen ekspresyonu belirlenmemiştir. Ancak melatoninin serum element düzeylerindeki değişikliklere etkisinde metalotiyoneinlerin önemli bir aracı olabileceği söylenebilir.

Sonuç olarak birlikte ele alındığında, çalışmamızın sonuçları sıçanlarda pinealektominin serum element metabolizmasını önemli ölçüde bozduğunu ve melatonin uygulamasının vücut element metabolizması üzerinde düzenleyici etkiye sahip olabileceğini göstermektedir. Bu çalışma eser elementlerin metabolizması ile pinealektomi ve melatonin uygulamasını bir bütün olarak değerlendiren ilk çalışmadır.

Etik Komite Onayı: Çalışma protokolü Yeditepe Üniversitesi Deneyel Tıp Araştırma Enstitüsü Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onaylandı (2009–21/12).

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- HG, BY, RM, AKB; Tasarım- AKB, RM; Denetleme- AKB; Kaynaklar- HG, BY, RM, AKB; Malzemeler- AKB; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- AÜ, ZK; Analiz ve/veya Yorum- AKB, RM; Literatür Taraması- AÜ, ZK; Yazıyı Yazan- AKB; Eleştirel İnceleme- HG, BY, RM, AKB.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Helm B, Greives T, Zeman M. Endocrine-circadian interactions in birds: implications when nights are no longer dark. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2024;379(1898):20220514. [Crossref]
- Ning C, Xiao W, Liang Z, Wu Y, Fan H, Wang S, et al. Melatonin alleviates T-2 toxin-induced oxidative damage, inflammatory response, and apoptosis in piglet spleen and thymus. *Int Immunopharmacol.* 2024;129:111653. [Crossref]
- Gallo CC, Nishino FA, do Amaral FG, Cipolla-Neto J. Pinealectomy in rats. *Methods Mol Biol.* 2022;2550:45–51. [Crossref]
- Boguszewska A, Pasternak K. Melatonin and bio-elements. *Pol Merkur Lekarski.* 2004;17(101):528–529.
- Zawilska JB. The role of calcium in the regulation of melatonin biosynthesis in the retina. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 1992;52(4):265–274.
- Adeyemi WJ, Abdussalam TA, Abdulrahim A, Olayiki LA. Elevated, sustained, and yet reversible biotoxicity effects of lead on cessation of exposure: melatonin is a potent therapeutic option. *Toxicol Ind Health.* 2020;36(7):477–486. [Crossref]
- Ding J-J, Jiao C, Qi Y-L, Guo H-X, Yuan Q-Q, Huang Y-N, et al. New insights into the reverse of chromium-induced reprotoxicity of pregnant mice by melatonin. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2022;238:113608. [Crossref]
- Lamtai M, Azirar S, Zghari O, Ouakki S, El Hessni A, Mesfioui A, et al. Melatonin ameliorates cadmium-induced affective and cognitive impairments and hippocampal oxidative stress in rat. *Biol Trace Elem Res.* 2021;199(4):1445–1455. [Crossref]
- Popovi B, Velimirovi M, Stojkovi T, Brajovi G, De Luka SR, Milovanovi I, et al. The influence of ageing on the extrapineal melatonin synthetic pathway. *Exp Gerontol.* 2018;110:151–157. [Crossref]
- Öztürk G, Akbulut KG, Afrasyap L. Age-related changes in tissue and plasma zinc levels: modulation by exogenously administered melatonin. *Exp Aging Res.* 2008;34(4):453–462. [Crossref]
- Baltaci AK, Mogulkoc R. Pinealectomy and melatonin administration in rats: their effects on plasma leptin levels and relationship with zinc. *Acta Biol Hung.* 2007;58(4):335–343. [Crossref]
- Ghosh P, Dey T, Majumder R, Datta M, Chattopadhyay A, Bandyopadhyay D. Insights into the antioxidative mechanisms of melatonin in ameliorating chromium-induced oxidative stress-mediated hepatic and renal tissue injuries in male Wistar rats. *Food Chem Toxicol.* 2023;173:113630. [Crossref]
- Tresguerres JA, Kireev R, Tresguerres AF, Borrás C, Vara E, Ariznavarreta CJ. Molecular mechanisms involved in the hormonal prevention of aging in the rat. *Steroid Biochem Mol Biol.* 2008;108(3–5):318–326. [Crossref]
- Gubin D, Weinert D. Melatonin, circadian rhythms and glaucoma: current perspective. *Neural Regen Res.* 2022;17(8):1759–1760. [Crossref]
- Kuszack J, Rodin MA. New technique of pinealectomy for adult rats. *Pro Experimentis.* 1977;32:283–284. [Crossref]
- 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):225–230. [Crossref]
- Zaidi S, Patel A, Mehta N, Patel K, Saiyed H. Early biochemical alterations in manganese toxicity: ameliorating effects of magnesium nitrate and vitamins. *Ind Health.* 2005;43(4):663–668. [Crossref]
- Cemek M, Emin Büyükkuroğlu M, Yürümez Y, Yavuz Y, Aslan A, Büyükben A, et al. 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):206–212. [Crossref]
- 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. [Crossref]
- 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. [Crossref]
- Fabris N, Mocchegiani E, Muzzioli M, Provinciali M. The role of zinc in neuroendocrine-immune interactions during aging. *Ann N Y Acad Sci.* 1991;621:314–326. [Crossref]
- Mocchegiani E, Bulian D, Santarelli L, Tibaldi A, Muzzioli M, Lesnikov V, et al. The zinc pool is involved in the immune-reconstituting effect of melatonin in pinealectomized mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996;277(3):1200–1208. [Crossref]
- 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;275(1–2):207–213. [Crossref]
- Unal O, Baltaci AK, Mogulkoc R, Avunduk MC. Effect of pinealectomy and melatonin supplementation on metallothionein, ZnT2, ZIP2, ZIP4 and zinc levels in rat small intestine. *Biotech Histochem.* 2021;96(8):623–635. [Crossref]
- Jiménez-Ortega V, Cano Barquilla P, Fernández-Mateos P, Cardinali DP, Esquifino AI. Cadmium as an endocrine disruptor: correlation with anterior pituitary redox and circadian clock mechanisms and prevention by melatonin. *Free Radic Biol Med.* 2012;53(12):2287–2297. [Crossref]
- Karabulut-Bulan O, Bayrak BB, Arda-Pirincci P, Sarikaya-Unal G, Us H, Yanardag R. Role of exogenous melatonin on cell proliferation and oxidant/antioxidant system in aluminum-induced renal toxicity. *Biol Trace Elem Res.* 2015;168(1):141–149. [Crossref]