

# Bronşial astımlı hastalarda lateralite ile antioksidanlar arasındaki ilişkilerin araştırılması

Nurhan Gümral<sup>\*</sup>, Sadettin Çalışkan<sup>\*</sup>, Mehmet Akdoğan<sup>\*\*</sup>, M.Fehmi Özgüner<sup>\*</sup>, Ahmet Akkaya<sup>\*\*\*</sup>, Serpil Şen Özbaş<sup>\*\*\*\*</sup>, Ahmet Koyu<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD, Isparta.

<sup>\*\*</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, Isparta.

<sup>\*\*\*</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD, Isparta

<sup>\*\*\*\*</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Isparta Sağlık Yüksekokulu Ebelik AD, Isparta

## Özet

Bu çalışma, bronşial astımlı hastalarda ve sağlıklı kişilerde lateralite ile antioksidanlar arasındaki ilişkilerin araştırılması amacıyla yapıldı. Bronşial astımlı 30 hasta ve 30 sağlıklı birey olmak üzere 60 olguda, araştırma için ilgili etik kuruldan izin alınarak eritrositer süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve serum melatonin düzeylerinin tayinleri yapıldı. Ayrıca her bir olguya el tercihi anketinin modifiye şekli Geschwind Skoru uygulandı. Bronşial astımlı hastalarda sağ el tercihi yüksek olup; eritrositer süperoksit dismutaz, serum melatonin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Eritrositer glutatyon peroksidaz düzeyleri bronşial astımlı hastalarda düşük olmakla beraber iki grup arasında anlamlı bir fark saptanamadı. Lateralite ile süperoksit dismutaz düzeyi arasında negatif bir korelasyon gözlemlendi. Çalışmamızda, bronşial astım hastalığı ile bireylerin sol el tercihi arasında bir ilişkinin olmadığı fakat antioksidan savunma sisteminin bu hastalarda zayıfladığı sonucuna varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Bronşial astım, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, melatonin, lateralite

## Abstract

### Investigation of the relationships between laterality and antioxidants in bronchial asthmatic patients

The aim of this study was to investigate of the relationships between laterality and antioxidants in the patients with bronchial asthma. For this study permission was taken from ethic committee. In 60 facts, which are 30 patients who has bronchial asthma and 30 healthy individuals, the levels of superoxide dismutase, glutathione peroxidase in erythrocyte and serum melatonin have been determined. Moreover, modifiye form of Geschwind Score, of handedness questionnaire has been applied for each fact. Right handedness is dominant in bronchial asthmatic patients, the levels of superoxide dismutase in erythrocyte, serum melatonin has been found meaningfully low according to control group. However, the levels of glutathione peroxidase in erythrocyte is low in bronchial asthmatic patients, no meaningful difference between two groups has been determined. A negative corelation has been observed between lateralite and the level of superoxide dismutase. In our study, the result, that there was no relationship between bronchial asthma and left handedness but antioxidant defence system was weakened asthmatic patients.

**Key words:** Bronchial asthma, superoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, melatonin, lateralite

Bu çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 80 nolu proje ile desteklendi ve Fizyolojik Bilimler Derneği 26. Ulusal Kongresinde (Uluslararası Katılımlı) poster bildiri olarak sunuldu. 4-8 Eylül 2000; Eskişehir.É

## Giriş

Allerjik hastalıklar yalnız Türkiye’de değil, dünyada da önemli bir sağlık sorunu olarak görülmekte olup ve üzerinde en çok araştırma yapılan hastalık gruplarından birisidir (1).

Tip I. hipersensitivite reaksiyonu, allerjen olarak tanımlanan antijenlerle temastan hemen sonra oluşan allerjik bir reaksiyonla karakterizedir (2). Portier ve

Richet 1902 yılında hayvanlarda Tip I hipersensitivite reaksiyonunu araştırmışlar ve proflaksinin karşıtı olan anafaksi terimini kullanmışlardır (2,3). Allerji terimi orijinal olarak 1906 da Van Pirquet tarafından tanımlanmıştır. Bir ajanla iki veya daha fazla karşılaşan kişinin değişik reaksiyon göstermesi allerji olarak ifade edilmiştir. Bununla birlikte son yıllarda allerji ile Tip I hipersensitivite terimi aynı anlamda kullanılmaktadır (2). Atopi 1923’te orijinal olarak Coca ve Cooke tarafından tanımlanmış olup, bronşial astım (BA), ekzama, saman nezlesi, ürtiker ve besin allerjilerin içereni Tip I hipersensitivitenin klinik

**Yazışma Adresi:** Yrd.Doç.Dr. Nurhan GÜMRAL  
SDÜ Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Fizyoloji AD,  
Doğu Kampüsü, Çünür -32260- İSPARTA.  
Tlf: 2113613 Faks: 0 246 2371165  
E-mail: ngumral@hotmail.com

görünümü atopi olarak belirtilmiştir (4,5). Son yıllarda alerjik hastalıklar üzerinde yapılan çalışmalar el tercihi ve immün hastalıklar arasındaki ilişki ile antioksidan savunma sisteminin araştırılması yönünde yoğunluk kazanmaktadır.

Araştırma sonuçları beyin ile immün sistem arasındaki ilişkinin varlığını açıklamaktadır (6). Bir beyin yarım küresinin tercihi; herhangi bir taraf beynin özellikle beceri isteyen işlerde daha maharetli olması şeklinde açıklanabilir (7).

Geschwind ve arkadaşları sol hemisfer dominansı için "standart", bu formdan kaymalara ise "normal dominans" terimini kullanmışlar ve solaklığın anormal dominans için bir belirteç olduğu hipotezini kurmuşlar ve yine solaklığın belirli immün bozukluklar, öğrenme bozuklukları ve özel yeteneklerle ilişkili olduğunu da ileri sürmüşlerdir (8-13).

Allerjik hastalıklardan BA'nın fizyopatolojisinde serbest radikaller önemli rol oynarlar. Serbest radikaller akciğer epitelinde birçok hasara sebep olurlar. Bu maddeler bronkokonstrüksiyon ve ödemden sorumlu olup ilave olarak pulmoner düz kasların muskarinik reseptör aracılı kasılması ve  $\beta$ -adrenarjik gevşemesi arasında otonom dengesizliğe sebep olurlar(14).

Normal hücre metabolizması esnasında akciğerler başlıca süperoksit ( $O_2^-$ ) ve hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) gibi serbest radikallere bağlı olarak bazal oksidan madde yüküne maruz kalırlar (15,16). Oksidatif stresin etkisini ortadan kaldırmak için pulmoner dokularda enzimatik süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz (CAT) vb.) ve nonenzimatik (glutatyon, melatonin (MLT), vitamin E, v.b) antioksidan savunma sistemleri mevcuttur (17).

Antioksidanlar peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek veya reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler (18-21). Bu çalışmada Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde BA tanısı konulup tedaviye alınan hastalar ile sağlıklı bireylerde lateralite ve antioksidan savunma sistemi ile ilişkisini araştırdık.

### Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, hastane etik komitesinin izni alınarak Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde BA tanısı ile takip edilen 30 hasta birey ve 30 sağlıklı bireyde olmak üzere toplam 60 olgu üzerinde gerçekleştirildi.

yapıldı. Lökosit sayımından sonra numunenin hedeflenen ölçüde lökositlerden arındırıldığı tespit edildi ve bir iki saat içinde Randox-Ransel marka ticari kit kullanılarak Williams ve arkadaşlarının metodu ile eritrositer SOD tayini yapıldı (22,23). Randox-Ransel marka ticari kit kullanılarak da Paptia ve Valentine'nin metodu ile eritrositer GSH-Px düzeyleri tayin edildi (23). Eritrositer SOD ve GSH-Px tayinleri her bir olgudan kan alımını takiben tek tek yapıldı. Serum MLT düzeyi tayini için kalan 6cc açlık venöz kan 2000 devir/dk'da santrifüj edildi ve elde edilen serum derin dondurucuda  $-20^{\circ}C$ 'de saklandı. Toplam 60 olgudan kan alma işlemi tamamlandıktan sonra DDV-Diagnostika marka ticari kit kullanılarak I-125 RIA metodu ile serum MLT tayinleri yapıldı (24-27).

Ayrıca her bir olgudan kan alındığı gün olgulara El Tercihi Anketi'nin modifiye şekli Geschwind Skoru (GS) uygulandı (Tablo-1). Bu skor sisteminde  $GS > 70$  sağ elli olguları,  $GS < 0$  sol elli olguları ve  $GS = 0-70$  ise karışık elli olguları göstermekte olup; tam solak -100, tam sağlak +100 olarak kabul edilmektedir (6).

Tablo-1: El tercihinin belirlenmesinde kullanılan anket

	Daima sol elle	Genellikle sol el ile	Her iki el ile	Genellikle sağ el ile	Daima sağ el ile
Puanlama	-10 Puan	-5 Puan	0 Puan	+5 Puan	+10 Puan
Yazı yazma					
Resim yapma					
Top veya taş atma					
Makas tutma					
Diş fırçalama					
Bıçak tutma (ekmek keserken)					
Çatal tutma (bıçaksı)					
Çekiç tutma					
Kibrit çakma (kibriti tuttuğu el)					
Bir kutunun kapağını açma					

İstatiksel analizler, bilgisayarda SPSS'in 7,5 versiyonu kullanılarak yapıldı ve parametrik testlerden Student's -t Testi uygulandı.

### Bulgular

BA'lı olguların 21'i kadın 9'u erkek olup; yaşları 17 ile 65, boyları 150 cm ile 182 cm, vücut ağırlıkları 47 kg ile 90 kg arasında değişmekteydi. Sağlıklı bireylerin 22'si kadın, 8'i erkek olup; yaşları 19 ile 57, boyları 140 cm ile 175 cm, vücut ağırlıkları 47 kg ile 92 kg arasında değişmekteydi. BA'lı grupta SOD ( p = 0.002) ve MLT ( p= 0.001) değerleri sağlıklı gruba göre düşük bulunmuş olup, iki grubun karşılaştırılması sonucu anlamlı bir fark görülmüştür. GSH - Px (p=0.064) değerlerinde iki grup arasında anlamlı bir fark olmamasına rağmen sağlıklı gruba göre BA'lı grupta GSH-Px ortalaması daha düşük bulunmuştur. BA'lı grupta GS +60 ile +100 arasında, sağlıklı grupta ise -40 ile +100 arasında değişmekte olup, iki grubun karşılaştırılması sonucu BA'lı ve sağlıklı grup arasında GS ( p= 0.006) açısından anlamlı bir negatif fark bulunmuştur. BA'lı ve sağlıklı grupların SOD, GSH-Px, MLT ve GS değerlerinin ortalamaları, standart sapmaları ile iki grubun karşılaştırılması sonucu elde edilen Student's-t Testi değerleri Tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo-2: BA'lı ve sağlıklı gruplara ait SOD, GSH-Px, MLT ve GS değerlerinin ortalama (x) ± standart sapma (SD) ve student's-t (t) testi sonuçları

GRUPLAR	HASTA			SAĞLIKLI	
	n=30			n=30	
PARAMETRELER	X	SD	t	X	SD
SOD	1556.23	334.01	t=3.279 p=0.002	1957.20	561.09
GSH-Px	21.96	6.80	t=1.895 p=0.064	26.80	9.77
MLT	17.73	4.31ü	t=3.417 p=0.001	21.55	4.35
GS	95.50	9.59	t=2.972 p=0.006	68.66	48.51

### Tartışma ve Sonuç

Son yıllarda alerjik hastalıklar üzerinde yapılan çalışmalar solaklık ve immün hastalıklar arasındaki ilişki (28,29,30) ile oksidatif hasar ve antioksidan savunma sisteminin araştırılması yönünde yoğunluk kazanmaktadır (15,16,18).

Matsuyama ve arkadaşları (31) yapmış oldukları bir çalışmada BA'daki iltihaplanmada oksijen radikallerinin önemli rol oynadıklarını rapor etmişlerdir.

BA'lı hastaların lökositlerinde Joseph ve arkadaşları (32) solunumsal patlama olayının oldukça fazla görüldüğünü, bu sebeple O<sub>2</sub><sup>-</sup> radikallerinin üretiminin oldukça fazla miktarda oluştuğunu ve bu bireylerde MnSOD aktivitesinin kontrol grubuna göre belirgin bir şekilde az olduğunu rapor etmişlerdir. Dolayısıyla bu vakalarda SOD metabolizmasındaki değişiklik sonucu O<sub>2</sub><sup>-</sup> anyonlarının artışı söz konusu olmaktadır. Vachier ve arkadaşları (33) SOD aktivitesini BA'lı hastaların ve kontrol grubunun aderenmonositlerinde incelemişler ve BA'lı olgularda daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmamızda görülen BA'lı gruptaki SOD aktivitesindeki düşüklük bu araştırmaların bulgularına uygunluk göstermektedir. Powell ve arkadaşları (34) yaptıkları bir çalışmada BA'lı yetişkin ve çocuklarda GSH-Px, SOD, Vit C v.b. düzeylerini incelemişlerdir. Bu araştırmacılar BA'lı yetişkin ve çocuklarda eritrositer GSH-Px aktivitesini kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulmuşlar fakat SOD aktiviteleri ve C vitamini için anlamlı bir fark olmadığını rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda GSH-Px aktivitesinde düşüklük göze çarpmakla beraber anlamlı bir fark bulunamamıştır. Melatonin vücuttaki bilinen en güçlü antioksidanlardan biri olup, canlı türlerinde farklılıklar gösteren kendine özgü bir sirkadiyan ritme sahiptir (35,36). Yapılan çalışmalar sonunda melatoninin yüksek şekilde reaktif olan OH radikalini detoksifiye etmede çok etkili olduğu kanıtlanmıştır (37,38).

Lopez ve arkadaşlarının (39) yapmış olduğu bir araştırmada sirkadiyan ritmin BA ve romatoid artrit gibi bazı granümatöz hastalıkların seyrinde etkili olduğu iddia edilmektedir. Bu araştırmacılar, MLT salınımının düşük olduğu aydınlık fotoperiyotta solunum yollarındaki granümatöz lezyonların azaldığını vurgulamaktadırlar. Araştırmacılar bu bulgularla, BA gibi inflamatuvar hastalıkların ritmik semptomlarının nasıl oluştuğuna dair yeni yaklaşımların çıkabileceğini gündeme getirmektedirler.

Özgüner ve arkadaşlarının (15) yapmış olduğu bir çalışmada radyasyonun akciğerlerde oluşturduğu oksidatif hasara karşı melatoninin olumlu etkileri rapor edilmiştir.

Melatonin yaşlanmayla da sürekli azalmaktadır (40,41). Kronik bir hastalık olan BA'nın tedavisinde ve prognozunda yaşlanmayla azalan melatonin

düzeylerinin olumsuz etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda da BA'lı grupta melatonin düzeyleri sağlıklı bireylere göre düşük bulunmuş olup, literatür bilgilerini desteklemektedir.

El tercihi ve immün hastalıklar arasında mümkün olabilecek ilişkiler hakkında literatürde tartışmalı görüşler vardır.

Geschwind hipotezine göre fetal hayatta testosteron fazlalığı sol hemisferin gelişmesini engelleyerek solaklığa ve timusun gelişmesini engelleyerek de immün aşırı duyarlılığa ve otoimmün hastalıkların oluşmasına sebep olmaktadır. Nitekim solaklarda hücrel immünitinin fazla olduğu gösterilmiştir (6,28,29,30).

Geshwind ve Behan (11) solaklarda ve onların birinci dereceden akrabalarında otoimmün hastalıkların daha fazla görüldüğünü buldular.

Dane ve Kaynar (30) solaklarda sağlaklara oranla KOAH, pnömoni ve astım hastalığının daha fazla olduğunu buldular.

Smith (12) dört haftalık sürede allerji kliniğine gelen klinik hikaye ve deri testleriyle allerjik olduğu tespit edilen hastalarda solaklık oranını %15.02 bulmuş olup, bu oranın kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu rapor edilmiştir.

Stanton ve arkadaşlarının (42) Yeni Zelanda'da yaptıkları bir vaka kontrol araştırmasında ürtiker, egzema, allerjik astım, allerjik rinit bulunan 7-13 yaşları arasındaki çocukların el tercihi belirlenmiş, sol el tercihi oranlarında allerjik hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Bishop (43) Britanya'lı bir çocuk popülasyonunda yapmış olduğu çalışmada, sol el tercihi ile ilişkilendirilmiş alerji vakası (saman nezlesi, egzema, astma, psoriasis) bulunmamıştır.

Çalışmamızda BA'lı bireylerin antioksidan düzeylerinde azalma gözlenmesi ile birlikte GS ile MLT ile GSH-Px düzeyleri arasında korelasyon bulunamamış fakat SOD düzeyi ile negatif bir korelasyon bulunmuştur

Sonuç olarak; halen tartışmalı olan lateralite konusunu ele alarak yaptığımız bu çalışmada BA ile sol el tercihi arasında bir ilişki bulunamamış olup BA'lı hasta grubunda sağ el tercihi yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni araştırma gruplarının sayı olarak az olması olabilir. Daha geniş gruplarda ve ailesel solaklığın da araştırılacağı çalışmaların yapılması daha anlamlı olacaktır. Fakat çalışmamızda BA'lı grupta SOD, GSH-Px ve MLT düzeylerinin sağlıklı

gruba göre düşük görülmesi ve ayrıca iki grubun karşılaştırılması sonucu SOD ve MLT değerlerinde anlamlı bir fark bulunmuş olması BA'lı hastalarda antioksidan kapasitenin oldukça zayıfladığını ve bu hastaların tedavi protokollerinde ileride beklide antioksidan savunmayı güçlendirebilecek yeni yaklaşımların ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir

#### Kaynaklar

1. Kalyoncu F: Türkiye'de allerji hastalıkları epidemiyolojisi. Allerjik Hastalıklar ve Bronşial Astma. Ed. Aydılek R. 1998; 1:51-55.
2. Roitt I, Brostoff J, Male D. Immunology.1996;4:211-213.
3. Kılıçturgay K. İmmunolojiye Giriş.1991;101-103.
4. Coca AF, Cooke RA. On the classification of the phenomenon of hypersensitiveness. J. Immunol.1993;8:163.
5. Akkaya A. Tip I hipersensitivite reaksiyonu. Aktüel Tıp Dergisi.1998;3(7):339-341.
6. Betancur C, Velez A, Cabaniev G, Lemoal M, Nevcu PJ. Association between left-handedness and allergy: reappraisal. Neuropsychologia.1990;28:223-227.
7. Mayes PA. Structure and function of the water-soluble vitamins. In:Murray Dk, Mayes PA, Rodwell VW. Harper's Biochemistry 23.ed. Lange Medical Puplication. London1993;573-587.
8. Geschwind N, Galaburda AM. Cerebral lateralization I. Arch Neurol.1985;42:428-459.
9. Geschwind N, Galaburda AM. Cerebral lateralization II. Arch Neurol.1985;42:521-551.
10. Geschwind N, Galaburda AM. Cerebral lateralization III. Arch Neurol.1985;42:634-654.
11. Geschwind N, Behan P. Left-handedness:Association with immun disease, migraine and developmental learning disorder. Proc Nall Acad Ccl.Usa.1982;79:5097-5100.
12. Smith J. Left-handedness: Its association with allergic disease. Neuropsychologia. 1987;25:665-674.
13. Smith BD, Meyers MB, Kline R, Forbetter or for worse: Left-handedness, pathology and talent.J. Clin Exp Neuropsychology. 1989;6:944-958.
14. Doelman CJA, Bast A. Oxygen radicals in lung pathology. Free Radical Biol Med.1990;9:381-400.
15. Özgüner F, Şahin Ü, Köylü H, Koyu A, Akçalı A, Çalışkan S. Radyasyonun akciğerlerde oluşturduğu oksidatif hasar üzerine melatoninin etkisi. Türkiye Tıp Dergisi. 2000;70 (2): 85-89.
16. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza Yayınları, Konya. 1995;120-121.
17. Junod AF. Oxygen free radicals and lungs. Intensive Care Med.1989;15:21-23.
18. Freeman BA, Crapo JD. Free radicals and tissue injury. Lab.Invest.1982;47(5):412-420.
19. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free



- radical biochemistry. British Medical Bulletin.1993;49(3):481-493.
20. Isbir T. Antioksidan sistemler. Endotel,İzmir Tabip Odası Tıpta Temel Bilimler Kolu.1994;92-98.
  21. Packer L, Landvick S. Vitamin E in biological systems. Antioxidants in Therapy and Preventive Medicine.1990;262:93-103.
  22. Siems WG, Van Kuijk EJ, MaQs R. Uric acid and glutathion levels during short term whole body cold exposure. Free Rad.Biol.Med.1994;16(3):229-305.
  23. Flohe L, Otting F. Superoxide dismutase assays. Methods Enzymol.1984;105:93-104.
  24. Arendt J, Paunier L, Sizonenko PC. Melatonin radioimmunoassay. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1975; 40:347-350.
  25. Kennaway DJ, Frith RG, Phillipou G, Matthews CD, Seamark RF. A specific radioimmunoassay for melatonin in biological tissue and fluids and its validation by gas chromatograph-mass spectrometri. Endocrinology.1977;101:119-127.
  26. Klein DC, Auerbach DA, Namboodiri MA, Wheeler GH. Indole metabolism in the mammalian pincal gland. Anatomy and Biochemistry. CRC Press Inc. 1981;1:199-200.
  27. Manz B, Seidel A, Volirath L, Pollow K. Development of a simple and rapid radioimmunoassay for melatonin in plasma with highly variable lipid content . Acta Endocrinol. 1989;120(1):133-134.
  28. Pennington BF, Smith SD, Kimberling WJ, Green PA, Haith MM. Left handedness and immune disorders in familial dyslexics. Arch Neurol. 1987;44:634-639.
  29. <http://www.haberx.com>.2004. Küçükusta AR. Solaklık ve solaklarda sık görülen hastalıklar. Nisan 2006'da ulaşıldı.
  30. .Dane Ş. El tercihi ve immün sistemin lateralizasyonu. Nisan 2006'da ulaşıldı.
  31. Matsuyama T, Ihaku D, Tanimukai T, Uyama O, Kitada O. Superoxide dismutase suppressed asthmatic response with inhibition of manganase suproxide induction in rat. Japanese Journal Thoracic Diseases. 1993;31:139-145.
  32. Joseph BZ, Routes JM, Borish L. Activities of süperoxide dismutases and NADPH oxidase in neutrophils obtained from asthmatic and normal donnors. Inflammation. 1993;17(3):361-370.
  33. Vachier I, Damon M, Le Doucen C, de Paulet AC, Chanez P, Michel FB, Godard P. Increased oxygen species generation in blood monocytes of a astmatic patients. American Review of Respiratory Disease. 1992;146(5 pt 1):1161-1166.
  34. Powell CV, Nash AA, Powers HJ, Primhok RA. Antioxidant status in asthma. Pediatric Pulmonology. 1994;18(1):34-38.
  35. Reiter RJ. Pineal melatonin : Cell biology of its synthesis and of its interactions. Endocrine Rev. 1991;12:152-170.
  36. Özgüner F, Özçankaya R, Delibaş N, Koyu A, Çalışkan S. Melatonin ve klinik önemi. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 1995;2 (4): 1-6.
  37. Reiter RJ, Menendez-Pelaez A, Poeggeler B, Tan DX, Pablos MI, Acuna-Castroviejo D. The role of melatonin in the pathophysiology of oxygen radical damage. Pathophysiology of Oxygen Radical Damage. 1994;8:403-12.
  38. Reiter RJ, Poeggeler B, Tan DX, Chen L, Manchester LC, Guerrero JM. Antioxidant capacity of melatonin: a novel actionnot requiring a receptor. Neuroendocrinol. 1993;15: 103-16.
  39. Lopes C, de Lyro JL, Morkus Rp, Mariona M. Circadian rhythm in experimental granulomatous inflammation is modulated by melatonin . J. Pineal Res. 1997;23:72-78.
  40. Mollaoğlu H, Özgüner F. Yaşlanma sürecinde melatoninin rolü. SDÜ Tıp Dergisi. 2005; 12(3): 52-56.
  41. Palaoğlu OS, Beşkonaklı E. Pineal bez ve yaşlanma. Turkish Journal of Geriatrics. 1998;1(1):13-18.
  42. Stanton WR, Feehan M, Silva PA, Sears MR. Handedness and allergic disorders in a New Zeland cohart. Cortex. 1991;27(1):131-135.
  43. Bishop DVM. Is there a link between handednessand hypersensitivity? Cortex. 1986; 22:289-296.