

Melatonin hormonunun fizyolojik etkileri

Physiological effects of melatonin hormone

Özüm Büke Atasoy, Oytun Erbaş

¹*İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye*

²*İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

ÖZ

Melatonin uzun zamandan beri bilinen pineal bez hormonudur. Temel olarak immün modülatuar, gün içi ve mevsimsel ritmi ayarlayıcı, uyku düzenleyici etkileri vardır. Tüm vücutta yaygın melatonin reseptörleri bulunmaktadır. Uyku bozukluğuna karşı ve antidepresan olarak da kullanılan melatonin ve agonistleri birçok hastalığın tedavisinde hala denmektedir.

Anahtar sözcükler: İmmünmodülasyon; melatonin; pineal bez; uyku.

ABSTRACT

Melatonin is the pineal gland hormone known for a long period of time. Basically, it has immunomodulatory, intra-day and seasonal rhythm adjusting, and sleep regulating effects. Melatonin receptors are distributed throughout the entire body. Melatonin and its agonists, which are used against sleep disorder and also as antidepressant, are still tested in the treatment of many diseases.

Keywords: Immunodulation; melatonin; pineal gland; sleep.

Pineal bez (epifiz bezi) M.Ö 300. yılda İskenderiyeli Herophilus (325-280 M.Ö.) tarafından tanımlanmıştır.^[1] Bergamalı Galen, pineal bez için, çam kozalağına benzemesi nedeni ile konareion (Latince conarium) adını kullanmıştır. Bu sözcük pineal bezi innerve eden Nervi conarii adı ile günümüzde de kullanılmaktadır. Pineal sözcüğü ise yine latince çam kozalağı anlamına gelen pinealis sözcüğünden gelmektedir.

Vesalius (1514-1564) pineal bezin topografyasını ve yapısını tanımlamış, yine orta çağın ünlü filozof, hekim ve matematikçisi Rene Descartes (1596-1650) "ruhun yerleştiği yer" olarak tanımlayarak bellek işlevlerindeki önemini vurgulamıştır.^[2] 1850'de Kolliker, memelilerin pineal bezinde sinir liflerinin varlığını gözlemlemiştir.^[2] Cajal, fare pineal bezinde demet yapan sinir liflerini bulmuş ve sempatik orijinli olduğunu iddia etmiştir.^[2]

En önemli gelişme Lerner ve ark.nın pineal ekstrelerde bulunan, amfibiye verildiğinde cilt renginin açılmasına neden olan potansiyel pineal hormonu izole etmeleridir. Ancak bu hormonun memelilerde pigment üzerine etkisinin olmadığı anlaşılmıştır. Lerner bu maddeyi Yunanca'da siyah anlamına gelen "melas" ve iş anlamına gelen "tosos" kelimelerini birleştirerek "melatonin" olarak adlandırmıştır.^[3,4]

PİNEAL BEZ YAPISI

Pineal bez, omurgalıların beyinde yer alan kırmızı-gri renkte, uyku-uyanma modülasyon kalıpları, mevsimsel fonksiyonları etkileyen serotonin türevi olan melatonin hormonu üreten bir bezdir.

Pineal bez küçük, tek bir beyin uzantısıdır. Pineal bez, posterior komissür ve dorsal habenular

komissür arasında, üçüncü ventrikülün posterior duvarına yapışıkır. Boyutu ve pozisyonu türler içinde farklılık gösterir. Pineal bezinin vücut ağırlığına oranı, diğer türler ile karşılaştırıldığında insanda küçük bir orana sahiptir.^[3] Erişkin insanda ortalama ağırlığı 100-180 mg olup, 5-9 mm uzunluğunda, 3-6 mm genişliğinde, 3-5 mm derinliğinde koniyi andıran pia mater ile sarılı bir bezdir.

Pineal bez embriyolojik olarak üçüncü ventrikülün arka üst kısmından (prosencephalon) gelişir ve bu bölgeye pineal sapı ile bağlı kalır. Bu bölgede üçüncü ventrikül pineal sap içine bir miktar girerek "recessus pinealis"i (epifiz çukuru) oluşturur.

Arteriyel beslenme, posterior serebral arterin medial posterior choroïdal dalları yoluyla olur. Bezin küçük çapına rağmen kanlanması oldukça güçlüdür (4 mL/dk/g) ve vücutta böbrekten sonra en çok kanlanan ikinci organdır. Venöz dolaşım ise internal serebral venler yoluyla sağlanır. Kapiller yapısı ayrışık endotelial yapılanma gösterir ve kan-beyin bariyeri yoktur. Çoğunlukla süperior servikal gangliyondan sempatik innervasyonu vardır.^[2] Sfenopalatin ve otik ganglionlardan da parasempatik lifler ulaşır.^[5]

Ana hücre tipi melatonin salgılayan pinealositlerdir. Işık mikroskopunda belirgin çekirdekçik içeren, lobüle ve düzensiz kenarlı çekirdeğe sahip hücreler olarak görülür. Pinealositlerin komşuluğunda akso-dendritik sinaptik iletişimde rol oynadıkları düşünülen çok sayıda sinaptik cisim vardır. Pinealositlerden salgılanan melatonin, hücre içinde sentez edildiği hızda sistemik kan dolaşımına ya da serebrospinal dolaşıma bırakılmakta olup salgı granülleri içinde bir depolanma söz konusu değildir. Ayrıca pinealositlerin arasında yer alan interstisyel hücreler, perivasküler makrofajlar, pineal nöronlar ve parakrin fonksiyon gösteren peptiderjik nöron benzeri hücreler de bulunur.^[5,6]

MELATONİNİN SENTEZİ

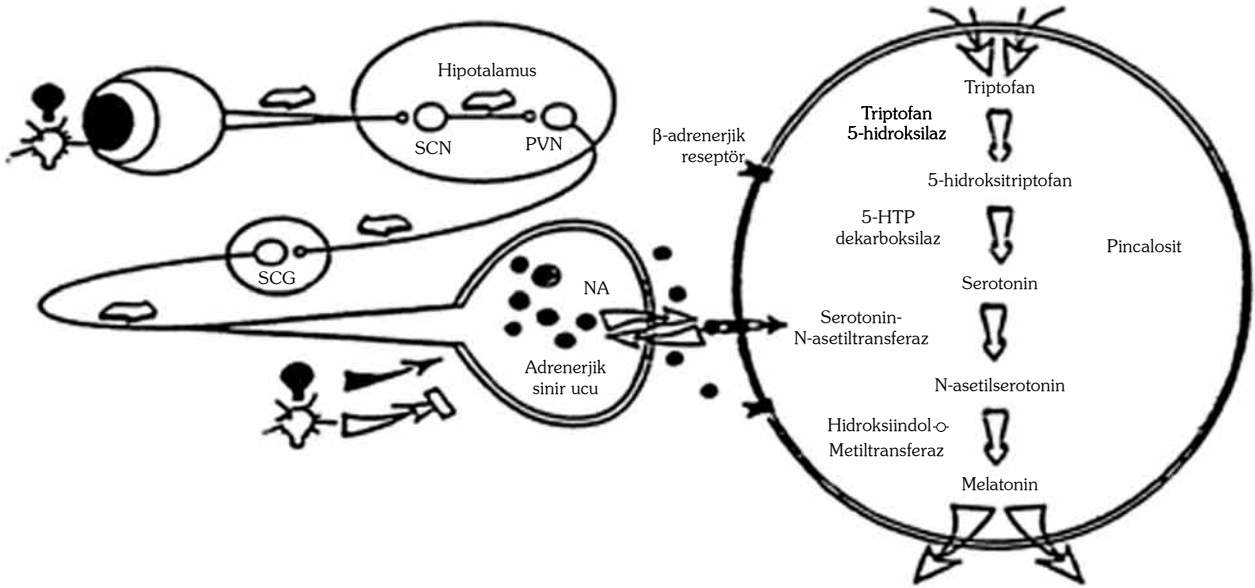
Karanlık bilgisi, retinadaki fotoreseptörlerce alınır ve monosinaptik retinohipotalamik yol ile hipotalamustaki suprakiazmatik çekirdeğe (SCN) iletilir. Bu yapı otonom, merkezi ve sirkadyen olarak çalışmaktadır. Buraya gelen impulslar daha sonra paraventriküler çekirdeğe (PVN) geçer ve oradan da medial ön beyin sapında ve retiküler formasyonda birleşerek omuriliğin intermediola-

teral çekirdeğine giderler. Buradan sempatik sinir sisteminin preganglionik adrenerjik sinirleri ile alınan uyarılar süperior servikal ganglyona (SCG) götürülür. Süperior servikal gangliyondan kaynaklanan son sempatik bilgi ise pineal beze ulaşır. Sempatik sinirler, pineal bezinin parankim hücreleri üzerindeki terminallerde günlük karanlık-aydınlık değişimlerine göre ritmik şekilde norepinefrin salgırlar. Bu madde pinealosit membranındaki B-adrenerjik reseptörlerce tanınır, buna bağlı olarak siklik nükleotid sistem uyarılır (Şekil 1).^[7,8]

Melatonin sentezinde öncü madde olan triptofan, esansiyel bir aminoasit olup besinlerle dışarıdan alınması gerekmektedir. Triptofan pineal bez tarafından plazmadan alındıktan sonra pinealositlerde triptofan hidroksilaz ile hidroksillenerek, serotonin melatonin sentezindeki ilk ara metabolit olan ve kan-beyin bariyerini kolayca geçebilen 5-hidroksitriptofanı oluşturur. Burada görev alan triptofan hidroksilaz enzimi serotonin üretim yolağının hız kısıtlayıcı basamağını oluşturur. Triptofan hidroksilaz enzimi, BH4 (Tetrahidrobiopterin) ve O₂ (Süperoksit)'yi kofaktör, B6 vitaminini de koenzim olarak kullanır. 5-hidroksitriptofan, 5-hidroksitriptofan dekarboksilaz enzimi aracılığıyla karboksil grubunu kaybederek 5-hidroksitriptamine (Serotonin) dönüşür. Serotonin kan-beyin bariyerini geçemez. Serotonin daha sonra NAT (N-asetil transferaz) enzimi aracılığı ile asetillenerek N-asetilserotonine dönüşür. N-asetilserotonin ise HIOMT (Hidroksiindol-o-Metiltransferaz) ile N-asetil 5-metoksi triptamine yani melatonine dönüşür.^[7,9]

Hayvan deneylerinde melatonin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan NAT aktivitesinin karanlıkta zirve yaptığı gösterilmiştir. Karanlıkta pineal bezi innerve eden sempatik sinir lifleri ve norepinefrinle artan cAMP'nin NAT enzim aktivitesini artırarak serotoninin melatonine dönüştürdüğü bilinmektedir. Gece saatlerinde serotonin düzeyinin düşmesi bu nedendendir. Işığa maruz kalındığında ise bu sempatik aktivite baskılanarak NAT enzimi aktivitesi ve melatonin kan seviyesi hızla azalmaktadır.^[10,11]

Melatonin sentezini artıran başlıca ajanlar NA reuptake inhibitörleri, serotonin reuptake inhibitörleri ve nöroleptiklerdir. Azaltanlar ise; β-adrenerjik antagonistler, monoamin tüketen ajanlar, triptofan eksikliği, benzodiyazepinler ve non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ)'dir.^[12]



Şekil 1. Pineal bezde ışık etkisiyle triptofandan melatonin sentezi^[9] SCN: Suprakiazmatik çekirdek; PVN: Paraventriküler çekirdek; SCG: Superior servikal ganglion; NA: Noradrenalin; HTP: Hidroksitriptofan.

MELATONİNİN SENTEZ YERLERİ

Melatonin, memelilerin pineal bezinden ayrıca safra ve gastrointestinal sistemden sentezlenip salgılanan bir hormondur. Retinada sentezlenen melatonin retinal pigment epitel fonksiyonunun ve fotoreseptörlerdeki gece-gündüz varyasyonuna karşı retinanın vereceği yanıtın düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Deride; pigment granüllerin değişiminden ve derin dokuların güneşin zararlı radyasyonuna karşı korunmasından sorumlu olan melatonin, gastrointestinal kanalda enterokromaffin hücrelerde sentezlenmekte ve post-prandial olarak dolaşıma salıverilmektedir. Safrada sentezlenen melatonin ise okside kolesterol türevlerine ve safra asidine karşı safra yollarının mukozasını ve epitelini oksidatif hasara karşı korumaktadır. Ancak bu sentezlenen miktarın kan dolaşımındaki melatonin düzeyine katkısı çok küçüktür. Pineal bez kan dolaşımındaki melatonin miktarının yaklaşık %80'ini sentezler.^[7,10,12]

MELATONİN RESEPTÖRLERİ

Melatonin reseptörlerinin üç grubu tanımlanmıştır. Bu reseptörler MT1 (yüksek afinite [pikomolar] [Kd~75pM]), MT2 (düşük afinite

[nanomolar] [Kd; 160 pM]) ve yakın zamanda bulunan (guanin redüktaz ailesine ait olan) MT3 (Kd; 20-60 pM) reseptörleridir.^[13]

MT1 reseptörlerinin aktivasyonu hedef hücrelerde adenilat siklaz aktivitesinin baskılanmasına neden olur. Bu reseptörler olasılıkla retina işlevinden, renal fonksiyondan, sirkadyen ritimden, üreme işlevinden ve serebral arter kontraktilesinden sorumludur.^[14] Bu reseptörler memeli retinasında Ca²⁺-bağımlı dopamin salıverilmesi ve retinal fotopigment disklerinin fagositozu gibi ışığa bağımlı olaylarda rol oynar. MT2 ve MT3 reseptörleri ise düşük afiniteli, fosfoinositol hidrolizi ile etki gösterir ancak dağılımları henüz tam olarak belirlenmemiştir. İnsan beyninin çeşitli bölgelerinde, bağırsakta, yumurtalık ve kan damarlarında melatonin reseptörleri bulunur.^[15,16]

Bilinen agonistleri ise; uzun salınımlı melatonin analogu olan sirkadin, çeşitli uyku bozukluklarında kullanılan ramelton, tasimelteon, PD-6735, uyku bozukluğu ve depresyonda kullanılan agomelatin; antagonistleri ise afobazole ve luzindole'dur.^[13]

MELATONİNİN FARMAKOKİNETİĞİ

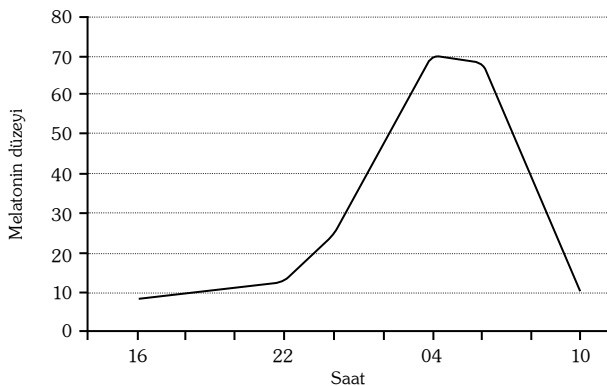
Kandaki melatonin, %60-70 oranında albümine bağlı olarak bulunur. Melatoninin yarı

ömrü 3-45 dakikadır. Suda kısmen ve lipidlerde yüksek oranda çözünen melatonin dolaşıma salıverildiğinde dokulara ve hücrelere kolaylıkla girebilmektedir.

Melatonin esas olarak karaciğerde önce hızla 6-hidroksidopamine, sonra bir dizi reaksiyon ile N-asetil-5-metoksi-6-hidroksitriptamine ve daha sonra da sülfat veya glukronid ile konjuge olarak 6-sülfatoksimeletonine (veya 6-hidroksimeletonin sülfat) dönüşür ve idrar ile atılır. İdrarda 6-sülfatoksimeletonin atılımı serum melatonin konsantrasyonu ile yakın ilişki gösterir. Yaklaşık %50-80 oranında sülfat derivelerine, %5-30 oranında glukronid derivelerine dönüştürülür. İdrarda %1 oranında değişmemiş şeklinde bulunur.

Melatoninin gün içi değişimine baktığımızda kanda ve hücre içinde melatoninin gece konsantrasyonları gündüze nazaran 3-10 kat daha fazladır. Melatoninin salgılanması genellikle akşam saat 21.00-22.00 saatlerinde başlar, 02.00-04.00 saatleri arasında maksimum seviyesine ulaşır. Sabah 07.00-09.00 arasında ise azalmaya başlar. Salgılanma hızı 29 mg/gün'dür (Şekil 2).^[3,17,18]

Yaşa göre ise hayatın ilk üç ayında melatoninin düşüktür. Üç-altı ay arasında yükselmeye ve gece gündüz farklılığı oluşmaya başlar. Bir-beş yaşta nokturnal değer 250 pg/mL, 5-15 yaşta 65 pg/mL, 50-70 yaşta 20 pg/mL'dir. Gündüz değerleri 20 pg/mL civarındadır. Yetişkinlerde plazmada ortalama düzeyleri 50-70 pg/mL'dir (Şekil 3).^[17]



Şekil 2. Serum melatonin düzeyinin gün-içi değişimi.

MELATONİNİN NON-ENDOKRİNOLOJİK ETKİLERİ

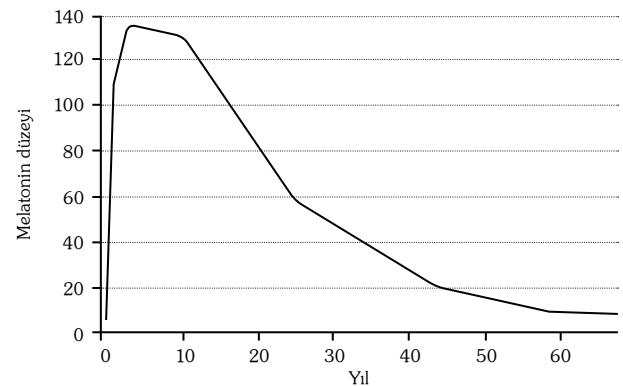
Melatonin ve İmmün Sistem

Melatoninin inhibisyonu immün sistemi baskılayıcı özelliğe sahiptir. Hem humoral hem de hücrel yanıtı azaltır. Reseptör aracılığıyla yaptığı düşünülmektedir.

İlk olarak 20. YY sonlarında Maestroni ve ark.^[19] farelerde devamlı ışık ve β -adrenerjik reseptör blokerlerinin immün sistemi baskıladığını bulmuş ve sonrasında Wichmann ve ark.nın^[20] farelerde yumuşak doku travması ve hemorajik şokun immün baskılayıcı etkisinin melatonin ile geri çevirdiğini bulmasıyla bu konudaki çalışmalar yoğunlaşmıştır.

Pinealektomili farelerde, immün sistemin baskılandığı görülmüştür. Doğal öldürücü (natural killer; NK) aktivitesinde azalma saptanmıştır. Timus atrofik ve dalak boyutlarında azalma görülmüştür.^[21,22] Fakat oral yoldan melatonin verilmesi ile bu bulgular düzelmiştir.^[23]

Mevsimsel melatonin düzeyi farklılığına bakılan bir çalışmada kısa günlerde lenfosit, mitojen ve splenosit proliferasyonun artırarak dalak ve timus büyüklüklerinde artış olduğu görülmüştür. Bu durumun kış aylarında soğukla artan fiziksel stresle başa çıkmak için üreme, immünolojik ve diğer fizyolojik süreçleri koordine etmenin bütünleştirici bir sistemin bir parçası olduğu düşünülmüştür.^[24] Enlemin melatonin düzeyine etkisine bakılan bir çalışmada ise kısa günün T hücresi yanıtında artışa neden olduğu



Şekil 3. Serum melatonin düzeyinin yaşa göre değişimi.

bulunmuş, oral melatonin verildiğinde ise kısa günde immün sistem aktivitesi uzun güne kıyasla daha fazla bulunmuştur.^[25] Yaşlı farelere melatonin verildiğinde genç farelerdeki timus ve T lenfosit aktivitesi görülmüştür.^[26]

Bağıışıklığa etkisinin reseptörler ile olduğu düşünülmektedir. Dalaktaki reseptör uyarıldığında splenosit proliferasyonunu artırır.^[27] Lenfositler üzerinde bulunan reseptörleriyle melatonin, T helper aktivitesini artırır, salgılanan opioid madde artar ve antikor sentezinde artış olur.^[28] Aynı zamanda MHC-2 artışıyla makrofajın T hücreye antijen sunmasını kolaylaştırır.^[29] Sağlıklı hücrelerde apoptozu zorlaştırır. MT2 reseptörü üzerinden kemik iliğinde B lenfosit oluşumunda apoptozu engeller.^[30] Luzindol (MT2 reseptör antagonisti) verildiğinde farelerde daha az immünooglobulin G (IgG) saptanmış, sonrasında koyun kanı enjekte edildiğinde daha az antikor yanıt oluşmuştur.^[31] İnsanlara 10 gün oral 10 mg melatonin verildiğinde tükürükte IgA artışı görülmüş, başka bir çalışmada ise idrardaki melatonin miktarıyla tükürükteki IgA'nın ilişki gösterdiği tespit edilmiştir.

Monosit ve makrofajlardaki reseptörler üzerinden granülosit makrofaj koloni stimulan faktörü ve makrofaj üretimini artırmaktadır.^[32] T lenfositin interferon-gama (IFN- γ), interlökin (IL)-2, IL-6, IL-12 dolayısıyla IL-4 ve IL-10 artışı yaparak strese bağlı immün baskılanmayı ve ikincil immün yetmezliği önlediği bildirilmiştir.^[33]

Stres, viral hastalık, kortikosteroid ve ilaç kullanımı, travma, hemorajik şok ve yaşlanmaya bağlı immün sistem hasarlarının melatonin ile önlenebileceği bulunmuştur.^[2,17,20,34]

Ayrıca melatonin dozla bağlantılı olarak immüno-depresan etki de göstermektedir. Yüksek farmakolojik dozlarda (>100 mg/kg BW) melatonin antikor oluşumunu baskılamaktadır. Bu yüksek dozlarda melatoninin uzun süre reseptöre bağlı kalması down-regülasyona yol açarak immün süpresyona neden olmaktadır.^[35]

Melatonin ve Kanser

Bergmann ve Engel'in 1935-1952 yılları arasında yaptıkları çalışmalarda pineal bez ekstraterinin deney hayvanlarında büyümeyi geciktirdiğinin ortaya konması, bunun kanser büyümesini de geciktirebileceği fikrini doğurmuştur. Yazarlar, prostat kanserli hastalarda kanserin kontrol altı-

na alınmasının yanı sıra hastaların ağrılarının da azaldığını ve genel durumlarının iyileştiğini gözlemlemişlerdir.^[36]

Günümüzde ise melatonin ve kanser çalışmalarının büyük çoğunluğu meme kanseri modelleri üzerinde yapılmaktadır. Yapılan çalışmalar melatoninin gece uygulamalarının kanserde daha başarılı sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur. Kansere gelişiminde melatoninin gece salgısının bozulmasının önemli olduğunu düşündüren veriler elde edilmiştir. Özellikle gece ışık altında çalışan kadınlarda kanser insidansının arttığı ortaya konmuştur. Hatta ışık yoğunluğunun derecesiyle tümör büyüme hızı arasında doğru orantının varlığını gösteren çalışmalar bildirilmiştir.^[21,37,38]

Mevsimlerin kanser gelişmesi üzerindeki etkisi melatoninle orantılıdır. Gecelerin uzun sürdüğü kış aylarında melatonin üretimi fazladır ve bu dönemde tümör gelişmesi yavaşlar

Kansere tedavisinde melatonin, IL-2 ile birlikte kullanılmaktadır. Yan etkisi çok olan IL-2'nin melatonin ile kombinasyonunda, melatonin IL-2'nin istenilen etkisini artırır ve böylece etkin IL-2 dozunun azaltılması sağlanmış olur.^[39]

Melatonin, kanser hücresi büyüme faktörlerinden olan linoleik asitin kanser hücresine girişini sağlayan reseptörlerini azaltmaktadır. Melatoninin Ca²⁺ aktiveli kalmoduline yüksek afinite ile bağlandığı tespit edilmiştir. Böylece melatonin kalmodulini kalsiyumdan uzaklaştırarak hücre siklusunu yavaşlatarak tümörün büyümesini engelleyeceği ileri sürülmüştür. Melatonin sağlıklı hücrelerde apoptozis oluşumunu engelleyici özelliğe de sahiptir.^[40]

Kansere oluşumunda protoonkogenler ve tümör supresör genler (TSG) arasındaki denge önemlidir. Bu dengenin devamlılığı için hücrelerdeki melatonin genlerinin hassas ve dengeli bir şekilde ekspresyonu gerekir. Bu dengeyi bozan etmenler hücrelerin kansere olan eğilimini artırır.^[41]

Melatonin ve Antioksidan Etkisi

Oksidatif doku hasarına yol açan bazı toksinlerle oluşan oksidatif stres melatonin tarafından önlenir. Melatonin hem suda ve hem de lipid fazda çözünebildiğinden tüm intraselüler komponentlere rahatlıkla ulaşır ve hücre zarını, organelleri ve

çekirdeği etkin bir şekilde serbest radikal hasarından korur. Melatonin hücre zarının dış yüzeyine bağlanarak radikalleri membrandan önce tutar ve onları detoksifiye ederek membranı korur.

Mitokondriyal solunumda oluşan oksijen (O₂), hidrojen peroksit (H₂O₂) ve hidroksi (OH) gibi radikallerin üretimini de azaltır. Çekirdeğe kadar ulaşabilme özelliği, DNA'nın oksidatif hasara karşı korunmasını sağlar.^[42]

Melatonin, prooksidatif aktivitesi olmayan ve kolayca oksitlenmeyen bir moleküldür. Ayrıca redoks döngüsüne ve radikal üreten reaksiyonlara girmez.^[43]

Diğer antioksidanların aksine fazla kullanımda toksik bir etki göstermez. Melatonin çeşitli yönleriyle klasik antioksidanlardan (E vitamini, C vitamini, β-karoten vs.) farklıdır. Klasik antioksidanlar etkilerini gösterdikten sonra prooksidan maddelere dönüşürler. Yani bu maddeler süpürdükleri oksidan maddelerden sadece daha az zararlıdır. Ancak melatonin oksidan maddelere etki ettikten sonra ara kademelerde ve sonuçta oluşan ürünler yine antioksidan etkilidir. Bu özellik bir antioksidan ajan için çok değerlidir ve "suicidal veya terminal antioksidan" olarak nitelendirilir.^[42]

Doğal bir antioksidan olan melatoninin OH radikalini nötralize etme yeteneği glutatyondan beş kat, peroksit radikal giderme özelliği ise E vitamininden iki kat daha fazla olduğu saptanmıştır.^[44]

Melatoninin hasarlı DNA'nın onarımını teşvik ettiği de bildirilmiştir. Bilindiği gibi kanser hücrelerinin gelişimi, bölünmesi ve çoğalması için bir enerji kaynağı ve büyüme faktörü olan linoleik asit, vücutta üretilmemekte ve bundan dolayı dışarıdan besinlerle alınmak zorundadır. Bu aşamada melatonin linoleik asitin kanserli hücreye girmesini engellemekte ve metabolize edilmesini baskılamaktadır.^[45] Melatonin adezyon moleküllerinin ve proinflatuvar sitokinlerin sentezini azaltır.^[46]

Melatoninin güçlü antioksidan etkisinin yanı sıra nöral dokularda glutasyon peroksidaz aktivitesini (GPA) artırmak gibi bir fonksiyonu daha vardır. Beyin GPA'sının gece daha yüksek olması yüksek melatonin düzeyi ile yakından ilgilidir. Glutasyon peroksidaz, beyinde peroksitleri ortadan kaldıran başlıca enzim olarak bilinmektedir.^[47]

Sonuç olarak; melatoninin antioksidan enzimleri uyardığı, lipid peroksidasyonunu engellediği ve beyin dokusunu oksijen kaynaklı serbest radikallerinden koruduğu saptanmıştır.^[9]

MELATONİN VE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM

Gastrointestinal kanalda özellikle enterokromaffin (EC) hücrelerde yüksek konsantrasyonlarda melatonin bulunur. Melatoninin sadece pineal orijinli değildir. Melatonin sentez enzimi olan HIOMT ve prekürsörü olan serotoninin intestinal mukozadaki EC hücrelerde bulunduğu belirlenmiştir.

Melatoninin duodenumda epitel hücreler üzerindeki reseptörleri (MT2) aracılığıyla HCO₃ (bikarbonat) sekresyonunu artırır. Melatoninin GI sistemde reseptör aracılı etkilerine ilaveten bu sistemde non-reseptör aracılı etkileri de vardır. Melatonin serbest radikalleri uzaklaştırarak GI kanalda ülser oluşumunu azaltıcı etki gösterir.^[7]

MELATONİN VE UYKU

Uyku üzerine etkilerinin muhtemelen kronobiyolojik etkiler olduğu bilinmektedir. Melatonin salınımının uyku üzerine etkisi total uyku süresinden çok, uykunun başlangıcı, kalitesi ve latent evresi ile ilgili olduğu ve bunu hipotermik etki ve termoregülasyonla sağladığı düşünülmektedir.

Melatonin salgısı için uyku şart değildir, karanlık yeterlidir. Melatonin salınımı artışı, vücut ısısını düşürür (vazodilatasyon ile) ve bu da uyku hissi oluşturur, yani direkt hipnotik etkisi yoktur.

Melatoninin beynin elektriksel aktivitesindeki rolü bilinmektedir. Melatonin verildikten sonra bakılan elektroensefalogramda (EEG) özellikle alfa dalgalarında artış olmaktadır. Uyku bozukluğu olanlarda, olmayanlara kıyasla serum melatonin düzeyi düşük bulunmuştur. Yetişkinlere 5 mg oral melatonin verildiğinde REM süresinin ve uyku kalitesinin arttığı bildirilmiştir.^[48]

Garfinkel'in^[49] çalışmasında 55 yaş üstü hastalarda melatonin düzey düşüklüğü uyku bozukluğuna yol açtığı ve gece 2 mg verilen melatoninin toplam uyku süresini değiştirmeyip kaliteyi artırdığı bulunmuştur.

İnsomnia, REM düzensizliği, huzursuz bacak sendromu, gecikmiş uyku fazı sendromu,

fibromiyalji hastalarında kullanılan melatoninin hem uyku süresini hem de kalitesini artırdığı bildirilmiştir.^[50,51]

MELATONİN VE PSİKİYATRİK HASTALIKLAR

Melatoninin psikolojik etkisi ile ilgili ilk çalışma Lerner^[52] tarafından yapılmış ve beş gün boyunca her gün 200 mg intravenöz melatonin uygulanan kişilerde psikolojik olarak rahatlatıcı etkisi olduğu ifade edilmiştir.

Fotoperiyodik hipoteze göre kış mevsimine ait uzun geceler ve kısa gündüzler mevsimsel affektif bozukluğa (MAB) neden olur.^[53] Bunun temel nedeni olarak vücudun melatonin salınımı gösterilmiştir. Bu tablonun yaz aylarında kendiliğinden remisyona girmesi, sonbahar veya kış mevsimlerinde tekrarlayan depresyon atakları şeklinde seyretmesi ve MAB'in parlak ışıkla tedavi edilebilmesi bu hipotezi desteklemektedir.^[54] Başka bir çalışmada da depresyonda olan hastaların melatonin seviyesi geceleri düşük izlenmiştir.^[55] Çalışmalar tedavi için kullanılan melatoninin depresyon hastalarında uyku örutüsünü düzenlediğini ve depresyon belirtilerinde gerileme sağladığını göstermiştir.^[56] Fakat depresyon tedavisinde kullanılan melatonin preparatlarının bir antidepresan gibi gün boyu kullanılmasının tabloyu kötüleştirebileceği, bu yüzden melatonin sirkadien ritmi de göz önüne alınarak kullanılması gerektiği düşünülmektedir.^[57] Hastalara verilen antidepresan ilaçların da serotonin ve norepinefrini artırarak melatonin artışı yaptığı bilinmektedir.

Melatonin ile ilgili araştırılmış diğer bir psikiyatrik hastalık, bipolar bozukluktur. Bipolar bozukluğu olan hastalarda, melatonin düzeyinin genel anlamda düşme eğiliminde olduğu görülmüştür.^[58,59] Başka bir çalışmada, plazma melatonin seviyesi manik atak süresince depresif атаğa göre yüksek olduğu saptanmıştır.^[60] Bunun nedeninin adrenerjik sistemle ilgili olduğu düşünülmektedir.^[61]

Ayrıca şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda sirkadiyen ritim bozukluğuna ve düşük serum melatonin düzeylerine rastlanmıştır.^[62] Özellikle şizofreni hastalarında psikotik atak döneminde ve yoğun antipsikotik kullanılan dönemde yoğun bir şekilde uyku sorunları yaşandığı görülmektedir. Bu nedenle melatonin kullanımının sirkadiyen ritmi bozmadan ve yan etki oluşturmadan

şizofreni hastalarının uyku sorunlarını çözebileceği düşünülmektedir.^[63]

İnflamatuvar sistem ile özkıyım davranışı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada serum interlökin 2 (IL-2) düzeyleri yüksek bulunmuştur. İnterlökin-2 ile intihar girişimi arasında direkt nedensel bir ilişkiden ziyade, trigliserit ve düşük yoğunluklu lipoproteinlerin interlökin üretimini uarması ve artan IL-2'nin de melatonin süpresyonu yaparak depresyona ve intihara neden olabileceği nedensel ilişkisi kurulmuştur.^[64]

Erbaş ve ark.^[65] melatoninin antipsikotik etkilerini sıçan psikoz modelinde göstermişlerdir.

MELATONİNİN SANTRAL SİNİR SİSTEMİ (SSS)'NDEKİ NÖRODEJENERATİF OLAYLARA ETKİLERİ

İleri yaş ile birlikte oksidatif stres artmakta ve bu durum inflamasyon ve nörodejeneratif olaylar şeklinde ilerlemektedir. Yapılan çalışmalarda melatoninin yaşa bağlı gelişen SSS fonksiyonlarındaki değişimlere ve nörodejenerasyona karşı koruyucu olduğu bulunmuştur. Ayrıca melatonin sekresyonu yaşla birlikte azalma gösterdiğinden nöronal apoptoz da artmıştır.^[66,67]

Sepsis hastalarında oluşan inflamasyon ve sitokinlere bağlı motor ve duysal felçle giden kritik hasta nöropatisi oluşmaktadır. Erbaş ve ark.^[68] melatoninin sıçanlarda çekal perforasyonla oluşturulan sepsis modelinde, kritik hasta nöropatisi gelişimini önlediği gösterilmiştir.

Melatoninin subaraknoid kanamaya bağlı beyindeki oksidatif hasarı önlediği ve nörolojik skorlarda iyileşme sağladığı, kan beyin bariyerini koruduğu gösterilmiştir.

Melatonin ve migren

Migren ile melatonin ilişkisi tam anlaşılmamakla birlikte migren hastalarında idrar melatonin düzeyleri düşük bulunmuştur. Togliа^[69] yaptığı bir çalışmada migrenin pineal disfonksiyon ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür.

Melatonin reseptörlerinin serebral arterlerdeki varlığının gösterilmesi, melatonin uygulamasının insanda ve deneysel hipertansif sıçanlarda kan basıncını düşürdüğünün ve melatoninin arter düz kaslarını gevşettiğinin keşfedilmesiyle melatoninin

serebral kan akımını değiştirebileceğini ve böyllelikle migren baş ağrısında olumlu olabileceğini düşündürmektedir.^[70]

Kemik koruyucu etki

Melatoninin kemik üzerine doğrudan etkisi vardır. Melatonin sekresyonunun baskılanması serum kalsiyum konsantrasyonunu düşürürken, melatonin uygulaması bu konsantrasyonu artırır. Ostrowska ve ark.^[71] ovariektomili sıçanlara melatonin uygulamasının kemik kaybını azalttığını bildirmiştir. Tamimi ve ark.^[72] yaşlı sıçanlarda yaptıkları çalışmada, melatonin takviyesinin yaşa bağlı kemik kaybına karşı koruyucu olduğunu, kemik hacmi ve sağlığını artırdığını göstermişlerdir. Melatoninin kemik iliğinde bol miktarda bulunması melatoninin kemik hücrelerindeki etkilerinin otokoid etkiler aracılığı ile olduğunu düşündürmektedir. Melatonin ayrıca doz bağımlı olarak kemik matrix proteinlerini ve osteoblastik bir protein olan osteoprotegerin sentezini artırmaktadır.^[73] Günümüzde yaygın olarak osteoporozu karşı kullanılan bifosfonatlara ilave olarak melatonin uygulamasının gerek direkt kemik üzerine olumlu etkileri gerekse de bu ilaçlara bağlı yan etkileri azaltarak kemik koruyucu etkiyi güçlendirebileceği düşünülmektedir. Nitekim melatoninin alendronatin neden olduğu gastrik hasara karşı koruyucu etkisi gösterilmiştir.^[74]

MELATONİNİN ENDOKRİNOLOJİK ETKİLERİ

Melatonin ve Reprodüktif Sistem

Melatoninin, hipotalamus-hipofiz-gonadlar sistemi üzerine inhibitör bir etkiye sahip olduğu kabul edilmektedir. Melatonin reseptörlerinin gonadlarda, epididim, salgı kanalı (vas deferens), prostat, meme bezleri gibi yapılarda gösterilmesi bu etkisini desteklemektedir. Melatonin seviyesinin GnRH (Gonadotropin-releasing hormon), over fonksiyonları ve pubertal gelişim üzerinde baskılayıcı etkisi olduğu bulunmuştur.^[75]

Melatonin reprodüktif sistemde etkisini direkt ve indirekt olarak iki şekilde gösterir. Direkt antigonadal etkisini, üreme sisteminde yer alan reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirir. Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda, melatoninin reseptörleri üzerinden direkt testis üzerine etki ederek, Leydig hücrelerinden testosteron sentezini inhibe ettiği bildirilmiştir.^[76] Melatoninin

insan spermatozoasında melatonin reseptörleri ile melatoninin sperm motilitesini azalttığı bildirilmiştir.^[77] Yine reseptörleri üzerinden granüloza hücrelerine bağlanarak progesteron salınımını artırdığı gösterilmiştir. Melatonin gonadlar üzerine olan indirekt inhibitör etkisini hem hipotalamus düzeyinde GnRH üretimini ve sekresyonunu baskılayarak hipofizden LH (Luteinizing hormon) salınımını inhibe ederek hem de doğrudan hipofiz üzerine etki ederek Ca ++ ve cAMP gibi hücre içi ikinci habercilerin düzeylerini değiştirerek LH salınımını baskılayarak gösterir. Melatonin ayrıca endorfin gibi GnRH salgılanmasını azaltan opioid maddelerin sekresyonunu da artırmaktadır.^[47]

Melatoninin üreme üzerinde mevsimsel etkisine bakıldığında; melatoninin uzun süreli ve yüksek düzeylerde bulunduğu dönemlerde yani uzun günlerde dölviren türlerin üremesi engellenirken, kısa günlerde dölviren türlerin üremesini uyardığı görülmüştür.^[78]

Sonuçları kesin olmamakla birlikte, melatoninin kadınlarda kontraseptif olarak tek başına ya da progestin ile birlikte verildiğinde dört ayın sonunda ovulasyonu inhibe ettiği görülmüştür. İnsanda bu uygulamaların fertilitate için bir alternatif uygulama olduğu ileri sürülmektedir.^[70]

Melatoninin, ikizlik ve ovulasyon oranında artışa neden olduğu görülmüştür. Östrusların başarılı bir şekilde uyarabileceği, granüloza hücrelerdeki progesteron sentezini artırmasıyla bağlantılı olarak embriyonun yaşama şansını da artırdığı gözlemlenmiştir.^[79]

Foliküler sıvıda melatonin konsantrasyonunun plazmaya kıyasla on kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Foliküler sıvıda bulunan melatonin dolaşımdan alınır ve foliküler büyüme dönemine bağlı olarak yumurtalık foliküllerinin melatonin alımı artar. Yapılan çalışmalarda melatoninin foliküllerde bir antioksidan olarak görev aldığı ve luteinize granüloza hücreleri tarafından gerçekleştirilen progesteron üretimine katkıda bulunduğu bildirilmiştir.^[7]

Hormon, davranış, nabız ve uyku bakımından insan fetüsleri de sirkadiyen ritimler sergiler. Gün uzunluğu ve sirkadiyen ritim ile ilgili bilgilerin maternal melatonin ritim aracılığıyla fetüse ulaştığı düşünülmektedir. İnsanlarda hamilelik ve doğum esnasındaki melatonin seviyeleri doğum sonrası

döneme kıyasla daha yüksektir.^[80] Doğumdan önce melatonin seviyelerinin artması, doğum zamanı için önemli bir sirkadyan sinyal olarak hizmet edebilir. Maternal melatonin maternal pineal bez kaynaklıdır ve plasental hormonların aktiviteleriyle artış gösterir.^[7]

Melatonin ve Kortizol

Melatonin ve kortizol düzeyleri ters yönde hareket eder. Adrenal bezde bulunan melatonin reseptörleri fizyolojik dozlarla uyarıldığında adrenokortikotropik hormon (ACTH)-aracılı kortizol oluşumunu baskılar.^[81] Kortizol akşam yatma saatlerinde düşüktür, melatonin ise kortizol düştükten birkaç saat sonra pik yapar.^[12] Araştırmacılar düşük melatonin ve yüksek kortizol seviyelerinde çeşitli hastalıkların ortaya çıkabileceğini bildirmişlerdir. Bunu belirlemede melatonin-kortizol indeksi immün fonksiyonlar hakkında bilgi verirken, ayrıca depresyon, kalp hastalığı, osteoporoz ve kilo alımı ile ilgili durumların belirlenmesinde bir belirteç olarak kullanılmıştır.^[82]

Düşük melatonin ve yüksek kortizol düzeylerinde kilo alımında artış olduğu bildirilmiştir.^[83] Depresyonlu hastalarda melatonin düzeyi depresyonu olmayan hastalara kıyasla düşüktür, depresyonlu hastalarda akşam saatlerinde (yatma saatleri) kortizol düzeyleri yüksek bulunmuştur. Düşük melatonin-yüksek kortizol oranının kemik kaybında artışa yol açtığı görülmüştür.^[12]

Melatonin düzeyleri düşük olup gün içinde ve akşam saatlerinde yüksek kortizol meme kanser riskini artırır.^[21] Ayrıca endometrium, prostat, akciğer, gastrik ve kolon kanserlerinde melatonin düzeylerin düşük olduğu buna karşılık melatoninin antioksidan etkileriyle de kansere karşı koruyucu olabileceği bildirilmiştir.^[38]

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Erlich SS, Apuzzo ML. The pineal gland: anatomy, physiology, and clinical significance. *J Neurosurg* 1985;63:321-41.
2. Palaoğlu ÖS, Beşkonaklı E. Pineal bez ve yaşlanma. *Geriatric Turkish Journal of Geriatrics* 1998;1:13-8.
3. Çam A, Erdoğan MF. Melatonin. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi. Mecmuası* 2003; 56:103-12.
4. Lerner AB. Hormones and Skin color. *Scientific American* 1961 (July) 456-60.
5. Vikipedi, Epifiz. Erişim adresi: <https://tr.wikipedia.org/wiki/Epifiz> [Erişim tarihi: 7 Şubat 2016].
6. Turgut M, Uysal A, Yurtseven B. Epifiz bezinin morfolojik özellikleri, embriyolojik gelişimi ve deneysel greftleme işlemleri. *Arşiv* 2003;12:65.
7. Şahin D. İn vitro koşullarda sirkadien melatonin etkisine maruz bırakılan embriyolarda SOD ve HMGB1 genlerinin ekspresyonları ile melatonin etkisinin takibi. *İstanbul: İstanbul Bilim Üniversitesi; 2014.*
8. Çevik M, Yurdaydın N. Evcil hayvanlarda fotoperiyodizm ve dölvörimine. *Etkisi Lalahan Hay Arast Enst Derg* 1998;38:69-78.
9. Yazıcı C, Köse K. Melatonin: karanlığın antioksidan gücü melatonin. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2004;13:56-65.
10. Özçelik F, Erdem M, Bolu A, Gülsüm M. Melatonin: genel özellikler ve psikiyatrik bozukluklar: *Psikiyatride güncel yaklaşımlar.* 2013;5:179-203.
11. Namıdurdu ES, Meram İ, Tarakçıoğlu M. Melatonin. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2001;2:139-46.
12. Şener G. Karanlığın hormonu: melatonin. *Marmara Eczacılık Dergisi* 2010;14:112-20.
13. Wikipedia, Melatonin receptor. Erişim adresi: https://en.wikipedia.org/wiki/Melatonin_receptor [Erişim tarihi: 21 Şubat 2016].
14. Conway S, Canning SJ, Howell HE, Mowat ES, Barrett P, Drew JE, et al. Characterisation of human melatonin mt(1) and MT(2) receptors by CRE-luciferase reporter assay. *Eur J Pharmacol* 2000;390:15-24.
15. Pintor J, Martin L, Pelaez T, Hoyle CH, Peral A. Involvement of melatonin MT(3) receptors in the regulation of intraocular pressure in rabbits. *Eur J Pharmacol* 2001;416:251-4.
16. Nosjean O, Ferro M, Coge F, Beauverger P, Henlin JM, Lefoulon F, et al. Identification of the melatonin-binding site MT3 as the quinone reductase 2. *J Biol Chem* 2000;275:31311-7.
17. Ölmez E, Şahna E, Ağkadir M, Acet A. Melatonin: emeklilik yaşı 80 olur mu? *Turgut Özal Tıp Dergisi* 2000;7:177-87.
18. Sack RL, Lewy AJ, Hughes RJ. Use of melatonin for sleep and circadian rhythm disorders. *Ann Med* 1998;30:115-21.
19. Maestroni GJ. Therapeutic potential of melatonin in immunodeficiency states, viral diseases, and cancer. *Adv Exp Med Biol* 1999;467:217-26.
20. Wichmann MW, Haisken JM, Ayala A, Chaudry IH. Melatonin administration following hemorrhagic shock decreases mortality from subsequent septic

- challenge. *J Surg Res* 1996;65:109-14.
21. Hotchkiss AK, Nelson RJ. Melatonin and immune function: hype or hypothesis? *Crit Rev Immunol* 2002;22:351-71.
 22. Guerrero JM, Reiter RJ. Melatonin-immune system relationships. *Curr Top Med Chem* 2002;2:167-79.
 23. Tresguerres JA, Perez Mendez LF, Lopez-Calderon A, Esquifino AI. Possible role of prolactin in the inhibitory effect of testosterone on the hypothalamic-pituitary-testicular axis in the rat. *J Endocrinol* 1985;105:423-7.
 24. Nelson RJ, Drazen DL. Melatonin mediates seasonal changes in immune function. *Ann N Y Acad Sci* 2000;917:404-15.
 25. Weydahl A, Sothorn RB, Cornélissen G, Wetterberg L. Geomagnetic activity influences the melatonin secretion at latitude 70 degrees N. *Biomed Pharmacother* 2001;55:57-62.
 26. 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;277:1200-8.
 27. Maestroni GJ, Conti A, Pierpaoli W. The pineal gland and the circadian, opiate, immunoregulatory role of melatonin. *Ann N Y Acad Sci* 1987;496:67-77.
 28. Maestroni GJ. T-helper-2 lymphocytes as a peripheral target of melatonin. *J Pineal Res* 1995;18:84-9.
 29. Pioli C, Caroleo MC, Nistico G, Doria G. Melatonin increases antigen presentation and amplifies specific and non specific signals for T-cell proliferation. *Int J Immunopharmacol* 1993;15:463-8.
 30. Yu Q, Miller SC, Osmond DG. Melatonin inhibits apoptosis during early B-cell development in mouse bone marrow. *J Pineal Res* 2000;29:86-93.
 31. Drazen DL, Bilu D, Bilbo SD, Nelson RJ. Melatonin enhancement of splenocyte proliferation is attenuated by luzindole, a melatonin receptor antagonist. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;280:1476-82.
 32. Maestroni GJ, Covacci V, Conti A. Hematopoietic rescue via T-cell-dependent, endogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor induced by the pineal neurohormone melatonin in tumor-bearing mice. *Cancer Res* 1994;54:2429-32.
 33. Raghavendra V, Singh V, Kulkarni SK, Agrewala JN. Melatonin enhances Th2 cell mediated immune responses: lack of sensitivity to reversal by naltrexone or benzodiazepine receptor antagonists. *Mol Cell Biochem* 2001;221:57-62.
 34. Maestroni GJ. The immunotherapeutic potential of melatonin. *Expert Opin Investig Drugs* 2001;10:467-76.
 35. Maestroni GJ. The immunoneuroendocrine role of melatonin. *J Pineal Res* 1993;14:1-10.
 36. Bergmann, W. and Engel, P. Über den Einfluss von Zirbelextrakten auf Tumoren bei weissen Mäusen und bei Menschen. *Wien. klin. Wschr* 1950;62:79-82.
 37. Çetin E. Melatonin ve bağışıklık sistemi. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg* 2005;2:119-23.
 38. Reiter RJ, Tan DX, Erren TC, Fuentes-Broto L, Paredes SD. Light-mediated perturbations of circadian timing and cancer risk: a mechanistic analysis. *Integr Cancer Ther* 2009;8:354-60.
 39. Lissoni P, Barni S, Tancini G, Mainini E, Piglia F, Maestroni GJ, et al. Immunoendocrine therapy with low-dose subcutaneous interleukin-2 plus melatonin of locally advanced or metastatic endocrine tumors. *Oncology* 1995;52:163-6.
 40. Maestroni GJ. The photoperiod transducer melatonin and the immune-hematopoietic system. *J Photochem Photobiol B* 1998;43:186-92.
 41. Turgut T, Şükrü Ö, Ahmet K. Melatonin ve kanserle ilişkisi. *Genel Tıp Dergisi* 2009;19:137-43.
 42. Reiter RJ. Interactions of the pineal hormone melatonin with oxygen-centered free radicals: a brief review. *Braz J Med Biol Res* 1993;26:1141-55.
 43. Beyer CE, Steketee JD, Saphier D. Antioxidant properties of melatonin--an emerging mystery. *Biochem Pharmacol* 1998;56:1265-72.
 44. Reiter RJ, Tan DX, Osuna C, Gitto E. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. A review. *J Biomed Sci* 2000;7:444-58.
 45. Kerman M, Cirak B, Ozguner MF, Dagtekin A, Sutcu R, Altuntas I, et al. Does melatonin protect or treat brain damage from traumatic oxidative stress? *Exp Brain Res* 2005;163:406-10.
 46. Reiter RJ. Melatonin: clinical relevance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003;17:273-85.
 47. Kuş D, Sarsılmaz M. Pineal bezin morfolojik yapısı ve fonksiyonları. *T Klin J Med Sci* 2002;22:221-6.
 48. Wurtman RJ, Zhdanova I. Improvement of sleep quality by melatonin. *Lancet* 1995;346:1491.
 49. Garfinkel D, Laudon M, Nof D, Zisapel N. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet* 1995;346:541-4.
 50. Haimov I, Lavie P, Laudon M, Herer P, Vigder C, Zisapel N. Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. *Sleep* 1995;18:598-603.
 51. Wade AG, Ford I, Crawford G, McMahon AD, Nir T, Laudon M, et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2597-605.
 52. Lerner AB, Nordlund JJ. Melatonin: clinical pharmacology. *J Neural Transm Suppl* 1978;13:339-47.
 53. Pail G, Huf W, Pjrek E, Winkler D, Willeit M, Praschak-Rieder N, et al. Bright-light therapy in the treatment of mood disorders. *Neuropsychobiology* 2011;64:152-62.
 54. Özçelik F, Erdem M, Bolu A, Gülsün M. Melatonin: Genel Özellikleri ve Psikiyatrik Bozukluklardaki Rolü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry* 2013;5:179-203.
 55. Khaleghipour S, Masjedi M, Ahade H, Enayate M, Pasha G, Nadery F, et al. Morning and nocturnal

- serum melatonin rhythm levels in patients with major depressive disorder: an analytical cross-sectional study. *Sao Paulo Med J* 2012;130:167-72.
56. Challet E. Minireview: Entrainment of the suprachiasmatic clockwork in diurnal and nocturnal mammals. *Endocrinology* 2007;148:5648-55.
 57. Sher L, Oquendo MA, Galfalvy HC, Zalsman G, Cooper TB, Mann JJ. Higher cortisol levels in spring and fall in patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:529-34.
 58. Melo MC, Abreu RL, Linhares Neto VB, de Bruin PF, de Bruin VM. Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: A systematic review. *Sleep Med Rev* 2016 Jul 1.
 59. Lam RW, Berkowitz AL, Berga SL, Clark CM, Kripke DF, Gillin JC. Melatonin suppression in bipolar and unipolar mood disorders. *Psychiatry Res* 1990;33:129-34.
 60. Pacchierotti C, Iapichino S, Bossini L, Pieraccini F, Castrogiovanni P. Melatonin in psychiatric disorders: a review on the melatonin involvement in psychiatry. *Front Neuroendocrinol* 2001;22:18-32.
 61. Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Rosenthal NE. Manic-depressive patients may be supersensitive to light. *Lancet* 1981;1:383-4.
 62. Suresh Kumar PN, Andrade C, Bhakta SG, Singh NM. Melatonin in schizophrenic outpatients with insomnia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007;68:237-41.
 63. Shamir E, Rotenberg VS, Laudon M, Zisapel N, Elizur A. First-night effect of melatonin treatment in patients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:691-4.
 64. Aydın N, Çayköylü A, Aktaş E, Şahin A, Kırpınar İ. İntihar girişiminde bulunan kişilerde plazma-solubl interlökin-2r ve lipid düzeyleri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2001;11:11-6.
 65. Erbas O, Solmaz V, Akseki H, Delibas D. "Antipsychotic effects of atorvastatin and melatonin in a psychosis model in rats ." Oral Presentation, 7th International Congress on Psychopharmacology, ANTALYA (Bulletin of Clinical Psychopharmacology, 2014;24 (Suppl. 1) :S73)
 66. Manda K, Reiter RJ. Melatonin maintains adult hippocampal neurogenesis and cognitive functions after irradiation. *Prog Neurobiol* 2010;90:60-8.
 67. Sarlak G, Jenwitheesuk A, Chetsawang B, Govitrapong P. Effects of melatonin on nervous system aging: neurogenesis and neurodegeneration. *J Pharmacol Sci* 2013;123:9-24.
 68. Erbaş O, Ergenoglu AM, Akdemir A, Yeniel AÖ, Taskiran D. Comparison of melatonin and oxytocin in the prevention of critical illness polyneuropathy in rats with experimentally induced sepsis. *J Surg Res* 2013;183:313-20.
 69. Togliola JU. Is migraine due to a deficiency of pineal melatonin? *Ital J Neurol Sci* 1986;7:319-23.
 70. Bubenik GA, Blask DE, Brown GM, Maestroni GJ, Pang SF, Reiter RJ, et al. Prospects of the clinical utilization of melatonin. *Biol Signals Recept* 1998;7:195-219.
 71. Ostrowska Z, Kos-Kudla B, Marek B, Kajdaniuk D, Staszewicz P, Szapska B, et al. The influence of pinealectomy and melatonin administration on the dynamic pattern of biochemical markers of bone metabolism in experimental osteoporosis in the rat. *Neuro Endocrinol Lett* 2002;23:104-9.
 72. Tresguerres IF, Tamimi F, Eimar H, Barralet JE, Prieto S, Torres J, et al. Melatonin dietary supplement as an anti-aging therapy for age-related bone loss. *Rejuvenation Res* 2014;17:341-6.
 73. Suzuki N, Somei M, Seki A, Reiter RJ, Hattori A. Novel bromomelatonin derivatives as potentially effective drugs to treat bone diseases. *J Pineal Res* 2008;45:229-34.
 74. Sener G, Goren FO, Ulusoy NB, Ersoy Y, Arbak S, Dülger GA. Protective effect of melatonin and omeprazole against alendronat-induced gastric damage. *Dig Dis Sci* 2005;50:1506-12.
 75. Yıldırım HA, Memişoğulları R. Polikistik Over Sendromu'nda Gözlenen. Biyokimyasal Bozukluklar. *Konuralp Tıp Dergisi* 2011;3:42-8.
 76. Vera H, Tijmes M, Ronco AM, Valladares LE. Melatonin binding sites in interstitial cells from immature rat testes. *Biol Res* 1993;26:337-40.
 77. Irez TO, Senol H, Alagöz M, Basmacıoğulları C, Turan F, Kuru D, et al. Effects of indoleamines on sperm motility in vitro. *Hum Reprod* 1992;7:987-90.
 78. Emre Y, Kürüm V. Havuz ve kafeslerde alabalık yetiştiriciliği teknikleri. *Minpa Matbaacılık Tic. Ltd. 737 Şti. Ulus, Ankara, 1998;232.*
 79. Uyar A, Alan M. Koyunlarda erken anöstrüs döneminde melatonin uygulamalarının ovulasyon ve gebelik tzerine etkisi. *YYU Vet Fak Dergisi* 2008;19:47-54.
 80. Wierrani F, Grin W, Hlawka B, Kroiss A, Grünberger W. Elevated serum melatonin levels during human late pregnancy and labour. *J Obstet Gynaecol* 1997;17:449-51.
 81. Liebmann PM, Wölfler A, Felsner P, Hofer D, Schauenstein K. Melatonin and the immune system. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;112:203-11.
 82. Millet B, Touitou Y, Poirier MF, Bourdel MC, Amado I, Hantouche EG, et al. Obsessive-compulsive disorder: evaluation of clinical and biological circadian parameters during fluoxetine treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;146:268-74.
 83. Guardiola-Lemaitre B. Melatonergic receptor agonists and antagonists: therapeutic perspectives. *J Soc Biol* 2007;201:105-13. [Abstract]