

DERLEME

Karanlığın hormonu: Melatonin

Göksel Şener¹

ÖZET: Melatonin (5-methoxy-N-acetyltryptamine) hormonu pineal bez ve retina başta olmak üzere çeşitli periferik organ ve dokularda sentezlenir. Melatonin sekresyonunun endojen ritmi suprakiazmatik nukleus tarafından düzenlenir ve karanlık aydınlık siklusü ile sürdürülür. Melatonin diğer hormonların regülasyonunu ve organizmanın sirkadyen ritmini düzenler. Amfofilik yapısı ve küçük molekül olması nedeniyle organizmada yaygın dağılım gösterir, hücrel kompartmanlara kolayca girer. Güçlü antioksidan özelliği olan bu doğal bileşik in vitro ve in vivo güçlü bir sitostatik ajandır. Melatoninin etkinliği oküler hastalıklarda, diyabette, romatoid artrit, fibromyaljide, kronik yorgunluk sendromunda, enfeksiyon hastalıklarında, nörolojik hastalıklarda, uyku bozukluklarında, yaşlanmada ve depresyonda gösterilmiştir. Bu derlemede melatoninin farmakokinetik özellikleri, fizyolojik ve farmakolojik etkileri özetlenmiştir.

ANAHTAR KELİMELER: melatonin, antioksidan

KURUM

¹Marmara Üniversitesi,
Farmakoloji, İstanbul,
Türkiye

İLETİŞİM

Göksel Şener

E-posta:

gsener@marmara.edu.tr

Gönderilme:

16 July 2010

Revizyon:

16 July 2010

Kabul:

18 July 2010

Sağlıklı bir yaşam için vücudumuzun endojen savunma mekanizmalarını destekleyici bir yaşam şekli sürdürmemiz gerekmektedir. Bunun için aşamaları çok geç olmadan yatmak ve tam karanlıkta uyumak oldukça önemlidir.

Thomas Edison'un ampülü keşfinden sonra insan çevresel koşulları ciddi bir biçimde değişmiş ve bu keşfin pek çok olumlu getirisi olmuştur. Ancak ışığın insan fizyolojisindeki sonuçları o anlamda yararlı bulunmamıştır. Güneş batımından sonra ya da güneş doğmadan önce organizmanın ışıkla teması diğer bir deyişle karanlık periyotta yapay ışık uygulama memeli fizyolojisinde olumsuz etkiler doğurmuştur.

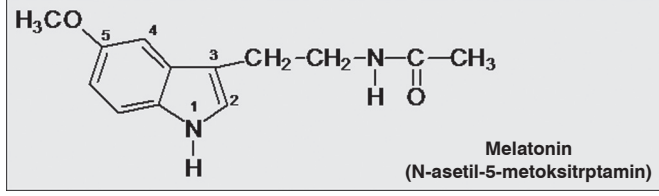
Pineal bezin keşfi ile birlikte bu organın biyokimyasal ve sekretuar aktivitesinin aydınlık/karanlık çevre ile bağlantısı belirlenmiş ve özellikle normal karanlık dönemde oluşturulan aydınlık bir "suistimal" olarak değerlendirilmiştir. Tüm evrim süresince canlı organizma foto-periyodik ortama maruz kalmış ve günün aydınlık/karanlık periyotları güneş ışığına bağlı olmuştur. Dolayısıyla organizma günlük ve mevsimsel değişiklikleri oldukça düzenli bir ritim içinde (endojen sirkadiyen ve sirkanyen ritim) kontrol etmiştir.

Amerikada yaklaşık 45 milyon kişi gece uykusuzluğu (uyku mahrumiyeti) çekmektedir. "Uyku mahrumiyeti" gerek neden olduğu hastalıklar gerekse yaşam şartlarını etkileme yönüyle maddi ve manevi anlamda olumsuzluklara sebep olmaktadır. Yapılan pek çok çalışmada bu duru-

mun en önemli nedenlerinden birinin de endojen melatonin sekresyonunun baskılanması olduğu belirtilmiştir (1).

Melatoninin pineal bezden ilk olarak keşfi Lerner ve arkadaşları tarafından 1958'de gerçekleşmiştir (2). Melatoninin bu dönemde tanımı "*melanophore-contracting hormon*" olarak yapılmış ve gerek kurbağa derisindeki **melanofor**ların beyaz görünüşüne neden olduğu için ve gerekse **serotonin**den türediği için bu isim verilmiştir (3).

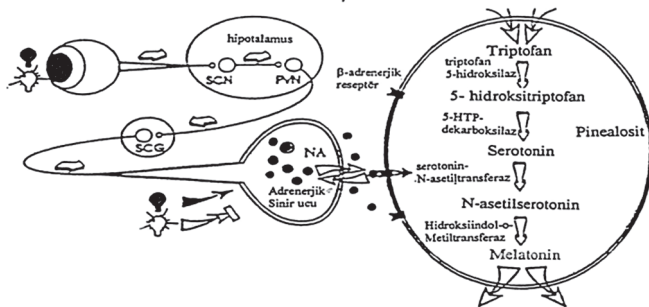
Melatonin, memelilerin başlıca beyinde serebral yanıküreler arasındaki pineal bezden ve ayrıca over, lens ve kemik iliği hücreleri ile safra ve gastrointestinal sistemden sentezlenip salgılanan bir hormondur (4). Retinada sentezlenen melatoninin retinal pigment epitel fonksiyonunun ve fotoreseptörlerdeki gece-gündüz varyasyonuna karşı retina- nın vereceği yanıtın düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Deride; pigment granüllerinin değişiminden ve derin dokuların güneşin zararlı radyasyonuna karşı korunmasından sorumlu olan melatonin, gastrointestinal kanalda enterokromofin hücrelerde sentezlenmekte ve post-prandial olarak dolaşıma salıverilmektedir. Nitekim melatoninin postprandiyal plazma düzeyindeki artışlar öğün sonrası hipnotik etkisiyle ilişkisi doğrulanmaktadır. Safrada sentezlenen melatonin ise okside kolesterol türevlerine ve safra asitine karşı safra yollarının mukozasını ve epitelini oksitdatif hasara karşı korumaktadır (5)

Melatonin Sentezi**ŞEKİL 1.** Melatoninin kimyasal yapısı

Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin, Şekil 1) sentezinde birinci basamak triptofanın pinealositler içine alınması ve orada pineal bir enzim olan N-asetiltransferaz (NAT) tarafından N-asetil serotonine dönüştürülmesidir. N-asetil serotoninin melatonine dönüşümü diğer bir pineal enzim olan hidroksiindol-o-metiltransferaz (HIOMT) aracılığı ile olur (Şekil 2). Sentezin düzenlenmesi primer olarak geceye, diğer bir deyişle karanlığa bağlıdır. Sentezlenen melatonin pineal bezin endokrin hücreleri olan pinealositlerden hızla salgılanmaktadır. Salgılanma hızı 29 mg gün⁻¹ dür (6).

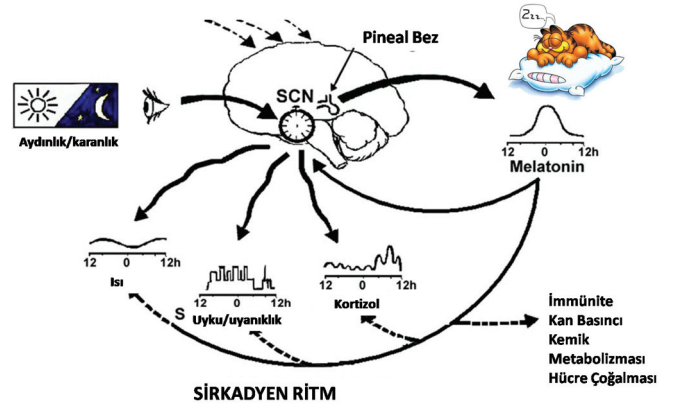
Sentezden sorumlu N-asetiltransferaz'ın aktivitesi dolayısıyla melatonin sentezi spesifik c-AMP-bağımlı transkripsiyon faktörleri ve fotoperiyodik şartlar tarafından düzenlenir. Işık altında, retinadan başlayan nöronal impulslar, hipotalamusta suprachiasmatic nükleus (SCN) ve diğer hipotalamik yapılara aktarılır. Uyarı SCN ve periventriküler nükleus (PVN) aracılığı ile superior servikal gangliyonla geçer. İnsanda karanlığın başlaması ile postganglionik sempatik liflerden salıverilen noradrenalin esas olarak β_1 reseptörlere bağlanarak, depolardaki serotonin ve NAT'nin intrasellüler salıverilmesine neden olur. Nöronlarda ve pineal bezdeki biyokimyasal sinyallerin bu döngüsü insanda melatonin anabolizmasını hızlandırır ve aynı zamanda melatoninin gün içi ritme bağlı olarak sentez ve salıverilmesini oluşturur (7).

Gece 20.00-23.00 arası yükselen melatonin düzeyi 01.00-05.00 arası doruk değerlere ulaşır ve gündüz düşer. Sağlıklı kişilerde plazma melatonin düzeyi gündüz 0-20 pg/ml, gece 20-200 pg/ml (ortalama 60-70 pg/ml) dir. Bir günde yaklaşık 30 mg (%80 i gece) melatonin üretilir.

**ŞEKİL 2.** Karanlık/ aydınlık uyarı ile melatonin sentezinin düzenlenmesi (8).**Melatoninin fizyolojik etkileri- (SCN nöronları ve sirkadyen ritm üzerine etkiler)**

Melatonin fotoperiyod ile ilgili bilgiyi vücudun fizyolojisine aktararak sirkadyen ritmin ve organizmanın fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynar. Melatonin sekresyonunun aydınlık/karanlık siklüsü ile ilişkisi bu hormonu **endojen bir senkronizör** olarak düşündürmektedir (9, 10)

İnsanda pekçok biyokimyasal, fizyolojik ve davranışsal değişkenlerde olduğu gibi plazmadaki melatonin düzeyleri de 24 saatlik periyod içinde düzenli iniş çıkışlar gösterir. Bu sirkadyen ritim hipotalamusta SCN'deki santral pacemaker'lar tarafından kontrol edilir ve ritmin başlıca ayarlayıcısı dış ortamdaki aydınlık/karanlık siklusudur (Şekil 3). Gece ışığa maruz kaldığında pineal fonksiyonlar akut olarak baskılanır (11).

**ŞEKİL 3.** Melatoninin ritm düzenleyici rolü

Melatoninin endojen senkronizör rolünde kortizol salgılanması ile ilişkisi de önemlidir. Adrenal bezde bulunan melatonin reseptörleri fizyolojik dozlarla uyarıldığında ACTH-aracılı kortizol oluşumunu baskılar (12).

Melatonin ile kortizol ilişkisi her iki hormonunda immun sistemde etkileri yönünden önemlidir. Melatonin ve kortizol düzeyleri ters yönde hareket eder. Kortizol akşam yatma saatlerinde düşüktür, oysa melatonin kortizol tam olarak düşüktükten birkaç saat sonra pik yapar. Normal salgılama düzeninin bozulması sağlığın bozulması ya da kanser riski açısından bu durum önemlidir. Araştırmacılar düşük melatonin ve yüksek kortizol seviyelerinde çeşitli hastalıkların ortaya çıkabileceğini bildirmişlerdir. Yani bu iki hormon arasındaki denge sağlıklı olmak için önemlidir. Bunu belirlemede melatonin-kortizol indeksi immün fonksiyonlar hakkında bilgi verirken, ayrıca depresyon, kalp hastalığı, osteoporoz ve kilo alımı ile ilgili durumların belirlenmesinde bir marker olarak kullanılmıştır (13, 14). Melatonin ve kortizol ilişkisine ait bazı bulgular:

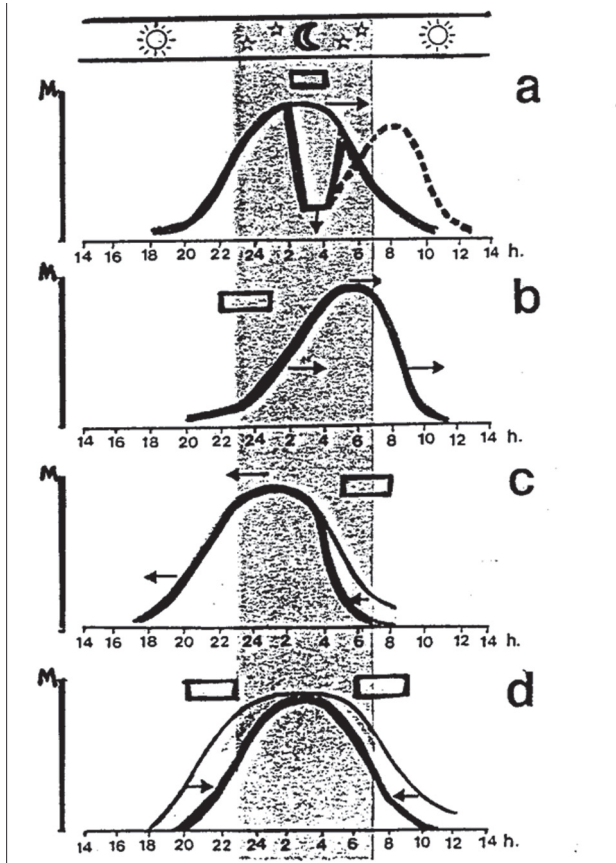
- Düşük melatonin ve yüksek kortizol düzeylerinde kilo alımında artış olduğu bildirilmiştir (14).

- Depresyonlu hastalarda melatonin düzeyi depresyonu olmayan hastalara göre düşüktür, depresyonlu hastalarda akşam saatlerinde (yatma saatleri) kortizol düzeyleri yüksek bulunmuştur.

- Yüksek kortizol ve düşük melatonin kemik kaybına yol açar. Melatonin kemikteki olumlu etkilerini gösterebilmesi için est-radiol düzeylerinin de yeterli olması gereklidir.

- Gece ışığa maruz kalan kişilerde melatonin düzeyleri düşük olup meme kanseri riski yüksektir. Meme kanser riski kortizol ile de ilişkili olup gün içinde ve akşam saatlerinde yüksek kortizol meme kanser riskini artırır. Ayrıca endometrium, prostat, akciğer, gastrik ve kolon kanserlerinde melatonin düzeylerin düşük olduğu buna karşılık melatoninin antioksidan etkileriyle de kansere karşı koruyucu olabileceği bildirilmiştir (15).

Işık uygulama ile salgıdaki değişim: İlk çalışmalar sadece parlak ışığın (gün ışığı) insanda melatonin düzeyini baskıladığını bildirirken son bulgular yapay ışığın (karanlık periyottaki aydınlatma sistemi) da benzer etkiyi gösterdiği ileri sürülmüştür. Körlerde ışık algılaması "0" olan kişilerde melatonin sekresyonu 24 saat içinde serbest olarak dağılım göstermektedir. (7, 16). Gece oluşturulan yapay aydınlık melatonin sentez ve salgılanmasını akut olarak baskılayarak (Şekil 4a), akşam karanlığın başlamasıyla birlikte uygulanan ışık gece 02.00-04.00 arası görülen plazma melatonin konsantrasyon pikinde kaymaya buna karşılık sabah henüz hava ağarmadan ışık uygulama ise bu konsantrasyon pikinin erken belirmesine neden olur (Şekil 4b, c). Sabah ve akşam saatleri maruz kalınan aydınlık ise fazda daralmaya neden olur (Şekil 4d) (17).



ŞEKİL 4. Parlak ışığın (□) melatonin salıverilmesine etkileri. a) Salıverilmenin inhibisyonu b) Faz kayması. c) Erken faz) Faz daralması (17).

Eksojen melatonin uygulaması ile ritmin değişimi: Melatoninin Jet Lag'da kullanımı

Melatonin akşama doğru veya akşam verildiğinde plazma melatoninin profilindeki değişim "phase advance" olarak tanımlanmış (24 saatlik uyku/uyanıklık siklusünde 23.00/07.00 arası gerçekleşen uykunun, 20.00/04.00'e kayması). Buna karşılık melatonin sabah saatlerinde verilirse oluşan melatonin profil değişikliği "phase delay" dir (24 saatlik uyku/uyanıklık siklusünde ileri kayma olur ve 20.00/04.00 arası uykunun 23.00/07.00 e kayması) (17)

Melatoninin sirkadyen ritm düzenleyici etkisinden faydalanılarak zaman dilimini atlayan yolculuklarda kullanımı (özellikle pilot ve diğer uçak görevlilerinde) önerilmektedir. Bu amaçla; doğuya yapılan yolculukta, ön koşullama amacı ile gidilecek olan yerdeki yatma zamanına karşılık gelen saatlerde o bölgeden ayrılmadan 3 gün önce 5 mg melatonin uygulamasına başlanır, kalkış gününde aynı uygulama yapılır ve varıldıktan sonra 2 gün süreyle uygulama sürdürülür. Batıya yolculukta ise sadece uçuş sonrası önerilmektedir (18).

Melatonin düzeylerinin yaşa bağlı değişimi:

İnsanda fetüste melatonin sentezine ilişkin bir bulgu yoktur ancak koyunlarda yapılan çalışmada fetüste herhangi bir aktiviteye rastlanmamıştır. Melatonin anneden fetusa ve süt yoluyla yenidoğana geçebilir ve dolayısıyla fetus ve yeni doğanda sirkadyen ritm bu yolla oluşur. Melatonin konsantrasyonu yaşa bağlı değişim gösterir, yeni doğanda sekresyon çok düşüktür, doğumdan kısa bir süre sonra artarak 1-3 yaş arası pik yapar ve sonra tekrar düşer. Bundan sonra sekresyon puberte ve adölesan dönemde sirkadyen hale gelir. Yirmili yaşlardan sonra melatoninin sentez ve salgılanma hızı azalarak 60'lı yaşlarda en düşük seviyelere ulaşır (19).

Aşağıdaki farmakolojik ve nörokimyasal ajanlar pineal fonksiyonları stimüle veya inhibe ederek melatoninin plazma düzeylerini değiştirirler (20).

Pineal fonksiyonları azaltan ajanlar

β-adrenerjik antagonistler
Monoamin tüketen ajanlar
Triptofan eksikliği
Benzodiyazepinler
NSAID

Pineal fonksiyonları artıran ajanlar

NA reuptake inhibitörleri
Serotonin reuptake inhibitörleri
Nöroleptikler

Hormonun Farmakokinetiği

Suda kısmen ve lipidlerde yüksek oranda çözünen melatonin dolaşıma salıverildiğinde dokulara ve hücrelere kolaylıkla girilmektedir. Jelatin kapsüller yada tablet şeklinde oral uygulanan melatonin insanda yaklaşık 60 dakikada pik plazma düzeyine ulaşır. Bifazik eliminasyon yarılanma ömrü 3 ve 45 dakikadır. Oral uygulamada ilk geçiş etkisine maruz kalır. Melatonin esas olarak karaciğerde önce hızla 6-hidroksidopamine, sonra bir dizi reaksiyon ile N-asetil-5-metoksi-6-hidroksitriptamin'e ve daha sonra da sülfat veya glukronid ile konjuge olarak 6-sülfatoksimeleatonin'e (veya 6-hidroksimeleatonin sülfat) dönüşür ve idrar ile atılır. İdrarda %1 oranında değişmemiş şekli bulunmaktadır (21). Son yıllarda tükürük melatonin düzeyi de pineal fonksiyonların bir göstergesi olarak kabul görmektedir (22).

Melatonin reseptörleri ve etki mekanizması:

Melatonin suya göre lipid çözünürlüğünün yüksek olması nedeniyle hücrelere rahatça girebilmektedir. Bu nedenle etkileri sadece membrana yönelik değildir. Sulu ortamda kısmen çözünmesi de intrasellüler etkilerinin oluşmasına katkıda bulunur. Son çalışmalar melatoninin nukleusta yüksek konsantrasyonda bulunduğunu ve melatonin için spesifik bağlanma noktalarının olduğunu göstermiştir. Bu bulgulara göre melatonin etkilerinin tiroid ve steroid hormonlara benzer şekilde nukleustaki moleküler olaylarla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (20).

Melatonin agonisti 2-[¹²⁵I]iodomelatonin ile yapılan radyoreseptör tayinler ve invitro kantitatif otoradyografi çalışmalarında beyinde ve insan dahil olmak üzere bazı vertebral türlerde periferik dokularda melatonin reseptörlerinin varlığı ve bu reseptörlerin G-proteinleri ile kenetli olduğu belirtilmiştir.

Melatoninin ML1 ve ML2 olarak bilinen farklı farmakolojik familyalara ait membran bağımlı iki tip reseptörü tanımlanmıştır. Güçlü melatonin agonisti 2-[¹²⁵I]iodomelatonin kullanılarak yapılan incelemelerde tavuk ve tavşan retinasında ML1 reseptörlerinin yüksek afiniteli (Kd~75pM) reseptörler olduğu, buna karşılık ML2 reseptörlerinin aynı melatonin agonistlerine düşük afinite gösterdiği belirlenmiştir (7, 47). ML1 reseptörlerinin 3 alt tipi vardır. Mel1a (Bu reseptörler MT1 reseptörleri olarak da isimlendirilmiştir; Kd; 20-40 pM), Mel1b (MT2 reseptörleri; Kd; 160 pM), Mel1c (MT3 reseptörleri; Kd; 20-60 pM) (23).

ML1 reseptörleri serebellum, hipokampus dahil olmak üzere nöronal yerleşim göstermektedir. Ayrıca SCN, hipotalamus, talamus, preoptik alan, retinanın pleksiform tabakası ve serebral korteksin pek çok bölgesinde ML1 reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir (24). Nöronal olmayan ML1 reseptörleri, serebral ve caudal arterlerde, hipofizeal pars tuberaliste, ovaryum, böbrek ve ince barsaklarda bulunmuştur. ML2 reseptörlerinin memeli hücrelerinde spesifik dağılımı henüz iyi açıklanmamıştır (24).

ML1 reseptörleri renal fonksiyon, uyku, sirkadiyen ritm, üreme ve serebral arter kontraktilesinden sorumludur. Bu reseptörler memeli retinasında Ca²⁺-bağımlı dopamin salıverilmesi ve retinal fotopigment disklerinin fagositozu gibi ışığa bağımlı olaylarda rol oynar. ML1 reseptör aktivasyonu (G₁ proteinleri aracılığı ile) adenilat siklaz inhibisyonu ile 3'5' c-AMP düzeyinde düşmeye neden olur. Ayrıca sadece ML1 reseptörlerinin, fosfolipaz aktivasyonu aracılığı ile araziidonat salıverilmesini stimüle ettiği gösterilmiştir (25).

Düşük afiniteli ML2 reseptörlerinin de G-proteinleri ile kenetli olduğu ve sinyal iletiminde ML1 reseptörlerine benzer davranışta bulunduğu ileri sürülmektedir. Ancak ML1'lerden farklı olarak ML2 reseptörlerinin aktivasyonunun fosfoinozid (PI) hidrolizi ile kenetli olduğu ve selektif ML2 antagonisti uygulananın bu hidrolizi geri çevirdiği belirtilmiştir (26).

İlginç olarak güçlü α 1-adrenerjik antagonist prazosin ML2 reseptörlerine yüksek afinite göstermekte ve melatonin ile oluşan fosfoinositol hidrolizini etkili bir şekilde azaltmaktadır. Ancak non-selektif α -adrenerjik antagonist fentolamin ve nispeten selektif olmayan serotonin antagonisti metizerjid, melatonin ile oluşan fosfoinozitol hidrolizine etkisiz bulunmuştur. ML₂ reseptörlerinin fizyolojik önemi tam olarak açıklanmamıştır (8).

Biyoyararlanım ve yan etki

Oral uygulanan melatoninin biyoyararlanımı değişkenlik gösterir. 1-5 mg oral dozlar alındıktan 1 saat sonra serum melatoninini gece ulaşılan plazma düzeyinin 10-100 katına çıkarır ve 4-8 saat içinde düşer (Vijayalaxmi et al., 2002). Düşük dozlar (0.1-0.3 mg) gündüz alındığında gece ulaşılan melatonin pik konsantrasyonunu verebilir. Amerikada çeşitli "ilaç marketleri"nde melatoninin 0.2 mg, 0.3 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2.5 mg, 3 mg, 5 mg'lık preparatları mevcuttur.

Ayrıca likid formda (1 mg/mL, 1 mg/4 ml) preparatları da mevcut olup melatonin preparatları için herhangi ciddi bir yan etki bildirilmemiştir. Endokrin sistemdeki belirgin etkilerine rağmen yüksek farmakolojik dozlar serum LH artırabilir ve prolaktinde düşme yapabilir (27).

Melatonin Antioksidan Etkileri

Bazı çalışmalarda ise melatoninin antioksidan ve serbest radikal süpürücü etkisinin reseptör aracılı olmadığı ve bu etkilerin fizyolojik konsantrasyonların üzerinde olduğu bildirilmektedir (28-30). Melatonin hidroksil ve peroksil radikallerinin güçlü bir süpürücüsüdür. 'OH radikalini nötralize edici etkisi glutatyon'dan 5 kat ve ROO' inaktivasyonunda ise E vitamininden 2 kat fazla etkilidir. Ancak melatoninin peroksil radikali üzerine olan etkisi tartışmalıdır. Şöyle ki bazı araştırmacılar melatoninin, peroksil radikale karşı süpürücü etkisinin E vitamininden daha düşük olduğunu dolayısı ile lipoperoksil radikale karşı daha az nötralize edici etkisinin bulunduğunu belirtmişlerdir (31-33). Melatonin ayrıca inflamasyon reaksiyonları sırasında makrofajların aktivasyonu ile oluşan ve toksik bir oksijen türevi olan (HOCl)'e karşı da süpürücü etki göstermektedir. Ancak melatoninin H₂O₂ ve O₂^{•-} radikalleri üzerine direkt süpürücü etkisi zayıftır. Melatoninin H₂O₂ ile reaksiyonu sonucu N¹-asetil-N²-formil-5-metoksi knüramin (AFMK) olduğu, AFMK'nın ise katalazla N¹-asetil-5-metoksi knüramine dönüştürüldüğü ve antioksidan etkiye sahip bu metabolitlerin melatoninin süpürücü etkisini artırdığı bildirilmiştir (34).

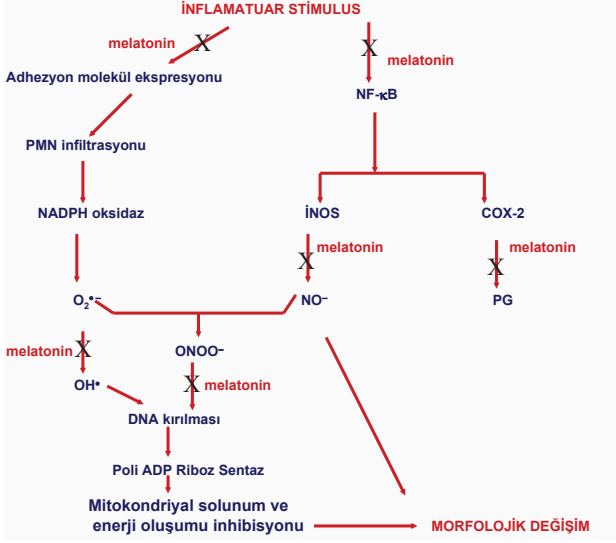
Melatoninin serbest radikaller üzerinde dolaylı etkileri de vardır. Melatonin, hidroperoksitleri metabolize eden GSH-Px enzimini aktive ederek, O₂^{•-} radikalini H₂O₂'ye kataliz eden SOD aktivitesini artırarak, oksidatif stres esnasında katalaz aktivitesindeki azalmayı önleyerek ve NO oluşumundan sorumlu nitrik oksit sentaz (NOS) enzimini inhibe ederek, antioksidan etki göstermektedir (30, 35, 36).

Antioksidan savunma sistemi ile ilişkili diğer bir enzim sitokrom P450 enzimidir. Bu enzim ksenobiyotik metabolizması aracılığı ile serbest radikal oluşumunu artırır. Melatonin'in P450 aktivitesini azaltarak serbest radikal oluşumunu ve dolayısı ile oksidatif hasarı azalttığı gösterilmiştir (35, 36).

Melatonin fizyolojik konsantrasyonlarda serebellumda NOS aktivitesini baskılayarak nöral ve kardiyovasküler fonksiyonların fizyolojik düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Bu etkide melatoninin serbest radikal oluşumunu önleyici etkisine aracılık etmektedir. NO' tek başına bir serbest radikaldir ve O₂^{•-} varlığında ONOO' oluşumunu artırır. Melatonin ile NOS aktivitesinin baskılanması NO oluşumunu azaltarak bu yolak üzerinden oksidatif hasarı azaltmaktadır (6, 30, 37). Melatoninin serbest radikaller üzerindeki süpürücü etkisi onun aynı zamanda güçlü bir antiinflamatuvar ajan olduğunu da açıklamaktadır. İnflamasyonun uyarılmasıyla doku hasarına giden yolak üzerinde

çeşitli kademelerde melatonin ile blokaj bu ajana antiinflamatuvar ve doku koruyucu etki sağlamaktadır. Şekil 5 de inflamasyonun indüklediği adhezyon molekül ekspresyonu, NF- κ B, iNOS, PG, süperoksit ve peroksi nitrit radikallerinin doku hasarındaki rolü ve melatoninin bu etkenlerin oluşumlarının baskılanması ile antiinflamatuvar etkisi özetlenmiştir.

Çeşitli inflamasyon modellerinde (yanık hasarı, sepsis, iske-mi/reperfüzyon gibi) nötrofil aktivasyonunun dokularda neden olduğu oksidan hasarları melatoninin anlamlı olarak geri çevirmiştir (38-42)



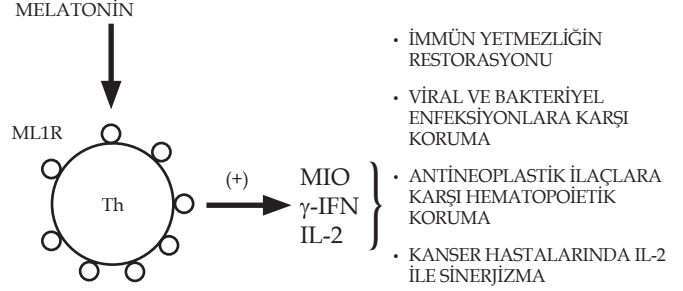
ŞEKİL 5. Doku hasarına yol açan inflamatuvar yolda melatoninin etkileri (43).

Melatoninin İmmünolojik Etkileri:

Melatoninin immünolojik rolüne ait ilk bulgu Maestroni ve arkadaşlarına aittir (1987) aittir. Farelerin devamlı ışığa maruz kalması veya gece β -adrenerjik reseptör blokörlerinin uygulanımı gibi melatonin oluşumunun inhibe edildiği şartlarda immün fonksiyonların baskılandığı görülmüştür. Sonraki çalışmalardan alınan sonuçlar melatoninin humoral ve hücre sel immün yanıtı artırdığını desteklemiştir. Melatoninin bu etkisi normal şartlarda belirgin değildir. Yaşlanma, viral hastalıklar, kortikosteroid kullanımı veya akut stress gibi immün sistemin baskılandığı durumlarda etki belirgin hale gelmektedir (28, 35, 44).

Wichmann ve arkadaşları farelerde yumuşak doku travması ve hemorajik şok sonucu immün fonksiyonlardaki baskılanmanın melatonin ile geri çevrildiği, ayrıca kronik melatonin tedavisinin insanda lökosit naturel killer aktivitesini artırdığını bildirmişlerdir (45).

Melatoninin immunosupresyona karşı olan etkileri yada immün fonksiyonları artırıcı etkileri T-helper lenfositlerdeki spesifik reseptörlere bağlanması ile ilişkilidir. Melatoninin bu reseptörlere bağlanması, gamma-interferon, IL-2 veya opioid peptidlerin salgılanmasını artırmaktadır (Şekil 6). Melatonin-indüklü opioidler melatoninin hemotopoietik etkisine aracılık etmektedirler. Tümörlü farelerde melatonin uygulaması, kan hücrelerini kemoterapötik ilaçların toksik etkilerinden korumuştur (46).



ŞEKİL 6. Melatoninin immün sisteme etkileri (46).

Organ ve hücre transplantasyon başarısı büyük ölçüde graft reddini önlemeyi amaçlayan immunosupresif tedaviye bağlıdır. Ancak immunosüpresan tedavinin enfeksiyon ve malin etkileri vardır. Melatoninin ise viral ve bakteriyel enfeksiyonlarda çeşitli organlardaki fonksiyon bozukluklarına karşı koruyucu olduğu immunodepresan etki de göstermektedir. Yüksek farmakolojik dozlarda (> 100mg/kg BW) melatoninin antikor oluşumunu baskılamaktadır. Bu yüksek dozlarda melatoninin uzun süre reseptöre bağlı kalması down-regülasyona yol açarak immün supresyona neden olmaktadır (44).

Graft reddinde serbest radikaller önemli rol oynamaktadırlar. Melatoninin immün yanıt üzerindeki inhibitör etkisinin molekülün antioksidan etkisi ile ilişkili olması, melatonin uygulamasının organ transplantasyonunda yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca toksisitesinin olmaması da bu ajanın transplantasyonda güvenle kullanılacak bir ajan olduğunu desteklemektedir (28).

Melatonin'in bazı ilaç toksisitesini azaltıcı ve etkinliğini artırıcı etkileri

Melatonin birçok ilacın neden olduğu çeşitli dokularda oksidan hasarla karakterize yan etkilere karşı koruyucu etkisinin gösterilmesi, bu ilaçların kullanımını sınırlayıcı yan etkilerin azaltılarak tedavinin etkinliğini artırması ve özellikle kanser hastalarının yaşam kalitesinde olumlu etkisi ile önem kazanmaktadır. Söz konusu ilaçlar arasında doksorubisin, sisplatin, bleomisin, gentamisin, indometasin, izoniyazid, fenobarbital, karbamazepin, haloperidol, siklofosamid, asetaminofendim ve eritropoietin sayılmaktadır. (47-53).

GI sistem ve melatonin

GI kanalda çok yüksek konsantrasyonlarda bulunan melatonin özellikle enterokromafin hücrelerde (EC) (enteroendokrin hücreler, amine prekürsör uptake ve dekarboksilasyon sistemi) lokalizedir. Melatonin sentez enzimi HIOMT ve prekürsör serotonin intestinal mukozanın EC hücrelerinde bulunmaktadır. Nitekim bu bulgular eşliğinde melatoninin sadece pineal orijinli olmadığı açıkça belirlenmiştir (5, 54).

Pineal bez ve GI kanal büyüklük olarak karşılaştırılacak olursa melatoninin GI kanalda pineal beze göre 400 kat daha fazla bulunduğu ileri sürülmüştür. Kandaki düzeyler karşılaştırıldığında ise yine GI melatoninin 10-100 kat fazla olduğu belirlenmiştir.

GI kanalda melatonin uniform bir dağılım göstermez, farklı bölümler farklı konsantrasyonlarda melatonin içerir. GI kanal melatoninini tamamen serotonin konsantrasyonu ile ilişkilidir,

ki bu da GI kanalın pinealden bağımsız olarak melatonin ürettiğini desteklemiştir. Nitekim, pinealektomi de GI kanal melatonin düzeylerini etkilememiştir (54, 55).

Duedenumda melatoninin bikarbonat sekresyonuna etkileri de gastrik mukozanın korunmasında önemli bir etkidir. Duedenum mukozal hücrelerinden HCO_3^- sekresyonu mideden duodenal lumene sağlanan HCl için başlıca koruyucu mekanizmadır. Duodenal ulserde HCO_3^- sekresyonu azalmıştır ve bu da mokozaal lezyonlarda HCl nin etkisini güçlendirmektedir. Melatonin duodenuma intraarteriyel infüzyon ile verildiğinde HCO_3^- sekresyonu artmış, buna karşılık HCO_3^- sekresyonundaki bu artış melatonin (MT_2) reseptör antagonisti luzindol ile önlenmiştir. Bu sonuç melatoninin GI kanalda duodenumda epitel hücreler üzerindeki reseptörler aracılığıyla HCO_3^- sekresyonunu artırdığını göstermektedir. Benzer şekilde melatonin luminal uygulamada da HCO_3^- sekresyonunu artırmış ve luzindol ile bu etki geri dönmüş (56).

Melatoninin GI sistemde reseptör aracılı etkilerine ilaveten bu sistemde non-reseptör aracılı etkileri de vardır. Melatoninin GI ülser oluşumunu azaltıcı etkilerini gösteren çok sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalarda stress, indometasin, aspirin, piroksikam, alkol ile oluşturulan gastik mukozal hasarlarda melatonin doza-bağımlı olarak ülser indeksini azaltmıştır, ve bu korumada başlıca mekanizma mukozal hasara yol açan başta 'OH olmak üzere serbest radikallerin süpürülmesiyle açıklanmıştır (57, 58).

Bu bilgiler doğrultusunda laboratuvarımızda yaptığımız deneysel ülser çalışmasında melatonin uygulaması incelenen asidite, ülser indeksi ve mukozal oksidan hasar parametrelerinde ve ayrıca histolojik değerlendirmelerde düzelleme yapmış ve olumlu etki göstermiştir (59, 60).

Kardiyovasküler sistem

Son yıllarda elde edilen bulgular melatoninin kalp-damar sistemine etkilerinin reseptör ve non-reseptör aracılı olduğunu göstermiştir. Melatonin serebral arterlerde vazokonstriksiyona ve periferdeki damar yataklarında ise vazodilatasyona neden olmaktadır. Myokard infarktüs riski ve ani ölüm riski olan koroner kalp hastalarında melatonin düzeyleri düşük bulunmuştur (61, 62). Benzer şekilde LDL-kolesterol düzeyleri yüksek olanlarda ve ayrıca hipertansif hastalarda melatonin düzeyi düşüktür ve melatonin uygulamasının kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir (63). Melatoninin vazodilatör etkisinin termoregülasyon yolu ile uykunun indüklenmesinde de rolü önemlidir.

Melatoninin kardiyovasküler sistemde reseptör aracılı etkilerine ilave olarak non-reseptör etkileri de vardır. Yüksek kan basıncının neden olduğu özellikle kalp damar sistemindeki oksidan hasarda serbest radikallerin etkileri bilinmektedir (64). Bu konuda laboratuvarımızda yaptığımız bir çalışmada deney hayvanlarında hipertansiyon geliştirilmiş ve gerek ekokardiografik ölçümlerde myokarddaki gerekse biyokimyasal parametrelerle ölçülen doku hasar parametrelerinde gözlenen değişiklikler, melatonin uygulanan grupta anlamlı olarak geri çevrilmiştir (65).

Koroner kalp hastalıklarında ve aterosklerozda inflamasyonun önemli bir oynadığı bilinmektedir. Aterosklerozun erken döneminde dominant hale geçen immün hücreler aracılığı ile

salıverilen aktif bileşikler gerek aterosklerotik lezyonun gerekse inflamasyonun ilerlemesine neden olur. Koroner kalp hastalarında MI ve ani ölümlerin insidansında artış bu hastalarda melatonin düzeylerinde düşüş ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek kolesterol ile beslenen hiperlipidemili hayvanlarda melatonin uygulaması bu hayvanlarda antioksidan enzim aktivitelerini artırarak aorta da koruyucu bulunmuştur. (66). Benzer bir başka çalışmamızda "böbrekte kitle azaltma" yöntemi ile kronik böbrek yetmezliği geliştirilen sıçanlarda melatonin uygulaması gerek hemodinamik parametrelerde gerekse çoklu organ hasarlarında koruyucu bulunmuştur (67).

Kemik koruyucu etki

Melatoninin kemik üzerine etkisi direktir. Melatonin sekresyonunun baskılanması serum kalsiyum konsantrasyonunu düşürürken, melatonin uygulaması ise artırır. Ovariektomili sıçanlarda melatonin uygulaması kemik kaybını azaltmıştır (68). Melatonin kemik iliğinde bol miktarda bulunması melatonin kemik hücrelerindeki etkilerinin muhtemelen otokoid etkiler aracılığı ile olduğunu düşündürmektedir. Melatonin ayrıca doz bağımlı olarak kemik matrix proteinlerini de artırır. Osteoblastik bir protein olan osteoprotegerin melatonin ile artmıştır (69). Günümüzde yaygın olarak postmenapozal dönemde osteoporozu karşı kullanılan bifosfonatlara ilave olarak melatonin uygulamasının gerek direkt kemik üzerine olumlu etkileri ve gerekse bu ilaçlara bağlı yan etkileri azaltarak kemik koruyucu etkiyi güçlendirebileceği düşünülmektedir. Nitekim alendronatın neden olduğu gastrik hasara karşı melatoninin koruyucu etkisi gösterilmiştir (70).

Melatoninin SSS deki ve nörodejeneratif olaylara etkileri

Yaşlanma ile birlikte sinir sistemindeki gerileme fizyolojik yaşlanma ve nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili olup en iyi gösterge hafıza ve kognitif fonksiyonlarda kayıplardır. Serbest radikallerin yaşlanma ile ilişkisi günümüzün en güncel konularındandır. Beyin dokusunun oksidatif hasara oldukça duyarlı olması, yaşlanma ile birlikte makromoleküllerde oksidatif hasar birikimi ve inflamasyon gelişimi melatonin tedavisinin yaşa bağlı SSS fonksiyonlarındaki değişime karşı koruyucu olabileceğini düşündürmüştür. Yaşlı hayvanlarda yapılan çalışmada melatonin in nörojenezi artırdığı belirlenmiştir (71).

Nörodejeneratif hastalıklar beyinde yaygın bir hasar oluşmadan teşhis edilememektedir. Örneğin Parkinson hastalarında teşhis konulduğunda substantia nigradaki dopaminerjik nöronların %75'i kaybedilmiştir. Melatonin sekresyonu yaşla bağlantılı olarak azalma gösterdiğinden yaşlanma ile birlikte nöronal apoptozda artış muhtemel gözükmemektedir. Tüm bunlar göz önüne alındığında orta yaşlardan itibaren melatonin yada diğer antioksidan suplementasyonunun nöronal kayıp hızını azaltmaları olumlu bir yaklaşım olacaktır. Diğer taraftan melatoninin lipofilik yapısı sayesinde kan-beyin bariyerini kolayca geçebilmesi ve ayrıca farmakolojik dozlarının hayvanlarda tüm yaşam süresince yada insanlarda uzun periyodlarla uygulanımının herhangi bir toksisiteye yada pro-oksidan etkiye neden olmadığının gösterilmiş olması bu indolün güvenle kullanılabilirliğini desteklemektedir (72).

M.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarımızda melatoninin subaraknoid kanamaya bağlı beyindeki oksidatif hasarı önlediği ve nörolojik skorlarda iyileşme yaptırdığı, kan beyin bariyerini koruduğu gösterilmiştir (73).

Hormone of darkness: Melatonin

The hormone melatonin (5-methoxy-N-acetyltryptamine) is synthesized primarily in the pineal gland and retina, and in several peripheral tissues and organs. The endogenous rhythm of secretion is generated by the suprachiasmatic nuclei and entrained by the light and dark cycle. It helps regulate other hormones and maintains the body's circadian rhythm. Melatonin is ubiquitously distributed and because of its small size and amphiphilic nature it is able to reach easily all cellular and subcellular compartments. It is a natural occurring compound with well-known antioxidant properties and has been proven as a powerful cytostatic drug in vitro as well as in vivo. The efficacy of melatonin has been assessed as a treatment of ocular diseases, blood diseases, gastrointestinal tract diseases, cardiovascular diseases, diabetes, rheumatoid arthritis, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, infectious diseases, neurological diseases, sleep disturbances, aging and depression. This review summarizes the pharmacokinetic properties and physiologic and pharmacological effects of melatonin.

KEY WORDS: melatonin, antioxidant

Melatonin ve uyku: Uyku üzerine etkilerinin muhtemelen kronobiyotik etkiler olduğu ve ayrıca melatoninin damarlarda vazodilatör etkiye bağlı olarak core temperaturü düşürerek uykuyu indüklediği, uykuya dalış süresini kısalttığı ve uyku kalitesini arttırdığı bilinmektedir (1).

Melatonin ve migren

Migren baş ağrısında melatoninin rolü tam anlaşılmamakla birlikte bu hastalarda idrar melatonin düzeyleri düşük bulunmuştur. 1986 da Toglia migren ve pineal disfonksiyonu arasında ilişki olduğunu ileri sürmüştür (74). Melatonin reseptörlerinin serebral arterlerde varlığının gösterilmesi, melatonin uygulamasının insanda ve deneysel hipertansif sıçanlarda kan basıncını düşürmesi, melatoninin arter düz kaslarını gevşetmesi, tümüyle melatoninin serebral kan akımını değiştirebileceğini ve böylelikle migren baş ağrısında olumlu olabileceğini düşündürmektedir (75).

Melatonin ve reproduktif sistem

Melatonin reseptörlerinin gonadlarda, epididim, vas deferens, prostat, meme bezleri gibi yapılarda bulunması bu sistemle ilgili etkileri düşündürmüştür. Kesin sonuçlar yoktur ancak kadında kontraseptif olarak tek başına (melatonin 300 mg/gün) yada progestin ile birlikte (melatonin 75 mg/gün + progestin 0.3-0.75 mg/gün) 4 ay boyunca ovülasyonu inhibe etmiştir. İnsanda bu uygulamaların fertilité için bir alternatif uygulama olduğu ileri sürülmektedir (75).

Melatonin ve Klinik Onkoloji

Hayvan modellerinde tümör büyümesini ve gelişimini yavaşlatıcı etkisi, pinealektomili hayvanlarda tümör oluşumunun hızlanması buna karşılık melatonin uygulamasının bu gelişimi geri çevirmesi ile klinikte yapılan çalışmalar birbirini desteklemektedir. Melatoninin tümör hücrelerinde direkt onkostatik etkileri ve antikanser etkileri yukarıda açıklanan immün modülatör ve antioksidan etkilerine bağlanmaktadır (76, 77).

Melatoninin anti-apoptotik etkileri

Melatoninin apoptozun regülasyonundaki ilk bulgusu 1994 (78) yılında verilmiştir. Bunu takiben pek çok deneysel çalışmada apoptoz üzerine melatoninin etkileri incelenmiş ve sonuçlar 3 başlık olarak özetlenmiştir;

1. **İmmün hücrelerdeki apoptozun inhibisyonu (anti-apoptotik etki);**

2. **Nöronal hücrelerdeki hücre ölümünün önlenmesi (anti-apoptotik etki);**

3. **Kanser hücrelerinde apoptozun hızlandırılması (pro-apoptotik etki).**

Bu başlıklar altında yapılan tüm çalışmalar sonuç olarak melatoninin apoptozdaki etkilerinin mekanizmasını, apoptozda oksidatif stresin önemini ve melatoninin antioksidan etkilerinin apoptozdaki rolünü de ortaya çıkarmıştır.

Günümüzde serbest radikallerin kanser, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar başta olmak üzere çeşitli patolojilerde ve yaşlanmadaki rollerinin gösterilmesi antioksidan kullanımını gündeme getirmiş ve bu konuda çalışmalar giderek bir ivme kazanmıştır. Melatonin diğer pek çok antioksidan ile kıyaslandığında gerek güçlü radikal süpürücü etkisi gerek antioksidan enzim aktivitelerini artırıcı özelliği ile güncelliğini korumaktadır. Ancak melatoninin klinikte kullanıma girmesi için çalışmalar halen sürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ferguson SA, Rajaratnam SM, Dawson D. Melatonin agonists and insomnia. *Expert Rev Neurother*, 10: 305-318, 2010.
2. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J Amer Chem Soc*, 80: 2587, 1958
3. Hardeland R, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP. Melatonin. *Int J Biochem Cell Biol*, 38: 313-316, 2006.
4. Reiter RJ, Melchiorri D, Sewerynek E, Poeggeler B, Barlow-Walden L, Chuang J, Ortiz GG, Acuña-Castroviejo D. A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant. *J Pineal Res*, 19: 149-165, 1995.
5. Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowska I, Pawlik M, Sliwowski Z, Cześnikiewicz-Guzik M, Kwieciński S, Brzozowski T, Bubenik GA, Pawlik WW. Localization and biological activities of melatonin in intact and diseased gastrointestinal tract (GIT). *J Physiol Pharmacol*, 58: 381-405, 2007.
6. Reiter RJ, Carneiro RC, Oh C-S. Melatonin in relation to cellular antioxidative defense mechanisms. *Horm Metab Res*, 29: 363-372, 1997.
7. Reiter RJ. Neuroendocrine effects of light. *Int J Biometeorol*, 35: 169-175, 1991.

8. Beyer CE, Steketee JD, Saphier D. Antioxidant properties of melatonin-an emerging mystery. *Biochem Pharmacol*, 56:1265-1272, 1998.
9. Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med Rev*, 9:25-39, 2005.
10. Schulz P, Steimer T. Neurobiology of circadian systems. *CNS Drugs*, 23 Suppl 2:3-13, 2009
11. Liebmann PM, Wöfler A, Felsner P, Hofer D, Schauenstein K. Melatonin and the immune system. *Int Arch Allergy Immunol*, 112: 203-211, 1997.
12. Campino C, Valenzuela F, Arteaga E, Torres-Farfán C, Trucco C, Velasco A, Guzmán S, Serón-Ferré M. Melatonin reduces cortisol response to ACTH in humans. *Rev Med Chil*, 136:1390-1397, 2008.
13. Millet B, Touitou Y, Poirier MF, Bourdel MC, Amado I, Hantouche EG, Bogdan A, Olié JP. Obsessive-compulsive disorder: evaluation of clinical and biological circadian parameters during fluoxetine treatment. *Psychopharmacology (Berl)*, 146: 268-274, 1999.
14. Guardiola-Lemaître B. Melatoninergic receptor agonists and antagonists: therapeutic perspectives. *J Soc Biol*, 201: 105-113, 2007.
15. 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*, 8:354-360, 2009.
16. Reiter RJ. Potential biological consequences of excessive light exposure: melatonin suppression, DNA damage, cancer and neurodegenerative diseases. *Neuro Endocrinol Lett*, 23 Suppl 2:9-13, 2002.
17. Claustrat B, Brun J, Geoffriau M, Chazot G. Melatonin: from the hormone to the drug? *Restor Neurol Neurosci*, 12:151-157, 1998.
18. Lino A, Silvy S, Condorelli L, Rusconi AC. Melatonin and jet lag: treatment schedule. *Biol Psychiatry*, 34: 587, 1993.
19. Waldhauser F, Frisch H, Waldhauser M, Weiszenbacher G, Zeitlhuber U, Wurtman R. Fall in nocturnal serum melatonin during prepuberty and pubescence. *Lancet*, 1: 362-365, 1984.
20. Penev PD, Zee PC. Melatonin: a clinical perspective. *Ann Neurol* 42: 545-553, 1997.
21. Tan DX, Manchester LC, Terron MP, Flores LJ, Reiter RJ. One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? *J Pineal Res*, 42:28-42, 2007.
22. Touitou Y, Auzéby A, Camus F, Djeridane Y. Daily profiles of salivary and urinary melatonin and steroids in healthy prepubertal boys. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 22: 1009-1015, 2009.
23. Dubovich ML, Masana MI, Iacob S, Sauri DM Melatonin receptor antagonists that differentiate between the human Mel1a and Mel1b recombinant subtypes are used to assess the pharmacological profile of the rabbit retina ML1 presynaptic heteroreceptor. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 355: 365-375, 1997.
24. Reppert SM, Weaver DR, Godson C. Melatonin receptors step in to the light: Cloning and classification of subtypes. *Trends Pharmacol Sci*, 17: 100-102, 1996.
25. Song Y, Chan CW, Brown GM, Pang SF, Silverman M. Studies of the renal action of melatonin: Evidence that the effects are mediated by 37 kDa receptors of the Mel1a subtype localized primarily to the basolateral membrane of the proximal tubule. *FASEB J*, 11: 93-100, 1997.
26. Dubovich ML. Melatonin receptors: Are there multiple subtypes? *Trends Pharmacol Sci*, 16: 50-56, 1995.
27. Vijayalaxmi, Thomas CR Jr, Reiter RJ, Herman TS. Melatonin: from basic research to cancer treatment clinics. *J Clin Oncol*, 20: 2575-601, 2002.
28. Reiter RJ, Maestroni JM. Melatonin in relation to the antioxidative defense and immune systems: possible implications for cell and organ transplantation. *J Mol Med*, 77: 36-39, 1999.
29. Reiter RJ, Paredes SD, Korkmaz A, Manchester LC, Tan DX. Melatonin in relation to the "strong" and "weak" versions of the free radical theory of aging. *Adv Med Sci*, 53:119-129, 2008.
30. Reiter RJ, Paredes SD, Manchester LC, Tan DX. Reducing oxidative/nitrosative stress: a newly-discovered genre for melatonin. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 44: 175-200, 2009.
31. Pieri C, Marra M, Moroni F, Recchioni R, Marcheselli F. Melatonin: a peroxy radical scavenger more effective than vitamin E. *Life Sci*, 55: 271-276, 1994.
32. Escames G, Guerrero JM, Reiter RJ, Garcia JJ, Munoz-Hoyos A, Ortiz GG, et al. Melatonin and vitamin E limit nitric oxide-induced lipid peroxidation in rat brain homogenates. *Neurosci Lett*, 230: 147-150, 1997.
33. Reiter RJ, Tan D-X, Osuna C, Gitto E. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. *J Biomed Sci*, 7: 444-458, 2000.
34. Reiter RJ, Tan DX, Terron MP, Flores LJ, Czarnocki Z. Melatonin and its metabolites: new findings regarding their production and their radical scavenging actions. *Acta Biochim Pol*, 54: 1-9, 2007.
35. Reiter RJ, Calvo JR, Karbownik M, Qi W, Tan DX. Melatonin and its relation to the immune system and inflammation. *Ann N Y Acad Sci*, 917: 376-386, 2000.
36. 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*, 8:354-360, 2009.
37. Gilad E, Cuzzocrea S, Zingarelli B, Salzman AL, Szabo C. Melatonin is a scavenger of peroxynitrite. *Life Sci*, 10: 169-174, 1997.
38. Şener G, Şehirli AO, Keyer-Uysal M, Arbak S, Ersoy Y, Yeğen BC. The protective effect of melatonin on renal ischemia-reperfusion injury in the rat. *J Pineal Res*, 32: 120-126, 2002.
39. Şener G, Şehirli AO, Satiroğlu H, Keyer-Uysal M, C Yeğen B. Melatonin improves oxidative organ damage in a rat model of thermal injury. *Burns*, 28: 419-425, 2002.
40. Şener G, Tosun O, Şehirli AO, Kaçmaz A, Arbak S, Ersoy Y, Ayanoğlu-Dülger G. Melatonin and N-acetylcysteine have beneficial effects during hepatic ischemia and reperfusion. *Life Sci*, 72: 2707-2718, 2003.
41. Şener G, Toklu H, Kapucu C, Ercan F, Erkanlı G, Kaçmaz A, Tilki M, Yeğen BC. Melatonin protects against oxidative organ injury in a rat model of sepsis. *Surg Today*, 35: 52-59, 2005.
42. Kaçmaz A, User EY, Şehirli AO, Tilki M, Ozkan S, Şener G. Protective effect of melatonin against ischemia/reperfusion-induced oxidative remote organ injury in the rat. *Surg Today*, 35: 744-750, 2005.
43. Cuzzocrea S, Reiter RJ. Pharmacological action of melatonin in shock, inflammation and ischemia/reperfusion injury. *Eur J Pharmacol*, 426: 1-10, 2001.

44. Maestroni GJM. The immunoendocrine role of melatonin. *J Pineal Res*, 19: 149-165, 1995.
45. Wichmann MW, Zelleneger R, DeMaso CM, Ayala A, Chaudry IH. Melatonin administration attenuates depressed immune functions after trauma-hemorrhage. *J Surg-Res*, 63: 256-262, 1996.
46. Maestroni GJM. T-Helper-2 lymphocytes as a peripheral target of melatonin. *J Pineal Res*, 18: 84-89, 1995.
47. Jahovic N, Cevik H, Sehirli AO, Yeğen BC, Sener G. Melatonin prevents methotrexate-induced hepatorenal oxidative injury in rats. *J Pineal Res*, 34: 282-287, 2003.
48. Jahovic N, Sener G, Cevik H, Ersoy Y, Arbak S, Yeğen BC. Amelioration of methotrexate-induced enteritis by melatonin in rats. *Cell Biochem Funct*, 22:169-78, 2004.
49. Şener G, Satiroglu H, Kabasakal L, Arbak S, Oner S, Er-can F, Keyer-Uysa M. The protective effect of melatonin on cisplatin nephrotoxicity. *Fundam Clin Pharmacol*, 14: 553-560, 2000.
50. Şener G, Sehirli AO, Altunbas HZ, Ersoy Y, Paskaloglu K, Arbak S, Ayanoglu Dülger G. Melatonin protects against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *J Pineal Res*, 32: 231-236, 2002.
51. Şener G, Sehirli AO, Ayanoglu-Dülger G. Protective effects of melatonin, vitamin E and N-acetylcysteine against acetaminophen toxicity in mice: a comparative study. *J Pineal Res*, 35: 61-68, 2003.
52. Şener G, Sehirli O, Yegen BC, Cetinel S, Gedik N, Sakarcan A. Melatonin attenuates ifosfamide-induced Fanconi syndrome in rats. *J Pineal Res*, 37: 17-25, 2004.
53. Reiter RJ, Tan DX, Sainz RM, Mayo JC, Lopez-Burillo S. Melatonin: reducing the toxicity and increasing the efficacy of drugs. *J Pharm Pharmacol*, 54: 1299-321, 2002.
54. Bubenik GA. Localization, physiological significance and possible clinical implication of gastrointestinal melatonin. *Biol Signals Recept*, 10: 350-366, 2001.
55. Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowski T, Bubenik GA. Role of melatonin in upper gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol*, 58 Suppl 6: 23-52, 2007.
56. Konturek SJ, Konturek PC, Pawlik T, Sliwowski Z, Ochmański W, Hahn EG. Duodenal mucosal protection by bicarbonate secretion and its mechanisms. *J Physiol Pharmacol*, 55 Suppl 2: 5-17, 2004.
57. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Pajdo R, Bielanski W, Brzozowska I, Stachura J, Hahn EG. The role of melatonin and L-tryptophan in prevention of acute gastric lesions induced by stress, ethanol, ischemia, and aspirin. *J Pineal Res*, 23:79-89, 1997.
58. Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowski T. Melatonin in gastroprotection against stress-induced acute gastric lesions and in healing of chronic gastric ulcers. *J Physiol Pharmacol*, 57 Suppl 5:51-66, 2006.
59. Şener G, Paskaloglu K, Ayanoglu-Dülger G. Protective Effect Of Increasing Doses Of Famotidine, Omeprazole, Lansoprazole, and Melatonin Against Ethanol-Induced Gastric Damage In Rats. *Indian J Pharmacol*, 36:171-174, 2004.
60. Şener-Muratoğlu G, Paskaloglu K, Arbak S, Hürdağ C, Ayanoglu-Dülger G. Protective effect of famotidine, omeprazole, and melatonin against acetylsalicylic acid-induced gastric damage in rats. *Dig Dis Sci*, 46: 318-330, 2001.
61. Sewerynek E. Melatonin and the cardiovascular system. *Neuro Endocrinol Lett*, 23 Suppl 1:79-83, 2002.
62. Dubocovich ML, Markowska M. Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine*, 27: 101-110, 2005.
63. Paulis L, Simko F. Blood pressure modulation and cardiovascular protection by melatonin: potential mechanisms behind. *Physiol Res*, 56: 671-684, 2007.
64. Campese VM. Oxidative stress and sympathetic activity in hypertension. *Am J Hypertens*, 23:456, 2010.
65. Erşahin M, Sehirli O, Toklu HZ, Süleymanoglu S, Emekli-Alturfan E, Yarat A, Tatlıdede E, Yeğen BC, Sener G. Melatonin improves cardiovascular function and ameliorates renal, cardiac and cerebral damage in rats with renovascular hypertension. *J Pineal Res*, 47: 97-106, 2009.
66. Şener G, Balkan J, Cevikbaş U, Keyer-Uysal M, Uysal M. Melatonin reduces cholesterol accumulation and prooxidant state induced by high cholesterol diet in the plasma, the liver and probably in the aorta of C57BL/6J mice. *J Pineal Res*, 36: 212-216, 2004.
67. Şener G, Paskaloglu K, Toklu H, Kapucu C, Ayanoglu-Dulger G, Kacmaz A, Sakarcan A. Melatonin ameliorates chronic renal failure-induced oxidative organ damage in rats. *J Pineal Res*, 36: 232-241, 2004.
68. Ostrowska Z, Kos-Kudla B, Marek B, Kajdaniuk D, Staszewicz P, Szapska B, Strzelczyk J. 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*, 23 Suppl 1:104-109, 2002.
69. Suzuki N, Somei M, Seki A, Reiter RJ, Hattori A. Novel bromomelatonin derivatives as potentially effective drugs to treat bone diseases. *J Pineal Res*, 45: 229-34, 2008.
70. Şener 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*, 50: 1506-12, 2005.
71. Tresguerres JA, Kireev R, Tresguerres AF, Borrás C, Vara E, Ariznavarreta C. Molecular mechanisms involved in the hormonal prevention of aging in the rat. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 108: 318-326, 2008.
72. Wang X. The antiapoptotic activity of melatonin in neurodegenerative diseases. *CNS Neurosci Ther*, 15: 345-357, 2009.
73. Erşahin M, Toklu HZ, Cetinel S, Yüksel M, Yeğen BC, Sener G. Melatonin reduces experimental subarachnoid hemorrhage-induced oxidative brain damage and neurological symptoms. *J Pineal Res*, 46: 324-32, 2009.
74. Toglia JU. Is migraine due to a deficiency of pineal melatonin? *Ital J Neurol Sci*, 7: 319-23, 1986.
75. Bubenik GA, Blask DE, Brown GM, Maestroni GJ, Pang SF, Reiter RJ, Viswanathan M, Zisapel N. Prospects of the clinical utilization of melatonin. *Biol Signals Recept*, 7:195-219, 1998.
76. Carrillo-Vico A, Reiter RJ, Lardone PJ, Herrera JL, Fernández-Montesinos R, Guerrero JM, Pozo D. The modulatory role of melatonin on immune responsiveness. *Curr Opin Investig Drugs*, 7: 423-431, 2006.
77. Karbownik M, Lewinski A, Reiter RJ. Anticarcinogenic actions of melatonin which involve antioxidative processes: comparison with other antioxidants. *Int J Biochem Cell Biol*, 33: 735-753, 2001.
78. Maestroni GJ, Conti A, Lissoni P. Colony-stimulating activity and hematopoietic rescue from cancer chemotherapy compounds are induced by melatonin via endogenous interleukin 4. *Cancer Res*, 54: 4740-4743, 1994.