

MELATONİN: EMEKLİLİK YAŞI 80 OLUR MU?

Ercüment ÖLMEZ*
Engin ŞAHNA*
Mustafa AĞKADİR*
Ahmet ACET*

*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı, MALATYA

Yazışma Adresi:
Doç. Dr. Ercüment ÖLMEZ
İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı 44069,
MALATYA

Tel: (422) 341 07 13
Fax: (422) 341 00 36
E-mail: eolmez@inonu.edu.tr

Pineal bezden salgılanan ana madde olan melatonin, ilaç olarak lisans almamış olmasına rağmen, ileri sürülen uyku verici ve yaşlanmayı geciktirici özellikleri nedeniyle, ABD'de besin katkı maddesi şeklinde yaygın olarak satılmaktadır. Bugün için, melatoninin, sirkadian ritmlerin, uykunun, ruhsal durumun ve belki üreme, tümör gelişimi ve yaşlanmanın biyolojik regülasyonunda rolü olabileceğine dair bulgular vardır. Ancak, melatoninin insan fizyolojisi ve patofizyolojisindeki rolüne ait belirsizlikler ve şüpheler hala mevcuttur. Bu derlemenin amacı, melatonin hakkında şu andaki bilgilerimizi ve klinik kullanımı ile ilgili beklenti ve yönelimleri özetlemektir.

Anahtar kelimeler: Melatonin, pineal bez, insan.

Melatonin: retiring at the age of 80 ?

Although not licensed as a drug, melatonin, the principal substance secreted by the pineal gland, is marketed sold as a nutritional supplement in the USA for its purported sleep-promoting and antiaging properties. There is now evidence that melatonin may have a role in the biologic regulation of circadian rhythm, sleep, mood, and perhaps reproduction, tumor growth, and aging. However, uncertainties and doubts still surround the role of melatonin in human physiology and pathophysiology. The purpose of this review is to summarize the current knowledge about melatonin and its clinical implications.

Key words: Melatonin, pineal gland, human.

Antioksidanları anlatan bir kitabın¹ melatonin ile ilgili bölümü, aynen şu ifadelerle başlıyor: "Harika bir ilaç hayal edin. Öyle bir ilaç olsun ki, yaşam sürenizi en az %25 uzatabilsin ve 120 yaşınıza kadar yaşayabilmenizi mümkün kılsın. Sadece yaşam sürenizi uzatmasın, genç kalabilmenizi; çalışmaktan, cinsellikten, sosyal aktivitelerden aldığınız zevki, aynı enerji ile devam ettirebilmenizi sağlasın. Öyle bir ilaç olsun ki bu ilaç, herhangi bir yan tesiri ve uzun süreli kullanımda bilinen bir tehlikesi olmasın; çünkü bu aslında bir ilaç değil, vücutta doğal olarak sentezlenen bir madde olsun.

Aslında, böyle harika bir ilacı hayal etmek zorunda değiliz; çünkü o zaten var. Algilerden insanlara kadar tüm canlı organizmalarda bulunan bu maddenin adı: **melatonin**."

Üç yüzyıl önce, Fransız filozof Rene Descartes, pineal bezi "ruhun sandalyesi" olarak tanımladı. Buradan salgılanan ana maddenin melatonin

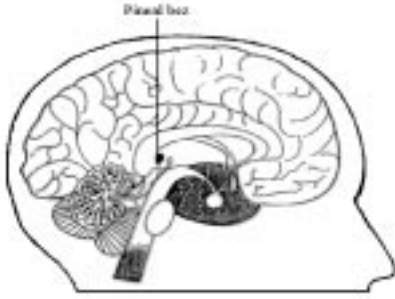
olduğu ise, ancak 1950'li yılların sonlarına doğru gösterildi.² Bugün, melatoninin, sirkadian ritimler, uyku, ruhsal durum, üreme, tümör gelişimi ve yaşlanma gibi birçok olayın biyolojik regülasyonunda rolü olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır.³ Ancak, melatoninin insan fizyolojisi ve patofizyolojisindeki önemine yönelik bilgiler henüz çok yetersizdir. İndikasyonlarının net olarak ortaya konulmamış olması nedeniyle, ilaç olarak lisans alamamıştır. ABD'de besin katkı maddesi olarak tanımlanmış ve preparatları yaygın bir şekilde marketlerde pazarlanmaktadır. Bu preparatlarda, melatonin, uyku verici ve yaşlanmayı geciktirici bir ajan olarak tanımlanmaktadır. İngiltere'de başlangıçta izin verilmiş olmasına ve herhangi bir spesifik toksisite rapor edilmemesine rağmen, daha sonra güvenilirliği ile ilgili şüpheler nedeniyle yasaklanmıştır. ABD'de son dönemlerde melatonin kullanımı, bazen tamamen amaç dışı olacak şekilde, çılgınlık boyutlarına ulaşmıştır. Melatonin, doğal olarak

Melatonin: emeklilik yaşı 80 olur mu?

oluşan bir bileşik olması nedeniyle, patent alınamamaktadır; dolayısıyla, birçok ilaç şirketi tarafından üretilip piyasa sürülmüştür. Bir ilaç firmasının kullanım patentini alması, melatoninin ilaç olarak lisans alabilmesi için gereken oldukça pahalı prosedürü üstlenmesini sağlayabilir. Aksi takdirde, bu koşullarda, melatoninin etkinliği ve güvenilirliği hiçbir zaman tam olarak ortaya konamayacaktır.⁴

Sentez, salıverilme ve metabolizma

Melatonin'in sentez edilip dolaşıma salındığı yer olan pineal bez (Şekil 1);



Şekil 1. Pineal bezin insandaki lokalizasyonunun şematik olarak gösterilmesi.

insanda 120-150 mg, sıçanda 0,9-1,56 mg ağırlığındadır. Önemli derecede damarlaşma göstermekte olup, kan akımı yönünden, 4 ml/dak/gr'lık değerle, endokrin organlar içinde, böbreklerden sonra ikinci sırada gelmektedir. Pineal bezde, pinealositler ve nöroglia hücreleri bulunmaktadır. Dominant olan ve melatonin sentezinin yapıldığı yer pinealositlerdir. Ayrıca, melanin, hemosiderin ve lipofuksin gibi pigment maddeleri de vardır.⁵

Pineal bez, süngenlerde, gözlerin arka tarafında, şeffaf bir kıkırdak ile çevrelenmiş, ışığa duyarlı küçük bir organ olup; "üçüncü göz" olarak tanımlanmıştır. İnsanda ise, beyin içerisinde iyi bir şekilde gizlenmiş olmasına rağmen; Hint felsefesinde, diğer ikisine göre daha gerçekçi ve derinlemesine görebilen bir "üçüncü göz" olarak kabul edilir. Gerçekten de, pineal bezin fonksiyonlarından birisi, aydınlık ve karanlık değişimlerine yanıt oluşturmaktır. Birçok canlıda bulunan bu bezin, aktivitelerimizi doğa ile senkronize yapmamıza yardımcı olan, bir çeşit doğal saat olduğuna inanılmaktadır. Pineal bez, uyku-uyanıklık siklusu gibi

sirkadiyen ritmlerin oluşmasına yardım etmesinin yanısıra; bazı hayvanların baharda çiftleşmeleri, sonbaharda göç etmeleri, kış uykusuna yatmaları gibi mevsimsel ritmlerin düzenlenmesinde de rol oynar.¹

Pineal bez, elektriksel sinyalleri hormonal sinyale çeviren nöroendokrin bir transdüser olarak görev yapar. Melatonin salgılanma hızını belirleyen en önemli faktör, çevrenin aydınlık veya karanlık olmasıdır. Genel olarak, ışık melatonin yapımını azaltır, karanlık ise artırır. Pineal bezin endokrin aktivitesi, çoğu endokrin organdan farklı olarak, önemli derecede sinirsel innervasyona bağlıdır. Retinohipotalamik pineal sistem, retinanın fotoreseptörlerinden başlar ve retinal sinir ile retinohipotalamik yolaktan suprakiazmatik nükleusa, oradan da servikal ganglion ve postganglionik sempatik lifler ile pineal beze ulaşır.⁵ Buradaki sempatik sinir uçlarından salgılanan norepinefrin, melatonin sentezini artırır. Propranolol ise, melatonin sentezini azaltır. Bu nöronal sistem, ışığa maruz kalındığında inhibe, karanlıkta ise aktive olur. Melatonin sentezinin günlük ritmi ise, suprakiazmatik nükleustaki "pacemaker"lar ile sağlanmaktadır.³

Melatonin sentezinde başlangıç maddesi, pineal bez tarafından plazmadan alınan ve bir indol aminoasit olan "triptofan"dır. Triptofan, esansiyel bir aminoasit olup, besinlerle dışarıdan alınması gerekmektedir. Dışarıdan triptofan verilmesi, dolaşımdaki melatonin düzeyini artırır. Triptofan, pinealositlerde, triptofan hidroksilaz enzimi ile 5-hidroksitriptofan'a hidroksillenir. 5-hidroksitriptofan, aromatik-L-aminoasit dekarboksilaz ile 5-hidroksitriptamin (serotonin)'e dekarboksillenir. Serotonin, N-asetil transferaz (NAT) enzimi ile N-asetil serotonin'e ve bu da, hidroksiindol-o-metil transferaz etkisi ile melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin)'e dönüşür.³ Melatonin sentezi için gerekli enzimlerin, pinealositler dışında, suprakiazmatik nükleus, retina ve ince barsakta da bulunduğu, immünohistokimyasal yöntemlerle gösterilmiştir. Pineal bez çıkarıldığında, dolaşımdaki melatonin tam olarak yok olmamaktadır.⁶

Melatonin, pineal bezde, depolanmadan hızlı bir şekilde komşu kapiller damarlara geçer.

Lipofilikliğinin çok yüksek olmasından dolayı, tüm biyolojik doku ve sıvılara dağılır. Plazmada yaklaşık %70'i albumine bağlı olarak taşınır. Çoğu karaciğer de olmak üzere, böbrekte de metabolize edilir. Karaciğerde 6-hidroksimelatonin'e dönüşür; bu da, böbrekte sülfat ve glukuronik aside bağlanarak idrarla atılır. Başlıca metaboliti, 6- sülfatoksimelatonin'dir.³

Karanlık başladığında melatonin seviyesi yükselmeye başlar. Geceyarısından sonra (2-4) pik seviyesine ulaşır ve sonra giderek düşer (Şekil 2).

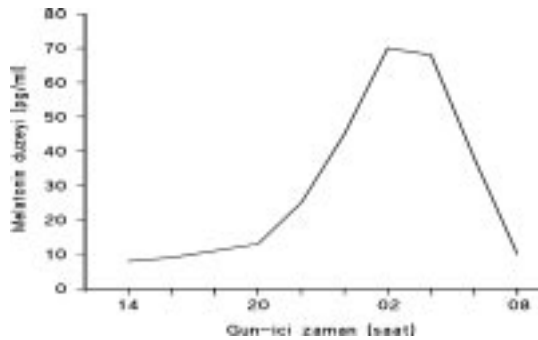
Sabahları erken ışığa maruz kalındığında, melatoninin gece sekresyonunun başlaması erken olur. Akşam saatlerinde verilen melatonin de, endojen melatonin salınımını erken başlatır.⁷

Serum melatonin konsantrasyonu, yaşa göre de anlamlı olarak değişir (Şekil 3).

üç aydan daha küçüklerde çok azdır. 1-3 yaş arası pik seviyesine ulaşır. Bu esnada, geceleri melatoninin serum pik seviyeleri, 325 pg/ml (1400 pmol/l) gibi yüksek değerlere kadar ulaşır. Cinsel olgunlaşma sürecinde giderek azalan plazma melatonin düzeyi, 500 pmol/l'nin altına düştüğünde, GnRH salgılanması artar ve puberte başlar. Yetişkin gençlerdeki değeri, 40-260 pmol/l'dir.⁷

Dozları, formülasyonları ve farmakokinetiği

Melatonin, insanlarda yapılan çalışmalarda, 0.1 mg'dan 2000 mg'a kadar değişen çok geniş bir doz aralığında uygulanmıştır. Hayvan çalışmaları ile de uyumlu olan bu geniş doz



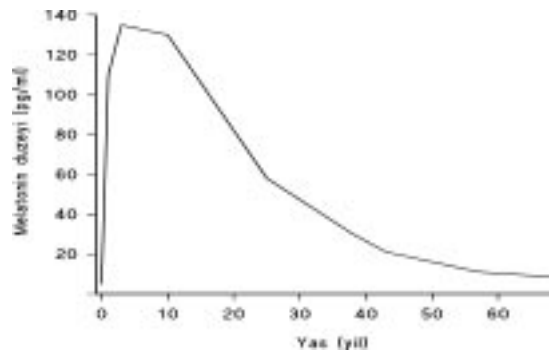
Şekil 2. Serum melatonin düzeyinin gün-içi değişimi

aralığı düşük toksisitenin göstergesidir. 0.5 mg'ın üzerindeki dozlar, farmakolojik doz olarak kabul edilir ve endojen pik seviyelerinin üzerinde bir serum konsantrasyonuna neden olur.⁴

Jelatin kapsül veya tablet şeklindeki oral melatonin preparatları, 30 dak. içinde absorbe edildikten sonra, karaciğerde hızla metabolize edilerek, suda çözünebilen hidroksi türevine dönüşür. Plazmadaki yarılanma ömrü yaklaşık 45 dak.dır. ABD'de tipik olarak kullanılan 3 mg'lık melatonin tabletleri, fizyolojik plazma konsantrasyonunun 50 katından daha yüksek değerlere ulaşabilir. Bu dozun vücuttan tamamen uzaklaştırılması yaklaşık 10 saat kadar sürer.⁴ Oral uygulamada biyoyararlanım bireyler arasında çok fazla değişkenlik gösterir. Oral yoldan alınan 80 mg'lık jelatin kaplı bir melatonin kapsülü, gece pikinde 350-10000 kez daha yüksek bir serum konsantrasyonu sağlar.⁸ 0.1-0.3 mg melatonin ise, normal gece ritmi ile benzer konsantrasyonları oluşturur.³ Gece boyunca oluşan plazma melatonin profilini taklit etmek amacıyla, yavaş-salıveren oral melatonin preparatları da geliştirilmiştir. Tablet ya da kapsül formu ile uykuya dalma problemi olanlarda; melatoninin ağız mukozasından emilerek, sistemik dolaşıma direkt olarak geçmesine olanak veren, pastil formu (2.5 ve 5 mg melatonin içeren preparatları mevcuttur) denenebilir. Ayrıca, melatoninin transdermal uygulanmasına yönelik çalışmalar da mevcuttur.⁴

Etki mekanizması

Melatonin'in farmakolojik olarak tanımlanmış iki membran reseptörü bulunmaktadır.



Şekil 3. Serum melatonin düzeyinin yaşlara göre değişimi

ML1, yüksek afiniteli (pikomolar konsantrasyonlarda) bağlanma yeri olup, a ve b alttipleri gösterilmiştir. ML2 ise, düşük afiniteli (nanomolar konsantrasyonlarda) bağlanma yerleri olarak tanımlanmıştır. ML1 reseptörlerinin aktivasyonu, G proteini üzerinden, adenilat siklaz'ı inhibe ederek, hedef hücrelerde sAMP düzeyini düşürür. Bu reseptörler, muhtemelen, retinal fonksiyonların, sirkadiyen ritimlerin ve üremenin regülasyonunda rol oynamaktadır. ML2 reseptörlerinin aktivasyonu, fosfoinozimid hidrolizini stimüle eder, ancak bunların dağılımı henüz tanımlanmamıştır. Melatonin hücre içine kolayca geçerek, buradaki yapısal proteinlerle de etkileşebilir; direkt olarak sitozolik kalmodüline bağlanarak, kalsiyum sinyalini bu yolla da etkileyebilir. Ayrıca, melatoninin nükleer retinoid Z reseptörlerinin (alfa ve beta) de bir ligandı olduğu gösterilmiştir. Bu bağlanma, düşük nanomolar konsantrasyonlarda olup, nükleusa hormon tarafından gönderilen sinyale aracılık edebilir.⁸

Hem *in vitro*, hem de *in vivo* çalışmalarda, melatoninin güçlü bir serbest radikal yakalayıcı ajan olduğu gösterilmiştir. Oldukça toksik olan hidroksil radikalleri başta olmak üzere, diğer serbest oksijen radikallerinin neden olduğu oksidatif hasardan makromolekülleri (özellikle de DNA'yı) koruyabilir. Bu etkisini, reseptörden bağımsız bir şekilde, direkt olarak oluşturur. Serbest radikal yakalayıcı etkisi bakımından, bilinen tüm antioksidanlardan (mannitol, glutatyon ve vitamin E gibi) daha potenttir. Dahası, melatonin, antioksidanların büyük çoğunluğunun aksine; hem suda, hem de yağda çözünebildiğinden; hücrenin tüm komponentlerine etki eder. Ayrıca, indirekt olarak, spesifik melatonin reseptörleri aracılığı ile, antioksidan enzim seviyelerini artırarak da, doku koruyucu etki gösterir.⁹ Süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz ve glikoz-6-fosfat dehidrojenaz aktivitelerini artırırken; prooksidatif bir enzim olan nitrik oksit sentetaz (NOS)'ı inhibe eder (9). Ancak, melatoninin antioksidan etkisinin gözlenebilmesi için gereken konsantrasyonların, gece pik serum konsantrasyonlarına göre, oldukça yüksek olduğu iddia edilmektedir.³ Fizyolojik konsantrasyonlarda bu etkinin olabileceği ile ilgili çalışmalar henüz netlik kazanmamıştır.

Melatoninin Etkileri

a) Uyku

ABD'de yapılan çalışmalarda, kronik uykusuzluk probleminin, erişkinlerin yaklaşık üçte birini, yaşlıların da çoğunu etkilediği bildirilmiştir. Bu uyku rahatsızlıklarının ulusal sağlık harcamalarına getirdiği yük, yaklaşık 16 milyar dolar olarak (bu rakam, kazaları ve işteki verim kaybını içermemektedir) hesaplanmıştır.¹

Melatoninin beynin elektriksel aktivitesindeki modülatör rolü bilinmektedir. Melatonin verilenlerin elektroensefalogramlarında (EEG) özellikle alfa (α) dalgalarında artış olmaktadır. Pineal bezden melatonin salgılanma ritmi, normal uyku alışkanlığı saatleri ile senkronizedir. Kan melatonin düzeyi, geceleri, gündüzdən 10 kez daha yüksektir. Uyku bozukluğu olan yaşlılarda, serum melatonin konsantrasyonu, uyku problemi olmayan aynı yaştakilere oranla, daha düşük bulunmuştur. Yetişkinlere oral 5 mg/gün verildiğinde, REM (düş görme) süresini ve uyku kalitesini artırdığı rapor edilmiştir.¹⁰ 1-2 mg/gün dozunda, 3 hafta boyunca uykusuzluk problemi olan yaşlılara verildiğinde, uyku süresi ve kalitesinin arttığı görülmüştür.¹¹ 0.1, 0.3 ve 1 mg/gün dozlarında, gün-içi ve akşamları verildiğinde etkili bulunmuş; ancak, sabahları verildiğinde herhangi bir etkisi olmadığı bildirilmiştir.¹²

Bu bulgular ışığında, melatonin, uykunun REM dönemini baskılamayan ve sedatif ve diğer uyku ilaçlarının gösterdiği yan tesirleri göstermeyen, doğal bir uyku ilacı olarak kullanılabilirliği ileri sürülmüştür.

Jet lag, deniz aşırı uçak seyahatleri sonrasında, vücut ritminin bozulmasına bağlı olarak gelişen, uykusuzluk ve grip benzeri semptomlarla kendini gösteren bir rahatsızlıktır. Beraberinde, konsantrasyon ve oryantasyon bozukluğu; kan basıncında, kan şekeri düzeyinde, enerji, uyanıklık ve hormon düzeylerinde değişiklikler gözlenebilir. Klasik uyku ilaçları, uyumaya yardım etse de; genellikle, diğer semptomları önlemede başarılı değildir.¹ Jet lag'de, 5 mg melatonin, erken adaptasyon sağlar; uyku problemi ve diğer semptomları hafifletir (13). Yolculuk günü ve bunu takip eden 3 gün boyunca kullanılmasını öneren çalışmalar da vardır.¹ Deniz tayfalarına, 5 mg ve plasebo ile yapılan bir çalışmada, yorgunluk ve uyku

bozukluğu gibi belirtilerin çok daha az olduğu ve ekzojen melatoninin bu tip seyahatlarda yararlı olabileceği gösterilmiştir.¹⁴

b) Santral sinir sistemi (SSS) üzerine diğer etkileri

Son derece lipofilik olan melatoninin sinir hücrelerine geçişi çok kolaydır. Bu nedenle, sinir sistemi üzerine olan etkileri de alabildiğine karmaşıktır.

Sinir sonlanmalarından salınan eksitator nörotransmitterler, serbest radikallerin oluşumunu artırır ve beyin değişik bölgelerindeki dejenerasyonları hızlandırır. SSS'de oluşan bu dejenerasyon, yaş ilerledikçe artar. Bu artış, melatonin seviyesindeki azalmayla da ilişkilidir.¹⁵ Melatoninin, SSS'de, özellikle serbest radikallerle ilişkili olduğu ileri sürülen, Alzheimer, Parkinson gibi hastalık durumlarında¹⁶⁻¹⁸ yararlı etkilerinin olabileceği düşünülmektedir.

Antimelatonin antikörlerinin varlığında veya pinealektomize hayvanlarda epileptik nöbetler ortaya çıkmaktadır.¹⁷

Depresyonlu hastalarda da, plazma melatonin seviyeleri düşük bulunmuştur. Bu durum, muhtemelen adrenerjik tonustaki azalmaya bağlıdır.¹⁸

Sürekli analjezik kullanan hastalarda, geceleri analjezik ihtiyacının azaldığı bildirilmiştir. Bu azalma, geceleri serum melatonin düzeylerindeki artışla koreledir. Analjezik etkisindeki bu gün-içi varyasyonlar, pinealektomi yapılan ratlarda ortadan kalkmaktadır. Melatoninin bu etkisinin opioid reseptörleri aracılığıyla olduğu düşünülmektedir.¹⁹

Ratlarda oluşturulan kafa travması modeliyle yapılan çalışmalarda, SSS'de oluşan sekonder hasarın, normal ve pinealektomize deneklerdeki seyri incelenmiştir. Normal deneklere göre, pinealektomize deneklerdeki nöronal dejenerasyon, daha şiddetli olmaktadır. Her iki grupta da, posttravmatik erken dönemlerde verilen melatonin ile dejenerasyonun şiddetinin azaltılabildiği gösterilmiştir.¹⁶

c) Yaşlanma

Göründüğü kadarıyla, doğa, üreme fonksiyonlarımızın azalmasını takiben, bize artık fazla ilgi göstermemektedir. Vücudun antioksidan savunma kapasitesi azalırken, yaşlanma ile ilgili olaylar hızlanmakta, immün sistem zayıflamaktadır. Pineal bezin, bir çeşit iç saatimiz olduğunu düşünürsek, üreme yeteneğimizin azaldığı dönemde (yaklaşık 45 yaş civarında); bez, daha düşük düzeylerde melatonin üretmeye başlayacaktır (Şekil 3). Bu sinyal, diğer sistemlere de zamanın geldiğini bildirecek ve yaşlanma ile ilgili süreçler hızlanacaktır. Eğer, bir şekilde melatonin düzeyini, gençlik döneminde olduğu gibi yaklaşık 2 kat artıracak olursak, bu sistemleri kandırıp, yeniden genç olduğumuza inandırmamız mümkün müdür?

Serbest radikal hasarının, zaman içinde üst üste eklenerek, yaşlanmanın bazı dejenerasyon bulgularına katkıda bulunabileceği fikri, ilk kez 1956'da Harman tarafından ortaya atılmış ve daha sonraki çalışmalarda, vücutta oluşan serbest radikallerin, yaşlanma ve yaşlanma ile ilgili patolojilerde rolü olduğuna dair önemli bulgular elde edilmiştir.²⁰

Pineal bezin, güçlü serbest radikal yakalayıcı ve antioksidan bir ajan olan melatoninin sentez etmesi ve yaşlanma ile birlikte fonksiyonlarının azalması; yaşlanma ile uğraşan araştırmacıların bu beze ilgisinin artmasına neden olmuştur.²⁰

Farelerde yapılan bir çalışmada, melatonin tedavisinin yaşam süresinde %25'lik bir artışa neden olduğu ve dahası bu farelerin, daha genç, sağlıklı ve güçlü görünümünün yanısıra, seksüel aktivitelerini de daha uzun süre devam ettirdiği bildirilmiştir.¹

Pierpaoli ve Regelson²¹, genç ve yaşlı farelerin pinealleri ile çapraz-transplantasyon yaptıklarında; 18 aylık farelerin pineallerinin transplante edildiği 4 aylık farelerde yaşlanmanın hızlandığını; bunun tersi durumda ise, yaşlı farelerin sağlık durumlarında iyileşme ve yaşam sürelerinde artma olduğunu gözlemlediler.

Lenz ve ark.²², dişi farelere günlük 100 µg melatonin injeksiyonu yaptıklarında; bu

farelerin yaşam sürelerinde artma olduğunu; bu artışın da, özellikle, 08.00-10.00 saatleri arasında melatonin enjeksiyonu yapılan farelerde daha belirgin olduğunu rapor ettiler.

Sıçanların içme suyuna 16 ay boyunca melatonin eklenerek yapılan bir çalışmada (23), 26-29 aya kadar yaşayan sıçanların sayısında artma tespit edildi. Bu oran, kontrol sıçanlarda yaklaşık %50 iken; melatonin eklenen grupta, %90'a ulaştı. İlginç olarak, bir melatonin antagonisti uygulandığında da, melatonine benzer şekilde, yararlı etki gözlemlendi.

Sonuç olarak, melatoninin yaşam süresini uzatabileceğine dair bulgular olmakla beraber; bu konudaki çalışmalar henüz yetersizdir ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

d) Kanser

Hayvanlardaki deneysel çalışmalarda, türe bağlı olarak, pinealektominin, tümör oluşumunu artırdığı ve melatonin uygulamasının, karsinojenlerinin neden olduğu tümörögenезisi inhibe ettiği gösterilmiştir.²⁴ İnsanda da çelişkili dotalar olmakla beraber, çoğu veri, melatoninin koruyucu rolü olduğunu göstermektedir. Tümör büyümesini önleyici mekanizması, tam olarak bilinmemesine rağmen, antiproliferatif özelliğinin etkili olabileceği düşünülmektedir.

Östrojen reseptörü pozitif meme kanserinde, serum melatonin konsantrasyonu düşük bulunmuştur. Melatoninin de, meme kanserindeki hücre proliferasyonunu, östrojen aktivitesini ve östrojen cevabını azalttığı gösterilmiştir.²⁵ Prostat kanserinde de, melatonin metabolitlerinin üriner atılımı azalmıştır.²⁶ Ayrıca, immünomodülatör etkiye sahip olan melatonin, interleukin 2-4'ü artırarak, immün cevabı artırır. Antineoplastiklerle birlikte kullanılışı, kemik iliği üzerine olan olumsuz etkileri azaltarak, tolere edilebilir bir tedavi sağlar. Melatoninin, kemoterapi ve radyoterapinin antineoplastik aktivitelerini artırdığı da rapor edilmiştir.²⁷ 20-40 mg/gün melatoninin, 30 hafta boyunca, radyoterapi yada kemoterapi ile birlikte verildiği bir çalışmada ise, daha uzun yaşama insidansı, sadece radyasyon alan hastalarda gözlemlenmiştir.²⁸ İmmünoterapi ve

kemoterapi alan hastalarda, tedaviye melatoninin eklenmesiyle yapılan bir çalışmada; tümördeki gerilemenin yanısıra, yan tesir şiddetinde azalma ve yaşam süresinde uzama bildirilmiştir.²⁹

e) İmmun sistem üzerine etkileri

Melatonin immün cevabı artırır. İmmün yetmezlik durumlarında uygulandığında, belirgin immün aktivasyona yol açmaktadır. İmmün parametreler üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinen, akut stres ve immünsupresif farmakolojik ajanların uygulanmasıyla oluşan immün yetmezlik tabloları, melatonin ile kontrol altına alınabilmektedir.¹⁶

Melatoninin immünomodülatör etkisi, T-helper lenfositlerden kaynaklanan opioid peptitler, lenfokinler ve hipofizer hormonlar aracılığıyla olmaktadır. Ayrıca, interlökin-2 (özellikle vücudun kansere karşı mücadelesinde önemli rol oynayan T-lenfositlerin yapımını artırır) ve γ -interferon düzeylerinde de belirgin bir artışa neden olur. Melatonin, *in vivo* antikor cevabını (özellikle IgM ve IgG'yi) da artırır.³⁰

Melatonin, adrenal steroidlerin timustaki yoğunluklarını azaltır ve affinitelerini belirgin şekilde artırır. Yüksek doz melatonin uygulaması, adrenal bez ağırlığını azaltır. Takiben, adrenal bezdeki kortikosteron seviyesini de azaltır (düşük dozlarda bu etkisi görülmez). Melatonin, ACTH uygulanmasıyla oluşan kortikosteron sentezini de inhibe eder.³¹

Oral çinko tedavisinin de, benzer şekilde immün yanıtı artırıcı etkisinden söz edilmektedir. Beyinde, çinko açısından en zengin alan, pineal bezdir. Organizmada çinko turnoveri çeşitli hormonlar ve sitokinler tarafından düzenlenmektedir. Melatonin, çinko düzeylerini de etkileyerek, timik fonksiyonları düzenlemektedir.¹⁵

Elde edilen tüm bu veriler, melatonin'in immün yetmezlik tablolarında, immünoterapötik bir ajan olarak kullanılabilirliğini düşündürmektedir. AIDS hastaları üzerinde yapılan bir klinik çalışma, bu konuda ümit vericidir. Bu hastalarda, bazı immün parametrelerde düzelleme izlenmiştir. Bu uygulama, özellikle asemptomatik HIV(+) bireylerde daha önemlidir.¹⁶

f) İskemi-reperfüzyon hasarına etkileri

Kalp hastalıkları, ölüm nedenlerinde ilk sırada yer almakta ve ani ölümlerin çoğundan iskemik-reperfüzyon aritmileri sorumlu tutulmaktadır. Bu aritmilerin nedeni halen daha spekülatif olmakla birlikte, iskemideki elektrofizyolojik anormallikler (özellikle, Ca^{++} ve K^+ için iyonik dengesizlik) ve reperfüzyonda aşırı serbest radikal üretimi, geçerli hipotezler olarak kabul edilmektedir. Bu radikaller, membran hasarı, DNA yıkımı, proteaz aktivasyonu, lipid ve protein peroksidasyonu, takiben apoptozis ve nekroza sonuçlanan hücre ölümü meydana getirmektedirler.³² Melatoninin, birçok biyolojik etkisinin yanısıra, potent bir radikal süpürücü ve antioksidan özelliğinin olması, iskemik-reperfüzyon hasarında etkili bir koruyucu olabileceğini düşündürmektedir.⁹

Melatoninin, iskemik-reperfüzyon, paraquat, L-sistein, potasyum siyanid, kadmium klorid, alloxan vb. tarafından indüklenen lipid peroksidasyonunu engellediği; benzer şekilde, iyonize radyasyon, kimyasal karsinojenler safrol ve kainik asid tarafından meydana getirilen DNA'daki serbest radikal hasarını inhibe ettiği; ayrıca, "ruthenium red" in mitokondri üzerindeki inhibitör etkisini önleyerek, ATP üretimini teşvik ettiği rapor edilmiştir.⁹

İskemik-reperfüzyon ile indüklenen gastrik mukozal hasarında, lipid peroksidasyonunun ve oksijen metabolitlerinin rol oynadığı ve melatoninin, sıçandaki, gastrik iskemik-reperfüzyon hasarını önlediği rapor edilmiştir.³³

Karaciğerde de, iskemik-reperfüzyonun neden olduğu hasarı önlediği³⁴ ve yine fetal sıçan beyinde oksidatif lipid ve DNA hasarına karşı koruyuculuğu olduğu bildirilmiştir.⁹ Melatoninin, iskemik dokudaki bir diğer koruyucu etkisi de, lökosit adezyonunu azaltmasıdır.³⁵

İzole sıçan kalbinde yapılan bir çalışmada ise, melatoninin, iskemik-reperfüzyon aritmilerinde koruyucu etkisi olduğu rapor edilmiştir.³² Bizim yaptığımız çalışmada da, pinealektomize sıçanlardaki in vivo deney modelinde, reperfüzyondaki irreversibl ventrikül fibrilasyonuna bağlı ölüm sıklığının arttığını ve melatonin

uygulamasının bunu geri çevirdiğini gösterdik (yayınlanmamış gözlem).

Beyin iskemik-reperfüzyon modellerinde, melatoninin, büyük oranda hasarı azalttığı bir çok çalışmada rapor edilmiştir. İskemik-reperfüzyonda, nitrik oksid (NO)'in hasardan sorumlu bir ajan olduğu düşünülerek yapılan bir çalışmada; beyinde bilateral 10 dak. iskemik, 5 dak. reperfüzyondan sonra, nitrit, nitrat ve sGMP düzeylerinde artış rapor edilmiştir. Melatonin uygulaması, bu artışı geri çevirmiştir. İn vitro bir çalışmada da, melatoninin, NOS'u inhibe ederek, NO'un indüklediği lipid peroksidasyonu önlediği gösterilmiştir.³⁶ Pinealektomi yapılan sıçanlarda, infarkt alanı, normal kontroller ile karşılaştırıldığında, daha yüksek olarak bulunmuş; melatonin uygulaması bunu geri çevirmiştir.³⁷ Bu özelliğinin, iskemik-reperfüzyondaki antioksidatif kapasitesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. İnsanda da, serum antioksidan kapasitesinin, melatonin düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁹

g) Seksüel olgunluk ve üreme

Melatonin salınımının, üreme performansını etkilediği, çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir. Ekzojen melatonin, türe, yaşa, doza ve uygulama zamanına göre değişkenlik göstermekle beraber, üremeyi modifiye eder. Belli türlerde, antigonadotropik etki gösterir. Günlük karanlıkta kalma saatleri değiştikçe, melatonin sekresyonu değişir. Bu durum, mevsim ile üreme sistemi arasında bağlantı olabileceğini düşündürmektedir. Örneğin, mevsimsel üreme gösteren "hamster"larda, uzun dönem karanlık, daha fazla melatonin salgılanmasından dolayı üremeyi inhibe eder; erkeklerde testiküler regresyon, dişilerde anöstrus meydana getirir. İnsan mevsimsel üreme göstermemesine rağmen, epidemiyolojik çalışmalarda, değişik coğrafi alanlarda, gebelik ve doğum oranının mevsimsel dağılım gösterdiği belirtilmiştir. Kışları uzun olan bölgelerde, hipotalamogonadal sistem aktivasyonu ve gebelik yaza oranla düşüktür. Pineal bez, puberteyi de etkiler. Melatonin seviyesi düştüğünde, hipotalamogonadal sistem aktive olur. Çocukluk ve ergenlik çağı boyunca melatonin sentezi giderek düşüş gösterir. Hipotalamik

amonerede, serum melatonin konsantrasyonu yüksek bulunmuştur. Hızlı ve sürekli (uzun süreli ise) egzersizde, serum melatonin konsantrasyonu yükselir ve bu da amonereye neden olabilir. Melatonin, deney hayvanlarında, gonadotropin salıverici hormon (GnRH) salınımını inhibe eder. İnsanda benzer veriler henüz tam olarak aydınlatılmamıştır.³ Genç kadınlara, 4 ay boyunca, 300 mg oral melatonin verildiğinde, luteinize edici hormon (LH) salınımını ve ovulasyonu inhibe ettiği, prostestinin uygulamasının bu etkiyi artırdığı gösterilmiştir.³⁸ Overlerin fonksiyonları direkt olarak da etkileyebilir. Granüloza hücre membranında melatonin reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir.³⁹

Öte yandan, belirli bir yaştan itibaren melatonin düzeyindeki ciddi düşüşün, immün sistemde olduğu gibi, endokrin sistemde de bir zayıflamaya neden olduğu ve buna bağlı olarak, seks hormonu üretiminde azalma sonucu, seksüel performansta düşüş ve cinsiyet organlarında dejenerasyon geliştiği iddia edilmektedir.¹ Farelerde yapılan bir çalışmada, melatonin uygulanan farelerin, seksüel ilgi ve performanslarını, çok daha genç farelere benzer şekilde devam ettirebildikleri; hem erkek, hem de dişi farelerin cinsiyet organlarında rejenerasyon gözlemlendiği bildirilmiştir.¹

Melatoninin etkileri veya düzeyindeki varyasyonlar

Yaşlanma, oral düşük triptofan alımı, kronik uykusuzluk, başağrısı, depresyon, koroner arter hastalığı, diabetik nöropati, porfiria, romatoid artrit ve siroz gibi birçok durumda melatonin düzeyinde azalma olduğu bildirilmiştir. Bunun yanısıra, β -blokörler, klonidin, prostoglandin inhibitörleri, benzodiazepinler, muhtemelen alkol ve kalsiyum antagonistleri kullanıldığında da melatonin düzeyinin azaldığı rapor edilmiştir. Bunun aksine, amonereli yada anoreksia nervozalı kadınlarda, trisiklik antidepressan veya MAO inhibitörü kullananlarda, melatonin düzeylerinde artış olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur.⁴⁰

Farklı fizyopatolojik durumlarda, melatoninin etkileri de farklıdır. Hayvanlarda, gonadal

steroidler melatonin etkilerini modüle ederler. İnsanda da benzer datalar vardır. Melatonin, vücut ısısının regülasyonunu, gonadotropin ve TSH sekresyonunu ve menstrüal siklusun folliküler fazını etkiler. Postmenapozal kadında, melatonin uygulaması, kortizol düzeyini yükseltir ve bu etki, östrojen ilavesi ile geri döndürülür. Gonodal steroidlerin yanısıra, yaşlanma da, melatonine olan biyolojik cevabı etkiler. Yaşlı hayvanlarda, melatonin reseptörleri azalmıştır⁴¹ ve yaşlı kadınlarda, melatonin uygulamasının vücut ısısı üzerine etkisi tutarsız ve azalmış olarak izlenmektedir.⁴²

Kullanımı ve Yan Tesirleri

Melatoninin, organizmada pekçok olayın regülasyonunda önemli rolü olduğu düşünülmeye rağmen; plazma düzeyi, genç olduğumuz dönemlerde dahi, oldukça düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Bu nedenle, çok yüksek dozların kullanılmasının, ilave olarak önemli bir katkı sağlayabileceği düşünülmemektedir.

Öte yandan, melatonin düzeyindeki düşüş, 45 yaş civarında belirgin hale geldiğinden, yaşlanmayı geciktirmek amacıyla melatonin kullanılması planlanıyorsa, en erken başlama yaşının, bu dönemlerde olması makul gözükmemektedir. Ancak, aile öyküsünde, kanser yada kardiyovasküler hastalık öyküsü olanlarda, 30'lu yaşların sonu yada 40'lı yaşların başı önerilebilir. Daha ileri yaşlarda melatonine başlamak için ise, herhangi bir üst yaş sınırı yoktur.¹

Melatonin, çocuklara verilmemelidir. Çocukluk döneminde melatonin düzeyi en üst noktada olduğu için, ilave melatoninin bir yararı olması beklenmez. Çocuklarda melatonin kullanımının ne gibi yan tesirler oluşturabileceği de bilinmemektedir. Bu nedenden dolayı, emziren annelerde ve gebelerde (melatonin, süte ve fetal dolaşıma rahatlıkla geçer) de kullanılmaması gerekir. Gebeliği de engelleyebileceğinden, hamile kalmak isteyen kadınların kullanması da tavsiye edilmez.¹

Öte yandan, postmenapozal hormon-replasman tedavisi gören kadınların, beraberinde melatonin kullanmasında (estrojen

ve melatonin, genç kadınlarda, aynı anda bulunmaktadır) bir sakınca yoktur.

Otoimmün hastalıklarda, lösemi, lenfoma gibi immün sistem kanserlerinde, diabeti, majör depresyonu, hormonal dengesizliği olanlarda; melatonin kullanmaktan kaçınılması yada bu konularda deneyimli bir doktorun önerisi doğrultusunda kullanılması önerilmektedir. Kortizol, siklosporin gibi immünsüpresif ilaçlar yada antidepresanlar, melatoninle zıt yönlü etkileşebileceği için, beraber kullanılmaları sakıncalı olabilir.¹

Melatonin alımı, bu maddenin uyku-uyanıklık siklusunun düzenlenmesindeki rolü nedeniyle, kişilerin genelde kendilerini çok uykulu hissetmelerine neden olur. Bu nedenle, mutlaka, yatmadan önce alınması gerekir. Araba sürme gibi, uyanıklık ve dikkat gerektiren işleri yapmadan önce ise, melatonin almaktan kaçınılmalıdır. Melatonine bağlı bir ilaç sersemliği gözükmemesine rağmen, bir uyku mahmurluğu ve gevşeme durumu gerçekleşir.¹

Melatoninin tok karnına alınması etkinliğinde azalmaya neden olabilir. Bu nedenle, hafif bir yemekten sonra yada aç karnına alınması tavsiye edilir. Alınması için en uygun olduğu zaman, kişiler arasında oldukça değişkenlik göstermesine rağmen, uyuklama belirtileri yaklaşık 30 dak. içinde ortaya çıkar ve yatmadan 1-2 saat önce alınması önerilmektedir.¹

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, melatoninin LD₅₀ düzeyi gösterilememesine rağmen, bazı toksik belirtilerin olduğunu rapor edilmiştir (43). Ancak, çoğunun ileri çalışmaları gerektiren datalara ihtiyacı vardır. Melatoninin sadece gıda ilavesi olduğu ve bunun zarar vermeyeceğini bildiren bazı otörler; uyku probleminde, yan tesir rapor edilmeden, çok başarılı ve etkili bir şekilde kullanıldığını savunmaktadırlar. FDA tarafından, bir ilacın güvenilirliğini meşrulaştırmak için klinik uygulamalarda kullanılan standartlar, melatonin için tatbik edilmemiştir. Bu nedenle, şu ana kadarki klinik bilgiler, sistematik olmayan gözlemlere dayanmaktadır. Yüksek dozlar, hayvan ve insanlarda toksik etkiler görülmezsizin kullanılmış ve yine ABD'de yan

tesir görülmezsizin, uzun süreli (birkaç ay veya yıl) olarak uygulanmıştır.³

Melatonin kullanımına bağlı, genellikle, minör yan tesirler gözlenir. Sabahları halsizlik, güçsüzlük gibi bulgular, nispeten siktir. Bazı kişilerde, uykuya dalmakta zorluk ve kabus görme gibi şikayetler olabilir. Bunların dışında, hafif başağrısı, mide rahatsızlıkları, seks gücünde azalma, depresif ruh hali gibi şikayetler de rapor edilmiştir. Yan tesirlerin çoğunluğu, uzun süreli ve yüksek doz melatonin alanlarda gözlenmektedir. 1 mg yada daha az dozda melatonin kullananlarda, yan tesirler yok denecek kadar azdır. Kesilme semptomları sık görülmez; ancak, bazı kişilerde rebound uykusuzluk gözlenebilir. Bu nedenle, melatonin alımı sonlandırılacaksa; bunun, kademeli olarak 1-2 haftada yapılması tavsiye edilir.¹

Beklenti ve Yönelimler

İnsanda melatoninin rolü, son dönemlerde giderek belirlenmeye başlamıştır. Vücut ısısı ve uyku regülasyonundaki açık etkileriyle birlikte, puberte ve üreme sistemi üzerinde de etkinliği muhtemel olan melatoninin, insan sirkadiyan ritmi için de önemli olduğu ortaya konulmaktadır. Jet lag'de normal fizyolojik ritm için olumlu etkilerinin olduğu; klinik çalışmalarda, uyku problemi olan şahıslarda, uyku süresi ve kalitesinde başarı ile kullanıldığı bildirilmiştir.³ Bunun yanında, diğer önemli etkilerini gösteren bulgular da artmaktadır:

Melatonin, biyolojik doku ve sıvılara çok hızlı penetre olan, potent bir serbest radikal yakalayıcı ajandır ve yaşlanma ile daha duyarlı olunan oksidatif hasarı azaltır. Uzun dönem melatonin ilavesi ile yaşlanma prosesinde yavaşlama rapor edilmiştir.²³

İmmün cevabı ve interlökinlerin antitümoral aktivitelerini artırması nedeniyle,¹⁶ standart kanser tedavisinde ve immün yetmezlik tablolarında ilave bir kombinasyon olabilir.

Santral sinir sisteminde, özellikle serbest radikaller ile ilişkili olduğu ileri sürülen patolojilerde (Alzheimer, Parkinson gibi) ve iskemi-reperfüzyon hasarının önlenmesinde yararlı etkilerinin olabileceği düşünülmektedir.

Migren gelişiminin patojenezinde ve ağrı modülasyonunda rolü olabileceğine dair bulgular da mevcuttur.¹⁸

Gastrik ülser insidansını ve diyarededeki semptomları ve mukozal lezyonu azalttığı bildirilmiştir.¹⁸

Kardiyovasküler sistemle ilgili olarak, melatoninin, arterial tonusu regüle ettiği bildirilmiştir.⁴⁴ Bunun yanı sıra, yaşlanma ile kalp hastalıkları insidansının artması ve melatonin düzeyinin azalması⁴⁵, ani kardiyak ölüm insidansının sabah saatlerinde yükselmesi ve bu saatlerde melatonin seviyesinin anlamlı bir şekilde düşük olması⁴⁶, kronik kalp hastalığı olanlarda normal bireylere göre melatonin seviyesinin düşük bulunması,⁴⁷ melatoninin platelet agregasyonunu³⁵ ve lipid peroksidasyonunu⁹ azaltması, yüksek kolesterolü olan kişilerin serum kolesterol düzeylerini düşürmesi (ilginç olarak, kolesterol düzeyi normal olan kişilerde herhangi bir etkisi gözlenmemiştir)¹ ve spontan hipertansif ratlardaki kan basıncını düşürüp, bazal sempatik tonusu inhibe etmesi⁴⁸ gibi bulgular; düşük toksisiteli bu endojen maddenin, iskemik kalp hastalarının önlenmesi ve tedavisinde; bypass, koroner arter spazmı, angioplasti ve trombolitik prosesler sonrası gelişen reperfüzyon aritmilerinin önlenmesi gibi durumlarda klinik olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca, yapılacak yeni çalışmaların, melatonin için, yeni diğer yönelimleri de ortaya çıkartması kuvvetle muhtemeldir.

KAYNAKLAR

- 1- Klatz R, Goldman R. Stopping the clock. 2nd Ed, New York: Bantam Books. 1997: 27-47.
- 2- Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. J Am Chem Soc 1958; 80: 2587.
- 3- Brzezinski A. Mechanisms of disease: Melatonin in humans. N England J Med 1997; 336 (3): 186-95.
- 4- Sack RL, Lewy AJ, Hughes RJ. Use of melatonin for sleep and circadian rhythm disorders. Ann Med 1998; 30 (1): 115-21.
- 5- Reiter RJ. The mammalian pineal gland: Structure and function. Am J Anat 1981; 162: 287-313.
- 6- Manev HT, Kharlamov A, Joo JY. Increased brain damage after stroke or excitotoxic seizures in melatonin deficient rats. FASEB 1996; 10 (13): 1546-51.
- 7- Waldhauser F, Dietzel M. Daily and annual rhythms in human melatonin secretion: role in puberty control. Ann N Y Acad Sci 1985; 453: 205-14.

- 8- Becker-Andre M, Wiesenberg I, Schaeren-Wiemers N, et al. Pineal gland hormone melatonin binds and activates an orphan of the nuclear receptor superfamily. J Biol Chem 1994; 269: 28531-4.
- 9- Reiter RJ, Tan DX, Kim SJ, Wenbo QI. Melatonin as a pharmacological agent against oxidative damage to lipids and DNA. Proc West Pharmacol Soc 1998; 41: 229-36.
- 10- Wurthman RJ, Zhdanova I. Improvement of sleep quality by melatonin. Lancet 1995; 346: 1491.
- 11- Haimow I, Lavie P, Laudon M, Herer P, Vigder C, Zisapel N. Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. Sleep 1995; 346: 541-4.
- 12- Zhdanova I, Wurthman RJ, Lynch HJ, et al. Sleep-inducing effects of low doses of melatonin ingested in the evening. Clin Pharmacol Ther 1995; 57: 552-8.
- 13- Arendt J, Aldhous M, Marks V. Alleviation of jet lag by melatonin: preliminary results of controlled double blind trial. BMJ 1986; 292: 1170.
- 14- Petrie K, Dawson AG, Thompson L, Brook R. A double-blind trial of melatonin as a treatment for jet lag in international cabin crew. Biol Psychiatry 1993; 33: 526-30.
- 15- 15-Worzniak DF, Stewart GR, Miller-Dawney JW. Brief communication: Age-related sensitivity to kainate neurotoxicity. Exp Neurol 1991; 114: 250-3.
- 16- Ayhan K, Ahmet Ç. Melatonin ve santral sinir sistemi. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1996; 3 (3): 237-44.
- 17- Golombek DA, Pevet P, Cardinali DP. Melatonin effects on behavior: possible mediation by the central GABAergic system. Neurosci Biobehav Rev 1996; 20 (3): 403-12.
- 18- Bubenik GA, Blask DE, Brawn GM, Maestroni GJ, Pang SF, Reiter RJ, Vinswanathan M, Zisapel N. Prospects of the clinical utilization of melatonin. Biol Signals Recept 1998; 7 (4): 195-219.
- 19- Ebadi M, Gavitrpong P, Phansuwan-Pujito P, Nelson F, Reiter RJ. Pineal opioid receptors and analgesic action of melatonin. J Pineal Res 1998; 24 (4): 193-200.
- 20- Reiter RJ, Guerrero JM, Garcia JJ, Castroviejo DA. Reactive oxygen intermediates molecular damage and aging: Relation to melatonin. Ann NY Acad Sci 1998; 854: 410-24.
- 21- Pierpaoli W, Regelson W. Pineal control of aging: Effect of melatonin and pineal grafting on aging mice. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 787-801.
- 22- Lenz SP, Izui S, Benediktson H, Hart DA. Lithium chloride enhances survival of NZB/W lupus mice: influences of melatonin and timing of treatment. Int J Immunopharmacol 1995; 17: 581-92.
- 23- Oaknin-Bendehan S, Anis Y, Nir I, Zisapel N. Effect of long term administration of melatonin and a putative antagonist on the aging rat. Neuroreport 1995; 6: 785-8.
- 24- Tamarkin L, Cohen M, Roselle D, Reichert C, Lippman M, Chabner B. Melatonin inhibition and pinealectomy enhancement of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors in the rat. Cancer Res 1981; 41: 4432-6.
- 25- Bartsch C, Bartsch H, Fuchs U, Lippert TH, Bellman O, Gupta D. Stage dependent depression of melatonin in patients with primary breast cancer: correlation with prolactin, thyroid stimulating hormone and steroid receptor. Cancer 1989; 64: 426-33.
- 26- Bartsch C, Bartsch H, Schmidt A, Ilg S, Bichler KH, Fluchter SH. Melatonin and 6-sulfatoxymelatonin circadian rhythms in serum and urine of primary prostate cancer patients: evidence for reduced pineal activity and relevance of urinary determinations. Clin Chim Acta 1992; 209: 153-67.
- 27- Ying SW, Niles LP, Crocker C. Human malignant melanoma cells express high-affinity receptor for

- 28- melatonin: antiproliferatif effects of melatonin and 6-chloromelatonin. *Eur J Pharmacol* 1993; 246: 89-96.
- 29- Lissoni P, Meregalli S, Nosetto L, et al. Increased survival time in brain glioblastomas by a radioneuroendocrine strategy with radiotherapy plus melatonin compered to radiotherapy alone. *Oncology* 1996; 53: 43-6.
- 30- Lissoni P, Meregalli S, Barni S, Frigerio F. A randomized study of immunotherapy with low-dose subcutaneous Interleukin-2 plus melatonin vs. chemotherapy with Cisplatin and Etoposide as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer. *Tumori* 1994; 80: 464-7.
- 31- Maestroni GJ, Conti A, Pierpaoli W. Role of the pineal gland in immunity: Melatonin enhances the antibody response via an opiategik mechanism. *Clin Exp Immunol* 1987; 68 (2): 384-91.
- 32- Konakchieva R, Mitev Y, Almeida OF, Patchev VK. Chronic melatonin treatment counteracts glucocorticoid-induced dysregulation of the hypotalamic-pituitary-adrenal axis in the rat. *Neuroendocrinol* 1998; 67 (3): 171-80.
- 33- Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ, Qi W, Kim SJ, El-Sokkary GH. Ischemia/reperfusion-induced arrhythmias in the isolated rat heart: Prevention by melatonin. *J Pin Res* 1998; 25: 184-91.
- 34- Lastra DL, Cabeza CAJ, Montilla V, Martin MJ. Melatonin protects against gastric ischemia-reperfusion injury in rats. *J Pin Res* 1997; 23: 47-52.
- 35- Sewerynek E, Reiter RJ, Melchiorri D, Ortiz GG, Lewinski A. Oxidative damage in the liver induced by ischemia-reperfusion: protection by melatonin. *Hepatogastroenterology* 1996; 43: 898-905.
- 36- Del Zar MM, Martinuzzo C, Falcon C, Cardinali DP, Carreras LO, Vacas MI. Inhibition of human platelet aggregation and tromboxane-B2 production by melatonin: evidence for a diurnal variation. *J Clin Endocrinol* 1990; 70: 246-51.
- 37- Reiter RJ. Oxidative damage in the central nervous system: Protection by melatonin. *Prog Neurobiol* 1998; 56: 359-84.
- 38- Kilic E, Özdemir YG, Bolay H, Keleştimur H, Dalkara T. Pinelectomy aggravates and melatonin administration attenuates brain damage in focal ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19: 511-16.
- 39- Voordouw BCG, Euser R, Verdonk RER, et al. Melatonin and melatonin progesterin combinations alter pituitary-ovarian function in women and can inhibit ovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 108-17.
- 40- Webley GE, Luck MR. Melatonin directly stimulates the secretion of progesterone by human and bovine granulosa ceels in vitro. *J Reprod Fertil* 1986; 78: 711-7.
- 41- Cagnacci A. Melatonin in relation to physiology in adult humans *J Pin Res* 1996; 21:200-13.
- 42- Laitinen JT, Viswanathan M, Vakkuri O, SaavedraJM. Differential regulation of the rat melatonin receptors: Selective age associated decline and lack of melatonin induced-changes. *Endocrinol* 1992; 130: 2139-44.
- 43- Cagnacci A, Soldani R, Yen SSC. Hypothermic effect of melatonin and nocturnal core body temperature decline are reduced in aged women. *L Appl Physiol* 1995; 78: 314-7.
- 44- Lamberg L. Melatonin potentially useful but safety, efficacy remain uncertain. *JAMA* 1996; 276 (13): 1011-4.
- 45- Cagnacci A, Angiolucci SM, Arangino-Elongu G, Melis GB. Influence of melatonin administration on the circulation of women. *Am J Physiol* 1998; 274: 335-8.
- 46- Reiter RJ. The aging pineal and its physiological consequences. *BioEssays* 1992; 14: 169-75.
- 47- Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, Tofler GH, Aylmer G, Klangos I, Stone PH. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 1987; 75:131-8.
- 48- Marktl W, Brogger P, Herold M. Melatonin and coronary heart disease. *Wien Clin Wochenschrift*.1997; 109: 747-9.
- 49- Lafammer K, Wu S, Foucart AL, Champlain DJ. Impaired basal sympathetic tone and alpha-1 adrenergic responses in association with the hypotensive effect of melatonin in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens* 1998; 11: 219-29.

