

Yaşlanma sürecinde melatoninin rolü

Hakan Mollaoğlu*, M. Fehmi Özgüner**

* Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Afyon

** Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Isparta

Özet

Pineal bez çeşitli canlılarda farklı fonksiyonlara sahip bir bez olup fotonöroendokrin kontrol altındadır. Bez özellikle karanlıkta sentezlenen melatonin (N-Asetil-5-Metoksitriptamin) adı verilen bir hormon üretir. Melatonin güçlü bir oksijen radikal toplayıcısıdır ve bu yüzden dokuların hasara uğramasının gecikmesine destek olabilmektedir. Pineal bezden melatonin üretimi insan ve hayvanlarda yaşlanmayla birlikte belirgin olarak azalmaktadır. Yaşlanmayla ilgili kabul gören bir teoriye göre, yaşlanma esnasında organlarda oluşan anatomik ve fonksiyonel dejenerasyon, serbest radikallerin oluşturduğu hasara bağlanmaktadır. Yaşlılıkta nöronlar veya nöral doku üzerine serbest radikal saldırısı birçok nörodejeneratif durumların oluşumunu kolaylaştırması bakımından önemlidir. Eksitator aminoasit nörotransmitterler, serbest radikal oluşumuna neden olduğundan dolayı nöronlar üzerine özellikle daha tahripkardır. Bundan dolayı, sinir sonlanmaları ihtiva eden beyin alanları eksitator aminoasitleri salgıladığından, bu alanlar beynin diğer alanlarına nazaran daha çabuk tahrip olurlar. Yaşlanmayla birlikte, stres veya toksik ajanlara maruz kalma sonucu serbest radikal oluşumunu engelleyen süreçler de tıpkı melatonin seviyelerinde olduğu gibi azalmaktadır. Pineal bez ve melatoninin yıllardır yaşlanmayla ilgili olduğu düşünülmüştür. Melatonin ve yaşlanmayla ilgili birçok teori öne sürülmüştür. Yaşla ilişkili olarak melatonin seviyesinin azalması ve bu durumun organizmadaki dejenerasyonu ilerletmesi, bütün bu teorilerin dayanak noktalarından birisidir. Bu bilgiler ışığında melatoninin yaşlılarda ortaya çıkan nörodejeneratif hastalıkların önlenmesinde koruyucu bir rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: melatonin, yaşlanma

Abstract

The role of melatonin during aging

Pineal is a gland that has different functions on various organisms and is under photoneuroendocrine control. The gland produces a hormone called melatonin (N-acetyl 5-methoxytryptamine), which is secreted especially in darkness. Melatonin is a potent free radical scavenger that protects tissues from oxidant damage. Aging in human and animals decreases the production of melatonin by pineal gland obviously. According to an accepted theory about aging, the anatomical and functional degeneration formed in organs while aging is bound to the damage caused by free radicals. In elderly, the free radical attack on neurons or neural tissue is important since aging facilitates the neurodegenerative situations. The excitatory amino acid neurotransmitters, especially, are much more harmful on neurons because they cause the formation of free radicals. For that reason, the brain areas having neuron endings are more likely to be damaged than the other areas of brain are, since they secrete excitatory amino acids. Defense mechanisms to stresses and toxic agents exposure mediated free radicals generations are become insufficient with aging like decreased melatonin production in pineal gland. Pineal gland and melatonin are thought, for years, to be related to aging. Many theories about melatonin and aging have been suggested. The decrease of melatonin levels related to age and this situation, to increase the degeneration in organism is one of the sources of all these theories. In conclusion, melatonin is suggested to play a preservative role in preventing the neurodegenerative disorders becomes in elderly.

Key words: melatonin, aging

Pineal Bez ve Melatoninin Salgılanması

Pineal bez çeşitli canlılarda farklı fonksiyonlara sahip bir bez olup fotonöroendokrin kontrol altındadır. Bez özellikle karanlıkta sentezlenen melatonin (N-Asetil-5-Metoksitriptamin) adı verilen bir hormon üretir. Pineal bezden salınan melatonin, indol yapısında bir

Yazışma Adresi: Yrd. Doç. Dr. Hakan Mollaoğlu
Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ali Çetinkaya Kampüsü,
Temel Tıp Bilimleri Binası Fizyoloji AD 03200 - AFYON
Tel: 0.272. 214 01 52 -175 Faks: 0.272. 214 20 60
Cep: 0.505. 669 46 46 - 0.535. 948 81 38

nörohormon olup, güçlü bir endojen serbest radikal toplayıcısıdır. Özellikle melatonin, organizmada yapılan ve son derece tahrip edici olduğu düşünülen hidroksil radikali'nin ($\cdot\text{OH}$) olumsuz etkisini engellemektedir (1).

Melatonin sentez miktarı, hücrelerdeki aril alkil amin N-asetiltransferaz (NAT) enziminin aktivitesi ile düzenlenmektedir. NAT enziminin aktivitesi ve buna bağlı olarak melatoninin pineal bez ile periferik dolaşımdaki konsantrasyonu, çevredeki ışık konsantrasyonu ile senkronize olabilen bir sirkadiyan ritim göstermektedir. Melatoninin sentez ve salınımı karanlık ortamda stimüle edilir ve ışık ile baskılanır. Kısa süreli bir ışığa maruz kaldığında sempatik aktivite inhibe olur, NAT aktivitesi ve melatonin miktarı hızla azalır (2). Üzerinde çalışılan bütün deney hayvanlarında, NAT enziminin aktivitesinin ve melatoninin, karanlık fotoperiyotta pik yaptığı görülmüştür. Melatoninin plazma konsantrasyonu gündüz 0–20 pikogram/ml iken, gece 50–200 pikogram/ml düzeyine yükselmektedir (3). Bir günde 30 mg melatonin üretilmektedir ve bunun %80'i gece sentez edilmektedir (4).

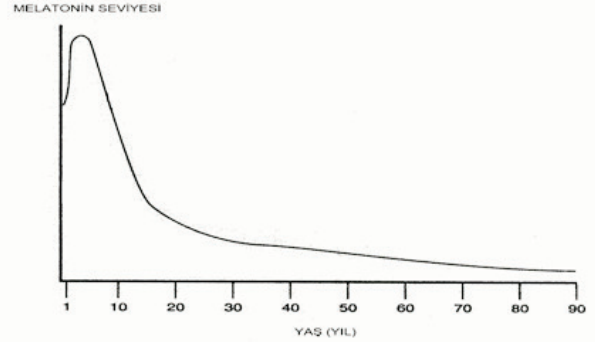
Melatonin, melatonin hidroksilaz enzimi ile son metaboliti olan 6-hidroksimelatonin'e dönüştürülerek idrar yolu ile atılır. Melatoninin başlıca metaboliti olan 6-hidroksimelatonin'in idrardaki konsantrasyonu, serum melatonin konsantrasyonları ile paraleldir. Melatonin intravenöz olarak uygulandığında hızlı bir şekilde vücut kompartmanlarına dağılmakta ve serum yarılanma ömrü olan 0,5 ila 5,6 dakika içerisinde elimine edilmektedir (5). Melatoninin %12'sinin beyinde N-asetil 5-metoksikinürenamin'e ve daha sonra N-gamma asetil 5-metoksikinürenamin'e dönüştüğü belirtilmiştir (6).

Yaşlanma Sürecinde Pineal Bezin Biyosentez Yeteneğindeki Değişiklikler

Pineal bezden melatonin üretimi insan ve hayvanlarda yaşlanmayla birlikte belirgin olarak azalmaktadır (Şekil 1). Yaşlanmayla ilgili kabul gören bir teoriye göre, yaşlanma esnasında organlarda oluşan anatomik ve fonksiyonel dejenerasyon, serbest radikallerin oluşturduğu hasara bağlanmaktadır. Eğer hayvanlarda yaşlanmayla birlikte doğal olarak görülen melatonin üretimindeki azalma engellenebilirse belki de yaşlanma süreci geciktirilebilir (7).

Nörodejeneratif bozuklukların birçoğunda serbest radikal hasarı kesin olarak gösterilmiştir. Teorik olarak, melatonin uygulanması bu durumların oluşumunu geciktirmektedir. Çoğu organda olduğu

gibi pineal bez fonksiyonu da yaşlanmayla birlikte azalır. Yaşlanma sürecinde, geceleri melatonin seviyesinde görülen artışların kademeli olarak azalması, bu dejenerasyonun oldukça açık göstergesidir (8).



Şekil : Yaşlanmayla birlikte melatonin sentezinin azalması.

Melatonin sirkadiyan ritmi genetik olarak belirlendiğinden, bir bireyin salınım döngüsü (siklusu) oldukça sabittir. İlerlemiş yaşla birlikte pineal bez melatonin üretimini dereceli olarak azaltmakta ve daha genç yaşlara göre görevini yitirmektedir. Pineal bezin azalan üretimi aynı şekilde melatonin konsantrasyonunun azalması şeklinde kana yansır ve idrarda melatonin yıkım ürünleri azalır (9). Pinealosit membranları üzerinde bulunan α -adrenerjik reseptör sayısının azalması ve retinadan pineal beze fotoperiyodik bilgiyi taşıyan hipotalamusun suprakiazmatik nükleus hücrelerinin hasara uğraması, yaşlılarda melatonin ritminin baskılanmasının sebebini izah edebilmektedir. Öncelikle suprakiazmatik nükleusta bulunan nöronlar hasara uğramaktadır. Böylece melatonin sentezi azalır, bunun sonucunda retinohipotalamik nöronlardan, eksitator özelliğe sahip ve aminoasit yapısında bir nörotransmitter olan glutamatın zararlı etkileri artış gösterir. Glutamat suprakiazmatik hücreler üzerine etki ederek ileride postsinaptik nöronları hasara uğratan toksik oksijen radikallerinin oluşumuna sebep olmaktadır. Melatonin güçlü bir oksijen radikal toplayıcısıdır ve bu yüzden bu hücrelerin hasara uğramasının gecikmesine destek olabilmektedir (10).

Yaşlanma Esnasında Azalmış Melatonin Ritminin Sonuçları

Yüksek derecede toksik olan hidroksil radikali lipidler, proteinler ve DNA gibi moleküllerin hasarına neden olur (11).

Melatoninin oksidatif değişiklikleri önleyebildiği in vivo yapılan bir çok çalışmada gösterilmiştir. Tan ve

arkadaşları indirekt, fakat oldukça zor bir çalışmayla melatoninin serbest radikal temizleyicisi olduğunu in vivo olarak ispat etmişlerdir (12). Bu bilim adamları yaptıkları çalışmada sıçanları, intrasellüler makro molekülleri hasara uğratan ve yüksek derecede toksik etkiye sahip bir kimyasal karsinojen olan safrole maruz bırakmışlardır. Safrol uygulanmış hayvanlarda DNA hasarı oldukça belirgindir ve değişime uğramış DNA birçok farklı teknikler kullanılarak gösterilebilir. Sıçanlara 300 mg/kg dozunda safrol verildikten 24 saat sonra, yoğun karaciğer DNA hasan belirgin hale gelmektedir. Öte yandan eğer safrol uygulanmasıyla eş zamanlı olarak sıçanlara 0,2 mg/kg veya 0,4 mg/kg dozlarında melatonin verilirse DNA hasarı sırasıyla %40 ve %90 dan daha fazla azalmaktadır. Safrolden 1500 ve 750 kat daha düşük dozlarda uygulanan melatonin, oldukça toksik karsinojen olan safrole karşı DNA hasarını önemli oranda engellemiştir. Safrolden çok daha düşük dozlarda uygulanan bu melatonin düzeyi bile kanda melatoninin fizyolojik düzeyinden daha yüksek (suprafizyolojik) bir etki oluşturmaktadır. Tan ve çalışma grubu safrolle oluşturulan DNA hasarına karşı melatoninin fizyolojik düzeylerde bile koruyucu etkisi olduğunu ispatlamak için bazı çalışmalar yapmışlardır (12). Yapılan bu çalışmalar safrol uygulanmasını takiben oluşan DNA hasarının melatoninin gece vakti yükselen fizyolojik düzeyiyle önlendiğini göstermiştir. Bütün bu çalışmalar melatoninin serbest radikal hasarını önleyen etkili bir farmakolojik ajan olmakla birlikte, fizyolojik konsantrasyonlarda güçlü bir antioksidan olduğunu da göstermiştir (12).

Hücre sel elemanlara yakın olması ve hücre sel elemanları koruyucu yönde hareket etmesi antioksidanların önemli bir özelliğidir. Bundan dolayı önemli bir serbest radikal toplayıcısı hücre içerisine girmeli ve etkili olabilecek konsantrasyonlarda hazır bulunmalıdır. Melatoninin uzun zamandan beri lipofilik olduğu bilinmektedir. Bu nedenle melatonin, hücre membranını kolayca geçebilmektedir. Ayrıca melatonin hidrofobik bir ajan da değildir. Melatoninin suda erime kabiliyeti yüksek olup, sitoplazma ve çekirdek içine kolayca taşınabilir (13).

Önceleri immüno sitokimyasal, melatoninin hücre içi tepkime ürününün başlıca sitoplazmada bulunduğunu iddia ediyorlardı. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar bu olayın daha farklı olduğunu ortaya koymuştur. Araştırmacıların immüno sitokimyasal ve radyoimmünassay yöntemleri kullanarak yaptıkları yeni çalışmalarda melatonin tepkime ürününün başlıca çekirdekte bulunduğu

ortaya çıkarılmıştır. Acuna-Castroviejo ve arkadaşları tarafından tanımlanan çekirdek melatonin bağlama bölgeleri, çekirdekte daha yüksek düzeyde melatonin bulunmasının sebebini kısmen açıklamaktadır (14). Çekirdekte melatonin düzeyleri mikromolar konsantrasyonlara erişebilir. Beyin melatonin seviyeleri, kan melatoninine göre oldukça yüksek bulunmaktadır .

Melatonin güçlü hidroksil radikal toplayıcısı olduğundan melatonin kaybı beyin oksidatif atakları derecede zedelenmesine neden olur. Böylece yaşlanma, endojen melatonin seviyesindeki belirgin azalmayla ilişkili olup, yaşlanma sürecinde sinir dokusu ileri derecede harap edici serbest radikallere daha fazla maruz kalır (15).

Beyin aşağıda sayılan nedenlerden dolayı oksidatif ataktan özellikle daha fazla etkilenir;

— Merkezi sinir sistemi "hem" dışı demiri yüksek konsantrasyonlarda ihtiva etmektedir.

— Beyin büyüklüğüne oranla daha fazla oksijen tüketmektedir.

— Bir antioksidan olarak kabul edilen askorbik asit, aynı zamanda prooksidan etkilere de sahip olup beyinde yüksek konsantrasyonlarda bulunur.

— Beyin kolayca okside olan doymamış yağ asitlerini yüksek konsantrasyonlarda ihtiva etmektedir.

— Nöronlar bölünmediklerinden tahrip oldukları zaman ömür boyu fonksiyon yapamazlar (16).

Melatoninin doğrudan hidroksil radikali toplama yeteneğinin yanı sıra eksojen melatonin verilmesinin önemli bir antioksidan enzim olan nöral glutatyon peroksidazı da artırma yeteneği vardır. Böylece melatonin doğrudan serbest radikalleri toplayarak oksidatif yıkımı önlemekle kalmayıp aynı zamanda indirekt yoldan diğer antioksidatif işlemleri de uyarır (17).

Yaşlılıkta nöronlar veya nöral doku üzerine serbest radikal saldırısı birçok nörodejeneratif durumların oluşumunu kolaylaştırması bakımından önemlidir. Eksitator aminoasit nörotransmitterler, serbest radikal oluşumuna neden olduğundan dolayı nöronlar üzerine özellikle daha tahripkardır. Bundan dolayı, sinir sonlanmaları ihtiva eden beyin alanları eksitator amino asitleri salgıladığından, bu alanlar beyin diğer alanlarına nazaran daha çabuk tahrip olurlar. Yaşlanmayla birlikte, stres veya toksik ajanlara maruz kalma sonucu serbest radikal oluşumunu engelleyen süreçler de; tıpkı melatonin seviyelerinde olduğu gibi azalmaktadır (18).

Parkinson ve Alzheimer hastalıkları oksijen esaslı radikallerle ilişkili olan, spesifik nörodejeneratif

hastalıklardır. Her ne kadar bu hastalıkların sebebi tam olarak anlaşılamamışsa da, bu hastalıklarda görülen nöral dejenerasyon, kısmen kontrol edilememiş serbest radikal atağı yüzünden meydana gelmektedir (19).

Parkinsonizm nörotoksik ajanlara maruz kalmayla ilişkilidir. Parkinsonizmde umumiyetle serbest radikallerin yapımı artmış, dopamin turnover hızlanmış ve lipid peroksidasyon düzeyleri normale nazaran daha yükselmiştir. Bu durumların her biri genellikle artmış serbest radikalın yol açtığı hasarla yakın ilişkilidir. Nihayet Parkinson hastalığının etiyopatogenezinde demirin rolü olduğu iddia edilmektedir. Zira demir veya bakır gibi iletici metallerin varlığında H₂O₂ "Fenton reaksiyonu" vasıtasıyla hızla hidroksil radikaline (\cdot OH)'ne dönüşmektedir. Şüphesiz nörodejeneratif hastalıklar ve bu hastalıkların ilerlemesi yaşlı bireylerde daha sık görülmektedir (20).

Enteresan olarak Alzheimer hastalığı bulunan bireylerde bu hastalığı bulunmayanlara nazaran daha düşük seviyede melatonin bulunduğu belirtilmektedir (21).

Bütün bu sebeplerden dolayı pineal bez ve melatoninin yıllardır yaşlanmayla ilgili olduğu düşünülmüştür. Melatonin ve yaşlanmayla ilgili birçok teori öne sürülmüştür. Yaşla ilişkili olarak melatonin seviyesinin azalması ve bu durumun organizmadaki dejenerasyonu ilerletmesi bütün bu teorilerin dayanak noktalarından birisidir. Melatoninin eksojen uygulanması sadece yaşla ilgili nöronal dejenerasyonların bazılarını düzeltmekle kalmayıp, aynı zamanda yaşlanma sürecini de geciktirebilir.

Melatoninin kanserli dokularda hücre proliferasyonunu durdurduğu, mitotik aktiviteyi azalttığı ve meme bezinde kemoterapotik ajanlar gibi antiöstrojen etki gösterdiği belirtilmiştir (22). Memeliler arasında yaşlanmayla birlikte pineal melatonin sentezinin azaldığını göstermek için Suriye ve Moğol ırkına ait sıçanlarda kapsamlı deneysel çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada genç olarak kabul edilen 2 aylık dişi ve erkek sıçanlarla yaşlı kabul edilen 18 aylık dişi ve erkek sıçanların 24 saatlik melatonin döngüsü karşılaştırılmıştır. Melatonin ritmi gerek dişi ve gerek erkek olsun yaşlı sıçanlarda belirgin olarak düşük bulunmuştur. Yaşlı sıçanlarda melatonin seviyesi yaklaşık olarak %75 azalmasına rağmen geceleri görülen melatonin piki hala devam etmektedir. Ancak bu pik gençlik dönemlerine nazaran daha düşüktür (23).

Farelerde eksojen melatonin uygulamalarının ortalama

yaşam sürelerini 25 aydan (İnsanda 78 yıla karşılık gelir) 31 aya (İnsanda 91 yıla karşılık gelir) uzattığı rapor edilmiştir (24).

Melatonin Ritminin Azalmasının Mekanizması Plazma ve pineal melatonin ritimlerinin yaşlanmayla birlikte azalmasının mekanizmasını açıklayan en sık önerilen görüş, pinealosit membranı üzerinde bulunan β -adrenerjik reseptör sayısındaki azalmadır. β -adrenerjik reseptörler, pineal bez içine sempatik nöronlardan geceleri norepinefrin salgılanmasına aracılık etmekte ve gece vakti melatonin üretiminin artmasına neden olan bir dizi olayları başlatmaktadır. Pinealosit membranı üzerinde β -reseptör sayısının yaşlanmayla azaldığı, hem [³H]-dihidroalprenolol, hem de [¹²⁵I] iodopindolol radyoligandlarının kullanılmasıyla gösterilmiştir. Yapılan bu çalışma radyoligandlara karşı yaşlanmayla birlikte β -reseptör afinitesinde bir değişiklik olmadığı, ancak yaşlanmayla birlikte reseptör yoğunluğunun azaldığı gösterilmiştir (25).

Yaşlanma ile birlikte bu pinealosit β -reseptör yoğunluğunun azalması ileri yaşlarda pineal bez tarafından salgılanan melatonin düşüklüğünün sebebinin izah etmektedir.

Beyin hücrelerinin kaybı diğer vücut hücrelerinin kaybına benzemeyip bedeni faaliyetlerde daha şiddetli fonksiyonel bozukluklar meydana getirir. Çünkü beyin vücudun tamamının koordineli şekilde kontrolünde esas rolü oynar. Üstelik beyin hücreleri yok olduğu zaman organizmanın diğer hücreleri gibi kendi kendilerini yenileyemezler. Elastikiyetin kaybı, gliosis gelişimi, lipofuksin ve amiloid birikimi beynin yaşlandığını gösteren bulgulardır.

Eğer nörohormonların ardışık bir şekilde verimini salınımı engellenirse bununla eş zamanlı olarak nöroendokrin ve immün sistemin aktivitesi bozulur. Bu olay da yaşlanmayı ve yaşlılıkta hastalık oluşumlarını hızlandırır. Bu yüzden beyin yaşlanması, vücudun genel anlamda yaşlanmasının bir göstergesi olarak düşünülmektedir.

Pineal bez de nöronal kökenli olduğundan yenilenme kabiliyeti düşüktür. Pineal hücrelerin sayısı genetik olarak önceden belirlenmiştir ve pinealositler haraplandığı zaman postnatal dönemde genellikle yenilenemezler. Bu nedenle organizma yaşça ilerledikçe pineal hücreler kaybolarak sonunda pineal yetmezlik durumu oluşur. Sempatik uyarımın azalması da, pineal bez aktivitesinin azalmasında ilave etkindir. Ayrıca yaşlanma sürecinde pineal bezde düzenli dejeneratif olmayan kalsifikasyon görülmektedir.

Normalde beyinde yaşlanmayla birlikte serotonerjik sistemde önemli bir değişiklik meydana gelmezken, aynı alanlarda katekolaminerjik etkinlik azalmaktadır. Bu bulgular histolojik çalışmalarla da uyumludur (26).

Genç sıçanların pineal bezleri daha yaşlı hayvanlara nakledilince yaşlanma süreci bastırılmış ve yaşam süresi uzatılmıştır. Sıçanlarda serotonin antagonisti ve melatonin agonisti olan siproheptadin alımını takiben hayatta kalma süresi artırılmıştır. Ayrıca sıçanlara melatonin sentezini uyaran epitalamin verildiğinde de hayat süresi artırılmıştır (27). Yapılan çalışmalarda da açıkça görülmektedir ki, yaşla birlikte pineal bezden salınan melatonin azalmaktadır. Yaşlılık veya diğer birçok hastalığın patogeneğinde rol oynayan serbest radikallerin giderilmesinde, hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde melatoninin göz ardı edilemeyecek önemli antioksidan etkileri bulunmaktadır ve muhtemelen melatonin, çeşitli hastalıkların tedavisinde giderek daha da önem kazanacaktır.

Kaynaklar

- Reiter RJ, Tan D, Sainz RM, Mayo JC, Silvia LB. Melatonin: reducing the toxicity and increasing the efficacy of drugs. *J Pharmacy and Pharmacology* 2002; 54:1299-1321
- Brzezinski A. Melatonin in humans. *The New England Journal of Medicine* 1997; 336:186-195
- Axelrod J. The pineal gland: A neurochemical transducer. *Science* 1974; 184:1341-1348
- Waldhauser F, Dietzel M. Daily and annual rhythms in human melatonin secretion: role in puberty control. *Ann N Y Acad Sci* 1985; 453:205-214
- Iguchi H, Kato KI, Ibayashi Y. Melatonin serum levels and metabolic clearance rate in patients with liver cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54:1025-1027
- Üstündağ B, Canatan H. Melatonin: Güçlü bir antioksidan ve serbest radikal giderici!.. *Fırat Tıp Dergisi* 1999; 1(7):502-512
- Harman D. Free radical theory of aging. *Mutat Res* 1992; 275:257-266
- Reiter RJ. Pineal function during aging; attenuation of the melatonin rhythm and its neurobiological consequences. *Acta Neurobiol Exp.* 1994; 54 (Suppl):31-39
- Iguchi H, Kato K, Ibayashi H. Age dependent reduction in serum melatonin concentration in healthy human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 52:27-29.
- Poeggeler B, Reiter RJ, Tan DX, Chen LD, Manchester LC. Melatonin, hydroxyl radical mediated oxidative damage and aging. *J Pineal Res.* 1993; 14:151-168
- Halliwell B, Aruoma O.I. DNA damage by oxygen derived species. *FEBS Lett* 1991; 281:9-19
- Tan DX, Poeggeler B, Reiter RJ, Chen LD, Chen S, Manchester LC, Barlow-Walden LR. The pineal hormone melatonin inhibits DNA-adduct formation induced by the chemical carcinogen safrole in vivo. *Cancer Lett* 1993; 70:65-71
- Hardeland R, Reiter RJ, Poeggeler B, Tan DX. The significance of the metabolism of the neurohormone melatonin: Antioxidative protection and phonation of bioactive substances. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 1993; 17:347-357
- Acuna-Castroviejo D, Reiter RJ, Menendez-Pelaez A, Pablos MI, Burgos A. Characterization of high-affinity melatonin binding sites in purified cell nuclei of rat liver. *J Pineal Res* 1994; 16(2):100-112
- Reiter RJ. The aging pineal gland and its physiological consequences. *Bio Essays* 1992; 14:169-175
- Nair NPV, Hariharasubramanian N, Pilapil C, Isaac I, Thavundayil JX. Plasma melatonin An Index of Brain Aging in Humans. *Biol Psychiatry* 1986; 21:141-150
- Okatani Y, Wakatsuki A, Reiter RJ, Miyahara Y. Melatonin reduces oxidative damage of neural lipids and proteins in senescence-accelerated mouse. *Neurobiology Aging* 2002; 23:639-644
- Sandyk R. Possible role of pineal melatonin in the mechanism of aging. *Intern J Neuroscience* 1990; 52:85-92
- Srinivasan V. Melatonin oxidative stress and neurodegenerative diseases. *Indian J Exp Biol* 2002; 40(6):668-679
- Jenner P. Oxidative Stress in Parkinson's Disease. *Ann Neurol* 2003; 53(suppl 3):26-38
- Maurizi CP. Alzheimer's disease: roles for mitochondrial damage, the hydroxyl radical and cerebrospinal fluid deficiency of melatonin. *Med Hypotheses* 2001; 57(2):156-160
- Özgülner F, Özçankaya R, Delibaş N, Koyu A, Çalışkan S. Melatonin ve klinik önemi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 1995; 2(4):1-6
- Miguez JM, Recio J, Sanchez-Barcelo E, Aldegunde M. Changes with age in daytime and nighttime contents of melatonin, indoleamines, and catecholamines in the pineal gland: a comparative study in rat and Syrian hamster. *J Pineal Res* 1998; 25(2):106-115
- Maestroni G, Conti A, Pierpaoli W. Pineal melatonin, its fundamental immunoregulatory role in aging and cancer. *Annals NY Acad Sciences* 1988; 521:140-148
- Weiss B, Greenberg LH, Cantor E. Denervation supersensitivity and beta-adrenergic receptors as a function of age. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1980; 21:461-472
- Schmid HA. Decreased melatonin biosynthesis, calcium flux, pineal gland calcification and aging: a hypothetical framework. *Gerontology* 1993; 39(4):189-199
- Anisimov VN, Khavinson VKh, Morozov VG. Twenty years of study on effects of pineal peptide preparation: epitalamin in experimental gerontology and oncology. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 31:719:483-493