

MELATONİN

Akın Çam* ❖ Murat Faik Erdoğan**

ÖZET

Melatoninin pineal ekstrelerde izolasyonundan sonra, fotoperiyodizm, puberte ve uyku gibi pek çok fizyolojik ve patolojik durumda rolü araştırılmıştır. Fakat fotoperiyodik memelilerin aksine insan çalışmalarındaki sonuçlar çelişkilidir. Epifiz bezinden salgılanan bu maddenin fizyolojik ve patolojik fonksiyonları üzerine çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmalarda karşılaşılan en büyük zorluk insanlarda da uygulanabilecek uygun bir deneysel modelin olmayışdır.

Anahtar Kelimeler: Melatonin, Epifiz, Fotoperiyodizm, Puberte, Uyku.

SUMMARY

Melatonin

Following its isolation from pineal extracts, the role of melatonin in many physiological and pathological events like photoperiodism, puberty and sleep has been investigated. However, in contrast to studies with photoperiodic mammals, results from human studies were paradoxical. The studies on the physiological and pathological functions of this substance which is secreted from the epiphyseal gland are going on. The biggest difficulty is the absence of an appropriate experimental model which can be adapted to humans.

Key Words: Melatonin, Epiphysis, Photoperiodism, Puberty, Sleep.

Tarihçe

Pineal glandın varlığı eski zamanlardan beri bilinmektedir. Pineal gland ile ilgili gelişmeler üç büyük döneme ayrılabilir. Birinci dönem; İ.Ö. 3. yüzyıl civarında Herophilus tarafından pineal glandın bulunmasıyla başlar. Gallen insan pineal glandını çam ağacının tepesine benzettiği Latince kökenli "conarium" kelimesini kullanmıştır. Bu kelime pineal sinirleri tanımlamak için "nervi conarii" olarak kullanılmıştır. Pineal kelimesi Latince'de çam ağacı kozalağı anlamına gelen "pineae" kelimesinden gelmiştir. Vesalius (1514-1564) pineal glandın topografik yapısını dikkatlice ince-

lemiştir. Descartes (1596-1650) pineal glandın "ruhun oturduğu yer" olduğuna inanıyordu. İkinci dönem; Kolliker, memelilerin pineal bezinde sinir liflerinin varlığını gözlemlemiştir (1850). Cajal, fare pineal bezinde demet yapan sinir liflerini bulmuş ve sempatik orjinli olduğunu iddia etmiştir (1904). Üçüncü dönem son 50 yılı kapsar. En önemli gelişme Lerner ve arkadaşlarının pineal ekstrelerde bulunan, amfibienlere verildiğinde cilt renginin açılmasına neden olan potansiyel pineal hormonu izole etmeleridir. Lerner bu maddeyi Yunanca'da siyah anlamına gelen "melas" ve ışık anlamına gelen "tosos" kelimelerini birleştirerek "melatonin" olarak isimlendirmiştir.

* Arş. Gör. Dr. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

** Doç. Dr. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

Epifiz bezinin (pineal gland) yapısı:

Epifiz bezi küçük, tek bir beyin uzantısıdır. Pineal gland, posterior komissür ve dorsal habenular komissür arasında, üçüncü ventrikülün posterior duvarına yapışıktır. Boyutu ve pozisyonu türler içinde dahi farklılık gösterir. Epifiz bezinin vücut ağırlığına oranı, diğer türler ile karşılaştırıldığında insanda küçük bir orana sahiptir. Arteriyel beslenme, posterior chorooidal arterler yoluyla olur, venöz dolaşım ise internal serebral venler yoluyla sağlanır. Çoğunlukla süperior servikal gangliondan sempatik innervasyonu vardır.

Epifiz bezi memelilerde sekretuar, balıklarda ve amfibienlerde fotoreseptif, sürüngenlerde ve kuşlarda ise hem fotoreseptif hem de sekretuar fonksiyonları üstlenmiş bir organdır. Temel hücresi pineolosittir. İnsanlar dahil bazı türlerde kalsifiye olması fonksiyonunun azaldığını göstermez (1). Bir çalışmada 332 çocuğun beyin magnetik rezonans (MR) görüntüleri değerlendirilmiş ve 332 çocuktan sadece 277'sinde (%83) pineal bezi tanımlanabilmiştir. Tanımlanabilen bezlerden, pineal bezin transaksiyel çapının ortalama büyüklüğünün yaşa bağlı olarak değişmediği ve 277 pineal bezden 74'ünün (%26.7) kist içerdiği saptanmıştır. Pineal kistin yaş gruplarına göre dağılımının eşit olduğu ve pineal bezlerin 10'unda (%3.6) birden fazla kist olduğu gözlenmiştir (2).

Pineosit hem paranöron hem de APUD (amin prekürsörlerini alan ve dekarboksile eden) hücre serisine ait özellikler taşır. Pineositler yoğun çekirdekli; granüler ve agranüler veziküller içeren aktif sekretuar oluşumlara sahiptirler. Salgıladıkları esas hormon melatonin (5-metoksi-N-asetiltriptamin)'dir (1).

Melatonin sentez ve metabolizması: Melatonin, epifiz bezinde triptofandan sentezlenir ve plazmada proteinlere bağlıdır. Karaciğerde metabolize olur ve başlıca metaboliti 6-Hidroksimelatonin sülfat (6-HMS)'dir. İnsanlarda ekzojen melatoninin kısa bir metabolik yarı ömrü (20-60 dk.), büyük bir hepatik geçiş etkisi vardır (3). Bir çalışmada deneklere i.v. melatonin verilerek serum ve tükürükteki melatonin düzeyleri ile idrardaki 6-HMS düzeyi ölçülmüş; puberte öncesi çağıdaki çocukların melatoninini yetişkinlere göre daha hızlı metabolize ettikleri saptanmıştır. Tüm çalışma genelinde serum ve tükürük melatonin değerleri ara-

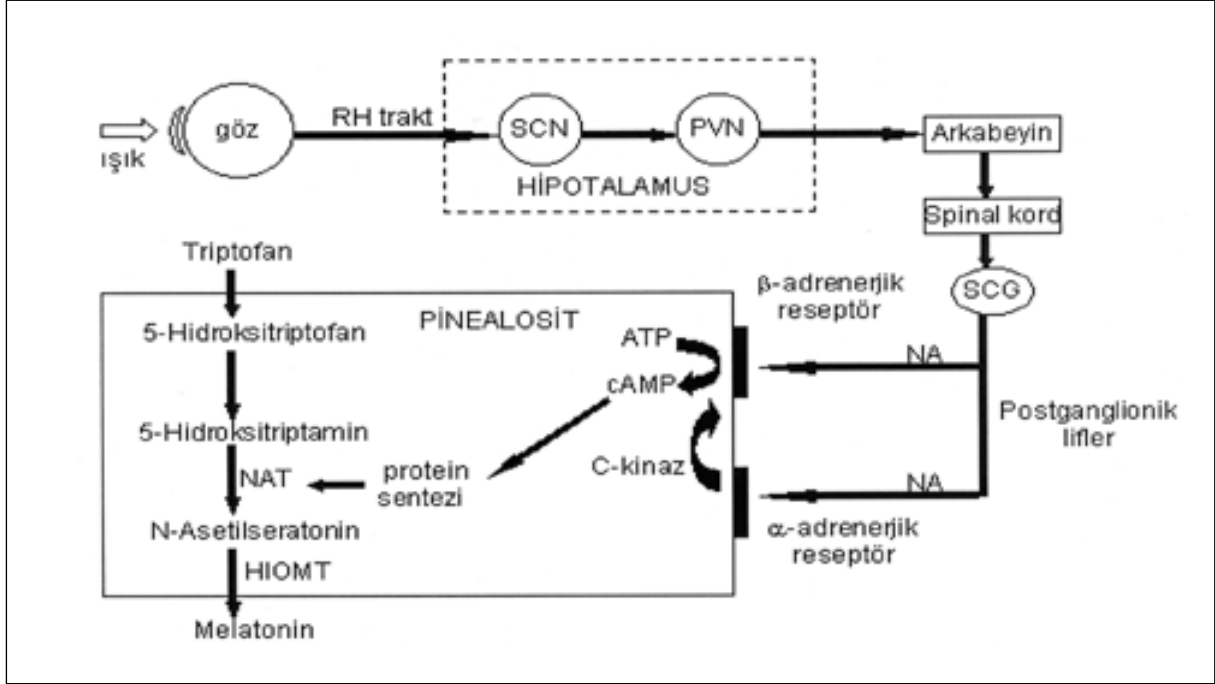
sındaki oranın denekler arasında 55 kata varan değişiklikler sergilediği gözlemlenmiştir (4). Bu farklı oranlar farmakokinetik çalışmalarda melatonin kullanırken dikkat edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Melatonin sentezinin nöral kontrolü: Pineal denervasyon ve ganglionektomi melatoninin ritmik sentezini bozar. Norepinefrin, melatonin sentezini alfa-1 stimülasyonun güçlendirdiği, beta-1 reseptör aracılığıyla sağlar. İkinci mesajcı olarak cAMP aracılığıyla N-asetil transferaz aktivitesini artırır.

Epifiz, retina ve suprakiazmatik nükleus (SKN) ışığın görme dışı etkilerinin algılanmasında ve değerlendirilmesinde temel yapılardır. Retinal fotoreseptörler, çevreden gelen ışığı retinohipotalamik trakt ile SKN'a taşınan elektriksel iletilere çevirirler. Bu monosinaptik retinal yol tüm büyük memelilerde gösterilmiştir. SKN, medial-ventral hipotalamusta yerleşmiş, günün uzunluğunu yorumlayan küçük nöron demetlerinden oluşur (Şekil 1).

Melatoninin etki yerleri: I-125 ile işaretlenmiş melatonin çalışmaları insan beyninde melatoninin başlıca birikim yerlerinin SKN ve pitüiter bezin pars-tüberalisi olduğunu göstermiştir. I-125 ile işaretli melatonin kullanılarak yapılan bir in vitro otoradiografi çalışması melatonin reseptörlerinin dağılımının türe spesifik olduğunu ve yalnızca hipofizer pars tüberalisin, bütün fotoperiyodik türlerde I-melatonin bağlanması için tutarlı bir yerleşim yeri olduğunu göstermiştir (5). Bu bulgu, pars tüberalisin melatoninin endokrin sistem üzerine etkilerinin iletilmesinde major bir rol oynadığını düşündürmektedir.

cAMP üretiminin inhibisyonu melatonin reseptörlerinin genel bir özelliği olabilir. İn vitro fizyolojik dozlarda melatonin, cAMP üretimini zamana ve doza bağlı bir şekilde inhibe eder (6). Melatonin reseptörleri; Mel-1a, Mel-1b ve Mel-1c olmak üzere üç tiptir. Mel-1a reseptör geni insan kromozomunda 4q35.1 lokalizasyonunda kodlanmıştır. Ekspresyonu SCN ve pars tüberalisten sınırlıdır. Sirkadian ve reproduktif etkilerinin bu reseptör aracılığı ile gerçekleştiği düşünülür. Mel-1b reseptör geni insan kromozomunda 11q21-22 bölgesinde kodlanmıştır. Beyin ve retinada eksprese olur ve her iki bölgede de dopaminerjik fonksiyonlar ile



Şekil 1: Pineal gland'da melatonin sentezinin kontrolü. SCN; Suprakiazmatik nükleus, RH; retinohipotalamik, PVN; Paraventriküler nükleus, SCG; Superior servikal ganglion, NA; Norepinefrin, NAT; 5-Hidroksitriptamin-N-asetiltransferaz, HIOMT; Hidroksiindol-O-metiltransferaz.

ilişkili olduğu düşünülür. Mel-1c geni ise insanda saptanmamıştır.

In vivo ve in vitro olarak 6- ve 2- bölgelerinden halojenlenmiş melatoninler iyi agonistlerdir. Melatoninin bu güne kadar saptanabilmiş spesifik bir antagonisti yoktur (7).

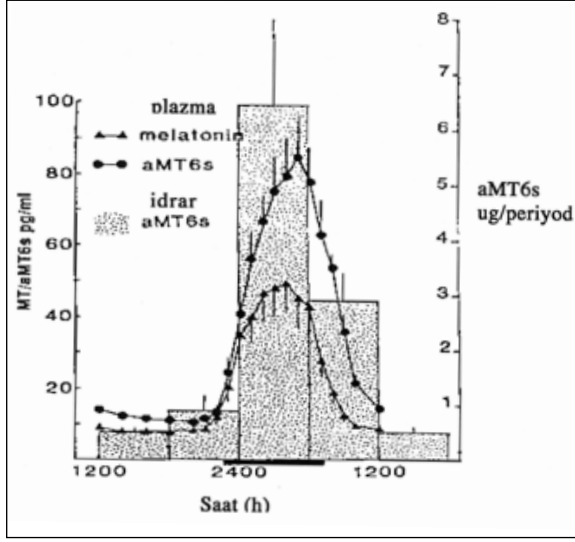
İnsanda melatonin üretimi:

Normal insanlarda melatonin gece salgılanır. Postmortem çalışmalarda melatonin düzeyinin gece ölen kişilerde daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır. Yetişkinlerde ortalama plazma melatonin seviyesi 60-70pg/ml ve başlıca metaboliti olan 6-HMS'nin maksimum plazma konsantrasyonu 80-100pg/ml arasındadır. Plazma melatonin konsantrasyonu gece saat 02:00 ile 04:00 arasında pik değerlerine ulaşır. Erişkinde sekresyon genelde saat 21:00-22:00 arası başlar, saat 07:00-09:00 arası sona erer. 6-HMS'nin ortaya çıkış ve pik düzeye ulaşma zamanı bu sürelerden 1-2 saat, sabah düşüşü ise 3-4 saat geç olur. İnsanda 6-HMS'nin %70-80'i gece idrarında (24:00-08:00) atılır (8). Normal insan melatonin ritminin en karakteristik

özellği normal bireylerde günlük ve haftalık olarak tekrarlanabilir olmasıdır. Birey içerisinde değişmezliğe rağmen bireyler arasında ritmin amplitüdü açısından çok büyük bir değişkenlik vardır (8). (Şekil 2)

Yaşa göre melatonin düzeyi

Doğumdan kısa süre sonra vücut sıvılarında çok az melatonin ya da 6-HMS ölçülebilmektedir. Melatonin ritmi hayatın 6-8. haftasında ortaya çıkmaktadır (9). Melatoninin plazma konsantrasyonu ilerleyen yaşla hızlı artar ve ortalama 3-5 yaş civarında pike ulaşır (10). Artış gece daha yüksek olur ve puberteden önce belirgin bir düşüş olur. 35-40 yaşlarına kadar bu değerler rölatif olarak değişmeden kalır ve ileri yaşlarda amplitüdde nihai bir düşüş olur (11). Erişkinde cinsiyet, boy ya da vücut ağırlığına göre sekresyonda tutarlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bir çalışmada insan ömrü süresince serum melatonin düzeylerinde görülen potansiyel değişiklikler yaşları 3 gün ile 90 yaş arasında değişen 367 denekte incelenmiştir. Nokturnal serum melatonin konsantrasyonları ortalamasının



Şekil 2: Genç yetişkinlerde plazma melatonin (MT) ve 6-sulfatoksimeatonin (aMT6s) konsantrasyonu ile birlikte 24 saatlik üriner aMT6s atılımı.

ömrün ilk 6 ayında düşük olduğu, 1-3 yaşında zirve noktasına ulaştığı ve daha sonra hızlı bir düşüş olduğu, 15-20 yaşlarından sonra çok düşük seviyelerde seyrettiği gözlenmiştir. Çocuklarda ve ergenlerde (1-20 yaş) görülen nokturnal melatonin düşüşünün vücut ağırlığıyla ve vücut yüzey alanı ile korelasyon içinde olduğu fakat daha ileri yaşlarda bu korelasyonun devam etmediği saptanmıştır. Çocuk ve ergenlerin serum melatonin düzeyleri ile vücut ağırlıkları arasındaki bu negatif korelasyon, bu periyotta serum melatonin seviyesinde gözlenen düşüşün vücut ebatlarının artmasından kaynaklandığını düşündürmüştür. İleri yaşlardaki düşüşün diğer faktörlere bağlı olduğu düşünülmüştür (12).

Melatonin sentezinde aydınlık-karanlık kontrolü ve fotoperiyodizm

Mevsimsel fonksiyonların günün uzunluğu ile ilişkilendirilmesine fotoperiyodizm denir. Fotoperiyodik memelilerde fotoperiyodik değişimin algılanması için sağlam bir epifiz bezine ihtiyaç olduğu artık iyi bilinmektedir.

Melatonin tüm türlerde gece sentezlenir ve salgılanır. Sirkadian bir ritme uyar. Memelilerde bu ritmi SKN belirler. SKN lezyonlarında, melatonin salgısının sirkadian ritmi kaybolur. Sirkadian

ritim temelde aydınlık-karanlık siklusunu izler (13-14).

Bir çok türde melatonin sekresyonu gecenin uzunluğu ile ilişkilidir. Gece ne kadar uzarsa melatonin salgılanması o kadar uzun sürer (15). Işık, karanlık fazın başında ve/veya sonunda sekresyonu baskılar ve ritmi düzenler. Melatoninin salgılanması mevsimlik farklılık da gösterir. Yazın daha geç salınırken, kışın salınım daha erken başlar. Uzun süreli melatonin sekresyonu kısa günlerde, kısa süreli melatonin sekresyonu uzun günlerde görülür. Gün uzunluğu ve sinyalin yorumu söz konusu olan canlı türünün fizyolojisine bağlıdır. Hayvanlarda kısa gün melatonin sinyalinden önce bir uzun günler sürecinin olması üreme siklusunu geliştirir.

Kısa süreli ama yeterli miktarda ışık maruziyeti melatonin salgısını baskılar. İnsanlarda geceleri melatonin salgısını baskılayacak doz 2500 lux.'tür ve en etkili yeşil ışıktır (16).

Melatoninin puberteye etkisi

Melatoninin sekresyon periyodu, bazı canlı türlerinde puberte zamanını belirler. Fakat bunun için yeterli derecede fiziksel gelişime ulaşılması gerekir. Bazı canlı türlerinde melatonin plasentayı geçer ve anneye yapılan enjeksiyonlar post-natal reproduktif gelişimini sağlayabilir (17). Bazı hayvanlarda in vitro olarak melatonin GnRH ile uyarılmış LH salgılanmasını inhibe eder (18). Bu gözlemler doğrultusunda insanların pubertal gelişiminde melatoninin rolü olabileceği iddia edilebilir. Fakat yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Ergenlik başlangıcı bozuklukları olan 39 denek ile 57 normal ve ergen çocuk ile yapılan bir çalışmada testosteron, estrodiol, bazal LH ve LHRH uyarısına zirve LH cevabı ile melatonin zirvesi veya zirve zamanı arasında belirgin bir korelasyon saptanmamıştır. Sonuçlar melatoninin çocuklukta hipotalamik-pituiter-gonadal aksı dizginlediği hipotezini desteklememiştir (19). Bir çalışmada hipogonadotropik hipogonadizm (HH) ve gecikmiş puberteli (GP) erkek hastalarda gece melatonin sekresyonu izlenmiş ve normal ergenlik geçiren erkek hastalarla karşılaştırmıştır. Ortalama nokturnal melatonin düzeyleri ve zirve melatonin değerleri HH'lilerde ve GP'lilerde kontrollere kıyasla çok yüksek çıkmıştır. Melatonin zirve zamanı ve nokturnal melatonin artışının başlangıç za-

manı HH ve GP'lilerde daha erken görülmüştür. Bu çalışmada melatonin seviyeleri ile LH ve prolaktin seviyeleri arasında herhangi bir korelasyona rastlanmamıştır. Bu veriler melatonin salgısının GnRH eksikliği olan erkek hastalarda arttığını göstermektedir. Melatonin ve LH seviyeleri arasında bir korelasyonun olmaması bu hastalarda direkt bir melatonin-gonadal-steroid bağlantısını düşündürülebilir (20). Yaşları 1-18 arası 38 çocukta melatonin konsantrasyonunu kıyaslanarak yapılan bir çalışmada nokturnal melatonin konsantrasyonunun yaş ilerledikçe azaldığı saptanmış ve bu düşünün büyük ölçüde ergenlik gelişimiyle ilgili olduğu ve bebeklikten itibaren başladığı vurgulanmıştır (21). Bir başka çalışmada 8 kız ve 8 erkek çocuğu Tanner ergenlik aşamasına göre sınıflandırılmış ve melatonin ritminin kronolojik yaştan ziyade ergenlik yaşı ile ilgili olduğu gösterilmiştir (22). İnsanda melatonin salgılanması ve adrenarş arasındaki bağlantıyı incelemek için 62 normal denekte ve pubertenin başlangıcı konusunda düzensizlik yaşayan 41 denekte adrenarş aşamalarına göre ortalama melatonin zirve seviyesini incelenmiş ve adrenarşın insandaki pineal – ergenlik ilişkisinde herhangi bir rolünün olmadığı sonucuna varılmıştır (23). Yayınlanmış bir vakada; primer amenore, kısa boyluluk ve gecikmiş pubertesi olan 17 yaşındaki bir kız çocuğunda kraniofarinjioma tanısı konmuş ve hormon tedavisi verilmiştir. İlk iki siklusta günde 5mg ve sonraki 4 siklusta günlük 10mg etinilöstradiol verilmiş ve tedaviye gestagen eklenmiştir. Tedavinin başlamasından 1, 2 ve 6 ay sonra ürinler 6_HMS düzeylerinde belirgin bir düşme saptanmış ve bu büyüklükteki bir düşüş ya tedaviyle ya da uyarılmış gelişim değişikliklerinin sonuçlarıyla doğrudan bağlantılı olduğu sonucuna varılmıştır (24).

Melatoninin menstruel siklusa etkisi

İnsan melatonin ile ilgili ilk raporlardan bazılarında ovulasyondan hemen önceki sabaha ait preovulatar serum melatonin konsantrasyonunun düşük olduğunu ve bunun preovulatar LH pikini kolaylaştırdığı öne sürülmüştür (8). Ancak yeni çalışmalar normal siklusun seyri boyunca melatonin sekresyonunun fazının ve amplitudünün değişmediğini göstermektedir (25-26). İnsan üremesindeki sirkadian ve mevsimsel etkileri göz önünde bulundurulduğunda insan menstruel siklusunda melatoninin olası fonksiyonunu dışlamak güçtür. Sabah

saat 08:00' de verilen farmakolojik miktardaki oral melatonin ile erken foliküler faz LH pulslarının amplifikasyonu sonucu daha direkt kanıtlar elde edilebilir. Bir çalışmada erken foliküler fazdaki kadınlara 100 mg tek doz veya üçe bölünmüş dozlar halinde 2.5 mg (sabah saat 8' de 1 mg, 10' da 0.75 mg, 12' de 0.75) melatonin verilmiş ve LH, FSH ve ovarian steroidlerdeki değişimi incelenmiştir. LH pulslarının frekansı değişmezken amplitudu artmıştır. FSH ve ovarian steroidler üzerinde ise bir değişiklik olmamıştır (27). Primer hipotalamik amenorede melatonin sekresyonunun amplitudu artmıştır ancak bunun bir sebep sonuç ilişkisi içinde olması gerekmez. Bir çalışmada adet gören ve göremeyen, depresyonu olmayan anoreksiya nervoza ve blumiya nervozalı kadınlar ile normal adet gören kadınların serum melatonin profili karşılaştırılmıştır. Zirve melatonin seviyesi, melatonin zirve zamanı, nokturnal serum melatonin sekresyonunun başlangıç ve bitiş zamanı her üç grupta da aynı bulunmuştur. Dahası hastalar adet dönemleri olan ve olmayanlar diye ayrıldığında melatoninin sekresyonunda değişikliğe yol açan herhangi bir parametrede belirgin bir farklılığa rastlanmamıştır (26). Bu verilerle, pineal melatonin salgılanmasının yeme bozukluğu olan kadınlarda (depresyon faktörü söz konusu değilken) değişmediği ve bu grupta amenorenin sıklıkla görülmesine melatoninin yol açmadığı vurgulanmıştır. Fonksiyonel hipotalamik amenoreli kadınlar ile normal adet gören foliküler fazın başında olan kadınların 24 saatlik serum melatonin düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada hipotalamik amenoreli kadınlarda nokturnal melatonin salgısı normal kadınlara göre daha erken başlamış, daha geç bitmiş ve melatonin düzeyi 3 kat fazla çıkmıştır (28). Siklustaki kadınlarda günlük yüksek dozlarda melatoninin kronik uygulaması plazma LH'sını belirgin olarak baskılamış ama 4 aylık tedaviden sonra bile estradiolü inhibe edememiştir. Bu yükseklikte melatonin dozuyla suboptimal noretisteron (sentetik bir progestin "minipill") kombinasyonu kadınlarda ovulasyonu inhibe eder ve yan etkiler olmadığında klinik olarak faydalı olduğu kanıtlanabilir (29). Bir çalışmada melatonin ve progestin kombinasyonunun birbirleriyle sinerjik etki göstererek ovarian fonksiyonu engelledikleri ve yan etkilerinin azlığı nedeniyle bu kombinasyonunun doğum kontrol hapları yerine de geçebileceği gösterilmiştir (29). Bir başka çalışmada menopoz ön-

cesi veya menopoza sonrası kadınlar ile uterus leomyomalı kadınların serum melatonin konsantrasyonları ölçülmüş, menopoza öncesi kadınlarda serum melatonin düzeyi 15 yaşından 45 yaşına doğru bir düşüş göstermiş ve 46 yaşından 50 yaşına doğru artmıştır. Menopoza sonrası kadınlarda menopoza sonrası 15 yıla kadar aşamalı bir düşüş saptanmıştır. 40-50 yaş arası menopoza öncesi kadınlarda nokturnal melatonin konsantrasyonu ve serum 17 β -östradiol konsantrasyonu arasında belirgin bir negatif korelasyon gözlenmiştir. Menopoza sonrası kadınlarda ağızdan günlük olarak verilen östrojen, nokturnal serum melatonin konsantrasyonunu düşürmüştür. Uterin leomyomalı menopoza öncesi kadınlarda ooforektominin neden olduğu düşük östrojen durumu nokturnal melatonin konsantrasyonunun artmasına neden olmuştur. Bu veriler menopoza sırasında görülen nokturnal melatonin salgısındaki geçici artışın düşük östrojen ortamıyla alakalı olabileceğini göstermektedir (30). Menstrüel siklus esnasındaki sıcaklıktaki ovulatuara artışa melatonin amplitudundaki rapor edilmiş düşüş eşlik etmektedir. Fakat melatonindeki düşüş sabit bir gözlem değildir (31).

Melatoninin uykuyla ilişkisi

Gece ve uykudaki melatonin üretiminin belirgin korelasyonları vardır. Uykudan mahrum kalmak melatoninin ritmini değiştirmez ve loş ışık sekresyonu etkilemez. Çoğu çalışmada uykunun evrelerine göre detaylı melatonin profilleri çıkarılmaya çalışılmış, ancak bir ilişkiye rastlanılmamıştır.

Fazda ilerlemelere ve gecikmelere yol açacak şekilde zamanı ayarlanmış melatonin tedavisi hem gerçek hayatta hem de reanimasyon koşullarındaki "jet lag" etkisinin hafifletilmesinde kullanılmaktadır. Saha çalışmaları göstermektedir ki uygun şekilde ayarlanmış tedaviyle hem doğu hem de batı yönündeki "jet lag" etkisi ortalama % 50 oranında azaltılabilir (8). Zaman birimlerinin sayısı arttıkça ilerlemenin daha da büyük olduğu görülmüştür (32). Melatoninin zaman noktaları arasındaki seyahatlerin neden olduğu stresi azalttığını göstermek için yapılan bir çalışmada parlak ışıktan faydalanarak altı zaman noktası boyunca doğuya doğru katedilen mesafe taklit edilmiş ve deneklere beş gün boyunca 10 mg melatonin verilmiştir. Her gün yapılan ankette plasebo grubuna göre melatonin verilen grupta stresin (yorgunluk,

asabiyet, şaşkınlık, depresyon ve gerginlik) daha az olduğu saptanmıştır (33). Vardiyalı işçilerde plasebo ile karşılaştırıldığında gece çalışılan hafta süresince arzulanan yatma vaktinde verilen melatoninin gece vardiyası işçilerinde, artan uyku ve gün içi uyanıklılığa neden olduğu gösterilmiştir (34).

Geciken uyku evresi uykusuzluğu olan hastalar toplumsal olarak kabul edilen uyku vakti olan gece vakti uyuyamazlar. Bu durum faz ilerlemelerine neden olmak için sabah erken verilen parlak ışıkla başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. Akşam verilen melatonin (saat 22:00'de 5mg) uykuya zamanını önemli ölçüde öne alır (35). Sonuçta bu ritim bozukluğu için hem melatonin hem de parlak ışık tedavi seçeneği olabilir.

Arzulanan yatma vaktinde melatonin (5mg) uykusu sorunu çeken kör deneklerin üçte biri üzerinde fayda sağlamıştır. Başlıca etki uyku başlangıç zamanının sabitlenmesidir (36).

Melatoninle ilgili diğer ilişkiler

Gözlemler belirgin sirkadian ritmi olan herhangi bir değişkenin melatoninle korelasyonu olacağını düşündürmektedir. Bunların arasında kortizol, prolaktin, TSH, immün sistem göstergeleri düşünülebilir.

Farmakolojik bir melatonin dozunun değişik hormon seviyelerindeki etkisini görmek için sağlıklı erkeklerde üç deney halinde bir çalışma yapılmıştır. Birinci deneyde 80 mg. kristal melatoninin oral verildiği gönüllü deneklerde melatonin seviyeleri 1500 katına yükselmesine rağmen tedavinin ardından sadece PRL önemli ölçüde ve tutarlı bir şekilde artış göstermiş, LH, FSH ve testosterona ait serum seviyelerinde artış saptanmamıştır (37). İkinci deneyde iki denekte melatonin verilmeden 6 saat önce ve verildikten (80 mg, p.o.) 6 saat sonra pulsatil LH salgılanması gözlemlenmiş ve LH'ya ait amplitüd ve frekansta melatonin kaynaklı hiçbir değişiklik olmadığı gözlemlenmiştir (37). Üçüncü deneyde gönüllü deneklere, oral melatonin verilmesinden ve plasebo verilmesinden sonra serum PRL seviyeleri plaseboya kıyasla melatonin verildikten sonra çok daha yüksek çıkmıştır. GH'de hafif bir yükselme eğilimi gözlemlenmesine rağmen TSH ve kortizol konsantrasyonlarında ise bir değişiklik saptanmamıştır. Akut farmakolojik bir melatonin dozu serum

PRL seviyelerini arttırmakta, GH'yi az miktarda arttırmakta; TSH ve kortizolü etkilememektedir (37).

Karanlıkta uyurken veya loş ışıkta uykudan mahrum bırakıldığında melatonin seviyelerinin farksız olduğu bir infüzyon rejimi kullanılarak yapılan çalışmada, melatoninin nokturnal TSH ve kortizol salgısı üzerine etkisi araştırılmış ve normal insanlarda TSH veya kortizolün düzenlenmesinde melatonin infüzyonunun rolünün olmadığı gösterilmiştir (38).

Melatoninin psikiyatrik açıdan önemi

Bir çok farmakolojik anti-depresan tedavi ajanı, serotonin ve katekolamin reseptörleri üzerine doğrudan etkiyle veya temel pineal nörotransmitter olan norepinefrin ve prekürsörleri triptofan ve serotonini arttırarak melatonin salgısını uyarır (39). Melatonin üretimindeki bir artışla tedaviden görülen fayda arasında bir bağlantı olabilir. Sirkadian anormalliklerin depresyon ve maniye neden olduğu öne sürülmektedir. Depresyonda kortizol artışıyla ters ilişkili olarak melatonin ritminin amplitüdünde bir düşüş yaşandığına dair kanıtlar vardır ve tüm çalışmalarda ortak olmamakla birlikte manide bir artış gözlemlenmiştir. Kış mevsiminde mevsime bağlı depresyon (SAD) hastalarında melatonin ritminde normallere göre istisnai bir gecikme vardır (40). Bu gözlem kayda değer olmasına rağmen tam olarak kanıtlanamamıştır. SAD hastaları için önerilen asıl tedavi sabah ve akşamları üç saat boyunca parlak tam spektrum ışık (2500lux) kullanmak suretiyle yapay bir uzun yaz günü yaratmaktır (41). Melatonin hipotezine göre böyle bir ışık tedavisi melatonin salgısının süresini kısaltacaktır ve böylelikle bir yaz günü uzaması sinyalini harekete geçirecektir.

Melatonin ve yaşlanma

Yaşam süresinin melatoninle uzatılabilmesinin, bağışıklık sisteminin olumlu yönde düzenlenmesinden veya beyin opioid sistem aracılığıyla melatoninin stres giderici özelliklerinden ileri geldiği gibi görüşler vardır. Melatoninin yaşlanma belirtilerini azaltacağını savunan başka bir görüşe göre; yaş ilerledikçe, melatoninin serum düzeyindeki azalma gibi, sirkadian spontan uyarı sistemi de azalan bir amplitüde sahiptir. Egzojen melatoninin sirkadian spontan uyarı sisteminin amplitü-

dünü yine bu sisteme geri besleme sağlamak suretiyle arttıracağı savunulmaktadır (42).

Melatonin ve Kanser

Meme kanserinin 1978'de melatonin eksikliğinde gelişen bir hastalık olduğunun ileri sürülmesinden sonra (43) kanser hastalarındaki melatonin sekresyonunu belirlemek için bir çok klinik çalışma yapılmıştır. Bazı insan hücre türlerinde pineal bez ve melatoninin anti-tümör etkileri bildirilmiştir (44). Yakın zamanlı çalışmalarda bir serbest radikal temizleyicisi rolü olduğu da düşünülmektedir (45).

Pineal hiperplazi ve hipoplazi

Meme kanseri ya da malign melanom sebebiyle ölen hastaların pineal bezlerinin diğer kanserlerden ölen hastalarinkine göre daha ağır olduğu saptanmıştır. İnsülin rezistansı ile birlikte seyreden ve çok nadir görülen Familial İnsülin Rezistansı Sendromu'nda çok büyük pineal bezler tarif edilmiştir (46). Ani infant ölüm sendromuna (SINDS) küçük pineal bezler ve düşük serum melatonin düzeyi eşlik eder. SIDS genellikle geceleri olur ve buna uyku anormallikleri eşlik edebilir (47-48).

Pineal tümörler

Pineal tümörler heterojendir; germ hücrelerinden (teratomlar, germinomlar, koryokarsinomlar, endodermal sinüs tümörleri, miks germ hücreli tümörler), pineal parankimal hücrelerden (pineoblastom ve pineositom) ve destekleyici stromadan (gliomalar) köken almaktadır (49). İntrakraniyal yer kaplayan lezyonların % 1'inden azını oluştururlar. Germinomlar radyoterapiye iyi yanıt verirken diğer türlerde tedavide sıklıkla cerrahidir. Ayırıcı tanıda BOS'ta tümör markerleri (AFP ve b-hCG) ile birlikte BOS sitolojisi ve görüntüleme kullanılır. En sık semptomlar hidrosefaliye sekonderdir (baş ağrısı, kusma ve bulantı) ve bu görme bozuklukları, diyabetes insipidus ve üreme anomalilerinden oluşan bir triadla birlikte (50). Pineal tümörlere hem puberte prekoks hem de gecikmiş puberte eşlik edebilir. Puberte prekoks daha sık olarak teratom eşlik eder. Erken pubertal gelişim çoğu vakada doğrudan ektopek b—hCG (b-hCG, b-LH'ya ideniktir.) üretimine atfedilebilir. Erkeklerde tek başına LH testosteron üretimini uyarabilir; oysa kızlarda overial folikül gelişimi ve östrogen üretimi için hem LH hem de FSH gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Arendt J. The Pineal Gland: Basic Physiology and Clinical Implications. In: DeGROOT LJ, eds. *Endocrinology*. 3rd. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995: 433-42.
2. Schmidt F, Penka B, Trauner M ve ark. Lack of Pineal Growth During Childhood. *J Clin Endocrinol & Metab.* 1995; 80(5): 1882-6.
3. Lane AE, Moss HB. Pharmacokinetics of melatonin in man: First pass hepatic metabolism. *J Clin Endocrinol & Metab.* 1985; 61: 1214-6.
4. Cavallo A, Ristchel WA. Pharmacokinetics of Melatonin in Human Sexual Maturation. *J Clin Endocrinol & Metab.* 1996; 81(5): 1221-5.
5. Weaver DR, Stehle JH, Stopa EG ve ark. Melatonin Receptors in Human Hypothalamus and Pituitary: Implications for Circadian and Reproductive Responses to Melatonin. *J Clin Endocrinol & Metab.* 1993; 76(2): 295-300.
6. Morgan PJ, Williams LM. Central melatonin receptors; implications for a mode of action. *Experientia* 1989; 45: 955-65.
7. Sugden D, Chong NWS. Pharmacological identity of 2-(125-I) iodomelatonin binding sites in chicken brain and sheep pars tuberalis. *Brain Res.* 1991; 539: 151-4.
8. Arendt J. Melatonin. *Clin Endocrinol* 1988; 29: 205-229.
9. Gupta DD, Riedel L, Frick JH ve ark. Circulating melatonin in children: In relation to puberty, endocrine disorders functional tests and racial origin. *Neuroendocrinol Lett.* 1983; 5: 63-78.
10. Waldhauser F, Frisch H, Waldhauser M ve ark. Fall in nocturnal serum melatonin during prepuberty and pubescence. *Lancet* 1984; 1: 362-5.
11. Iguchi M, Kato K, Ibayashi M. Age dependent reduction in serum melatonin concentration in healthy human subjects. *J Clin Endocrinol & Metab.* 1982; 55: 27-9.
12. Waldhauser F, Weiszenbacher G, Tatzer E ve ark. Alternations in Nocturnal Serum Melatonin Levels in Humans with Growth and Aging. *J Clin Endocrinol & Metab.* 1988; 66(5): 648-52.
13. Cassone WM. Effects of melatonin on vertebrate circadian systems. *Trends Neurosci.* 1990; 13: 457-63.
14. Rusak B, Zucker I. Neural regulation of circadian rhythms. *Physiol Rev.* 1979; 59: 449-526.
15. Arendt J. Mammalian pineal rhythms. *Pineal Res Rev.* 1985; 3: 161-213.
16. Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK ve ark. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 1980; 210: 1267-9.
17. Weaver DR, Reppert SM. Maternal melatonin communicates daylength to the fetus in Djungarian hamsters. *Endocrinology* 1986; 119: 2861-3.
18. Martin JE, Klein DC. Melatonin inhibition of neonatal pituitary response to luteinising hormone-releasing factor. *Science* 1975; 191: 301-2.
19. Cavallo A, Richards GE, Smith ER. Relation Between Nocturnal Melatonin Profile and Hormonal Markers of Puberty in Humans. *Horm Res.* 1992; 37: 185-9.
20. Luboshitzky R, Lavi S, Thuma I ve ark. Increased Nocturnal Melatonin Secretion in Male Patients with Hypogonadotropic Hypogonadism and Delayed Puberty. *J Clin Endocrinol & Metab.* 1995; 80(7): 2114-8.
21. Attanasio A, Borelli P, Gupta D. Circadian Rhythms in Serum Melatonin from Infancy to Adolescence. *J Clin Endocrinol & Metab.* 1985; 61(2): 388-90.
22. Salti R, Galluzzi F, Bindi G ve ark. Nocturnal Melatonin Patterns in Children. *J Clin Endocrinol & Metab.* 2000; 85(6): 2137-44.
23. Cavallo A. Melatonin Secretion During Adrenarche in Normal Human Puberty and in Pubertal Disorders. *J Pineal Res.* 1992; 12: 71-8.
24. Arendt J, Labib MH, Bojkowski C ve ark. Rapid Decrease in Melatonin Production During Successful Treatment of Delayed Puberty. *The Lancet* 1989; June 10: 1326.
25. Brzezinski A, Wurtman RJ. The Pineal Gland: Its Possible Roles in Human Reproduction. *Obstet Gynecol Survey* 1988; 43: 197-207.
26. Mortola JF, Laughlin GA, Yen SS. Melatonin Rhythms in Women with Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. *J Clin Endocrinol & Metab.* 1993; 77(6): 1540-3.
27. Cagnacci A, Elliot JA, Yen SS. Amplification of Pulsatile LH Secretion by Exogenous Melatonin in Women. *J Clin Endocrinol & Metab.* 1991; 73(1): 210-2.
28. Berga SL, Mortola JF, Yen SS. Amplification of Nocturnal Melatonin Secretion in Women with Functional Hypothalamic Amenorrhea. *J Clin Endocrinol & Metab.* 1988; 66(1): 242-4.
29. Voordouw BC, Euser R, Verdonk RE ve ark. Melatonin and Melatonin-progestin Combinations Alter Pituitary-Ovarian Function in Women and Can Inhibit Ovulation. *J Clin Endocrinol & Metab.* 1992; 74(1): 108-16.

30. Okatani Y, Morioka N, Wakatsuki A. Changes in Nocturnal Melatonin Secretion in Perimenopausal Women: Correlation with Endogenous Estrogen Concentrations. *J. Pineal Res.* 2000; 28: 111-8
31. Badia P, Myers B, Murphy P. Melatonin and Thermoregulation. In Reiter RJ, Yu HS eds. *Melatonin: Biosynthesis, Physiological Effects and Clinical Applications*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1992.
32. Nickelsen T, Lang A, Bergau L. The effect of 6-, 9- and 11-hour time shifts on circadian rhythms: Adaptation of sleep parameters and hormonal patterns following the intake of melatonin or placebo. *Adv Pineal Res.* 1991; 5: 303-6.
33. Kirby AW, Clayton M, Rivera P ve ark. Melatonin and the Reduction or Alleviation of Stress. *J. Pineal Res.* 1999; 27: 78-85.
34. Folkard S, Arendt J, Clark M: Can Melatonin Improve Shiftworkers Tolerances of the Night Shift? Some Preliminary Findings. *Chronobiol Int.*
35. Dahlitz M, Alvarez B, Vignau J ve ark. Delayed Sleep Phase Syndrome Response to Melatonin. *Lancet* 1991; 1: 1121-4.
36. Arendt J, Aldhous M. Synchronisation of a Disturbed Sleep-wake Cycle in a Blind Man by Melatonin Treatment. *Lancet* 1988; 2: 772-3.
37. Waldhauser F, Lieberman HR, Lynch HJ ve ark. A Pharmacological Dose of Melatonin Increases PRL Levels in Male without Altering Those of GH, LH, FSH, TSH, Testosterone or Cortisol. *Neuroendocrinology* 1987; 46: 125-30.
38. Strassman RJ, Peake GT, Qualls CR. Lack of an Acute Modulatory Effect of Melatonin on Human Nocturnal Thyrotropin and Cortisol Secretion. *Neuroendocrinology* 1988; 48: 387-93.
39. Arendt J. Melatonin-a new Probe in Psychiatric Investigation. *Br J Psychiatry* 1989; 155: 585-90.
40. Lewy Aj, Sack RL, Miller LS ve ark. Anti-depressant and Circadian Phase-shifting Effects of Light. *Science* 1987; 235: 352-4.
41. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC ve ark. Seasonal Affective Disorders. A Description of the Syndrome and Preliminary findings with Light Therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 72-9.
42. Armstrong SM, Redman JR. Melatonin: A Chronobiotic with Anti-Aging Properties? *Medical Hypotheses* 1991; 34: 300-9.
43. Cohen M, Lippman M, Chabner B. Role of pineal gland in aetiology and treatment of breast cancer. *Lancet* 1978; 2: 814-6.
44. Karasek M, Fraschini F. Is there a Role for the Pineal Gland in Neoplastic Growth? In: Fraschini F, Reiter RJ eds. *Role of Melatonin and Pineal Peptides in Neuroimmunomodulation*. New York, Plenum Press 1991: 243-51.
45. Reiter RJ, Poeggler B, Tan D-X ve ark. Antioxidant Capacity of Melatonin: a Novel Action not Requiring a Receptor. *Neuroendocrinol Lett* 1993; 15: 103-16.
46. West RJ, Leonard JV. Familial Insulin Resistance with Pineal Hyperplasia: Metabolik Studies and Effect of Hypophysectomi. *Arch Dis Child* 1980; 55: 619-21.
47. Sparks DL, Hunsaker JC. The Pineal Gland in Sudden Infant Death Syndrome: Preliminary Observations. *J Pineal Res* 1988; 5: 111-8.
48. Sturmer WQ, Lynch HJ, Deng MH ve ark. Melatonin Levels in the Sudden Infant Death Syndrome. *Forensic Sci Intern* 1990; 45: 171-80.
49. Kappers JA. Innervation of the epiphysis cerebri in the albino rat. *Anat Record.* 1960; 136: 220-1.
50. Horowitz MB. Central nervous system germinomas. *Arch Neurol* 1991; 48: 652-7.

