

Melatonin: Genel Özellikleri ve Psikiyatrik Bozukluklardaki Rolü

Melatonin: General Features and its Role in Psychiatric Disorders

Fatih Özçelik, Murat Erdem, Abdullah Bolu, Murat Gülsün

ÖZET

Melatonin hormonu, son yıllarda tüm dünyada gittikçe artan bir ilgiyle araştırılmaktadır. Ana görevi vücudun biyolojik saatini koruyup ritmini ayarlamak olan melatonin, vücudun birçok biyolojik ve fizyolojik süreçlerinde yer alır. Hücrelerin yenilenmesi, bağışıklık sisteminin güçlenmesi, uyku ritminin ve vücut ısısının düzenlenmesi diğer önemli görevleri arasındadır. Lipofilik özelliği nedeniyle bilinen en güçlü antioksidandır. Bu özelliği sayesinde tüm vücut alanlarına ulaşabilmekte ve kan-beyin bariyerini geçebilmektedir. Uyku problemi olan kişilerde melatoninin düşük düzeyde bulunması, ilaç olarak kullanımını akla getirmektedir. Yapılan uygulamaların ardından melatoninin uyku total süresini değiştirmeden uyku kalitesini artırdığı belirlenmiştir. Ancak yaygın araştırılmasına rağmen melatoninin işlevleri halen tamamıyla bilinmemektedir. Bu nedenle melatonin ile ilgili mevcut bilgilerin gözden geçirilmesi, bu alanda araştırma yapanlara rehberlik edecektir.

Anahtar Sözcükler: Melatonin, uyku, biyolojik saat, antioksidan.

ABSTRACT

In recent years, there is a growing interest in melatonin all over the world. The main task of protecting the body's biological clock, which set the rhythm of melatonin, involves many biological and physiological processes of the body. Cell renewal, strengthening of the immune system and body temperature regulation are other tasks of melatonin. Melatonin, with its lipophilic property, is the most powerful antioxidant as it can reach all body areas and can easily pass the blood-brain barrier. The fact that individuals with low levels of melatonin have sleep problems lead to the consideration of melatonin as a therapeutic medicine in this field. The detailed researches have shown that melatonin can improve sleep quality without changing the total duration of sleep. Nevertheless, despite high number of researches done, the functions

of melatonin have not yet fully understood. Therefore, review of the available information related to melatonin will be guide for researchers in the field.

Keywords: Melatonin, sleep, biological clock, antioxidant.

N-asetil 5-metoksi triptamin olarak da bilinen melatonin hormonu özellikle gece saatlerde epifiz bezi (pineal gland) tarafından salgılanır.[1] Melatonin doğal bir nörotransmitterdir. Vücutta birçok biyolojik ve fizyolojik düzenlemelerde görev alır. İnsan biyoritimi (sirkadiyen ritim) üzerine etkili bir hormondur. Ana görevi vücudun biyolojik saatini koruyup ritmini ayarlamaktır. Hücrelerin yenilenmesine ve bağışıklık sistemine katkısı iyi bilinen diğer işlevleridir.[1-3]

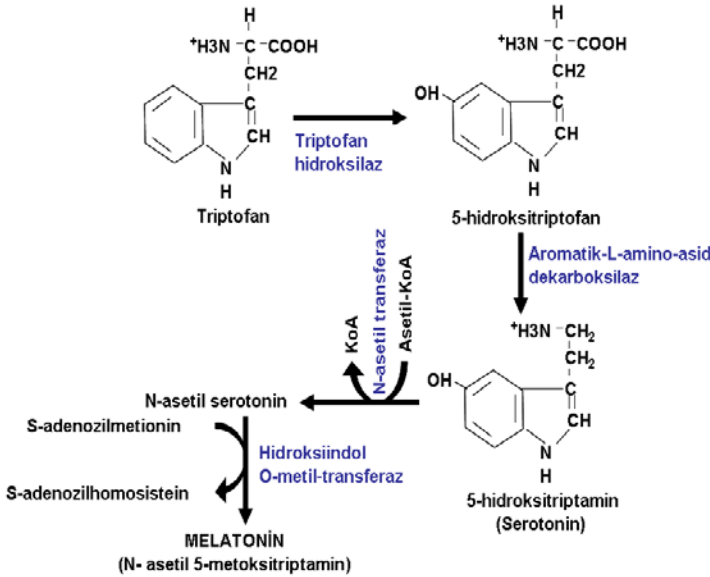
Melatonin, ilk kez 1958 yılında pineal bez kaynaklı bir molekülün kurbağanın koyu renkli derisinin rengini açması ve amfibiya derisinin pigment hücrelerindeki melatonin granüllerinin ağıltine etmesiyle tanımlanmıştır. Ancak memelilerde pigment üzerine etkisinin olmadığı anlaşılmıştır.[4]

Melatonin hormonunun salgılanması pinealosit hücrelerinin ışığa duyarlı olmasına bağlıdır. Bu duyarlılık sayesinde ışıkla ortaya çıkan engellenme, karanlıkta ortadan kalkar ve melanositlerin melatonin salgılaması tekrar artar. Özellikle gece saat 23:00-05:00 sıralarında melatonin salgılanması zirve yapar ve kandaki konsantrasyonu 3-10 kat artar.[5] Melatonin salınımı özel bir sirkadiyen ritime sahiptir. Akşam 21.00-22.00 saatlerinde artmaya başlar, 02.00-04.00 saatlerinde en üst seviyeye ulaşır. Sabah 05.00-07.00'de azalmaya başlar ve 07.00'den sonra bazal seviyelere düşer. Melatoninin kan konsantrasyonu gündüz saatlerinde yaklaşık 0-20 pg/dl düzeylerinde iken, gece saatlerinde 50-200 pg/dl düzeylerine yükselir. Gece boyunca ortalama 30 mg melatonin sentezlenir.[1,5-6]

Melatonin triptofandan sentezlenen bir indol bileşiğidir. Metabolizması karaciğer tarafından gerçekleştirilir. Metabolize olan melatonin 6-hidroksimel'e dönüştürülür ve 6-sulfatoksi-mel idrarla yoluyla atılan temel bileşendir. Bu idrar bileşeni özellikle çocuklarda epifiz bezi işlevlerinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.[7] Melatonin sentezi sadece pineal bez ile sınırlı değildir. Pineal bez kan dolaşımındaki melatonin miktarının yaklaşık %80'ini sentezler.[8] Melatoninin sentezinde görev aldığı bilinen hidroksiindol-O-metiltransferaz (HIOMT) enziminin pineal bez dışındaki organlarda bulunması, melatonin sentezinin pineal bez dışında da gerçekleştiğini düşündürmüştür. Ratlarda yapılan bir çalışmada, Harder bezinin melatonin salgıladığı ve bu salgılanmanın yaşa ve gece-gündüz periyoduna bağlı olarak değiştiği

saptanmıştır. Harder bezi dışında, lakrimal bez, retina, eritrositler, trombositler ve gastrointestinal sistemdeki bazı hücrelerin de melatonin sentezlediği bildirilmiştir. Ancak bu sentezlenen miktarın kan dolaşımındaki melatonin düzeyine katkısı çok küçüktür.[8-11]

Melatonin hormonu, tüm dünyada araştırmacıların ilgi odağı olmaya devam etmektedir. Melatoninin vücutta birçok biyolojik ve fizyolojik süreçte yer aldığı dikkati çekmektedir. Kanserden doğum kontrolüne, kuvvetli antioksidan etkisinden antidepresan etkisine birçok tıp disiplini ilgilendiren melatonin hakkında günümüzde hala sınırlı bilgiye sahibiz. Bu derleme yazısında melatoninin hakkındaki bilgilerimize son çalışmalar ışığında genel bir bakış yapılacaktır.



Şekil 1. Melatonin Sentezi, Ara Kademeleri ve Görev Alan Enzimler

Melatonin Metabolizması

Melatonin sentezinde öncü madde olan triptofan, pineal bez tarafından plazmadan alınır. Triptofan esansiyel bir aminoasittir ve zorunlu olarak besinlerle dışarıdan alınması gerekmektedir. Pinealositlerde triptofan, triptofan hidroksilaz ile öncelikle 5-hidroksitriptofan'a hidroksillenmektedir. Burada görev alan triptofan hidroksilaz enzimi nörotransmitter olarak bilinen serotonin üretim yolunun ilk enzimidir ve yolun hız kısıtlayıcı basamağını oluşturmaktadır. Triptofan hidroksilaz enzimi, tetrahydrobiopterin (BH4) ve

O₂'yi kofaktör olarak kullanır. Yine buradaki reaksiyonda B6 vitamini koenzim olarak görev yapmaktadır.[12] Bu reaksiyon pinealositler dışında sinir sistemi ve karaciğerde de oluşur.[13] Oluşan 5-hidroksitriptofan, nörotransmitter olan serotonin ve melatonin sentezi için doğal olarak ortaya çıkan bir ara metabolittir. 5-hidroksitriptofan kan-beyin bariyerini kolayca geçebilir.[14] Aşırı miktardaki triptofanın B6 vitamini ile birlikte verildiğinde metabolize edilerek vücuttan atıldığı düşünülmektedir.[15,16] 5-hidroksitriptofan, L-aminoasid dekarboksilaz enzimi aracılığıyla karboksil grubunu kaybederek 5-hidroksitriptamin'e (serotonin) dönüşür. 5-hidroksitriptamin kan-beyin bariyerini geçemez. Serotonin daha sonra N-asetil transferaz (NAT) enzimi aracılığı ile asetillenerek N-asetilserotonin'e dönüşür. N-asetilserotonin ise HIOMT ile melatonine dönüşür (Şekil-1). Gece saatlerinde serotonin miktarının azalması melatonin sentezinin artmasından yani serotoninin melatonine dönüştürülmesinden kaynaklanmaktadır.[8,11,17-21]

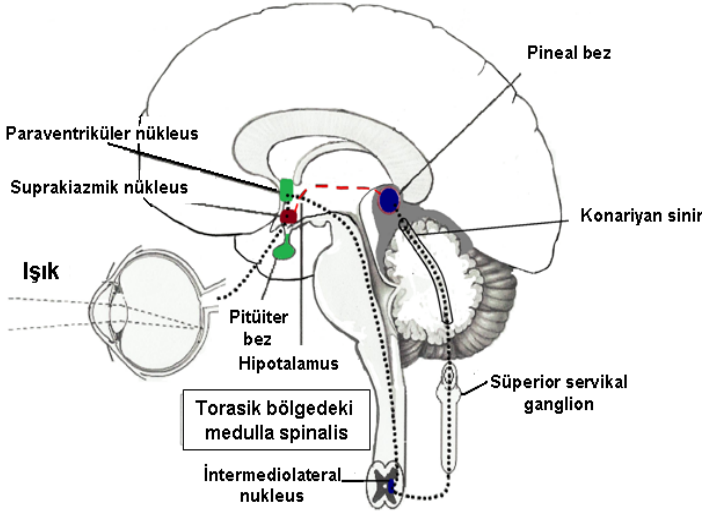
Hayvan deneylerinde NAT enzimi aktivitesinin ve dolayısıyla melatoninin kan düzeyinin karanlıkta zirve yaptığı gösterilmiştir. Bu periyod, pineal bezde norepinefrinin dönüşümünün ve bezi innerve eden sempatik sinir liflerinden kaynaklanan spontan aktivitenin tepe yaptığı saatlere rastlamaktadır. Işığa maruz kalındığında ise bu sempatik aktivite baskılanırken NAT enzimi aktivitesi ve melatonin kan seviyesi hızla azalmaktadır.[22]

Melatonin Sentezini Etkileyen Faktörler

Melatoninin sentezi ve salınmasını etkileyen birçok faktör vardır. Bu faktörlerden en önemlisi ışıktır. Yani ortamın aydınlık veya karanlık olması, diğer bir ifade ile gece ve gündüz durumu melatonin sentez ve salınmasında ana unsurdur. Buradaki mekanizma fotonöroendokrin kontrol olarak tanımlanmıştır. Bu mekanizma sayesinde melatonin sirkadiyen ritim göstermektedir.[1,2] Kısaca, melatonin sentez ve salınımı karanlıkta artmakta, aydınlıkta ışık ile birlikte baskılanmaktadır.[1,22]

Melatonin sentezinin baskılanmasında anahtar unsur ışıktır. Işık, retina-daki fotoreseptörler aracılığıyla retinohipotalamik yolla önce suprakiazmatik nükleusa (SCN) ve sonra paraventriküler nükleusa iletilir. Paraventriküler nükleustaki sinirler aracılığıyla çıkan impuls, medulla spinalisin intermediolateral kolonundan geçerek bir sempatik ganglion olan süperior servikal gangliona ulaşır.[11] Daha sonra süperior servikal gangliondan çıkan postganglionik sinirler aracılığıyla koronarian sinirler ile pineal beze ulaşır

(Şekil 2). Bu süperior servikal gangliyonun çıkan sinyallerin pinealositleri uyarıcı etkisi karanlıkta artarken, aydınlıkta azalmaktadır.[11]



Şekil 2. Memelilerde Melatonin Üretim Yolu

Memelilerdeki melatonin üretimindeki günlük ritmi kontrol eden sirkadian saat, optik kiazmanın hemen üzerinde bulunan hipotalamusun suprakiazmik nükleusundadır. SCN nöronları paraventriküler nükleus'a (PVN) ilerler ve PVN nöronları ile sinaptik temas yapar. PVN nöronları, spinal kordun üst torasik segmentindeki intermediolateral nükleus (IMLN) ile sinaptik kontakt yapmak için mezensefalik periaquaduktal gri cevher (PAG) yoluyla orta hatta yakın ilerler. Orada preganglionik nöronlar süperior servikal gangliadaki (SCG) hücrelerle inerve olur. Bu SCG hücreleri internal koroid sinir (ICN) ve konarian sinirler aracılığıyla pineal glanda projeksiyonlar gönderir. Geceleri suprakiazmik nükleustan gelen uyarılar pineal glanda sonlanan postganglionik sinirlerden NE salınımına neden olur. Geceleri karanlıkta suprakiazmik nükleustan gelen sinyaller pineal glanda akar. Suprakiazmik nükleus tarafından pineal glandın uyarılması giderek gece boyunca azalır. Işık retina ve bir retinohipotalamik projeksiyon aracılığıyla ritim periyodunu denetler. Işık aynı zamanda suprakiazmik nükleustan pineal glanda çıkışları kontrol eder. Böylece geceyinin ışığa maruz kalma pineal glandın suprakiazmik stimülasyonunu sonlandırır.[12]

Pineal bezdeki en önemli nörotransmitter norepinefrindir. Norepinefrin, pinealosit membranındaki postganglionik reseptörlere ($\beta 1$ ve $\alpha 1$ adrenerjik reseptörler) bağlanarak işlev gösterir. $\beta 1$ reseptörlerinin uyarılmasıyla melatonin sentezinin yaklaşık %85'i, $\alpha 1$ reseptörlerinin uyarılmasıyla sentezin yaklaşık %15'i gerçekleşir.[2,17] Karanlık uyarısı pineal beze ulaşınca, norepinefrin hormonu pinealosit membranında bulunan adrenerjik reseptörlere bağlanır. Böylece bir reaksiyonlar serisi başlar. Pinealosit hücre membranlarında adenil siklaz aktivasyonu gerçekleşir. Bu da hücre içindeki c-AMP ve NAT enziminin artmasına neden olur. Sonuçta melatonin sentez ve salınımı artar.[1,17,18] Üretilen bu melatonin depolanamaz. Amfoterik bir bileşik olduğundan hem lipofilik hem de hidrofilik özelliğe sahiptir. Dolayısıyla beyin omurilik sıvısı

(BOS) dahil olmak üzere kana ve tüm vücut sıvılarına hızlı bir şekilde dağılmaktadır. Bu özelliğinden dolayı pineal bezde oluşan melatonin miktarıyla ve plazma melatonin düzeyleri arasında güçlü bir korelasyondan söz edilebilir.[2]

Melatonin düzeyleri ısı, gel-git ve β -blokör ilaçlar gibi birçok faktörden etkilenebilmektedir. β -blokör ilaçların, β 1-adrenerjik reseptörler aracılığı ile melatonin sentez ve salınımını azalttığı düşünülmektedir. Ayrıca β -blokörlerin nokturnal melatonin seviyelerini azaltarak, oral melatonin kullanımı ile önlenilebileceği söylenen uyku düzensizliklerine neden olabileceği bildirilmektedir.[1,18,22,24]

Beyin işlevlerinin sürdürülmesinde melatoninin oldukça önemli rolü vardır. Pineal bezin ve melatoninin beyindeki kan dolaşımı üzerinde de etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca sürekli ağrı kesici ilaç kullananlara melatonin verilmesinin analjezik kullanımını azalttığı bildirilmiştir. Buradaki etkinin opioid reseptörleri aracılığı ile gerçekleştiği düşünülmektedir.[5]

Melatonin Taşınımı, Metabolitleri ve Reseptörleri

Melatonin miktarının %60-70'i kanda albumine bağlı olarak dolaşır ve yarı ömrü 3-45 dakika kadardır.[2,18] Melatoninin temel olarak metabolize edildiği yer karaciğerdir. En önemli metaboliti 6-hidroksimelatonin'dir. 6-hidroksimelatonin konjugasyona uğrar ve çeşitli metabolitleri ortaya çıkar. İdrardaki başlıca metaboliti 6-hidroksimelatonin sülfat'tır. Bu metabolit, melatonin konsantrasyonu ile yakın ilişkilidir. Melatonin metabolitlerinin yaklaşık olarak %50-80'i sülfat deriveleri ve %5-30'u glukronid deriveleri şeklindeki idrar yoluyla atılmaktadır. Melatoninin yaklaşık olarak %1'lik kısmı ise değişmeden atılır [1,2,11,20]

Melatonin ile ilgili insan ve memelilerde G protein bağlı (G protein-coupled receptor) iki farklı reseptör bulunmuştur. Bu reseptörler MT1 ve MT2 olarak tanımlanmıştır. Ayrıca amfibi ve kuşlarda MT3 reseptörü bulunmuştur. MT1 reseptörlerine hipofizin pars tubaralis kısmında ve hipotalamusun suprakiazmatik nukleusunda rastlanmıştır. MT2 reseptörü ise retinada bulunur. Ayrıca MT1 ve MT2 reseptörlerinin serebellumda, retinal yollarda ve ganglion hücrelerinde de bulunduğu bildirilmiştir. Bu reseptörlerin pineal glandan melatonin hormonunun sirkadiyen salınımı ile ilgili olduğu düşünülmektedir.[21,25,26] Ayrıca Moğulkaç ve arkadaşları melatoninin üreme sistemi ve tiroid fonksiyonları üzerine baskılayıcı etkisinin olduğunu ve hipotalamus düzeyinde gonadotropin salıverici hormon (GnRH) salınımını

doğrudan etkiyerek LH ve testesteron salgılanmasını baskıladığını bildirmişlerdir.[27]

Melatonin, hedef dokularda bulunan özgül reseptörler aracılığıyla etkilerini gösterir. Vücutta retina, beyin, hipofiz başta olmak üzere periferel dokuların çoğunda (dalak, eritrosit, lökosit, tiroid bezi, timus, plasenta, endometrium ve gastrointestinal sistem gibi) bu reseptörlerin bulunduğu bildirilmiştir [28-30]

Melatonin, Uyku ve Uykusuzluk

Son yıllarda yapılan araştırmalar sayesinde uyku ve uyanık olma döngüsünün, karanlık ve gün ışığıyla ilişkisi anlaşılmaya başlanmıştır.[1] İnsan uykusunun düzenlenmesinde anahtar mekanizma, ışığa veya karanlığa maruz kalmadır.[2] Işığa maruziyet retinadan beyindeki hipotalamik alana kadar uzanan bir sinir yolunun uyarılmasına neden olur. Hipotalamik alanda bulunan SCN, beynin diğer alanlarına giden hormonları, vücut ısısını, uyku veya uyanıklılık hissini kontrol eden sinyalleri başlatır.[2] Böylece SCN tüm vücudu etkileyen aktiviteleri düzenleyen bir saat gibi çalışır. Her gün tekrarlayan günün ilk ışıklarına maruz kalma olayı SCN'deki saati uyarır. Bu da vücut sıcaklığının ve kortizol gibi hormonların çalışmasını başlatır. Bu sırada karanlık saatler gelinceye kadar uyku ile ilişkili melatonin benzeri hormonların salınımı baskılanır. Yani gün boyunca pineal bez inaktiftir. Güneş ışınları kaybolunca SCN tarafından oluşturulan melatonin salınımı engelleyen baskılayıcı sinyaller ortadan kalktığından pineal bez uyarılır ve melatonin üretimi başlar. Melatonin düzeyleri arttıkça daha az uyarı algılanmaya başlanır ve uyku hissi artar. Melatonin düzeylerindeki bu yükseklik tüm gece boyunca yaklaşık olarak 10-12 saat kadar devam eder. Sonuç olarak kan melatonin düzeyi, geceleri gündüz saatlerinden daha yüksektir. Melatonin karanlıkta salgılanan bir hormon olması onun "Drakula hormonu" olarak isimlendirilmesine neden olmuştur. Gün ışığıyla birlikte bu hormonun salgılanması azalır. Ancak sadece gün ışığı değil, parlak yapay ışığın da melatonin salınımını engellediği bildirilmektedir.[22,31]

Birçok araştırmacı uyku-uyanıklılığın bir parçası olan melatoninin haplarının uykuya dalma ve uykuda kalmada yardımcı olacağını düşünmektedir. Ayrıca uykuya başlama hızının ve uyku kalitesinin artacağı da bildirilmektedir.[18,19,32,33] Dikkat eksikliği/hiperaktivite ve uyku başlangıcında bozukluğu (sleep-onset insomnia) olan çocuk hastalar için melatonin tedavisi önerilmektedir.[34] Ancak bazı araştırmalarda uyku problemi yaşayan erişkin

kişilerdeki melatonin düzeyinin uyku problemi olmayan kişilerden düşük olmadığı bulunmuştur.[35] Bazil ve arkadaşları dirençli epileptik hastalarda düşük melatonin düzeyleri saptamışlardır. Bu düşük düzeylerin epilepsi nöbetini artırdığı bildirilmiştir.[36] Tüm bu bilgiler ışığında gece uykuda gelen epileptik nöbetlerin melatonin düzeyleri ile ilişkisini araştırarak çalışmaların ilginç bulgular verebileceği kanısındayız.

Melatoninin, total uyku süresinden çok uykunun başlangıcı, latent evresi ve kalitesiyle ilişkili olduğu bulunmuştur.[37,38] Melatoninin uyku üzerindeki bu etkilerinin hipotermik etkisine ve termoregülasyonuna bağlı olabileceği düşünülmüştür.[37] Melatoninin pineal bezden salgılanması için uyumanın gerekmediği, gece karanlığının yeterli olduğu anlaşılmıştır. Gece dolaşımında melatonin düzeylerindeki yükseliş, vücut ısısını bir miktar azaltarak uyku hissini artırdığı ve ancak doğrudan hipnotik bir özelliğinin olmadığı saptanmıştır. Ayrıca melatonin kullanımının uyku zamanını 30 dakika kadar kısalttığı saptanmıştır. Uyku sorunu olan kişilerde, hızlı göz hareketleri (REM) düzensizliğinde, huzursuz bacak sendromunda, gecikmiş uyku fazı sendromunda, uyku sorunu olan manik kişilerde ve fibromiyaljisi olanlarda melatoninin kullanılmasının uyku süresini ve kalitesini artırdığı bildirilmiştir.[37,39]

Psikiyatrik bozuklukların patogeneğinde pineal beze ait işlev bozukluklarının bulunduğu ve depresyonun düşük melatonin seviyeleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.[2] Yine şizofreni ve bipolar bozukluk tanılı hastalarda melatonin salınımında bozukluk saptanmıştır. Antidepresan olarak kullanılan birçok ilacın norepinefrin ve serotonin düzeylerini arttırarak melatonin miktarını arttırması, depresyon melatonin ilişkisinin bir kanıtı olarak görülmektedir.[5,22]

Uyku bozukluğu olan hastalarla yapılan bir çalışmada, hastalara uykuda iken melatonin desteği verilmiş, uykusuzluk çeken 55 yaşından büyük erişkinlerde melatoninin faydalı olduğu ve daha etkin çalıştığı gözlenmiştir. Bu bulgulara dayanılarak melatoninin uyku bozukluğu olan yaşlı kişilerde uykuya dalmayı hızlandırdığı ve uyku kalitesini artırdığı saptanmıştır.[40] Uyku bozukluğu olan yaşlı kişilerde serum melatonin ve idrardaki 6-hidroksimelatonin sülfat düzeyinin, uyku problemi olmayan aynı yaştaki kişilere göre daha düşük olduğu bulunmuştur.[18,41] Depresyon geçiren hastalarda en önemli belirtilerden birinin uyku problemi olduğu düşünüldüğünde depresyon, uykusuzluk ve melatonin ilişkisinin daha iyi incelenmesi gerekmektedir. Bu sayede depresyon ve depresyon kaynaklı uyku problemine

yönelik tedavi yaklaşımlarında melatoninin kullanımı konusu kesinlik kazancaktır.

Garfinkel ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; melatonin eksikliğinin yaşlı kişilerdeki uyku bozukluğu sıklığında önemli bir role sahip olduğu, 2 mg/gece dozda kontrollü-salınımlı melatonin verilmesiyle total uyku zamanında değişme olmadığı ve uyku bozukluğu yaşayan bu hastalarda etkili bir şekilde uyku kalitesinin arttığı bildirilmiştir.[42] Yapılan diğer bir çalışmada ise melatonin eksikliği olan uyku bozukluğu bulunan hastalara verilen melatonin takviyesinin uykuya dalma aşamasında (uykuya başlama) ve uykunun korunmasında yararlı olabileceği bildirilmiştir.[43]

Uyku bozukluğu olan hastalara melatonin takviyesi önerilmekle beraber, melatonine bağlı çeşitli yan etkilerinin görülme riskinin olduğu iyi bilinmelidir. Klinik çalışmalara göre, melatoninin saptanan en yaygın yan etkileri, sedasyon, baş ağrısı, taşikardi ve kaşıntıdır.[40,44]

Yaşlanma ve Melatonin

Salgılanan melatonin miktarının, yaş ile ilişkili olduğu saptanmakla beraber kişiler arasında farklılık gösterebilmektedir. Çocuklarda, yetişkinlerden daha yüksek miktarda melatonin salgılanır. İleri yaşlarla birlikte bu salınım azalır.[6,45] Melatonine ait sirkadiyen ritim, 3-4 aylık döneme kadar yenidoğanda gözlenmemektedir. Doğumdan hemen sonra melatonin ve 6-sulfateoxymelatonin (aMT6-s) miktarı oldukça düşüktür. Doğumdan sonraki 6-8.nci haftalarda melatonin düzeyleri belirgin miktarlara çıkar.[3] Bu dönemden sonra melatonin artarak 3-5 yaşa kadar en yüksek seviyesine ulaşır. Artışlar özellikle geceleri daha yüksektir. Gençlik döneminde yetişkin düzeylerine ulaşır ve 35-40 yıl kadar bu düzeyler sabit kalır. Bundan sonra melatonin düzeyleri yavaşça düşmeye başlar. Yaş ilerledikçe pineal bezin ritmi de bozulur ve ileri yaşta salınımda azalma belirginleşir. Sağlıklı yaşlılarda ise bu azalma gözlenmeyebilir. Yaşla beraber pineal bez işlevi ve melatonin düzeyleri azalsa da geceleri melatonin düzeyleri zirveye ulaşmaya devam eder.[17,41,45]

Over ve testislerin olgunlaşması GnRH tarafından kontrol edilen hipofiz bezinden salınan folikül uyarıcı hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH) ile uyarılır.[46] Bu uyarılma puberte döneminde tetiklenir. Ancak puberte döneminde hipotalamik işlevi neyin tetiklediği tam olarak bilinmemektedir. Buradaki muhtemel mekanizma puberte döneminde gece salınan melatonin miktarındaki azalmalar olabilir. Diğer bir bakışla yüksek melatonin düzeylerinin hipotalamik işlevi düşürdüğü düşünülmektedir.[46] Diğer bir teori şöyle-

dir. GnRH nöronlarının depolarizasyonu, GnRH nöronlarının majör düzenleyicilerinden biri olan gamma-amino butirik asit (GABA) tarafından gerçekleşir. Ayrıca olası melatonin etki alanı olarak SCN ve GABAerjik sistem gösterilmektedir. GABA, GABA reseptör aracılığıyla GnRH nöronlarının uyarılabilirliğini etkilemekte ve melatoninin ise melatonin reseptör aracılığıyla bu uyarılabilirliği değiştirebilmektedir.[47] Ayrıca melatonin hormonunun LH dalgalanmasını içeren üreme işlevlerini düzenlenmesinde rol oynadığı bildirilmiştir. Valcavi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada melatoninin hormonunun büyüme hormonu (GH) salınımını GnRH'dan daha hızlı uyardığı bulunmuştur. Ayrıca oral melatoninin alınmasının normal kişilerde GH düzeyini artırdığı da saptanmıştır.[48]

Yaşlanma sürecinde organlarda gözlenen anatomik ve işlevsel dejenerasyonun sebeplerinden bazıları antioksidan kapasitenin azalması ve serbest radikallerin oluşturduğu hasardır.[6] Bunun nedeni yaşla birlikte azalan melatoninin hormonuna bağlanmıştır. Çünkü melatonin antioksidan enzimleri uyarıcı, lipid peroksidasyonunu azaltıcı ve beyin dokusunu oksidatif hasardan koruyucu etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Beyinde ortaya çıkan nörodejeneratif hasarların birçoğunda azalan melatonin nedeniyle artan serbest radikaller suçlanmıştır.[49] Önemli bir hidroksil radikal toplayıcısı olan melatoninin yaşlanmayla birlikte kaybı, beyin dokusunun oksidatif saldırıya açık hale gelmesine neden olmaktadır. Melatonin tedavisinin bu durumu engelleyebileceği bildirilmiştir.[6,49] Çünkü melatoninin; bağışıklık, organizmanın strese verdiği cevap, üreme fizyolojisi ve aynı zamanda yaşlanma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.[45,46,50] Ayrıca yaşlanma ile pinealosit membranı üzerinde bulunan β -adrenerjik reseptör sayısındaki azalma, muhtemelen pineal bezdeki melatonin sentezinin azalmasına neden olmaktadır. Çünkü geceleri β -adrenerjik reseptörler, pineal bez içine sempatik nöronlardan norepinefrin salgılanmasına aracılık ederek melatonin sentezinin artmasına neden olan bir dizi olayı başlatmaktadır.[6,17,18]

Melatonin ve Apoptoz

Apoptotik hücre ölümü doku nekrozundan farklı biçimde gelişen fizyolojik hücre ölümüdür.[51,52] İyonize radyasyon, kemoterapötik ajanlar veya oksidan maddelere maruz kalarak zarar gören hücreler, çeşitli hormonlar veya genetik faktörler sayesinde aktive olan fizyolojik hücre ölümü sayesinde kanserden korunduğu düşünülmektedir.[53] Apoptoz vücudun hücre sayısının sabit tutulmasını ve immün sistem faaliyetlerinin gerçekleşmesini sağlar.[53]

Ayrıca aktive olmuş lenfositlerin direkt olarak apopitoz aracılığıyla kendi anti-jenlerini ortadan kaldırdıkları saptanmıştır.[54]

Melatoninin apopitozda olduğu gibi kanser hücrelerinin artışı ve kanser oluşumunu engellediği, hücre yenilenmesini sağladığı, immun sistemi güçlendirdiği ve yaşlanmayı geciktirdiği düşünüldüğünde, melatonin ile apopitoz arasında bir ilişki var gibi görünmektedir. Belki de melatonin hormonu apopitozu uyarak işlev göstermektedir. Diğer bir ifade ile apopitozu uyaran hormonlardan biri olma olasılığı vardır.[54]

Melatoninin vücudun antioksidan kapasitesini arttırdığı, apopitoz adı verilen hücrelerin programlı ölümüne yardımcı olduğu ve böylece kanseri engellediği düşünülmektedir.[54] Ayrıca son yıllarda yapılan bir çalışmada insan nöroblastoma kanser hücrelerinde melatoninin apopitozu uyardığı bildirilmiştir.[55] Mevcut veriler melatoninin apoptoz üzerine modülatör bir role sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca melatonin tedavisinin çeşitli biyolojik sistemlerde apopitozu uyarıcı veya engelleyici etki gösterdiği de bildirilmiştir.[56-58]. Bu önemli bulgulara karşın melatoninin apopitoz üzerine etkileri her yönüyle aydınlatılabilmemiş değildir.

Melatonin Termoregülasyon ve Biyolojik Saatteki Görevi

Melatoninin insan ve hayvanlarda termoregülasyonda önemli bir role sahiptir. Melatoninin merkezi vücut ısısını azaltırken, periferik cilt ısısını artırır.[2] Böylece vücutta ısı kaybına yol açmaktadır. Ayrıca ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada düşük doz melatonin enjeksiyonunun hipertermik, yüksek doz melatoninin ise hipotermik etkili olduğu saptanmıştır. Vücut ısısının düzenlenmesi, ısı merkezi olarak bilinen hipotalamusun ön bölümündeki preoptik sahada gerçekleşir. Yapılan araştırmalarda bu merkezdeki nöronlarda melatonin reseptörleri bulunduğu ve melatonin hormonunun bu merkezi etkileyerek vücut ısısında düşmeye neden olduğu belirlenmiştir[37,59-61]

Melatonin uygulamasının egzersiz performansını arttırabileceği düşünülmektedir.[62] Çünkü fiziksel aktivite sırasında kan melatonin düzeylerinin değiştiği saptanmıştır. Ayrıca egzersiz sonrasında melatonin uygulanan ratlarda plazma laktat düzeylerinin düştüğü, ancak kas ve karaciğer glikojen seviyelerinin arttığı saptanmıştır.[62] Bu bulgular ışığında melatoninin, egzersiz sırasında vücut sıcaklığını tehlikeli düzeylere çıkmasını engelleyerek performansı arttırdığı söylenebilir.

Vücut uykuda iken salgılanan melatonin tüm hücrelerin yenilenmesine, bağışıklık sisteminin güçlenmesine ve vücudun yeniden direnç kazanmasına

neden olmaktadır. Tüm bu işlevlerde melatoninin büyük rolü olduğu düşünülmektedir.[63] Ancak melatoninin asıl görevi “jet lag” (eş zamanlama bozukluğu) olarak da bilinen biyolojik saatin korunması ve ritminin ayarlanmasıdır. Görevi biyolojik saatin düzenlenmesi olarak bilinen tek hormondur. Melatoninin yeterli ve dengesiz salgılanmaması sonucu oluşan jet lag rahatsızlığında yorgunluk hissi, uykusuzluk, iştahsızlık, hazımsızlık, zihinsel problemler, huzursuzluk, zaman algısında bozulma, olaylara tepki verme zamanının uzaması, yönelim bozukluğu, nedensiz yaygın vücut ağrıları ve bazen terleme gözlenebilir. Herxheimer ve arkadaşları jet lag’in engellenmesi ve tedavisinde melatonin hormonunu önermişlerdir.[63]

Melatoninin bir diğer önemli görevi uyku düzeninin kontrol edilmesidir.[1] Yani uykumuzun gelmesini ve belirli zamanlarda uyanmamızı sağlayan bir zamanlayıcı gibidir. Hormon düzenleme görevine ek olarak, bağışıklık sistemine de yardımcı olduğu gösterilmiştir.[64,65] Bir araştırmada melatonin hormonunun lösemiye engellediği ve bu nedenle çocukların özellikle karanlık ortamda uyutulmasının önemli olduğu vurgulanmıştır.[66]

Vücudun birçok hormonal, biyokimyasal ve fizyolojik mekanizmaları 24 saatlik periyodu kapsayan bir sirkadiyen ritim gösterir.[67] Buradaki temel mekanizma gün ışığına bağlıdır. Yani gece/gündüz veya karanlık/aydınlık bu ritmin temel sürecini oluşturur. Uzun yıllar hipotalamusta bulunan SCN, bu biyolojik saatin kontrol edildiği tek yer olarak kabul edilmekteydi. Günümüzde ise periferik hücrelerde de (karaciğer, böbrek ve kalp gibi) SCN nöronları gibi bir sirkadiyen saatin bulunduğu düşüncesi hakimdir. Ancak önemli humoral sinyallere sahip olmalarına rağmen bu periferik saatlerin, merkezi SCN saati ile nasıl eşzamanlı çalıştığı halen bilinmemektedir.[1,67]

Sirkadiyen saat, merkezi ve periferik saat olarak iki kısımda incelenmektedir. Hipotalamusun SCN’de yer alan merkezi saat, ışık uyarısını alır. Vücudun çeşitli dokularında bulunan (kardiyovasküler, metabolik, endokrin, bağışıklık ve üreme sistemleri) periferik saat ise çeşitli fizyolojik işlevleri içeren özgül genlerin sirkadiyen ekspresyonunu yönetmekte ve SCN’deki ana saat ile uyumlu çalışmaktadır.[67,68] Organizmada biyolojik saat olarak bilinen bu sirkadiyen ritim bir fotonöroendokrin sistem tarafından kontrol edilir. Gözler, bu sistemin afferent yolunun ilk organıdır. Gözün retina tabakası tarafından algılanan ve nöronlar aracılığıyla oksipital bölgede bulunan merkezi sinir sistemi merkezlerine iletilen ışık bilgisi (foto), otonom ve endokrin yanıtlara yol açar. Bu olayların toplamı organizmanın sirkadiyen ritimlerini oluşturur. Bu sirkadiyen ritimler arasında vücut sıcaklığı, kan basıncı, nabız hızı ve kan glukoz düzeyleri yer almaktadır.[67,69] Bu fotonöroendokrin sistemdeki

bozukluklar bazı metabolik hastalıkların patogeneğinde önemlidir.[70] Balsalobre ve arkadaşları glukokortikoid hormonunun rat fibroblastlarında sirkadiyen gen ekspresyonunu uyardığı ve geçici olarak karaciğer, böbrek ve kalpteki sirkadiyen gen ekspresyonunu değiştirdiği bildirmiştir.[71] Ancak biyolojik saatin korunması ve sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde asıl görevin melatonine ait olduğu düşünölmektedir.[63]

Kontraseptif olarak Melatonin

Melatonin düzeyinin azalmasının, GnRH salınımına neden olan hipotalamik hipofiz eksene olan etkisi, melatoninin oral kontraseptif ilaç olarak kullanımını gündeme getirmiştir.[72] Buradaki mekanizma, melatoninin hipotalamus üzerine olan antigonadotropik etkisine bağlıdır. Yüksek doz melatoninin kullanımının menstruel döngü sırasında LH'un zirve yapmasını engellediği ve FSH düzeylerinin sabit kalmasına neden olduğu bildirilmiştir. Bu durum, ovulasyonu ve luteal faz esnasındaki progesteron miktarındaki yükselmeyi engellemektedir.[50] Ancak melatoninin uyku hissini arttırıcı etkisi nedeniyle kontraseptif olarak kullanımı tartışmalıdır.[72] Ayrıca oral kontraseptif olarak çok güvenilir olmadığı kanısındayız. Çünkü oral kontraseptif amaçla kullanılan araçlarda başarının %100 yakın olması tercih edilmektedir.

Yapılan bir araştırmada melatonin gonadal aktivitenin mevsimsel düzenlenmesinde anahtar bir rol oynayabileceği ve kan melatonin miktarını baskılayan parlak ışığın anormal melatonin metabolizması olan çiftlerde kadın veya erkek kökenli infertilite tedavisinde faydalı olabileceği belirtilmiştir.[73].

Kanser ve Melatonin

Melatoninin kanserli dokularda hücre proliferasyonunu durdurduğu, mitotik aktiviteyi engellediği ve meme dokusunda antiöstrojen etki gösterdiği saptanmıştır.[2] Bu etkileri kemoterapotik ajanlara benzetilmektedir. Dolayısıyla melatonin, kanser hücrelerinin çoğalmasını, tümör büyümesini ve metastaz sayısını azaltmaktadır. Ayrıca prostat ve meme kanseri olan hastalarda melatonin seviyeleri düşük bulunmuştur [2, 22].

Melatoninin meme kanserinin büyümesini üç farklı mekanizma engellediği bildirilmiştir. Bunlar:

- a. Dolaylı yoldan etkileyen nöroendokrin mekanizmasında melatonin hipotalamik-pituiter üretim ekseninin down-regüle ederek ve sirkulatuar östrojen düzeyini azaltarak etki eder.

- b. Direk melatonin etkisinde bir selektif östrojen reseptör modülatör (SERM) gibi direk melatoninin tümör hücreleri düzeyinde östrojen reseptör aktivasyonu aracılığıyla etkileşerek etkisini gösterir.
- c. Son olarak bir selektif östrojen enzim modülatör (SEEM) gibi hareket ederek, periferik dokuda östrojen biyosentezinde yer alan enzimlerin regülasyonu aracılığıyla melatonin kanser büyümesini engeller [74-76]

Melatonin aromataz, sülfataz ve 17-hidroksil steroid dehidrogenaz ekspresyonunu azaltır.[76] Yine progesteronun yaptığı gibi sülfotransferazın ekspresyonunu ve antiöstrojenik aktivitesini artırır. Kısacası, melatonin meme dokusunu aşırı östrojenik etkiden koruyabilmektedir. Böylece tek bir melatonin molekülü hem SERM hem de SEEM özelliğine sahip olur. Bu özellik meme kanserlerinde antitümöral ilaçlar için istenen temel özelliklerden biridir.[76] Bunun tam tersi azalmış melatonin düzeylerinin, östrojen üretiminde artışa ve östrojen reseptör işlevlerinde değişikliklere neden olan birçok mekanizma ile meme kanseri oranını arttırdığı bildirilmektedir.[77]

Yapılan bazı araştırmalarda, pinealektominin tümör oluşumunu arttırdığı, melatoninin ise azalttığı bildirilmiştir.[22] Benzer şekilde melatoninin hayvanlarda kimyasal kaynaklı tümör sıklığını azalttığı saptanmıştır. Pinealektominin; melanom, lösemi, akciğer, karaciğer, over, hipofiz bezi, prostatın deneysel kanser büyümesini ve metastazını artırırken, yüksek melatonin miktarının ise bu dokulardaki kanser büyümesini baskıladığı saptanmıştır.[78,79]

Görme özürlü kişilerde kanser olasılığının düşük olduğu bildirilmektedir.[80,81] Bunun açıklamada; melatoninin görme engelli kişilerde daha çok salgılanması olası bir mekanizma olarak gösterilmiştir. Bu kapsamda Feychting ve arkadaşlarının İsveç'te, Verkasalo ve arkadaşları ise Finlandiya'da yaptıkları çalışmalarda, tamamen kör olan kadınların, genel kadın popülasyonuna oranla daha düşük meme kanseri riskine sahip oldukları belirlenmiştir.[82,83]

Melatoninin Kalbe Etkisi

Melatoninin, hipoksinin giderilmesinde ve hasara bağlı reoksijenasyonda diğer antioksidanlara kıyasla daha avantajlı olduğu bildirilmiştir.[84] Ayrıca melatoninin fizyolojik eksikliğinin, hipoksiyi ve oksidatif hasarı arttırabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle oksidatif hasara bağlı kalp hastalıklarında, melatonin kullanımının önemli olabileceği düşünülmektedir [84] Ayrıca kardiyak

aritmilerin önlenmesinde de askorbik asitten daha etkili olduğu bildirilmiştir.[85]

Bir grup araştırmacının invivo olarak yaptıkları bir çalışmada, intravenöz melatonin uygulamasının ventriküler taşıkardiyi, ventriküler fibrilasyonu ve premature ventriküler kontraksiyonu engellediği saptanmıştır.[86] Ayrıca gece boyunca salınan melatoninin kan basıncını ve kalp hızını düşürmesinden dolayı, yüksek tansiyonun dengelenmesinde önemli rol oynayabileceği düşünülmüştür.[87]

Melatoninin Antioksidan Etkisi

Oksidatif stresin oluşturduğu reaktif oksijen türleri normal oksijen molekülüne göre daha yüksek kimyasal aktiviteye sahiptir.[88] Başlıca reaktif oksijen türleri; süperoksit anyonu (O₂⁻), hidroksil (OH), peroksil (ROO) ve alkoksil (RO) radikalleridir.[89,90]. Serbest radikaller dış atomik orbitalde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektronlara sahip yüksek enerjili, stabil olmayan reaktif moleküllerdir. Bu nedenle vücutta protein, lipid, DNA ve nükleotid koenzimler gibi birçok biyolojik materyalle temasa geçerek zarar verirler. Bu zararın yaşlanmayı arttırdığı veya yaşlanmayla arttığı düşünülmektedir. Çeşitli kalp hastalıkları, kanserler, bağışıklık sisteminin zayıflaması, dejeneratif sinir sistemi hastalıkları, serbest radikallerle ilişkili bulunmuştur [90-93].

Melatonin, hem invivo hem de invitro çalışmalarla kanıtlanmış çok önemli bir antioksidandır.[94] Direk olarak oksijen kaynaklı serbest radikalleri detoksifiye eder. Güçlü bir oksijen radikal toplayıcısı olarak dokuların hasara uğramasını geciktirebilir.[95] Melatonin, bu serbest radikal toplayıcı özelliği için bağlanma bölgesine ve reseptöre gereksinim duymaz.[94-98] Ayrıca E vitamininin, kan-beyin bariyerini geçememesine rağmen melatoninin kolaylıkla geçmesi onun üstün bir antioksidan olarak görülmesine neden olmuştur.[99] Yaşlanmayla birlikte, stres veya toksik ajanlara maruziyet sonucu ortaya çıkan serbest radikal oluşumunu önleyen antioksidan kapasite de azalmaktadır. Bu antioksidan kapasitedeki azalma yaşlanma ile birlikte olan melatonindeki azalmayla paralellik gösterir. Bu durum melatoninin antioksidan özelliği ile örtüşmektedir.[99]

Melatonin; doğrudan serbest radikalleri gidererek, dolaylı yoldan özgül melatonin reseptörleri aracılığı ile antioksidan enzimleri aktive ederek veya pro-oksidatif enzimleri inhibe ederek koruyucu özellik gösterir [100]. Melatonin, en zararlı radikallerden biri olan OH radikalini nötralize ederek ortadan kaldırır. Bu OH radikallerinin giderilmesinde, melatoninin indol

nükleusunun yan zincirindeki metoksi ve asetil grupları rol oynamaktadır. Melatonin OH radikaliyle reaksiyona girerek indolil katyon radikaline dönüşür. Bu bileşik ortamda bulunan süperoksit (O_2^-) radikalini tutarak etki gösterir. Melatoninin süper oksit dismutazın (SOD) mRNA'sını arttırarak da süperoksit radikalini engeller. Ayrıca peroksidaz (POD), glutasyon redüktaz (GR), glukoz-6-fosfat dehidrogenaz aktivitesinin melatonin ile uyarıldığı saptanmıştır. Melatoninin diğer bir etkisi H_2O_2 'nin hücre içi konsantrasyonunu azaltmasıdır.[101,102]

Melatonin, pro-oksidatif aktivitesi olmayan ve kolayca oksitlenmeyen bir moleküldür. Ayrıca redoks döngüsüne ve radikal üreten reaksiyonlara girmez. Doğal bir antioksidan olan melatoninin OH radikalini nötralize etme yeteneği glutatyondan 5 kat, peroksit radikal giderme özelliği ise E vitamininden 2 kat daha fazla olduğu saptanmıştır.[103]. Melatoninin bu antioksidan özelliği, yaşam döngüsünde oldukça önemli olan DNA'yı oksidatif hasardan korumakta ve tümör oluşumunu baskılar. Bu durum, birkaç mekanizma ile açıklanabilir. Birincisi melatoninin güçlü bir serbest radikal tutucu olmasıdır. Diğeri de zehirli ve kimyasal maddeleri uzaklaştıran yolları aktifleştirmesidir. Böylelikle kansere neden olan maddeler DNA'ya bağlanamamakta veya ortaya çıkan zararlı yapılar hücrede birikmemektedir. Melatoninin hasarlı DNA'nın onarımını teşvik ettiği de bildirilmektedir. Bilindiği gibi kanser hücrelerinin gelişimi, bölünmesi ve çoğalması için bir enerji kaynağı ve büyüme faktörü olan linoleik asit, vücutta üretilmemekte ve bundan dolayı dışarıdan besinlerle alınmak zorundadır. Bu aşamada melatonin linoleik asitin kanserli hücreye girmesini engellemekte ve metabolize edilmesini baskılamaktadır. Sonuç olarak; melatoninin antioksidan enzimleri uyardığı, lipit peroksidasyonunu engellediği ve beyin dokusunu oksijen kaynaklı serbest radikallerinden koruduğu saptanmıştır.[49]

Melatonin ve Psikiyatrik Hastalıklar

Psikiyatrik hastalıklardaki melatonin düzeyi ile ilgili yapılmış olan çalışmaların büyük bir çoğunluğunu depresyon ve uyku döngüsü ile ilgili olan araştırmalar oluşturmaktadır. Melatoninin psikolojik ve insan davranışı üzerine olan etkisinin ilk değerlendirilmesi Lerner tarafından yapılmıştır.[104] Her gün 200 mg i.v. melatonin beş gün boyunca peş peşe uygulanmış ve sonrasında kendisini rahatlamış olarak hissetmiştir. Bu ilk çalışmalar sayesinde melatoninin işlevleri aydınlatılmaya çalışılmıştır.[104] Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda gece serum melatonin düzeyinin gündüz serum melatonin düzeyine göre

yaklaşık 10 kat daha yüksek olduğu fark edilmiştir. Fotoperiyodik hipoteze göre kış mevsimine ait uzun geceler veya kısa gündüzler mevsimsel olarak seyreden mevsimsel affektif bozukluğa (MAB) neden olur.[105] Bunun temel nedeni olarak vücudun melatonin salınımı gösterilmiştir. Bu tablonun yaz aylarında kendiliğinden remisyona girmesi, sonbahar veya kış mevsimlerinde tekrarlayan depresyon atakları şeklinde seyretmesi ve MAB'ın parlak ışıkla tedavi edilebilmesi bu hipotezi desteklemektedir.[106-109]

Depresyonda melatoninin rolü ve salgılanma düzeyleriyle ilgili yapılan çalışmalarda depresyon hastalarında gece melatonin düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır.[110,111] Bunun yanısıra depresyonu olanlarda gece melatonin düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da var. Bu farklılığın nedeni olarak da depresyonun klinik özellikleri, eş zamanlı antidepresan ve beta bloker kullanımı ve çalışmanın yapıldığı dönemin hastalar üzerine olan etkisi gösterilmiştir.[112] Ayrıca çalışmalar tedavi için kullanılan melatoninin depresyon hastalarda uyku örüntüsünü düzenlediği ve depresyon belirtilerinin gerilemesine neden olduğunu göstermektedir.[113] Ancak melatonin preparatlarının bir antidepresan gibi gün boyu kullanmanın tabloyu kötüleştirebileceği, bu yüzden melatonin sirkadien ritmi de göz önüne alınarak kullanılması gerektiği düşünülmektedir.[112]

Melatoninle ilişkisi araştırılmış olan diğer bir psikiyatrik hastalık, bipolar bozukluktur. Bipolar bozukluğu olan hastalarda, melatonin düzeyinin genel anlamda düşme eğiliminde olduğu saptanmıştır.[114] Yapılan bir çalışmada, plazma melatonin seviyesi manik atak süresince depresif атаğa göre yüksek olduğu saptanmıştır.[115] Bunun muhtemel nedeninin adrenerjik sistemle ilgili olduğu düşünülmektedir.[116]

Şizofreni ile melatonin düzeyleri arasında neden sonuç ilişkisi ile ilgili net bir veri yoktur. Ancak şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda sirkadiyen ritim bozukluğuna ve düşük serum melatonin düzeylerine rastlanmıştır.[117] Özellikle şizofreni hastalarında psikotik atak döneminde ve yoğun antipsikotik kullanılan dönemde uyku sorunları yoğun bir şekilde yaşanmaktadır. Bu nedenle melatonin kullanımının sirkadiyen ritmi bozmadan ve yan etki oluşturmadan şizofreni hastalarının uyku sorunlarını çözebileceği düşünülmektedir.[118]

Diüurnal değişiklikler ve serum melatonin düzeyi ile ilgili narkolepsi hastalarında yapılan bir çalışmada, olguların sabah ölçülen tükürük melatonin düzeylerinin kontrol gurubuna göre daha düşük bulunmuştur. Ayrıca 18 hastanın 8'inde gün boyunca melatonin düzeyi ve çoğul uyku latansı testinde (multiple sleep latency test) ortalama uyku latansı yüksek bulunmuştur.[119]

Özkıyım davranışı ile inflamatuvar sistem arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada serum interlökin 2 (IL-2) düzeyleri yüksek bulunmuştur.[120] Bu bulgudan yola çıkarak IL-2'nin melatonin salınımını baskılayıcı etkisi nedeniyle azalmış melatoninin depresif belirtilere ve özkıyım davranışına neden olabileceği düşünülmektedir [121].

Obsesif-kompulsif bozukluğu olan hastalarda yapılan bir çalışmada 24 saatlik serum melatonin düzeyi kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Aynı çalışmanın devamında, iki haftalık antidepresan tedavisine rağmen düşük olan melatonin düzeyinde anlamlı bir değişikliğin olmadığı bulunmuştur.[122,123]. Cameron ve arkadaşlarının panik bozukluğu ile ilgili yaptıkları bir çalışmada, panik bozukluğunda azalmış gece melatonin düzeyi saptanmıştır.[124]

Tüm bu veriler, melatonin hormonunun psikiyatri ile ilgili birçok hastalıkla ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Günümüze kadar yapılan bu çalışmalar, melatoninin gelecekte de psikiyatri ile ilişkili hastalıkların incelenmesinde önemli bir yer tutacağını göstermektedir.

Sonuç

Karanlıkta salınan bir hormon olan melatonin, karanlıkta kalan pek çok soruyu aydınlatacak gibi durmaktadır. In vitro şartlarda yapılan melatonin araştırmalarına, invivo yöntemlerin heyecan verici potansiyelinin de eklenmesi ile gelecekte melatoninine ilişkin birçok gizemli noktanın aydınlanacağı, tanı ve tedavide yeni kapıların açılacağı ümidindeyiz.

Kaynaklar

1. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005; 9:11-24.
2. Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol* 2004; 25:177-195.
3. Ratzburg, C. Melatonin—the myths and facts. http://www.vanderbilt.edu/AnS/psychology/health_psychology/melatonin.htm (retrieved on Jan 01, 2013).
4. Lerner AB. Hormones and skin color. *Sci Am.* 1961; 205:98-108.
5. Çam A, Erdoğan MF. Melatonin. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2003; 56:103-112.
6. Mollaoğlu H, Özgüner MF. Yaşlanma sürecinde melatoninin rolü. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 12:52-56.
7. Webb SM, Domingo MP. Role of melatonin in health and disease. *Clin Endocrinol* 1995; 42:221-234.

8. Maksimovich AA. Structure and function of the pineal gland in the vertebrates, *Zh Evol Biokhim Fiziol* 2002; 38:3-13.
9. Djeridane Y, Toutitou Y. Melatonin synthesis in the rat Harderian gland: age and time related effects. *Exp Eye Res.* 2001; 72:487-492.
10. Bourne RS, Mills GH. Melatonin: possible implications for the postoperative and critically ill patient. *Intensive Care Med* 2006; 32:371-379.
11. Cardinali DP, Pévet P. Basic aspects of melatonin action. *Sleep Med Rev* 1998; 2:175-190.
12. Rahman MK, Nagatsu T, Sakurai T, Hori S, Abe M, Matsuda M. Effect of pyridoxal phosphate deficiency on aromatic L-amino acid decarboxylase activity with L-DOPA and L-5-hydroxytryptophan as substrates in rats. *Jpn J Pharmacol.* 1982; 32:803-811.
13. Bouchard S, Bousquet C, Roberge AG. Characteristics of dihydroxyphenylalanine/5-hydroxytryptophan decarboxylase activity in brain and liver of cat. *Journal of Neurochem* 1981; 37:781-787.
14. Gomes P, Soares-da-Silva P. L-DOPA transport properties in an immortalised cell line of rat capillary cerebral endothelial cells, RBE 4. *Brain Res.* 1999; 829:143-150.
15. Bouchard S, Roberge AG. Biochemical properties and kinetic parameters of dihydroxyphenylalanine--5-hydroxytryptophan decarboxylase in brain, liver, and adrenals of cat. *Can. J. Biochem* 1979; 57:1014-1018.
16. Amamoto T, Sarai K. On the tryptophan-serotonin metabolism in manic-depressive disorders: changes in plasma 5-HT and 5-HIAA levels and urinary 5-HIAA excretion following oral loading of L-5HTP in patients with depression. *Hiroshima J Med Sci* 1976; 25:135-140.
17. Palaoğlu S, Beşkonaklı E. Pineal bez ve yaşlanma. *Turkish Journal of Geriatrics* 1998; 1:13-18.
18. Toutitou Y. Human aging and melatonin: clinical relevance. *Exp Gerontol* 2001; 36:1083-1100.
19. Rohr UD, Herold J. Melatonin deficiencies in women. *Maturitas* 2002; 41:S85-S104.
20. Nowak JZ, Zawilska JB. Melatonin and its physiological and therapeutic properties. *Pharm World Sci* 1998; 20:18-27.
21. Bountin JA, Aedinot V, Ferry G, Delagrance P. Molecular tools to study melatonin pathways and actions. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26:412-419.
22. Özgüner F, Özçankaya R, Delibaş N, Koyu A, Çalışkan S. Melatonin ve klinik önemi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1995; 2:1-6.
23. Klein DC. Photoneural regulation of the mammalian pineal gland. In *Photoperiodism, Melatonin and The Pineal* (Eds D Evered, S Clark):38-56. London, Pitman Pub, 1985.
24. Stoschitzky K, Sakotnik A, Lercher P, Zweiker R, Maier R, Liebmann P et al. Influence of beta-blockers on melatonin release. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55:111-115.
25. Reppert SM. Melatonin receptors: molecular biology of a new family of G protein-coupled receptors. *J. Biol. Rhythms* 1997; 12:528-531.

26. Sugden D, Davidson K, Hough KA, Teh MT. Melatonin, melatonin receptors and melanophores: a moving story. *Pigment Cell Res* 2004; 17:454-460.
27. Moğulkaç R, Baltacı AK. Hipertiroidi oluşturulan ratlarda intraperitoneal melatonin uygulamasının tiroid hormonları ve testosteron salınmasına etkisi. *Genel Tıp Dergisi* 2002; 12:129-132.
28. Reiter RJ. The pineal gland and melatonin relation to aging: a summary of the theories and of the data. *Exp Gerontol* 1995; 30:199-212.
29. Lee P, Shiu SY, Chow PH. Regional and diurnal studies of melatonin and melatonin binding sites in the duck gastrointestinal tract. *Biol Signals* 1995; 4:212-224.
30. Siu AW, Reiter RJ, To CH. The efficacy of vitamin E and melatonin as antioxidants against lipid peroxidation in rat retinal homogenates. *J Pineal Res* 1998; 24:239-244.
31. Arendt J. Melatonin, circadian rhythms and sleep. *New Engl J Med* 2000; 343:1114-1116.
32. Attele AS, Xie JT, Yuan CS. Treatment of insomnia: an alternative approach. *Altern Med Rev.* 2000; 5:249-259.
33. Smits MG, Nagtegaal EE, van der Heijden J, Coenen AM, Kerkhof GA. Melatonin for chronic sleep onset insomnia in children: a randomized placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2001; 16:86-92.
34. Bendz LM, Scates AC. Melatonin treatment for insomnia in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann Pharmacother.* 2010; 44:185-191.
35. Baskett JJ, Wood PC, Broad JB, Duncan JR, English J, Arendt J. Melatonin in older people with age-related sleep maintenance problems: a comparison with age matched normal sleepers. *Sleep.* 2001; 24:418-424.
36. Bazil CW, Short D, Crispin D, Zheng W. Patients with intractable epilepsy have low melatonin, which increases following seizures. *Neurology.* 2000; 55:1746-1748.
37. Tsuzuki K, Okamoto-Miunu K, Mizuno K. Effects of humid heat exposure on sleep, thermoregulation, melatonin and microclimate. *J Therm Biol* 2004; 29:31-34.
38. Scheer F, Czeisler CA. Melatonin, sleep, and circadian rhythms. *Sleep Med Rev* 2005; 9:5-9.
39. Russel R. Melatonin: clinical relevance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17:273-285.
40. Folkard S, Arendt J, Clark M. Can melatonin improve shift workers' tolerance of the night shift? some preliminary findings. *Chronobiol Int* 1993; 10:315-320.
41. Shigetani H, Yasui A, Nimura Y, Machida N, Kageyama M, Miura M et al. Postoperative delirium and melatonin levels in elderly patients. *Am J Surg* 2001; 182:449-454.
42. Garfunkel D, Laudon M, Nof D, Zisapel N. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled release of melatonin. *Lancet* 1990; 346:541-543.
43. Haimov I, Lavie P, Laudon M, Herer P, Vigder C, Zisapel N. Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. *Sleep.* 1995; 18:598-603.
44. Haimov I, Laudon M, Zisapel N, Souroujon M, Nof D, Schlitner A et al. Sleep disorders and melatonin rhythms in elderly people. *BMJ.* 1994; 309:167.
45. Cornelissen G, Halberg F, Burioka N, Perfetto F, Tarquini R, Bakken EE. Do plasma melatonin concentrations decline with age? *Am J Med* 2000; 109:343-345.

46. Commentz JC, Helmkek. Precocious puberty and decreased melatonin secretion due to a hypothalamic hamartoma. *Horm Res* 1995; 44:271-275.
47. Sato S, Yinc C, Teramoto A, Sakuma Y, Kato M. Sexually dimorphic modulation of GABA(A) receptor currents by melatonin in rats gonadotropin-releasing hormone neurons. *J Physiol Sci* 2008; 58:317-322.
48. Valcavi R, Zini M, Maestroni GJ, Conti A, Portioli I. Melatonin stimulates growth hormone secretion through pathway other than the growth hormone-releasing hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39:193-199.
49. Kerman M, Cirak B, Özgüner MF, Dağtekin A. Does melatonin protect or treat brain damage from traumatic oxidative stress? *Exp Brain Res* 2005; 163:406-410.
50. Voordouw BC, Euser R, Verdonk RE, Alberda BT, de Jong FH, Drogendijk AC et al. Melatonin and melatonin-progestin combination after pituitary-ovulation function in women and can inhibit ovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:108-117.
51. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wideranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26:239-257.
52. Searle J, Kerr JF, Bishop CJ. Necrosis and apoptosis distinct modes death with fundamentally different significance. *Pathol Annu* 1982; 17: 229-259.
53. Evan G, Littlewood T. A matter of life and cell death. *Science* 1998; 281:1317-1321.
54. Toubi E, Shoenfeld Y. Protective autoimmunity in cancer. *Oncol Rep* 2007; 17:245-251.
55. García-Santos G, Antolín I, Herrera F, Martín V, Rodríguez-Blanco J, del Pilar Carrera M et al. Melatonin induces apoptosis in human neuroblastoma cancer cells. *J Pineal Res* 2006; 41:130-135.
56. Sun FY, Lin X, Mao LZ, Ge WH, Zhang LM, Huang YL et al. Neuroprotection by melatonin against ischemic neuronal injury associated with modulation of DNA damage and repair in the rat following a transient cerebral ischemia. *J Pineal Res* 2002; 33:48-56.
57. Yoo YM, Yim SV, Kim SS, Jang HY, Lea HZ, Hwang GC et al. Melatonin suppresses NO-induced apoptosis via induction of Bcl-2 expression in PGT-β immortalized pineal cells. *J Pineal Res* 2002; 33:146-150.
58. Eck-Enriquez K, Kiefer TL, Spriggs LL, Hill SM. Pathways through which a regimen of melatonin and retinoic acid induces apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 61:229-239.
59. Yönel EE, Yaprak M, Yıldız Y. Yüksek ve düşük doz eksojen melatoninin erkek ratlarda vücut ısısına etkileri. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1996; 13:1-4.
60. Nakahara K, Kawana T, Shiota K. Effect of microinjection of melatonin into various brain regions of Japanese quail on locomotor activity and body temperature. *Neurosci Lett* 2003; 345:117-120.
61. Cagnacci A. Melatonin in relation to physiology in adult humans. *J Pineal Res* 1996; 21:200-213.
62. Marino FE. Methods, advantages and limitations of body cooling for exercise performance. *Br J Sport Med* 2002; 36:89-94.
63. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for preventing and treating jet lag. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; 1:CD001520.

64. Poon AM, Pang SF. Pineal melatonin-immune system interactions. In *Melatonin: A Universal Photoperiodic Signal with Diverse Actions* (Eds PL Tang, SF Pang, RJ Reiter):71-83. Basel, Karger, 1996.
65. Guerrero JM, Garcia-Maurino S, Pozo D. Mechanisms involved in the immunomodulatory effects of melatonin on the human immune system. In *The pineal gland and cancer* (Eds C Bartsch, H Bartsch, D Blask):408-416. Heidelberg, Springer-Verlag, 2001.
66. Henshaw DL, Reiter RJ. Do magnetic fields increase risk of childhood leukemia via melatonin disruption? *Bioelectromagnetics* 2005; 7:S86-S97.
67. Balsalobre A. Clock genes in mammalian peripheral tissues. *Cell Tissue Res* 2002; 309:193-199.
68. Richards J, Gumz ML. Advances in understanding the peripheral circadian clocks. *FASEB J* 2012; 26:3602-3613.
69. Korkmaz A, Reiter RJ. Gece işiğe maruz kalma, sirkadiyen melatonin ritmi ve metabolik bozulma. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2009; 21:434-449.
70. Van Someren EJ, Riemersma-Van Der Lek RF. Live to the rhythm, slave to the rhythm. *Sleep Med Rev* 2007; 11:465-484.
71. Balsalobre A, Brown SA, Marcacci L, Tronche F, Kellendonk C, Reichardt HM et al. Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling. *Science* 2000; 289:2344-2347.
72. Wojtowicz M, Jakill G. Melatonin and its role in human reproduction. *Ginekol Pol* 2002; 73:1231-1237.
73. Partonen T. Melatonin-dependent infertility. *Med Hypothesis* 1999; 52:269-270.
74. Dullo P, Chaudhary R. Short review of reproductive physiology of melatonin. *Pak J Physiol* 2009; 5:46-48.
75. Cos S, González A, Martínez-Campa C, Mediavilla MD, Alonso-González C, Sánchez-Barceló EJ. Estrogen-signaling pathway: a link between breast cancer and melatonin oncostatic actions. *Cancer Detect Prev* 2006; 30:118-128.
76. Cos S, Gonzalez A, Martinez-Campa C, Mediavilla MD, Alonso-Gonzalez C, Sanchez Barcelo EJ. Melatonin as a selective estrogen enzyme modulator. *Curr Cancer Drug Targets* 2008; 8:691-702.
77. Stevens, Richard G. Circadian disruption and breast cancer: from melatonin to clock genes. *Epidemiology* 2005; 16:254-258.
78. Regelson W, Pierpaoli MD. Melatonin A rediscovered antitumor hormone? Its relation to surface receptors, sex steroid metabolism, immunologic response, and chronologic factors in tumor growth & therapy. *Cancer Invest* 1987; 5:379-385.
79. Karasket M, Fraschini F. Is there a role for pineal gland in neoplastic growth? In *Role of Melatonin and Pineal Peptides in Neuroimmunomodulation* (Eds F Fraschini, RJ Reiter):243-251. New York, Plenum, 1991.
80. Coleman MP, Reiter RJ. Breast cancer, blindness and melatonin. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1992; 28:501-503.
81. Bartsch C, Bartsch H, Fluchter StH, Lippert TH. Depleted pineal melatonin production in primary breast and prostate cancer is connected with circadian disturbances; possible role of melatonin for synchronization of circadian rhythmicity.

- In: *Melatonin and the Pineal Gland—From Basic Science to Clinical Application* (Eds Y Touitou, J Arendt, P Pevet):311-316. New York, Elsevier, 1993.
82. Feychting M, Osterlund B, Ahlbom A. Reduced cancer incidence among the blind. *Epidemiology* 1998; 9:490-494.
 83. Verkasalo PK, Pukkala E, Stevens RG, Ojamo M, Rudanko SL. Inverse association between breast cancer incidence and degree of visual impairment in Finland. *Br J Cancer* 1999; 80:1459-1460.
 84. Reiter RJ, Tan DX. Melatonin: a novel protective agent against oxidative injury of the ischemic/reperfused heart. *Cardiovasc Res* 2003; 58:10-19.
 85. 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 Pineal Res* 1998; 25:184-191.
 86. Lee YM, Chen HR, Hsiao G, Sheu JR, Wang JJ, Yen MH. Protective effects of melatonin on myocardial ischemia/reperfusion injury in vivo. *J Pineal Res* 2002; 33:72-80.
 87. Yildiz M, Akdemir O. Assessment of the effects of physiological release of melatonin on arterial distensibility and blood pressure. *Cardiol Young* 2009; 19:198-203.
 88. Nawar WW. Lipids. In *Food Chemistry* (Ed OR Fennema):225-319. New York, Marcel Dekker, 1996.
 89. Kaur C, Kapoor HC. Antioxidants in fruits and vegetables—the millennium's health. *Int J Food Sci Tech* 2001; 36:703-725.
 90. Duthie GG, Wahle KWJ, James WPT. Oxidants, antioxidants and cardiovascular disease. *Nutr Res Rev* 1989; 2:51-62.
 91. Meydani M. Antioxidants and cognitive function. *Nutr Rev* 2001; 59:S75-S82.
 92. Foote CS. Chemistry of reactive oxygen species. In, *Chemical Changes in Food During Processing* (Eds T Richardson, JW Finley):17-32. New York, Van Nostrand Reinhold Company, 1985.
 93. Lavelli V, Peri C, Rizzola A. Antioxidant activity of tomato products as studied by model reactions using xanthine oxidase, myeloperoxidase, and copper-induced lipid peroxidation. *J Agric Food Chem* 2000; 48:1442-1448.
 94. Hardeland R, Balzer I, Poeggeler B, Fuhrberg B, Urría H, Behrmann G et al. On the primary function of melatonin in evolution: mediation of photoperiodic signals in a unicells, photoxidation and scavenging of free radicals. *J Pineal Res* 1995; 18:104-111.
 95. Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, Qi W. Biochemical reactivity of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species: a review of the evidence. *Cell Biochem Biophys* 2001; 34:237-256.
 96. Tan DX, Reiter RJ, Manchester LC, Yan MT, El-Sawi M, Sainz RM et al. Chemical and physical properties and potential mechanisms: melatonin as a broad spectrum antioxidant and free radical scavenger. *Curr Topics Med Chem* 2002; 2:181-198.
 97. Allegra M, Reiter RJ, Tan DX, Gentile C, Tesoriere L, Livrea MA. The chemistry of melatonin's interaction with reactive species. *J Pineal Res* 2003; 34:1-10.
 98. Reiter RJ. Functional aspects of the pineal hormone melatonin in combating cell and tissue damage induced by free radicals. *Eur J Endocrinol* 1996; 134:412-420.

99. Reiter RJ. Antioxidant actions of melatonin. *Adv Pharmacol* 1997; 38:103-116.
100. Şahna E, Deniz E, Aksulu HE. Miyokardiyal iskemi-perfüzyon hasarı ve melatonin. *Anadolu Kardiyol Derg* 2006; 6:163-168.
101. Tan DX, Chen LD, Poeggeler B. Melatonin: A potent endogenous hydroxyl radical scavenger. *Endocr J* 1993; 1:57-60.
102. Reiter RJ. Cytoprotective properties of melatonin: presumed association with oxidative damage and aging. *Nutrition* 1998; 14:691-696.
103. Reiter RJ. Functional diversity of the pineal hormone melatonin: its role as an antioxidant. *Exp Clin Endocrinol* 1996;104:10-16.
104. Lerner AB, Nordlund JJ. Melatonin: clinical pharmacology. *J Neural Transm Suppl* 1978; 13:339-347.
105. Pail G, Huf W, Pjrek E, Winkler D, Willeit M, Praschak-Rieder N et al. Bright-light therapy in the treatment of mood disorders. *Neuropsychobiology*. 2011; 64:152-162.
106. Annagür BB, Savaş HA. Depresyonda ekhastalık, ekhastalık olarak depresyon: Türkiye'de yapılmış çalışmaların gözden geçirilmesi. *Journal of Mood Disorders* 2011; 1:87-94.
107. Lewy AJ, Emens JS, Songer JB, Sims N, Laurie AL, Fiala SC et al. Winter depression: integrating mood, circadian rhythms, and the sleep/wake and light/dark cycles into a bio-psycho-social-environmental model. *Sleep Med Clin* 2009; 4:285-299.
108. Roecklein KA, Rohan KJ, Postolache TT. Is seasonal affective disorder a bipolar variant? *Curr Psychiatr* 2010; 9:42-54.
109. Arendt J. Melatonin and the Mammalian Pineal Gland. London, Chapman&Hall, 1995.
110. Şener G. Karanlığın hormonu: melatonin. *Marmara Eczacılık Dergisi* 2010; 14:112-120.
111. Khalehipour S, Masjedi M, Ahade H, Enayate M, Pasha G, Nadery F et al. Morning and nocturnal serum melatonin rhythm levels in patients with major depressive disorder: an analytical cross-sectional study. *Sao Paulo Med J* 2012; 130:167-172.
112. Sher L, Oquendo MA, Galfalvy HC, Zalsman G, Cooper TB, Mann JJ. Higher cortisol levels in spring and fall in patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29:529-534.
113. Challet E. Mini review: Entrainment of the suprachiasmatic clockwork in diurnal and nocturnal mammals. *Endocrinology* 2007; 148:5648-5655.
114. Lam RW, Bercowitz AL, Berga SL, Clark CM, Kripke DP, Gillin JC. Melatonin suppression in bipolar and unipolar mood disorders. *Psychiatry Res* 1990; 33:129-134.
115. Pacchierotti CL, Iapichino L, Bossini L, Pieraccini F, Castrogiovanni P. Melatonin in psychiatric disorders: a review on the melatonin involvement in psychiatry. *Front Neuroendocrinol* 2001; 22:18-23.
116. Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Rosenthal NE. Manic-depressive patients may be supersensitive to light. *Lancet* 1981; 1:383-384.

117. Suresh Kumar PN, Andrade C, Bhakta SG, Singh NM. Melatonin in schizophrenic outpatients with insomnia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:237-241.
118. Shamir E, Rotenberg VS, Laudon M, Zisapel N, Elizur A. Firts-night effects of melatonin treatment in patients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:691-694.
119. Blazejova K, Illnerova H, Hajek I, Nevsimalova S. Circadian rhythm in salivary melatonin in narcoleptic patients: *Neurosci Lett* 2008; 437:162-164.
120. Penttinen J. Hypothesis: low serum cholesterol, suicide and interleukin 2. *Am J Epidemiol* 1995; 141:711-718.
121. Aydın N, Çayköylü A, Aktaş E, Şahin A, Kırpınar İ. İntihar girişiminde bulunan kişilerde plazma-solubl interlökin-2r ve lipid düzeyleri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2001; 11:11-16.
122. Catapano F, Monteleone P, Fuschino A, Maj M, Kemali D. Melatonin and cortisol secretion in patients with primary obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1992; 44:217-225.
123. Monteleone P, Catapano F, Tortorella A, Di Martino S, Maj M. Plasma melatonin and cortisol circadian patterns in patients with obsessive-compulsive disorder before and after fluoxetine treatment. *Psychoneuroendocrinology* 1995;20 :763-770.
124. Cameron OG, Nesse RM. Systemic hormonal and physiological abnormalities in anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology* 1988; 13:287-307.

Fatih Özçelik, Uzm Dr., Erzincan Asker Hastanesi,Erzincan; **Murat Erdem**, Yrd. Doç. Dr., GATA Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Ankara; **Abdullah Bolu**, Uzm. Dr. Eskişehir Hava Hastanesi, Eskişehir; **Murat Gülsün**, Doç. Dr., GATA Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Ankara

Yazışma Adresi/Correspondence: Fatih Özçelik, Erzincan Asker Hastanesi, Erzincan, Turkey.
E-mail: 68ozcelik@mynet.com

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

The authors reported no conflict of interest related to this article.

Çevrimiçi adresi / Available online at: www.cappsy.org/archives/vol5/no2/

Çevrimiçi yayım / Published online 04 Şubat/February 04, 2013; doi:10.5455/cap.20130512
