

## MELATONİN

### MELATONİN

E. Sibel NAMIDURU, İclal MERAM, Mehmet TARAKÇIOĞLU

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya A.B.D, Gaziantep.

**ÖZET:**Melatonin yaklaşık 50 yıl önce keşfedilmiş olup ve son yıllarda önemi daha çok anlaşılmış pineal bezden salınan bir hormondur. Vücut sıvılarındaki düzeyi gece maksimum düzeyde artarken, gündüz düşer. Yüksek diffüzyon yeteneği ve lipofilik yapısından dolayı mükemmel bir antioksidan olup, bilinen diğer antioksidanlardan daha güçlüdür. Antioksidan etkisi gerek in vitro, gerekse in vivo olarak yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Ayrıca son yıllarda melatoninin reproduksiyonun düzenlenmesindeki rolü, immün sistem ile ilişkisi, beyin fonksiyonlarının kontrolündeki rolünü araştıran değişik alanlarda çalışmalar da yapılmıştır. Bu derlemede değişik alanlardaki melatonin ile ilgili yeni bilgiler sunulmuştur.

[Anahtar sözcükler: Melatonin, antioksidan, reproduksiyon, immün sistem, beyin fonksiyonları ]

**ABSTRACT:**Melatonin is a hormone which is released from pineal gland. Despite of it was found before 50 years, the importance melatonin has been discovered in the recent years. In the body fluids levels are maximized during the night whereas during the day melatonin are minimized. Due to high diffusion ability and highly lipophilic nature, melatonin is a perfect antioxidant and more powerful than the other known antioxidants. This effect of melatonin has been determined with in vitro and in vivo studies. In addition in recent years an increasing amount of data has been published involving a role of melatonin in order of reproduction, stimulate the immun system and in the control of brain function. In this review has been submitted the present knowledge on melatonin in several areas.

[Key words: Melatonin, antioxidant, reproduction, immune-system, brain function.]

## GİRİŞ

1958 yılında pineal bezin taşıdığı bir molekülün kurbağanın koyu renkli olan derisinin rengini açtığı görüldü. Aynı yıl Lerner tarafından sığır pineal bezinden elde edilen bu moleküle, amfibiya derisinin pigment hücrelerindeki melanin granüllerinin aglutine olmasına neden olduğundan dolayı melatonin adı verilmiştir. Fakat memelilerde pigment üzerine hiçbir etkisi saptanamamıştır (1).

Melatonin, N-asetil-5-metoksitripta-min, pineal bez hücreleri tarafından salgılanan bir hormon olup memelilerin reproduksiyon

olaylarını koordine eden bir sinyal görevi yapar. Melatonin iki enzim etkisi ile seratoninden sentezlenir. Enzimlerden birisi N-asetil transferazdır (NAT) ve seratoninin asetile edilmesini sağlar. Diğerisi ise hidroksiindol-o-metiltransferaz (HIOMT) olup, indol halkasının metile edilmesi ile görevlidir. Pineal bezde seratonin miktarı gündüz yüksek gece düşüktür, ışık şiddeti ve süresi bezdeki seratonin miktarını değiştirir. Bezdeki melatonin miktarı ise seratonin ritminin tersi yöndedir; yani melatonin sentezi gündüz az gece çoktur. Geceleyin seratonin miktarının azalması da melatonin sentezinin artmasından

ileri gelir. Geceleri pineal bezde, kanda, serebrospinal sıvıda ve idrarda melatonin miktarı artar. Bu güne kadar incelenmiş bütün memelilerde aynı durum gözlenmiştir. Gözde başlayan sinir impulsunun pineal bezden hormon salınması ile sonuçlanmasında işe karışan olaylar dizisi şöyledir: gözü etkileyen ışık enerjisindeki değişiklikler sempatik sinirlerle pineal beze ulaşmaktadır. Sempatik sinir uçlarından salınan norepinefrin pineal hücrelerini etkilemektedir. Pineal bez hücreleri  $\beta$ -adrenerjik reseptörler yoluyla etkilenince, siklik nükleotid sistemi aktive edilir, N-asetil transferaz enzimi sentezlenir veya aktive edilir ve melatonin sentezi başlar. Melatonin yapımı karanlıkta artar, ışıktaki inhibe edilir. Kısaca memeli pineal bezi ışığın devamına, evresine ve şiddetine göre günlük melatonin sinyali meydana getirmektedir (2,3).

Endojen melatoninin büyük oranda pinealde yapıldığı ve yapımından sorumlu tek organ olduğu bilinmekle beraber; son yıllarda özellikle diffüz nöroendokrin sistemin bir parçası olarak kabul edilen APUD (Amine Precursor Uptake Deamin) hücrelerinde de önemli miktarlarda melatonin olduğu belirlenmiştir (4). Yine gastrointestinal (GIS) kanalda bulunan enterokromaffin hücrelerinin de vücutta melatoninin yapım yeri olduğu ileri sürülmektedir. Ancak melatoninin kanda gün içinde görülen ritmi pineal bezde sentezlenip salınan melatoninine bağlıdır. Melatonin vücutta başta retina, beyin, hipofizer bez olmak üzere perifer dokuların çoğunda, bu etkilerini hedef dokularda bulunan spesifik reseptörler aracılığı ile gösterir. Çeşitli çalışmalarda melatonin reseptörlerinin hem nöral dokularda hemde retina, dalak, eritrosit, lökosit, timus, tiroid, plasenta, endometriyum, GIS ve neoplastik dokularda da bulunduğunu göstermiştir (5,6,7). Ayrıca sinir sisteminde bulunan reseptörlerin de melatoninin gibi sirkadiyen bir ritimle çalıştığı gözlenmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar melatoninin hücre içinde nükleusda reseptörlerinde bulunduğu ve bunlar aracılığı ile DNA üzerinde etkili olduğu ileri sürülmektedir (8).

Bir çok endokrin bez oluşturdukları hormonları depolar. Pinealositler ise

salgıladıkları hormonları komşu kapillere verirler. Melatonin üretildikten sonra yüksek lipofilik özelliğinden dolayı çok hızlı bir şekilde kana karışır ve BOS'da dahil olmak üzere bütün vücut sıvıları ve dokularına dağılır. Kanda ve hücre içinde melatoninin gece konsantrasyonları gündüze nazaran 3-10 kat daha fazladır. Melatoninin salgılanması genellikle akşam saat 21.00-22.00 saatlerinde başlar, 02.00-04.00 saatleri arasında maksimum seviyesine ulaşır. Sabah 07.00-09.00 arasında ise azalmaya başlar. Yetişkinlerde plazmada ortalama düzeyleri 50-70 pg/ml'dir (9,10,11).

Bu derlemede, giderek önemi daha fazla anlaşılan melatonin sentezi, biyokimyası, etkilediği hedef organlar hakkında kısa bilgiler ile, melatonin hakkında yapılmış son çalışmaların neler olduğu kaydedilerek, bu alanlarda daha başka neler yapılabileceğini tartışılmıştır.

## ANTIÖKSİDAN OLARAK MELATONİN

Son yapılan çalışmalarda, melatoninin oksidatif stress ile ilişkili olduğu, hem direkt radikal toplayıcı olarak, hem de indirekt olarak antioksidan özelliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Serbest radikal toplayıcısı olarak yüksek derecede lipofilik özelliğe sahip olması melatoninin en önemli avantajıdır. Melatoninin serbest radikal toplayıcı etkisi için herhangi bir bağlanma bölgesine ve reseptöre ihtiyaç duymaz (12,13,14).

Melatoninin prekürsörü olan seratonin kan-beyin bariyerini çok az geçebilmesine rağmen, melatonin lipofilik özelliğinden dolayı kolaylıkla geçebilir. Güçlü bir antioksidan olan E vitamini de kan-beyin bariyerini geçemez. Bu özelliğe sahip olduğundan dolayı melatoninin daha üstün bir antioksidan olarak kabul edilmektedir. Etyopatolojisi kesin olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen Alzheimer, Parkinson, Down sendromu, musküler distrofi, stroke, nitrik oksid nörotoksitesisi gibi hastalıklarda serbest radikallerin etkileri ile ilgili bazı teoriler vardır. Bu hastalıklarda melatoninin kullanımı tavsiye edilmektedir (15,16).

Melatonin en zararlı radikal olan hidroksil radikalini (OH) ortadan kaldıran çok güçlü bir antioksidandır. Deneysel çalışmalarda antioksidanların OH radikaline karşı olan etkinliklerinin araştırılması amacıyla OH'ın 5,5-dimetilprolin N-oksidi (DMPO) ile olan reaksiyon ürünü (DMPO-OH) ölçülür. Çünkü OH radikali çok kısa ömürlü (9 sn) olduğundan ölçülmesi oldukça zordur. Böyle bir çalışmada, DMPO bulunan bir ortamda önce ultraviyole ışık (254nm) etkisi ile H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'den OH sentezi sağlanmış ve daha sonra melatonin, glutatyon ve mannitolün DMPO-OH oluşumunu engellemedeki etkinlikleri karşılaştırılmıştır. DMPO yüksek performanslı likid kromatografisi ile elektrokimyasal ayırımla seperasyona uğratılmış ve elektron spin rezonans spektroskopisi kullanılarak değerlendirilmiştir. Sonuçta DMPO-OH sentezini %50 'sini inhibe etmek için gerekli olan melatonin, glutatyon ve mannitol miktarları sırası ile 21, 123, 283 µM olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre melatoninin endojen bir radikal toplayıcı olan glutatyondan 5 , eksojen antioksidan olan mannitolden 15 kat daha etkili olduğu saptanmıştır. Bu bulgu melatoninin OH radikaline karşı diğer iki önemli antioksidana göre çok daha güçlü olduğunu göstermektedir. Melatoninin OH radikali ile reaksiyona girdikten sonra bir indolil katyon radikaline dönüştüğü, bununda ortamdaki O<sub>2</sub> ( süperoksid ) radikalini tutarak antioksidan aktivite gösterdiği kaydedilmiştir (17, 18).

Serbest radikaller ve hidroksil radikalleri yüksek reaktifliğe sahip olduklarından hücrelerdeki makromolekülleri büyük hasara uğrattırır. Glutatyon ve mannitol gibi iyi bilinen serbest radikal tüketicileri ile melatonin karşılaştırıldığında, melatonin özellikle DNA gibi makromolekülleri oksidatif hasardan korumada daha güçlü olduğu ortaya çıkmıştır. Melatonin bütün hücre ve hücre içi komponentlere kolaylıkla diffüze olabilir, bu da serbest radikallere ulaşip zararsız hale getirebilmesi için önemli bir özelliktir. Yüksek toksik güce sahip hidroksil radikallerinin tüketiciliğinin yanı sıra melatonin, güçlü antioksidan enzim olan glutatyon peroksidaz

aktivitesini de stimüle eder. Glutatyon peroksidazın metabolik görevi ise hidroksil radikalinin prekürsörü olan hidrojen peroksidi (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) suya metabolize etmektir. Bu nedenle melatonin hücreleri oksidatif hasardan en az iki yolla korumaktadır (11).

Melatoninin etkili bir serbest radikal tüketicisi olduğu gerek in vivo gerek in vitro deneyler ile kanıtlanmıştır. İn vitro olarak daha öncede bahsettiğimiz gibi hidroksil ve peroksil radikallerini direkt olarak tüketir, bu konuda diğer antioksidanlardan daha büyük potansiyele sahiptir. İn vivo olarak, melatoninin fizyolojik ve farmakolojik seviyeleri serbest radikal sınıfındaki kimyasalların tahrip edici gücüne karşı savaşır. Bir grup araştırmacının ratlara yüksek miktarda karsinogenik özelliğe sahip safrol vererek yaptığı çalışmada, safrolden kaynaklanan serbest radikallerden hepatik nükleer DNA'yı dışardan verilen melatoninin koruduğu gösterilmiştir (18,19). Ayrıca bakteriyel lipopolisakarid ve ya H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> gibi kaynaklardan indüklenen lipid peroksidasyonu melatonin sayesinde önemli derecede azalmaktadır. Diğer bir çalışmada yeni doğan ratlara, katarakt oluşumunu engelleyen glutatyonun (GSH) sentezini inhibe eden Buthinonin Sulfoksim (BSO) enjekte edilmiş, bu yolla serbest radikallerin proteinlere hasar vererek katarakt oluşturmaları sağlanmıştır. Bu ratlara 2 hafta süreyle melatonin verildiğinde, katarakt oluşumunu engellediği tespit edilmiştir (20,21). Bu bulgular melatoninin hücre çekirdeği, sitozol ve lipidce zengin hücre membranlarında antioksidan olarak görev yaptığını göstermektedir.

İnsan eritrositlerinde de melatoninin antioksidan etkisini araştırmak için çalışmalar yapılmıştır. Çalışmada %1'lik eritrosit süspansiyonu yavaş yavaş 300µmol kümen hidroksit (CumOOH) ile okside edilip 180 dk'da %100 hemolizi sağlanmıştır. 30-40 dk içerisinde oksidatif hasarın maksimum değere ulaştığı gözlenmiştir. Hücre membran antioksidanı olarak bilinen E vitamini ve sitozolik indirgenmiş glutatyon toplam olarak 20 dk içerisinde tamamen tüketilirken, hemoglobinin tersinmez oksidatif hasarı

sonucunda, hemin 40 dk içerisinde eritrosit membranında biriktiği görülmüştür. Melatoninin 50µmol'ü oksidatif lizise karşı eritrositlerin direncini kuvvetli bir şekilde artırırken, süspansiyonun %100 hemoliz olması için 330 dakika geçmesi gerekmiştir. Melatoninin membran lipit peroksidasyonunda glutatyonun veya E vitaminin tüketimini korumada etkili olmadığı saptanmıştır. Fakat membran proteinlerinin parçalanmasını 20 dk, hemin presipitasyonunu 10 dk için tamamen inhibe ettiği görülmüştür. Melatoninin eritrosit ve CumOOH ile inkübasyonundan sonra yapılan deneylerde, eritrosit membranında melatonin bulunmazken sitozolden %15'i geri kazanılmıştır. Eklenen melatoninin %35'i eritrosit oksidasyonu sırasında harcanmıştır. Hidroksil radikal işaretleyici ajanlar dimetilsülfoksit (DMSO) veya mannitolün ortama eklenmesinin de melatonin tüketimini değiştirmede bulunmuştur. Bu sonuçlara göre melatoninin oksidatif strese maruz bırakılan eritrositlerin içerisine girdiği ve hücrenin korunmasında kullanıldığı, ayrıca hemoglobinin denaturasyonunu ve hemin salıverilmesini geciktirdiği saptanmıştır (22). Hemolitik hastalıklarda melatoninin bu koruyucu rolü daha ileriki çalışmalarda araştırılmalıdır.

Melatoninin bir başka avantajı, diğer antioksidanların aksine çok yüksek dozlarda (300mg/gün) ve uzun süre kullanımda (5 yıla kadar) bile toksik bir etkisinin olmamasıdır (17). Ancak yüksek dozda melatoninin prooksidan davranışı ile ilgili bazı yayınlar mevcuttur. Aynı şekilde melatoninin tümör hücrelerine karşı reaktif oksijen ürün oluşumunu indüklediği, bu prooksidan etkininde öneminin tam bilinmemekte olduğu bildirilmiştir (23).

### **REPRODÜKSİYONUN MEVSİMLERE GÖRE DÜZENLENMESİ VE BU DÜZENLEMEDE MELATONİNİN ROLÜ**

Sıcak ekvator bölgesinden soğuk kutup bölgelerine kadar uzanan dünya bölgelerinde yaşayan pekçok memeli hayvan türleri, yılın mevsimlerine göre fertil ve infertil evreleri

gösterirler. Mevsimsel çiftleşme evreleri öyle ayarlanır ki, yavrunun doğumu, yavrunun yaşamını sürdürmesi için en uygun mevsime rastlatılır. Hayvanlarda bu tür ayarlama için dış ortamdaki değişikliklerden etkilenen ve bu değişiklikleri ölçebilen sistemler gelişmiştir. En çok kullanılan dış ortam değişikliği de fotoperiyoddur. Bazı hayvanlar mevsimin en uzun günlerinde çiftleşirler, diğer bazıları ise günler kısınınca çiftleşirler. Fotoperiyoda göre ayarlanan çiftleşme mevsimi gelince, hipofiz bezi gonadları aktive eder. Çiftleşme mevsimi geçince, yine fotoperiyoda göre, hipofiz aktivitesi önlenir ve gonadların aktivitesi geriler. Kobay ve koyunda hipotalamusun suprakiazmatik nükleusu zedelendiğinde hayvanlar gün uzunluğunu ölçememişler ve mevsime göre çiftleşme aktivitelerini koordine edememişlerdir. Görülüyor ki, melatoninin reproduksiyonda hayati rolü vardır. Melatonin sinyalindeki değişimler, hipotalamus-hipofiz-gonad sistemine gün uzunluğu hakkında bilgi vermektedir. Kuşların ve memelilerin her iki cinslerinde de gonadal dokularında ve beyinlerinde multipl reseptör siteleri saptanmıştır. Melatonin omurgalıların üreme organlarındaki direk etkisini böyle göstermektedir. Pineal bez hassas ve karmaşık bir biyolojik saat gibidir, dış ortamdaki ışığın meydana getirdiği sinirsel aktiviteyi hormonal sinyal haline dönüştürür. Melatoninin reproduksiyon olayında bir rolü olduğu kesin ise de hormonun etki yeri ve mekanizması henüz bilinmemektedir (15,24-26). Melatonin sinyal sisteminin moleküler ve sellüler çalışmaları, regülasyon ve fonksiyonel olayların akışı üzerindeki etkileri gelecekte hayvan ve insanlarda kısırılık ve doğum kontrolünün fizyolojik ve farmakolojik çalışmaları için yeni anlayış ve ufuklar açabilir.

### **İMMÜN SİSTEMİ VE MELATONİN**

Kemik iliği, periferel kan hücrelerinin ve immün komponentlerin meydana geldiği önemli bir dokudur. Kemik iliğindeki hematopoyetik hücrelerin öncülleri sürekli olarak çoğalarak farklılaşır, akut ve kronik oksidatif stress durumlarında büyük zarar

ve beyin glutamat reseptörlerini regüle edici davranmasına bağlı olduğunu desteklemiştir (30).

## VÜCUT GELİŞİMİ VE YAŞLANMA İLE MELATONİN NAIL DEĞİŞİR

Vücut gelişimi ve yaşlanmada melatonin salınımı ile yaşla ilgili referans aralıklar kesin olarak henüz belirlenmemiştir. Bu konuda değişik çalışmalarda değişik değerler bulunmaktadır. Melatonin yaşlanma ile birlikte gittikçe azalan güçlü bir antioksidandır. Bu azalmanında yaşlanma olayının önemli bir sebebini teşkil edebileceği kaydedilmiştir. Melatoninin salınımının insanlarda 15 yaş civarında maksimum seviyeye ulaştığı, bu yaştan sonra giderek azaldığı 50 yaşın üzerinde ise minimum seviyeye indiği bildirilmektedir. Yaşlanma ile birlikte azalan melatonin üretiminin, yaşlanmaya bağlı hastalıkların patogeneğinde de önemli rolü olabileceği kaydedilmiştir (17).

İnsanlarda gece melatonin konsantrasyonlarının 1-3 yaşta pik yaptığı (329.5±42.0 pg/ml) ve sonrasında giderek azaldığı, 15-20 yaşta ortalama 62.5±9.0 pg/ml olduğu ve 70-90 yaşlarında minimum düzeyde olduğu (29.2±6.1 pg/ml) bildirilmiştir (31).

Yaşlanma prosesi sırasında, supra:kiasmatik çekirdekte morfolojik ve nörokimyasal değişiklikler saptanmıştır. Yaşla bağlantılı olarak testesteron, dehidroepiandrosteron (DHEA), growth faktör / insulin-like growth faktör I (GH/IGF-I) ve melatonin seviyelerinin 50 yaşın üzerindeki bir çok erkekte azaldığı tespit edilmiştir (32). Melatoninin GH sekresyonunu diğer growth hormon-releasing hormonlardan (GHRH) daha hızlı stimüle ettiği bulunmuştur. Bu çalışmada melatoninin modüle ettiği GH sekresyonunun nöroendokrin mekanizması araştırılmış, böylece oral alınan melatoninin GH üzerine GHRH denetimi ile etkisi incelenmiştir. Sonuçlar hipotalamik somatostatin salınmasını baskılayan pyridostigmine'in ( bir kolinerjik agonist ilaç) etkisi ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonunda oral melatoninin alınmasının normal

kişilerde GH seviyesini artırdığı bulunmuştur (33).

Bu konuda ratlarla yapılan bir çalışmada, ratlarda sistemik sirkülasyonda yaşla birlikte melatoninin değişiminin sebepleri araştırılmıştır. Değişik yaşlardaki ratların (7,16,18,20,30,48,60 günlük ve 17 aylıktan büyük) kan örnekleri alınarak gaz kromatografisi (GC) - kütle spektrofotometresi ve radyoimmünassay yöntemleri kullanılarak melatonin düzeyleri saptanmıştır. Sonuçlara göre ratlarda melatoninin pinealde iki ayrı havuzu olduğu tespit edilmiştir; salıverilmeye hazır serbest havuz ve bağlı durumdaki havuz. Ratların confluens sinuumdaki ortalama melatonin düzeyinin yaş ile arttığı 60 günde en üst seviyeye ulaştığı ve 17 aylıktan sonra azalarak minimum düzeye indiği saptanmıştır (34).

## SONUÇ

Sonuç olarak, melatoninin klinik açıdan ihmal edilmemesi gereken son derece etkili bir antioksidan ve dolayısı ile antikanserojen olduğuna inanılmaktadır. Yaşla birlikte üretiminin azalması, melatonin verilmesi ile yaşlanmanın geciktirilebileceği görüşlerini ortaya çıkarmıştır. Melatonin tedavisi alan kişilerde herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır ve melatoninin keşfeden bilim adamının da preparat olarak 30 yıldan fazla bir süre kullandığı rapor edilmiştir (17). Melatoninin çeşitli hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde daha da ön plana çıkacağı düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Lerner A.B: Hormones and Skin color. Scientific American 1961 (July) 456-60.
2. Wurtman R.J. and Axelrod J: The Pineal gland. Scientific American. 213 (1):50-60 ,1965.
3. Noyan A: Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. (9. Baskı) 1996, Meteksan, Ankara

4. Üstündağ B, Canatan H. Melatonin: Güçlü bir antioksidan ve serbest radikal giderici. *Fırat Tıp Der.*1999; 1:7.
5. 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.
6. Lee P, Shiu SY, Chow PH. Reinal and diurnal studies of melatonin and melatonin binding sites in the duck gastrointestinal tract. *Biol Signals* 1995;4: 212-224.
7. 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.
8. Cardinali DP, Glombek DA, Resenstein RE, Cutrera RA, Esquifino AI. Melatonin site and mechanisms of action: Single or multiple. *J Pineal Res* 1997;23:32-39.
9. Reiter RJ. Pineal melatonin: Cell biology of its synthesis and its physiological interactions. *Endocr Rev* 1991; 12 (2) : 151-180.
10. Reiter RJ. Functional pleiotropy of the neurohormone melatonin: antioxidant protection and neuroendocrine regulation. *Front Neuroendocrinol* 1995; 16: 383-415.
11. Reiter R.J: Interactions of the pineal hormone melatonin with oxygen-centered free radicals:a brief review. *Braz J Med Biol Res* 1993; Nov 26:11,1141-55.
12. 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.
13. Ianas O, Olivescu R, Badescu I. Melatonin involvement in oxidative processes. *Rom J Endocrinol* 1991;29:117-123.
14. Hardeland R, Reiter RJ. The significance of the metabolism of the neurohormone melatonin. *Neurosci Biobehav Rev* 1993;17:347-356.
15. Bubenik G A, Blask D E, Brown G M, Maestroni G J, Phang S F, Reiter R J. Prospects of the clinical utilization of melatonin. *Biol Signals recept* 1998 Jul-Aug 7:4 195-219
16. Reiter RJ. Antioxidant actions of melatonin . *Adv Pharmacol* 1997;38:103-116.
17. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza yayınları.Konya 1995.
18. Tan DX, Chen LD, Poeggeler B. Melatonin: A potent endogenous hydroxyl radical scavenger. *Endocr J* 1993;1:57-60.
19. Tan DX, Reiter RJ. Both physiological and pharmacological levels of melatonin reduce DNA adduct formation induced by the carcinogen safrole in vivo. *Carcinogenesis* 1994;15:215-218.
20. Reiter RJ. Oxygen radical detoxification processes during aging: the functional importance of melatonin. *Aging (Milano)* 1995 Oct 7:5 340-51.
21. Abe M, Reiter RJ, Hara M. Inhibitory effect of melatonin on cataract formation in newborn rats. *J Pineal Res* 1994;17:94-100.
22. Tesoriere L, D'Arpa D, Conti S, Giaccone V, Pintaudi AM, Livrea MA. Melatonin protects human red blood cells from oxidative hemolysis: new insights into the radical-scavenging activity. *J Pineal Res* 1999 Sep 27:2 95-105.
23. Reiter RJ., Carneiro RC, Oh CS. Melatonin in relation to cellular antioxidative defence mechanisms. *Horm Metab Res* 1997 Aug; 29(8) :363-72.
24. Domanski E.,Przekop F. And Polkowska J: Melatonin . *J Reprod Fertil* 1980; 58:493.
25. Tamarkin L., Baird C.J. and Almeida O.F.X.: A coordinating signal for mammalian reproduction? *Science*1985; 227 (4688): 714-720.
26. Phang SF, Li L, Ayre EA, phang CS, Lee PP, Xu RK, Chow PH, Yu ZH, Shiu SY. Neuroendocrinology of melatonin in reproduction: recent developments. *J Chem Neuroanat* 1998 Jun 14:3-4 157-66
27. Tan DX, Manchester LC, Retiher RJ, Qi WB, Zhang M, Weintraub ST, Cabrera J, Sainz RM, Mayo JC. Identification of

- highly elevated levels of melatonin in bone marrow: its origin and significance. *Biochim Biophys Acta* 1999 Oct 18 1472:1-2 206-14
28. Neri B, de Leonadis V, Gemelli MT, di Loro F, Mottola A, Ponchiotti A, Raugel A, Cini G. Melatonin as biological response modifier in cancer patients. *Anticancer Res*, 1998 Vol 18 Iss 2B, pp1329-1332.
29. Lopez-Gonzales MA, Guerrero JM, Sanvhez B, Delgado F. Melatonin restores and enhances the human type B tonsillar lymphocyte subset in recurrent acute tonsillitis. *Neurosci Lett*, 1998, Vol.247, Iss 2-3 pp 131-134
30. Acuna-Castroviejo D, Escames G, Macias M, Munoz HA, Molina CA, Arauzo M, Montes R. Cell protective role of melatonin in the brain. *J Pineal Res* 1995 Sep 19:2 57-63.
31. Wurtman RJ. Age-related decreases in melatonin secretion-clinical consequences. *Jour Clin Endoc Metab* 2000,85:6,2135-40.
32. Qian SZ, Cheng Xu Y, Zhang J. Hormonal deficiency in elderly males. *Int J Androl* 2000;23 2:1-3.
33. 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 Aug 39 :2 193-9
34. Phang SF, Tsang CW, Hong GX. Fluctuation of blood melatonin concentrations with age : result of changes in pineal melatonin secretion. *J Pineal Res* 1990;8:179-192.

#### **Yazarlar:**

E. S. NAMIDURU: Yüksek Kimyager, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya A.B.D,  
İ. MERAM: Yrd. Doç. Dr., Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya A.B.D  
M. TARAKCIOĞLU: Doç. Dr. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya A.B.D

#### **Yazışma Adresi:**

Yük. Kimyager Emine Sibel Namıduru, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya A.B.D, Şehitkamil Gaziantep.  
Fax: 0 342 360 16 17  
Tlf: 0 342 360 1200/ 3206