

## Melatonin ve Santral Sinir Sistemi

Dr. Ayhan Koçak<sup>1</sup>, Dr. Ahmet Çolak<sup>1</sup>

*1958'de Aaron B Lerner tarafından tanımlanan melatonin'in yaşlanma karşıtı etki, immün düzenleyici, onkostatik ve nöroendokrin fonksiyonlar gibi pekçok fizyolojik fonksiyonları vardır. Son yıllarda melatonin'in potent bir serbest hidroksil ve peroksil radikal tutucusu olduğu bildirilmektedir. Bu derleme yazıda, bir serbest radikal tutucusu olarak melatonin ve santral sinir sistemi patolojilerindeki rolünü inceledik. [Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1996;3(3):237-244]*

**Anahtar Kelimeler:** Santral sinir sistemi, serbest oksijen radikali, melatonin

### Melatonin and central nervous system

*The pineal hormon, Melatonin, which was described by Aaron B. Lerner in 1958, participitates in many important physiological functions including neuroendocrine, oncostatic, immune regulatory and anti-aging. Recently, melatonin was reported to be a potent free radical scavenger, being more potent in scavenging hydroxyl and peroxy radicals. In this report, we reviewed the melatonin as a scavenger and its role in CNS pathologies. [Journal of Turgut Özal Medical Center 1996;3(3):237-244]*

**Key Words:** CNS, free oxygen radical, melatonin

Son 35-40 yıldır pineal gland ve onun en önemli hormonu olan melatonin üzerine pek çok bilim adamı tarafından ciddi araştırmalar yapılmaktadır. Bununla birlikte bu konudaki çalışmalar son yıllarda yeniden güncellik kazanmıştır. Bu hormonların pekçok hastalığın fizyopatolojisindeki rolleri her yeni çalışma ile değişik bir açıdan ortaya çıkmaktadır.

### Pineal Bez

Pineal organ, corpus pineale, glandula pinealis, pineapple gland, epiphisis cerebri gibi adlarla da anılmaktadır. Şekil olarak özellikle insanda ananasa veya kozalağa benzemektedir. Memelilerde, nöral tüpte diensefalonun geliştiği nöroaksis seviyesinde,

dorsal median kısımda pineal divertikulum oluşur. Bu divertikül posterior ve habenular komissürler arasında interkomissural pozisyonundadır. Embriyonik pineal gelişiminde nöroepitelial hücreler pinealoblastı oluşturur, daha sonra asıl parankimal elemanlar olan pinealositlere diferansiye olurlar. Bazı memelilerde pinealde görülen glial hücreler nöral ektodermden, vasküler glandüler yapıyı içeren stroması da mezankimden gelişir (1).

Pineal bezde, diğer sirkumventriküler organlarda (subkomissural organ, subfornisial organ, organum vasculosum lamina terminalis, area postrema, nörohipofiz, median eminens, koroid pleksus) olduğu gibi kan beyin bariyeri bulunmamaktadır. Bu özellikli durumu, bez sekresyonlarının direkt beyin omurilik sıvısına (BOS) veya kana ulaşmasını sağlar (2)

<sup>1</sup> İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı, Malatya

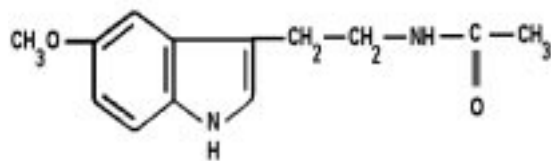
Pineal bez iki reses yardımı ile 3. ventrikül ile ilişkilidir. Bunlar kendine özgü pineal reses ve koroid pleksusun bulunduğu dorsal suprapineal resestir. Pineal gland posterior komissür ve daha dorsalde habenuler komissür arasında 3. ventrikülün posterior duvarında asılı durumdadır.

Arteriyel beslenmesi posterior sirkülasyondan; posterior koroideal arterin medial dalları aracılığıyla, venöz drenajı ise internal serebral venlerle olmaktadır. İnsan pineal glandının ağırlığı 100-180 mg arasında değişmekte ortalama ağırlık 130-140 mgdır (1). Uzunluğu 5-9 mm, genişliği 3-6 mm ve kalınlığı 3-5 mm arasındadır. Pineal kan akımı böbrek hariç diğer tüm endokrin organlardan fazladır ve 4 ml/gr/dak olarak ölçülmüştür (1). Ratlarda ağırlığı 0.2-0.3 mg arasında değişir. Pineal gland çoğunlukla piamater ile çevrilidir; kan damarları, myelinsiz sinir lifleri ve bağ dokusu septaları pial tabakadan beze penetre olurlar ve lobüllere girerler. Pineal glandda parankim içinde yer alan hücrelerin %95'ini pinealositler oluşturur. Bir diğer hücre grubu astrosit benzeri hücreler veya glial hücrelerdir. Bu her iki hücre de muhtemelen nöroektodermal orijinlidir. Ayrıca plazma hücreleri, fibrositler, mast hücreleri, lenfositler ve düz kas fibrilleri de bildirilmiştir (3,4).

## Melatonin

1958'de Amerikalı dermatolog Aaron B. Lerner (5) binlerce sığırın pineal bezinden amfiban denilen, aydınlatıcı faktör olarak da bilinen potent maddeyi tanımladı. Bu N-asetil-5-metoksitriptamin (Şekil 1) yapısındaki maddeye, amfiban pigmentindeki melanoforları kontrakte ettiği için melatonin adını verdi (3,6).

Melatoninin ilk dikkat çeken özelliği nöroendokrin-reproduktif aksis üzerine - özellikle gonadlar - olan etkisidir (4,7-13). Daha sonra immün sistem üzerine olan etkileri farkedilmiştir (14,15). 80'li yılların sonunda ise onkostatik ve



Şekil 1. N-asetil-5-metoksitriptamin (Melatonin)

yaşlanmayı geciktirici (16-19) özelliği ortaya konan melatoninin son beş yıldır serbest radikal yakalama özelliği üzerinde durulmaktadır (17-25). Aslında melatoninin tüm bu özellikleri, serbest radikal yakalayıcı özelliğinin bir sonucudur. Melatonin, iyi bilinen bir diğer serbest radikal tutucu olan glutatyondan (bilinen en potent endojen serbest radikal tutucu) 5 kez, mannitolden ise (bilinen en potent eksojen serbest radikal tutucu) 14 kez daha etkilidir. Bu özelliği in vivo ve in vitro olarak gösterilmiştir (20)

## I - Melatoninin inervasyonu ve sekresyonu

Memelilerde pineal glandın elektriksel uyarıları hormonal uyarılara dönüştüren bir nöroendokrin transduser olduğu bilinmektedir. Melatonin veya N-asetil-5-metoksitriptamin; 232 moleküler ağırlıklı bir indolamindir. Melatonin sentezi çevrenin aydınlığına bağımlı olarak gerçekleşir. Bu sentez karanlıkta süperior sempatik gangliondan gelen  $\beta$ -adrenerjik postganglionik sempatik fibriller aracılığı ile stimüle edilir. Aydınlık da ise inhibitör etki gösterir. Norepinefrin ve serotonin sempatik terminallerden salınır (26-29).

Norepinefrin pinealositlerde, hücre membranı içindeki  $\beta$ -adrenerjik reseptörler ve siklik adenosin 3',5'-monofosfat (cAMP) yoluyla etkili olurlar. Pinealositte postganglionik fibriller yoluyla  $\beta$ -adrenerjik reseptörlerin stimülasyonu adenil siklazı aktive eder ve cAMP artar. Bu da NAT'ı(N asetil transferaz) artırır; sonuçta ise melatonin sentezi artar (4,26,27,30).

Smith ve Kappers (31), 1975'de hipotalamusun ventro-medial nükleusunda ve arkuat nükleusta serotonin içeren sinir hücrelerinin varlığı floresan histokimyasal tekniği ile göstermişlerdir. Pinealektomiye takiben serotonin içeren nöronların bu nükleuslarda azaldığı, pineal ekstraktlarının dışarıdan verilmesiyle düzeldiği gösterilmiştir (32).

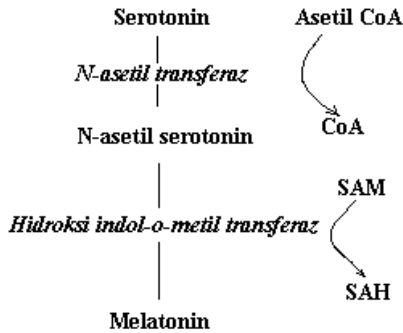
Melatonin muhtemelen pineal glandda ve/veya koroid pleksusta depo edilir. Üretimini takiben basit difüzyon ile sekrete edilir. Kan veya BOS'tan hangisine daha çok sekrete edildiği açık değildir. İnsanlarda serum melatonin düzeyi lomber veya ventriküler BOS'tan daha yüksektir. Bu melatoninin primer olarak kan içine sekrete olduğu görüşünü desteklemektedir (1,33). Melatonin için efektif bir kan-beyin bariyeri yoktur ve dolaşımdaki melatonin

tüm organlar tarafından alınır. Melatoninin %70'i albumine bağlıdır. Gerek bağlı, gerek serbest melatonin kan ile BOS arasında çapraz geçiş halindedir (33,34). Melatoninin sentezi ve salınımı gece boyunca en yüksek düzeydedir (3,8).

## II - Melatonin metabolizması

Melatoninin başlangıç prekürsörü olan triptofan bir indol aminoasiti olup, pineal gland tarafından plazmadan alınır. Bu konsantrasyon gradientine karşı aktif transport mekanizması ile olur (35). Triptofanın büyük bir kısmı indol yolunda, az bir kısmı ise protein sentezinde kullanılır. Triptofan pinealosit içinde triptofan hidroksilaz enzimi ile hidroksile edilip, 5-hidroksitriptofan oluşur. Bu enzim hız sınırlayıcı bir enzim olup *p-cloro phenylalanine* ile bloke edilebilir (Farmakolojik pinealektomi) (36-39). 5-hidroksitriptofan aromatik-L-aminoasit dekarboksilaz ile dekarboksile edilerek 5-hidroksitriptamin (= serotonin) haline gelir (3-5,40,41).

Bazı memeli pineal glandlarında serotonin düzeyi ve dönüşümü, beyin diğer kısımlarından yüksektir. Pineal bezde serotonin sadece pinealositlerde üretilir ve bazı komşu sinir terminallerine aktarılır. N-asetil transferaz (NAT), hız sınırlayıcı enzim olup serotonini N-asetil serotonine çevirir. Melatonin ise bundan, hidroksi indol-o-metiltransferaz (HIOMT) enziminin katalizlediği bir reaksiyon ile oluşur (Şekil 2). Metil donörü olarak S-adenosil metionin kullanılır (28,42,43). Melatoninin yaklaşık %70'i albumine bağlı olarak taşınır (44)



Şekil 2. Pineal gland da serotoninden melatonin oluşumunun metabolik yolu, CoA= co-enzim A, SAM= S-adenosilmetiyonin, SAH= S-adenosilhomosistein

Melatonin intravenöz enjeksiyonu takiben kandan, intra sisternal enjeksiyonu takiben beyinden süratle kaybolur. Başlangıçta yarı ömrü bir kaç dakika iken, bunu daha uzun bir faz izler. Melatoninin çoğu karaciğerde 6-hidroksimelatonine konjüge olur ve sonradan idrarla atılır. Ancak ratta melatonin, N-asetilserotonine de metabolize olabilir. Beyinde metabolik yol periferden farklıdır. İnsanda da melatonin verilmesini takiben plazma melatonin düzeyi hızla azalır (4,27).

Reppert ve arkadaşları (45,46) primatlarda ve ratlarda yaptıkları iki ayrı çalışmada anneye verilen melatoninin plasenta yoluyla fötusa ve anne sütü yoluyla yenidoğana geçtiğini göstermişlerdir.

## III - Melatoninin etkileri

### a) Endokrin ve üreme sistemi üzerine etkileri

Pineal bezin endokrin fonksiyonları, üreme sistemi üzerine olan etkileri ve nongonadal endokrin organlar (tiroid, adrenal v.b.) üzerine olan etkileri olarak iki başlıkta incelenebilir (4,11). Antigonadotropik etkisi üzerinde çok çalışılmıştır. Matür dişi hayvanlara kronik melatonin verildiğinde over boyutlarında, ağırlığında azalma olmakta östrus sıklığı azalmaktadır (13) Matür erkek hayvanlarda seminer vesikül küçülmektedir Pinealektomi juvenil ratlarda prematüre seksüel matürasyona, erişkinlerde ise gonadlarda ve aksesuar organlarda büyümeye yol açmaktadır. Bu etki melatonin verilmesiyle bloke edilebilmektedir (1,3,7,9-13,47-49). Pineal glandın ön hipofiz hormonları prolaktin, LH, FSH sekresyonu üzerine de etkisi vardır. Yüksek doz melatonin gonadotropin seviyelerini düşürürken prolaktin ve growth hormon seviyelerini artırmaktadır (3,6,50). Bu konudaki yayınların çoğunluğu melatoninin etkisinin hipotalamus düzeyinde olduğunu, serbestleştirici faktör yapımını etkilediğini savunurken (8,31,51-53), Reiter (1) melatoninin hipofiz bezini direkt olarak etkileyebileceğini iddia etmiştir.

### b) Melatoninin beyin üzerine etkileri

Melatoninin beyinin elektriksel aktivitesini düzenlediği bilinmektedir. Melatonin verildiğinde elektroensefalogramda başlıca alfa dalgalarında artış olmakta, antimelatonin antikorlarının varlığında veya pinealektomi yapılan hayvanlarda epileptik nöbetler ortaya çıkmaktadır. Melatonin uykuyu

uyarmakta ve hızlı göz hareketleriyle geçen uyku dönemi artmaktadır (54-57). Melatoninin depresyon, şizofreni, Parkinson veya Huntington koresinde yararlı etkisi yoktur. Bunun yanısıra depresyondaki hastalarda melatonin düzeyi düşük bulunmakla birlikte bu muhtemelen adrenerjik tonustaki azalmaya bağlıdır (6,13).

#### e) Melatoninin immün sistem üzerine etkileri

Melatonin immün yetmezlik durumlarında uygulandığında belirgin immün aktivasyona yol açmaktadır. İmmün parametreler üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinen akut stres ve immünsüpressif farmakolojik uygulamalar ile oluşan immün yetmezlik tabloları melatonin ile kontrol altına alınabilmektedir. Melatoninin en önemli hedef organlarından biri timus'dur. Melatoninin immün yanıtı artırıcı etkisi T-helper lenfositlerden kaynaklanan opioid peptidler, lenfokinler ve hipofizer hormonlar aracılığı ile olmaktadır. Diğer taraftan interlökin-2,  $\gamma$ -interferon vb. ile timik hormonların melatonin sentez ve salınımını düzenledikleri bilinmektedir (15).

Benzer olarak oral çinko tedavisinde immün yanıtı artırıcı etkisinden söz edilmektedir. Bilindiği gibi çinko organizmada hücre bölünmesi, differansiyasyonu, programlı hücre ölümü, gen ekspresyonu ve transkripsiyonu, hormon-reseptör etkileşmesi, emzimatik aktivitenin sürdürülmesi gibi pek çok önemli işlevi olan bir eser elementtir ve pineal gland beyinde çinko açısından en zengin bölgedir. Organizmada çinko "turnover"ı çeşitli hormonlar ve sitokinler tarafından düzenlenmektedir. Çinko "turnover"ını growth hormon ve glukagon artırırken prolaktin, ACTH, glukokortikoidler, interlökin-1 ve interferon azaltmaktadır. Melatonin çinko düzeylerini etkileyerek timik fonksiyonları da düzenlemektedir (58).

Tüm bu veriler melatoninin immün yetmezlik tablolarında immünoterapötik bir ajan olarak kullanılabilirliğini düşündürmektedir. AIDS hastaları üzerinde yapılan bir klinik çalışma bu konuda ümit vericidir. Uygulanan protokol gereği hastalara 21-28 günlük periodlar halinde 20 mg/gün melatonin verilmekte arada bir haftalık ilaçsız bir dönem bırakılmaktadır. Bu hastalarda bazı immün parametrelerde düzelmeye izlenmektedir. Bu uygulama özellikle asemptomatik HIV(+) bireylerde önem kazanmaktadır (15).

Maestroni (15) 1986'da pinealektomize hayvanlarda timusun erken involusyonunun derin histolojik bozulma ile birlikte gitmekte olduğunu,  $\beta$ -adrenerjik bloker (propranolol) verilen farelerde ise melatonin sentezinin farmakolojik olarak inhibe edilerek, primer antikor cevabının deprese olduğunu, dalak ve timus sellülaritesinin azaldığını göstermiştir. Ancak bunun aksine olarak 1993'te yaptıkları çalışmada cerrahi olarak pinealektomize farelerde ne timik selülaritede ne de primer antikor cevabında etkilenme olmamıştır (15). Bu sonuç; melatonin ortaya çıkardığı immünopoidlerin gerçekte "*melatoninin immün etkilerinin ve antistress etkilerinin fizyolojik mediatörleri*" olduğunu ortaya koymuştur (15).

#### d) Melatoninin onkostatik bir ajan olarak etkisi

Kanserin, azalmış melatonin salınımı ve azalmış immün reaktivite ile birlikte seyretmesi kanser immünoterapisinde melatoninin önemli bir terapötik ajan olabileceğini düşündürmektedir (59). Kanser immünoterapisindeki son yaklaşımlar doğal sitolitik mekanizmalar etrafında yoğunlaşmaktadır. Bilindiği gibi NK (natural killer) ve LAK (Lymphokine-activated killer) hücreleri normal hücreye dokunmaksızın malign veya virüs ile enfekte hücreleri yok etmektedir (60). İnterlökin-2 İL-2'nin NK aktivitesini ve NK ile T hücrelerinden LAK hücreleri oluşumunu artırması birçok araştırmanın yapılmasına neden olmuştur (61). Ancak İL-2'nin anti-kanser etkisinin çok yüksek dozlarda ortaya çıkması ve ciddi toksik etkilerinin olması kullanımını kısıtlamaktadır (62). Bu durumda melatonin kanser kemoterapisinde İL-2 ile birlikte kullanılabilir bir ajan olarak ortaya çıkmaktadır. Akciğer metastazlarının oluşumu ve gelişiminde İL-2+melatonin kombinasyonu denenmiş ve melatoninin İL-2'nin anti-kanser etkisini aditif bir şekilde potansiyelize ettiği gösterilmiştir. Bu durum İL-2'nin dozunun azaltılmasına ve toksik yan etkilerinin kaybolmasına imkan sağlamıştır. Benzer klinik çalışmalar metastatik renal karsinom, metastatik küçük hücreli olmayan akciğer karsinomu, metastatik gastrik karsinom ve meme karsinomunda yürütülmüş ve başarılı sonuçlar alınmıştır (63-65).

Malignensi-melatonin düzeyi arasında ciddi gözlemler vardır. Ratlarda pinealektomi ile over CA ve 7,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA) ile oluşturulan meme kanseri insidansında önemli

derecede artma olduğu ve melatonin verilmesiyle dramatik olarak gerileme olduğu gösterilmiştir (66). Klinik olarak östrojen (+) meme kanseri olan kadınlarda kan melatonin düzeyindeki düşüklük gösterilmiştir (67). Hill ve arkadaşları (68) melatoninin insan meme kanseri hücre kültürlerinde (MCF-7) tümör hücreleri üzerine olan antiproliferatif etkisini ultrastrüktürel olarak göstermişlerdir. Growth hormon, somatomedin, adrenokortikal aktivite, katekolamin deşarjı gibi pekçok faktör melatoninin onkostatik etkisini engeller (69,70).

#### e) Diğer etkileri

Dışarıdan melatonin verilmesiyle lökomotor aktivitenin diğerlerine göre ters etkilendiği, pineal glandın bu aktiviteyi azalttığı gösterilmiştir (11,71,72). Sosyal izolasyon ve stres pineal glandın morfolojisini ve biyokimyasını etkilemektedir (4,72). Pineal glandın kış uykusu ve termoregülasyon üzerine de etkili olduğu saptanmıştır (11,72). Ayrıca pineal gland glukoz ve enerji metabolizmasını, gastrointestinal emilimi, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarını, nerve growth faktör ve saç rengini de etkilemektedir (4,11,54,73).

Klinikte kullanıldığı bir diğer hasta grubu ise kluster tip baş ağrısı olanlardır; çok ağrılı ve primer baş ağrısı tipindeki bu hastalar üzerinde Waldenling ve arkadaşlarının (74) yaptığı bir çalışmada, nokturnal melatonin düzeyleri, bozulmuş immün parametrelerle birlikte düşük bulunmuş ve hastalardan 9 tanesi 5 mg/gün (st 20<sup>00</sup>) oral melatonin tedavisine alınmıştır. Hastaların beşinde belirgin düzelme tespit edilmiştir. Bu çalışmanın ilginç bir sonucu tedaviye yanıt verenlerin bazal melatonin düzeylerinin vermeyenlere göre düşük olmasıdır (15,74).

Memelilerde pineal glandda melatonin sentezi yaşla birlikte azalmaktadır (75). Puberte ve yaşlı gruplarda pinealositde yapılan histolojik çalışmalarda ve pineal enzimlerinin biyokimyasal analizlerinde bezin melatonin üretme yeteneğinde bir negatiflik gözlenmemiştir (69).

Melatonin en ilkelinden (tek hücreli algler örnek: *Gonyaulax polyedra*) en gelişmişine bütün aerobik organizmalarda bulunan, evrim boyunca korunmuş bir moleküldür (19,76). Melatonin çok yüksek derecede lipofilik bir ajandır. Buna karşın sanıldığı gibi hidrofobik değildir. Sudaki çözünürlüğü  $5 \times 10^{-3}$  M olarak tespit edilmiştir

(77). Melatonin bu özelliği sayesinde kan-beyin bariyeri, kan-CSF bariyeri gibi bütün morfo-fizyolojik bariyerleri kolayca geçer ve tüm subelüler kompartmanlara süratle diffüze olur. Melatonin potent bir serbest radikal tutucudur ve bu özelliğinden dolayı yaşa bağımlı dejeneratif olayları engellemekte yararlı olabileceği düşünülmektedir (18,19).

Berker (78) yaptığı bir çalışmada, pinealektomize olan ratlarda kollagen yaşlanmasının normal ratlara göre fazla olduğunu ve fütal pineal doku transplantlarının bu süreci önlediğini göstermiştir.

Santral sinir sisteminde majör eksitator transmitterlerin nörofarmakolojik etkileri üzerine yapılan son çalışmalarda L-glutamat aminoasitin eksitotoksik etkileri ve yol açtığı nöronal ölüm anlaşılmıştır. Melatonin ve eksitator aminoasitler olgunlaşmada ve yaşlanmada birbirinin tersi etkilere sahiptir. Glutamat analogları; kainic asit, ibotenik asit, N-metil-D-aspartatın sistemik verilmesi ile deney hayvanlarında üreme fonksiyonlarında gerileme, davranış defektleri, sinir hücrelerinde dejenerasyon ve ölüm gözlenmiştir. Glutamat analoglarının verilmesi ile gerek yaşlanma, gerekse nörodejenerasyonun biyomarkerlarında; biyokimyasal, elektrofizyolojik ve ultrastrüktürel benzer etkiler oluşturulmuştur (79,80). Yaşlanma süresince CNS'in dejenerasyonu uniform değildir. Eksitator nörotransmitterler serbest radikallerin oluşumunu artırır (24,81). Sinir sonuçlarından salınan bu eksitator aminoasitler beyin değişik bölgelerindeki dejeneratif süreçleri hızlandırır. Melatonin azaldıkça bu süreç hızlanır. Parkinson ve Alzheimer SOR bağımlı nörodejeneratif olaylardır (82,83).

Koçak (84) yaptığı çalışmada, ratlarda oluşturulan kafa travması modelinde serebral dokuda oluşan ikincil hasarı pinealektomize ve normal deneklerde incelemiştir. Bu çalışmada, normal deneklere göre pinealektomize deneklerde nöronal dejenerasyon daha şiddetli olmakta ve her iki grupta da posttravmatik erken dönemde verilen melatonin ile dejenerasyonun şiddeti azaltılabilmektedir.

Tan ve arkadaşlarının (21) yaptıkları bir çalışmada serbest radikaller aracılığı ile DNA üzerinde oluşturulan hasarın, Chen ve arkadaşlarının (22) yaptıkları bir çalışmada ise in vitro olarak

retinal lipid peroksidasyonunun, Pierrefiche ve arkadaşlarının (23) yaptıkları başka bir çalışmada ise alloksanın oksidan etkisi ile ratlarda oluşturulan deneysel diabetin melatoninin antioksidan etkisi ile doz bağımlı olarak engellendiği gösterilmiştir.

## KAYNAKLAR

- Reiter RJ. The mammalian pineal gland: Structure and function. *Am J Anat* 1981;162:287-313.
- Wilson JD, Foster DW. The pineal gland and circum ventricular organs. In: *Textbook of Endocrinology*, West Washington square, Philadelphia, WB Saunders company, 1981:535-63.
- Kappers JA. The mammalian pineal gland, a survey. *Acta Neurochir* 1976;34:109-49.
- Erlich SS, Apuzzo MLJ. The pineal gland: anatomy, physiology, and clinical significance. *J Neurosurg* 1985;63: 321-41.
- Lerner AB, Case JD, Takahashi Y. Isolation of melatonin the pineal gland factors that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc* 1958;80: 2587. (letter)
- Arendt J. Melatonin. *Clin Endocrinol* 1988;29:205-29.
- Ebling FJP, Foster DL. Pineal melatonin rhythms and the timing of puberty in mammals. *Experientia* 1989;45:946-50.
- Forsling ML, Stoughton RP, Zhou Y. The role of the pineal in the control of the daily patterns of neurohypophysial hormone secretion. *J Pineal Res* 1993;14: 45-51.
- Reiter RJ, Blask DE, Johnson LY, Rudeen PK, Vaughan MK, Waring PJ. Melatonin inhibition of reproduction in the male hamster: its dependency on time of day of administration and on an intact and sympathetically innervated pineal gland. *Neuroendocrinology* 1976;22:107-16.
- Reiter RJ. The pineal gland and its endocrine role. *Endocr Rev* 1980;1:109-31.
- Romijn HJ. The pineal, a tranquillizing organ? *Life Sci* 1978;23:2257-74.
- Tamarkin L, Westrom WK, Hamill AI, Goldman BD. Effect of melatonin on the reproductive system of male and female syrian hamsters: a diurnal rhythm in sensitivity to melatonin. *Endocrinology* 1976;99:1534-41.
- Wurtman RJ, Axelrod J, Chu EW. Melatonin, a pineal substance: Effect on the rat ovary. *Science* 1963;141:277-8.
- Kuci S, Becker J, Veit G, Handgretinger R, Attanasio A, Bruchelt G, Treuner J, Niethammer D, Gupta D. Circadian variation in the immunomodulatory role of the pineal gland. *Neuroendocrinol Lett* 1988;10:65-79.
- Maestroni GJM. The immunoneuroendocrine role of melatonin. *J Pineal Res* 1993;14:1-10.
- Frolkis VV. Stress-age syndrome. *Mech Ageing and Develop* 1993;69:93-107.
- Reiter RJ. The ageing pineal gland and its physiological consequences. *Bio Essays* 1992;14: 169-75.
- Reiter RJ. Pineal function during aging: Attenuation of the melatonin rhythm and its neurobiological consequences. *Acta Neurobiol Exp* 1994a; 54(Suppl):31-9.
- Reiter RJ, Tan DX, Poeggeler. Melatonin as a free radical scavenger : implications for aging and age-related diseases. *Ann N Y Acad Sci* 1994b;719:1-12.
- Tan DX, Chen LD, Poeggeler LC. Melatonin : a potent endogenous hydroxyl radical scavenger. *Endocrine J* 1993a;1: 57-60.
- Tan DX, Poeggeler B, Reiter RJ. The pineal hormone melatonin inhibits DNA- adduct formation induced by the chemical carcinogen safrole in vivo. *Cancer Letters* 1993b;70: 65-71.
- Chen LD, Melchiorri D, Sewerynek E. Retinal lipid peroxidation in vitro is inhibited by melatonin. *Neuro Res Comm* 1995;17: 151-8.
- Pierrefiche G, Topall G, Courboin G. Antioxidant activity of melatonin in mice. *Res Comm Chem Path Pharm* 1993;80: 211-23.
- Poeggeler B, Reiter RJ, Tan DX. Melatonin, hydroxyl radical-mediated oxidative damage, and aging: A hypothesis. *J Pineal Res* 1993;14: 151-68.
- Reiter RJ, Poeggeler B, Tan DX. Antioxidant capacity of melatonin: A novel action not requiring a receptor. *Neuroendocrinol Lett* 1993;15:103-16.
- Axelrod J. The pineal gland: a neurochemical transducer. *Science* 1974;184: 1341-8.
- Klein DC, Moore RY. Pineal N-asetyltransferase and hydroxyindole-o-methyltransferase: control by the retinohypothalamic tract and the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res* 1979;174: 245-62.
- Klein DC. Photoneural regulation of the mammalian pineal gland. In: Evered D, Clark S ed(s). *Photoperiodism, melatonin and the pineal gland*. Ciba Foundation Symposium 17, London, Pitman, 1985;38-56.
- Reiter RJ. The melatonin message: Duration versus coincidence hypotheses. *Life Sci* 1987;40: 2119-31.
- Moore RY, Klein DC. Visual pathways and the central neural control of a circadian rhythm in pineal serotonin N-asetyltransferase activity. *Brain Res* 1974;71:17-33.
- Smith AR, Kappers JA. Effect of pinealectomy, pCPA and pinealextract on the rat parvocellular neurosecretory hypothalamic system: a fluorescence histochemical investigation. *Brain Res* 1975;86:353-71.
- Welsh MG, Li K. Third ventricular pineal gland grafts in the gerbil: An electron microscopical and immunohistochemical investigation. *Microsc Res Tech* 1992;21:205-17.
- Moskowitz MA, Wurtman RJ. New approaches to the study of the human pineal organ. In: Bloodworth JMB ed(s). *Endocrine pathology general and surgical*, London, Williams Wilkins, 1982:133-54.
- Reiter RJ, Craft CM, Johnson JE. Age-associated reduction in nocturnal pineal melatonin levels in female rats. *Endocrinology* 1981b;109:1295-7.
- Sugden D. Circadian changes in rat pineal tryptophan content: lack of Correlation with serum tryptophan. *J Neurochem* 1979;33: 811-7.

36. Bloom FE, Giarman NJ. Fine structure of granular vesicles in the pineal autonomic nerve ending after serotonin depletion. *Anat Rec* 1976;157:351-8.
37. Shibuya H, Toru M, Watanabe S. A circadian rhythm of tryptophan hydroxylase in rat pineals. *Brain Res* 1978;138:364-70.
38. Sitaram BR, Lees GL. Diurnal rhythm and turnover of tryptophan hydroxylase in pineal gland of the rat. *J Neurochem* 1978;31:1021-7.
39. Deguchi T. Tryptophan hydroxylase in the pineal gland of the rat: postsynaptic localization and absence of a circadian rhythm. *J Neurochem* 1977;28:667-72.
40. Snyder SH, Axelrod J. Influence of light and sympathetic system on 5-hydroxytryptophan decarboxylase activity in the pineal gland. *Fed Proc* 1964;23:206-11.
41. Hakanson R, Owman C. Pineal DOPA decarboxylase and monoamine oxidase activities related to the monoamine stores. *J Neurochem* 1966;13:562-97.
42. Jackson RL, Lovenberg W. Isolation and characterization of multiple forms of hydroxyindole-o-methyltransferase. *J Biol Chem* 1971;246:4280-5.
43. Karahasanoğlu AM, Özand PT. The purification and properties of bovine pineal S-adenosyl methionin: N-acetylserotonin-o-methyltransferase. *J Neurochem* 1972;19:411-8.
44. Cardinali DP, Lynch HJ, Wurtman RJ. Binding of melatonin to human and rat plasma proteins. *Endocrinology* 1972;91:1213-8.
45. Reppert SM, Klein DC. Transport of maternal melatonin to suckling and the fate of melatonin in the neonatal rat. *Endocrinology* 1978;102:582-8.
46. Reppert SM, Chez RA, Anderson A. Maternal-fetal transfer of melatonin in the non-human primate. *Pediatr Res* 1979;13:788-91.
47. Gittes RF, Chu EW. Reversal of the effect of pinealectomy in female rats by multiple isogeneic pineal transplants. *Endocrinology* 1965;77:1061-7.
48. Palaoğlu S, Sungur A, Atasever A, Ruacan Ş, Akalm S, Özgen T, Erbeni A. Morphological assessment in pinealectomy and foetal pineal gland transplantation in rats. Part II. *Acta Neurochir* 1994;128:1-7.
49. Reiter RJ, Vaughan MK, Blask DE, Johnson LY. Melatonin: its inhibition of pineal antigonadotrophic activity in male hamsters. *Science* 1974;185:1169-71.
50. Brzezinski A, Lynch HJ, Wurtman RJ, Siebel MM. Possible contribution to the timing of the luteinizing hormone surge. *New Eng J Med* 1987;316:1550-1.
51. Juszczak M, Guzek JW. The content of vasopressin and oxytocin in the hypothalamus and neurohypophysis of pinealectomized male rats. *Acta Physiol Pol* 1983;34:41-6.
52. Liu B, Burbach JP. Detection and high performance liquid chromatography identification of the summer rises of vasopressin and oxytocin immunoreactivity in the rat pineal gland. *Endocrinology* 1987;121:1716-20.
53. Gauer F, Masson-Pevet M, Pevet P. Differential regulation of melatonin receptors by short-versus long term pinealectomy in the rat suprachiasmatic nuclei and pars tuberalis. *J Pineal Res* 1994;16:73-6.
54. Anton-Tay F, Diaz JL, Fernandez-Guardiola A. On the effect of melatonin upon human brain. Its possible therapeutic implications. *Life Sci* 1971;10:841-50.
55. Anton-Tay F. Melatonin: effects on brain function. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1974;11:315-24.
56. Mendelson WB, Gillin JC, Dawson SD. Effects of melatonin and propranolol on sleep of the rat. *Brain Res* 1980;201:240-4.
57. Moskowitz MA, Wurtman RJ. Pathological states involving the pineal. In: Martini L, Besser GM ed(s). *Clinical Neuroendocrinology*. New York, Academic Press, 1977:503-26.
58. Mocchegiani E, Bullian D, Santarelli L, Muzzioli M, Tibaldi A, Pierpaoli W, Fabris N. Influence of melatonin on zinc-turnover and immune function during aging. *Aging Clin Exp Res* 1993;5:401-11.
59. Blask DE. The pineal: an oncogenic gland? In: Reiter RJ, ed. *The pineal gland*. New York, Raven Press, 1984:253-85.
60. Orlando JR, Heberman RB. Heterogeneity of natural killer cells. *Annu Rev Immunol* 1984;2:359-77.
61. Del Gobbo V, Libri V, Villani R, Calio R, Nistico G. Pinealectomy inhibits interleukin-2 production and natural killer activity in mice. *Int Immunopharmacol* 1989;11:567-77.
62. Rosenberg SA, Terry WD. Passive immunotherapy of cancer in animals and man. *Adv Cancer Res* 1987;25:323-34.
63. Lissoni P, Tisi E, Barni S, Ardizzoia A, Rovelli F, Rescaldani R, Ballabio D, Benenti C, Angeli M, Tancini G. Biological and clinical result of a neuroimmunotherapy with interleukin-2 and the pineal hormone melatonin as a first line treatment in advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1992;66:155-8.
64. Lissoni P, Ardizzoia A, Tisi E, Rossini F, Barni S, Tancini G, Conti A, Maestroni GJ. Amplification of eosinophilia by melatonin during the immunotherapy of cancer with interleukin-2. *J Biol Regul Homeost Agent* 1993;7:34-6.
65. Lissoni P, Barni S, Rovelli F, Brivio F, Ardizzoia A, Tancini G, Conti A, Maestroni GJ. Neuroimmunotherapy of advanced solid neoplasms with single evening subcutaneous injection of low-dose interleukin-2 and melatonin: preliminary results. *Eur J Cancer* 1993;29A:185-9.
66. Tamarkin L, Cohen M, Roselle D, Reichert C, Lippman M, Chabner B. Melatonin inhibition and pinealectomy enhancement of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene induced mammary tumours in rat. *Cancer Res* 1981;41:4432-6.
67. Tamarkin L, Danforth D, Lichter A, De Moss, Cohen M, Chabner B, Lippman M. Decreased nocturnal plasma melatonin peak in patient with estrogen receptor positive breast cancer. *Science* 1982;216:1003-5.
68. Hill MS, Blask DE. Effects of the pineal hormone melatonin on the proliferation and morphological characteristics of human breast cancer cells (MCF-7) in culture. *Cancer Res* 1988;48:6121-6.

69. Tapp E, Huxley M. The histological appearance of the human pineal gland from puberty to old age. *J Path* 1972;108: 137-44.
70. Quay WB. Experimental and spontaneous pineal tumors: findings relating to endocrine and oncogenic factors and mechanism. *J Neural Transm* 1980; 48: 9-23.
71. Redman J, Armstrong S, Ng KT. Free runnigactivity rhythms in the rat:entrainment by melatonin. *Science* 1983;219:1089-91.
72. Relkin R. Miscellaneous effect of the pineal. In: Relkin R ed. *The pineal gland*. New York, Elsevier 1983:24-272.
73. Diaz B, Blazquez E. Effect of pinealectomy on plasma glucose, insulin and glucagon levels in the rat. *Horm Metabol Res* 1986;18: 225-9.
74. Waldenling E, Gustafsson SA, Ekblom K, Wetterberg L. Circadian secretion of cortisol and melatonin in cluster headache during active cluster periods and remission. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 207-14.
75. Pang SF, Tang F, Tang PL. Negative correlation of age and the levels of pineal melatonin, pineal N-acetylserotonin and serum melatonin in male rats. *J Exp Zoology* 1984; 229: 41-7.
76. Poeggeler B. Pineal hormone melatonin oscillates also in the Dinoflagellate *Gyrodinium aureolum*. *Naturwissenschaften* 1991;78:268-9.
77. Shida CS, Castrucci AML, Lamy-Freund. High solubility of melatonin in aqueous medium. *J Pineal Res* 1994;16:198-201.
78. Berker M. Deneysel pinealektominin ve fetal pineal bez transplantasyonunun kollajen yaşlanması üzerine olan etkisi. Uzmanlık tezi çalışması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı , Ankara,1994
79. Dykens JA, Stern A, Trenkner E. Mechanism of kainate toxicity to cerebellar neurons in vitro is analogous to reperfusion tissue injury. *Neurochem* 1987;49: 1222-8.
80. Worzniak DF, Stewart GR, Miller P, Olney JW. Brief communication: Age-related sensitivity to kainate neurotoxicity. *Exp Neurol* 1991;114:250-3.
81. Murphy ME, Kehrer JP. Free radicals: A potential pathogenic mechanism in inherited muscular dystrophy. *Life sciences* 1986;39: 2271-8.
82. Dexter D, Carter C. Lipid peroxidation as cause of nigral cell death in Parkinson's disease. *Lancet* 1986;13: 639-40.
83. Hajimohammedreza I, Brammer M. Brain membrane fluidity and lipid peroxidation in Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters* 1990;112:333-7.
84. Koçak A. Pinealektomize ve non-pinealektomize ratlarda oluşturulan deneysel kafa travmasında melatoninin antioksidan etkisinin gösterilmesi. Uzmanlık tezi çalışması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı, Ankara,1996.

**Yazışma adresi:** Dr. Ayhan KOÇAK  
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Nöroşirürji ABD  
44100 MALATYA