

## Melatonin ve Klinik Önemi

Fehmi Özgüner<sup>1</sup> Ramazan Özçankaya<sup>2</sup> Namık Delibaş<sup>3</sup> Ahmet Koyu<sup>4</sup>  
Sadettin Çalışkan<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Yrd.Doç.Dr. SDÜ Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, ISPARTA.

<sup>2</sup>Yrd.Doç.Dr. SDÜ Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, ISPARTA.

<sup>3</sup>Yrd.Doç.Dr. SDÜ Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, ISPARTA.

<sup>4</sup>Araş.Gör.Dr. SDÜ Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, ISPARTA.

<sup>5</sup>Prof.Dr. SDÜ Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, ISPARTA.

### Özet

Melatonin karanlık periyotta sentezlenir ve salınır, ayrıca karanlığın süresi hakkındaki bilginin değerlendirilmesine aracılık eder. Melatonin sirkadiyan ritmi, gençlerde oldukça düzenlidir, yaşlılıkta sıklıkla siklus bozulma gösterir ve bir hipomelatoninemi sendromu olarak belirtilen psikiyatrik depresyon gibi bazı hastalıklarda melatoninin sirkadiyan ritmi tamamen bozulur. Melatonin oldukça güçlü ve etkili bir endojen serbest radikal toplayıcısıdır. Oldukça toksik olan hidroksil radikali melatonin tarafından ortadan kaldırılır ve hücrelerdeki biyomoleküller üzerine olan oksidatif hasarın önlenmesinde çok önemli rol oynar. Serbest radikaller kanser ve kardiyovasküler hastalıkların etiolojisinde rol oynayabilmektedir. Yaşlılıkta melatonin yetersizliği ortaya çıkmaktadır. Böylece kanser ve aterosklerotik kalp hastalıkları ile birlikte görülebilen oksidatif hasarlara karşı insanlar daha hassas olabilmektedir.

Oksidatif hasar ile beraber olan erken yaşlılık, depresyon, kanser ve aterosklerotik kalp hastalıklarının önlenmesinde, melatonin üzerine yapılan çalışmalar sonunda yeni bir tedavi yaklaşımının ortaya çıkmasına imkan verebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Melatonin, oksidatif hasar, yaşlılık, depresyon, ateroskleroz.

### Melatonin and its Clinical Importance

#### Abstract

Melatonin is synthesized and secreted during darkness at night and mediates information concerning the temporal position and duration of darkness. Circadian rhythm of melatonin is very regular in young individuals, the cycle frequently deteriorates during aging and, is totally abolished in some diseases such as psychiatric depression called as a hypomelatoninemia and reacts with the highly toxic hydroxyl radicals and provides protection against oxidative damage to biomolecules within every cellular compartment. Free radicals may be involved in the aetiology of cancer and cardiovascular diseases. In aging, humans are melatonin deficient and more sensitive to oxidative damage associated with atherosclerotic diseases and cancer.

Experiments investigating the effects of melatonin may finally lead to new therapeutic approaches for the prevention of premature aging associated with oxidative damage, depression, cancer and atherosclerotic heart diseases.

**Key Words:** Melatonin, oxidative damage, aging, depression, atherosclerosis.

Melatonin (N-Asetil-5-Metoksitriptamin) pineal bezin, özellikle karanlık fotoperiyotta sentezlenen en önemli hormondur. Pineal bezin endokrin aktivitesi fotoperiyodik çevrenin kontrolü altındadır. Çevre şartlarındaki (ışık, ısı, gel-git vb.) değişimler canlılarda birtakım metabolik ve psikişik cevaplar oluşmasına neden olur. Mevsimlere bağlı ışık yoğunluğu ve ışık

dalga boyundaki farklılıklar birçok memeli türünün endojen endokrin ritimlerini etkileyen önemli bir potansiyel faktördür.

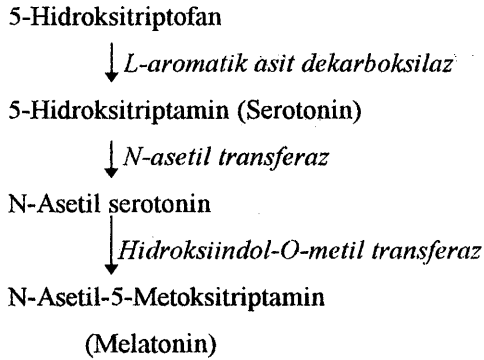
Fotik impulslar taşıyan sempatik efferent lifler, beze ulaşınca, özellikle karanlıkta norepinefrinin pinealosit membranında adrenerjik reseptöre bağlanmasıyla bir seri reaksiyon başlar. Membranda adenil siklaz aktivitesi ve

dolayısıyla cAMP yapımı uyarılır. Bunun sonucunda melatonin ve diğer indolaminleri sentezleyen enzimlerin aktivasyonu gerçekleşir (1,2).

### Melatonin Biyosentezi

Melatonin, serotoninin N-asetilasyonu sonucu oluşan bir türevidir. Bu işlemi pineal dokuda 5-OH grubunun metilasyonu takip eder. Melatoninin biyosentezi, kandan beze perfüzyona uğramış olan triptofanın, triptofan hidroksilaz enzimi ile hidroksillenmesiyle başlar. Böylece meydana gelen 5-OH triptofan L-aromatik asit dekarboksilaz enzimi ile karboksil grubunu kaybeder ve sonuçta serotonin (5-OH triptamin) meydana gelir. Pineal bez, serotonin konsantrasyonu açısından vücutta en zengin organdır (Şekil 1).

Serotoninin asetilasyonu, N-asetil transferaz (NAT) enzimi ile olur. Burada asetil-CoA'lar, asetil donörü olarak rol oynar. Meydana gelen N-asetil serotonin, hidroksiindol-O-metil transferaz (HIOMT) enzimi ile metilasyona uğrayarak N-asetil-5-metoksi triptamin, yani melatonin meydana gelir (2,3). Yapılan deneysel çalışmalar (4), hayvanlarda NAT aktivitesinin ve buna bağlı olarak da melatoninin kan seviyesinin karanlık fotoperiyotta pik yaptığını göstermiştir.



Şekil 1. Melatonin biyosentezi.

Bu fotoperiyot pineal bezi innerve eden sempatik sinir liflerinin spontan aktivitesinin ve bezde norepinefrin dönüşümünün en yüksek olduğu saatlere rastlamaktadır. Kısa süreli bir ışığa maruz kalındığında, sempatik aktivite inhibisyona uğrar, NAT aktivitesi ve melatonin miktarı hızla azalma gösterir (20 dk. içinde 10 kat azalma olur). NAT piki karanlık fazın süresi ile değişiklik gösterir. İnsanlarda melatonin sentezinde bir inhibisyon oluşturabilmek için, hayvanlara oranla daha yoğun bir ışık varlığı gerekir.

Melatonin, melatonin hidroksilaz enzimi ile en son metaboliti olan 6-OH melatonin sülfata dönüşmek suretiyle idrarla atılır (Şekil-2).

### Melatoninin Sirkadiyan Ritmi

Melatonin de diğer hormonlar gibi özgün bir sirkadiyan ritme sahiptir. Fakat bu sirkadiyan ritm canlı türlerinde farklılıklar göstermektedir. Bu farklılık hormonun gece pikinin meydana geldiği saatler ve süreleri ile ilgili olup, üç değişik ritm tipi tespit edilmiştir (1).

Birinci gruptaki deney hayvanlarında (Suriye hamsteri, ev faresi vb.) melatonin gecenin ilk yarısının bitimiyle yükselmeye başlar, gecenin ikinci yarısında yani geç karanlık fazda pik yapar ve gün ışığının başlangıcından hemen önce gündüz düzeylerine iner (Şekil 3 A). İkinci grup canlılarda (insan ve ratların da dahil olduğu en yaygın sirkadiyen ritm) melatonin karanlığın hemen başlangıcında giderek artmaya başlar, yavaş bir artma göstererek gece yarısında pik yapar. Gecenin ikinci yarısında düşmeye başlar ve güneşin doğmasından hemen önce gündüz düzeylerine ulaşır. Gün boyunca tekrar karanlık periyot başlayıncaya kadar sabit bir düzeyde kalır (Şekil 3 B). Üçüncü grup canlılarda ise (Sibirya hamsteri, koyun vb.) melatonin karanlık fazın başlangıcı ile çok hızlı bir şekilde artmaya başlar, karanlık periyodun büyük bir kısmında en yüksek düzeyinde sabit olarak kalır ve gün doğuşuna yakın çok hızlı bir düşme göstererek gündüz düzeyine iner (Şekil 3 C). Her üç grup için geçerli olmak kaydıyla karanlık fazın uzaması (kış mevsiminde uzun gecelerde) ile melatonin miktarı doğru orantılı olarak artma gösterir (Şekil 3 A, B, C).

### Melatoninin Hastalıklarla İlişkisi

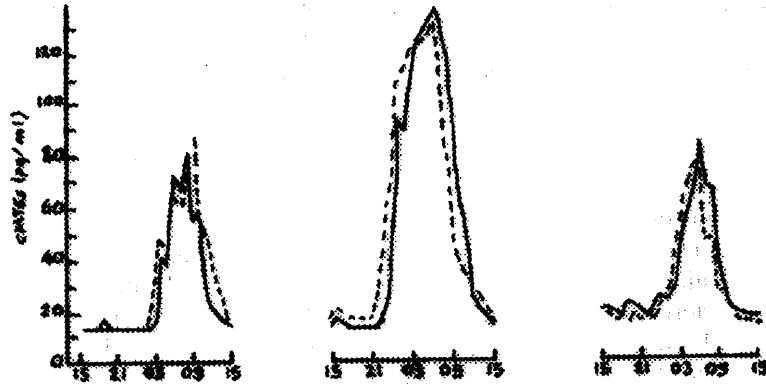
Melatoninin klinikte birçok hastalıkların patogeneziinde rolünün ne olduğunun ortaya konulabilmesi için araştırmalar sürmektedir. En çok üzerinde durulan konular melatoninin tümöral hastalıklar ve psikiyatrik hastalıklar ile ilişkisidir. Pineal bezin, immünstimulan ve antitümoral etkilerinin saptanması ile bu konuda oldukça yoğun araştırmalar başlamıştır (5-8).

### Kanser ve melatonin

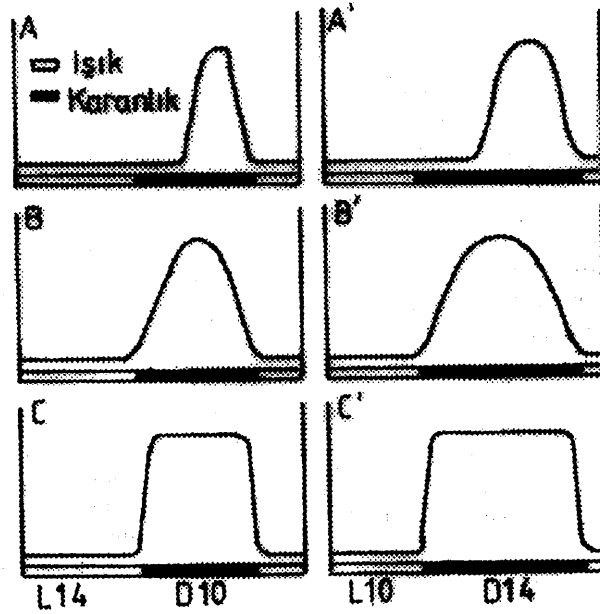
Deney hayvanlarında pinealektomi sonrasında daha önce mevcut olan tümör dokularında daha hızlı bir ilerleme gözlenirken, pineal ekstresi veya melatonin verilmesiyle bu ilerleme önlenmektedir (7,8). İnsanlarda meme kanserlerinde gerek serum melatonin ve gerekse melatoninin başlıca metaboliti olan 6-sulfatoksimeleatoninin idrarla

atılımının oldukça düşük olduğu görülmüştür (5). Bu durum göğüs kanserlerinde pineal bezin aktivitesinde bir azalmanın olduğunu göstermektedir. Farelerde yüksek doz melatonin verildiğinde, meme dokusunun gelişimi yavaşlamaktadır (9). Göğüs kanserli birçok hastada melatonin serum düzeyindeki azalma, bu kanser türü için pineal bezin hipoaktivitesinin ve melatoninin salınımında yetersizliğin predispozan bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Bu hipotez melatonin miktarının düşük olduğu hallerde östrojen salınımındaki sürekliliğin görülmesi ile destek bulmaktadır. Zira, östrojen göğüs kanserlerinde başlıca predispozan faktördür. Postmenopozal dönemde göğüs kanseri gelişen

kadınların serum melatonin seviyelerinin sağlıklı kadınlara göre düşük olması dikkat çekicidir. Melatonin mitojenik aktiviteyi azaltmakta, kanserli dokuda hücre proliferasyonunu durdurmakta, meme bezinde kemoterapötik ajanlar gibi antiöstrojen etki göstermek suretiyle antitümöral etki yapmaktadır. Melatonin metastatik malign lenfomalı hastalarda oral olarak kullanılmış ve tedavi edici etkinlikte bulunmuştur (10). Lipid peroksidasyonu ürünleri ile karsinogenez oluşumu arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (11,12). Melatoninin oldukça güçlü antioksidan etkisinin, serbest radikal aracılı kanser oluşumunda önleyici bir rol oynaması söz konusu olabilir.



Şekil 2. İnsanlarda melatoninin başlıca son metaboliti olan 6-hidroksimelatoninin sulfatın 24 saatlik seviyeleri (Üç ayrı şahsa ait örnek; düz çizgiler sonbahar, kesik çizgiler ise kış mevsimine aittir.)(1).



Şekil 3. Farklı canlılarda uzun (A,B,C) ve kısa gün (A', B', C') şartlarında pineal bezde melatonin üretimi (1).

Melatoninin bir immün sistem modülatörü olduğu gösterilmiştir. Melatoninin yardımcı T lenfositler üzerine etki etmek suretiyle immuno-opiooid peptidlerin salınımını stimüle eder. Böylece interlökin-2 ve  $\gamma$ -interferon salınımını artırır. Melatonin interlökin-2 ile beraber malignensilerin immünoterapisinde kullanılmasıyla lenfokinlerin antitümöral etkinliğinin arttığı iddia edilmektedir (13). Yine rat timus bezinde melatoninin bağlayan reseptörlerin varlığının gösterilmesi de, pineal bezin immün sistemde oldukça önemli bir yere sahip olduğu görüşünü destekler (13).

#### *Ateroskleroz ve melatonin*

Ateroskleroz patogenezinde, lipid peroksidasyonunun rol oynadığına dair araştırmalar vardır (14,15). Damar endoteli oksijen radikalleri ve lipid peroksitlere çok duyarlıdır. Serbest radikallerin vasküler düz kas proliferasyonunu artırdığı gösterilmiştir (16,17). Melatonin güçlü antioksidan etkisiyle, aterosklerozun önlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Melatoninin, kolesterol metabolizmasını düzenleyici etki gösterdiği ileri sürülmüştür (18). Yapılan bir hayvan deneyinde melatoninin, kolesterol sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu inhibisyon lanosterol-kolesterol arasındaki basamakların inhibisyonu ile olmaktadır. Ayrıca melatonin, LDL metabolizmasını da etkiler. Bu etkiyi LDL reseptör sayısında azalmaya yol açarak gösterir (18).

Melatonin çok güçlü ve etkili bir endojen hidroksil radikal toplayıcısıdır (19,20). Alloxanla oluşturulan diabet ve lipid peroksidasyonunda, melatonin uygulanmasının hem kan glukoz düzeylerini azalttığı, hem de lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşumunu azalttığı bildirilmiştir (20). Toksik hidroksil radikalleri ile reaksiyona girerek, bütün hücre kompartmanlarındaki biyomolekülleri, oksidatif hasara karşı bölgesel olarak yerinde korur. Çok reaktif olan hidroksil radikallerinin yıkıcı etkilerine karşı primer nonenzimatik savunma mekanizmasını oluşturur. Melatonin sentezlenince hemen dolaşıma salınır. Bu hızlı salınım, hormonun lipofilik özelliğine bağlanır, bu sayede pinealosit membranından ve kapiller endotelinden rahatça geçer. Melatoninin gece sentezlenip salınmasına bağlı olarak, kan düzeyleri de gece yüksektir ve yine lipofilik özelliğine bağlı olarak, kandan kolayca vücut sıvılarına ve hücrelere geçer. Yakın zamana kadar melatoninin etkisini hücre yüzeylerinde bulunan spesifik reseptörlerle gösterdiği düşünülürdü. Melatoninin bu membran reseptör-

leri ile etkileşerek endokrin ve sirkadiyan ritm etkilerini gösterdiğine yine inanılır. Ancak son zamanlarda, melatoninin primer etkisinin membrana bağlı reseptörlerle olmayabileceği ileri sürüldü. Melatonin çok güçlü bir hidroksil radikali toplayıcısıdır. Serbest radikal toplayıcıları olan glutatyon ve mannitole göre melatonin çok daha güçlü bir radikal toplayıcısıdır. Melatoninin yüksek difüzyon yeteneği, radikal toplayıcı etkisi için çok önemlidir. Bu sayede bütün hücrelere ve hücre kompartmanlarına girebilir. Serbest radikal bastırıcı etkisi reseptöre ihtiyaç göstermez. Nukleusa bağlanarak DNA'yı yerinde koruyucu etki gösterir. Hiroksil radikali toplayıcı etkisi dışında melatonin ayrıca Gpx'i de stimüle eder. Böylece hidroksil radikali öncülü olan hidrojen peroksiti suya çevirerek ikinci bir etki gösterir (21).

#### *Yaşlılık ve melatonin*

Yaşlanma hızı ve yaşlanmayla ilgili hastalıkların başlama zamanı, ratlarda melatonin uygulamasıyla veya endojen melatonin oluşum ritminin korunmasıyla geciktirilebilir. Glutamat gibi eksitator aminoasitlerin salınımı endojen hidroksil radikali oluşumunu artırır. Santral eksitator aminoasit reseptörlerinin aktivasyonu melatonin sentezini baskılar ve bu da hidroksil radikali detoksifikasyon hızında düşmeye yol açar. Yaşlı insan ve hayvanlarda melatonin eksikliği vardır ve oksidan strese daha yatkındırlar. Endojen eksitator aminoasit antagonistlerinin ve magnezyum gibi melatonin biyosentezi stimülatörlerinin etkilerini araştıran çalışmalar, erken yaşlanmayla ilgili hastalıklardaki dejenerasyon ve disdiferansiasyonun önlenmesi için yeni tedavi yaklaşımları ortaya çıkarabilecektir (19).

#### *Psikiyatrik hastalıklarda melatoninin rolü*

Psikiyatrik hastalıkların patogenezinde de pineal beze ait fonksiyon bozuklukları pekçok araştırmacı tarafından rapor edilmektedir (25-28). Depresif hastalıkların bir grubu "Hipomelatoninemi Sendromu" adı altında anılırlar. Şizofreni ve manik-depresif hastalıkların da bulunduğu bu grup hastalıklarda melatonin salınımında bozukluklar vardır. Zira, melatonin aynı zamanda hem antistres hem de immünstimülan etkilere sahip opiooid peptidlerin salınımını artırmaktadır. Bu peptid yapılı bileşikler anti- $\beta$ -endorfin ve anti-metenkefalinlerle çapraz reaksiyon vermek suretiyle antistres ve immünstimülan etki gösterirler (13). Melatonin ayrıca uyku düzenine de etkili

görülmüştür. Uykuya dalma güçlüğü çeken yaşlılarda serum melatonin düzeyleri yetersiz bulunmuştur (22).

Son yıllarda rat pineal bezinde yüksek konsantrasyonda sigma reseptörleri denilen yeni bir reseptör bulunmuştur. Bu reseptörler sinir, endokrin ve immün sistemde yaygın olarak bulunmaktadır. Çeşitli antipsikotik ilaçlar bu reseptörlere bağlanırlar (2).

Depresyonlu hastalarda pineal bez ile hipotalamus-hipofiz-adrenal aks arasında fonksiyonel ilişki bozulmaktadır. Bu hastalarda, anormal bir kortizol sirkadiyan ritmi, kortizol hipersekresyonu ve deksametazon supresyon testi menfi bulunmuştur (22-24).

Yapılan bir çalışmada, bir beta blokör olan atenolol ile melatonin salınımı baskılandığında duyu durumunda herhangi bir iyileşme tespit edilmediği bildirilmiştir. Parlak ışığın antidepresif etkisini, melatonin baskılayarak değil farklı bir yoldan yaptığı şeklinde yorumlanmıştır (25).

Diğer bir çalışmada, premenstrüel sendromlu hastalarla sağlıklı kontrollerin plazma nokturnal melatonin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Premenstrüel sendromda kontrollerle karşılaştırınca melatonin sekresyonunun bitiminin daha erken olduğu bildirilmiştir (26). Bu veriler, premenstrüel sendromlularda melatonin sekresyonunda kronobiyolojik bir bozukluk olduğunu gösterir. Bu hastalarda fototerapi, uyku yoksunluğu gibi sirkadiyan fizyolojiyi etkileyen bozukluklara cevap verebilir.

Rao ve arkadaşları ışın tedavisinin melatoninden çok serotonin üzerinden olduğunu ileri sürdüler (27). Bauer ve arkadaşları ratlarda yaptıkları bir çalışmada, affektif hastalıklarda gece melatonin üretimi düşmesinin hipofiz-adrenal ya da hipofiz-tiroid eksenindeki değişikliklere neden olduğu görüşünü destekleyici sonuçlar bulmadılar (28).

Melatonin, gün ışığının nöronal etkileri ve sirkadiyan ritme etkisi arasında bir dönüştürücü etki yapar. Bazı hastalarda depresyonun kış ve bahar aylarında görülmesi ve parlak ışığa cevap vermesi, duygulanım semptomlarının anormal melatonin salınımına bağlı olduğunu gösterir. Bilindiği gibi parlak ışık melatoninini dramatik olarak baskılar. Işığa maruz kalmanın melatonin sekresyonunu baskılamadığı normal kişilere, farmakolojik dozlarda melatonin verilmesi subjektif olarak uyanıklığı artırır. Melatonin

üzerine yapılan çalışmalar sonucunda özellikle psikiyatrik hastalıklar ve serbest radikal hasarının rol oynadığı ileri sürülen tümöral ve kardiyovasküler hastalıkların tedavileri ile ilgili yeni yaklaşımlar gelişebilecektir.

#### Kaynaklar

- 1-Reiter RJ. Pineal melatonin: Cell biology of its synthesis and of its interactions. *Endocrine Rev* 1991; 12: 152-70.
- 2-Ebels I, Balemans MG. Physiological aspects of pineal functions in mammals. *Physiological Reviews* 1986; 66 (3): 581-605.
- 3-Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW. *Harper's Biochemistry, Twenty second edition. Lebanon: 1991; Appleton-Lange 240.*
- 4-Sugden D. Regulation of melatonin biosynthesis. *Satellite Symposium of IXth International Congress of Endocrinology. Paris, 1992.*
- 5-Bartsch C, Bellmann O, Lippert TH. Depression of serum melatonin in patients with primary breast cancer is not due to an increased peripheral metabolism. *Cancer* 1991; 67 (6): 1681-4.
- 6-Guyton KZ, Kenler TW. Oxidative mechanisms in carcinogenesis. *Br Med Bull* 1993; 49 (3): 523-44.
- 7-Demitrack MA, Lewy AJ, Reus VI. Pineal adrenal interactions: the effect of acute pharmacological blockade of nocturnal melatonin secretion. *Psychiatry Res* 1990; 32 (2): 183-9.
- 8-Gey KF. Prospects for the prevention of free radical disease, regarding cancer and cardiovascular disease. *Br Med Bull* 1993; 49 (3): 679-99.
- 9-Sanches-Barcelo EJ, Mediovilla MD, Tucker HA. Influence of melatonin on mammary gland growth: in vivo and in vitro studies. *Proc Soc Exp Med* 1990; 194 (2): 103-7.
- 10-Gonzales R, Sanches A, Ferguson JA, et al. Melatonin therapy of advanced human malign melanoma. *Melanoma Res* 1991; 1 (4): 237-43.
- 11-Ames BN. Dietary carcinogens and anticarcinogens: oxygen radicals and degenerative diseases. *Science* 1983; 221: 1256-64.

- 12-Sun Y. Free radicals, antioxidant enzymes and carcinogenesis. *Free Rad Biol Med* 1990; 8: 583-99.
- 13-Maestroni GJ, Conti A. Antistress role of melatonin in immuno-opioid network. *Int J Neuroscience* 1991; 61 (3-4): 289-98.
- 14-Drapper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Method Enzymol* 1990; 186: 421-31.
- 15-Slater TF. Overview of methods used for detecting lipid peroxidation. *Method Enzymol* 1984; 105: 283-305.
- 16-Cheeseman KH. Mechanisms and effects of lipid peroxidation. *Molecular Aspects of Medicine* 1993; 14 (3): 191-7.
- 17-Ak A, Oto A. Oksijen serbest radikalleri ve kalp hastalıkları. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Dergisi* 1988; 1 (1): 35-9.
- 18-Muller-Wieland D, Behnke B, Koopmann K, Krone W. Melatonin inhibits LDL receptor activity and cholesterol synthesis in freshly isolated human mononuclear leukocytes. *Biochem & Biophysical Res Com* 1994; 203 (1): 416-21.
- 19-Poeggeler B, Reiter RJ, Tan DX, Chen LD, Manchester LC. Melatonin, hydroxyl radical-mediated oxidative damage, and aging. *J Pin Res* 1993; 14: 151-68.
- 20-Pierrefiche G, Topall G, Courboin G, Henriot I, Laborit H. Antioxidant activity of melatonin in mice. *Research Communications in Chemical Pathology&Pharmacology* 1993; 80: 211-23.
- 21-Reiter RJ. Interactions of the pineal hormone melatonin with oxygen-centered free radicals. *Brasilian Journal of Medical&Biological Research* 1993; 26:1141-55.
- 22-Beck-Friis J. Serum melatonin relation to clinical variables in patients with major depressive disorders and a hypothesis of low melatonin syndrome. *Acta Psychiatr Scand.* 1985; 71: 319-30.
- 23-Pfohl B. Pituitary-adrenal axis rhythm disturbances in psychiatric depression. *Arh Gen Psychiatry* 1985; 42: 897-903.
- 24-Kayama T, Yamashita I. Biological markers of depression. *Proc Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992; 16 (6): 791-96.
- 25-Parry BL, Rosenthal NE, James SP, Wehr TA. Atenolol in premenstrual syndrome: a test of the melatonin hypothesis. *Psychiatry Res* 1991; 37 (2): 131-9.
- 26-Parry BL, Berga SL, Kripke DF, et al. Altered waveform of plasma nocturnal melatonin secretion in premenstrual depression. *Arh Gen Psychiatry* 1990; 47 (12): 1139-46.
- 27-Rao ML, Muller-Oerlinghausen B, Mackert A, et al. Influence of phototherapy on serotonin and melatonin in nonseasonal depression. *Pharmacopsychiatry* 1990; 23 (3): 155-8.
- 28-Bauer MS, Poland RE, Whybrow PC, et al. Pituitary-adrenal and thyroid effects on melatonin content of rat pineal gland. *Psychoneuroendocrinology* 1989; 14 (3): 165-75.

Yazışma Adresi:

Yrd.Doç.Dr. Fehmi Özgüner  
Süleyman Demirel Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Fizyoloji Anabilim Dalı

32040/ISPARTA