

**SANTRAL SİNİR SİSTEMİNİN OKSİDATİF HASARI VE
MELATONİN TARAFINDAN KORUNMASI**

**OXIDATIVE DAMAGE IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM
AND PROTECTION BY MELATONIN**

Zeynep ATEŞ ALAGÖZ Sibel SÜZEN

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı,
06100 Tandoğan, Ankara

ÖZET

Son zamanlarda melatoninin etkili bir serbest radikal yakalayıcısı ve antioksidan olduğu rapor edilmektedir. Melatoninin çok toksik olan hidroksil radikalini, peroksinitrit anyonunu ve büyük olasılıkla peroksil radikalini yakaladığına inanılmaktadır. Ayrıca melatoninin Alzheimer hastalığında amiloid β protein toksisitesini düşürdüğü, Parkinson hastalığının çeşitli tiplerinde oksidatif hasarı azalttığı gösterilmiştir. Bu derlemede melatoninin antioksidan bir ajan olarak rolü ve santral sinir sistemi hastalıklarındaki koruyuculuğu araştırılarak sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Melatonin, Antioksidan, Serbest radikal

SUMMARY

Melatonin was recently reported to be an effective free radical scavenger and antioxidant. It is believed that melatonin scavenges the highly toxic hydroxyl radical, the peroxy nitrite anion, and possibly the peroxy radical. Also melatonin has been shown to reduce amyloid β protein toxicity of Alzheimer's disease and oxidative damage in several models of parkinson's disease. The role of melatonin as an antioxidant agent and protection against central nervous system diseases was investigated in this review.

Key Words: Melatonin, Antioxidant, Free radical

1. GİRİŞ

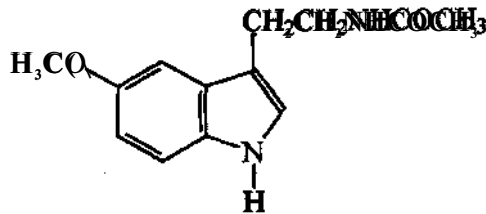
Santral sinir sistemi, çeşitli biyolojik ajanların toksik etkilerine oldukça duyarlıdır. Bu proplem nöron ve nöron türevi hücrelerin kendilerini yenilememeleri ile artmaktadır. Yaşam boyunca bu önemli elementlerdeki azalma kaçınılmazdır. Çeşitli nöron ve onların sinaptik

bağlantılarının gizli redüksiyonu zamanla tüm santral sinir sistemi fonksiyonlarında görülebilmektedir. Bu nedenle erken davranılarak nöronal kayıp minimize edilebilir ve yaşla birlikte kaçınılmaz olarak görülen 'nöropsikolojik' ve 'nörobehavioral' bozukluklar ortadan kaldırılabılır ve azaltılabilir (1).

İnsan vücudundaki yıkıcı oluşumların bazıları yaşadığımız çevrenin kaçınılmaz sonuçlarındandır. Örneğin; %20 oksijen içeren atmosfer oldukça tahrip edicidir. Çünkü oksijen ve ilgili moleküller oksitleme potansiyeline sahiptir. Bu moleküller reaktif oksijen türleri veya "intermediatörleri" olarak tanımlanmaktadır. Santral sinir sistemi oksidatif hasarlara çok fazla maruz kalmaktadır. Beyin vücut ağırlığının sadece küçük bir bölümünü (insanlarda %2) oluşturmasına rağmen inhale edilen oksijeni büyük miktarlarda (%20) kullanmaktadır. Bu da nöron hücrelerinin diğer organlardan niye daha çabuk tahrip olduğunu göstermektedir. Beyin çok yüksek konsantrasyonda demir ve askorbik asit içermektedir. Bağlanmamış demir tek başına ve askorbik asitle kombine halde aktif olarak oksidanları meydana getirir. Beyin oksidatif olayları kolayca başlatan ve çoğaltan, idame ettiren çoklu doymamış yağ asitlerini yüksek konsantrasyonda bulundurmaktadır. Beyin kan-beyin engeli diye adlandırılan bariyer sayesinde çeşitli toksinlerin santral sinir sistemine girişine engel olduğu gibi aynı zamanda çeşitli antioksidantların girişini de sınırlar (1).

2. BİR SERBEST RADİKAL YARALAYICISI OLARAK MELATONİN

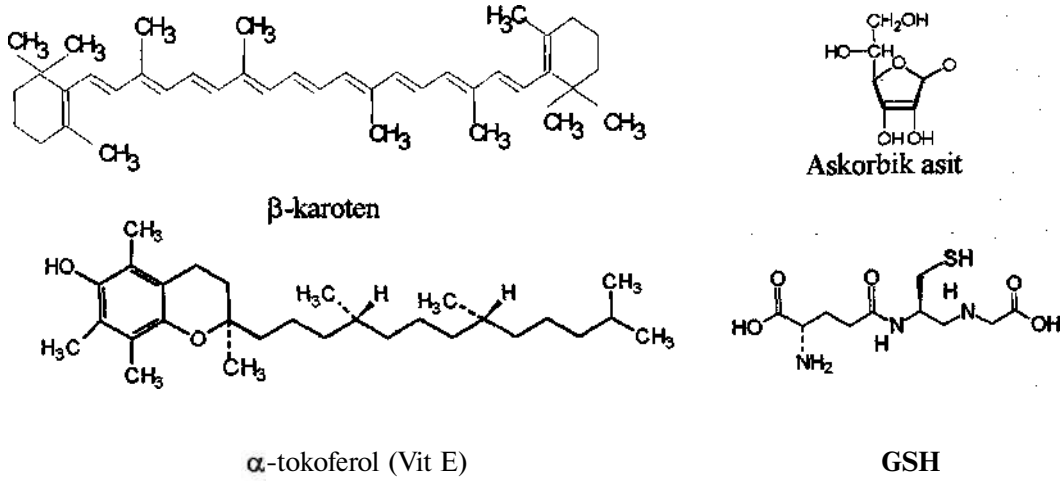
Triptofan metabolizmasının bir ürünü olan melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin) (şekil.1), memelilerde pineal bez, retina ve gastrointestinal kanalda üretilmektedir. Melatoninin molekül ağırlığı 232 olup hem lipit hem de suda çözünmektedir. Buna rağmen yağdaki çözünürlüğü daha fazladır. Melatoninin tüm memeli türlerindeki pineal bezden hareketle ölçülen kan konsantrasyonu gece, gün boyunca konsantrasyonundan 5 ila 15 kere daha fazla bulunmuştur (2).



Şekil 1: Melatonin

İnsan adenokarsinoma hücrelerinde yapılan çalışmalar melatoninin insanda hızlı absorbe olduğunu ve düşük karaciğer eliminasyonuna uğradığını göstermiştir. Melatonin hayvanlara enjekte edildiğinde veya oral olarak verildiğinde kandaki düzeyi hızla artmakta, kısa bir süre sonra dokuya geçmektedir. Melatonin için morfofizyolojik bir bariyer yoktur. Bu yüzden indolaminlerin periferal uygulanmasından çok kısa bir süre sonra beyindeki melatonin konsantrasyonu artmaktadır (3).

Organizmada serbest radikallerin toksisitesi doğrudan serbest radikal yakalayıcı kimyasal maddeler ya da indirek olarak antioksidanlar tarafından engellenebilir. Direk radikal yakalayıcıları α -tokoferol (Vitamin-E), askorbik asit (Vitamin-C), β -karoten ve glutatyon (GSH) (şekil 2) dur. İndirek antioksidan olarak etkiyen enzimler, serbest radikalleri ya da onların reaktif ara ürünlerini zararsız ürünlere metabolize ederek etki göstermektedir. Bu enzimler süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz (GRd) ve katalaz(CAT)dır(4).



Şekil: 2

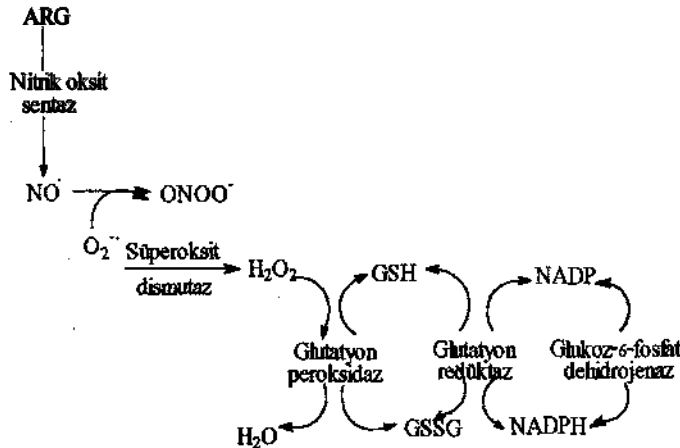
Son yıllarda pineal bezin önemli salgılayıcı ürünü olan melatonin üzerinde yapılan çalışmalar bu bileşiğin bir seri nörolojik olayda farmakolojik olarak oksidatif hasarı azalttığını göstermiştir. Çalışmalar melatoninin hem direk bir serbest radikal yakalayıcı hem de bir indirek antioksidan olduğu göstermektedir (5). Melatoninin, kanser üzerindeki etkisi belirsizdir; fakat yapılan çalışmaların çoğu, melatoninin kanserde protektif etkiye sahip olduğunu göstermiştir (6,7).

2.1. Melatoninin Süperoksit Anyon Radikali ile Etkileşimi

Süperoksit anyon radikali (O_2^-) esas olarak mitokondride oksidatif fosforilasyon sırasında ve hücrelerde bir seri enzimatik olay sırasında meydana gelmektedir. $*O_2^-$ nin memeli hücrelerindeki reaktivitesi genellikle düşüktür. Fakat O_2^- nin protonlanması sonucu oluşan $H^*O_2^-$ oldukça reaktiftir. $*O_2^-$, lipid peroksidasyonu ve lipithidroperoksidaz dekompozisyonunu başlatmak için yeterli olmadığı halde HO_2 bunları yapabilir. Melatonin doğrudan O_2^- yakalayıcı olarak düşük yeteneğe sahip görünmektedir. Melatoninin, $*O_2^-$ nin dismutasyonunda önemli rol oynayan SOD enzimi için mRNA'yı arttırdığı ileri sürülmektedir. SOD'daki mRNA artışının bu tip metalloenzimlerinin aktivitesinin artması ile orantılı olduğu da bulunmuştur (8).

22. Melatoninin Hidrojen Peroksid (H_2O_2) ile Etkileşimi

Hidrojen peroksid (H_2O_2) in toksisitesi, $*O_2^-$ nin ki ile benzerdir. H_2O_2 , Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları sonucu hidroksil radikaline (OH) dönmemektedir. Melatoninin H_2O_2 üzerinde direk reaktivitesinin olmadığı saptanmıştır. Enzimler H_2O_2 yi OH radikaline redükleyerek hücrelerin yaşamasını sağlarlar. H_2O_2 yi yıkan enzimler CAT ve GPx'dir. CAT düşük aktivitesi nedeniyle beyinde minimal etkiye sahiptir. Diğer yönden GPx fonksiyonu için selenyuma ihtiyaç duyar. GPx antioksidan olarak önemli rol oynar. Çünkü GSH'ı disülfid forma (GSSG) oksitlerken H_2O_2 'yi ortadan kaldırmaktadır. GPx'in aktivitesinin beyin dahil çeşitli organlarda melatoninin dışardan uygulanması ile arttığı görülmüştür (Şekil 3) (9).

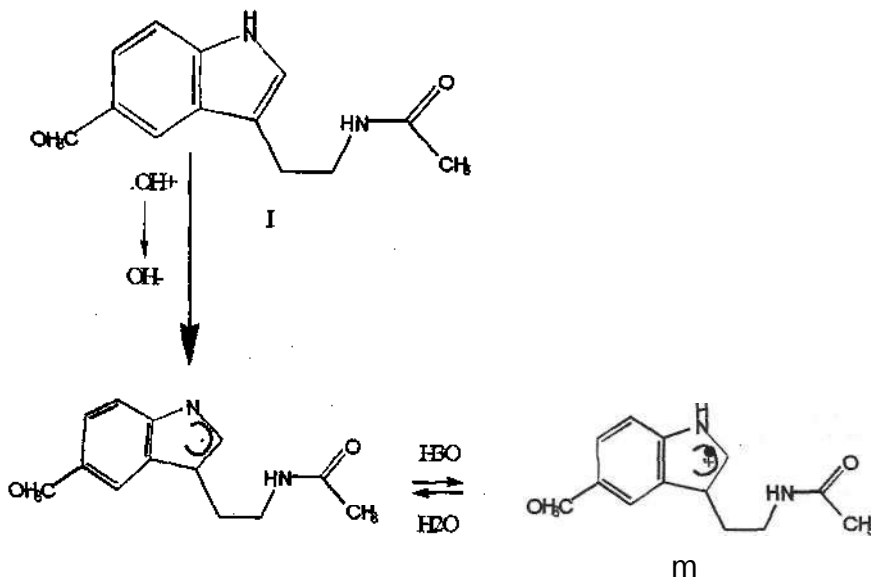


Şekil 3: Enzimler H_2O_2 yi redükleyerek non toksik ürünler oluşturmaktadır

2.3. Melatoninin Hidroksil Radikali ile Etkileşimi

Tan ve arkadaşları melatoninin OH[•] radikalini yakalayıcı özelliğini incelemişlerdir (10). H₂O₂ yi ultraviyoleye (254 nm) maruz bırakarak OH[•] radikalini üretmişler ve melatoninin spin trapping ajan olan 5,5-dimetil pirolin N-oksit (DMPO) ile çok toksik olan OH[•] radikalini nötralize etmek için yarıştırmışlardır. Melatonin ve DMPO karışım halinde bulunduğu zaman, melatonin konsantrasyonu arttıkça DMPO-OH[•] bağlanmalarının azaldığı HPLC ve elektron-spin rezonans yöntemiyle doğrulanmıştır. Aynı çalışmada melatonin, glutatyon ve mannitolden önemli derecede daha aktif bulunmuştur.

Matuszak ve arkadaşları başka bir sistem kullanarak fenton reaksiyonu ile OH[•] radikalini oluşturmuşlar ve indol aminlerin çok etkili OH[•] yakalayıcısı olduğunu tespit etmişlerdir (11). Yapı aktivite çalışmaları ile melatoninin yan zincirinde asetil grubu ve indol çekirdeğinin beşinci konumunda metoksil grubu olduğunda melatonin OH[•] yakalayıcı aktivitesinin arttığı gözlenmiştir. Susa ve arkadaşları OH[•] m sebep olduğu DNA hasarlarının melatonin varlığında azaldığını rapor etmişlerdir (12). Sonuçlara göre melatonin etkili bir serbest radikal yakalayıcıdır ve lipid peroksidasyonu ve DNA zincir kırılmalarına karşı etkili bir koruyucudur. OH[•] radikalinin detoksifikasyonunda melatonin elektron donörü olarak rol oynamaktadır. Bunu yaparken, melatonin kendisi radikal hale geçer ve indolil katyon ya da melatonil radikal olarak adlandırılır (Şekil 4).



Şekil 4. indolil katyon radikalleri II ve III.

2.4. Melatoninin Singlet Oksijen ile Etkileşimi

Cagnoli ve arkadaşları singlet oksijen (O_2^1) in nörotoksik etkilerinin invitro melatonin ile ortadan kalktığını gözlemlemişlerdir (13). Bunun için yeni doğmuş kobay serebellar granül hücrelerini ışığa duyarlı boya, "rose bengal", ile muamele etmişlerdir. Daha sonra ışığa maruz bırakarak O_2^1 nin oluşmasını sağlamışlardır. Bu reaktif molekülün iskemi-reperfüzyon hasarı sırasında hücre ölümüne sebep olduğuna ve parkinson hastalığının patogeneğinde rol oynadığına inanılmaktadır. Bu karışıma melatonin ilave edildiğinde hem nöral apoptosis hem de keratin kinaz aktivitesinin inhibisyonunun önlediği görülmüştür.

25. Melatoninin Peroksil Radikali ile Etkileşimi

Peroksil radikali (LOO), oldukça yıkıcı bir radikaldir. Bu sadece reaktivitesinden değil aynı zamanda lipit oksidasyonunu başlatması ve arttırmasından kaynaklanmaktadır. Lipit peroksidasyonu özellikle santral sinir sisteminde harabiyete neden olmaktadır. Melatoninin LOO" yu detoksifiye etme yeteneği ilk olarak Pierri ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır (14). Oksidatif hasarlara dayanıklılıklarının karşılaştırmak amacıyla melatonin, Vit-E, Vit-C, GSH ve mannitol ile çalışma yapılmıştır. Bu beş molekül etkinlik yönünden kıyaslandığında Melatonin > Vit-E> Vit-C> GSH> mannitol şeklinde bir sıralama ortaya çıkmıştır. Vit-E'nin herbir molekülü iki LOO" yu detoksifiye ederken, melatonin dört LOO" yu detoksifiye etmektedir.

Scaiano'ya göre (15) melatonin serbest radikalleri yakalama açısından Vit-E kadar etkilidir. Bu sonuç Pierri ve arkadaşlarınıninkinden farklılık göstermektedir. Scaiano 5-metoksiindolün antioksidan aktivite için gerekli olduğunu söyleyerek Tan ve arkadaşları ile aynı noktayı ifade etmiştir.

2.6. Melatoninin Nitrik Oksit ve Peroksi Nitrit Anyonu ile Etkileşimi

Nitrik oksid radikali (NO), nöronlarda önemli bir mediyatördür. $*O_2$ " ile etkileşimi sonucu peroksi nitrit (ONOO)"i oluşturmaktadır. Buna göre nitrik oksit sentetaz (NOS) bir prooksidatif enzim olarak sınıflandırılmaktadır. Son yıllarda melatoninin fizyolojik konsantrasyonlarda, hipotalamusta, NOS aktivitesini inhibe ettiği bildirilmiştir. Çalışmalar NOS'in melatonin ile

inhibisyonunun doza bağımlı olduğunu göstermiştir. NOS kalmodulin tarafından aktive edilen bir enzimdir. Melatonin kalmoduline bağlanarak NOS'in aktivitesini baskılamaktadır. Böylece NO" sentezi azalmakta ve ONOO oluşumu baskılanmaktadır (16). Ayrıca Cuzzocrea ve arkadaşları da (17) farklı mekanizmalarla melatoninin NOS aktivitesini inhibe ettiğini ve ONOO" ve OH" radikali için yakalayıcı olduğunu tespit etmişlerdir.

3. SERBEST RADİKALLERİN SANTRAL SİNİR SİSTEMİNE YAPTIĞI HASARLAR SONUCUNDA ORTAYA ÇIKAN HASTALIKLAR VE MELATONİNİN ROLÜ

Daha önce de değinildiği gibi, serbest radikaller beyin dokusunda önemli hasarlara yol açmaktadırlar. Büyük olasılıkla en önemli neden O₂ nin yüksek oranlarda kullanımı, antioksidan savunmanın yetersizliği ve beynin yüksek miktarlarda, kolayca oksitlenebilen yağ asitleri içermesidir. Bu oksidatif hasarlar çeşitli nörodejeneratif bozukluklara neden olmaktadır. Santral sinir sistemi hastalıkları son derece karmaşık patolojiye sahiptir. Melatonin çeşitli basamaklarda bu olaylarla ilgilidir. Bunlar şöyle sıralanabilir.

1) Melatoninin vücutta üretimi yaşla birlikte azalmakta ve bu da yaşla birlikte nörodejenaratif bozuklukların artmasına neden olmaktadır.

2) Melatonin kan-beyin bariyerini hızla geçmekte ve dışardan uygulandığında beyinde yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmektedir.

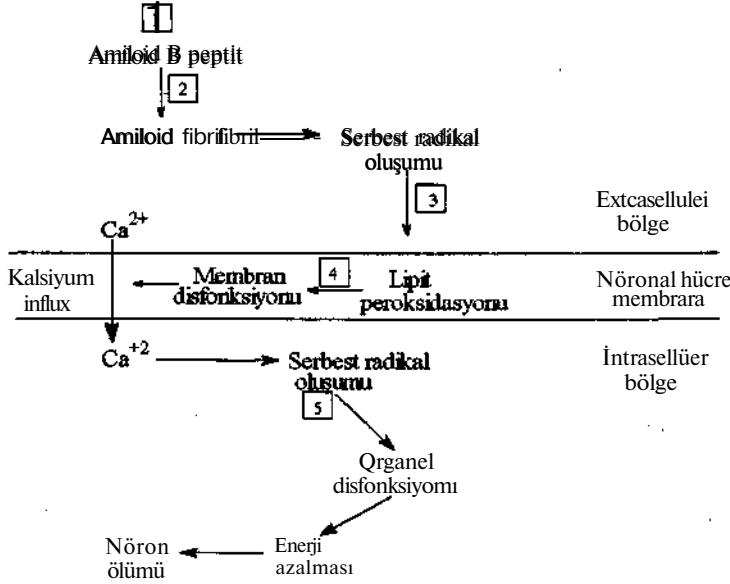
3) Melatonin serbest radikal yakalayıcısı ve antioksidandır. Nörolojik hastalıklarda oksidatif hasarı azalttığı ve nörolojik fonksiyonları koruduğu ispatlanmıştır.

4) Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, yetersiz beslenmede, melatonin eksikliğinin ortaya çıktığını ve dolayısıyla yaşlanma sürecinin hızlandığını ortaya koymuştur (1).

3.1. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı, global bilinçsel işlevleri etkileyerek, ileri derecede işlevsel bozukluklara yol açar ve tipik olarak yaşlılarda görülür. Bununla birlikte vakalar 30'lu ve 40'lı yaşlar gibi, yaşamın erken döneminde de ortaya çıkabilir. Bu tip demansta soyut düşünme bozukluğu, yetersiz muhakeme, yüksek kortikal işlev bozukluğu ve kişilik değişikliği

gözlemlenir. Son yıllardaki bulgular, oksidatif stresin, alzheimer hastalığının patogenezinin sorumlu olabileceğini ortaya koymuştur (Şekil 5) (18).



Şekil 5. Amiloid β-peptit serbest radikal oluşturarak nöronlarda harabiyete neden olmaktadır.

Melatoninin, hem ekstrasellüler olarak amiloid β-peptit tarafından üretilen radikalleri hem de intrasellüler olarak artmış kalsiyumun neden olduğu radikalleri nötralize ettiği öne sürülmüştür. İleri yaşlarda melatonin azaldığı için amiloid β-peptitin nörotoksik etkileri ortaya çıkmakta bu da Alzheimer hastalığına neden olmaktadır (19).

Şekil 5'de 1-5 numaraları ile gösterilen bölgeler melatoninin amiloid β-peptit toksisitesine müdahale edebileceği bölgelerdir. Bu bölgelerdeki olaylar aşağıdaki gibi özetlenebilir.

- 1) Amiloid β-peptit oluşumunun önlenmesi
- 2) Amiloid β-fibril oluşumunun azaltılması
- 3) Ekstrasellüler olarak amiloid β-fibril tarafından oluşturulan serbest radikallerin yakalanması
- 4) Lipit peroksidasyonunun azaltılması ve peroksil radikali tutularak membran disfonksiyonunun önlenmesi
- 5) İntrasellüler olarak Ca²⁺ un artması sonucu oluşan radikallerin yakalanması

Song ve Lahiri yaptıkları çalışmalarda melatoninin amiloid β -peptit oluşumunu azaltarak bunun sonucunda ortaya çıkan nöronal ölümü azalttığını ileri sürmüşlerdir (20).

Daniel ve arkadaşları amiloid β -peptitin indüklediği lipit peroksidasyonun melatonin ile azalmasını araştırmışlardır (21). İnsan palatellerini amiloid β -peptit ile inkübe ettiklerinde doza bağımlı olarak lipit peroksidasyonunun arttığını tespit etmişlerdir. Bu kültüre melatonin ilave ettiklerinde amiloid β -peptitin neden olduğu lipit peroksidasyonunun azaldığını görmüşlerdir.

Alzheimer hastalığının etiolojisinde aliminyumun da etkili olduğu Kawakara ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır (22). Daniel ve arkadaşları melatoninin, aliminyumun neden olduğu lipit peroksidasyonu inhibe ettiğini göstermişlerdir.

3.2. Parkinson Hastalığı

İdiyopatik parkinson hastalığında, "substantia nigra"da pigment içeren hücrelerin dejenere olması nedeniyle, nörotransmitter dopamin eksikliği saptanmıştır. Bunun bazal ganglionlarda nörohümorale iletişimin bozulmasına neden olan önemli bir bulgu olduğu bildirilmiştir.

Parkinson hastalığındaki serbest radikal teorisine göre; dopaminerjik sinirler reaktif oksijen türlerine maruz kalmaları ile orantılı olarak dejenere olurlar. Substantia nigrada H_2O_2 hem monoamin oksidaz etkinliğinden dolayı, hem de otooksidasyon nedeniyle üretilir ve dopamin eksikliğine yol açar. Sadece oksidatif stres değil, aynı zamanda mitokondrial oksidatif fosforilasyon da dopaminerjik nöronlarda enerji verimini azaltarak ikincil olarak bu hücrelerin ölümüne neden olur (23).

Parkinson hastalığının mekanizmasının anlaşılabilmesi için çok yaygın olarak kullanılan model 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) toksisitesidir. Bu sitotoksin parkinson hastalığının mekanizması için önemli bilgiler sağlamıştır. MPTP, metil-4-fenil piridinyum iyonuna (MPP⁺) metabolize olur. Bu katyon çeşitli faaliyetlerle hücre ölümüne neden olur. Bu faaliyetler arasında serbest radikal üretme ve apoptosis meydana getirmek sayılabilir (24,25)

Parkinson hastalığının mekanizmasının anlaşılabilmesi için başka bir model, 6-hidroksi dopamin (6-OHDA) içeren modeldir. Bu ajan da MPTP gibi katekolaminerjik nöronları tahrip eder. Kobaylarda substantia nigra'ya enjekte edildiği zaman nigro-striatal sistemin

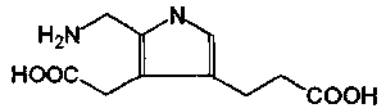
dejenerasyonu, apoptosis, DNA fragmantasyonu ve PC12 sinir hücrelerinde hem hasar hem de ölüme neden olmuştur. Melatonin varlığında, 6-OHDA'nın sitotoksitesinin önemli derecede azaldığı bildirilmiştir (26). 6-OHDA, üç antioksidan enzimin mRNA düzeyinde önemli derecede azalmalara neden olur. Bu enzimler manganez süperoksit dismutaz (MnSOD), bakır-çinko süperoksit dismutaz (CuZnSOD) ve GPx'dir. Bu azalmalar melatonin ile önlenmektedir. Ayrıca Mayo ve arkadaşları melatoninin antiproliferatif etkileri olduğunda ileri sürmüşlerdir. Bu sistemde melatoninin antiapoptotik etkilerinin indolün hem antioksidan, hem de antiproliferatif etkilerinden kaynaklandığına inanılmaktadır.

3.3. Porfirik Nöropati

Akut intermitten porfirin (AIP), kan biyosentezinin dominant kalıtsal metabolik bir bozukluğudur. Bu durumda, porfirin prekürsörlerinin idrarda atılım miktarı artmıştır. Bu prekürsörler 5-amino levulinik asit (ALA) ve porfobilinojendir (Şekil 6). Son veriler reaktif oksijen türlerinin akut intermitten porfiriya'nın patofizyolojisinden sorumlu olabileceğini ileri sürmektedir. Çünkü ALA enolizasyon geçirerek, demir oksidasyonunu katalizler, böylece "O₂", H₂O₂ ve OH" m oluşmasına yol açmaktadır. Kobay beyin dokusu ALA ile inkübe edildiğinde, lipit hasarının, önemli derecede arttığı bulunmuştur. Melatonin ilave edildiğinde doza bağımlı olarak lipit hasarını azaltmıştır (27,28).



δ-Amino Levulinic asit

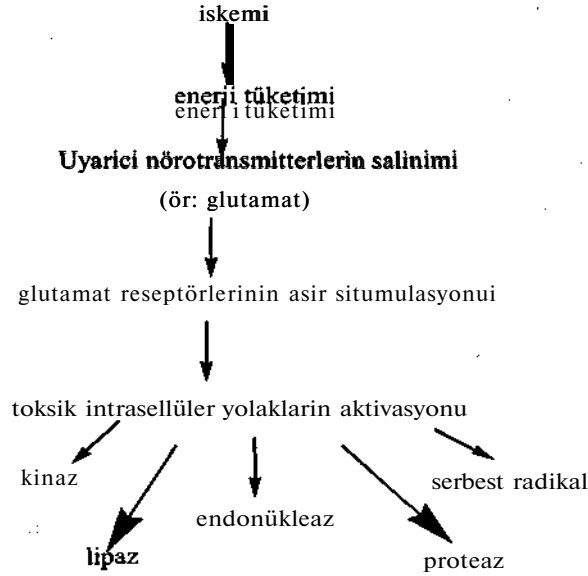


Porfobilinojen

Şekil 6

3.4. İskemi-Yeniden Perfüzyon (Kanlanma) Hasarı

Daha önce tanımlanan nöropatolojik modellerde olduğu gibi nöral felç de beyinde reperfüzyon sonucu oluşan serbest radikallerin hasarına bağlı olarak gelişmektedir (Şekil 7).



Şekil 7: İskemi sonucu serbest radikal oluşumu

İskemi sırasında bu hücrelerden aşırı miktarda glutamat salınmakta, nörotransmitterlerin reseptörleri ile etkileşimi sonucu serbest radikal üretilmekte ve serbest radikaller de hasara neden olmaktadır (Şekil 7). Cazevieille ve Osbourne melatoninin serbest radikal yakalayıcı özelliğinden dolayı retinada nöral yapıyı ve fonksiyonları koruduğunu saptamışlardır (29). Nöral dokuda direk protektif etkiler yanında iskemi/reperfüzyondan sonra melatoninin beyin dokusunu korumaya yardımcı olduğunu gösteren başka bulgular da vardır. İskemi/reperfüzyon sırasında mikrovasküler hasarın melatonin tarafından önlendiği bulunmuştur. Endotel hücrelere lökositlerin infiltrasyonu ve iskemi dokusunda ödem melatonin uygulanması ile azalmıştır. Beyin ödemi nöral dokuda önemli hasarlara neden olmaktadır (30).

3.5. Hiperoksia (Aşırı Oksijenlenme)

Oksijen aerobik organizmada serbest radikallerin oluşmasına major kaynaktır ve oldukça toksiktir. Hiperoksinin neden olduğu dejeneratif bozuklukların radikal oluşumundan kaynaklandığı bilinmektedir.

Pablos ve arkadaşları kobayları melatonin olmaksızın 4 atm'de %100 O₂ ye maruz bırakmışlardır (31). 90 dakika içinde hiperbarik hiperoksiya maruz kalan kobayların serabral kortikal, hipokampal, hipotalamik, strial ve serebellar malondialdehit ve 4-hidroksi alkenal düzeyinin önemli derecede arttığı görülmüştür. Bu etkilerin yüksek oksijen maruziyetine başlamadan önce verilen melatonin ile önlendiği görülmüştür. Bu sonuçlar melatoninin kan-beyin bariyerini hızla geçerek, hücrelere girip, onları oksidatif hasardan koruması ile açıklanabilmektedir.

3.6. Travmatik Beyin Hasarı

Mesenge ve arkadaşları serbest radikallerin travmatik beyin hasarındaki rollerini hesaba katarak melatoninin koruyucu etkinliğini bir fare modelinde incelemişlerdir (32). Bu çalışmada melatoninin etkinliğini a-fenil nitron (PBN) ile karşılaştırmışlardır. PBN serbest radikalleri detoksifiye ettiği bilinen bir spin trapping ajandır. Farelerle yaptıkları deneylerde

dozunu

melatonin dozundan 40 kat daha fazla verdikleri halde melatoninin çok etkili bir protektif olduğunu bulmuşlardır.

3.7. Nöral Toksinler

Yamamoto ve Yang melatoninin, sülfür içeren bir amino asit olan L-sistein'in nöronal dokuda neden olduğu oksidatif hasarı önleme yeteneği üzerinde çalışmışlardır (33). Siyanid gibi L-sisteinde sinir membranında lipitlerinin tahribine neden olur. İn vivo çalışmalarda melatonin subkutan olarak uygulanırken, L-sistein kan-beyin engelini geçemediği için intraserebroventriküler olarak uygulanmaktadır. Bu çalışmalar S.S.S'de L-sisteinin zararlı etkilerinin melatonin tarafından önemli derecede azaltıldığını göstermiştir.

Lipopolisakaritler (LPS), lipit peroksidasyonuna yol açtıkları için çoklu organ harabiyetine neden olan bakteri endotoksinleridir. Sewerynek ve arkadaşları (34), LPS kullanarak melatoninin lipitlerdeki oksidatif kırılmalara karşı koruyucu etkisini araştırmışlardır.

İnvitro ve in vivo olarak yapılan çalışmalarda, melatoninin, beyni LPS'nin neden olduğu oksidatif hasarlardan koruduğu gözlemlenmiştir.

4. SONUÇ

Santral sinir sistemindeki dejeneratif olaylar sonucu oluşan nöronal hasarı, idrak ve kavramadaki kayıpları azaltmak için çalışmalar sürmektedir. Doğaldır ki, hasarı oluşmadan önlemek asıl amaçtır. Melatoninin, beyinde serbest radikal hasarını önleyici etkinliğinde, kan-beyin bariyerini kolayca geçmesinin katkısı büyüktür. Tipik olarak melatoninin serbest radikal oluşturan ajandan 20-30 dakika önce uygulanması nöral hasarı sınırlamaktadır. Melatoninin fonksiyonu sadece bir serbest radikal yakalayıcı ve antioksidan olarak değildir. Hücre ve organizmaların metabolik hastalıklar ile başedebilmesine yardımcı olmak diğer fonksiyonları arasındadır. Toksik ajanlar aynı zamanda moleküler hasar tehlikelerini önleyen normal mekanizmaları zayıflatmaktadır. Bu durum çeşitli oksidatif hasarların indüklediği nöronal hastalıklara neden olmaktadır. Serbest radikaller yaşla birlikte görülen nöronal kötüleşmede en büyük rolü oynamaktadır. Bu derlemede melatoninin molekülünün deneysel olarak beyinde çeşitli dejeneratif olaylara karşı nöroprotektif olduğu ve nörodejeratif hasarı önleyebilecek bir ajan olabileceği son yıllarda yapılan çalışmalar derlenerek ifade edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. **Reiter, R.J.** "Oxidative damage in the central nervous system: Protection by melatonin", *Progress in Neurobiology*. 56,359-384 (1998).
2. **Poeggeler, B., Balzer, I., Hardeland, R. and Lerchl, A.** "Pineal hormone melatonin oscillates also in the dinoflagellate, *Gonyaulax polyedra*", *Naturwissenschaften* 78, 268-269 (1991).
3. **Finnochiaro, L.M.E. and Glikin, G.C.** "Intracellular melatonin distribution in cultured cell lines", /. *Pineal Res.* 24,22-34 (1998).
4. **Halliwell, B.** "Free radicals and antioxidants: a personal view", *Nutr. Rev.* 52, 253-265 (1994).

5. **Reiter, R.J., Guerrero, J.M., Escames, G., Pappolla, M.A. and Acuna-Castroviejo, D.** "Prophylactic actions of melatonin in oxidative neurotoxicity", *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 825,70-78(1997).
6. **Jones, M.P., Melan, M.A., Witt-Enderby, P.A.** "Melatonin decreases cell proliferation and transformation in a melatonin receptor-dependent manner", *Cancer Lett.* **151**, 133-43 (2000).
7. **Farriol, M., Venereo, Y., Orta, X., Castellanos, J.M., Segovia-Silvestre, T.** "In vitro effects of melatonin on cell proliferation in a colon adenocarcinoma line", *JAppl. Toxicol.* 20,21-4 (2000).
8. **Kotler, M., Rodriquez, C, Sainz, R.M., Antolin, I. And Menendez-Pelaez, A.** "Melatonin increases gene expression for antioxidant enzymes in rat brain cortex", *J. Pineal Res.* 24,83-89 (1998).
9. **Barlow-Walden, L.R., Reiter, R.J., Abe, M., Pablos, M. I., Chen, L.D. and Poeggeler, B.** "Melatonin stimulates brain glutathione peroxidase activity", *Neurochem. Int.* 26,497-502(1995)
10. **Tan, D.X., Chen, L.D., Poeggeler, B., Manchester, L.C. and Reiter, R.J.** "Melatonin: a potent endogenous hydroxyl radical scavenger", *Endocrine J.* 1,57-60 (1993).
11. **Matuszak, Z., Reszka, K.J. and Chignell, C.F.** "Reaction of melatonin and related indoles with hidroxil radicals: ESR and spin trapping investigations", *Free Radical Biol. Med.* 23, 367-372 (1997).
12. **Susa, N., Ueno, S., Furukawa, Y., Ueda, J. and Sugiyama, M.** "Potent protective effect of melatonin on chromium (VI)-induced DNA single-stand breaks, cytotoxicity and lipid peroxidation in primary cultures of rat hepatocytes", *Toxic. Appl. Pharmac.* **144**, 377-384 (1997).
13. **Cagnoli, C.M., Atabay, C, Kharlamova, E. And Manev, H.** "Melatonin protect neurons from singlet oxygen induced apoptosis", *J. Pineal Res.* 18, 222-226 (1995).
14. **Pieri, C, Moroni, F., Marra, M., Marcheselli, F. And Recchioni, R.** "Melatonin is a efficient antioxidant", *Arch. Gerontol. Geriatrics.* 20,159-165 (1995).
15. **Scaiano, J.C.** ""Exploratory laser flash photolysis study of free radical reactions and magnetic field effects in melatonin chemistry", *J. Pineal Res.* 19,189-195 (1995).

16. **Szabo, C.** "The role of peroxynitrite in the pathophysiology of shock, inflammation and ischemia-reperfusion injury", *Shock* 6,79-88 (1996).
17. **Cuzzocrea, S., Zingarelli, B., Constantino, g. And Caputi, A.P.** "Protective effect of melatonin in a non-septic shock model induced by zymosan in the rat", *J. Pineal Res.* 25, 78-85 (1998).
18. **Butterfield, D.A., Hersley, K., Harris, M., Mattson, M.P. and Carney, J.M.** "(3-Amyloid peptide free radical fragments initiate lipoperoxidation in a sequence specific fashion: implications to Alzheimer's disease", *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 200, 710-715 (1994).
19. **Reiter, R.J.** "The aging pineal gland and its physiological consequences", *Bio. Essays* 14,169-175 (1992).
20. **Song, W. and Lahiri, D.K.** "Melatonin alters the metabolism of the P-amyloid precursor protein in the neuroendocrine cell line PC12", *J. Mol. Neurosci.* 9,75-92 (1997).
21. **Daniels, W. M.V., van Resburg, S.J., van Zyl, J.M. and Taljaard, J.J.F.** "Melatonin prevents P-Amyloid-induced lipid peroxidation", *J. Pineal Res.* 24,78-82 (1998).
22. **Kawakara, M., Muramoto, K., Kobayaski, K. And Kuroda, Y.** "Functional and morphological changes in cultured neurons of rat cerebral cortex induced by long-term application of aliminum", *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 189,1317-1322 (1992).
23. **Dexter, D.T., Carter, C.J., Wells, F.R., Javoy-Agid, F.,Agid, Y., Lees, A., Jenner, P. and Marsden, CD.** "Basal lipid peroxidation in substantia nigra increased in Parkinson's disease", *J. Neurochem.* 52, 381-389 (1989).
24. **Chan, P., DeLanny, L.E., Irwin, I., Langston, J.W. and DiMonte, D.** "Rapid ATP loss caused by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in mouse brain", *J. Neurochem.* 57,348-351(1991).
25. **Acuna-Castroviejo, D., Coto-Montes, A., Monti, M.G., Ortiz, G.G. and Reiter, R J.** "Melatonin is protective aganist MPTP-induced strial and hippocampal lesions", *Life Sci.* 60,PL23-PL29(1997)
26. **Mayo, J.C., Sainz, R.M., Uria, H., Antolin, I., Esteban, M. M. And Rodriquez, C.** "Melatonin prevents apoptosis induced by 6-hydroxydopamine in neuronal cells: implications for Parkinson's disease", *J. Pineal Res.* 24,179-192 (1998).

27. **Princ, F.G., Juknat, A.A., Maxit, A.G., Cardalda, C. and Battle, A.** "Melatonin's antioxidant protection against δ -aminolevulinic acid-induced oxidative damage in the rat cerebellum", *J. Pineal res.* 23,40-46 (1997).
28. **Carneiro, R.C.G. and Reiter, R.J.** "Melatonin protect against lipid peroxidation induced by δ -aminolevulinic acid in rat cerebellum, cortex and hippocampus", *Neuroscience* 82,293-299 (1998).
29. **Cazevaille, C. and Osbourne, N.N.** "Retinal neurons containing kainate receptors are influenced by exogenous kainate and ischemia while neurons lacking these receptors are not melatonin counteracts the effect of ischemia and kainate", *Brain Res.* 755, 91-100 (1997).
30. **Cho, S., Joh, T.H., Baik, H.H., Dibinis, C. and Volpe, B.T.** "Melatonin administration protects CA1 hippocampal neurons after transient forebrain ischemia in rats", *Brain Res.* 755,335-338(1997).
31. **Pablos, M.I., Reiter, R.J., Chuang, J.I., Ortiz, G.G., Guerrero, J.M., Sewerynek, E., Agapito, M.T., Melchiorri, D., Lawrence, R. and Deneke, S.M.** "Acutely administered melatonin reduces oxidative damage in lung and brain induced by hyperbaric oxygen", *J. Appl. Physiol.* 83, 354-558 (1997).
32. **Mesenge, C, Margail, I. Verrecchia, C, Allix, M., Boulu, R.G. and Plotkine, M.** "Protective effect of melatonin in a model of traumatic brain injury in mice", *J. Pineal Res.* 25(1): 41-46 (1998).
33. **Yamatomo, H.A. and Yang, H.W.** "Melatonin attenuates L-cysteine-induced seizures and lipid peroxidation in the brain of mice", *J. Pineal Res.* 21,108-113 (1996).
34. **Sewerynek, E., Melchiorri, D., Chen, L.D. and Reiter, R J.** "Melatonin reduces both basal and bacterial lipopolysaccharide-induced lipid peroxidation in vitro", *Free Radical Biol.* 19,903-909 (1995).

Başvuru Tarihi: 26.03.2001

Kabul Tarihi: 03.07.2001