

Melatonin: Antiaging Kronobiotik

Melatonin: A Chronobiotic with Antiaging Properties

Dr. Canan ULUOĞLU^a

^aTıbbi Farmakoloji AD,
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
ANKARA

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Canan ULUOĞLU
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Farmakoloji AD, ANKARA
culuoglu@gazi.edu.tr

ÖZET Biyolojik fonksiyonlar organizmanın birçok düzeyinde zamana bağlı değişiklikler göstermekte ve bu değişiklikler biyolojik ritimler olarak adlandırılmaktadır. Ritmik değişiklikler, melatoninin de içinde yer aldığı endojen ve ekzojen kaynaklı tempocular ile organize edilmektedir. Biyolojik ritimler, yaşlanma, hastalıklar, gece vardiyasında çalışma, uzun saat farkları olan ülkeler arasında seyahat (jet-lag) gibi bazı faktörlerden etkilenirler ve senkronizasyon bozulur. Bu ve benzeri nedenlerle bozulmuş olan senkronizasyon, melatonin ile tekrar düzene sokulabilir. Bu anlamıyla melatonin, senkronize edici ya da faz düzenleyici bir kronobiotik olarak değerlendirilebilir ve böylece vücuttaki ritmik fonksiyonları stabilize ettiği veya internal biyolojik ritimlerin zamanını ayarladığı söylenebilir. Yaşlanma süreci, organizmada bilinen bazı değişiklikler dışında, kronobiyojik değişikliklere neden olmakta, bazı sirkadian ritimler ve/veya ritim karakteristikleri değişmektedir. Melatoninin, geniş etki spektrumu sayesinde (kronobiyotik, hipnotik, antioksidan, immunmodulator, onkostatik, hipotansif etkiler gibi), uyku bozuklukları, dejeneratif hastalıklar, endokrin sistemdeki ritim bozuklukları, immun yanıtta azalma, hipertansiyon ve kanser gibi yaşlılıkta daha sıkça gözlenen bazı patolojilerin tedavisinde rolü olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Melatonin; yaşlanma; kronobiyoji

ABSTRACT Biological functions at many levels of the organism show time dependent oscillations so called biological rhythms. The rhythmic variations are organised by exogenous and endogenous pacemakers involving melatonin. Biological rhythms are affected by some factors such as aging, diseases, shift-work and jet-lag and, as a consequence of this situation, synchronization of the organism deteriorates. It is thought that melatonin may resynchronize the internal rhythms. On account of its synchronising properties, melatonin is accepted as a chronobiotic that adjusts the timing of internal biological rhythms. Aging process causes chronobiological alterations including changes in circadian rhythms and/or rhythm characteristics in the organism. With the help of the broad range of biological functions of melatonin like chronobiotic, hypnotic, antioxidant, immunomodulator, oncostatic and hypotensive activities, melatonin may have beneficial effects on age-associated diseases such as sleep disturbances, degenerative diseases, rhythm changes in endocrin system, deterioration of immunity, hypertension and cancer.

Key Words: Melatonin; aging; chronobiology

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008;28(Suppl):S84-S87

“KRONOBİYOLOJİ” KAVRAMI

Biyolojik fonksiyonların, hücre içi organellerden organizmanın bütününe varıncaya kadar her seviyede zamana bağlı değişiklikler (dalgalanmalar) gösterdiği bilinmektedir. Bu değişimler “biyolojik ritimler” olarak adlandırılır. Düzenli olarak seyreden bu ritimler, milisaniyelerden (EEG ya da EKG’de olduğu

gibi aylara (menstruel siklus gibi), mevsimlere, yıllara (memelilerde kış uykusu gibi) kadar uzanabilir ve “kronobioloji” biliminin konusunu teşkil eder.¹ Bir günden kısa süren ritimler ultradian ($t < 20$ saat), günlük ritimler sirkadian-*circadian* ($20 \text{ saat} \leq t \leq 28 \text{ saat}$)- ki insanda gözlenen, kan basıncı gibi, biyolojik ritimlerin bir çoğu bu karakteristiktir- ve 28 saatten uzun ritimler de genel olarak infradian ritimler ($t > 28\text{saat}$) olarak adlandırılır¹. İnfradian ritimler içerisinde, sürelerine göre değişmek üzere haftalık (sirkaseptan-*circaseptan*), aylık (sirkavijintan-*circavigintan*) ya da yıllık (sirkannual-*circannual*) ritimler gibi farklı aralıklarla tekrarlayan ritimler olabilir.¹ Ritmik bir olayın tekrarlamaya aralığı periyod, genliği amplitüd, doruk referans zamanı ise akrofaz olarak tanımlanır.¹ Tablo 1 ritmik değişiklik gösteren biyolojik fonksiyonlardan bazılarını içermektedir.

Organizmadaki söz konusu bu ritmik değişikliklerin 2 ana nedeni olduğu düşünülmektedir:¹³

1. Ekzojen kaynaklı uyarılar (ekzojen tempocular): Aydınlik/karanlık döngüsü (ışık), mevsimler, yemek yeme zamanı gibi.

2. Endojen kaynaklı uyarılar (endojen tempocular-internal saatler): Suprakiazmatik nukleus (SCN) ve melatonin gibi.

Basitçe tanımlamak gerekirse, internal saatimiz, biyolojik alışkanlıklarımızın ritmine bağlı olarak (gece uyuma saati, beslenme saati gibi) ekzojen tempocular ile 24 saatlik bir periyoda ayarlanmıştır.¹³

“KRONOBİOTİK” OLARAK MELATONİN

Organizmada pineal bezden karanlıkta salgılanmakta olan melatoninin, günün farklı saatlerinde deney hayvanlarına enjekte edilmesi bu nedenle yukarıda sözü edilen internal saatimizde “faz kaymaları”na (*phase shift*) neden olmaktadır. Melatoninin akşam dozları internal

saati öne almakta (*phase advance*), sabah dozları ise iletiriyeye (*phase delay*) kaydırmaktadır.¹³ Ekzojen kaynaklı uyarılar olmadan veya uyarının sabitlendiği koşullarda -örneğin sürekli aydınlık veya karanlık ya da doğuştan körlerde olduğu gibi- devam edebilen ritimlere (bazı hormonların veya vücut ısısının ritmi gibi) “serbest koşullanmış” (*free running*) ritimler denir ve bu durum, ekzojen uyarılar dışında organizmada bir internal saatin varlığını desteklemiştir. Bu anlamıyla vücut saatimiz kuşkusuz bizi çevresel değişikliklere hazırlamakta ve adaptasyonumuzu kolaylaştırmaktadır.¹³ İnternal saatin genetik temeli olduğu düşünülmekte ve bunlar “saat genleri” (*Clock genes*) olarak tanımlanmaktadır.¹⁴

Diğer yandan biyolojik ritimler, yaş/yaşlanma, hastalıklar, gece vardiyasında çalışma (uyku/uyanıklık), uzun saat farkları olan ülkeler arasında seyahat (*jet-lag*) gibi bazı çevresel faktörlerden de etkilenirler ve ritmik senkronizasyon bozulur. Bu durumlar da yine faz kayması olarak karşımıza çıkabilir. Bu ve benzeri nedenlerle bozulmuş olan senkronizasyon, melatonin, kortikosteroidler, benzodiazepinler gibi ilaçların yanı sıra parlak ışık gibi uyarılarla tekrar düzene sokulabilir. Bu anlamıyla melatonin, senkronize edici ya da faz düzenleyici bir “**kronobiotik**” olarak değerlendirilebilir ve bu böylece vücuttaki ritmik fonksiyonları stabilize ettiği ya da internal biyolojik ritimlerin zamanını ayarladığı söylenebilir.¹⁵⁻²⁰ Melatoninin zaman sinyalinin oluşmasında (günün ya da yılın zamanı) vücudun kronolojik bir “*pacemaker*”ı ya da bir tür tempocusu (“*zeitgeber*” *zeit=zaman, geber=vermek*) olarak da kabul edilebilir.¹⁸ Melatoninin 0.5-10 mg arası dozlarda kullanıldığı farklı çalışmalarda, yukarıda sözü edildiği gibi veriliş saati ile ilişkili olmak üzere, çeşitli vücut fonksiyonlarının ritminde (uyku, vücut ısısı, hormonlar gibi) faz kaymasına neden olduğu bildirilmiştir.^{18,21,22} Burada unutulmaması gereken, uyku üzerine olan etkisinin hipnotik etkiden farklı olarak, uykuya geçme zamanlaması ya da uyku/uyanıklık siklusunun ayarlanması ile olan ilişkisidir. Bu noktada özellikle, melatoninin, sirkadian ritmin değiştiği uyku bozukluklarında (gece vardiyasında çalışma ya da jet-lag gibi), “resenkronizasyon” yapan bir ajan olarak kullanımının ön plana çıkması önemlidir.²³

Melatonin pineal bez dışında, retina, gastrointestinal sistem, deri, kemik iliği ve lenfositler gibi pek çok doku tarafından sentezlenir. Tablo 2 melatoninin rol aldığı biyolojik fonksiyonları ve bunlarla ilişkili olabilecek bazı patolojilerin tedavisindeki olası yerini özetlemektedir.¹⁸

TABLO 1: Ritmik değişiklik gösteren biyolojik fonksiyonlardan bazıları.

Hematolojik sistem ^{2,3}	Santral sinir sistemi ⁷
Kan hücreleri	Nörotransmitterler
Koagülasyon, hemostaz	Gastrointestinal sistem ⁸
İmmün sistem ⁴	Gastrik motilite
Sitokinler	Solunum sistemi ⁹
Endokrin sistem ⁵	Havayolu açıklığı
Melatonin, kortizol	Kardiyovasküler sistem ¹⁰
İnsülin, glukagon	Kan basıncı
Epinefrin, norepinefrin	Enzim aktiviteleri ve antioksidan sistemler ¹¹
Renin-angiotensin-aldosteron	
Vücut ısısı ⁶	Hücre proliferasyonu ¹²

TABLO 2: Melatoninin biyolojik fonksiyonları ve bazı patolojilerin tedavisindeki olası yerleri.

Biyolojik fonksiyon	Patolojik durum
Antioksidan, nitrik oksid yapımını azaltma, pro-oksidan metabolitlerin düzeyini sınırlama	İskemi, kanser, nörodejeneratif hastalıklar (alzheimer, parkinson, huntington koreası, amiotrofik lateral sklerozis)
Antiapoptotik	İskemi
Sitoprotektif	Nörodejeneratif hastalıklar (Alzheimer)
İmmunomodülatuar	Otoimmün hastalıklar, kanser, AIDS
Onkostatik	Kanser
Kronobiyotik	Uyku bozuklukları (jet-lag, gece vardiyasında çalışma, yaşlılığa ya da depresyona bağlı insomnia)
Hipotansif	Hipertansiyon
Osteoklast aktivitesinin inhibisyonu	Osteoporoz, osteoartrit, skolyoz
Enerji tüketimi ve vücut kitlesinin regülasyonu	Obezite
Hipotalamik-pitüiter-gonadal hipofonksiyon	Reproduksiyon ve seksüel matürasyon bozuklukları

“HİPNOTİK” OLARAK MELATONİN

Gece salıverilen melatoninin, kronobiyotik etkisinden bağımsız olarak, periferik vasküler yataktaki reseptörleri aracılığı ile vazodilatasyon oluşturarak vücut ısısının düşmesine yardımcı olduğu ve bunun da uykuyu kolaylaştırdığı bilinmektedir.⁵ Birçok derlemede, noktürnal (geceye özgü) melatonin ile uyku arasındaki ilişki (“*sleep promoting*”-uykuyu teşvik eden) tanımlanmıştır.^{19, 24, 25} Her yaştan 300 kişiyi kapsayan bir meta analizde ekzojen verilen melatoninin uyku kalitesi ve uzunluğunda anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı belirtilirken,²⁶ uyku sorunu çeken 284 yaşlıda yapılan bir başka meta analizde ise melatoninin uykuya geçiş süresini kısalttığı ve uyku kalitesini artırdığı bildirilmiştir.²⁷ Halen gerek melatoninin gerekse agonistlerinin optimum dozu, verilmiş şekli (formülasyonu) veya verilmiş zamanı ile ilgili ileri çalışmalara gereksinim vardır.

“ANTIAGING” AJAN OLARAK MELATONİN

Yaşlanma süreci, organizmada bilinen bazı değişiklikler dışında, kronobiyolojik değişikliklere de neden olmakta,

bazı sirkadian ritimler ve/veya ritim karakteristikleri değişmektedir.^{6,28, 29} Ritim karakteristiği açısından en belirgin değişiklik, ritmik olayın amplitüdünde görülen değişikliktir ve genellikle birçok hormonun (kortizol, DHEA, aldosteron, renin, estradiol, progesteron, melatonin, epinefrin, norepinefrin, TSH, prolaktin gibi) ve vücut ısısının yaşlanma ile amplitüdü düşmekte iken, LH, FSH ve insülinin amplitüdü artmaktadır.⁶ Diğer bir özellik akrofaz (doruk referans zamanı) değişiklikleridir ve yaşlılarda genellikle birçok hormon ya da fonksiyonun “faz ilerlemesi” (*phase advance*, ritmin akrofazının erken oluşması ya da internal saatin öne gelmesi) gösterdiği bulunmuştur.⁶ Yaşlılarda kortizol, DHEA, aldosteron, melatonin, TSH, GH, kan basıncı, vücut ısısı, uyku/uyanıklık döngüsü “faz ilerlemesi”, tiroid hormonu ise “faz gecikmesi”ne uğramaktadır.⁶ Bu anlamda melatonin, bir faz düzenleyicisi olarak sirkadian periyodik değişiklikler ile etkileşerek birçok fizyolojik fonksiyonu normalize edebilir (Tablo 3).⁶

SONUÇ

Günümüzde melatonin birçok ülkede tezgah üstü olarak satılmakta ve hatta gıda katkısı olarak bulunmaktadır.^{25,32}

TABLO 3: Yaşlanma ile meydana gelen değişiklikler ve melatoninin “antiaging” ajan olarak potansiyel yararları.^{6, 28, 29}

Yaşlanma ile meydana gelen değişiklikler	Melatoninin potansiyel yararları
Melatonin üretiminde azalma ⁹	“Yerine koyma” tedavisi
Serbest radikal artışı ³⁰ (dejeneratif değişiklikler)	Antioksidan etki
Uyku bozuklukları ^{24, 25}	Kronobiyotik/Hipnotik etki
Birçok sirkadian ritimde bozulma ^{6, 31, 32, 33} (Homeostazda bozulma)	Kronobiyotik/Faz düzenleyici etki
İmmün yanıtta bozulma ³⁴ (enfeksiyon, kanser, otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda artış)	İmmün yanıtı artırıcı etki
Neoplastik hastalıklarda artış	Onkostatik etki

Buna karşın, bu derlemede özetlendiği gibi melatonin, gerek kronobiotik gerekse “*antiaging*” etkisine dayalı tedavi potansiyellerine sahip görünse de henüz randomize kontrollü klinik çalışmalarla etkinliğinin ispatlanmasına gereksinim vardır. Şu an için 3 melatonin ligandı ile çalışmalar devam etmektedir: MT₁/MT₂ agonisti ve 5-HT_{2C} antago-

nisti olan Agomelatin, yalnızca MT₁/MT₂ agonisti olan Ramelteon ve melatonin analogu LY156735. Günümüzde randomize kontrollü klinik çalışmalarla melatonin agonistlerinin etkili olarak gösterildiği tek alan “sirkadian ritim uykusu bozuklukları”dır.^{18,24,25,35} Ancak yeni endikasyonların yolda olduğunu söylemek yanlış olmayacaktır.

KAYNAKLAR

- Haus E, Touitou Y. Principles of clinical chronobiology. In: Touitou Y, Haus E, eds. *Biologic Rhythms In Clinical and Laboratory Medicine*. 2nd ed. Berlin: Springer Verlag; 1994. p.6-34.
- Haus E. Chronobiology of circulating blood cells and platelets. In: Touitou Y, Haus E, eds. *Biologic Rhythms In Clinical And Laboratory Medicine*. 2nd ed. Berlin: Springer Verlag; 1994. p.504-26.
- Andreotti F, Pati G. Chronobiology of the hemostatic system. In: Refem and Lemmer, eds. *Handbook of experimental pharmacology: Physiology and pharmacology of biologic rhythms*. Springer Verlag; 1997. p.533-555.
- Haus E. Chronobiology of the immune system. In: Committee on Military Nutrition Research, Institute of Medicine. *Military Strategies for Sustainment of Nutrition and Immune Function in the Field*. 1st ed. Washington D.C.: National Academy Press; 1999. p.437-96.
- Haus E. Chronobiology in the endocrine system. *Adv Drug Deliv Rev* 2007;59:985-1014.
- Touitou Y, Haus E. Alterations with aging of the endocrine and neuroendocrine circadian system in humans. *Chronobiol Int* 2000;17:369-90.
- Wirz-Justice A. Circadian rhythms in mammalian neurotransmitter receptors. *Prog Neurobiol* 1987;29:219-59.
- Moore JG. Chronobiology of the gastrointestinal system. In: Touitou Y, Haus E, eds. *Biologic Rhythms In Clinical And Laboratory Medicine*. 2nd ed. Berlin: Springer Verlag; 1994. p.410-7.
- Smolensky MH, Alonzo GED. Nocturnal asthma: Mechanism and chronotherapy. In: Touitou Y, Haus E, eds. *Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*. 2nd ed. Berlin: Springer Verlag; 1994. p.453-60.
- Hermida RC, Ayala DE, Portaluppi F. Circadian variation of blood pressure: the basis for the chronotherapy of hypertension. *Adv Drug Deliv Rev* 2007;59:904-22.
- Hardeland R, Coto-Montes A, Poeggeler B. Circadian rhythms, oxidative stress, and antioxidative defense mechanisms. *Chronobiol Int* 2003;20:921-62.
- Scheving LE, Tsai TH, Scheving LA, Feuers RJ, Kanabrocki EL. Normal and abnormal cell proliferation in mice especially as it relates to cancer. In: Touitou Y, Haus E, eds. *Biologic Rhythms In Clinical And Laboratory Medicine*. 2nd ed. Berlin: Springer Verlag; 1994. p.566-600.
- Waterhouse J. Introduction to chronobiology. In: Abacıoğlu N, Zengil H, eds. *Fundamentals of Chronobiology and Chronotherapy*. 1st ed. Ankara: Palme Yayıncılık; 1997. p.15-20.
- Ashkenazi IE, Reinberg A, Bickova-Rocher A, Ticher A. The genetic background of individual variations of circadian-rhythm periods in healthy human adults. *Am J Hum Genet* 1993;52:1250-9.
- Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med Rev* 2005;9:25-39.
- Reinberg A, Vieux N, Ghata J, Chaumont AJ, Laporte A. Is the rhythm amplitude related to the ability to phase-shift circadian rhythms of shift-workers? *J Physiol (Paris)* 1978;74:405-9.
- Dawson D, Armstrong SM. Chronobiotics--drugs that shift rhythms. *Pharmacol Ther* 1996;69:15-36.
- Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJ, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *FEBS J* 2006;273:2813-38.
- Touitou Y, Bogdan A. Promoting adjustment of the sleep-wake cycle by chronobiotics. *Physiol Behav* 2007;90:294-300.
- Pévet P, Bothorel B, Sloten H, Saboureaux M. The chronobiotic properties of melatonin. *Cell Tissue Res* 2002;309:183-91.
- Arendt J, Borkowski C, Folkard S, Franey C, Marks V, Minors D, et al. Some effects of melatonin and the control of its secretion in humans. *Ciba Found Symp* 1985;117:266-83.
- Lewy AJ, Ahmed S, Jackson JM, Sack RL. Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. *Chronobiol Int* 1992;9:380-92.
- Srinivasan V, Spence DW, Pandi-Perumal SR, Trakht I, Cardinali DP. Jet lag: therapeutic use of melatonin and possible application of melatonin analogs. *Travel Med Infect Dis* 2008;6:17-28.
- Pandi-Perumal SR, Zisapel N, Srinivasan V, Cardinali DP. Melatonin and sleep in aging population. *Exp Gerontol* 2005;40:911-25.
- Turek FW, Gillette MU. Melatonin, sleep, and circadian rhythms: rationale for development of specific melatonin agonists. *Sleep Med* 2004;5:523-32.
- Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *BMJ* 2006;332:385-93.
- Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, Norrie G, Zhdanova I, Ben-Shushan A, et al. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2005;9:41-50.
- Armstrong SM, Redman JR. Melatonin: a chronobiotic with anti-aging properties? *Med Hypotheses* 1991;34:300-9.
- Youngstedt SD, Kripke DF, Elliott JA, Klauber MR. Circadian abnormalities in older adults. *J Pineal Res* 2001;31:264-72.
- Gilca M, Stoian I, Atanasiu V, Virgolic B. The oxidative hypothesis of senescence. *J Postgrad Med* 2007;53:207-13.
- Pandi-Perumal SR, Seils LK, Kayumov L, Ralph MR, Lowe A, Moller H, et al. Senescence, sleep, and circadian rhythms. *Ageing Res Rev* 2002;1:559-604.
- Karasek M. Does melatonin play a role in aging processes? *J Physiol Pharmacol* 2007;58 Suppl 6:105-13.
- Karasek M. Melatonin, human aging, and age-related diseases. *Exp Gerontol* 2004;39:1723-9.
- Fulop T, Hirokawa K, Mocchegiani E et al. The immune system in elderly. In: M. Karasek, eds. *Aging and age-related diseases: The basics*, Huauppage, NY, Nova Science; 2006. p.173-196.
- Delagrangé P, Boutin JA. Therapeutic potential of melatonin ligands. *Chronobiol Int* 2006;23:413-8.