

BİDGE Yayınları

Fizyolojide Güncel Yaklaşımlar

Editörler: Prof. Dr. Gökhan CESUR & Öğr. Gör. Ecem ERSUNGUR

ISBN: 978-625-372-341-5

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 14.12.2024

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



İçindekiler

Böbrek ve İskemi/Reperfüzyon	4
İzel KAVAK.....	4
Gökhan CESUR.....	4
Ecem ERSUNGUR.....	4
Karaciğer Hastalıklarında Mitofaji	25
Ecem ERSUNGUR.....	25
Melatonin İnsan Fizyolojisi Üzerine Etkileri.....	40
Aslı ÇANAKÇI.....	40
Gökhan CESUR.....	40

BÖLÜM I

Böbrek ve İskemi/Reperfüzyon

İzel KAVAK¹

Gökhan CESUR²

Ecem ERSUNGUR³

Giriş

İskemi, bir organın kısmi ya da tamamının kanla beslenmesinin ciddi oranda azaltılması yahut durdurulması sonucunda dolaşımdaki yetersizlikten dolayı doku ve organların oksijenden yoksun kalması olarak tanımlanır. Bu dokunun tekrar kanlanmasına ise reperfüzyon adı verilir. İskemi/reperfüzyon (İR) sonrasında organ veya dokularda hasar meydana gelir. Böbrekte İR hasarı cerrahi müdahaleler akabinde, şok, ani kalp durması, kısmi nefrektomi vakaları, transplantasyon, çapraz aortik klempleme gibi

¹ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Fizyoloji (TIP) A.D. Aydın/Türkiye izelkavak@gmail.com orcid: 0000-0002-6990-3625

² Prof. Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Aydın/Türkiye gokhan.cesur@adu.edu.tr orcid: 0000-0002-6943-7521

³ Öğr. Gör., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Söke Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Aydın/Türkiye ecem.ersungur@adu.edu.tr orcid: 0000-0002-3240-7177

lokal renal hipoperfüzyona yol açacak sebeplerden ötürü meydana gelebilir. İskemik dokunun hem hücresele rejenerasyonu hem de dokulardaki toksik metabolitlerin temizlenmesi için kan akımının yeniden sağlanması gerekir. Bu durumda dokunun reperfüzyonu sağlanması gerekir fakat reperfüzyon sağlanması sırasında iskemiyle ortaya çıkan durumdan daha patolojik bir tablo karşımıza çıkar. İR hasarı reaktif oksijen türlerinin (ROT) ortaya çıkması, apoptoz, nekroz, yangı hücrelerinin infiltrasyonu ve doku hasarına yol açan aktif mediyatörlerin salınımını da kapsayan bir dizi hücresele olayı izler ve ortaya çıkar. İskemi ve reperfüzyon süreçlerinde, mitokondriyal oksidatif fosforilasyon değişir, ATP seviyesi azalır ve hücre içi kalsiyum artar. Bu durum, hücre zarındaki fosfolipitlerin bozulmasına neden olan proteaz ve fosfatazların aktif hale gelmesine yol açar. Sonuç olarak, serbest oksijen radikalleri (SOR) hızla serbest kalır ve oksidatif stres ortaya çıkar. İskemi-reperfüzyon (İR) hasarında SOR'un rolü oldukça kritiktir. Serbest radikaller; nükleik asitler, serbest amino asitler, proteinler, lipitler, lipoproteinler, karbonhidratlar ve bağ dokusu makromolekülleri gibi biyomoleküllerle etkileşime girerek dönüşüm olsun ya da olmasın bu yapılar üzerinde değişikliklere neden olabilir. İskemi esnasında sınırlı miktarda serbest radikal oluşurken, reperfüzyon sırasında dokunun tekrar oksijenle buluşması çok daha fazla serbest radikal üretir. Bu radikaller lipid peroksidasyonuna yol açarak doku hasarını daha da artırır (Abbasoğlu & ark., 2004; Paller, 1994). Dokularda oksidatif hasara karşı, enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan savunma mekanizmaları bulunur. Enzimatik antioksidan sistemler, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimlerden oluşur. Bu enzimler, serbest radikalleri

nötrale ederek oksidatif stresi azaltır ve hücreleri korur (Dobashi & ark., 2000). Enzimatik olmayanlarsa endojen antioksidanlardan en mühimi glutatyondur (GSH) (Meister & ark.,1983; Slusser & ark., 1990). N-asetilsistein (NAC), serbest radikallerin neden olduğu doku hasarını azaltmada etkilidir. Bu etkisini, güçlü bir antioksidan olan glutasyon (GSH) seviyesini artırarak ya da stabil hale getirerek gösterir. NAC, GSH'nin öncüsü olarak işlev görür ve hücrelerdeki GSH miktarını yükselterek oksidatif stresi azaltır, böylece doku hasarına karşı koruma sağlar (Abbasoğlu & ark., 2004; Conesa & ark., 2001).

1. Üriner Sistemin Anatomik Yapısı

Üriner sistem, başta böbrekler olmak üzere üreterler, mesane ve üretra gibi yapılardan oluşur ve vücudun sağlıklı işleyişi için önemli bir rol oynar. Böbrekler, karın arka duvarında, her biri yaklaşık 150 gram ağırlığında olan organlardır. Her iki böbreğin ortasında yer alan çukur bölgeye hilum denir. Hilum; böbreğe girip çıkan ven, arter, lenf damarları ve sinirlerin yanı sıra, idrarı mesaneye taşıyan üreterlerin de giriş ve çıkış yaptığı bölgedir. Böbrekten enine bir kesit alındığında, dış kısım korteks, iç kısım ise medulla olarak adlandırılır. Medulla bölgesinde, böbrek piramitleri adı verilen koni şeklinde 8-10 doku kütlesi bulunur. Bu yapılar kanın süzülmesi ve idrar oluşumundan sorumludur. İdrar sırasıyla minör kaliks, majör kaliks ve renal pelvis aracılığıyla bu bölgeden geçerek ilerler. Renal pelviste kısa bir süre bekletilen idrar, üreterler aracılığıyla mesaneye taşınır. Böbreğe kan sağlayan damarlar renal arter iken, venöz kanı toplayan damarlar ise renal ven olarak adlandırılır (Beytur, 2019). Böbreklerde oluşan idrar, üreterler aracılığıyla böbreklerden uzaklaştırılır. Üreterler, sinirsel

uyarımların etkisiyle düz kaslarında peristaltik hareketler oluşturarak idrarı mesaneye doğru taşır. İdrarın mesaneden üreterlere geri kaçmasını engelleyen mekanizma ise, üreterlerin mesaneye dar bir açıyla girmesidir. Bu açı, idrarın yalnızca tek yönlü olarak akmasını sağlar ve geri kaçışı önler (Ovayolu, 2016).

2. Böbreğin Fizyolojik İşlevleri

Böbrek, vücutta pek çok hayati fonksiyonu yerine getirir. Bu temel görevler arasında atıkların eliminasyonu, asit-baz dengesinin korunması, metabolik atıkların dengelenmesi, kan basıncının düzenlenmesi, eritrosit üretimi, D vitamini sentezi ve glikoneogenez bulunur. Böbrek, bu işlevleri sayesinde vücut içi dengelerin korunmasına ve sağlıklı bir metabolizmaya katkıda bulunur (Hall, 2013).

2.1. Eliminasyon

Böbrekler, amino asit metabolizmasından kaynaklanan üre, kas metabolizmasından kaynaklanan kreatinin, nükleik asit metabolizması sonucu oluşan ürik asit ve hemoglobin yıkımıyla oluşan bilirubin gibi atık maddelerin kandan süzülüp vücuttan atılmasını sağlar. Bunun yanı sıra, böbrekler hormonların ve bazı toksik maddelerin de vücuttan atılmasına katkıda bulunarak, organizmanın detoksifikasyon sürecinde önemli bir rol oynar (Hall, 2013; Ovayolu, 2016).

2.2. Sıvı Elektrolit, Asit-Baz Dengesinin Korunması

Vücudun sıvı dengesinin korunması, böbreklere gelen kan akımı, tüketilen tuz miktarı, alınan sıvı miktarı, antidiüretik hormon (ADH) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımı, kan basıncı gibi birçok faktöre bağlıdır. Böbrekler, sıvı ve elektrolit

dengeini sağlarken, kan yoğunluğunu da düzenler. Normal kan yoğunluğu 1010-1025 mg/dl aralığında değişir. Aldosteron hormonunun etkisiyle böbrekler, vücutta tutulacak veya atılacak sodyum miktarını ayarlayarak sıvı dengesini etkiler. Potasyumun yaklaşık %90'ı böbrekler yoluyla atılır. Ayrıca böbrekler, protein metabolizması yan ürünleri olan fosforik ve sülfürik asitler ile fazla H^+ iyonlarını vücuttan uzaklaştırarak asit-baz dengesini sağlar; bu sayede idrar pH'sini 4,5'e kadar düşürebilir. Bu süreçler, böbreklerin vücut homeostazında kritik bir rol oynamasını sağlar (Aslan & ark., 2017; Hall, 2013; Ovayolu, 2016).

2.3. Kan Basıncının Düzenlenmesi

Aldosteron, böbreklerin distal tübüllerinde etkisini gösteren ve sodyum (Na^+) dengesini düzenleyen steroid bir hormondur. Böbrek st bezlerinden salgılanır ve salınımı için başlıca uyaranlar, anjiyotensin II (AII) ve hücre dışı potasyum (K^+) seviyesindeki artışlardır. Mineralokortikoid reseptörlere bağlanarak çeşitli transkripsiyon faktörleri ile birlikte Na^+ geri emilimini ve K^+ atılımını sağlayan proteinlerin sentezini uyarır. Hücre dışı sıvıda renin-anjiyotensin II konsantrasyonunun yükselmesi de aldosteron salgısını artırır. Aldosteron, anjiyotensin II'nin adrenal bezdeki glomerül hücrelerini uyararak salınımını tetiklediğinde, distal tübül hücrelerindeki mineralokortikoid reseptörlere bağlanarak transkripsiyon faktörü olarak işlev görür ve Na^+ geri emilimini destekler. Aldosteron yokluğunda, günlük filtre edilen Na^+ 'un yaklaşık %2'si geri emilmeden böbrekler yoluyla dışarı atılır. Aldosteron, distal tübüllerde ve kortikal toplayıcı kanallarda Na^+ geri emilimini artırmak için epitelyal Na^+ iyon kanalları (ENaC) dağılımını yükseltir. ENaC aktif hale geldiğinde, kanalların Na^+

seçiciliği artar ve böylece ekstrasellüler sıvı hacmi ile kan basıncının düzenlenmesinde kritik bir rol oynar (Yavuz & ark., 2021). Kan basıncının düzenlenmesi ve renal iskemi/reperfüzyon üzerine yapılan bir çalışmada sodyum glukoz kotransportr 2 (SGLT2) inhibitörlerinin renal koruma sağladığı, kan basıncı kontrolü ve natriüretik etkiler aracılığı ile renal iskemi/reperfüzyon hasarını azalttığını göstermiştir. (Loupy & ark., 2022).

2.4. Eritrosit Yapımı

Böbrekler, eritropoetin adı verilen bir hormon üreterek kemik iliğinde kırmızı kan hücreleri (eritrosit) retimini teşvik ederler. Eritropoetin retimi, hematopoietik sistemi doğrudan etkileyerek kemik iliğinde yeni eritrositlerin oluşumunu hızlandırır. Eritrositler, oksijen taşımakla görevli hücrelerdir. Dolayısıyla bu hormonun salınımı, vücudun oksijen taşıma kapasitesinin artırılmasında hayati bir rol oynar.

Eritropoetin salınımını tetikleyen en önemli faktörlerden biri hipoksidir, yani dokulara giden oksijen miktarının azalmasıdır. Hipoksi durumu, böbrek hücrelerinde oksijen seviyesi düştüğünde ortaya çıkar ve bu durum böbrekleri eritropoetin salınımını artırmaları için güçlü bir şekilde uyarır. Hipoksiye yanıt olarak eritropoetin üretimi, oksijen seviyesinin düşmesiyle meydana gelen dokulardaki stres durumuna yanıt olarak devreye girer. Eritropoetin, böbreklerde bulunan özel hücreler olan peritübüler fibroblastlarda üretilir. Bu hücreler, oksijenin düşük seviyede olduğunu algıladıklarında hızla eritropoetin üretimini artırır. Eritropoetin, kan yoluyla kemik iliğine ulaşarak burada bulunan hematopoietik kök hücreleri uyarır. Bu uyarılma sonucunda, kök hücreler eritrosit üretimine yönlendirilir, böylece kanda dolaşan oksijen taşıyıcı

hücrelerin sayısı artar. Bu mekanizma, vücutta oksijen dengesini sağlamak için kritik öneme sahiptir. Örneğin, yüksek rakımlı bir bölgeye çıkıldığında veya anemi gibi bir durumda, dokulara ulaşan oksijen seviyesi düşer ve böbrekler eritropoetin salınımını artırarak vücudun oksijen taşıma kapasitesini yükseltmeye çalışır. Eritropoetin üretimi sayesinde, vücut oksijen ihtiyacını karşılayabilmek için eritrosit sayısını artırarak hipoksik duruma uyum sağlar (Srole & ark., 2020).

2.5. Aktif D Vitamini Sentezi

Böbrekler, D vitamininin aktif formu olan 1,25-dihidroksikolekalsiferol (kalsitriol) sentezleyerek vücutta kalsiyum dengesinin sağlanmasında önemli bir rol oynar. D vitamini, ciltte güneş ışığına maruz kalma sonucu sentezlenir ve karaciğerde ilk olarak 25-hidroksikolekalsiferol (kalsidiol) formuna dönüştürülür. Ardından, böbreklerde bu öncü molekül 1,25-dihidroksikolekalsiferol (kalsitriol) formuna dönüşür. Bu süreç, böbreklerin D vitamininin aktif formunu üretmelerinin yanı sıra, vücut için kalsiyumun biyoyararlanabilirliğini artırmak için kritik bir aşamadır. Böbrekler, kalsitriol üretiminde önemli bir rol oynarken, aynı zamanda kalsiyum ve fosfat metabolizmasının düzenlenmesinde de kritik bir işlev görür. D vitamininin yeterli seviyelerde olması, kemik sağlığı için gereklidir. Çünkü D vitamini eksikliği, osteoporoz ve diğer kemik hastalıklarına yol açabilir. Dolayısıyla böbreklerin D vitamini metabolizmasındaki rolü, genel sağlık ve kemik sağlığı açısından hayati önem taşır (Agoro & ark., 2023).

2.6. Glikoneogenez

Uzun süreli açlık durumlarında böbrekler, amino asitler ve diğer organik kaynaklardan glikoz üretimi gerçekleştirerek kan glikoz düzeylerini yükseltir. Bu süreç, glikoneogenez olarak adlandırılır ve böbrekler, açlık sırasında bu mekanizmayı etkin bir şekilde kullanarak vücudun enerji ihtiyacını karşılamaya yardımcı olur. Uzun süreli açlık dönemlerinde, böbreklerin glikoz üretme yeteneği, karaciğerle rekabet edecek kadar güçlüdür. Bu durum, böbreklerin metabolik esnekliğini ve vücudun homeostazını sağlama kapasitesini gösterir.

Bunun yanı sıra, böbreklerin başka önemli işlevleri de bulunmaktadır. Özellikle peptid yapılı hormonların metabolizmasında rol oynar. Örneğin, tiroid uyarıcı hormon (TSH), antidiüretik hormon (ADH), adrenokortikotropik hormon (ACTH), insülin ve glukagon gibi hormonlar, böbrekler tarafından metabolize edilerek vücutta uygun seviyelerde tutulur. Ayrıca, böbrekler adrenal medulladan prostaglandin salgılanmasında da görev alır. Bu bileşikler, inflamasyon, ağrı ve kan akışını düzenleyen önemli moleküllerdir. Dolayısıyla, böbrekler sadece atıkların uzaklaştırılmasında değil, aynı zamanda metabolik dengenin sağlanmasında ve hormonların düzenlenmesinde de kritik bir rol oynamaktadır (Legouis & ark., 2022). Renal iskemi/reperfüzyon hasarı esnasındaki glikoneogenezdeki değişiklikler üzerine yapılan çalışmalar, reperfüzyon sürecinde metabolik dengenin bozulduğunu ve glikoneogenez yolağının kritik bir rol oynadığını göstermiştir. Bu süreçte enerji metabolizmasındaki değişiklikler, hücrel hayatta kalımı ve doku hasarını etkileyebildiği tespit edilmiştir. (Striker & ark., 1988; Heyman & ark., 2010)

3. İskemi/ Reperfüzyon Hasarındaki Mekanizma

Böbrek, yüksek perfüzyon seviyesinden dolayı iskekiye karşı son derece duyarlı bir organdır. İskemik hasar, böbrekte inflamatuvar bir yanıtın gelişmesiyle başlar ve bu durum böbreğe zarar veren ilk aşamadır. Böbreğin dış medullası, iskemik hasara en hassas bölgedir. Kan akışındaki azalma, glomerüler filtrasyon hızını düşürür. Bu durumda ATP ihtiyacını artırmaya rağmen, azalan kanlanma nedeniyle karşılanamaz ve hipoksik bir durum ortaya çıkar. Hipoksi, endotel ve düz kas yapısında bozulmalara yol açar. Bu durum protein yapılarının hasar görmesiyle birlikte endotel enzimselliğini etkiler ve vazodilatör ile vazokonstriktör dengesini bozar ve iskemik zararı daha da artırır.

İskemik dokuların reperfüzyon sürecinde oksijen ve metabolitlerin varlığı, meydana gelen hasarın iyileşmesini sağlayabilirken, aynı zamanda daha fazla zarar da verebilir. Bu kritik durum, iskeminin neden olduğu hasarın geri dönüşümlü olup olmadığı ile yakından ilişkilidir. İskemi/reperfüzyon hasarının temelinde serbest oksijen radikalleri, polimorfonükleer lökositler, kompleman sistemi ve endotel hücreleri gibi dört ana unsur bulunur. Bu bileşenler, dokudaki zedelenmeyi ve inflamatuvar yanıtı güçlendirir. İnflamasyon, genellikle yaralanma önlemeyi amaçlayan bir savunma aralığı olarak işlev görse de, bu süreç ödemi, parankim apoptozlara yol açan hasarlar, tromboz ve permeabilitenin artması gibi istenmeyen nedenler olabilir. Araştırmalar, nötrofil aktivasyonu ve doku infiltrasyonunun, reperfüze edilen dokularda apoptoz ve nekroz boyutlarıyla doğrudan elde edildiğini ortaya koymaktadır(Cianci & ark., 2023). Ayrıca bu süreçte ortaya çıkan apoptoz ve nekrozun inflamatuvar yanıtlarla şekillendiği, özellikle

sitokinler ve antioksidanların bu yanıt üzerinde kritik bir rol oynadığı görülmektedir (Dağlı, 2011). Böbrek iskem/reperfüzyon hasarında nizatidinin sitoprotektif etkisinden ve antioksidan özelliğinden faydalanarak yapılan bir çalışma sonucu böbrek dokularının korunduğı gösterilmiştir (Mammadov & ark., 2019).

3.1. Geri Dönüşümlü-Geri Dönüşümsüz İskemik Hasar

İskemi, dokunun oksijensiz kalmasına neden olarak hipoksik doku hasarına yol açar. Uzun süre devam eden iskemik durum, hücrelerde geri dönüşümsüz zararlar yaratır ve hücre bütünlüğü bozulur. Bu zararlar genellikle aerobik solunum süreçlerinde başlar; oksidatif fosforilasyon bozulur ve ATP sentezi ile fosfokreatin düzeyleri düşer. Sonuç olarak, hücrede daha fazla sodyum, kalsiyum ve su birikir. ATP seviyesi azaldığında, ATP AMP'ye dönüşür ve hücre içinde fosfat birikimi ile pH seviyesi düşer. Granüllü endoplazmik retikulumdan ribozomlar ayrılırken, polizomlar monozomlara dönüşür ve devam eden hipoksi durumu zar permeabilitesini artırır, mitokondri fonksiyonları azalır.

Eğer bu süreçte sisteme oksijen girerse, hasar geri dönüşümlü hale gelebilir. Ancak, eğer oksijen girişi sağlanmazsa ve iskemik durum devam ederse, hipoksiye bağılı geri dönüşümsüz hasar gelişir. Bu durumda lizozomlar şişer ve plazma zarında aşırı zedelenme meydana gelir. Nihayetinde, geri dönüşümsüz iskemik hasarda, oksijen sistemi dahil olsa bile, hücresel yapı bu kadar bozulduğu için reperfüzyon sağlanamaz (Kumar & ark., 2015).

3.2. Reperfüzyon Hasarı

İskemik dokulara yeniden kan akışı sağlandığında, bazı değişiklikler onarılabılırken geri dönüşümsüz iskemik bu kan

akışından etkilenmez ve hasar onarılamaz. Bu durum iskeminin uzunluğu ve sıcaklıkla doğrudan ilgilidir. Geri dönüşümsüz iskemi de büyük ölçüde ölüm ile sonuçlanan bir tablo meydana gelirken, kan akışına yanıt veren geri dönüşümlü hasarda enerji düzenlenmesi yeniden devam eder. Ayrıca metabolik atıkların da uzaklaştırılması mümkün hale gelir. Ancak, reperfüzyon süreci ani oksijenlenmeye yol açarak, iskemiden daha fazla hasara neden olabilir. Bu durum, serbest oksijen radikalleri, endotelial faktörler ve nötrofiller arasındaki etkileşimle açıklanabilir. Aşırı kalsiyuma maruz kalma, hücre içindeki kalsiyum seviyelerinin artmasına neden olur ve bu da hücre bütünlüğünü bozarak iltihabi hücrelerin sayısının artmasına yol açar. Reperfüzyon süreci iki aşamadan oluşur. İlk olarak, kan akışının yeniden sağlanması ile aerobik solunuma dönüş gerçekleşir. Bu durum, hücrenin antioksidan kapasitesinin azalmasına neden olan nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) tüketimini artırır. Mitokondrial elektron transport sistemi, NADH'ın sağladığı yüksek enerjili elektronları kullanarak protonları zarlar arasındaki bölgeye taşır ve bu da hücre zarında oksidasyonun artmasına yol açar, hücresel işlev bozulmaları hız kazanır. İkinci aşamada, nötrofil infiltrasyonu ve histamin salınımı gibi inflamatuvar cevaplar ortaya çıkar, bu da apoptoz ve inflamasyonun artmasına neden olur (Nørgård & ark., 2023).

Reperfüzyonun meydana getirdiği hasar kadar hasarı azaltan mekanizmalarda mevcuttur. Temel olarak oksidatif stres, inflamasyon ve hücresel apoptoz yollarını hedef alır. Oksidatif stresin baskılanmasında antioksidan sistemin süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz aktivasyonu veya serbest radikal temizleyiciler olan melatonin, N asetilsistein önemli rol oynar.

İnflamasyonun azalmasında, Nükleer Faktör Kappa B(NF-kB) gibi proinflamatuvar sinyal yollarının baskılanması veya sitokin inhibitörlerinden olan interlökin 1 antagonistleri, anti tümör nekrozis faktör alfa etkili olabilir. Hücresel apoptoz yollarını hedefleyen stratejilerde ise apoptozun kritik düzenleyicileri olan kaspaz enzimlerinin inhibisyonu ve mitokondriyal fonksiyonun korunması ön plandadır. Ayrıca, Nrf2 sinyal yolunun aktivasyonu ile antioksidan ve sitoprotektif genlerin ekspresyonu artırılarak oksidatif hasar sınırlandırılabilir. Hücre stresine karşı savunmayı artıran ısı şok proteinler (HSP70) ve mitofaji mekanizmaları, mitokondriyal hasarı önlemede etkili yollar arasında yer alır. Bu yolların hedeflenmesi, reperfüzyon sırasında oluşan hasarın azaltılması için temel yaklaşımlar sunar. HSP70 indüksiyonu ile hücrelerin stres kaynaklı protein hasarına karşı koruması üzerine 36 tavşanla yapılan bir çalışmada HSP70 seviyelerinin arttığı gruplarda hücresel dayanıklılık artmış, tübüler nekroz ve apoptoz oranı azalmıştır (Meldrum & ark., 2002). Yapılan başka bir çalışmada NF-kB'nin aktive olduğu inflamatuvar yollar hedeflenmiştir. Anti -TNF tedavisi ile inflamatuvar sitokinlerin azaltılması hedeflenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda NF-kB inhibisyonu, inflamasyon kaynaklı tübüler hasarı ve serum kreatin seviyelerini düşürmüştür (Bonventre & ark., 2011).

3.3. Renal İskemi/Reperfüzyona bağlı olarak gelişen İnflamasyon

İnflamasyon, vücudun savunma mekanizmasının bir sonucu olarak meydana gelir ve koruyucu bir amaç taşır. Böbrek iltihabı böbrek hasarına karşı ilk, sağlıklı tepkidir. Ancak, uzun süreli iltihap, kronik patolojiye ve sonunda son evre böbrek hastalığına yol

açan fibroz sürecini teşvik eder. İltihaplı hücrelerin iki ana kaynağı vardır. Birincisi, nötrofiller, makrofajlar, fibrositler ve mast hücreleri içeren kemik iliğinden türetilen lökositlerdir. İkincisi, mezankimal hücreler, podositler, tübüler epitel hücreleri, endotel hücreleri ve fibroblastlar gibi lokal olarak aktive olmuş böbrek hücreleridir. Bu aktive olmuş hücreler, miyofibroblastların birikmesine ve aktivasyonuna neden olan ve hücre dışı matrisin üretimini artıran birçok profibrotik sitokin ve büyüme faktörü üretir. Özellikle, aktive olmuş makrofajlar, akut iltihabı kronik böbrek hastalığına sürükleyen temel araçlardır. Büyük miktarda profibrotik faktör üretirler ve parakrin etki yoluyla mikroçevreyi değiştirirler. Ayrıca doğrudan miyofibroblastlara transdiferansiye olurlar. Ancak fibroz yapan böbrekteki miyofibroblastların kökeni hala tartışmalıdır. Kronik böbrek hastalığının tanı ve tedavisini iyileştirmek için, böbrek fibrozisi sırasında inflamatuvar hücre fonksiyonlarını ve mekanizmalarını anlamak büyük önem taşımaktadır (Meng, 2019). Renal iskemi/reperfüzyon hasarı ile makrofajların rolünün araştırıldığı bir çalışmada reperfüzyonun erken döneminde proinflamatuvar makrofajlar baskılanırken, antiinflamatuvar makrofajların indüksiyonu inflamasyonu baskılamış ve iyileşmeyi hızlandırmıştır (Xu & ark., 2023). İnterlökin 33'ün inflamasyon üzerindeki etkisi incelenen bir çalışmada proinflamatuvar sitokin seviyelerini ve histolojik hasarı azalttığı raporlanmıştır (Akçay & ark., 2011). Bu çalışmalar, renal iskemi/reperfüzyon hasarında inflamasyonun patofizyolojisindeki merkezi rolünü ve bu sürecin hedeflenmesi ile hasarın azaltılabileceğini göstermektedir. Farklı sinyal yolları ve hücrelerel süreçler, bu mekanizmaların anlaşılmasını sağlamıştır.

3.4. Renal İskemi/ Reperfüzyonda Oksidatif Stres

Serbest oksijen radikalleri ile antioksidan koruma arasındaki dengenin bozulması, oksidatif stres olarak adlandırılır. Oksijenin yararlı etkileri olmasına rağmen, aşırı miktarda oksijen reaktif oksijen türlerinin yüksek enerjili elektron transferine neden olarak aşırı ATP üretimine katkıda bulunur. Bu durum, lipidler, proteinler ve DNA gibi moleküllere zarar verme riskini artırarak sitotoksosite, genotoksosite ve hücre proliferasyonuna yol açabilir. Oksidatif stresi artıran faktörler arasında çevresel etmenler, ilaçlar ve kimyasal bileşenler yer alır. Özellikle inflamatuvar medyatörler, örneğin tümör nekrozis faktör alfa ve IL-1 beta, serbest oksijen radikallerinin salınımını tetikleyerek hücresel işlev bozukluklarına neden olur (Öztürk & Ulutaş, 2017; Alkadi, 2020). Renal iskemi/reperfüzyon hasarının oksidatif stres mekanizmalarıyla nasıl tetiklendiğini ve antioksidan tedavi yaklaşımlarının potansiyel yararlarını araştıran bir çalışmada serbest radikallerin ve reaktif oksijen türlerinin önemli bir rol oynadığı vurgulanmıştır (Reutzel & ark., 2003). Farklı bir çalışmada reperfüzyon sırasında reaktif oksijen türlerinin önemli ölçüde artış gösterdiği saptanmıştır. Antioksidan enzim aktivitelerinin azalması, doku hasarını arttırmıştır. N-asetilsistein uygulaması oksidatif stres kaynaklı hasarı önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir (Chamoun & ark., 2000).

3.5. Renal İskemi/Reperfüzyon Hasarında Serbest Radikaller

Serbest radikaller, eksik elektronlardan dolayı kararsızdır ve denge sağlamak amacıyla karşılarına çıkan ilk moleküllerle kimyasal reaksiyonlara girerek elektron alırlar. Elektron kaybeden molekül, okside olarak bir serbest radikale dönüşür. Bu süreç, hücre zarına zarar vererek hücresel yapıları bozar. Renal

iskemi/reperfüzyon hasarında serbest radikaller, tüm biyolojik moleküllerde hasar oluşturarak hücre fonksiyonlarını bozar ve apoptoza yol açar. Bu hasarları önlemek amacıyla antioksidanlar üzerine birçok araştırma yapılmış. Bir çalışmada hidroksil radikalleri, mitokondriyal disfonksiyon ve ATP tükenmesinde anahtar rol oynadığı tespit edilmiştir. Serbest radikallerin mitokondriyal hasar verdiği renal iskemi/reperfüzyon çalışmasında aynı zamanda antioksidan tedavi ile de mitokondriyal fonksiyonun korunup apoptozun azaltıldığı raporlanmıştır (Cheung, 2003). Oksidan hasarının çeşitli hastalıkların patogenezinde rol oynadığı ortaya konmuştur. Bu hastalıklar arasında kanser, iskemi/reperfüzyon hasarı, diyabet, Parkinson, Alzheimer, serebral iskemi ve epilepsi yer alır. Renal iskemi/reperfüzyon hasarında serbest radikallerin koruyucu etkisi üzerine yapılan bir çalışmada tedavi grubunda tübüler nekroz ve inflamasyon belirgin şekilde azaldığı tespit edilmiştir (Zhao & ark., 2011). Oksijen, canlılar için vazgeçilmez bir molekül olmasına rağmen, reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumuna da neden olabilir. Hücre içindeki ROS'un %90'ı, aerobik solunum sırasında mitokondride üretilir ve bu tür moleküller, vücut dengesinin korunması için gereklidir. Ancak oksidatif stresin artması durumunda, bu moleküller zarar verici hale gelir ve hücre hasarlarına yol açar. Özellikle iskemi/reperfüzyon hasarında, aşırı üretilen ROS; DNA, mitokondri, lipid ve protein gibi yapıları tahrip ederek inflamasyonu tetikler ve organ hasarına sebep olur (Alkadi, 2020).

Sonuç

İskemi-reperfüzyon hasarı, çok sayıda faktörün bir araya gelmesiyle kompleks ve kümülatif bir patofizyoloji sergiler. İskemi

sırasında meydana gelen doku hasarı, reperfüzyon aşamasında hücre içi çeşitli biyokimyasal yollarda reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretilmesiyle apoptoza yol açabilir. Ayrıca, proinflatuvar mediyatörlerin salınımı ve nötrofil, makrofaj, lenfosit gibi immün hücrelerin hasarlı bölgeye göçü hasarı daha da artırır. Bu hasarın yaygınlaşması, iskemi-reperfüzyon hasarının sistemik etkilerinin temelini oluşturur. Tüm bu mekanizmaların etkisi, iskemi süresi ve şiddetine bağlı olarak dokularda farklılık gösterebilir. Dolayısıyla, iskemi-reperfüzyon hasarında oksidatif stresin biyokimyasal süreçlerinin anlaşılması, doku ve organ koruması için yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi bakımından büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

Abbasoğlu, S. D., J. Balkan, Ö. Kanbağı, U. Çevikbaş, G. A. Toker, & M. Uysal. 2004. “Aminoguanidin ve N-asetilsisteinin endotoksemik sirozlu sıçanlarda karaciğer hasarı, oksidatif ve nitrozatif stres üzerine etkisi”. *Kocatepe Tıp Dergisi* 5(1):27-32.

Agoro, Rafiou, & Kenneth E. White. 2023. “Regulation of FGF23 Production and Phosphate Metabolism by Bone–Kidney Interactions”. *Nature Reviews Nephrology* 19(3):185-93. doi: 10.1038/s41581-022-00665-x.

Akçay, Ali, Quocan Nguyen, Zhibin He, Kultigin Turkmen, Dong Won Lee, Ana Andres Hernando, Christopher Altmann, Aysun Toker, Arijana Pacic, & Danica Galesic Ljubanovic. 2011. “IL-33 exacerbates acute kidney injury”. *Journal of the American Society of Nephrology* 22(11):2057-67.

Alkadi, Hourieh. 2020. “A Review on Free Radicals and Antioxidants”. *Infectious Disorders Drug Targets* 20(1):16-26. doi: 10.2174/1871526518666180628124323.

Aslan, Fatma Eti, & Nermin Olgun. 2017. *Fizyopatoloji*. Akademisyen Kitabevi.

Beytur, Asiye. 2019. “Deneysel böbrek iskemisi/reperfüzyon hasarında saksagliptinin etkilerinin araştırılması”. Master’s Thesis, İnönü Üniversitesi/Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Bonventre, Joseph V., & Li Yang. 2011. “Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury”. *The Journal of clinical investigation* 121(11):4210-21.

Chamoun, Fady, Melissa Burne, Michael O'Donnell, & Hamid Rabb. 2000. "Pathophysiologic role of selectins and their ligands in ischemia reperfusion injury". *Front Biosci* 5(1):103-9.

Cheung, Raymond Tak Fai. 2003. "The Utility of Melatonin in Reducing Cerebral Damage Resulting from Ischemia and Reperfusion". *Journal of Pineal Research* 34(3):153-60. doi: 10.1034/j.1600-079X.2003.00034.x.

Cianci, Rosario, Mariadelina Simeoni, Eleonora Cianci, Oriana De Marco, Antonio Pisani, Claudio Ferri, & Antonietta Gigante. 2023. "Stem Cells in Kidney Ischemia: From Inflammation and Fibrosis to Renal Tissue Regeneration". *International Journal of Molecular Sciences* 24(5):4631. doi: 10.3390/ijms24054631.

Conesa, Erica López, Fernando Valero, José Carlos Nadal, Francisco J. Fenoy, Bernardo López, Begoña Arregui, & Miguel García Salom. 2001. "N -Acetyl- L -Cysteine Improves Renal Medullary Hypoperfusion in Acute Renal Failure". *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 281(3):R730-37. doi: 10.1152/ajpregu.2001.281.3.R730.

Dağlı, Cumhur. 2011. "Deneysel olarak renal iskemi-reperfüzyon oluşturulan sıçanlarda diosmin+hesperidinin etkisi".

Dobashi, K., B. Ghosh, J. K. Orak, I. Singh, & A. K. Singh. 2000. "Kidney ischemia-reperfusion: modulation of antioxidant defenses". *Molecular and cellular biochemistry* 205:1-11.

Hall, J. E. 2013. "Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. 12. bs.(Çev. Ed. Berrak Çağlayan Yeğen)".

Heyman, Samuel N., Christian Rosenberger, & Seymour Rosen. 2010. "Experimental ischemia–reperfusion: biases and myths—the proximal vs. distal hypoxic tubular injury debate revisited". *Kidney international* 77(1):9-16.

Kumar, Abbas, Abul K. Abbas, & C. Jon. 2015. "Aster: Robbins and Cotran pathologic basis of disease". *Professional Edition*,.

Legouis, David, Anna Faivre, Pietro E. Cippà, & Sophie de Seigneux. 2022. "Renal gluconeogenesis: an underestimated role of the kidney in systemic glucose metabolism". *Nephrology Dialysis Transplantation* 37(8):1417-25. doi: 10.1093/ndt/gfaa302.

Loupy, Alexandre, Michael Mengel, & Mark Haas. 2022. "Thirty years of the International Banff Classification for Allograft Pathology: the past, present, and future of kidney transplant diagnostics". *Kidney international* 101(4):678-91.

Mammadov, Renad, Bahadır Süleyman, & Aslı Özbek Bilgin. 2019. "Nizatidinin Böbrek İskemi Reperfüzyon Hasarına Etkisi". *Van Tıp Dergisi* 26(3):303-8.

Meister, Alton & Mary E. Anderson. 1983. "Glutathione". *Annual Review of Biochemistry* 52(1):711-60. doi: 10.1146/annurev.bi.52.070183.003431.

Meldrum, Kirstan K., Daniel R. Meldrum, Xianzhong Meng, Lihua Ao, & Alden H. Harken. 2002. "TNF- α -Dependent Bilateral Renal Injury Is Induced by Unilateral Renal Ischemia-Reperfusion". *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 282(2):H540-46. doi: 10.1152/ajpheart.00072.2001.

Nørgård, Mikkel Ørnfeldt, & Per Svenningsen. 2023. “Acute Kidney Injury by Ischemia/Reperfusion and Extracellular Vesicles”. *International Journal of Molecular Sciences* 24(20):15312. doi: 10.3390/ijms242015312.

Ovayolu, N. 2016. “Üriner Sistem Hastalıkları ve Hemşirelik Yönetimi”. *İçinde: N. Ovayolu, & Ö. Ovayolu, Temel İç Hastalıkları Hemşireliği ve Farklı Boyutlarıyla Kronik Hastalıklar Kitabı, Adana, Nobel Tıp Kitabevi* 373-78.

Öztürk, N., Ulutaş A.P., (2017). Ratlarda Farklı Dozlardaki Egzersizin Bazı Akut Faz Proteinleri ve Lipit Profiline Etkileri *Türkiye Klinikleri J Sports* doi: 10.5336/sportsci.2016-52383

Paller, M. S. 1994. “The Cell Biology of Reperfusion Injury in the Kidney”. *Journal of Investigative Medicine: The Official Publication of the American Federation for Clinical Research* 42(4):632-39.

Reutzel-Selke, Anja, Thomas Zschockelt, Christian Denecke, Ulrike Bachmann, Anke Jurisch, Johann Pratschke, Georg Schmidbauer, Hans-Dieter Volk, Peter Neuhaus, & Stefan G. Tullius. 2003. “Short-term immunosuppressive treatment of the donor ameliorates consequences of ischemia/reperfusion injury and long-term graft function in renal allografts from older donors¹”. *Transplantation* 75(11):1786-92.

Slusser, Stephen O., Lee W. Grotyohann, Louis F. Martin, & Russell C. Scaduto Jr. 1990. “Glutathione catabolism by the

ischemic rat kidney”. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 258(6):F1547-53.

Srole, Daniel N., & Tomas Ganz. 2020. “Erythroferrone structure, function, and physiology: iron homeostasis and beyond”. *Journal of cellular physiology* 236(7):4888. doi: 10.1002/jcp.30247.

Striker, Liliane J. Richard L. Tannen, Mary Ann Lange & Garye E. Striker. 1988. “The contribution of cell culture to the study of renal diseases”. *International Review of Experimental Pathology* 55-105.

Xu, Shuwan, Cong Xu, Jiahua Xu, Kun Zhang, & Huanji Zhang. 2023. “Macrophage Heterogeneity and Its Impact on Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury: An Integrative Review”. *Journal of Inflammation Research* Volume 16:5971-87. doi: 10.2147/JIR.S436560.

Yavuz, Hanife, & Seyit Ankaralı. 2021. “Böbreklerin Endokrin Fonksiyonları”. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 11(2):265-72. doi: 10.33631/duzcesbed.671445.

Zhao, Ming-Ming, Ming-Jiang Xu, Yan Cai, Gexin Zhao, Youfei Guan, Wei Kong, Chaoshu Tang, & Xian Wang. 2011. “Mitochondrial reactive oxygen species promote p65 nuclear translocation mediating high-phosphate-induced vascular calcification in vitro and in vivo”. *Kidney international* 79(10):1071-79.

BÖLÜM II

Karaciğer Hastalıklarında Mitofaji

Ecem ERSUNGUR¹

Giriş

Mitokondriler hepatik hücrelerin fizyolojisi ve patofizyolojisi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Mitokondriler, hücrel enerji üretimi olan oksidatif fosforilasyon sürecinde yer alarak, hücrenin enerji gereksinimlerini karşılamak için ATP üretirler. Mitokondriler, sadece oksidatif fosforilasyon yoluyla adenosin trifosfat (ATP) üretmekle kalmaz, aynı zamanda makromoleküllerin anabolizmasını teşvik eder ve metabolik atıkları parçalayarak hücrel homeostaziyi korur. Bu nedenle, mitokondriler hücre içi fabrikalar olarak işlev görürler. Ayrıca, mitokondrilerin oksidatif stres ve hücrel redoks dengesi üzerindeki rolü, hücrelerdeki lipid metabolizmasını düzenleyen çeşitli sinyal yolları aracılığıyla etkili olabilir. Mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, karaciğer hastalıklarının gelişiminde önemli bir faktör

¹ Öğr. Gör., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Söke Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Aydın/Türkiye ecem.ersungur@adu.edu.tr orcid: 0000-0002-3240-7177

olabilir. Örneğin, mitokondriyal disfonksiyon, yağlı karaciğer hastalığı gibi lipid metabolizması bozukluklarına katkıda bulunabilir. Ayrıca, mitokondriyal hasarın, karaciğer hücrelerinde apoptozis gibi patolojik süreçlerin başlatılmasında rol oynayabileceği bilinmektedir. Son zamanlarda, mitofaji adı verilen seçici bir otofaji sürecinin, hasarlı veya aşırı mitokondrilerin temizlenmesinde önemli bir rol oynadığı ortaya çıkmıştır. Mitofaji, mitokondriyal sağlığın korunması için kritik bir mekanizma olup, karaciğerin fizyolojisi ve patofizyolojisi üzerinde önemli etkileri olduğu düşünülmektedir. Bu sürecin disfonksiyonu, mitokondriyal hasarın birikmesine ve karaciğer hastalıklarının ilerlemesine katkıda bulunabilir. Bu nedenle, mitokondriyal fonksiyonun ve mitofajinin karaciğer sağlığı açısından önemi giderek daha fazla araştırılmaktadır (Karıncaoğlu, 2009; Pratt, 2016).

Karaciğer

Karaciğer birçok farklı işlevi bulunan tek bir organdır. İşlevleri birbiri ile bağlantılıdır. Karaciğerin fizyolojik işlevlerine bakacak olursak ilk olarak metabolizmada rol oynar. Karaciğer, vücudun enerji gereksinimlerini karşılamak için glikojen sentezi, glikojen depolaması ve glukoneogenez gibi metabolik süreçleri yürütürken, aynı zamanda yağ, protein ve karbonhidrat metabolizmasını dengelemektedir (Karıncaoğlu, 2009). İkinci olarak detoksifikasyonda rol oynamaktadır. Detoksifikasyon görevi ile kan ve diğer vücut sıvılarındaki toksinleri ve zararlı maddeleri temizler. Bu süreçte, toksinlerin daha az zararlı bileşenlere dönüştürülmesi veya vücuttan atılması sağlanır. Üçüncü olarak safra düzenleme ve vücut sıvılarını koruma gibi önemli işlevlere sahiptir. Bunların dışında kandaki kolesterol düzeyini düzenleme rolüne

üstlenmektedir. Depolama görevi vardır. A, D, E, K ve B12 gibi vitaminleri, minarel, glikojen gibi besin maddelerinin depolanmasını sağlar (Dawson, 2016). Bağışıklık sisteminde önemli rol oynar. Tüm bu işlevlerinin birbiri ile bağlantılarını sağlayan bir organ olduğu için vücutta görülen anormalliklerde işlevler eşzamanlı bozulur.

Mitofajinin Karaciğerdeki Fizyolojik Rolü

1960'ların başlarında, Ashford ve arkadaşları, glukagon ile uyarılmış sıçan hepatositlerindeki lizozomlarla ilişkilendirilmiş otofajik vakuollerde mitokondrinin yakalandığını gözlemlemişlerdir. Aynı şekilde 1960 yıllarının başında sıçan karaciğer dokularında, deterjan maruziyeti, açlık veya glukagon uyarımı gibi çeşitli uyarıcı türleri altında mitokondriyal otofaji gözlemlendi (Blankson, Holen & Seglen, 1995). Karaciğer, mitokondriyal otofajinin keşfine öncülük eden ilk dokudur. Mitofaji, karaciğer hücrelerinde mitokondriyal homeostazın korunmasında kritik bir rol oynar, çünkü hasarlı mitokondrilerin temizlenmesi, hücrelerin enerji metabolizmasının stabilitesini sağlamak ve oksidatif stresin olumsuz etkilerini sınırlamak için gereklidir. Oksidatif stres, karaciğer hücrelerinde mitokondriyal hasara neden olabilir ve bu durum, çeşitli karaciğer hastalıklarının patogenezinde önemli bir rol oynar (Spinelli & Haigis, 2018). Mitofaji, oksidatif stresin düzenlenmesinde kritik bir mekanizma olarak hareket eder, çünkü hasarlı mitokondrilerin temizlenmesi, hücrelerin redoks homeostazını korumak ve hasarın yayılmasını engellemek için gereklidir. Karaciğerin lipid metabolizması, özellikle yağ asidi oksidasyonu süreçleri, enerji homeostazı ve vücut lipid dengesinin korunmasında sağlar. Mitofaji, oksidatif streste olduğu gibi lipid metabolizmasının düzenlenmesinde kritik bir rol oynar; çünkü

hasarlı mitokondrilerin temizlenmesi, yağ asidi oksidasyonunun verimli bir şekilde gerçekleşmesini sağlar ve bu da lipid homeostazının korunmasına katkıda bulunur. Mitofajinin düzenlenmesi, karaciğerin inflamatuvar yanıtlarını ve bağışıklık fonksiyonlarını etkileyebilir. Bu, inflamasyonun kontrol edilmesi ve bağışıklık sisteminin dengelenmesi yoluyla karaciğer sağlığının korunmasına katkıda bulunur.

Karaciğer Hastalıklarında Mitofaji

1-Alkolik Karaciğer Hastalığında Mitofaji

Dünya genelinde karaciğer hastalığına bağlı ölümlerin önemli bir kısmı, alkolik hepatit gibi alkol kaynaklı karaciğer hastalıklarından kaynaklanmaktadır (Gao & Bataller, 2011). Alkol maruziyeti, karaciğerde mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna yol açabilir ve uzun süreli alkol kullanımının mitokondriyal solunum kompleksi proteinlerinin sentezini engellediği belirlenmiştir. Etanol, oksidatif fosforilasyon kapasitesini azaltır. Mansouri ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı çalışmada tek bir alkol dozunun mitokondriyal DNA hasarına yol açabileceğini öne sürmüşlerdir (Mansouri & ark., 1999). Oksidatif stresin ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun karaciğer hepatiti patogenezinde merkezi bir rol oynadığını gösteren sağlam kanıtlar bulunmaktadır (Mantena & ark., 2008; García-Ruiz, Kaplowitz & Fernándezchea, 2013). Akut ve kronik etanol tüketiminde, mitofajinin işlevsiz mitokondrileri ortadan kaldırarak alkolün neden olduğu karaciğer hasarında koruyucu bir mekanizma olarak işlev gördüğü gözlemlenmiştir (Ding, Li & Yin, 2011; Eid, 2013). Alkol tarafından baskılanan mitofajiyi restore edebilen bileşikler, kronik alkol tüketimi modellerinde karaciğer hasarını hafifletebilir (Yu,

2016; Gao, 2019). Alkolün mitofaji üzerindeki etkileri, alkol maruziyetinin süresi ve miktarına bağlı olarak değişir. Aşırı alkol tüketimi olan bir sıçan modelinde, PINK1/Parkin veya BNIP3 sinyal yolları aracılığıyla artan mitofaji bildirilmiştir (Eid, 2016; Ma, 2014,). Hepatositlerdeki artan mitofaji ile mitokondriyal oksidatif hasarın birlikte arttığı gözlemlenmiştir. Kronik alkol tüketimiyle ilgili yapılan araştırmalar, mitofajinin işleme yeteneğini aşan belirgin işlevsiz mitokondri birikimine neden olduğunu ortaya koymuştur. Kronik alkolle beslenen vakaların çoğunda mitofajinin bozulduğu rapor edilmiştir (Yu, 2016; Gao, 2019; Zhou, 2019).

2- Alkolsüz Karaciğer Hastalığında Mitofaji

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı, metabolik sendromun karaciğerdeki bir hastalık olarak kabul edilen geniş bir hastalık spektrumunu içerir. Bu spektrum, basit hastalığın yağlanmasıyla başlayarak alkolik olmayan steatohepatit gibi daha ileri aşamalara, fibrozis, siroz ve nihayetinde hepatosellüler karsinom örneklerine kadar uzanabilir (Younes & Bugianesi, 2018). Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının patogenezi, karaciğerdeki anormal lipid metabolizmasından kaynaklanır. Bu süreç, lipogenez ve insülin direncinin neden olduğu hepatositlerdeki serbest yağ asitlerinin alımında artışla birlikte ortaya çıkmasıdır. Sonuç olarak, lipotoksisite, mitokondriyal disfonksiyon, aşırı oksidatif stres, endoplazmik retikulum stresi, tedavi ve profibrojenik yanıtlar gelişir ve bu da nörolojik ciddi riskler altında kalır (Lee, Park & Roh, 2019). Mitokondriler, yağ asitlerinin metabolizmasında ve enerji dağılımında kritik rol oynadığı için, saklanan mitokondriyal fonksiyonun alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının belirgin bir özelliği olduğu bilinmektedir. Alkolik olmayan steatohepatit

hastalarında genişlemiş, şişmiş ve krista olmuş mitokondriler gözlemlenmiş ve bu anormal mitokondrilerin solunum zinciri enzim komplekslerinin aktivitesinde azalmaya yol açıldığı tespit edilmiştir (Pérez-Carreras, 2003). Alkolik karaciğer hastalığında olduğu gibi, mitofajinin, yani bozuk mitokondrilerin uzaklaştırılmasının, uzun süreli alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı kayıtlı koruyucu bir mekanizma olduğu kabul edilmektedir. Bozuk mitofaji, hem yüksek yağlı diyetle indüklenen in vivo fare modellerinde hem de oleik asit veya palmitik asit ile tedavi edilen in vitro hücre kültürlerinde alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı ile çoğaltılan çeşitli fenotiplerle, tekrar tekrar yağlanma miktarı, yüksek oksidatif stres ve tekrarlanmasıyla ilişkilendirilmiştir (Yu, 2019; Lee, 2019). Çeşitli sinyal yollarının alkolsüz yağlı karaciğer hastalığında mitofajinin düzenlenmesinde rol oynadığı ve bu yolların uygun şekilde manipüle edilmesi durumunda hepatositlerde mitofajinin geri kazanılabileceği ve böylece metabolik sonuçların iyileştirilebileceği ileri sürülmektedir. Asil-CoA lizokardiyolipin asiltransferaz-1'in alkolsüz yağlı karaciğer hastalığındaki mitofajiyi olumsuz yönde düzenleme bozukluğu hala tam olarak aydınlatılamamıştır ve bu konuda daha fazla veriye ihtiyaç vardır. Mitofajiyi gösteren sinyal yollarının detaylı bir şekilde incelenmesi, bu bağımsız tedavi potansiyel yeni tedavilerin üretilmesine yol açabilir. Mitofaji düzgün bir şekilde manipüle edilebilirse, hepatositlerdeki mitokondriyal belirtilerin geri kazandırılması ve dolayısıyla alkole bağlı olmayan yağlı kalp hastalığının metabolik sonuçlarının yenilenebilir olması mümkün olabilir (Wang, 2015). Bu nedenle mitokondri sağlığı ve mitofajinin düzenlenmesi, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı tedavisi önemli bir araştırma alanı olarak öne çıkmaktadır.

Makrofaj uyarıcı 1'in genetik ablasyonu, yeni bir hücre sel hayatta kalma düzenleyicisi olarak, yüksek yağlı diyet kaynaklı karaciğer hasarını hafiflettiği ve hepatosit canlılığını koruduğu gösterilmiştir. Bu etkilerin, büyük olasılıkla PINK1/Parkin aracılı mitofajinin uyarılmasıyla gerçekleştiği düşünülmektedir. Buna paralel olarak, bitki flavonolü olan kuersetin ile PINK1/Parkin'e bağlı mitofajinin farmakolojik olarak artırılması, 10 hafta boyunca yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde karaciğer bozukluklarının hafifletilmesine yol açmıştır. Ancak, Parkin'in genetik olarak silindiği farelerle yapılan çalışmalar beklenmedik sonuçlar vermiştir.

Kim ve arkadaşları, Parkin nakavt farelerin 6 haftalık yüksek yağlı diyetle sonrasında obeziteden, hepatik steatozdan ve insülin direncinden korunduğunu bildirmiştir. Daha derin mekanik incelemeler, Parkin'in bu etkilerinin karaciğerdeki lipid taşıyıcısı CD36'nın ubiquitin aracılı stabilizasyonu yoluyla meydana geldiğini ortaya koymuştur. İlginç bir şekilde, akut yüksek yağlı diyetle beslenme modelinde, Parkin nakavt farelerde bağırsak lipid emiliminde bozulma gözlemlenmiştir. Bu durum, artmış fekal lipid atılımı ve azalmış plazma trigliserid seviyeleri ile kanıtlanmıştır. Ancak intravenöz lipid infüzyonu, Parkin nakavt farelerde karaciğer yağlanmasına neden olmuştur.

Bu sonuçlar, Parkin'in hem lipid emilimi düzenlemesinde temel bir rol oynadığını hem de mitofaji aracılığıyla karaciğer hasarına karşı koruyucu etkilere katkıda bulunduğunu göstermektedir. Parkin eksikliğinin, alkol veya diğer toksik maddelere maruziyetin yanı sıra yüksek yağlı diyetle kaynaklı

karaciğer hasarındaki olumsuz etkilerde rol oynayabileceği öne sürülmektedir (Costa, 2016).

3-Karaciğer İskemi/Reperfüzyon Hasarında Mitofaji

Hepatik iskemi-reperfüzyon enfeksiyonu, hastalığın rezeksiyonu, organ nakli ve hemorajik şok gibi klinik oranlar önemli bileşenlerden biridir. İskemi sırasında oksijen kaybı ve besin eksikliği, hepatositlerde ve kalpte parankimal olmayan olaylarda ATP eksikliğine yol açan enerjiye bağlı metabolik organların toplanmasına neden olur. Bu durum, hücre içindeki reaktif oksijen türleri (ROS) ve asitlerin metabolitlerinin birikmesiyle sağlanır. Artan oksidatif stres ve mitokondri kalsiyum kaybı, yüksek geçişli geçiş ayarlarının açılmasına ve mitokondriyal geçirgenlik geçişinin başlamasına neden olur; bu süreç hem apoptotik hem de nekrotik hücre ölümüne yol açabilir (Kantrow, 2000).

Beklenen bir şekilde, iskemik dönem sırasında sitoplazmanın asidik ortamı, birçok enzim parçasını baskımlarken, aynı zamanda mitokondriyal geçirgenlik geçişini yok ederek analitik olarak koruyucu etki sağlar (Czaja, 2013). Ancak, kan kayıpları tekrar sağlandığında ve pH normal seviyelere ayrılır, bu korumanın ortadan kalkması ve reperfüzyon hasarını daha da şiddetlendirmesi sağlanır. Mitofajinin, yani işlevsiz mitokondrilerin uzaklaştırılmasının, hepatik iskemi-reperfüzyon hasarının iyileşmesinde önemli bir mekanizma olduğu bilinmektedir. Her ne kadar besin eksikliği otofajiyi tetikleyen güçlü bir destekleyici olsa da uzun süreli iskemi sırasında hücre içi ATP'nin yok olması bu enerjiye bağlı katabolik süreci durdurur.

Reperfüzyonun başlamasıyla birlikte, elektron transfer zincirinin yeniden devreye alınması ve mitokondriyal ATP sentezi, iskemik dönemdeki hasarlı proteinlerin ve organellerin otofaji yoluyla ortadan kaybolmasını sağlar. Hem in vivo hem de in vitro hepatik iskemi-reperfüzyon modellerinde, hastalıkların erken evrelerinde artan mitofaji aktivitesi gözlenmiştir. Ancak uzun süreli iskemi-reperfüzyon hasarı sonrasında otofajinin kapasitesi azalır ve biriken işlevsiz mitokondrilerin çıkarılması yetersiz hale gelir. Bu durum, reperfüzyonun geçiş evrelerinde daha geniş yerlerde mitokondriyal hasar, yaygın mitokondriyal geçirgenlik geçişini ve hücre ölümüne yol açar (Go, 2015; Bhogal, 2018).

Yapılan çalışmalarda yaşlı ve genç farelerde hepatic iskemi-reperfüzyon maruziyetine bağlı karaciğer hasarı araştırılmış ve yaşlı farelerde genç farelere göre ciddi karaciğer hasarı tespit edilmiştir (Chun, 2018). Yaşlı farelerde hepatik iskemi-reperfüzyondan sonra mitofaji başarılı olamaz ve bu da iskemi-reperfüzyon hasarına karşı artan duyarlılığa sebep olur. Mitofaji'nin yaşlı ve alkolik karaciğerde hepatik iskemi-reperfüzyon hasarına karşı nasıl koruma sağladığına dair daha fazla araştırma gerekmektedir.

Sonuç

Gelişmekte olanlarda mitofaji, homeostazın korunması ve mitokondriyal dayanıklılığın sürdürülmesi açısından hayati bir mekanizma olarak öne çıkmaktadır. Mitofaji, hasar görmüş veya fonksiyonu kaybetmiş mitokondrilerin hücreden uzaklaştırılması yoluyla oksidatif stresin azaltılmasına, tedavinin kontrol altında tutulmasına ve mevcut enerji durumunun yeniden sağlanmasına yardımcı olur. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, alkole bağlı karaciğer hastalığı ve iskemi-reperfüzyon hastalığı gibi

patolojilerde mitofaji oranlarının bölümleri, mitokondriyal disfonksiyonun oranlarına ve olayların ilerlemesine yol açabilir. Mitofajiyi destekleyen farmakolojik yaklaşımlar, karaciğer hastalıklarının seyrini değiştirme potansiyeline sahiptir. Bu nedenle, mitofajilerin daha iyi anlaşılması ve anlatılması, kansere yönelik yeni ve etkili tedavi geliştirme açısından umut vaat etmektedir.

KAYNAKLAR

Bhogal, R.H.; Weston, C.J.; Velduis, S.; Leuvenink, H.G.D.; Reynolds, G.M.; Davies, S.; Thin, L.N.; Alfaifi, M.; Shepard, E.L.; Boteon, Y.; et al. (2018). The Reactive Oxygen Species-Mitophagy Signaling Pathway Regulates Liver Endothelial Cell Survival During Ischemia/Reperfusion Injury. *Liver Transplant.* 24, 1437–1452.

Blankson, H.; Holen, I.; Seglen, P.O. (1995). Disruption of the cytoke­ratin cytoskeleton and inhibition of hepatocytic autophagy by okadaic acid. *Exp. Cell Res.* 218, 522–530.

Chun, S.K.; Lee, S.; Flores-Toro, J.; U, R.Y.; Yang, M.-J.; Go, K.L.; Biel, T.G.; Miney, C.E.; Louis, S.P.; Law, B.K.; et al. (2018). Loss of sirtuin 1 and mitofusin 2 contributes to enhanced ischemia/reperfusion injury in aged livers. *Aging Cell*, 17, e12761.

Costa, D.K.; Huckestein, B.; Edmunds, L.R.; Petersen, M.C.; Nasiri, A.; Butrico, G.M.; Abulizi, A.; Harmon, D.B.; Lu, C.; Mantell, B.; et al. (2016). Reduced intestinal lipid absorption and body weight-independent improvements in insulin sensitivity in high-fat diet-fed Park2 knockout mice. *Am. J. Physiol. Metab.* 311, E105–E116.

Czaja, M.J.; Ding, W.-X.; Donohue, T.M.; Friedman, S.L.; Kim, J.-S.; Komatsu, M.; Lemasters, J.J.; Lemoine, A.; Lin, J.D.; Ou, J.-H.J.; et al.(2013). Functions of autophagy in normal and diseased liver. *Autophagy* . 9, 1131–1158.

Dawson P.A. (2016). Bile Secretion and the Enterohepatic Circulation. Feldman M, Friedman S.L, Brandt J.L, editörler. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Cilt 1; 1085-1099.

Ding, W.-X.; Li, M.; Yin, X.-M. (2011). Selective taste of ethanol-induced autophagy for mitochondria and lipid droplets. *Autophagy* 7, 248–249.

Eid, N.; Ito, Y.; Horibe, A.; Otsuki, Y. (2016). Ethanol-induced mitophagy in liver is associated with activation of the PINK1-Parkin pathway triggered by oxidative DNA damage. *Histol. Histopathol.* 31, 1143–1159.

Eid, N.; Ito, Y.; Maemura, K.; Otsuki, Y. Elevated. (2013). Autophagic sequestration of mitochondria and lipid droplets in steatotic hepatocytes of chronic ethanol-treated rats: An immunohistochemical and electron microscopic study. *J. Mol. Histol.* 44, 311–326.

Gao, B.; Bataller, R.(2011). Alcoholic liver disease: Pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterol.* 141, 1572–1585.

Gao, H.; Lv, Y.; Liu, Y.; Li, J.; Wang, X.; Zhou, Z.; Tipoe, G.L.; Ouyang, S.; Guo, Y.; Zhang, J.; et al. (2019). Wolfberry-Derived Zeaxanthin Dipalmitate Attenuates Ethanol-Induced Hepatic Damage. *Mol. Nutr. Food Res.* 63, e1801339.

García-Ruiz, C.; Kaplowitz, N.; Fernándezcheca, J.C. (2013). Role of Mitochondria in Alcoholic Liver Disease. *Curr. Pathobiol. Rep.* 1, 159–168.

Go, K.L.; Lee, S.; Zendejas, I.; Behrns, K.E.; Kim, J.-S. (2015). Mitochondrial Dysfunction and Autophagy in Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury. *BioMed Res. Int.* 1–14.

Kantrow, S.P.; Gierman, J.L.; Jaligam, V.R.; Zhang, P.; Piantadosi, C.A.; Summer, W.R.; Lancaster, J.R. (2000). Regulation of tumor necrosis factor cytotoxicity by calcineurin. *FEBS Lett.* 483, 119–124.

Karıncaoğlu M. (2009). Hepatobiliyer Anatomi ve Fizyoloji. Değertekin H, Yalçın K, editörler. Karaciğer Hastalıklarına Klinik Yaklaşım; 49-53.

Lee, J.; Park, J.-S.; Roh, Y.-S. (2019). Molecular insights into the role of mitochondria in non-alcoholic fatty liver disease. *Arch. Pharmacol Res.* 42, 935–946.

Lee, N.H.; Jung, Y.Y.; Park, M.H.; Jo, M.R.; Han, S.B.; Yoon, -Y.; Roh, Y.S.; Hong, J.T. (2019). Peroxiredoxin 6 Confers Protection Against Nonalcoholic Fatty Liver Disease Through Maintaining Mitochondrial Function. *Antioxidants Redox Signal.* 31, 387–402.

Ma, G.-D.; Liu, Y.-H.; Zhang, Q.-L.; Zhang, B.-G.; Zhao, N.; Wang, Q.-L.; Wang, X.-D. (2014). Pre-endurance training prevents acute alcoholic liver injury in rats through the regulation of damaged mitochondria accumulation and mitophagy balance. *Hepatology Int.* 8, 425–435.

Mansouri, A.; Gaou, I.; De Kerguenec, C.; Amsellem, S.; Haouzi, D.; Berson, A.; Moreau, A.; Feldmann, G.; Lettéron, P.; Pessayre, D.; et al. (1999). An alcoholic binge causes massive degradation of hepatic mitochondrial DNA in mice. *Gastroenterology*, 117, 181–190.

Mantena, S.K.; King, A.L.; Andringa, K.K.; Eccleston, H.B.; Bailey, S.M.(2008). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in the pathogenesis of alcohol- and obesity-induced fatty liver diseases. *Free. Radic. Boil. Med.* 44, 1259–1272.

Pérez-Carreras, M.; Del Hoyo, P.; Martín, M.A.; Rubio, J.C.; Martín, A.; Castellano, G.; Colina, F.; Arenas, J.; Solis-Herruzo, J.A. (2003). Defective hepatic mitochondrial respiratory chain in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 38, 999–1007.

Pratt D.S. (2016). Liver Chemistry and Function Tests. Feldman M, Friedman S.L, Brandt J.L, editörler. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Cilt 2; 1243-1253.

Spinelli, J.B.; Haigis, M.C. (2018). The multifaceted contributions of mitochondria to cellular metabolism. *Nat. Cell Biol.* 20, 745–754.

Wang, L.; Liu, X.; Nie, J.; Zhang, J.; Kimball, S.R.; Zhang, H.; Zhang, W.J.; Jefferson, L.S.; Cheng, Z.; Ji, Q.; et al. (2015) ALCAT1 controls mitochondrial etiology of fatty liver diseases, linking defective mitophagy to steatosis. *Hepatology*. 61, 486–496.

Younes, R.; Bugianesi, E. (2018). A spotlight on pathogenesis, interactions and novel therapeutic options in NAFLD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 16, 80–82.

Yu, X.; Hao, M.; Liu, Y.; Ma, X.; Lin, W.; Xu, Q.; Zhou, H.; Shao, N.; Kuang, H. (2019). Liraglutide ameliorates non-alcoholic steatohepatitis by inhibiting NLRP3 inflammasome and pyroptosis activation via mitophagy. *Eur. J. Pharmacol.* 864, 172715.

Yu, X.; Xu, Y.; Zhang, S.; Sun, J.; Liu, P.; Xiao, L.; Tang, Y.; Liu, L.; Yao, P. (2016). Quercetin Attenuates Chronic Ethanol-Induced Hepatic Mitochondrial Damage through Enhanced Mitophagy. *Nutrients*. 8, 27.

Zhou, H.; Zhu, P.; Wang, J.; Toan, S.; Ren, J. (2019). DNA-PKcs promotes alcohol-related liver disease by activating Drp1-related mitochondrial fission and repressing FUNDC1-required mitophagy. *Signal Transduct. Target. Ther.* 4, 56.

BÖLÜM III

Melatonin İnsan Fizyolojisi Üzerine Etkileri

Aslı ÇANAKÇI¹
Gökhan CESUR²

1.Giriş

Pineal bez (epifiz bezi) M.Ö 300. yılda İskenderiyeli Herophilus (325-280 M.Ö.) tarafından tanımlanmıştır. Bergamalı Galen, pineal bez için, çam kozalağına benzemesi nedeni ile konareion (Latince conarium) adını kullanmıştır. Bu sözcük pineal bezi innerve eden Nervi conarii adı ile günümüzde de kullanılmaktadır. Pineal sözcüğü ise yine latince çam kozalağı anlamına gelen pinealis sözcüğünden gelmektedir. Vesalius (1514-1564) pineal bezin topografyasını ve yapısını tanımlamış, yine orta çağın ünlü filozof, hekim ve matematikçisi Rene Descartes (1596-1650) “ruhun yerleştirici yer” olarak tanımlayarak bellek

¹ Öğr. Gör., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Aydın Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Aydın/Türkiye a.canakci@adu.edu.tr orcid: 0000-0002-0441-1160

² Prof. Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Aydın/Türkiye gokhan.cesur@adu.edu.tr orcid: 0000-0002-6943-7521

işlevlerindeki önemini vurgulamıştır. 1850’de Kolliker, memelilerin pineal bezinde sinir liflerinin varlığını gözlemlemiştir.

Cajal, fare pineal bezinde demet yapan sinir liflerini bulmuş ve sempatik orijinli olduğunu iddia etmiştir. En önemli gelişme Lerner ve ark. nın pineal ekstrelerde bulunan, amfibienlere verildiğinde cilt renginin açılmasına neden olan potansiyel pineal hormonu izole etmeleridir. Ancak bu hormonun memelilerde pigment üzerine etkisinin olmadığı anlatılmıştır. Lerner bu maddeyi Yunanca’da siyah anlamına gelen “melas” ve iş anlamına gelen “tosos” kelimelerini birleştirerek “melatonin” olarak adlandırmıştır. Günümüz bilimsel literatüründe, melatonin hormonu insan fizyolojisi üzerindeki çok yönlü etkileriyle önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir.

Epifiz bezi tarafından salgılanan bu hormon, biyolojik ritimleri düzenlemekten, uyku-uyanıklık döngüsünün sürekliliğini sağlamaya kadar birçok kritik fonksiyon üstlenmektedir. Melatonin, özellikle karanlıkta salgılanması nedeniyle “gece hormonu” olarak da adlandırılmakta ve sirkadiyen ritimlerin merkezinde yer almaktadır.

Bu hormonun insan fizyolojisine olan etkileri, uyku ve uyanıklık düzenlemesiyle sınırlı kalmayıp; antioksidan özellikler, immün sistem desteği, öğrenme ve hafıza fonksiyonlarına katkı gibi birçok hayati sistemi kapsamaktadır. Bunun yanında, melatoninin endokrin sistemle olan etkileşimleri, metabolik hastalıkların yönetimindeki potansiyel rolleri ve stres yanıtı üzerindeki etkileri giderek artan bir ilgiyle incelenmektedir.

Bu bölümde, melatoninin insan fizyolojisi üzerindeki etkileri çok boyutlu bir yaklaşımla ele alınacak ve ilgili temel mekanizmalar bilimsel bulgular ışığında incelenecektir. Uyku-uyanıklık düzeni, oksidatif stres, immün sistem, endokrin fonksiyonlar ve metabolik etkiler gibi temel başlıklar altında melatoninin insan sağlığı üzerindeki önemli rolü detaylandırılacaktır. Klinik uygulamalardaki kullanım alanları ve melatonine dair güncel tartışmalar özetlenecektir.

Melatonin, sadece biyolojik bir düzenleyici olarak değil, aynı zamanda insan sağlığına dair birçok sorunun çözümünde potansiyel bir terapötik ajan olarak dikkat çekmektedir. Bu nedenle, melatoninin insan fizyolojisi üzerindeki etkilerinin derinlemesine incelenmesi hem bilimsel hem de klinik çalışmalar için kritik bir öneme sahiptir.

2.Genel Bilgiler

2.1. Melatoninin Tanımı ve Genel Özellikleri

Karanlık bilgisi, retinadaki fotoreseptörlerce alınır ve monosinaptik retinohipotalamik yol ile hipotalamustaki suprakiazmatik çekirdeğe (SCN) iletilir. Bu yapı otonom, merkezi ve sirkadyen olarak çalışmaktadır. Buraya gelen impulslar daha sonra paraventriküler çekirdeğe (PVN) geçer ve oradan da medial ön beyin sapında ve retiküler formasyonda birleşerek omuriliğin intermediolateral çekirdeğine giderler. Buradan sempatik sinir sisteminin preganglionik adrenerejik sinirleri ile alınan uyarılar süperior servikal gangliona (SCG) götürülür. Süperior servikal gangliyondan kaynaklanan son sempatik bilgi ise pineal beze ulaşır. Sempatik sinirler, pineal bezinin parankim hücreleri üzerindeki

terminallerde günlük karanlık aydınlık değişimlerine göre ritmik şekilde norepinefrin salgırlar. Bu madde pinealosit membrandaki B-adrenerjik reseptrlerce tanınır, buna bağlı olarak siklik nükleotid sistem uyarılır. Melatonin sentezinde nc madde olan triptofan, esansiyel bir aminoasit olup besinlerle dışarıdan alınması gerekmektedir. Triptofan pineal bez tarafından plazmadan alındıktan sonra pinealositlerde triptofan hidroksilaz ile hidroksillenerek, serotonin melatonin sentezindeki ilk ara metabolit olan ve kan-beyin bariyerini kolayca geçebilen 5-hidroksitriptofanı oluşturur. Burada görev alan triptofan hidroksilaz enzimi serotonin üretim yolağının hız kısıtlayıcı basamağını oluşturur. Triptofan hidroksilaz enzimi, BH4 (Tetrahidrobiopterin) ve O2 (Süperoksit)'yi kofaktör, B6 vitaminini de koenzim olarak kullanır. 5-hidroksitriptofan, 5-hidroksitriptofan dekarboksilaz enzimi aracılığıyla karboksil grubunu kaybederek 5-hidroksitriptamine (Serotonin) dönüşür. Serotonin kan-beyin bariyerini geçemez. Serotonin daha sonra NAT (N-asetil transferaz) enzimi aracılığı ile asetillenerek N-asetilserotonine dönüşür. N-asetilserotonin ise HIOMT (Hidroksiindol-oMetiltransferaz) ile N-asetil 5-metoksi triptamine yani melatonine dönüşür.

Melatonin, esas olarak beyinde yer alan pineal bezde üretilen ve vücudun biyolojik ritminin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan bir hormondur. Kimyasal olarak, melatonin *N-acetyl-5-methoxytryptamine* olarak bilinir ve triptofan adlı amino asitten türetilir. Bu hormon, özellikle gece saatlerinde artan seviyeleriyle bilinir ve uyku-uyanıklık döngüsünü (sirkadiyen ritim) düzenlemeye yardımcı olur. Melatoninin temel işlevi, vücuda gece olduğunu bildirmektir, böylece biyolojik süreçlerin doğru bir şekilde

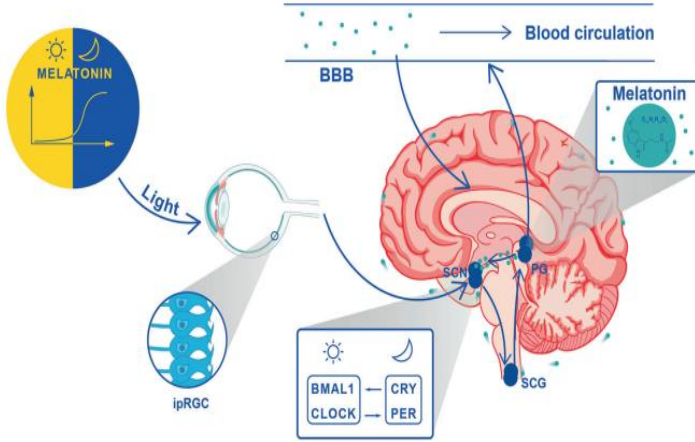
zamanlanmasına yardımcı olur. Melatonin sadece uyku düzeni ile ilgili değildir; aynı zamanda metabolizma, bağışıklık sistemi, kardiyovasküler sağlık, nörolojik işlevler ve yaşlanma gibi birçok fizyolojik süreci de etkiler (Lancet Public Health, 2022).

Melatonin, vücutta bir dizi biyolojik süreçle ilişkilidir. Bu süreçler arasında sırasıyla (Lancet Public Health, 2022).;

- Uyku düzeni: Melatonin, uykuya geçişi kolaylaştırır ve uyku kalitesini iyileştirir.
- Işık ve karanlık algısı: Işık ortamı, melatonin üretimini doğrudan etkiler. Karanlıkta melatonin seviyesi yükselirken, ışık ortamında düşer.
- Bağışıklık sistemi: Melatonin, bağışıklık hücrelerinin işlevini iyileştirerek vücudu enfeksiyonlardan korur.
- Kardiyovasküler sağlık: Melatonin, kan basıncını düzenleyebilir ve kalp sağlığını koruyabilir.
- Nöroprotektif özellikler: Melatonin, beyin hücrelerini serbest radikal hasarına karşı koruyabilir ve nörodejeneratif hastalıkların önlenmesine yardımcı olabilir.

Melatonin üretimi, özellikle gün ışığına duyarlıdır. Gündüz saatlerinde üretimi düşük olan melatonin, akşam saatlerinde karanlık ortamda hızla artar. Vücutta en yüksek seviyelere ulaştığı saatler genellikle gece yarısı ile sabaha yakın saatlerdir. Bu biyolojik döngü, vücudun sirkadiyen ritmine bağlı olarak uyku ve uyanıklık durumlarını düzenler. Melatoninin üretimi ve salgılanması, çevresel faktörlerden (özellikle ışık seviyeleri) etkilenirken, vücudun iç

ritimleri (sirkadiyen saat) ve genetik faktörler de bu süreci etkileyebilmektedir (Kang vd., 2009).



Şekil 1. Işığın Melatonin Sentezini Düzenlemesi (Kaynak: Zhang vd., 2024)

2.2. Melatoninin İnsan Fizyolojisindeki Rolü

Melatonin, vücutta bir dizi önemli fizyolojik işlevi düzenleyen ve uyaran bir hormondur. İnsan fizyolojisinde çok yönlü bir etkiye sahip olan bu hormon, özellikle biyolojik saat, uyku-uyanıklık döngüsü ve çeşitli metabolik süreçlerin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Melatoninin insan sağlığına olan etkileri, hem çevresel faktörlere (örneğin ışık ve karanlık) hem de içsel biyolojik ritme dayanmaktadır.

Melatoninin en bilinen ve en önemli rolü, uyku düzeninin düzenlenmesidir. Melatonin, vücudun biyolojik saati ile senkronize olarak çalışır ve gece karanlık ortamda üretimini artırır. Bu, vücuda gece olduğunu bildirir ve uykuya geçişi teşvik eder. Melatonin,

uykuya dalmayı kolaylaştırarak, uyku süresini artırabilir ve uyku kalitesini iyileştirebilir. Uyku bozuklukları, jet lag, vardiyalı çalışma gibi durumlarda melatonin takviyeleri, uyku düzeninin normale dönmesine yardımcı olabilir.

Melatonin, sirkadiyen ritmi (günlük biyolojik saat) düzenleyerek vücudun 24 saatlik döngüsüne uyum sağlamasına yardımcı olur. Sirkadiyen ritim, çeşitli biyolojik süreçlerin zamanlamasını düzenler ve uyku-uyanıklık döngüsü, hormon üretimi, metabolizma gibi pek çok fonksiyonu etkiler. Melatonin, ışık ve karanlık döngüsüne duyarlı olup, karanlıkta üretimi artar ve ışıktaki azalır. Bu, vücudun biyolojik saatine uygun şekilde uyum sağlayarak, enerji seviyelerini, vücut ısısını ve beyin fonksiyonlarını optimize eder (Lim vd., 2013).

Melatonin, bağışıklık sistemi üzerinde de önemli bir rol oynamaktadır. Araştırmalar, melatoninin bağışıklık hücrelerinin üretimini artırabildiğini ve bağışıklık sisteminin enfeksiyonlara karşı daha etkin bir şekilde yanıt vermesine yardımcı olduğunu göstermektedir. Melatonin anti-inflamatuar özelliklere sahiptir, bu da vücudun aşırı inflamasyondan korunmasına yardımcı olabilir. Melatonin, bağışıklık sistemi tarafından üretilen serbest radikalleri nötralize eden güçlü bir antioksidan olarak görev yaparlar.

Melatonin, vücudun enerji dengesini düzenleyen hormonlardan biridir. Uyku düzeni ile doğrudan ilişkili olan melatonin, insülin duyarlılığını etkileyerek metabolizmayı yönlendirir. Melatonin, yağ metabolizması ve enerji harcaması üzerinde de etkiler gösterir. Yeterli melatonin seviyesi, metabolik

hastalıkların (örneğin obezite, diyabet) gelişmesini önlemeye yardımcı olma durumu bulunmaktadır.

Melatonin, kardiyovasküler sağlık üzerinde de koruyucu etkilere sahiptir. Yapılan çalışmalarda, melatoninin kan basıncını düzenlemeye yardımcı olduğu ve damarların sağlıklı çalışmasına katkıda bulunduğu gözlemlenmiştir. Melatonin, damar endotel fonksiyonlarını iyileştirir, damar sertliğini (arterioskleroz) azaltır ve kalp ritmini düzenler. Melatonin antioksidan etkisi sayesinde, kalp damarları üzerinde oksidatif hasarı azaltarak, kardiyovasküler hastalıkların riskini düşürebilmektedir (Ju vd., 2013).

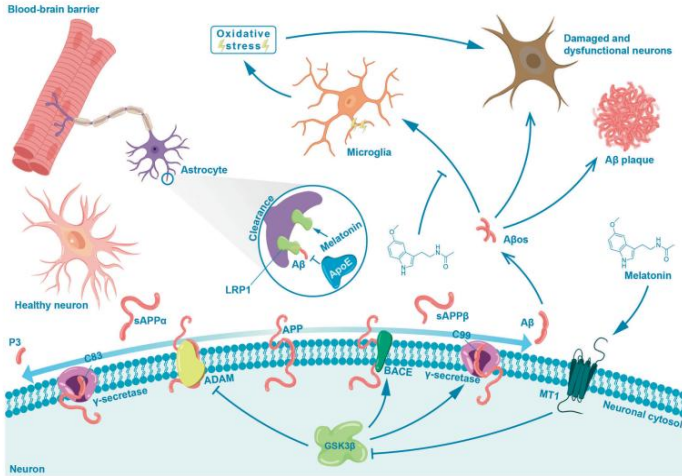
Melatonin, beyindeki serbest radikallerin birikimini önleyerek, nörolojik sağlığı koruyabilen bir nöroprotektif özelliğe sahiptir. Melatonin, sinir hücrelerini oksidatif strese karşı koruyarak, Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkların riskini azaltabilir. Ek olarak; melatonin, öğrenme, hafıza ve sinaptik plastisite gibi bilişsel fonksiyonları destekleyebilmektedir.

Melatoninin yaşlanma sürecine karşı koruyucu özellikleri de bulunmaktadır. Melatonin, güçlü bir antioksidan olarak serbest radikal hasarını azaltarak hücrel yaşlanmayı yavaşlatabilir. Yaşlanma, hücrel düzeydeki oksidatif stres ve DNA hasarının bir sonucu olarak ortaya çıkar; melatonin bu hasarı onarabilir ve hücrelerin yenilenmesine yardımcı olmaktadır.

Yapılan bazı araştırmalar, melatoninin kanser hücrelerinin büyümesini engellemeye yardımcı olabileceğini göstermektedir. Melatonin, tümörlerin büyümesini inhibe edebilir, kanser hücrelerinin yayılmasını azaltabilir ve tedavi süreçlerinde destekleyici bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte, melatoninin

kanser tedavisindeki rolü konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmuştur (Benedict vd., 2015).

Melatonin, psikolojik sağlık üzerinde de önemli etkilere sahiptir. Düzenli uyku, ruh halini iyileştirebilir, depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik bozuklukların semptomlarını azaltabilir. Melatoninin kaygıyı hafifletici ve genel ruh halini iyileştirici etkileri olduğu gösterilmiştir. Melatonin, sadece uyku düzenini sağlamakla kalmaz, aynı zamanda birçok önemli fizyolojik süreçte yer alır. Bağışıklık sistemi, kardiyovasküler sağlık, metabolizma, nörolojik işlevler ve yaşlanma gibi alanlarda rol oynayan bu hormon, insan sağlığını bütünsel bir şekilde düzenler. Melatoninin etkilerini daha iyi anlayabilmek için yapılan araştırmalar, bu hormonun terapötik potansiyelini ve sağlık üzerindeki yararlarını daha da açığa çıkaracaktır (Ju vd., 2017).



Şekil 2. Melatoninin Alzheimer Hastalığında Amiloid Beta Üretimi ve Temizlenmesi Üzerindeki Düzenleyici Etkileri (Kaynak: Zhang vd., 2024)

2.2.1. Melatoninin Üretimi ve Düzenlenmesi

Melatonin, başlıca pineal bezde üretilen bir hormondur. Pineal bez, beynin ortasında, her iki yarım küre arasında yer alan küçük bir bez olup, melatonin üretiminin merkezi noktasıdır. Melatoninin üretimi, özellikle ışık ve karanlık döngüsüne bağlı olarak düzenlenir ve vücudun biyolojik saatine (sirkadiyen ritim) uyum sağlar. Bu süreç, melatoninin önemli bir rol oynadığı uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesini sağlamaktadır. Melatoninin sentezi, triptofan adlı bir amino asidin, vücutta serotonin ve ardından melatonine dönüştürülmesiyle başlar. Bu dönüşüm sırasıyla (Yeo vd., 2018);

- Triptofan → 5-Hidroksitriptofan (5-HTP): Triptofan, vücutta 5-hidroksitriptofan (5-HTP) adlı ara bir bileşiğe dönüşür.
- 5-HTP → Serotonin: 5-HTP, serotonin adı verilen nörotransmitterine dönüştürülür. Serotonin, mutluluk, uyku ve genel ruh haliyle ilişkilidir.
- Serotonin → Melatonin: Gece saatlerinde ve karanlık ortamda serotonin, melatonin hormonuna dönüşür. Bu süreçte, serotoninin *N-acetyltransferase* (AANAT) ve *hydroxyindole-O-methyltransferase* (HIOMT) enzimleri tarafından işlenmesi gerekir.

Melatonin, genellikle gün boyunca düşük seviyelerde bulunur. Pineal bezin melatonin üretimi, ışık ve karanlık döngüsü tarafından belirli bir düzenle yapılır. Bu süreçte, çevresel ışık, vücudun biyolojik saati ve ışığa duyarlı retina hücrelerinin etkisi için önem arz etmektedir. Belirlenen özellikleri ise (Holth vd., 2019);

- Işık ve Karanlık Döngüsü: Gün ışığına maruz kalma, melatonin üretiminin baskılanmasına neden olurken, karanlıkta melatonin üretimi artar. Bu mekanizma, vücudun uyku-uyanıklık döngüsünü düzenler.
- Retina ve Göz Yoluyla Işık Algısı: Retina, ışık sinyallerini alır ve bunları beyne ileterek pineal bezi etkiler. Retina hücreleri, özellikle *ipRGCs* (intrinsically photosensitive retinal ganglion cells) ışığı algılar ve bu sinyali doğrudan *suprachiasmatic nucleus* (SCN) adı verilen beyin bölgesine gönderir. SCN, biyolojik saatin merkezidir ve ışığa dayalı sinyalleri alarak pineal bezi uyarması ile tanımlanmıştır.

Biyolojik saat, vücudun günlük ritmini düzenleyen bir mekanizmadır ve melatonin üretimini zamanlar. Pineal bez, ışık-karanlık döngüsüne göre melatonin üretimini uyarlarken, SCN, vücudun genel biyolojik ritmini koordine eder. SCN'nin gün ışığına ve karanlığa verdiği tepkiyle melatonin üretimi senkronize olmuş olur. Bu durumda (Ju vd., 2019);

- Gece (Karanlıkta): Işık azaldığında, SCN pineal bezi uyarır ve melatonin üretimi başlar. Bu durum, vücuda gece olduğunu bildirir ve uykuya geçişi kolaylaştırır.
- Gündüz (Işıktaki): Işıkla karşılaşıldığında, SCN pineal bezin melatonin üretimini durdurur. Böylece, melatonin seviyesi düşer ve vücut uyanıklık durumuna geçer.

Gerçekleşen bu döngü, vücudun uyku-uyanıklık ritmini, metabolizmayı ve diğer fizyolojik süreçleri koordine etmek için kritik öneme sahiptir. Yaş ilerledikçe, melatonin üretimi azalır. Özellikle yaşlı bireylerde melatonin seviyeleri genellikle daha düşüktür. Bu, uyku bozukluklarına, yaşlanma ile ilişkili sorunlara ve biyolojik saatin düzeninde bozulmalara yol açabilir. Yaşlanmayla birlikte melatonin üretiminin azalması, gece uykuya geçişin zorlaşmasına ve genel uyku kalitesinin düşmesine neden olmaktadır. Melatonin üretimi yalnızca biyolojik saatin etkisiyle değil, aynı zamanda dışsal faktörlerden etkilenmekte ve düzenlenebilmektedir. Bu durumda yaşanan süreçler (Lucey vd., 2021);

- Işık Maruziyeti: Yapay ışık ve özellikle mavi ışık, melatonin üretimini baskılar. Akşam saatlerinde mavi ışığa maruz kalmak, melatonin seviyelerinin düşük kalmasına ve uyku düzeninin bozulmasına neden olmaktadır.
- Jet Lag ve Vardiyalı Çalışma Düzeni: Hızlı zaman dilimi değişiklikleri veya gece vardiyasında çalışan bireylerde biyolojik saatin ve melatonin üretiminin bozulması sıkça görülür. Bu durumda melatonin takviyeleri, uyku düzeninin yeniden sağlanmasında yardımcı olmaktadır.
- Işık Terapisi: Işık terapisi, özellikle depresyon ve uyku bozuklukları olan kişilerde, melatonin üretimini düzenleyebilmek için kullanılır. Doğal ışık veya özel yapay ışık terapileri, biyolojik saati yeniden senkronize edebilirler.

Melatonin takviyeleri, uyku problemleri, jet lag, vardiyalı çalışma düzeni gibi durumların tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Bu takviyeler, melatoninin biyolojik saati düzenleme fonksiyonunu destekler ve uykuya dalmayı kolaylaştırır. Bununla birlikte, melatonin takviyelerinin uzun dönemli kullanımı ve dozajı konusunda dikkatli olunması gerekmektedir, çünkü aşırı melatonin alımı vücudun doğal üretimini etkileyebilir. Melatonin üretimi, vücudun biyolojik ritmine uyum sağlamak için karmaşık bir düzenlemeye sahiptir. Işık ve karanlık döngüsü, melatonin üretiminin en önemli düzenleyicisidir. Pineal bezde sentezlenen melatonin, uyku düzeninden metabolizmaya kadar pek çok önemli fizyolojik süreci etkiler. Biyolojik saatin işleyişi, melatoninin zamanlamasını belirlerken, dışsal faktörler de melatonin üretimini etkilemiş olmaktadır (Wang vd., 2023).

2.2.1.1. Pineal Bez ve Melatonin Sentezi

Pineal bez, beynin ortasında yer alan küçük, kırmızımsı kahverengi bir yapıdır ve melatonin üretiminde merkezi bir rol oynar. Bu bez, beyin sapının hemen arkasında, iki yarım küre arasında yer alır ve vücudun biyolojik saatinin merkezlerinden biri olarak kabul edilir. Melatonin üretimi, pineal bezde gerçekleşir ve bu süreç, vücudun biyolojik ritmiyle uyumlu olarak düzenlenir. Bu bölümde, pineal bezin anatomisi ve melatonin sentez süreci ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

Pineal bez, yaklaşık 5-8 mm boyutlarında, orman meşe kozalak şeklinde bir yapıdır ve başlıca görevini melatonin üretmek olarak yerine getirir. Pineal bezin merkezi rolü, biyolojik saatin düzenlenmesidir. Bunun dışında, bu bez, aynı zamanda çeşitli nörotransmitterler ve hormonlar üretmektedir.

Pineal bez, retinadan gelen ışık sinyallerine duyarlı olan bir yapıdır. Retina, ışık bilgilerini beyine iletmek için özel hücreler kullanır. Bu bilgiler, özellikle *intrinsically photosensitive retinal ganglion cells (ipRGCs)* aracılığıyla pineal beze ulaşır. Pineal bez, ışık sinyallerine göre melatonin üretimini artırır veya azaltır (Parhizkar vd., 2023).

Melatonin üretimi, karmaşık bir biyokimyasal süreçtir ve triptofan adlı bir amino asidin dönüşümü ile başlar. Bu süreç, karanlık ortamda yoğunlaşan biyokimyasal reaksiyonlar ile tepkimeye girerek hızlanır.

Melatonin sentezi, triptofan adı verilen bir amino asidin vücutta dönüşümüyle başlar. Triptofan, gıda yoluyla alınan bir amino asittir. Bu amino asit, ilk olarak *5-hidroksitriptofan (5-HTP)* adı verilen bir bileşiğe dönüşür. Ardından, *5-HTP*, *serotonin* adı verilen nörotransmitterine dönüşür. Serotonin, beyin işlevlerinin yanı sıra, uyku, ruh hali ve genel refah üzerinde etkili olan bir bileşiktir (Pulver vd., 2024).

Serotonin, melatonin sentezinde bir ara bileşen olarak görev yapar. Gece saatlerinde ve karanlıkta, serotonin, pineal bezdeki iki önemli enzim tarafından melatonine dönüştürülür. Bu dönüşümler (Xie vd., 2013) ;

- Asetiltransferaz (AANAT): Serotoninin melatonine dönüşümünü başlatan ana enzimdir.
- Hidroksindol-O-metiltransferaz (HIOMT): Bu enzim, melatoninin son hali olan N-asetil-5-metoksitriptamin (melatonin) molekülüne dönüşümünü gerçekleştirerek meydana gelirler.

Bu biyokimyasal dönüşüm, özellikle karanlıkta hızlı bir şekilde gerçekleşir ve melatonin seviyelerinin artmasına neden olur. Melatonin, uykuya geçişi kolaylaştıran ve vücuda gece olduğunu bildiren bir hormondur.

Melatonin üretimi, vücudun biyolojik saati olan *suprachiasmatic nucleus (SCN)* tarafından düzenlenir. SCN, hipotalamusta bulunan bir bölgedir ve çevresel ışık koşullarına duyarlıdır. Işık, retinadan SCN'ye iletilir ve SCN, pineal bezde melatonin üretimini arttırması veya azaltması için sinyaller gönderir.

Melatonin sentezi, gün ışığına ve karanlık koşullarına bağlı olarak düzenlenir. Belirlenen düzenleme aşamaları (Medina -Flores vd., 2020);

- Gündüz (Işıktaki): Gün ışığına maruz kalındığında, SCN pineal bezin melatonin üretimini baskılar. Bu nedenle, gündüz saatlerinde melatonin seviyeleri düşürür,
- Gece (Karanlıkta): Karanlıkta, SCN pineal bezin melatonin üretimini artırır. Melatonin, gece saatlerinde vücuda gece olduğunu bildirir ve uykuya geçişi destekler.

Işık, melatonin üretimi üzerinde doğrudan etkili olan en önemli çevresel faktördür. Özellikle mavi ışık, melatonin üretimini en güçlü şekilde baskılar. Bu nedenle, akşam saatlerinde mavi ışığa (örneğin, telefonlar, bilgisayarlar, televizyon ekranları) maruz kalmak, melatonin üretimini engelleyebilir ve uyku düzenine geçişide olumsuz yönde etkilemektedir.

Melatonin üretimi, yaşla birlikte azalır. Yaşlı bireylerde pineal bezin fonksiyonu azalabilir ve bu da melatonin üretiminin düşmesine yol açmaktadır. Bunun sonucu olarak, yaşlı kişilerde uyku bozuklukları, gece uyanmaları ve biyolojik saatin bozulmaları daha yaygın bir şekilde gözlemlenir. Melatonin üretimi, sadece ışık ve karanlık döngüsüyle değil, aynı zamanda bazı dışsal faktörlerle de birlikte daha düzenli bir işlev çerçevesinde düzenlenebilir (De Vivo vd., ;

- Jet Lag ve Vardiyalı Çalışma Düzeni: Jet lag gibi durumlar, biyolojik saatin ve melatonin üretiminin bozulmasına yol açabilir. Vardiyalı çalışan kişilerde de gece ışık maruziyeti melatonin üretimini engelleyebilir.
- Işık Terapisi: Işık terapisi, melatonin üretimini düzenlemek ve uyku bozukluklarını tedavi etmek için kullanılabilir. Özellikle depresyon ve uyku düzeni bozukluğu yaşayan bireyler, ışık terapisi ile biyolojik saatin tekrar senkronize edilmesine yardımcı olabilir.

Pineal bez, melatonin üretiminin merkezi organıdır ve melatonin, uyku düzenini düzenlemek ve biyolojik saati koordine etmek için kritik bir rol oynamaktadır. Melatonin sentezi, çevresel ışık, karanlık, yaş ve dışsal faktörlerle doğrudan ilişkilidir. Melatonin üretiminin doğru şekilde işleyebilmesi, vücudun sağlıklı bir biyolojik ritme sahip olmasında sağlamaktadır.

2.2.1.2. Işık ve Karanlığın Melatonin Üzerindeki Etkisi

Işık ve karanlık, melatonin üretiminin düzenlenmesinde temel bir rol oynar. Melatonin, özellikle ışık-karanlık döngüsüne

duyarlı olarak salgılanan bir hormondur ve bu döngü, vücudun biyolojik saati olan sirkadiyen ritmi ile sıkı bir şekilde ilişkilidir. Işığın ve karanlığın etkisi, melatonin üretiminin artması veya azalması üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir. Bu bölümde, ışık ve karanlığın melatonin üretimi üzerindeki etkileri detaylı bir şekilde tasnif edilmiştir. Sırasıyla (Diekelmann & Born, ;

Işık, melatonin üretiminin baskılanmasında en önemli çevresel faktördür. Vücuda ışık sinyali)geldiğinde, melatonin üretimi azalır ve bu durum, vücudun uyanık kalmasını destekler. Gündüz saatlerinde, güneş ışığı ve diğer yapay ışık kaynakları, vücudun biyolojik saati üzerinde bir etki yaratarak pineal bezin melatonin üretimini engeller.

Işık, retinada bulunan özel hücreler aracılığıyla algılanır. Bu hücreler, *intrinsically photosensitive retinal ganglion cells (ipRGCs)* olarak adlandırılır. Bu hücreler, özellikle mavi ışığa duyarlıdır ve ışığı algılayarak sinyalleri doğrudan beyin bölgesi olan *suprachiasmatic nucleus (SCN)*'a iletir. SCN, beynin biyolojik saat merkezidir ve SCN'nin ışık sinyallerine verdiği tepki pineal bezin melatonin üretimini kontrol etmektedir (Bellesi vd.,). Özellikle mavi ışık, melatonin üretimini baskılayan en güçlü ışık türüdür. Akşam saatlerinde mavi ışığa (bilgisayar ekranları, telefonlar, televizyonlar vb.) maruz kalmak, melatonin seviyelerinin düşmesine ve uykuya geçişin zorlaşmasına yol açabilir. Bu nedenle, gece yatmadan önce mavi ışık maruziyeti, uyku kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir.

Gün ışığına maruz kalmak, sabah saatlerinde pineal bezin melatonin üretiminin baskılanmasına neden olmaktadır. Bu, biyolojik saatin "gündüz" olduğunu bildiren bir mekanizma olarak

işlev görmektedir. Güneş ışığı, SCN'yi uyarak melatonin üretiminin durmasına ve vücudun uyanık kalmasına yol açmaktadır. Karanlık, melatonin üretimini artıran ve uyku döngüsünü başlatan bir uyarıcıdır. Geceleyin ışık yokluğunda, pineal bez, melatonin üretimini hızlandırır ve bu süreç, uykuya geçişi kolaylaştırır ve karanlık ortamda melatonin seviyeleri yükselirken, uyku düzeni ve biyolojik saat senkronize olmuş olur.

Karanlık ortamda, ışık sinyalleri SCN'ye ulaşmadığı için pineal bez melatonin üretimini başlatır. Bu süreç genellikle akşam saatlerinden geceye kadar artan bir hızla devam eder. Melatonin, uykuya geçişi destekler ve vücudu "gece" moduna geçirir. Melatonin, uyku düzenini destekleyen bir hormon olarak önemli bir rol oynar. Gece karanlığında artan melatonin seviyesi, vücudu uykuya hazırlayarak, uykuya geçişi kolaylaştırır. Melatonin seviyesi gece boyunca yüksek kalır ve sabah saatlerine doğru azalır. Bu biyolojik döngü, vücudun sağlıklı bir uyku düzenine sahip olmasına yardımcı olmaktadır (Zhu vd., 2012).

Çevresel ışık ve karanlık döngüsünde yaşanan bozulmalar, melatonin üretimini ve sirkadiyen ritmi olumsuz şekilde etkileyebilir. Bu tür bozulmalar, uyku düzeni problemleri ve biyolojik saatteki düzensizliklere yol açabilir. Jet lag, hızlı bir şekilde zaman dilimi değiştiren kişilerde yaşanan biyolojik saatteki düzensizliktir. Işık-karanlık döngüsündeki ani değişiklikler, melatonin üretimini bozar ve vücudun biyolojik saati uyumsuz hale gelir. Bu durumda, melatonin takviyeleri ve ışık terapisi, biyolojik saatin yeniden senkronize edilmesine yardımcı olabilmektedir (Lew vd., 2021).

Vardiyalı çalışan bireyler de ışık-karanlık döngüsüne uyum sağlamakta zorluk çekebilirler. Gece vardiyasına geçen bir kişi, gündüz saatlerinde ışığa maruz kaldığı için melatonin üretimi engellenebilir, bu da uyku bozukluklarına yol açabilir. Bu durumda da ışık terapisi ve melatonin takviyeleri, biyolojik saatin düzenlenmesine yardımcı olabilir. Aşırı yapay ışık, özellikle akşam saatlerinde, melatonin üretimini baskılar ve uykuya geçişi zorlaştırır. Bu, özellikle modern yaşamda, evlerdeki yapay aydınlatma ve dijital cihazların yaydığı mavi ışık ile daha belirgin hale gelir. Gece yatmadan önce ışık seviyelerinin düşürülmesi, melatonin üretimini destekleyebilir ve sağlıklı bir uyku düzeni kurulmasına yardımcı olabilmektedir.

Işık-karanlık döngüsünü düzenlemek, melatonin üretiminin optimal seviyede olmasını sağlamak için önem arz eder. Biyolojik saatin doğru çalışması için çevresel ışık koşullarına dikkat edilmesi gerekmektedir. Işık terapisi, özellikle sabah saatlerinde aydınlatma ile yapılan bir tedavi yöntemidir. Özellikle depresyon, uyku bozuklukları veya jet lag gibi sorunlarla başa çıkmak için kullanılmaktadır. Işık terapisi, biyolojik saatin düzenlenmesini sağlar ve melatonin üretimini yeniden dengeleyebilmektedir. Gece yatmadan önce mavi ışığa maruz kalmaktan kaçınılması önemlidir. Bilgisayarlar, telefonlar ve televizyonlar gibi cihazlar mavi ışık yayarak melatonin üretimini baskılar. Bu nedenle, akşam saatlerinde bu cihazların kullanılmaması, melatonin üretimini artırabilir ve uykuya geçişi kolaylaştırabilirler (Roh vd., 2012).

Gün ışığına sabah erken saatlerde maruz kalmak, melatonin üretimini düzenlemek ve biyolojik saati senkronize etmek için faydalıdır. Doğal ışık kaynaklarına yakın olmak da uyku düzenini

iyileştirebilir. Işık ve karanlık, melatonin üretimini doğrudan etkileyen önemli faktörlerdir. Işık, melatonin üretimini baskılar, karanlık ise bu üretimi artırır. Bu etkileşim, vücudun biyolojik saati ile uyumlu bir şekilde sağlıklı uyku düzenini korur. Işık ve karanlık döngüsündeki bozulmalar, uyku problemleri ve biyolojik saatteki düzensizliklere yol açabilir, ancak ışık terapisi, melatonin takviyeleri ve doğal ışığa maruz kalma gibi yöntemler ile bu dengenin yeniden sağlanması mümkün hale gelir.

2.2.1.3. Biyolojik Saat ve Melatonin Düzeyleri

Biyolojik saat, vücudun içsel zamanlama mekanizmasıdır ve günlük yaşam döngülerini düzenler. Bu saat, genellikle *sirkadiyen ritim* olarak adlandırılır ve vücudun uyku, uyanıklık, hormon salınımı, vücut ısısı gibi biyolojik süreçlerini 24 saatlik döngülerde koordine eder. Melatonin, bu biyolojik saatin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Bu bölümde, biyolojik saatin ve melatonin düzeylerinin nasıl bir ilişki içinde olduğunu, biyolojik saatin nasıl çalıştığını ve melatonin düzeylerinin sirkadiyen ritme nasıl bağlı olduğu incelenmiştir.

Biyolojik saat, vücudun içsel zamanlayıcısıdır ve çevresel faktörlere (örneğin ışık, sıcaklık) göre düzenlenir. Bu saat, beyin içinde bulunan *suprachiasmatic nucleus (SCN)* adlı bir yapı tarafından yönetilir. SCN, hipotalamusta yer alır ve doğrudan retinadan gelen ışık sinyallerine tepki verir. Bu ışık sinyalleri, SCN aracılığıyla pineal bezin melatonin üretimini düzenler. Biyolojik saat, vücudun çeşitli fonksiyonlarını senkronize eder ve genel sağlığı destekler. Bu senkronizasyon, uyku düzeni, ruh hali, metabolizma, hormon dengesi ve genel enerji seviyelerini içerir (Arendent & Skene, 2005).

Sirkadiyen ritim, genellikle 24 saatlik bir döngüde gerçekleşen biyolojik süreçlerin zamanlamasıdır. Bu ritm, uyku ve uyanıklık döngüsünden hormon salgısına kadar pek çok vücut fonksiyonunu etkiler. Melatonin, sirkadiyen ritmi düzenleyen birincil hormonlardan biridir. Melatonin, biyolojik saatin doğru çalışmasını sağlamak için günün belirli saatlerinde üretilir. Karanlık ortamda pineal bez melatonin üretimini artırırken, ışık ortamında melatonin üretimi azalır. Bu, biyolojik saatin uyumlu bir şekilde çalışmasını sağlayarak uykuya geçişi ve uyanıklığı düzenler. Melatonin, uyku düzenini yönlendiren ve vücudu "gece" olduğu konusunda bilgilendiren hormon olarak önemli bir rol oynar. Melatonin düzeyleri, günün saatine ve çevresel ışık koşullarına bağlı olarak değişir. Bu değişim, vücudun biyolojik saatiyle senkronize olmasını sağlar. Melatonin üretiminin temel döngüsü sırasıyla (Hardeland, 2010);

- Gündüz saatleri: Işık, vücuda günün başladığını bildirir ve SCN'ye sinyaller gönderir. SCN, pineal bezin melatonin üretimini baskılar, bu da melatonin düzeylerini düşük tutar.
- Akşam saatleri: Gün ışığı azalırken, SCN karanlık sinyallerini alır ve pineal beze melatonin üretimini artırması için sinyal gönderir. Bu, melatonin seviyelerinin yükselmeye başlamasını sağlar.
- Gece saatleri: Melatonin seviyesi en yüksek seviyeye ulaşır. Bu, uykuya geçişi kolaylaştırır ve vücudu "gece" olduğu konusunda bilgilendirir.

- Sabah saatleri: Güneşin doğmasıyla birlikte ışık, SCN'ye ulaşır ve melatonin üretimi azalır, bu da vücudun uyanmaya başlamasını destekler şeklinde sıralanmıştır.

2.3. Melatoninin Uyku Düzeni Üzerindeki Etkisi

Melatonin, uyku düzeninin sağlanmasında en önemli biyolojik düzenleyicilerden biridir. İnsan vücudu, çevresel ışık ve karanlık koşullarına tepki olarak melatonin üretir ve bu üretim, uykuya geçişi kolaylaştıran bir mekanizma olarak çalışır. Melatoninin uyku üzerindeki etkilerini daha iyi anlayabilmek için, melatoninin nasıl üretildiği, vücuttaki işlevleri ve uyku düzeni üzerindeki doğrudan etkileri detaylandırılabilir. Melatonin, "uyku hormonu" olarak bilinir çünkü gece saatlerinde vücutta doğal olarak üretilir ve bu da bireyi uykuya hazırlamak için bir sinyal gönderir. Akşam saatlerinde karanlık ışık ortamında pineal bez melatonin üretimini artırır. Bu artış, vücudu uykuya geçişe hazırlar ve biyolojik saatin (sirkadiyen ritmin) işleyişini düzenler. Melatoninin bu rolü, uyku düzenini sağlamak ve sağlıklı uyku alışkanlıkları oluşturmak açısından kritik öneme sahiptir (Cipolla-Neto & Amarol, 2018).

Melatonin, vücudun "gece" olduğu bilgisini aldığı bir sinyal olarak çalışır. Işık azaldıkça ve akşam saatleri yaklaştıkça, melatonin üretimi artar. Artan melatonin seviyeleri, uykuya geçişi kolaylaştırır, vücutta sıcaklık düşüşüne ve kas gevşemesine yol açarak uykuya hazırlanır. Bu durum, uykuya geçişin hızlanmasını sağlar. Melatonin, sadece uykuya geçişi başlatmakla kalmaz, aynı zamanda uyku kalitesini de iyileştirebilir. Melatonin düzeylerinin normal olduğu bir ortamda, uyku daha derin ve dinlendirici hale gelir. Melatonin, uyku döngüsünü (REM ve non-REM) düzenleyerek,

uykunun her aşamasında daha verimli olmasına yardımcı olur. Yeterli melatonin seviyeleri, uyku döngüsünün bozulmasını engelleyerek vücudun yenilenmesine katkı sağlar (Ahmad vd., 2023).

Melatonin, uyku süresi üzerinde de önemli bir etkiye sahiptir. Yüksek melatonin seviyeleri, daha uzun ve kesintisiz bir uyku süresi sağlar. Bu, özellikle uykuya geçmekte zorlanan kişiler için faydalıdır. Melatonin, uykuya geçişi hızlandırarak, uyku süresini optimize eder. Melatonin, uyku düzenini çevresel ışık koşullarına uyumlu hale getiren bir hormon olduğu için, zaman dilimi değişiklikleri veya vardiyalı çalışma düzeni gibi durumlar melatonin düzeylerini etkileyebilir. Özellikle jet lag gibi durumlar, biyolojik saatin karışmasına ve uyku süresinin düzensizleşmesine neden olabilir. Bu durumda, melatonin takviyesi, uyku düzeninin hızla normale dönmesine yardımcı olabilir. Melatonin, biyolojik saatin yeniden senkronize olmasına destek olarak, daha verimli ve sağlıklı bir uyku süresi sağlar.

Vardiyalı çalışan kişilerde melatonin üretimi düzensizleşebilir, bu da uyku sürelerinin kısalmasına ve kalitesiz uykuya yol açabilir. Yapay ışık, melatonin üretimini engelleyebilir ve gece uyku sürelerini kısaltabilmektedir. Melatonin takviyeleri, bu durumda biyolojik saatin düzenlenmesine ve uyku süresinin iyileştirilmesine yardımcı olabilir. Melatonin, uyku düzeni bozukluklarında tedavi edici bir rol oynayabilmektedir. Özellikle insomni (uykusuzluk), gece uykusuzluk, fazla erken uyanma gibi sorunlarda melatonin takviyesi etkili olabilir. İnsomnia, uykuya dalmada veya uykuyu sürdürmede güçlük çekme durumu olarak tanımlanmıştır.

Melatonin, uykuya geçişi hızlandırarak ve uyku kalitesini iyileştirerek insomnia semptomlarını hafifletebilmektedir. Özellikle uykuya dalma sorunu yaşayan bireylerde, melatonin takviyesi yardımcı olabilir. Bazı bireyler, gece boyunca sık sık uyanma problemi yaşarlar. Melatonin, uyku döngüsünün düzenlenmesine yardımcı olarak, gece uyanmalarının önlenmesine ve derin uyku aşamasının sürdürölmesine katkı sağlar. Böylece, uyku sürekliliği sağlanmış olur. Melatonin, yalnızca yetişkinlerde değil, çocuklar ve yaşlılar üzerinde de önemli bir etkiye sahiptir. Çocuklarda melatonin düzeyleri doğal olarak yükseldiğinde uykuya geçiş kolaylaşır, ancak bazı çocuklar melatonin üretiminde zorluk yaşayabilir ve bu durumda melatonin takviyeleri faydalı olabilmektedirler. Yaşlılar ise melatonin üretimindeki doğal azalma nedeniyle uyku bozuklukları yaşama olasılıkları daha yüksektir. Melatonin takviyesi, yaşlılarda uyku süresinin uzatılmasına ve uyku kalitesinin artırılmasına yardımcı olmaktadır (Cline vd., 2018).

Yeterli ve kaliteli uyku, ruh halini iyileştirir ve stres seviyelerini düşürmektedir. Melatonin, uyku düzenini iyileştirerek, ruh halini dengelemeye ve depresyon, anksiyete gibi psikolojik durumları azaltmaya yardımcı olmaktadır. Melatonin seviyelerinin düzelmesi, genel duygusal dengeyi de destekleyebilmektedir. Melatonin, uyku düzenini iyileştirmenin ötesinde, genel sağlık için de fayda düzeyi yüksektir. Düzenli uyku, bağışıklık sisteminin güçlenmesine, kalp sağlığının iyileşmesine ve metabolizmanın düzenlenmesine yardımcı olmaktadır. Melatonin takviyesi, özellikle uyku problemi yaşayan bireylerde bu sağlık faydalarının sağlanmasına yardımcı olmaktadır. Melatonin, uyku düzeninin düzenlenmesinde kritik bir hormon olup, uykuya geçişi kolaylaştırır

ve uyku kalitesini artırırılar. Melatonin üretimi, biyolojik saatin düzgün çalışmasını sağlayarak sağlıklı bir uyku düzenine katkı sağlamaktadır. Uyku bozuklukları yaşayan bireyler için melatonin takviyesi, uyku süresini ve kalitesini iyileştirir (Long & Holtzman, 2019).

2.3.1. Uyku-uyanıklık Döngüsü ve Melatonin

Uyku-uyanıklık döngüsü (sirkadiyen ritim), biyolojik süreçlerin 24 saatlik bir döngüde tekrarlanmasını sağlayan doğal bir mekanizmadır. Bu döngü, insanların fiziksel ve psikolojik durumlarını düzenler ve yaşam kalitesini doğrudan etkiler. Uyku-uyanıklık döngüsü, çevresel faktörlerden (özellikle ışık) etkilenir ve melatonin bu döngünün düzenlenmesinde kilit bir rol oynar. Melatonin, sirkadiyen ritmi senkronize ederek, uyku-uyanıklık döngüsünün doğru şekilde işlenmesini sağlar.

Sirkadiyen ritim, biyolojik saatin bir parçası olarak, vücudun uyku, uyanıklık, vücut sıcaklığı, hormon salınımı ve metabolizma gibi fonksiyonlarını düzenler. Bu ritim, yaklaşık 24 saatlik bir döngüde çalışır ve melatonin, bu döngünün önemli düzenleyicilerinden biridir. Melatonin, pineal bez tarafından üretilen ve uykuya geçişi kolaylaştıran bir hormondur. Sirkadiyen ritmi düzenlerken, melatonin vücudun geceye geçişini işaret eder. Gün ışığına maruz kalma, melatonin üretimini baskılar, ancak karanlık ortamda melatonin üretimi artar ve vücut, uykuya geçiş için hazırlanır (De Felice vd., 2022).

Melatoninin biyolojik saati düzenleyen etkisi, insanların gece uykusunu alırken gündüz uyanıklıklarını sürdürmelerine yardımcı olur. Melatonin düzeylerinin yükselmesiyle uykuya geçiş

kolaylaşır ve biyolojik saat geceyi kabul eder. Bu hormon, uykuya dalma, uyku süresinin uzaması ve uyku kalitesinin iyileşmesi gibi süreçlerde etkin rol oynar. Melatonin, uyku-uyanıklık döngüsünün her iki aşamasında da önemli bir rol oynar. Sirkadiyen ritim, uyanıklık dönemini düzenlerken, melatonin seviyeleri düşük kalır. Bu durum, vücudun uyanıklık halini sürdürebilmesi için gerekli olan enerjiyi sağlar. Gündüz saatlerinde çevresel ışık, melatonin üretiminin baskılanmasına neden olur ve kişi enerjik kalır. Gündüz saatlerinde melatonin üretimi minimum düzeye düşer, bu da vücudun uyanık kalmasına ve çevresel uyaranlara tepki vermesine yardımcı olur. Akşam saatlerine doğru ışık azalırken, melatonin seviyeleri artar. Bu hormon, uykuya geçişi başlatan bir sinyal gönderir ve vücudu uykuya hazırlayan bir rol üstlenir. Melatoninin etkisiyle vücut sıcaklığı düşer, kan basıncı azalır ve kalp hızı yavaşlar. Bu, uykuya geçişi kolaylaştıran biyolojik değişikliklerin başlıca nedenidir (Wei vd., 2020).

Melatonin, uyku-uyanıklık döngüsünün senkronize edilmesinde kritik bir rol oynar. Melatonin salınımı, çevresel ışık koşullarına bağlı olarak gündüzden geceye geçişi sinyalize eder. Bu sinyaller, biyolojik saatin düzenli ve sağlıklı çalışmasını sağlar. Melatonin üretimi, çevresel ışık koşullarına göre değişir. Gün ışığı, melatonin üretimini engellerken, karanlık ortam melatonin salınımını artırır. Bu, biyolojik saatin çevresel şartlarla senkronize olmasına yardımcı olur. Sabah saatlerinde ışıkla uyanmak, melatonin üretiminin azalmasına neden olurken, gece ışığın azalması melatonin üretiminin artmasına yol açar.

Farklı zaman dilimlerine seyahat eden bireyler, biyolojik saatlerini senkronize etmekte zorlanabilirler. Jet lag, uyku-uyanıklık

döngüsünün bozulduğu bir durumdur ve melatonin takviyesi, bu durumu düzeltmeye yardımcı olabilir. Melatonin, biyolojik saatin yeniden ayarlanmasını sağlayarak, uyku düzeninin geri kazanılmasına yardımcı olur . Melatonin, yalnızca uyku düzenini etkileyen bir hormon değil, aynı zamanda vücudun çeşitli biyolojik süreçlerini de düzenler. Örneğin, melatonin bağışıklık sistemi, metabolizma, hormon salınımı ve kardiyovasküler sağlık üzerinde de etkili olabilir. Melatonin, bazı araştırmalarla, yaşlanma sürecini yavaşlatıcı ve hücre onarımını teşvik edici özelliklere sahip olduğu öne sürülmüştür (Ren vd., 2023).

Melatonin, uyku-uyanıklık döngüsünde yaşanan bozuklukların tedavisinde de kullanılabilir. Özellikle insomnia, vardiyalı çalışma düzenine bağlı uyku bozuklukları, jet lag ve gece körlüğü gibi durumlarda melatonin tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Melatonin, uykuya geçmekte zorluk çeken bireylerde faydalı olabilir. Yetersiz melatonin üretimi, uykuya dalma güçlüğüne yol açabilir ve melatonin takviyesi bu durumu iyileştirebilir. Vardiyalı çalışan bireylerin uyku düzeni sıklıkla bozulur. Gece vardiyasında çalışan kişilerde melatonin üretimi baskılanır, bu da uyku kalitesini düşürür. Melatonin takviyeleri, vardiyalı çalışanların biyolojik saati ile uyumlu bir uyku düzeni oluşturmalarına yardımcı olabilir. Melatonin, uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesinde temel bir rol oynar. Biyolojik saatin senkronize edilmesinde etkili olan melatonin, çevresel ışık koşullarına tepki vererek, uykuya geçişi kolaylaştırır ve uyku kalitesini iyileştirir. Uyku bozuklukları, jet lag ve vardiyalı çalışma gibi durumlarla ilişkili olarak, melatonin takviyesi vücudun biyolojik saatinin tekrar uyumlu hale gelmesine

yardımcı olabilmektedir. Bu nedenle, melatonin, sağlıklı bir uyku düzeni için önemli bir biyolojik faktördür (Hampel vd., 2021).

2.3.2. Melatonin ve Uyku Kalitesi İlişkisi

Melatonin, uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesinde hayati bir role sahip olan ve bu nedenle uyku kalitesini doğrudan etkileyen bir hormondur. Uyku kalitesi, yalnızca uykunun süresine değil, aynı zamanda derinliği, bölünme sayısı ve uyku sonrası hissedilen dinlenmişlik gibi faktörlere de bağlıdır. Melatonin, bu faktörlerin optimize edilmesine katkı sağlayarak uyku kalitesini artırır. Melatonin, vücudu uykuya hazırlayan bir sinyal görevi görür. Gece karanlığında pineal bez tarafından salgılanan melatonin seviyesi arttığında (Ahleigh & Swardlow, 2023):

- Uykuya geçiş süresi kısalır: Melatonin, merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileriyle uyku başlatıcı süreçleri hızlandırır.
- Derin uyku süresi uzar: Melatonin, özellikle hızlı göz hareketlerinin (REM) gerçekleşmediği derin uyku evresini (NREM) destekler.
- Uykunun sürekliliği sağlanır: Melatonin, uyku boyunca hormon düzeylerini sabit tutarak sık sık uyanmayı önler.

Uyku, birkaç ardışık evreden oluşur: REM ve NREM (hafif ve derin uyku) evreleri. Melatonin, bu evrelerin düzenlenmesinde sırasıyla (Ahleigh & Swardlow, 2023);

- NREM evresi: Melatonin, hafif uykudan derin uykuya geçişi teşvik eder. Derin uyku sırasında

vücut, enerji depolarını yeniler ve bağışıklık sistemini güçlendirir.

- REM evresi: Melatonin, beynin bilgi işleme ve öğrenme süreçlerini desteklediği REM evresinin düzenli olarak gerçekleşmesine katkıda bulunur.

Melatonin üretimi, yaş, çevresel faktörler ve bireyin genel sağlık durumu gibi etkenlere bağlı olarak değişir. Melatonin düzeylerindeki dengesizlikler, uyku kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu durumda (Ahleigh & Swerdlow, 2023):

- Yaşlanma: Melatonin üretimi yaşla birlikte azalır. Bu durum, yaşlı bireylerde uyku sorunlarının yaygın olmasının ana nedenlerinden biridir.
- Çevresel ışık: Gece maruz kalınan yapay ışıklar (mavi ışık gibi) melatonin salgılanmasını baskılayarak uykuya dalmayı zorlaştırır.
- Stres ve yaşam tarzı faktörleri: Stres, düzensiz uyku saatleri ve sağlıksız yaşam tarzı, melatonin üretimini bozarak uyku kalitesini düşürebilir.

Melatonin takviyeleri, özellikle uyku sorunları yaşayan bireyler için etkili bir çözüm sunmaktadır (Ahleigh & Swerdlow, 2023):

- İnsomnia: Melatonin, uykuya dalma güçlüğü çeken bireylerde uyku başlatma süresini kısaltır.

- Jet lag: Farklı zaman dilimlerine seyahat eden bireylerde melatonin, biyolojik saatin yeniden düzenlenmesine yardımcı olur.
- Vardiyalı çalışma: Vardiyalı çalışanların düzensiz uyku düzenlerinde melatonin takviyesi, uyku kalitesini artırabilir.

Melatonin, yalnızca fiziksel değil, aynı zamanda psikolojik sağlık için de önemlidir. Yetersiz melatonin üretimi ve kötü uyku kalitesi, depresyon, anksiyete ve diğer ruhsal bozukluklarla ilişkilidir. Melatonin, uyku kalitesini artırarak bu tür psikolojik sorunların önlenmesine destek olur.

2.3.3. Melatonin Takviyelerinin Uyku Bozukluklarındaki Yeri

Melatonin takviyeleri, uyku düzenini ve kalitesini bozan çeşitli sorunların tedavisinde önemli bir rol oynar. Doğal melatonin salınımındaki eksiklikler, çevresel faktörler veya biyolojik saat düzensizliklerinden kaynaklanan uyku problemleri, melatonin takviyeleri ile desteklenebilir. Bu bölümde, melatonin takviyelerinin farklı uyku bozuklukları üzerindeki etkileri ve kullanımı ele alınmaktadır. Melatonin takviyeleri, özellikle uykuya dalma süresini kısaltmada ve sirkadiyen ritim bozukluklarını düzenlemede etkili bir tedavi yöntemidir. Bu takviyeler (Ahleight & Swerdlow, 2023):

- Uykuya dalmayı kolaylaştırır.
- Uyku süresini artırır.
- Uykunun derinliğini ve kalitesini iyileştirir.
- Uyku düzenindeki düzensizliklerin tedavisine yardımcı olmaktadır.

a. İnsomnia (Uykusuzluk)

İnsomnia, uykuya dalma, uykuyu sürdürme veya kaliteli bir uyku alma konusunda yaşanan zorluklarla karakterizedir. Melatonin takviyeleri (Ahleigh & Swerdlow, 2023):

- Uykuya dalma süresini kısaltır.
- Uykunun kesintiye uğrama sıklığını azaltır.
- Yaşlı bireylerde, melatonin üretimindeki doğal azalma nedeniyle etkili bir çözüm sunar.

b. Jet Lag

Jet lag, farklı zaman dilimlerine seyahat eden bireylerin biyolojik saatinin çevresel saatle senkronize olamaması sonucu ortaya çıkar. Bu durumda melatonin (Ahleigh & Swerdlow, 2023):

- Sirkadiyen ritmi hızla yeniden düzenler.
- Uykunun doğru zamanlamasını sağlar.
- Jet lag semptomlarını (yorgunluk, konsantrasyon eksikliği) azaltır.

c. Vardiyalı Çalışmaya Bağlı Uyku Bozuklukları

Gece vardiyasında çalışan bireyler, biyolojik saatleriyle uyumsuz bir uyku düzenine sahiptir. Melatonin takviyeleri (Ahleigh & Swerdlow, 2023):

- Vardiyalı çalışanların uyku kalitesini artırır.
- Uykuya dalma sürelerini kısaltır.
- Gündüz uyku sürelerini uzatarak dinlenmeyi destekler.

d. Sirkadiyen Ritim Bozuklukları (Ahleigh & Swerdlow, 2023):

- Gecikmiş Uyku Fazı Sendromu (GUFS): Geç saatlerde uykuya dalma ve sabah geç uyanma eğilimi ile karakterizedir. Melatonin takviyeleri, uyku başlangıç saatini öne çekebilir.
- İleri Uyku Fazı Sendromu: Erken uyuma ve erken uyanma eğilimi ile karakterizedir. Melatonin takviyeleri, bu döngüyü geciktirebilir.

e. Yaşa Bağlı Uyku Bozuklukları (Ahleigh & Swerdlow, 2023):

Yaşlandıkça melatonin üretimi azalır ve bu durum uyku bozukluklarına neden olabilir. Melatonin takviyeleri, yaşlı bireylerde;

- Doğal melatonin eksikliğini telafi eder.
- Uyku kalitesini artırır.
- Uyku sürekliliğini sağlar.

2.3.4. Melatoninin Metabolizma Üzerindeki Etkileri

Melatonin, yalnızca uyku-uyanıklık döngüsünü düzenlemekle kalmamakla birlikte; aynı zamanda enerji dengesi, metabolizma ve birçok biyokimyasal süreç üzerinde de önemli etkiler göstermektedir. Metabolizma üzerindeki bu etkiler, melatoninin hücresel enerji kullanımından glikoz ve lipid metabolizmasına kadar geniş bir yelpazede rol oynadığını ortaya koymaktadır. Melatonin, enerji alımı ve harcamasını düzenleyen mekanizmalar üzerinde etkilidir (Bai vd., 2022).

- İştah kontrolü: Melatonin, leptin ve ghrelin gibi iştah düzenleyici hormonların salınımını etkileyerek iştahın düzenlenmesine katkıda bulunur. Leptin artışı, iştahın baskılanmasına; ghrelin düzeylerindeki düşüş ise açlık hissinin azalmasına neden olmaktadır.
- Termogenez: Melatonin, kahverengi yağ dokusunda termogenez sürecini destekler. Bu süreç, vücut ısısının korunması için enerji harcanmasını artırmaktadır.

Melatonin, glikoz homeostazının korunmasında ve insülin duyarlılığının düzenlenmesinde rol oynamaktadır (Nopparat vd., 2022).

- İnsülin salgısı: Melatonin, pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını modüle etmektedir. Gece saatlerinde melatonin düzeylerinin artışı, insülin salınımını baskılayarak vücudu gece boyunca düşük enerji tüketimine hazırlar.
- İnsülin duyarlılığı: Melatonin, hücrelerin insüline yanıtını artırarak glikozun daha verimli bir şekilde hücrelere alınmasını sağlar. Melatonin düzeylerindeki bozukluklar insülin direncine yol açabilir ve tip 2 diyabet riskini artırabilmektedir.

Melatonin, lipid metabolizmasını düzenleyerek yağ birikimi ve enerji depolanması süreçlerinde önemli bir role sahiptir (Kurodnkin vd., 2018).

- Yağ birikimi: Melatonin, lipoliz (yağ yıkımı) sürecini artırarak enerji üretimini destekler.
- Kolesterol metabolizması: Melatonin, kolesterol sentezini azaltabilir ve kandaki LDL kolesterol düzeylerini düşürerek kardiyovasküler riskleri azaltır.
- Trigliserit düzeyleri: Melatonin, trigliserit seviyelerinin düzenlenmesine yardımcı olarak metabolik sendrom riskini azaltabilir.

Melatonin, hücresel enerji üretim merkezi olan mitokondrilerin fonksiyonlarını doğrudan etkiler. Bu doğrultuda (Li vd., 2018);

- Mitokondriyal enerji üretimi: Melatonin, mitokondriyal solunum zincirinde enerji üretimini optimize eder.
- Oksidatif stresin azaltılması: Melatonin, güçlü bir antioksidan olarak mitokondriyi serbest radikallerin zararlarından korur. Bu etkisi, metabolik hastalıkların önlenmesinde önemlidir.

2.4. Melatoninin Bağışıklık Sistemi Üzerindeki Etkileri

Melatonin, yalnızca sirkadiyen ritmi düzenlemekle sınırlı kalmaz, aynı zamanda bağışıklık sistemi üzerinde de önemli düzenleyici rollere sahiptir. Antioksidan ve anti-inflamatuar özellikleri sayesinde melatonin, bağışıklık sisteminin optimal çalışmasını destekler ve enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve kanser gibi bağışıklık sistemi ile ilişkili sorunlarda olumlu etkiler

gösterir. Melatonin, bağışıklık sistemini düzenleyerek hem doğal (innate) hem de kazanılmış (adaptif) bağışıklık mekanizmalarını etkilemektedir (Promyo vd., 2020).

- Doğal bağışıklık: Melatonin, makrofajlar, doğal öldürücü (NK) hücreler ve nötrofiller gibi hücrelerin aktivitelerini artırır. Bu hücreler, enfeksiyonlarla ilk savunma hattını oluşturarak patojenlerin etkisiz hale getirilmesini sağlar.
- Kazanılmış bağışıklık: Melatonin, T ve B lenfositlerin üretimini ve aktivasyonunu destekler. Bu hücreler, uzun vadeli bağışıklık yanıtlarının temelini oluşturur.
- Antioksidan etkisi: Melatonin, serbest radikalleri nötralize ederek hücresel hasarı önler. Bu etkisi, oksidatif stresin bağışıklık sistemi üzerindeki olumsuz etkilerini azaltır.
- Anti-inflamatuar etkisi: Melatonin, inflamatuvar yanıtları düzenleyen sitokinlerin (örneğin, TNF- α , IL-6) üretimini kontrol eder. Aşırı inflamasyonun önlenmesi, bağışıklık sisteminin dengede kalmasına yardımcı olur.

Melatonin, enfeksiyonlarla mücadelede bağışıklık yanıtını güçlendiren bir molekül olarak işlev görür.

- Viral enfeksiyonlar: Melatonin, antiviral sitokinlerin üretimini artırarak virüslerin çoğalmasını engelleyebilir. COVID-19 gibi durumlarda

inflamatuvar yanıtı düzenleme potansiyeli dikkat çekmiştir.

- Bakteriyel enfeksiyonlar: Makrofaj aktivitesini destekleyen melatonin, bakterilerin etkisiz hale getirilmesini hızlandırır.

Melatoninin bağışıklık sistemini düzenleyici etkileri, otoimmün hastalıklarda bağışıklık yanıtını kontrol etmeye yardımcı olabilir.

- Dengeli bağışıklık yanıtı: Melatonin, bağışıklık sisteminin aşırı reaksiyonlarını baskılayarak doku hasarını önler.
- Otoimmün hastalıklar: Melatonin, multipl skleroz, romatoid artrit ve lupus gibi hastalıklarda inflamasyonu kontrol etme potansiyeline sahiptir.

Melatonin, bağışıklık sistemini güçlendiren etkileri sayesinde kanserle mücadelede de önemli bir role sahiptir.

- Tümör baskılama: Melatonin, bağışıklık sistemi hücrelerinin (örneğin, NK hücreleri) tümör hücrelerini tanıma ve yok etme kapasitesini artırır.
- Anti-kanserojen etkiler: Melatonin, oksidatif stres ve inflamasyonu azaltarak tümör oluşumunu ve ilerlemesini engelleyebilir.

Yaşlanma ile birlikte bağışıklık sistemi zayıflar ve enfeksiyonlara duyarlılık artar. Melatonin, yaşlanmaya bağlı

bağışıklık sistemi değışikliklerini yavaşlatabilir (Pappolla vd., 2018):

- Antioksidan koruma: Hücresel hasarı önler ve bağışıklık hücrelerinin fonksiyonlarını destekler.
- Melatonin üretimi ve bağışıklık: Yaşlanma ile birlikte melatonin üretimi azalır, bu da bağışıklık sistemi üzerinde olumsuz etkiler yaratır. Takviye melatonin, bu eksikliği telafi edebilir.

Melatonin, bağışıklık sistemi ile ilgili hastalıkların tedavisinde destekleyici bir ajan olarak kullanılabilir:

- Enfeksiyonlarda: Viral ve bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde bağışıklık yanıtını artırır.
- Kanserde: Kanser tedavisi sırasında bağışıklık sistemini destekler ve tedaviye bağılı yan etkileri azaltır.
- Otoimmün hastalıklarda: İnflamasyonu kontrol ederek semptomları hafifletir.

2.4.1. Bağışıklık Hücrelerinin Aktivasyonu

Bağışıklık sistemi, organizmayı patojenlere, toksinlere ve anormal hücrelere karşı korumak için karmaşık bir savunma ağı oluşturur. Bu süreçte bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu, bağışıklık yanıtının başlatılması ve düzenlenmesinde kritik bir role sahiptir. Melatonin, bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu etkileyerek bağışıklık sisteminin etkinliğini artırmaktadır.

Bağıışıklık hücrelerinin aktivasyonu, bağıışıklık sistemi hücrelerinin (örneğin, makrofajlar, doğal öldürücü hücreler ve T lenfositler) bir uyarana karşılaştığında işlevlerini yerine getirmek üzere etkin hale gelmesini ifade etmektedir. Bu durumda (Simpson & Oliver, 2020);

- Doğal bağıışıklık hücreleri: Mikroorganizmaları ve yabancı maddeleri doğrudan tanıyıp yok eder.
- Kazanılmış bağıışıklık hücreleri: Özgül bağıışıklık yanıtlarını oluşturur ve antijenlere spesifik reaksiyonlar geliştirir.

a. Makrofaj Aktivasyonu

Makrofajlar, bağıışıklık yanıtının ilk savunma hattını oluşturur. Melatonin, bu hücrelerin fagositik aktivitesini artırarak patojenlerin yok edilmesini hızlandırır.

- Sitokin üretimi: Melatonin, makrofajlar tarafından üretilen inflamatuvar sitokinlerin (örneğin, TNF- α , IL-1 β) salınımını modüle eder.
- Antijen sunumu: Makrofajların antijen sunma kapasitesini artırarak T hücre aktivasyonunu destekler.

b. Doğal Öldürücü (NK) Hücrelerin Aktivasyonu

NK hücreleri, virüsle enfekte hücreleri ve kanser hücrelerini tanıma ve yok etme kapasitesine sahiptir.

- Melatonin etkisi: Melatonin, NK hücrelerinin sitotoksik aktivitesini artırarak enfekte ve anormal

hücrelerin daha etkili bir şekilde yok edilmesini sağlar.

- Antiviral koruma: Melatonin, özellikle viral enfeksiyonlarla mücadelede NK hücre aktivitesini destekler.

c. T Hücrelerinin Aktivasyonu

T lenfositler, adaptif bağışıklık yanıtının merkezindedir ve enfekte hücreleri yok etmek veya diğer bağışıklık hücrelerini yönlendirmekle görevlidirler.

- Helper T hücreleri (CD4+): Melatonin, bu hücrelerin aktivitesini artırarak bağışıklık yanıtını koordine eder.
- Sitotoksik T hücreleri (CD8+): Melatonin, virüsle enfekte hücrelere ve tümör hücrelerine karşı sitotoksik yanıtları güçlendirir.

d. B Hücrelerinin Aktivasyonu: B lenfositler, antikor üretiminden sorumludur ve melatonin bu süreçte önemli bir rol oynar.

- Antikor üretimi: Melatonin, B hücrelerinin aktivasyonunu artırarak patojenlere karşı daha güçlü bir antikor yanıtı oluşturur.
- Hafıza B hücreleri: Melatonin, kazanılmış bağışıklık yanıtlarının hafızasını güçlendirir.

Sitokinler, bağışıklık hücreleri arasındaki iletişimi sağlayan sinyal molekülleridir. Melatonin, inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerin üretimini dengeleyerek bağışıklık yanıtını optimize ederler.

- Pro-inflamatuar sitokinler: Melatonin, gerektiğinde inflamasyonu başlatan sitokinlerin salınımını destekler (örneğin, IL-1, IL-6).
- Anti-inflamatuar sitokinler: Aşırı inflamasyonu kontrol altına almak için IL-10 gibi anti-inflamatuar sitokinlerin üretimini teşvik eder.

Melatoninin bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri, MT1 ve MT2 reseptörleri aracılığıyla gerçekleşirler. Bu reseptörler, bağışıklık hücrelerinin yüzeyinde bulunur ve melatonin sinyallerinin hücre içi süreçleri başlatmasını sağlarlar (Simpson & Oliver, 2020).

- Gen ekspresyonu: Melatonin, bağışıklıkla ilgili genlerin ekspresyonunu düzenler.
- Hücre içi sinyal yolları: NF- κ B, MAPK ve JAK/STAT gibi yollar melatonin tarafından modüle edilir.

2.4.2. Melatonin ve Anti-inflamatuar Etkiler

Melatonin, bağışıklık sistemi üzerindeki düzenleyici rolüyle inflamasyonu kontrol altına alan önemli bir biyomoleküldür. Antioksidan ve anti-inflamatuar özellikleri sayesinde, melatonin vücutta hem akut hem de kronik inflamasyonu azaltır. Bu etkiler, inflamasyonun neden olduğu hasarları sınırlandırarak birçok hastalığın tedavisinde destekleyici bir ajan olarak melatoninin kullanılmasına olanak tanımaktadır. İnflamasyon, bağışıklık sisteminin enfeksiyonlara, yaralanmalara veya toksinlere verdiği koruyucu bir yanıttır. İnflamasyonun kronik hale gelmesi hücresel

hasara ve çeşitli hastalıklara yol açabilmektedir. Bu hastalıklar (Lauretti & Dinçer, 2020);

- Akut inflamasyon: Kısa süreli ve yararlı bir yanıt. Melatonin, akut inflamasyonu dengeleyerek iyileşmeyi hızlandırır.
- Kronik inflamasyon: Uzun süreli inflamasyon; otoimmün hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve nörodejeneratif bozukluklarla ilişkilidir. Melatonin, bu durumu hafifletir.

a. Serbest Radikal Temizleme: Melatonin, güçlü bir antioksidan olarak serbest radikalleri nötralize eder ve oksidatif stresi azaltır. Oksidatif stres, inflamasyonu tetikleyen önemli bir faktördür.

- Reaktif oksijen türleri (ROS): Melatonin, ROS üretimini azaltarak hücresel hasarı önler.
- Lipit peroksidasyonu: Hücre zarlarında meydana gelen hasarı sınırlandırır.

b. Sitokin Üretiminin Modülasyonu: Melatonin, inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerin dengelenmesine yardımcı olmaktadır.

- Pro-inflamatuvar sitokinler: IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi inflamasyonu artıran sitokinlerin salınımını baskılar.
- Anti-inflamatuvar sitokinler: IL-10 gibi inflamasyonu azaltan sitokinlerin üretimini teşvik eder.

c. Hücre İçi Sinyal Yollarının Düzenlenmesi: Melatonin, inflamatuvar yanıtları kontrol eden sinyal yollarını düzenler. Bu düzenleme sonucunda;

- NF- κ B: İnflamasyonu tetikleyen bu yolun aktivitesini baskılar.

- MAPK ve JAK/STAT: Melatonin, bu yolların inflamasyona neden olan etkilerini azaltır.

2.4.3. Oksidatif Stresin Azaltılması

Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif azot türleri (RNS) gibi serbest radikallerin üretimi ile vücudun antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkan bir durum olarak tasnif edilmiştir. Belirlenen bu dengesizlik, hücresel hasara yol açarak birçok hastalığın gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Melatonin, güçlü bir antioksidan olarak oksidatif stresi azaltmada önemli bir rol oynamaktadır. Oksidatif stres, serbest radikallerin kontrolsüz bir şekilde üretilmesi ve hücrelerin antioksidan kapasitesini aşması durumunda meydana gelir (Azedi vd., 2019).

- Serbest radikaller: Elektron eksikliği nedeniyle kararsız olan moleküller. En yaygınları ROS ve RNS'dir.
- Hücresel hasar: Serbest radikaller, DNA, proteinler ve lipidler gibi biyomoleküllere zarar verir.
- Kronik hastalıklar: Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve nörodejeneratif hastalıklar oksidatif stresle ilişkilidir.

Melatonin, hem doğrudan serbest radikal temizleyici hem de dolaylı yoldan antioksidan enzimlerin düzenleyicisi olarak oksidatif stresi azaltmaktadır (Lauretti & Dinçer, 2020).

a. Doğrudan Serbest Radikal Temizleme: Melatonin, ROS ve RNS'yi etkisiz hale getirerek oksidatif hasarı önlemektedir.

- Lipit peroksidasyonu: Melatonin, hücre zarlarını koruyarak lipitlerin oksidasyonunu sınırlar.
- DNA koruması: Melatonin, serbest radikallerin DNA üzerindeki yıkıcı etkilerini azaltır.
- Protein stabilitesi: Hücre fonksiyonları için kritik öneme sahip proteinlerin oksidatif hasarını engeller.

b. Antioksidan Enzimlerin Aktivasyonu: Melatonin, vücudun doğal antioksidan savunma mekanizmalarını güçlendirmektedir (Li vd., 2018).

- Süperoksit dismutaz (SOD): Süperoksiti daha az zararlı moleküllere dönüştürür.
- Katalaz (CAT): Hidrojen peroksiti suya ve oksijene ayırıştırır.
- Glutatyon peroksidaz (GPx): Hidroperoksitleri detoksifiye eder.

2.5. Melatoninin Kardiyovasküler Sağlık Üzerindeki Etkileri

Melatonin, kardiyovasküler sistem üzerinde düzenleyici ve koruyucu etkileri olan bir hormondur. Antioksidan, anti-inflamatuar ve vazodilatör özellikleri sayesinde kalp ve damar sağlığını destekler. Melatonin, serbest radikallerin neden olduğu oksidatif stresi azaltarak damar duvarlarının bütünlüğünü korur ve ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıkların gelişimini önlemeye yardımcı olur. Melatonin kan basıncını düzenleyerek hipertansiyon riskini düşürür ve endotel fonksiyonunu iyileştirir. Bu özellikleriyle melatonin, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve yönetiminde

önemli bir biyomolekül olarak kabul edilmektedir (Knopman vd., 2021).

2.5.1. Kalp ve Damar Sağlığına Etkileri

Melatonin, kardiyovasküler sistem üzerinde geniş kapsamlı koruyucu ve düzenleyici etkilere sahiptir. Hormonun antioksidan, anti-inflamatuar ve vazodilatör özellikleri, kalp ve damar sağlığını destekleyen temel mekanizmaları oluşturur. Melatonin, kardiyovasküler sistemin işleyişini birçok yönden etkileyerek çeşitli hastalık risklerini azaltır ve sağlıklı bir dolaşım sisteminin sürdürülmesine katkıda bulunurlar. Kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde oksidatif stres ve inflamasyon önemli bir rol oynamaktadır. Bu durumda melatonin (Yin vd., 2021);

- Serbest radikal temizleyici olarak hareket ederek hücrelerdeki oksidatif hasarı önler.
- Lipit peroksidasyonunu azaltarak damar duvarlarının bütünlüğünü korur.
- Proinflamatuvar sitokinlerin salınımını baskılayarak damar iç yüzeyindeki inflamasyonu azaltır.

Melatonin, kan basıncını düzenleyen biyolojik süreçlerde etkili bir hormon olarak bilinmektedir.

- Vazodilatör etkiler: Melatonin, kan damarlarının gevşemesine yardımcı olarak damar direncini azaltır.
- Hipertansiyona karşı koruma: Gece saatlerinde melatonin salınımı, kan basıncının düşmesine ve kalbin dinlenmesine olanak tanır.

- Otonom sinir sistemi dengelemesi: Sempatik sinir sisteminin aşırı aktivitesini azaltarak kan basıncını dengeler.

Endotel hücreleri, damarların iç yüzeyini kaplayan ve damar sağlığını düzenleyen bir yapı oluşturur. Bu durumda melatonin;

- Endotel hücrelerinde nitrik oksit (NO) üretimini artırarak damarların gevşemesini sağlar.
- Endotel disfonksiyonunu önleyerek ateroskleroz gibi hastalıkların gelişimini engeller.

Ateroskleroz, damar duvarlarında yağ plakalarının birikmesiyle ortaya çıkan bir hastalıktır ve kalp krizi, inme gibi ciddi sonuçlara yol açabilmektedir.

- Melatonin, lipoprotein oksidasyonunu engelleyerek plak oluşumunu azaltır.
- Damar sertleşmesini önleyerek damarların esnekliğini korur.

Melatonin, kalbin elektriksel aktivitesini düzenleyerek aritmi riskini azaltmaktadır.

- Anti-aritmik etkiler: Melatonin, kalp kasında iyon dengesini destekleyerek ritim bozukluklarının önlenmesine yardımcı olur.
- Kalp kası hücrelerinde oksidatif stresi azaltarak elektriksel iletimi iyileştirir.

Kronik kalp hastalıkları, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi durumlarda melatonin takviyeleri, destekleyici bir tedavi yaklaşımı olarak değerlendirilmektedir.

- Kemoterapiye bağı kardiyotoksisite: Melatonin, kemoterapinin kalp üzerindeki toksik etkilerini azaltabilir.
- Reperfüzyon hasarı: Kalp krizi sonrası damarların yeniden açılması sürecinde melatonin, oksidatif stresi azaltarak hasarı önler.

2.5.2. Kan Basıncı ve Melatonin

Melatonin, biyolojik saatin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan ve kan basıncının kontrolünde etkili olarak bilinen bir hormondur. Genellikle gece saatlerinde salınımı artan melatonin, kardiyovasküler sistemi düzenleyerek kan basıncının düşmesine yardımcı olmaktadır. Melatonin, damarları genişleten (vazodilatasyon) etkisi ile kan basıncını düşürür. Özellikle gece saatlerinde, melatonin salınımı arttığında kan basıncındaki doğal düşüş ("gece düşüşü" olarak bilinen fenomen) gözlemlenir. Bu durum, kalp ve damar sisteminin dinlenmesini ve iyileşmesini sağlamaktadır. Melatonin, otonom sinir sistemi üzerinde de etki gösterir; sempatik sinir sisteminin aktivitesini azaltarak ve parasempatik sistemin etkisini artırarak damarların gevşemesine yardımcı olur, bu da kan basıncının dengelenmesine yol açmaktadır. Melatonin eksikliği, özellikle gece hipertansiyonu olan bireylerde kan basıncının yüksek kalmasına neden olmaktadır. Araştırmalar, melatonin takviyelerinin kan basıncını dengeleyerek hipertansiyon riskini azaltabileceğini göstermektedir (Ossenkoppela vd., 2022).

2.5.3. Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerindeki Potansiyel Koruyucu Etkiler

Melatonin, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve yönetilmesinde potansiyel koruyucu etkiler gösteren güçlü bir biyomoleküldür. Hormonun antioksidan, anti-inflamatuvar ve vazodilatör özellikleri, kalp ve damar sağlığını destekler ve kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde önemli risk faktörlerini azaltır. Melatoninin kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki koruyucu etkileri, aşağıdaki mekanizmalar aracılığıyla açıklanmaktadır. Bu mekanizmalar sırasıyla (Chen vd., 2022);

Antioksidan Etki; Melatonin, güçlü bir antioksidan özellik gösterir.

- Serbest radikalleri temizleme: Melatonin, oksidatif stresin yol açtığı hasarları önler ve damar duvarlarını korur.
- Lipit peroksidasyonunu engelleme: Oksidatif hasar, damar duvarlarında plak birikmesine yol açarak ateroskleroz riskini artırır. Melatonin, bu süreci engelleyerek damar sağlığını iyileştirir.

Anti-inflamatuvar Etki; Kardiyovasküler hastalıkların bir diğer önemli nedeni inflamasyon ve endotel disfonksiyonudur. Melatonin, inflamasyonu azaltan etkileriyle kardiyovasküler sistemi korur:

- Proinflamatuvar sitokinleri baskılama: Melatonin, IL-6, TNF- α gibi proinflamatuvar moleküllerin salınımını azaltarak damar iç yüzeyindeki inflamasyonu düşürür.

- Endotel fonksiyonunun iyileştirilmesi: Melatonin, endotel hücrelerinde nitrik oksit (NO) üretimini artırarak damarların gevşemesine ve kan akışının iyileşmesine yardımcı olur.

Vazodilatör Etki; Melatonin, damarları genişleten (vazodilatasyon) etkileri ile kan basıncını düzenler ve kardiyovasküler sağlığı iyileştirir.

- Kan akışını artırma: Melatonin, damarların gevşemesine neden olarak kan akışını artırır, bu da kalp yükünü azaltır ve hipertansiyon riskini düşürür.

Aterosklerozun Önlenmesi; Ateroskleroz, damar duvarlarında plak birikmesiyle karakterize edilen ve kalp krizi gibi ciddi olaylara yol açabilen bir hastalıktır.

- Lipoprotein oksidasyonunu engelleme: Melatonin, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonunu engelleyerek ateroskleroz riskini azaltır.
- Damar sertleşmesini engelleme: Melatonin, damar duvarlarının esnekliğini artırarak damar sertleşmesinin önlenmesine yardımcı olur.

Hipertansiyonun Kontrolü; Melatonin, kan basıncını düşüren vazodilatör etkilerle hipertansiyonun yönetimine yardımcı olabilir.

- Gece kan basıncı düşüşü: Melatonin salınımı, gece saatlerinde kan basıncının doğal olarak düşmesine katkıda bulunur, bu da kalp krizi ve inme gibi olayların riskini azaltabilir.

Kalp Krizi ve İskemik Kalp Hastalığına Karşı Koruma; Melatonin, kalp krizi ve iskemik kalp hastalığı gibi durumların seyrini iyileştirebilir.

- Reperfüzyon hasarının önlenmesi: Kalp krizinin ardından damarların yeniden açılması sürecinde melatonin, oksidatif stresi azaltarak hasarın önlenmesine yardımcı olur.
- Kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite: Melatonin, kanser tedavisi gören hastalarda kemoterapinin kalp üzerindeki toksik etkilerini azaltabilir.

Kardiyak Ritim Bozuklukları; Melatonin, kalp ritmini düzenlemeye yardımcı olabilir.

- Anti-aritmik etkiler: Melatonin, kalp kasındaki oksidatif stresi azaltarak ve iyon dengesini iyileştirerek kalp ritmi bozukluklarını önleyebilir.

Melatonin Takviyeleri ve Kardiyovasküler Sağlık; Melatonin takviyelerinin, kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki potansiyel koruyucu etkileri, özellikle aşağıdaki durumlarda faydalı olmaktadır. Bu faydalar (Wu vd., 2022);

- Hipertansiyon: Melatonin takviyeleri, kan basıncını düzenleyerek hipertansiyon tedavisinde yardımcı olabilir.
- Ateroskleroz ve damar tıkanıklığı: Melatonin, damar duvarlarının sağlıklı kalmasına yardımcı olarak arter tıkanıklığı riskini azaltabilir.

2.6. Melatoninin Nörolojik Etkileri

Melatonin, beynin işleyişi ve merkezi sinir sistemi üzerinde önemli nörolojik etkilere sahip bir hormondur. Yalnızca uyku düzenini etkilemekle kalmaz, aynı zamanda nörolojik sağlığı destekleyerek birçok nörolojik durumu iyileştirme potansiyeline sahiptir. Melatonin, antioksidan, anti-inflamatuar ve nöroprotektif özellikleri sayesinde, beyin sağlığını iyileştirir ve çeşitli nörolojik hastalıkların önlenmesine yardımcı olmaktadır (Xu vd., 2022).

2.6.1. Nöroprotektif Özellikler

Melatonin, beynin korunması ve nörolojik sağlığın iyileştirilmesi konusunda önemli nöroprotektif özelliklere sahip bir hormondur. Bu özellikleri, melatoninin oksidatif stresin azaltılması, inflamasyonun kontrol altına alınması ve sinir hücrelerinin hayatta kalmasının desteklenmesi gibi etkilerle açıklanmıştır. Melatoninin nöroprotektif özellikleri, özellikle nörolojik hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Melatonin, güçlü bir antioksidan olarak beyin hücrelerini serbest radikallerin zararlı etkilerinden korumaktadır. Beyinde yüksek oksidatif stres, Alzheimer, Parkinson gibi nörolojik hastalıkların gelişiminde önemli bir etken olduğundan, melatonin bu süreçleri engelleyerek nöroprotektif bir etki gösterirler (Huang vd., 2021).

- Serbest radikal temizleyici: Melatonin, süperoksit anyonları, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi zararlı serbest radikalleri nötralize ederler.
- Oksidatif hasarın önlenmesi: Melatonin, lipid peroksidasyonunu engelleyerek beyin hücrelerinin oksidatif hasar görmesini engellerler.

Melatonin, beyin hücrelerinde inflamasyonun kontrol altına alınmasına yardımcı olmaktadır. Beyindeki kronik inflamasyon, nörolojik hastalıkların ilerlemesini hızlandırabilir, bu durumda melatonin, inflamasyonu azaltarak nöroprotektif etkisini güçlendirmiş olur (Huang vd., 2021).

- Proinflamatuvar sitokinlerin baskılanması: Melatonin, TNF- α , IL-6 ve IL-1 gibi inflamasyon yolaklarını aktive eden sitokinlerin üretimini baskılar.
- Mikroglial aktivite kontrolü: Melatonin, mikrogliya hücrelerinin aşırı aktivasyonunu engelleyerek beyin dokusundaki iltihaplanmayı azaltır.

Melatonin, sinir hücrelerinin hayatta kalmasına ve sağlıklı bir şekilde işlev görmesine yardımcı olurlar. Beyindeki hücre ölümünün (apoptoz) engellenmesi, beyin sağlığının korunması için kritik öneme sahiptir (Lauretti & Dinçer, 2020).

- Apoptozisin engellenmesi: Melatonin, sinir hücrelerinde apoptoz (programlanmış hücre ölümü) sürecini engelleyerek hücre ölümünü önler.
- Nöronal regenerasyon: Melatonin, sinir hücrelerinin onarımını ve yenilenmesini teşvik eder, bu da beyin fonksiyonlarının iyileşmesine yardımcı olur.

Melatonin, beyin öğrenme ve hafıza ile ilgili sinaptik plastisitesini artırarak nöroprotektif bir etki gösterir. Sinaptik plastisite, sinir hücreleri arasındaki bağlantıların güçlenmesi ve beyin çevresel değişimlere adaptasyon yeteneği olarak da bilinmektedir.

- Öğrenme ve hafıza üzerinde etkisi: Melatonin, nöroplastisiteyi artırarak öğrenme ve hafıza işlevlerini iyileştirir, bu da beyin sağlığını korur.
- Beyin hücreleri arasındaki iletişimin güçlendirilmesi: Melatonin, sinaptik iletimi düzenleyerek beyin hücreleri arasındaki iletişimin güçlenmesini sağlar.

Melatoninin nöroprotektif özellikleri, Alzheimer, Parkinson, Huntington ve diğer nörolojik hastalıkların tedavisinde yardımcı olmaktadır.

- Alzheimer ve Parkinson hastalıkları: Melatonin, beyin hücrelerinde oksidatif hasarı azaltarak Alzheimer ve Parkinson gibi hastalıkların ilerlemesini yavaşlatabilir. Melatonin, bu hastalıkların nörolojik semptomlarını iyileştirebilmektedir.
- Depresyon ve anksiyete: Melatonin, beyin kimyasallarını dengeleyerek depresyon ve anksiyeteyi hafifletir, bu da beyin sağlığını olumlu yönde etkilemektedir.

Melatonin, beyin hasarını önlemek için beyin koruması sağlayan özelliklere sahiptir. Beyin damarlarında meydana gelen hasarların iyileştirilmesi, melatoninin nöroprotektif özelliklerinden biri olmuştur (Wu vd., 2022).

- İskemik hasarın azaltılması: Melatonin, beyin damarlarında meydana gelen iskemik hasarın iyileştirilmesine yardımcı olmaktadır.

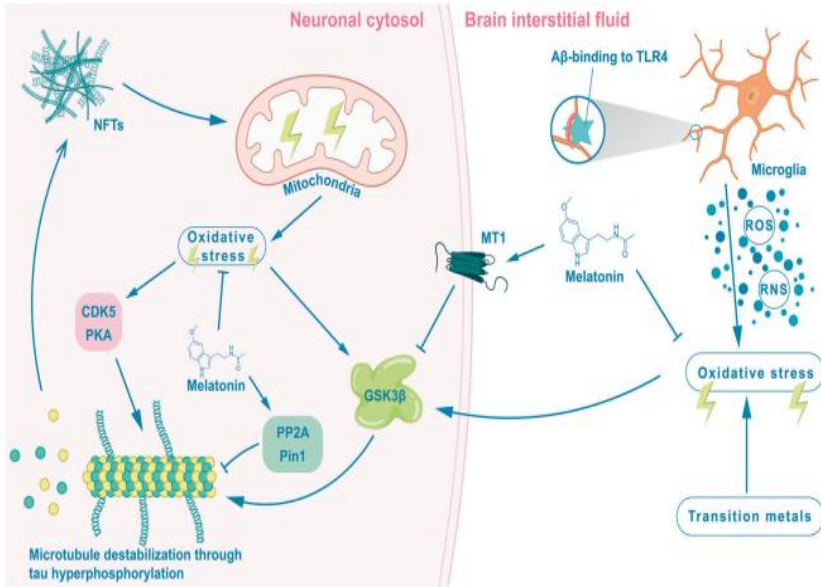
- Reperfüzyon hasarının engellenmesi: Beyin dokusunda kan akışının yeniden sağlanması sırasında meydana gelen hasarı azaltarak nöroprotektif bir etki göstermiştir.

2.6.2. Melatonin ve Nörodejeneratif Hastalıklar

Melatonin, nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde önemli bir yardımcı olmuştur. Nörodejeneratif hastalıklar, beyin hücrelerinin zamanla hasar görmesi ve fonksiyon kaybı ile karakterize edilen hastalıkları ifade eder. Bu hastalıklar arasında Alzheimer, Parkinson, Huntington ve Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) gibi hastalıklar yer almaktadır. Melatoninin antioksidan, anti-inflamatuar ve nöroprotektif özellikleri, bu hastalıkların tedavisinde potansiyel bir tedavi aracı olarak önem kazanmıştır. Alzheimer hastalığı, beyindeki sinir hücrelerinin zamanla ölmesi ve hafıza ile bilişsel işlevlerin kaybıyla karakterize edilen bir nörodejeneratif hastalıktır. Melatonin, Alzheimer hastalığının ilerlemesini yavaşlatabilecek ve semptomlarını hafifletebilecek birçok özellik göstermiştir (Brecier vd., 2023).

Parkinson hastalığı, dopamin üreten sinir hücrelerinin hasar görmesiyle ortaya çıkar ve hareket bozukluklarıyla tanımlanır. Melatonin, Parkinson hastalığının tedavisinde çeşitli nöroprotektif etkiler gösterebilmektedir. Huntington hastalığı, genetik bir nörodejeneratif hastalıktır ve hareket bozuklukları, bilişsel gerileme ve psikiyatrik problemlerle karakterizedir. Melatonin, Huntington hastalığının tedavisinde de faydalı olmaktadır. Amyotrofik lateral skleroz (ALS), motor nöronların dejenerasyonu ile karakterize edilen bir nörodejeneratif hastalıktır. Bu hastalık, kas zayıflığına ve felce yol açabilmektedir. Melatonin, ALS'in tedavisinde

nöroprotektif etkiler göstererek hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilir. Melatoninin nöroprotektif özellikleri, diğer nörolojik hastalıkların tedavisinde de önemli bir rol oynamaktadırlar. Melatonin, beyin hücrelerinin oksidatif stres, inflamasyon ve hasara karşı korunmasına yardımcı olur. Bunun yanı sıra, melatonin, bazı nörolojik hastalıkların semptomlarını iyileştirerek hastaların yaşam kalitesini artmış olur (Blanchard vd., 2020).



Şekil 3. Melatoninin Alzheimer Hastalığında Tau Hiperfosforilasyonu ve Nörofibriler Yumakların Oluşumunu Azaltmadaki Rolü (Kaynak: Zhang vd., 2024)

2.6.3. Alzheimer ve Parkinson Üzerindeki Etkileri

Melatonin, Alzheimer ve Parkinson hastalıkları gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde önemli nöroprotektif etkiler gösteren bir hormondur. Bu etkiler, melatoninin antioksidan, anti-

inflatuar, nöroprotektif ve nöroregeneratif özellikleriyle ilişkilidir. Alzheimer ve Parkinson hastalıkları üzerindeki etkilerini çeşitli başlıklar altında tasnif edebiliriz (Sharma vd., 2022):

Her iki hastalıkta da oksidatif stres, hastalık ilerlemesinin ve nöronal hasarın başlıca sebeplerindendir. Melatonin, güçlü bir antioksidan olarak bu zararlı süreci engelleyebilir.

- Alzheimer: Melatonin, beyindeki serbest radikalleri nötralize eder ve lipid peroksidasyonunu engeller, böylece Alzheimer hastalığının ilerlemesini yavaşlatabilir.
- Parkinson: Parkinson hastalığında da melatonin, dopamin üreten hücrelerin oksidatif hasarını engeller, bu da motor semptomların hafifletilmesine yardımcı olabilir.

Nöroinflamasyon, Alzheimer ve Parkinson hastalıklarının önemli patolojik özelliklerinden biridir. Melatonin, beyin hücrelerinde inflamasyonu kontrol altına alarak nörolojik hasarı azaltabilir (Sharma vd., 2022).

- Alzheimer: Melatonin, beyin dokusundaki mikrogial inflamasyonu azaltarak Alzheimer hastalığının ilerlemesini engeller. Ayrıca, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılar.
- Parkinson: Melatonin, Parkinson hastalığında mikrogia aktivitesini baskılayarak beyin dokusunda meydana gelen iltihaplanmayı kontrol eder, bu da

dopamin üreten hücrelerin korunmasına yardımcı olur.

Alzheimer ve Parkinson hastalıklarında nöronal hücre ölümü yaygın bir bulgudur. Melatonin, hücre ölümünü engelleyerek nöroprotektif etkisini gösterir.

- Alzheimer: Melatonin, beyin hücrelerinde apoptoz (programlanmış hücre ölümü) sürecini engeller ve böylece Alzheimer hastalığının ilerlemesini yavaşlatabilir.
- Parkinson: Parkinson hastalığında, melatonin dopaminergik nöronların ölümünü engelleyebilir, bu da hastalığın semptomlarını hafifletebilir.

Alzheimer hastalığı, amiloid beta plaklarının birikmesiyle ilişkilidir, Parkinson hastalığı ise Lewy cisimciklerinin birikmesiyle karakterizedir. Melatonin, bu toksik proteinlerin birikimini engelleyebilir (Kadry vd., 2018).

- Alzheimer: Melatonin, amiloid beta birikimini azaltarak Alzheimer hastalığının ilerlemesini yavaşlatabilir.
- Parkinson: Melatonin, Lewy cisimciklerinin birikimini engelleyebilir, böylece Parkinson hastalığının nörolojik semptomlarını iyileştirebilir.

Parkinson hastalığında dopamin seviyelerinin düşmesi, motor fonksiyonlarda bozulmalara yol açar. Melatonin, dopamin düzeylerini artırarak bu semptomları hafifletebilir.

- Parkinson: Melatonin, dopamin üretiminin artırılmasına yardımcı olabilir ve motor semptomların azalmasını sağlayabilir.
- Alzheimer: Alzheimer'da dopamin sistemi de etkilenebilir, ancak melatonin, genel nörotransmitter dengesini iyileştirerek bilişsel fonksiyonları destekleyebilir.

Melatonin, sinaptik plastisiteyi ve nörojenez (yeni beyin hücrelerinin oluşumu) süreçlerini iyileştirebilir, bu da hem Alzheimer hem de Parkinson hastalıklarında beyin fonksiyonlarının korunmasına yardımcı olabilmektedir (Sweeney vd., 2018).

- Alzheimer: Melatonin, sinaptik plastisiteyi iyileştirir ve yeni sinapsların oluşumunu teşvik ederek hafıza fonksiyonlarını koruyabilir.
- Parkinson: Parkinson hastalığında, melatonin nörojenezi teşvik edebilir, bu da yeni sinir hücrelerinin gelişmesini sağlayarak motor fonksiyonları iyileştirebilir.

Melatonin, Alzheimer ve Parkinson hastalarının bilişsel fonksiyonlarını iyileştirebilir ve genel yaşam kalitesini artırabilir.

- Alzheimer: Melatonin, bilişsel gerilemeyi yavaşlatarak Alzheimer hastalarının günlük yaşamlarını daha bağımsız bir şekilde sürdürmelerine yardımcı olabilir.

- Parkinson: Parkinson hastalığında melatonin, motor semptomları ve depresyon gibi psikiyatrik belirtileri iyileştirerek genel yaşam kalitesini artırabilir.

Her iki hastalıkta da uyku bozuklukları yaygın bir semptomdur. Melatonin, sirkadiyen ritmi düzenleyerek uyku kalitesini iyileştirebilir (Sharma vd., 2020).

- Alzheimer: Alzheimer hastalarında sirkadiyen ritmin bozulması yaygındır; melatonin, bu düzeni iyileştirerek uyku düzenini stabilize edebilir.
- Parkinson: Parkinson hastalığında da uyku problemleri sıkça görülür. Melatonin, uyku-uyanıklık döngüsünü iyileştirerek semptomları hafifletebilir

2.7. Melatonin ve Anti-Aging

Melatonin, bilinenin aksine sadece uyku düzenini etkileyen bir hormon olmanın ötesinde, anti-aging yani yaşlanma karşıtı etkileriyle de dikkat çekmektedir. Yaşlanma süreci, hücresel düzeydeki bozulmalar, oksidatif stres, genetik faktörler ve çevresel etmenlerin bir araya gelmesiyle gerçekleşir. Melatonin, güçlü antioksidan özellikleri ve hücresel düzeydeki iyileştirici etkileri sayesinde yaşlanma sürecini yavaşlatabilir ve yaşlanmaya bağlı hastalıkların önlenmesine katkıda bulunabilir (Parhizkar vd., 2023).

Yaşlanmanın temel sebeplerinden biri oksidatif stres, yani hücrelerdeki serbest radikallerin aşırı birikmesidir. Serbest radikaller, hücrelerde hasara yol açar, bu da yaşlanma belirtilerini hızlandırır. Melatonin, güçlü bir antioksidan olarak serbest radikalleri nötralize eder ve hücreleri oksidatif hasardan korur.

Yaşlanma sürecinde DNA hasarı, hücrel fonksiyon bozukluklarına ve hastalıklara yol açabilir. Melatonin, DNA onarım mekanizmalarını aktive ederek hücrel yenilenmeyi teşvik eder. Bu, yaşlanma sürecinin yavaşlamasına katkı sağlar. Yaşlanma ile birlikte, beyin fonksiyonları da genellikle zayıflar. Melatonin, nöroprotektif özellikleriyle beyin sağlığını destekler ve nörodejeneratif hastalıkların (Alzheimer, Parkinson vb.) gelişimini engelleyebilir. Melatonin, cilt üzerinde de yaşlanma karşıtı etkilere sahip olabilir. Cilt yaşlanması, genellikle oksidatif stres, UV ışınları ve çevresel faktörlerden kaynaklanan hasarlarla ilişkilidir (Ahmad vd., 2023).

Yaşlanma ile birlikte hormon seviyelerinde azalma gözlemlenir. Melatonin, diğer hormonlarla etkileşime girerek hormon dengesini koruyabilir ve yaşlanmaya bağlı hormonal değişiklikleri engelleyebilir. Yaşlanma, kalp ve damar sağlığını da olumsuz etkiler. Melatonin, kardiyovasküler sistemi koruyarak yaşa bağlı kalp hastalıkları riskini azaltabilir. Yaşlanma süreci, metabolik bozukluklarla da ilişkilidir. Melatonin, metabolizma üzerinde dengeleyici etkiler göstererek yaşa bağlı metabolik hastalıkların riskini azaltabilir. Sirkadiyen ritmin düzenlenmesi, genel sağlığın korunmasında önemli bir faktördür. Melatonin, sirkadiyen ritmi düzenleyerek yaşlanma sürecini yavaşlatabilir ve yaşa bağlı hastalıkları önleyebilme gibi durumlarda destek olmaktadır (Ren vd., 2023).

2.7.1. Yaşlanma Süreci ve Serbest Radikaller

Yaşlanma, biyolojik bir süreç olup, genetik ve çevresel faktörlerin bir araya gelmesiyle hücrel düzeyde meydana gelen değişiklikleri ifade etmektedir. Yaşlanma süreci, vücuttaki

hücrelerin, dokuların ve organların zamanla fonksiyonlarını kaybetmesiyle karakterizedir. Bu süreç, çeşitli faktörlerin etkisiyle hızlanabilir, ancak bunların başında oksidatif stres ve serbest radikaller gelmektedir.

Serbest radikaller, atom veya moleküller olup, bir veya daha fazla serbest elektron içeren ve bu nedenle kararsız olan kimyasal bileşiklerdir. Normalde vücutta meydana gelen kimyasal reaksiyonlar sırasında, özellikle enerji üretimi ve hücresel metabolizma sırasında serbest radikaller üretilir. Bu serbest elektronlar, vücutta başka moleküllerle reaksiyona girerek onları oksitleyebilir ve bu da hücrelerdeki yapısal ve fonksiyonel bozulmalara yol açmaktadır. Oksidatif stres, serbest radikallerin normalde hücreleri korumak için var olan antioksidan sistemlerle dengede olmadığı bir durumu ifade eder. Serbest radikallerin birikmesi, hücrelerde oksidatif hasara yol açarak, oksidatif stres, hücrelerin, DNA'nın, proteinlerin ve lipidlerin oksidasyonu ile yaşlanmayı hızlandırırlar (Bai vd., 2022).

Vücutta oksidatif stresi engellemek ve serbest radikallerin zararlarını azaltmak için bir dizi savunma mekanizması bulunmaktadır. Bu mekanizmalar arasında en bilinenleri, vücudun kendi ürettiği ve dışarıdan alınan antioksidanlar yer alır. Yaşlanma ile serbest radikaller arasındaki ilişki, çeşitli biyolojik teorilerle açıklanmaktadır. En yaygın hipotezlerden biri, Serbest Radikal Hipotezi'dir. Bu teoriye göre, serbest radikaller yaşlanma sürecinin temel nedenlerinden biridir.

2.7.2. Melatonin ve Antioksidan Etkileri

Melatonin, esas olarak pineal bezde üretilen ve uyku-uyanıklık döngüsünü düzenleyen bir hormon olarak bilinse de, son yıllarda güçlü bir antioksidan olarak da önemli bir rol oynamaktadır. Antioksidanlar, vücutta serbest radikallerin ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) neden olduğu oksidatif hasarı engelleyerek hücreleri koruyan bileşiklerdir. Melatonin, bu antioksidan özellikleri sayesinde, yaşlanma, hücresel hasar ve birçok hastalığın gelişiminde etkili bir koruyucu faktör olarak öne çıkmaktadır. Melatonin, doğrudan serbest radikalleri nötralize etme yeteneğine sahip bir moleküldür. Serbest radikaller, vücuttaki hücelere zarar vererek oksidatif strese yol açar ve bu süreç, yaşlanma, kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve nörolojik bozukluklar gibi birçok hastalığın gelişimine katkıda bulunabilir. Melatonin, serbest radikalleri etkili bir şekilde bağlayarak, bu zararlı bileşiklerin yol açtığı hasarı en aza indirir. Melatonin, birçok farklı serbest radikali etkili bir şekilde nötralize eder, bunlar arasında (Pulver vd., 2024):

- Süperoksit (O_2^-): Hücrelerde yaygın olarak bulunan, reaktif bir oksijen türüdür. Melatonin, süperoksiti etkili bir şekilde nötralize edebilir.
- Hidrojen Peroksit (H_2O_2): Vücutta zararlı olabilen bir başka reaktif oksijen türüdür. Melatonin, hidrojen peroksidi nötralize ederek hücresel hasarı azaltır.
- Peroksil Radikalleri: Lipid peroksidasyonunun başlangıcında ortaya çıkan bu radikaller, hücre zarlarına zarar verir. Melatonin, bu radikalleri

nötralize eder ve hücre zararlarının korunmasına yardımcı olur.

- Karboksil Radikalleri: Melatonin, bu radikalleri de etkili bir şekilde bağlar ve hücresel düzeydeki hasarı engeller.

Melatonin'in oksidatif stresi azaltıcı etkisi, sadece serbest radikallerin doğrudan nötralizasyonu ile sınırlı değildir. Ayrıca, melatonin vücutta antioksidan enzimlerin aktivitesini artırır. Bu enzimler, oksidatif hasarı azaltmada önemli bir rol oynamaktadır (Lew vd., 2021):

- Superoksit Dismutaz (SOD): Melatonin, SOD enziminin aktivitesini artırarak serbest radikallerin etkilerini azaltır.
- Glutasyon Peroksidaz (GPx): Melatonin, bu enzimin aktivitesini artırarak hücrelerdeki oksidatif hasarı azaltır.
- Katalaz: Melatonin, bu enzimin aktivitesini de artırarak hücresel oksidatif hasarı engeller.

Melatonin, hücresel düzeydeki oksidatif stresin zararlı etkilerini azaltarak, hücrelerin daha uzun süre sağlıklı kalmalarına yardımcı olur. Bu, özellikle mitokondri gibi enerji üretim merkezlerinde önemlidir, çünkü serbest radikallerin mitokondriyal DNA'ya zarar vermesi, hücrelerin işlevlerini bozar ve yaşlanmayı hızlandırabilir. Melatonin, mitokondriyal oksidatif stresi azaltarak hücrelerin enerji üretim kapasitesini iyileştirir ve hücresel işlevi korur. Yaşlanma, oksidatif stresin artışı ile yakından ilişkilidir.

Serbest radikallerin birikmesi, hücrelerin işlevlerini bozar ve yaşlanmayı hızlandırır. Melatonin, antioksidan özellikleri sayesinde, hücresel yaşlanma süreçlerini yavaşlatabilir. Bu etkiler, özellikle ciltteki yaşlanma belirtilerinin (kırılganlıklar, elastikiyet kaybı) ve yaşa bağlı nörolojik hastalıkların (Alzheimer, Parkinson) gelişiminin önlenmesinde faydalıdır. Melatonin, beyin ve merkezi sinir sistemi üzerinde de güçlü antioksidan etkiler gösterir. Serbest radikallerin nörodejeneratif hastalıklar üzerinde önemli bir etkisi olduğu bilinmektedir. Melatonin, beyindeki oksidatif hasarı azaltarak nöroprotektif bir etki göstermektedir. Alzheimer ve Parkinson gibi nörolojik hastalıkların gelişimine karşı koruma sağlarlar. Melatonin, beyin hücrelerinin enerji üretim süreçlerini iyileştirerek sinir hücrelerinin sağlıklı kalmasını destekler. Kanser hücrelerinin büyümesi ve yayılması, oksidatif stresle ilişkilidir. Melatonin, serbest radikalleri nötralize ederek kanser hücrelerinin büyümesini engelleyebilirler. Melatonin, kanser tedavisi sırasında sağlıklı hücrelerin korunmasına yardımcı olarak tedavi sürecini desteklemektedir. Melatonin, kardiyovasküler sağlık üzerinde de antioksidan etkiler göstermiştir. Serbest radikallerin damarlar ve kalp üzerindeki etkileri, hipertansiyon, arteriyel sertlik ve kalp hastalıklarının gelişimine yol açarak, melatonin, bu süreçleri engelleyerek kalp sağlığını korumuş olmaktadır (Ashleigh & Swerdlow, 2023).

2.7.3. Hücresel Yenilenme ve Yaşlanma Karşıtı Etkiler

Melatonin, yalnızca uyku düzenini iyileştiren bir hormon olmanın ötesinde, hücresel yenilenme ve yaşlanma karşıtı etkileri ile de dikkat çekmektedir. Yaşlanma, genellikle hücrelerin fonksiyonlarını kaybetmesi ve hasar görmesi ile ilişkilidir. Bu süreç,

serbest radikallerin ve oksidatif stresin artışıyla hızlanmaktadır. Melatonin, antioksidan özellikleri sayesinde, bu süreci yavaşlatabilir ve hücrelerin daha uzun süre sağlıklı kalmasına yardımcı olmaktadır. Melatonin, hücrelerdeki yenilenme ve onarım süreçlerini destekleyen bir dizi mekanizma ile çalışır. Serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasarı nötralize ederek, hücrelerin işlevlerini daha uzun süre sürdürebilmesini sağlar. Melatonin, hücrelerin bölünmesini ve yenilenmesini teşvik eden önemli sinyaller gönderir. Özellikle, stem hücrelerin (kök hücreler) yenilenmesi üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir, bu da doku onarımı ve yenilenmesi süreçlerine katkı sağlamış olur (Simpson & Oliver, 2020).

Mitokondriler, hücrelerin enerji üretim merkezleridir ve oksidatif stresin hedef aldığı ilk organellerdir. Yaşlanma ile birlikte mitokondriyal işlevlerin bozulması, hücrelerin enerji üretim kapasitesinin azalmasına yol açar. Melatonin, mitokondrilerdeki oksidatif stresi azaltarak, enerji üretim süreçlerini iyileştirir. Bu, hücresel yenilenmeyi destekler ve yaşlanma sürecini yavaşlatır. Yaşlanmanın temel nedenlerinden biri de DNA'nın zamanla hasar görmesidir. Melatonin, hücrelerdeki DNA onarım mekanizmalarını destekler. DNA hasarını etkili bir şekilde onararak, hücrelerin sağlıklı kalmasını ve fonksiyonlarını sürdürebilmesini sağlar. Melatonin, hücre döngüsünü düzenleyerek anormal hücre bölünmelerinin (kanser gibi) önüne geçebilir. Oksidatif stres, serbest radikallerin hücrelere zarar vermesi sonucu ortaya çıkar ve yaşlanmanın başlıca sebeplerindendir (Xie vd., 2023).

Melatonin, güçlü bir antioksidan olarak serbest radikalleri nötralize eder, bu sayede hücrelerin oksidatif hasara uğramasını engeller. Antioksidan etkisi sayesinde melatonin, hücresel

yaşlanmayı yavaşlatır ve organların fonksiyonlarını uzun süre sağlıklı bir şekilde sürdürebilmelerini destekler. Yaşlandıkça hücrelerdeki inflamasyon seviyesi artar ve bu durum, yaşlanmanın birçok belirti ve hastalığının temelinde yer alırlar.

Melatonin, anti-inflamatuar özellikleri ile hücresel düzeydeki iltihaplanmayı azaltır. Bu etki, yaşlanmaya bağlı hastalıkların (örneğin, artrit, kardiyovasküler hastalıklar) gelişimini engeller ve hücrelerin daha uzun süre sağlıklı kalmasına yardımcı olur. Apoptoz, vücudun sağlıklı hücreleri yok etme ve onlara zarar veren hücreleri temizleme sürecidir. Melatonin, hücrelerin programlı ölümü (apoptoz) ve aşırı hücre kaybını düzenleyerek, aşırı hücresel ölümü önler ve sağlıklı hücrelerin hayatta kalmasını destekler. Bu, yaşlanma süreçlerini yavaşlatır ve vücudun genel sağlığını koruyan bir durum olarak da karşımıza çıkmaktadır.

Telomerler, kromozomların uç kısımlarında bulunan ve hücre bölünmesi sırasında kısa kalan yapılar olup, hücrenin yaşlanma sürecini belirler. Melatonin, telomeraz enziminin aktivitesini artırarak telomerlerin ksalmasını engeller. Telomerlerin uzun kalması, hücrelerin daha uzun süre sağlıklı bölünmesini ve yaşlanma sürecinin yavaşlamasını sağlar. Melatonin, cilt hücrelerinin yenilenmesini destekler. Cildin elastikiyetini koruyarak kırışıklıkların oluşumunu engeller ve ciltteki yaşlanma belirtilerini yavaşlatır (Nopparat vd., 2022).

Antioksidan özellikleri, cilt hücrelerini serbest radikal hasarından korur. Ayrıca, melatonin, cildin UV ışınlarından zarar görmesini engeller, bu da yaşlanma karşıtı bir etki sağlar. Melatonin, genetik seviyede hücreleri koruyarak, epigenetik değişikliklerin

(DNA metilasyonu, histon modifikasyonları) hücredeki yaşlanma süreçlerini hızlandırmasını engeller. Genetik düzeydeki bu düzenlemeler, hücrelerin fonksiyonlarını sürdürebilmesini ve yaşlanma sürecini yavaşlatabilmesini sağlamaktadır.

2.7.4. Melatonin Kullanımı ve Terapötik Uygulamalar

Melatonin, birçok biyolojik fonksiyonu olan doğal bir hormon olup, uyku düzenini iyileştirmekten bağışıklık sistemi üzerinde olumlu etkiler yaratmaya kadar geniş bir terapötik yelpazede kullanılmaktadır. İnsanlar, özellikle uyku bozuklukları, depresyon, anksiyete, bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi ve bazı nörolojik hastalıkların tedavisinde melatonin takviyelerinden yararlanabilmektedir. Melatonin kullanımı, genellikle doktor gözetiminde yapılması gereken bir tedavi biçimidir, çünkü vücutta aşırı birikmesi veya yanlış kullanımı yan etkilere yol açabilmektedir. Melatonin, en yaygın olarak uyku bozukluklarının tedavisinde kullanılmaktadır. İnsan vücudu gece saatlerinde melatonin üretmeye başlar, ancak çevresel faktörler (örneğin, ışık kirliliği, düzensiz uyku alışkanlıkları) melatonin üretimini engelleyebilmektedir (Xu vd., 2022).

Melatonin takviyesi, uyku-uyanıklık döngüsünü düzenlemeye yardımcı olarak, insomnia (uykusuzluk) gibi rahatsızlıkları tedavi edebilmektedir. Bunun dışında, jet lag (zaman dilimi değişiklikleri), gece vardiyasında çalışan kişilerdeki uyku bozuklukları ve yaşa bağlı uyku düzeni bozuklukları gibi durumlar da melatonin ile tedavi edilebilirler. Jet lag, hızla farklı zaman dilimlerine seyahat eden kişilerin karşılaştığı bir durumdur. Uçuş sonrasında biyolojik saatin uyum sağlaması zaman alabilir, bu da yorgunluk, uyku bozuklukları ve genel bir rahatsızlık durumuna yol

açar. Melatonin takviyesi, bu durumun hafifletilmesine yardımcı olmaktadır. Seyahat öncesi veya sırasında kullanılan melatonin, biyolojik saatin hızlıca ayarlanmasını sağlayarak jet lag belirtilerini azaltabilmektedir. Melatonin, bağışıklık sisteminin sağlıklı bir şekilde işlev görmesine yardımcı olan bir hormon olarak öne çıkmaktadır. Bağışıklık sistemini güçlendiren özellikleri sayesinde, özellikle bağışıklık sistemi zayıf olan kişilerde (örneğin, yaşlılar veya bazı kronik hastalıkları olan bireyler) enfeksiyonlara karşı koruyucu etki yaratarak, melatonin ayrıca anti-inflamatuar özellikleri ile bağışıklık hücrelerinin daha verimli çalışmasını sağlamış olurlar (Chen vd., 2022).

Melatonin, nörolojik hastalıkların tedavisinde potansiyel bir terapötik ajan olarak araştırılmaktadır. Özellikle Alzheimer ve Parkinson hastalıkları gibi nörodejeneratif hastalıklar üzerinde olumlu etkiler gösterdiği bulunmuştur. Melatonin, beyin hücrelerini serbest radikal hasarından koruyarak, hücresel düzeyde nöroprotektif etki yaratır. Aynı zamanda, melatonin, beyin bazı kimyasal dengesizliklerini düzelterek, hafıza, öğrenme ve genel bilişsel fonksiyonları iyileştirebilirler. Melatonin, bazı kanser türlerine karşı koruyucu etkiler gösterebilir. Oksidatif stresin azaltılması, hücresel hasarın onarılması ve hücresel bölünme süreçlerinin düzenlenmesi gibi mekanizmalar sayesinde melatonin, kanser hücrelerinin büyümesini engelleyebilir. Yapılan bazı klinik çalışmalar, melatoninin kanser tedavisinde kullanılan tedavi yöntemlerinin (kemoterapi veya radyoterapi gibi) etkinliğini artırabileceğini öne sürmüştür. Ek olarak melatonin, bazı depresyon ve anksiyete durumlarında yardımcı olabilmektedir. Uyku düzenini iyileştirme, serotonin ve diğer nörotransmitterlerin düzenlenmesine

katkıda bulunarak, ruh halini iyileştirme özelliğine sahip olmaktadır. Melatonin, doğal bir uyku yardımı sağladığı için, özellikle depresyonla ilişkilendirilen uyku problemlerini tedavi etmek için fayda sağlamaktadır (Ossenkappela vd., 2022).

Melatonin, kadınlarda menopoz semptomlarını hafifletmede kullanılabilir. Menopoz sırasında hormon seviyelerinde yaşanan değişiklikler, uyku bozukluklarına ve sıcak basmalarına neden olmaktadır. Melatonin, bu semptomların yönetilmesinde yardımcı olmakla birlikte, melatonin, hormonal dengeyi düzenleyerek, adet döngüsünü düzenleyen özelliklere sahip olmaktadır. Melatonin, antioksidan özellikleri nedeniyle cilt sağlığını destekler. Ciltteki yaşlanma belirtilerinin azalmasında, serbest radikal hasarını engellemeye yardımcı olmaktadır. Melatonin, cilt hücrelerinin yenilenmesine katkı sağlar, bunun yanı sıra güneş ışınlarından (UV ışınları) kaynaklanan zararı da azaltır. Bu etkisiyle melatonin, yaşlanma karşıtı kozmetik ürünlerde yer alabilir. Melatonin, metabolik sağlık üzerinde de etkili olmaktadır. Obezite ve insülin direncine karşı potansiyel faydalar sunduğu yapılan bazı klinik araştırmalar ile ispatlanmıştır. Melatonin, iştah düzenlemesinde ve vücut yağının depolanmasında rol oynayarak, metabolizmayı dengeleyebilme gibi reaksiyonlarda destek olmaktadır (Parhizkar vd., 2023).

3.Sonuç

Melatonin, insan fizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Uyku düzeninin düzenlenmesi, bağışıklık sistemi üzerinde iyileştirici etkiler, nöroprotektif özellikler ve antioksidan özellikler gibi çok çeşitli biyolojik süreçlere katılır. Melatonin, anti-inflamatuar ve kardiyovasküler sağlık üzerindeki potansiyel

koruyucu etkileri ile dikkat çekmektedir. Melatonin, vücuttaki biyolojik saatin düzenlenmesi, uyku bozukluklarının tedavisi, yaşlanma karşıtı etkiler ve nörolojik hastalıkların yönetimi gibi çok sayıda terapötik uygulamada faydalı olabilir. Melatoninin etkileri, çeşitli sağlık durumları üzerinde önemli potansiyellere sahiptir. Bununla birlikte, melatoninin insan sağlığına olan etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Özellikle, melatonin takviyelerinin uzun vadeli kullanımlarının ve farklı yaş gruplarındaki etkilerinin daha detaylı bir şekilde incelenmesi önemlidir. Melatonin, doğal bir hormon olarak vücutta önemli fonksiyonları yerine getirirken, takviye olarak kullanıldığında da büyük bir potansiyele sahiptir. Melatoninin etkili ve güvenli kullanımını sağlamak için dozaj, kullanım süresi ve kullanım amacına göre özelleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Melatonin, insan sağlığı üzerinde geniş bir etki yelpazesine sahip bir moleküldür. Uyku düzeni bozukluklarından bağışıklık sistemi düzenlemelerine, nörolojik hastalıkların tedavisinden kardiyovasküler sağlık üzerindeki koruyucu etkilerine kadar birçok farklı alanda olumlu etkiler göstermektedir. Yaşlanma karşıtı ve antioksidan özellikleriyle melatonin, potansiyel bir tedavi seçeneği olarak dikkat çekmektedir.

Melatoninin bu etkilere nasıl ulaşabileceği, hangi dozajların en uygun olduğu ve hangi gruplar için güvenli olduğu konuları daha fazla araştırma gerektirmektedir. Melatoninin terapötik kullanımı üzerine yapılan araştırmalar ilerledikçe, bu hormonun birçok sağlık

sorunu üzerindeki potansiyel faydaları daha iyi anlaşılacak ve klinik uygulamalarda daha verimli kullanılabilecektir. Bu duruma ek olarak; melatonin takviyelerinin yalnızca uyku bozukluklarıyla sınırlı kalmayıp, bağışıklık sistemi, kardiyovasküler hastalıklar ve nörolojik bozukluklar gibi daha geniş bir alanda da fayda sağlama potansiyeli göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak, melatonin, insan fizyolojisi üzerinde büyük bir etki potansiyeline sahip olsa da, daha fazla araştırma yapılması ve melatonin kullanımının güvenliğini ve etkinliğini belirleyecek klinik çalışmaların artması gerekmektedir. Bu, melatoninin daha geniş bir tedavi yelpazesinde etkili bir şekilde kullanılmasını sağlayacak ve sağlık alanındaki yerini daha da sağlamlaştıracaktır.

KAYNAKLAR

Ahmad SB, Ali A, Bilal M, Rashid SM, Wani AB, Bhat RR, et al. *Melatonin and health: insights of melatonin action, biological functions, and associated disorders*. Cell Mol Neurobiol. 2023;43:2437–58.

Arendt J, Skene DJ. *Melatonin as a chronobiotic*. Sleep Med Rev. 2005;9:25–39.

Ashleigh T, Swerdlow RH, Beal MF. *The role of mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease pathogenesis*. Alzheimers Dement. 2023;19:333–42.

Azedi F, Mehrpour M, Talebi S, Zendedel A, Kazemnejad S, Mousavizadeh K, et al. *Melatonin regulates neuroinflammation ischemic stroke damage through interactions with microglia in reperfusion phase*. Brain Res. 2019;1723:146401.

Bai R, Guo J, Ye XY, Xie Y, Xie T. *Oxidative stress: The core pathogenesis and mechanism of Alzheimer's disease*. Ageing Res Rev. 2022;77:101619.

Bellesi M, de Vivo L, Chini M, Gilli F, Tononi G, Cirelli C. *Sleep loss promotes astrocytic phagocytosis and microglial activation in mouse cerebral cortex*. J Neurosci. 2017;37:5263–73.

Benedict C, Byberg L, Cedernaes J, Hogenkamp PS, Giedratis V, Kilander L, et al. *Self-reported sleep disturbance is associated with Alzheimer's disease risk in men*. Alzheimers Dement. 2015;11:1090–7.

Blanchard JW, Bula M, Davila-Velderrain J, Akay LA, Zhu L, Frank A, et al. *Reconstruction of the human blood-brain barrier in vitro reveals a pathogenic mechanism of APOE4 in pericytes*. Nat Med. 2020;26:952–63.

Brécier A, Li VW, Smith CS, Halievski K, Ghasemlou N. *Circadian rhythms and glial cells of the central nervous system*. Biol Rev Camb Philos Soc. 2023;98:520–39.

Cecon E, Oishi A, Jockers R. *Melatonin receptors: molecular pharmacology and signalling in the context of system bias*. Br J Pharmacol. 2018;175:3263–80.

Chen D, Lan G, Li R, Mei Y, Shui X, Gu X, et al. *Melatonin ameliorates tau-related pathology via the miR-504-3p and CDK5 axis in Alzheimer's disease*. Transl Neurodegener. 2022;11:27.

Cipolla-Neto J, Amaral FGD. *Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights*. Endocr Rev. 2018;39:990–1028.

Cline EN, Bicca MA, Viola KL, Klein WL. *The Amyloid- β Oligomer hypothesis: beginning of the third decade*. J Alzheimers Dis. 2018;64:S567–S610.

De Felice FG, Gonçalves RA, Ferreira ST. *Impaired insulin signalling and allostatic load in Alzheimer disease*. Nat Rev Neurosci. 2022;23:215–30.

De Vivo L, Bellesi M, Marshall W, Bushong EA, Ellisman MH, Tononi G, et al. *Ultrastructural evidence for synaptic scaling across the wake/sleep cycle*. Science. 2017;355:507–10.

Diekelmann S, Born J. *The memory function of sleep*. Nat Rev Neurosci. 2010;11:114–26.

GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. *Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019*.

Hampel H, Hardy J, Blennow K, Chen C, Perry G, Kim SH, et al. *The Amyloid- β pathway in Alzheimer's disease*. Mol Psychiatry. 2021;26:5481–503.

Hardeland R. *Melatonin metabolism in the central nervous system*. Curr Neuropharmacol. 2010;8:168–81.

Holth JK, Fritschi SK, Wang C, Pedersen NP, Cirrito JR, Mahan TE, et al. *The sleepwake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF tau in humans*. Science. 2019;363:880–4.

Huang R, Xu Y, Lu X, Tang X, Lin J, Cui K, et al. *Melatonin protects inner retinal neurons of newborn mice after hypoxia-ischemia*. J Pineal Res. 2021;71:e12716.

Ju YE, McLeland JS, Toedebusch CD, Xiong C, Fagan AM, Duntley SP, et al. *Sleep quality and preclinical Alzheimer disease*. JAMA Neurol. 2013;70:587–93.

Ju YS, Ooms SJ, Sutphen C, Macauley SL, Zangrilli MA, Jerome G, et al. *Slow wave sleep disruption increases cerebrospinal fluid amyloid- β levels*. Brain. 2017;140:2104–11.

Ju YS, Zangrilli MA, Finn MB, Fagan AM, Holtzman DM. *Obstructive sleep apnea treatment, slow wave activity, and amyloid- β* . Ann Neurol. 2019;85:291–5.

Kadry H, Noorani B, Cucullo L. *A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity*. Fluids Barriers CNS. 2020;17:69.

Kang JE, Lim MM, Bateman RJ, Lee JJ, Smyth LP, Cirrito JR, et al. *Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle*. Science. 2009;326:1005–7.

Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, Chételat G, Holtzman DM, Hyman BT, et al. *Alzheimer disease*. Nat Rev Dis Primers. 2021;7:33.

Kurochkin IV, Guarnera E, Berezovsky IN. *Insulin-degrading enzyme in the fight against Alzheimer's disease*. Trends Pharmacol Sci. 2018;39:49–58.

Lancet Public Health. 2022;7:e105–e125.

Lauretti E, Dincer O, Praticò D. *Glycogen synthase kinase-3 signaling in Alzheimer's disease*. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2020;1867:118664.

Lew CH, Petersen C, Neylan TC, Grinberg LT. *Tau-driven degeneration of sleep and wake-regulating neurons in Alzheimer's disease*. Sleep Med Rev. 2021;60:101541.

Li LB, Fan YG, Wu WX, Bai CY, Jia MY, Hu JP, et al. *Novel melatonin-trientine conjugate as potential therapeutic agents for Alzheimer's disease*. Bioorg Chem. 2022;128:106100.

Lim AS, Kowgier M, Yu L, Buchman AS, Bennett DA. *Sleep fragmentation and the risk of incident Alzheimer's disease and cognitive decline in older persons*. Sleep. 2013;36:1027–32.

Long JM, Holtzman DM. *Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies*. Cell. 2019;179:312–39.

Lucey BP, Wisch J, Boerwinkle AH, Landsness EC, Toedebusch CD, McLeland JS, et al. *Sleep and longitudinal cognitive performance in preclinical and early symptomatic Alzheimer's disease*. Brain. 2021;144:2852–62.

Medina-Flores F, Hurtado-Alvarado G, Contis-Montes de Oca A, López-Cervantes SP, Konigsberg M, et al. *Sleep loss disrupts pericyte-brain endothelial cell interactions impairing blood-brain barrier function*. Brain Behav Immun. 2020;89:118–32.

Nopparat C, Chaopae W, Boontem P, Sopha P, Wongchitrat P, Govitrapong P. *Melatonin attenuates high glucose-induced changes in beta amyloid precursor protein processing in human neuroblastoma cells*. Neurochem Res. 2022;47:2568–79.

Ossenkoppele R, Pichet Binette A, Groot C, Smith R, Strandberg O, Palmqvist S, et al. *Amyloid and tau PET-positive cognitively unimpaired individuals are at high risk for future cognitive decline*. Nat Med. 2022;28:2381–7.

Pappolla MA, Matsubara E, Vidal R, Pacheco-Quinto J, Poeggeler B, Zagorski M, et al. *Melatonin treatment enhances $A\beta$ lymphatic clearance in a transgenic mouse model of amyloidosis*. Curr Alzheimer Res. 2018;15:637–42.

Parhizkar S, Gent G, Chen Y, Rensing N, Gratuze M, Strout G, et al. *Sleep deprivation exacerbates microglial reactivity and $A\beta$ deposition in a TREM2- dependent manner in mice*. Sci Transl Med. 2023;15:eade6285.

Promyo K, Iqbal F, Chaidee N, Chetsawang B. *Aluminum chloride-induced amyloid β accumulation and endoplasmic reticulum stress in rat brain are averted by melatonin*. Food Chem Toxicol. 2020;146:111829.

Pulver RL, Kronberg E, Medenblik LM, Kheyfets VO, Ramos AR, Holtzman DM, et al. *Mapping sleep's oscillatory events*

as a biomarker of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2024;20:301–15.

Ren JJ, Zhang PD, Li ZH, Zhang XR, Zhong WF, Chen PL, et al. *Association of night shifts and lifestyle risks with incident dementia. J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2023;78:1725–

Roh JH, Huang Y, Bero AW, Kasten T, Stewart FR, Bateman RJ, et al. *Disruption of the sleep-wake cycle and diurnal fluctuation of β -amyloid in mice with Alzheimer's disease pathology. Sci Transl Med.* 2012;4:150ra122.

Sharma C, Woo H, Kim SR. *Addressing blood-brain barrier impairment in Alzheimer's disease. Biomedicines.* 2022;10:742.

Sharma V, Kaur A, Singh TG. *Counteracting role of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 pathway in Alzheimer's disease. Biomed Pharmacother.* 2020;129:110373.

Simpson DSA, Oliver PL. *ROS generation in microglia: understanding oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease. Antioxidants.* 2020;9:743.

Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV. *Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. Nat Rev Neurol.* 2018;14:133–50.

Wang C, Nambiar A, Strickland MR, Lee C, Parhizkar S, Moore AC, et al. *APOE- ϵ 4 synergizes with sleep disruption to accelerate A β deposition and A β -associated tau seeding and spreading. J Clin Invest.* 2023;133:e169131.

Wei T, Li C, Heng Y, Gao X, Zhang G, Wang H, et al. *Association between nightshift work and level of melatonin: systematic review and meta-analysis*. Sleep Med. 2020;75:502–9.

Wu L, Xian X, Xu G, Tan Z, Dong F, Zhang M, et al. *Toll-like Receptor 4: A promising therapeutic target for Alzheimer's disease*. Mediators Inflamm. 2022;2022:7924199.

Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiagarajan M, et al. *Sleep drives metabolite clearance from the adult brain*. Science. 2013;342:373–7.

Xu L, Yu H, Sun H, Hu B, Geng Y. *Dietary melatonin therapy alleviates the lamina cribrosa damages in patients with mild cognitive impairments: a double-blinded, randomized controlled study*. Med Sci Monit. 2020;26:e923232.

Yeo BSY, Koh JH, Ng ACW, Loh S, See A, Seow DCC, et al. *Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis*. Sleep Med Rev. 2018;40:4–16.

Yin X, Qiu Y, Zhao C, Zhou Z, Bao J, Qian W. *The role of amyloid-beta and tau in the early pathogenesis of Alzheimer's disease*. Med Sci Monit. 2021;27:e933084.

Zefan Zhang, Pei Xue, Barbara B. Bendlin, Henrik Zetterberg, Fernanda De Felice, Xiao Tan & Christian Benedict. *Melatonin: A potential nighttime guardian against Alzheimer's*, Molecular Psychiatry, 2024, <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02691-6>

Zhu B, Dong Y, Xu Z, Gompf HS, Ward SA, Xue Z, et al. *Sleep disturbance induces neuroinflammation and impairment of learning and memory*. Neurobiol Dis. 2012;48:348–55.