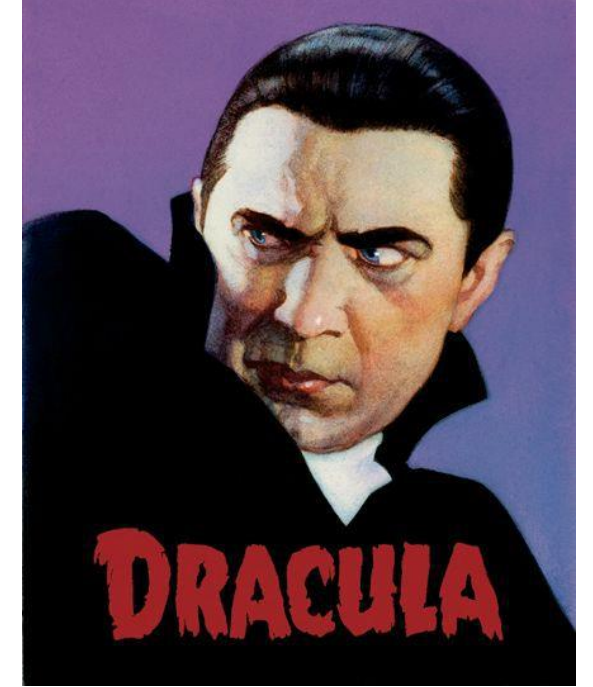
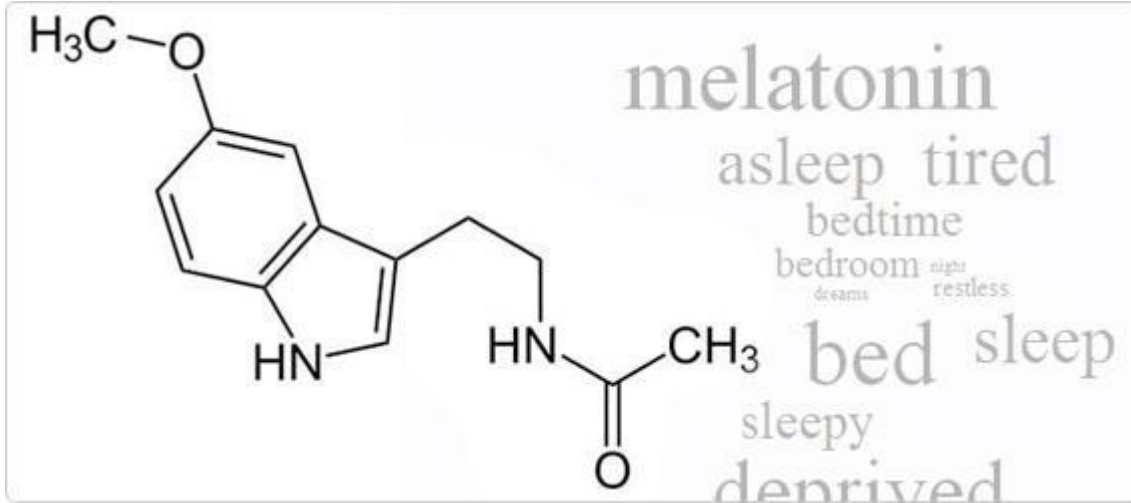
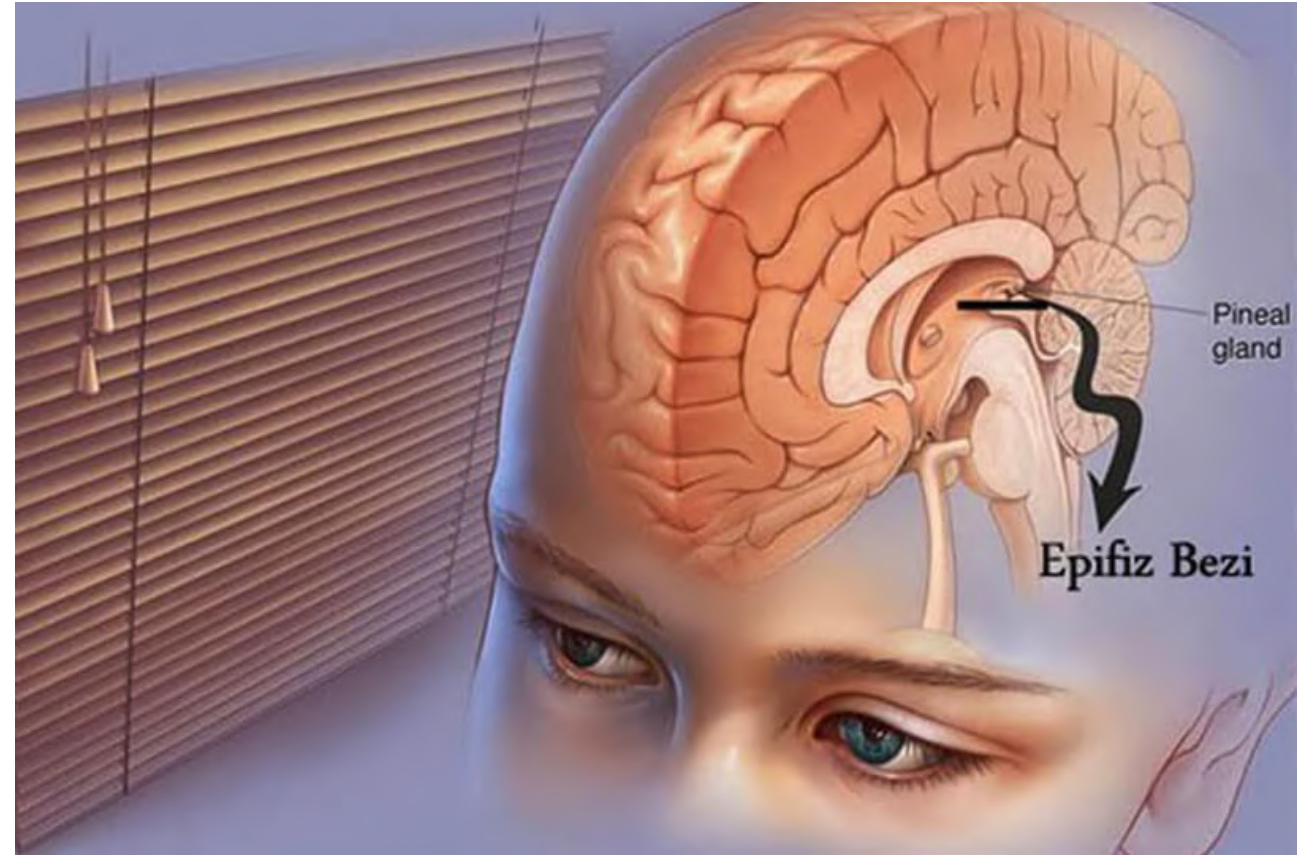
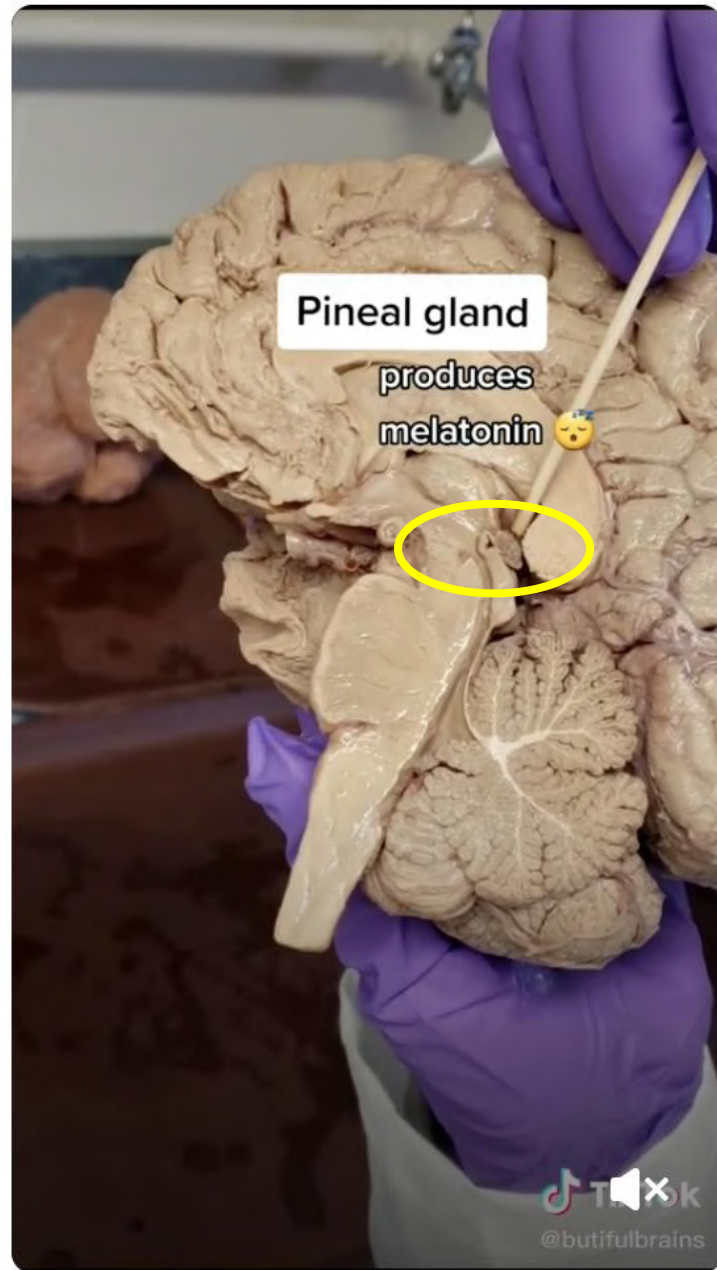


THE DRACULA OF HORMONES

MELATONİN



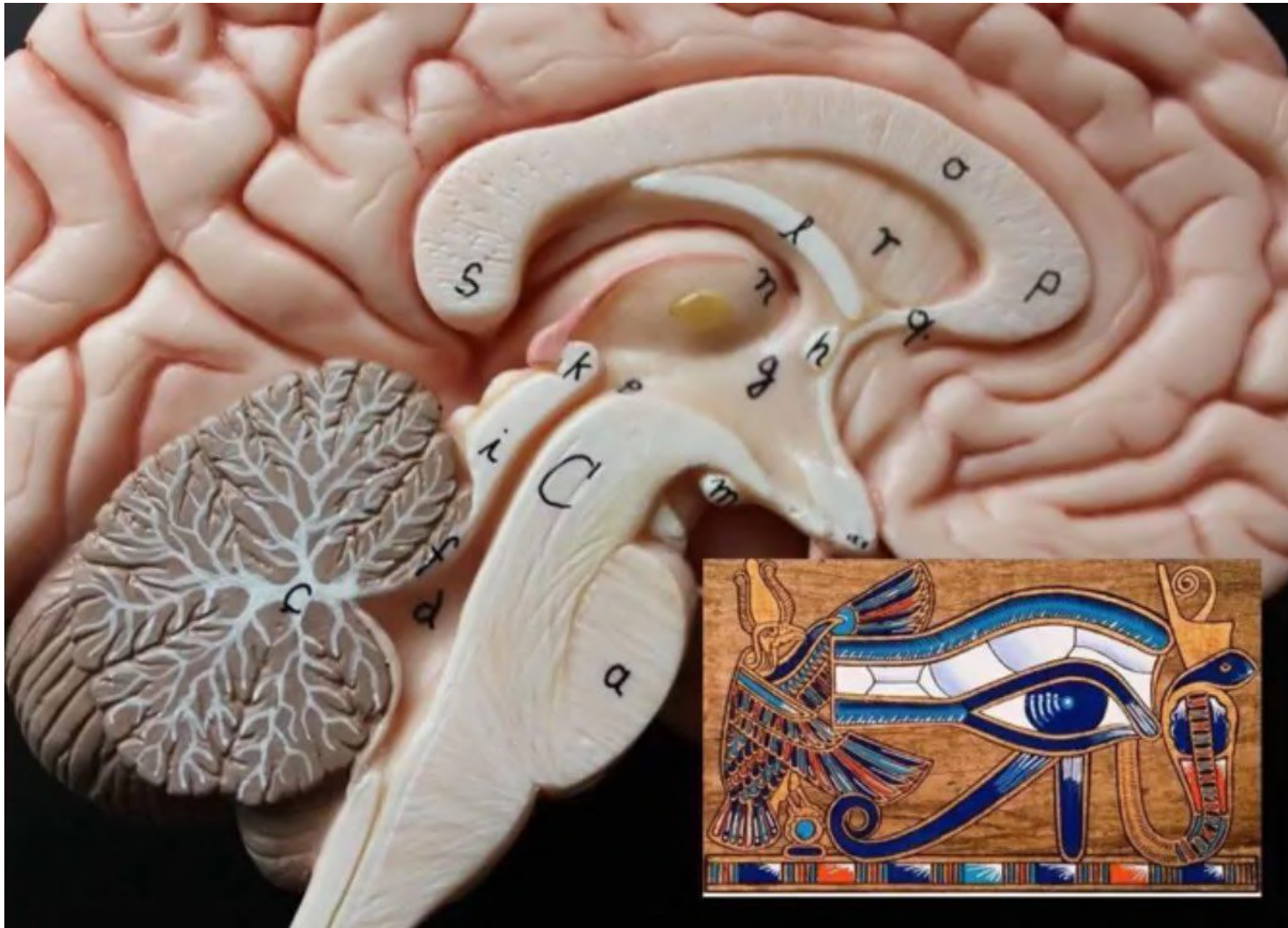
Uzm. Dr. Süheyla ATALAY KAHRAMAN
Denizli Saraylar Aile Sağlığı Merkezi



- Epifiz bezi ill
Herophilis ta
tanımlanmış
- Pineal sözcü
sözcüğünde
- Epifiz bezini
konusu koza
bulunan koz



skenderiyeli
izücü kas olarak
inealis
muştur. Söz
da, Vatikan'da
ayabilirsiniz.



- Antik Mısır'da değişik yorumlara sebep olan Tanrıça Osiris ile İsis'in oğlu **Horus'un gözü**nün duvar resimleri ve yazılı metinlerde ki tasviri Talamus bölgesine birebir benzemektedir. Horus gözü eski Mısır tasvirlerinde İlâh Horus'un "Ay gözü" de denilen sol gözüne verilen ad.
- Modern felsefenin babası sayılan **Descartes**, epifiz bezinin iki lobun arasındaki en merkezi yerde bulunması ve tek parça olmasından yola çıkmış. Burayı '*ruhun esas koltuğu*', ve '*zihnin bedenle birleştiiği yer*' olarak tanımlamış.

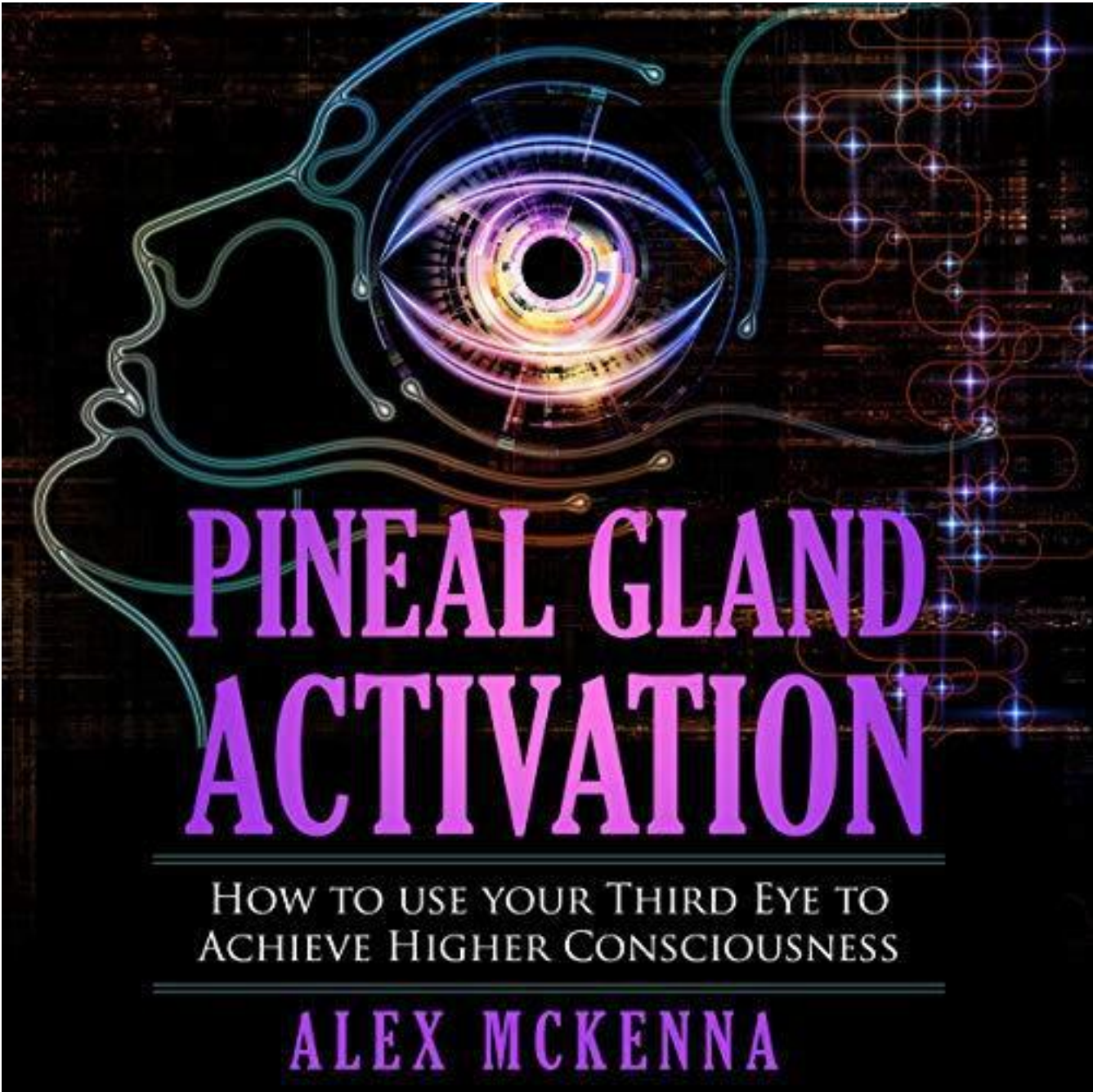
- Epifiz bezine üçüncü göz gibi ruhani atıfların yüklenmesinin bir sebebi vardır.
- Epifiz bezinden ;DMT (dimethyltryptamine) denen bir endojen hallüsjen de salgılanır.





DMT; uyku ve rüya durumunda artar. En çok doğum ve ölüm anında salgılanan bu hormon, ruhun vücuda girip çıkmasını sağlayan bir hormon olarak da nitelendirilir hatta “near death experience” denen olgudan sorumlu olduğu düşünülmektedir.

- **Şamanlar** tarafından kullanılan ve DMT içeren ***Ayahuasca*** bitkisi mistik zevk verdiği, diğer alemlere iletişim kurma gibi etkilere sahip olduğu söylenir.
- **Hız. Mevlana** 'überklik tohumu karanlığı örttü ve gerçek göründü' diyerek DMT ye dikkat çekmiştir. Çünkü überklik tohumu *ayahuasca* gibi bol miktarda DMT içermektedir.
- Bir döneme damga vuran (**Lysergic acid diethylamide**) LSD olarak bilinen uyuşturucu madde de DMT türevidir.



PINEAL GLAND ACTIVATION

HOW TO USE YOUR THIRD EYE TO
ACHIEVE HIGHER CONSCIOUSNESS

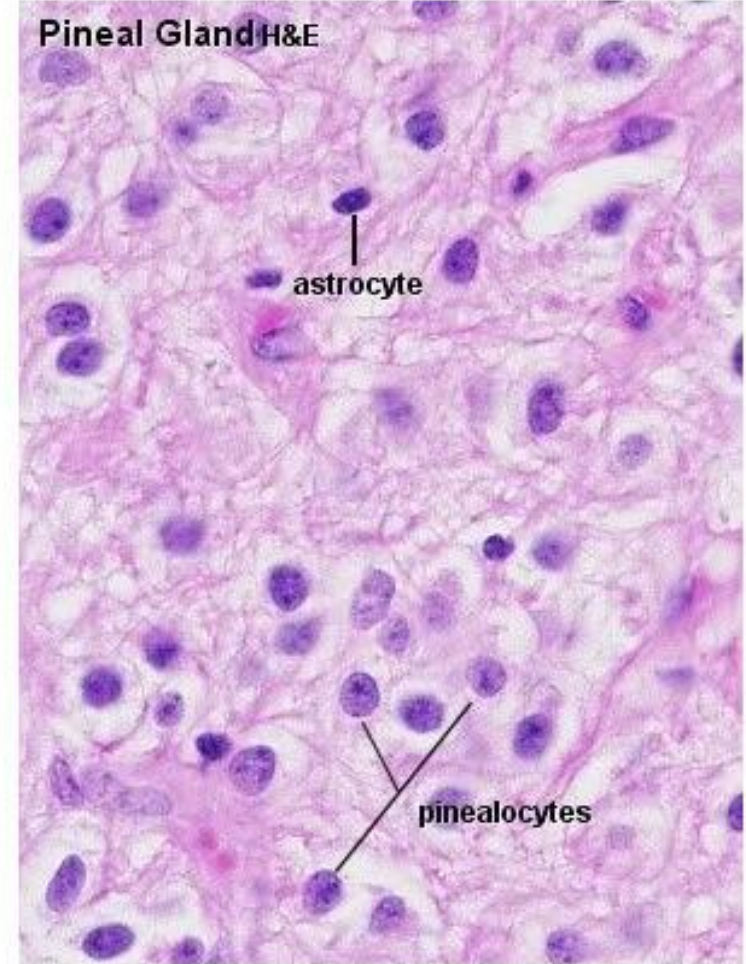
ALEX MCKENNA

Epifiz (Pineal) Bezi

- Erişkin insanda ortalama ağırlığı 100-180 mg olup, 5-9 mm uzunluğunda, 3-6 mm genişliğinde, 3-5 mm derinliğinde koniyi andıran pia mater ile sarılı bir bezdir.
- Bezin küçük çapına rağmen kanlanması oldukça güçlüdür (4 mL/dk/g) ve vücutta **böbrekten sonra en çok kanlanan ikinci organdır.**
- Ana hücre tipi melatonin salgılayan **pinealositlerdir**

- Melatonin hormonu ilk kez 1958 yılında Lerner tarafından keşfedilmiştir.
- Latince siyah anlamına gelen “melas” ve iş anlamına gelen “tosos” kelimelerini birleştirerek “melatonin” adı verilmiştir.

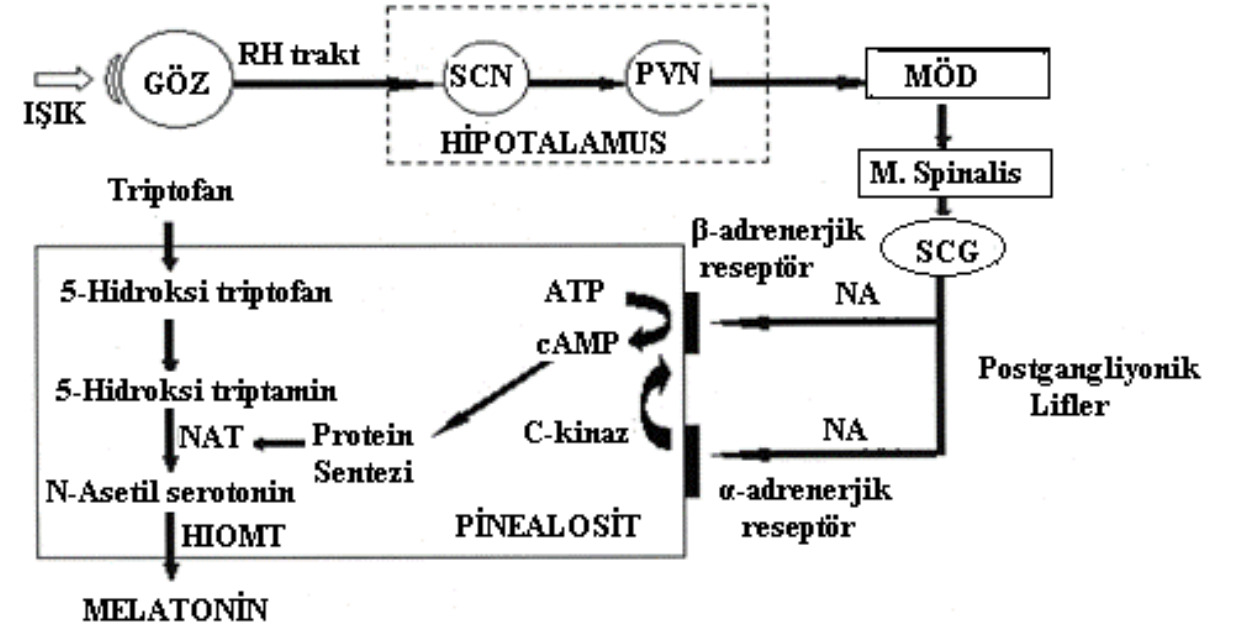
- **Pinealositlerden** salgılanan melatonin, hücre içinde sentez edildiği hızda, sistemik kan dolaşımına ya da serebrospinal dolaşıma bırakılmakta olup, salgı granülleri içinde bir ***depolanma söz konusu değildir.***



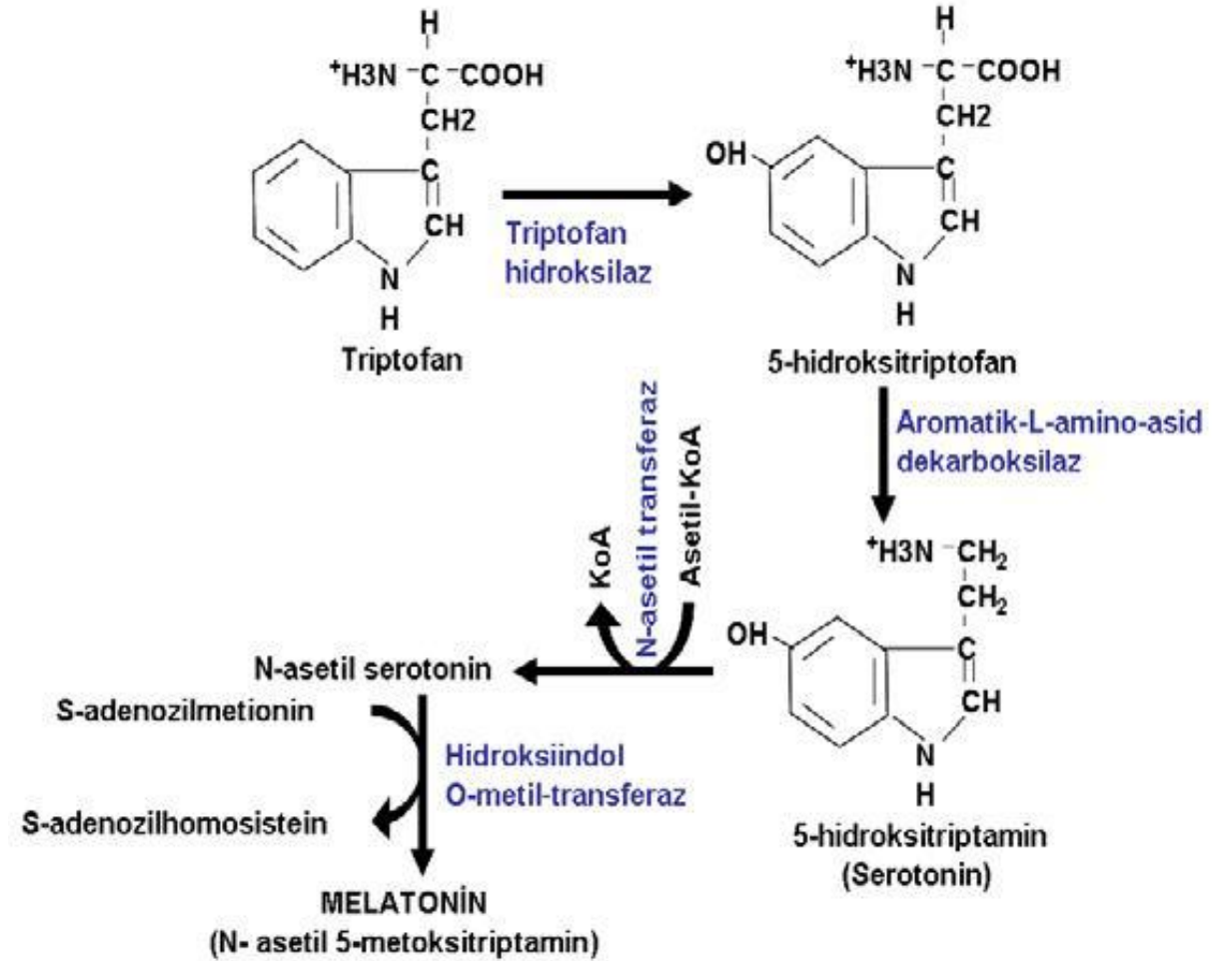


- Triptofan pineal bez tarafından plazmadan alındıktan sonra pinealositlerde triptofan hidroksilaz ile **hidroksillenerek**, serotonin melatonin sentezindeki ilk ara metabolit olan ve kan-beyin bariyerini kolayca geçebilen **5-hidroksitriptofan**ı oluşturur. Burada görev alan **triptofan hidroksilaz** enzimi serotonin üretim yolağının ***hız kısıtlayıcı basamağını*** oluşturur.

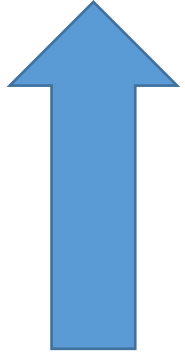
- ***Triptofan hidroksilaz*** enzimi, BH4 (***Tetrahydrobiopterin***) ve O2 (***Süperoksit***)'yi kofaktör, **B6 vitaminini** de koenzim olarak kullanır.



- 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-O-Metiltransferaz) ile ***N-asetil 5-metoksitriptamine*** yani ***melatonine*** dönüşür.

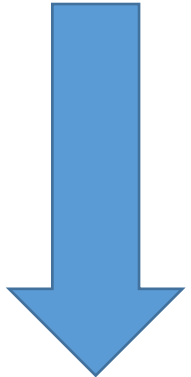


- Melatonin; safradan, bağırsaklardan, deriden ve retinadan da sentezlenir fakat bu sentezin çoğu bu organların kendi antioksidan aktivitelerinde kullanılır.
- Pineal bez ise dolaşımdaki melatoninin yaklaşık %80'ini sentezler.



- **Melatonin sentezini artıran başlıca ajanlar;**

- ✓ *NA reuptake inhibitörleri,*
- ✓ *serotonin reuptake inhibitörleri ve*
- ✓ *nöroleptiklerdir.*



- **Azaltanlar ise;**

- ✓ b-adrenerjik antagonistler,
- ✓ monoamin tüketen ajanlar,
- ✓ triptofan eksikliği,
- ✓ benzodiyazepinler ve
- ✓ non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ)'dir.

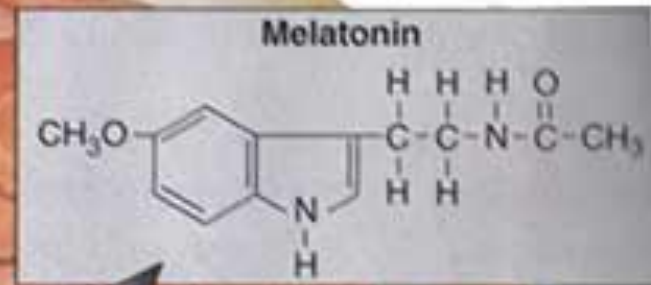
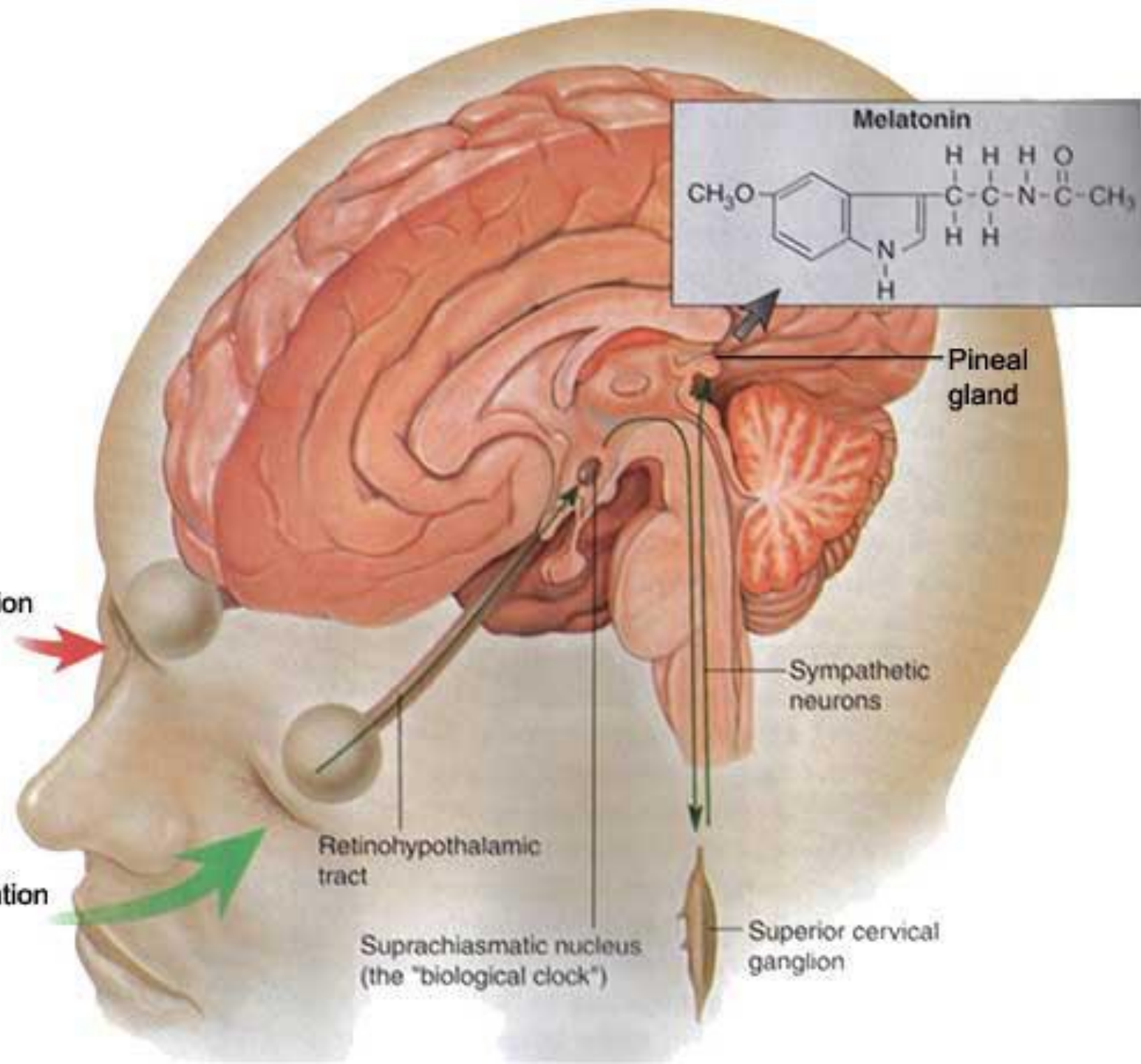
- Kandaki melatonin, %60-70 oranında albumine bağlı olarak bulunur. Melatoninin yarı ömrü 3-45 dakikadır ve idrar ile atılır.
- Gece idrarda **6-sülfatoksimelatonin** atılımı serum melatonin konsantrasyonu ile yakın ilişki gösterir.

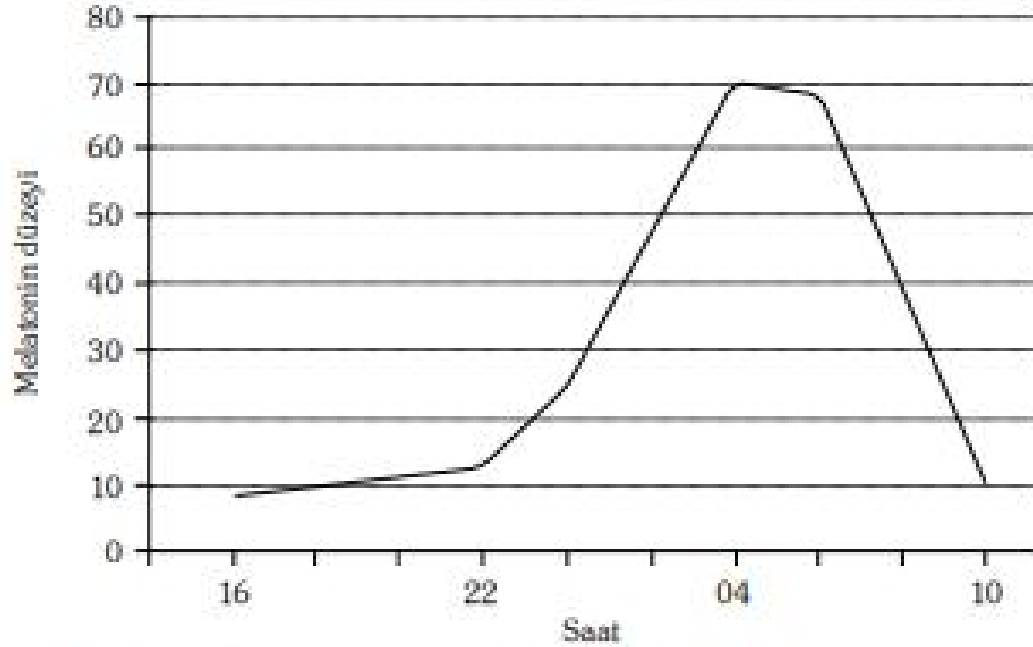
Pineal Gland



Inhibition

Stimulation





Şekil 2. Serum melatonin düzeyinin gün-içi değişimi.

- **Melatoninin** gün içi değişimine baktığımızda kanda ve hücre içinde melatoninin **gece konsantrasyonları gündüze nazaran 3-10 kat** daha fazladır.
- Melatoninin salgılanması genellikle akşam saat 21.00-22.00 saatlerinde başlar, **02.00-04.00 saatleri arasında maksimum seviyesine ulaşır.** Sabah 07.00-09.00 arasında ise azalmaya başlar.
-
- Salgılanma hızı 29 mg/gün'dür

En Düşük Vücut Isısı

06:00

Melatonin Salınımı Biter

En Yüksek Testosteron Salınımı

En Yüksek Uyanıklık

Öğle

Melatonin Salınımı Başlar

En Yüksek Vücut Isısı

En Yüksek
Tansiyon

18:00

En Yüksek Kardiyovasküler Etkinlik ve Kas Gücü

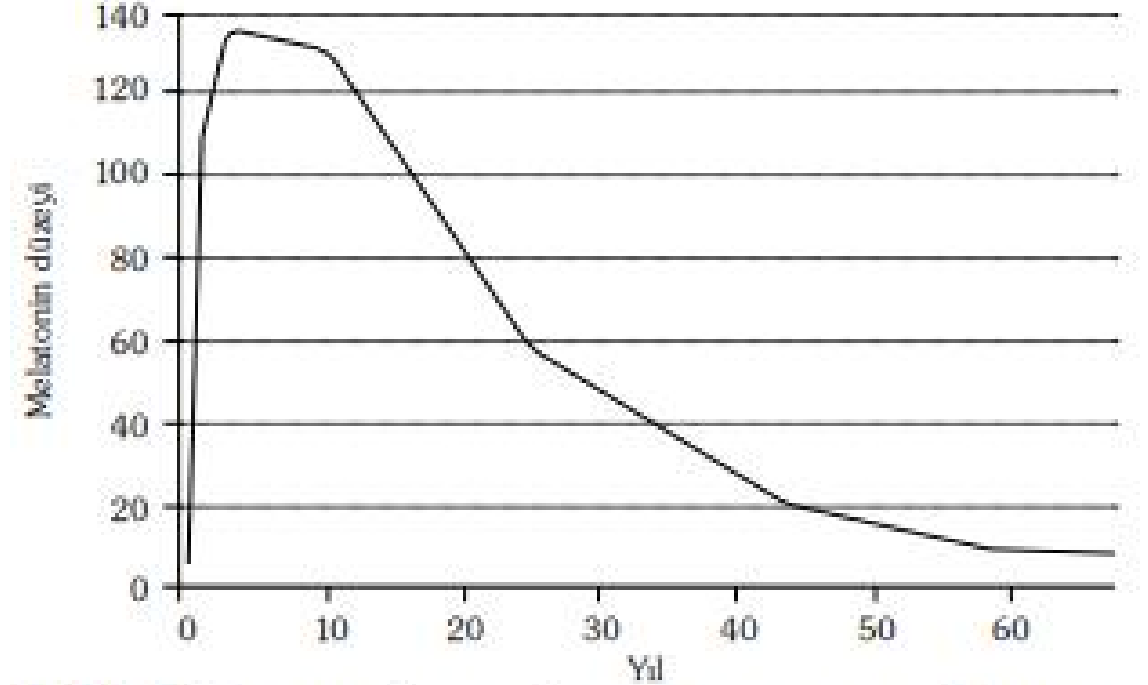
En Hızlı

Reaksiyon Süresi

En İyi Koordinasyon

18:00

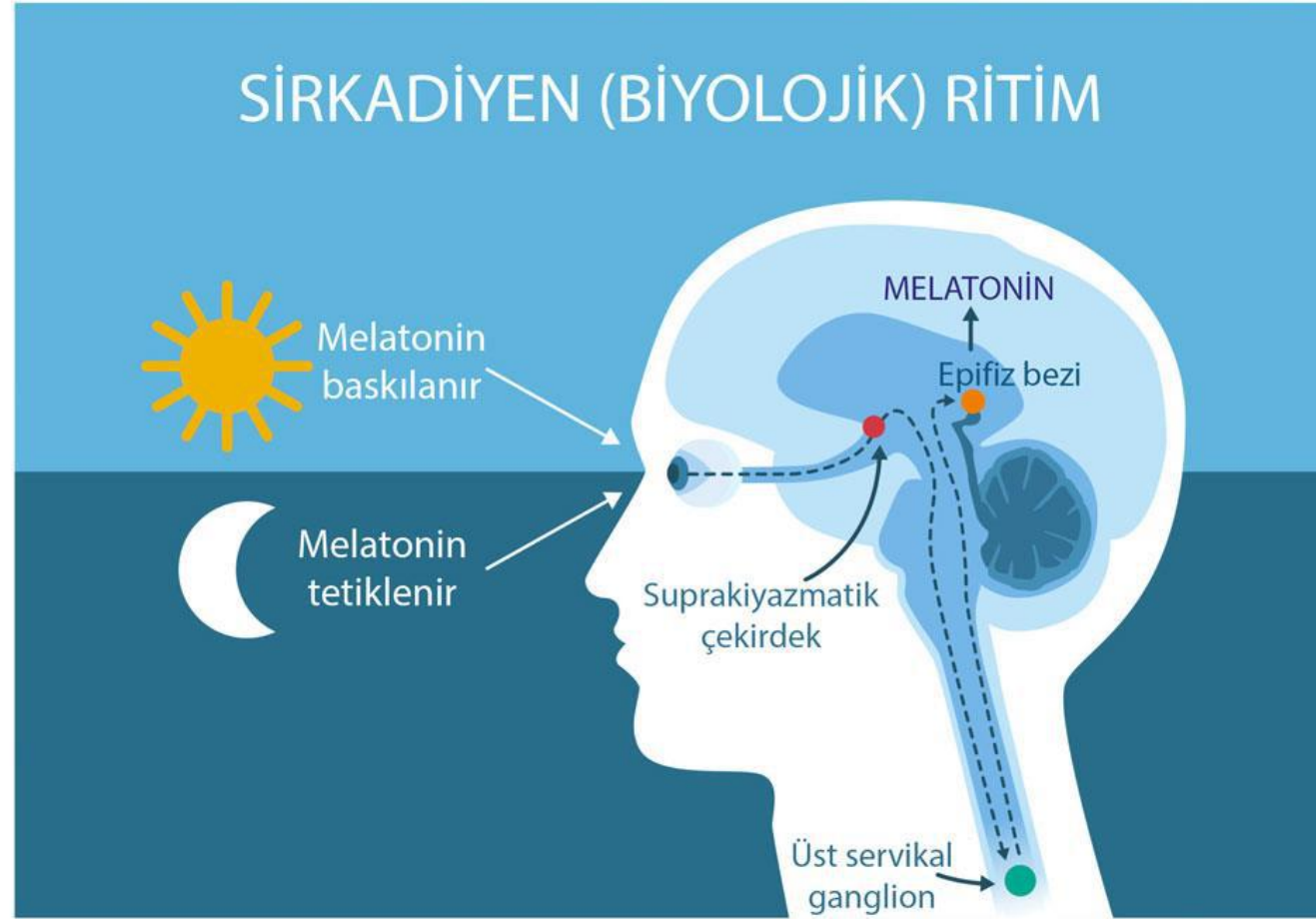
- Yaşa göre ise **hayatın ilk üç ayında** melatonin düşüktür.
- Üç-altı ay arasında yükselmeye ve gece gündüz farklılığı oluşmaya başlar.
- Bir-beş yaşta nokturnal değer 250 pg/mL, 5-15 yaşta 65 pg/mL, 50-70 yaşta 20 pg/mL'dir.
- Yetişkinlerde plazmada ortalama düzeyleri 50-70 pg/mL'dir



Şekil 3. Serum melatonin düzeyinin yaşa göre değişimi.

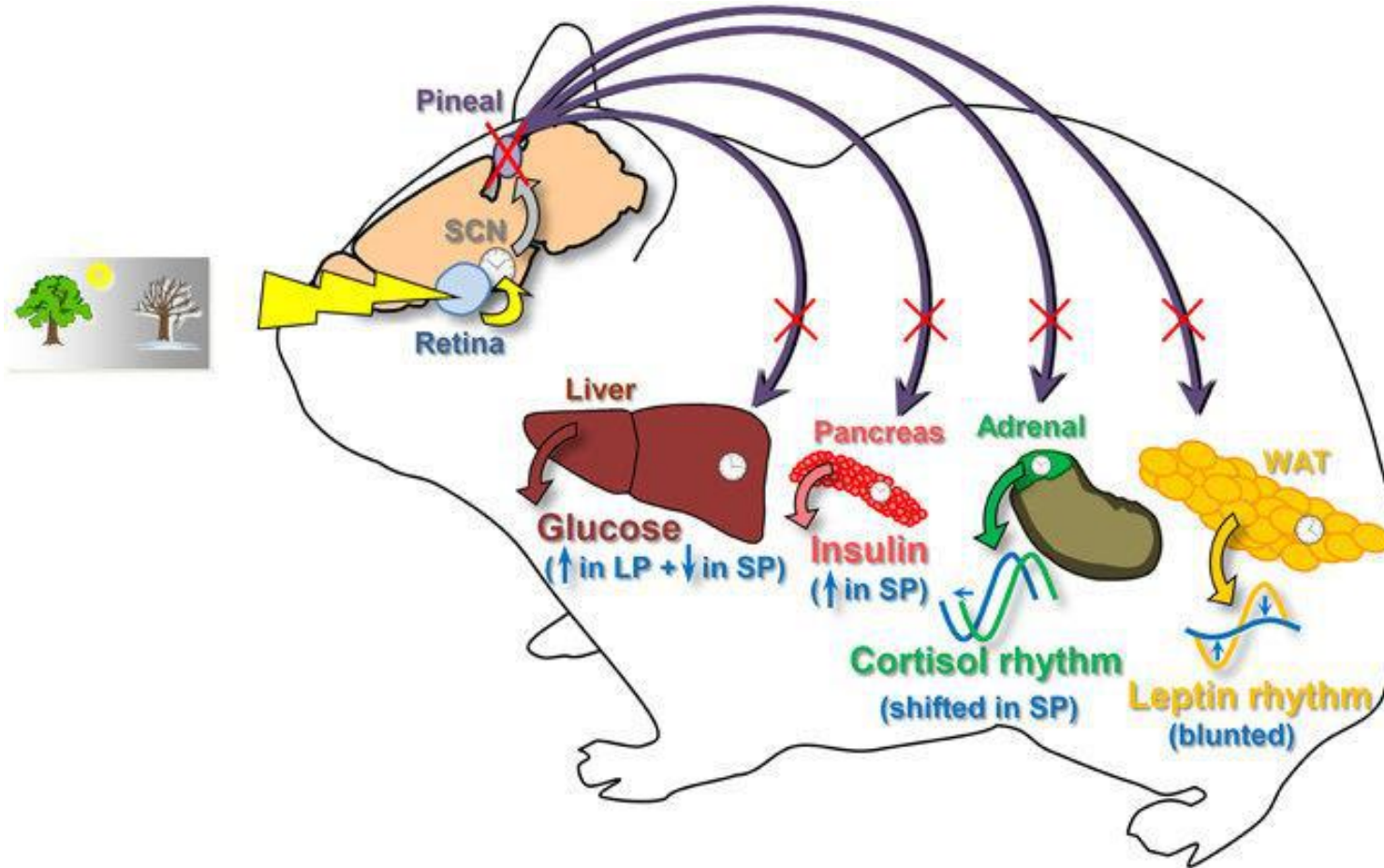
Melatonin anne sütüne ge ebildi inden anne sütü ile beslenen bebeklerin diğer yollarla beslenen çocuklara göre sirkadiyen organizasyonları daha çabuk gelişir.





- İlk olarak 20.yy sonlarında Maestroni ve ark. farelerde **devamlı ışık ve beta-adrenerjik reseptör blokerlerinin**, immün sistemi baskıladığını bulmuş.

- **Pinealektomili farelerde** de, immün sistemin baskılandığı görülmüştür. Doğal  ld r c  (natural killer; NK) aktivitesinde azalma saptanmış, timusları atrofik ve dalak boyutları küçülmüş olarak bulunmuştur. Fakat oral yoldan melatonin verilmesi ile bu bulgular düzelmiştir.





- **Mevsimsel melatonin düzeyi farklılığına** bakılan bir çalışmada, kısa günlerde lenfosit, mitojen ve splenosit proliferasyonun artarak dalak ve timus büyüklüklerinde artış olduğu görülmüştür.
Bu durumun kış aylarında soğukla artan **fiziksel stresle başa çıkmak** için üreme, immünolojik ve diğer fizyolojik süreçleri koordine etmenin bütünleştirici bir sistemin bir parçası olduğu düşünülmüştür.

- **Enlemin melatonin düzeyine etkisine** bakılan bir çalışmada ise kısa günün T hücresi yanıtında artışa neden olduğu bulunmuş, oral melatonin verildiğinde ise kısa günde immün sistem aktivitesi uzun güne kıyasla daha fazla bulunmuştur.
- Yaşlı farelere melatonin verildiğinde genç farelerdeki timus ve T lenfosit aktivitesi görülmüştür.



- Stres, viral hastalık, kortikosteroid ve ilaç kullanımı, travma, hemorajik şok ve yaşlanmaya bağlı **immün sistem hasarlarının** birkaç farklı çalışmayla, **melatonin ile önlenebileceği** bulunmuştur.
- Ayrıca melatonin **dozla bağlantılı** olarak ***immünodepresan etki*** de göstermektedir. Yüksek farmakolojik dozlarda (>100 mg/kg) melatonin antikor oluşumunu baskılamaktadır.

- Özellikle **gece ışık altında çalışan kadınlarda** kanser insidansının **arttığı** ortaya konmuştur. Hatta ışık yoğunluğunun derecesiyle, tümör büyüme hızı arasında doğru orantının varlığını gösteren çalışmalar bildirilmiştir.
- Mevsimlerin kanser gelişmesi üzerindeki etkisi melatoninle orantılıdır. Gecelerin uzun sürdüğü **kış aylarında melatonin üretimi fazladır** ve *bu dönemde tümör gelişmesi yavaşlar.*

- 2016 yılında Genes and Cancer'de yayımlanan çalışmaya göre **melatonin** hormonunun, **meme kanseri** tümörlerini büyümesini baskıladığı tespit edilmiştir. **Melatoninin**, östrojen reseptörüne bağlanarak doğal östrojenin bağlanmasını engellediği, böylelikle tümör büyümesini önlediği düşünülmektedir.
- Görme engelli kadınlarda meme kanserinin, diğer kadınlara oranla yüzde 50 daha az görüldüğü saptanmış.
- İsrail'de yapılan bir çalışmada sokak lambaları nedeniyle yatak odası tam olarak karanlık olmayanlarda meme kanserinin yüzde 70 oranında daha fazla görüldüğü bulunmuş.
- Televizyon açık şekilde uyumak, geceleri uzun saatler televizyon ya da bilgisayar başında olmak meme kanseri riskini arttırıyor.

- Melatonin sağlıklı hücrelerde apoptosis oluşumunu engelleyici özelliğe de sahiptir
- Melatonin hem **suda** , hem de **lipid fazda çözünebildiğinden** tüm intrasellüler komponentlere rahatlıkla ulaşır ve hücre zarını, organelleri ve çekirdeği etkin bir şekilde serbest radikal hasarından korur.
- Melatonin hücre zarının dış yüzeyine bağlanarak radikalleri membrandan önce tutar ve onları detoksifiye ederek membranı korur.

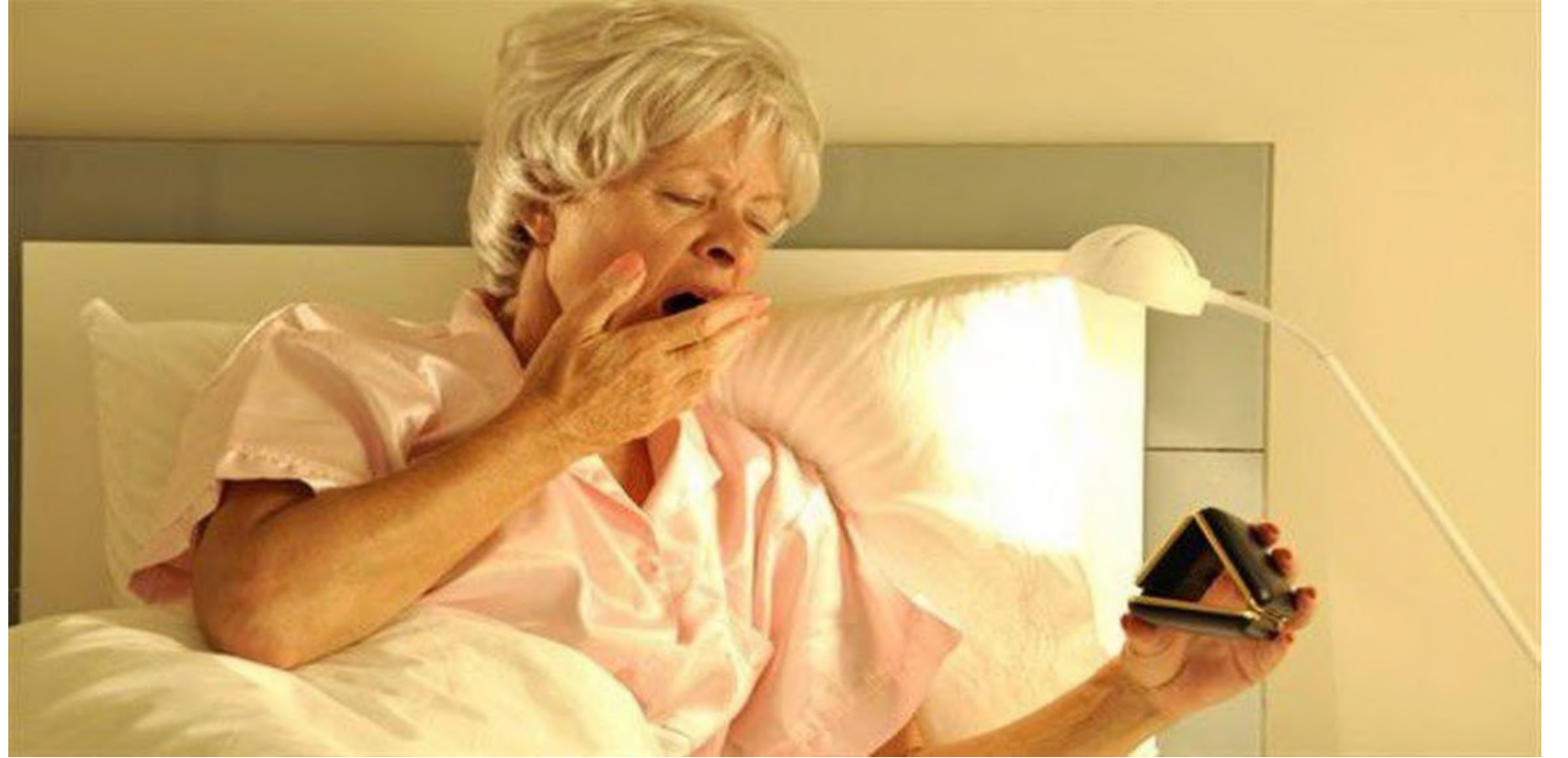
- Melatonin çeşitli yönleriyle klasik antioksidanlardan (E vitamini, C vitamini, b-karoten vs.) farklıdır.
- Klasik antioksidanlar etkilerini gösterdikten sonra pro-oksidan maddelere dönüşürler. Yani bu maddeler süpürdükleri oksidan maddelerden sadece daha az zararlıdır.
- Ancak **melatonin** oksidan maddelere etki ettikten sonra ara kademelerde ve sonuçta oluşan ürünler, yine antioksidan etkilidir.
- Bu özellik bir antioksidan ajan için çok değerlidir ve “**suicidal veya terminal antioksidan**” olarak nitelendirilir.

- Doğal bir antioksidan olan melatoninin;
 - ✓ OH radikalini nötralize etme yeteneği glutatyondan beş kat,
 - ✓ peroksit radikal giderme özelliği ise E vitamininden iki kat daha fazla olduğu saptanmıştır.
- Melatoninin güçlü antioksidan etkisinin yanı sıra nöral dokularda **glutasyon peroksidaz aktivitesini (GPA) artırmak** gibi bir fonksiyonu daha vardır.
- Beyin GPA'sının gece daha yüksek olması yüksek melatonin düzeyi ile yakından ilgilidir. Glutasyon peroksidaz, beyinde peroksitleri ortadan kaldıran başlıca enzim olarak bilinmektedir.



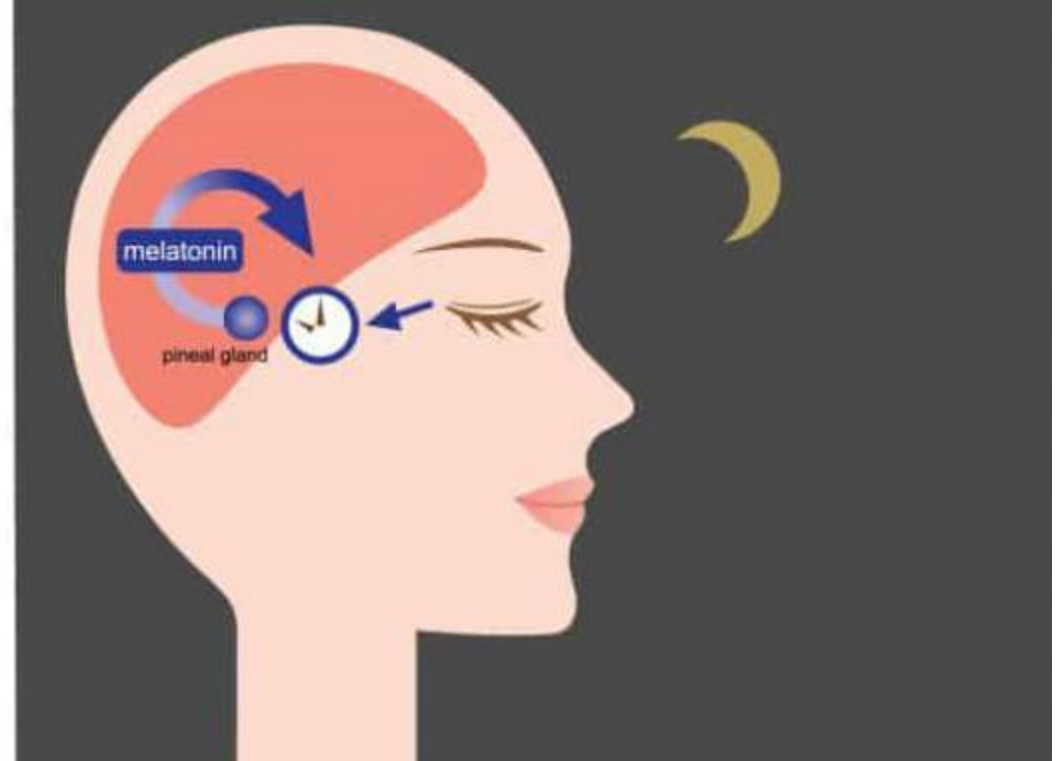
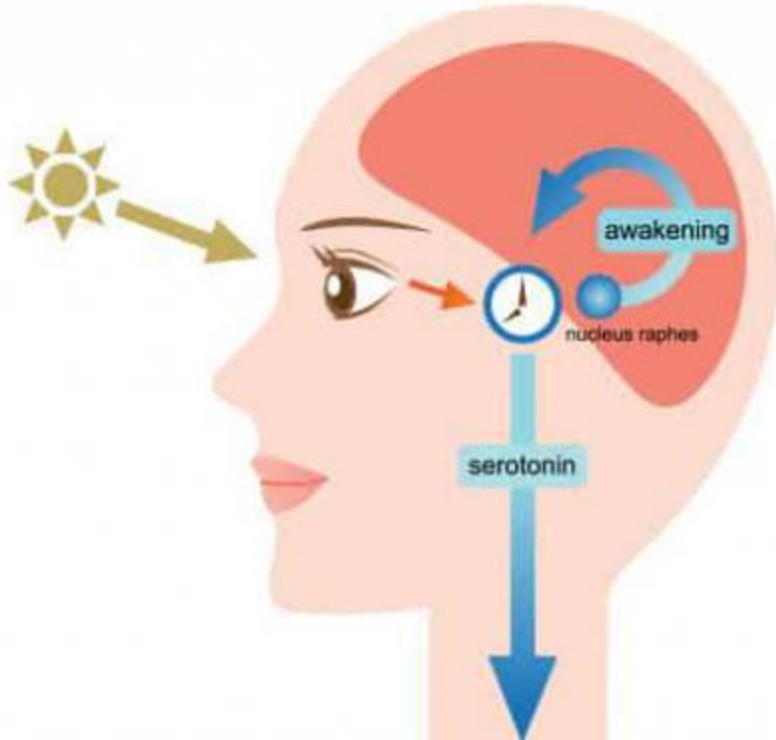
- Melatonin salgısı için *uyku şart değildir*, **karanlık yeterlidir**. Melatonin salınımı artışı, *vücut ısını düşürür* (vazodilatasyon ile) ve bu da uyku hissi oluşturur.
- Uyku bozukluğu olanlarda, olmayanlara kıyasla serum melatonin düzeyi düşük bulunmuştur.
- Yetişkinlere **5 mg** oral melatonin verildiğinde **REM süresinin ve uyku kalitesinin arttığı** bildirilmiştir.

- **Garfinkel'in çalışmasında;** 55 yaş üstü hastalarda melatonin düzey düşüklüğünün uyku bozukluğuna yol açtığı ve gece 2 mg verilen melatoninin toplam uyku süresini değiştirmeyip kaliteyi artırdığı bulunmuştur.



- *İnsomnia, REM düzensizliği, huzursuz bacak sendromu, gecikmiş uyku fazı sendromu, fibromiyalji* hastalarında kullanılan melatoninin hem uyku süresini hem de kalitesini artırdığı bildirilmiştir.
- **Gecikmiş uyku fazı** tipi **uyku** bozukluğu (DSPS) **uykuya** dalmada zorluk ve istenilen saatte uyanmada güçlük ile sonuçlanan bir biyolojik ritim bozukluğudur.
- DSPS gençlerde oldukça yaygındır, normalde uykuya dalma süresinin 30 dakikayı geçmemesi gerekir. Melatonin uyku fazını öne çekerek tedaviye yardımcı olur.

- Bipolar bozukluğu olan hastalarda, melatonin düzeyinin genel anlamda düşme eğiliminde olduğu görölmüşdür.
- Şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda **sirkadiyen ritim bozukluğuna ve düşük serum melatonin** düzeylerine rastlanmıştır.



- Yakın zamanlı bir araştırmada Otizm Spektrum Bozukluğu tanısı konulmuş bireylerin annelerinin **6-sülfatoksimeatonin** düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (Braam ve ark. 2018).
- Fetal melatonin kaynağının plasentayla geçen maternal melatonin olması nedeniyle, **annedeki yetersiz melatonin**in doğum öncesi OSB'ye katkı sağlayan bir duyarlılık faktörü olabileceği öne sürülmektedir (Pagan ve ark. 2014).
- Yapılacak yeni çalışmalarla beraber annedeki yetersiz melatoninin OSB için bir risk faktörü olma hipotezinin doğrulanması durumunda risk altındaki bireylere erken müdahale ihtimali de gündeme gelecektir.

- Otizm spektrum bozukluğunda görülen uyku sorunları için etkili ve güvenilir bir ajan olarak melatonin tedavisi tercih edilir.
- Melatoninin, **subaraknoid kanamaya bağlı beyindeki oksidatif hasarı önlediği** ve nörolojik skorlarda iyileşme sağladığı, kan beyin bariyerini koruduğu gösterilmiştir.

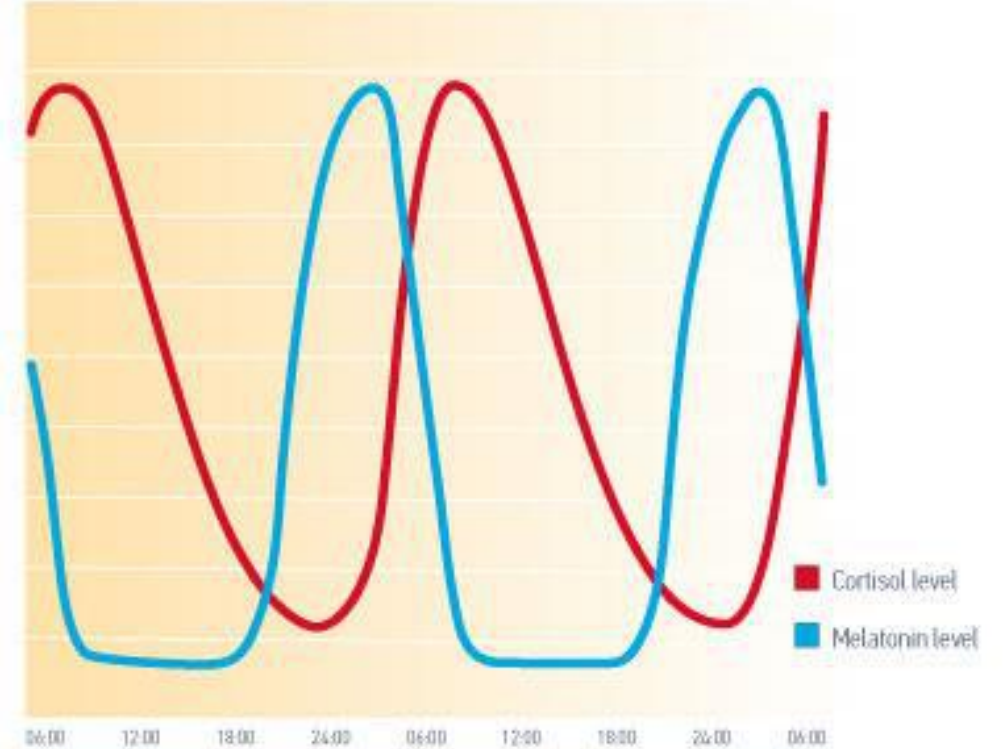
- Migren ile melatonin ilişkisi tam anlaşılmamakla birlikte **migren hastalarında idrar melatonin düzeyleri düşük** bulunmuştur.
- Ostrowska ve ark. ovariyektomili sıçanlara **melatonin uygulamasının kemik kaybını azalttığını** bildirmiştir.

- Günümüzde yaygın olarak osteoporozu karşı kullanılan bifosfonatlara ilave olarak melatonin uygulamasının, gerek direkt kemik üzerine olumlu etkileri, gerekse de bu ilaçlara bağı yan etkileri azaltarak kemik koruyucu etkiyi güçlendirebileceğı düşünölmektedir.
- Melatoninin, alendronatin neden olduğı **gastrik hasara karşı koruyucu** etkisi gösterilmiştir.

- Melatonin seviyesinin **GnRH (Gonadotropin-releasing hormon), over fonksiyonları ve pubertal gelişim** üzerinde baskılayıcı etkisi olduğu bulunmuştur.
- Melatoninin **sperm motilitesini azalttığı** bildirilmiştir.[77]
- Sonuçları kesin olmamakla birlikte, melatoninin kadınlarda kontraseptif olarak tek başına ya da progestin ile birlikte verildiğinde dört ayın sonunda **ovulasyonu inhibe** ettiği görülmüştür. İnsanda bu uygulamaların fertilité için bir alternatif uygulama olduğu ileri sürülmektedir.

- Melatonin ve kortizol düzeyleri ters yönde hareket eder.
- Adrenal bezde bulunan melatonin reseptörleri fizyolojik dozlarla uyarıldığında adrenokortikotropik hormon (ACTH)-aracılı kortizol oluşumunu baskılar.
- Kortizol akşam yatma saatlerinde düşüktür, melatonin ise kortizol düştükten birkaç saat sonra pik yapar.

Approx >10.000 Lux during 20 minutes





Düşük melatonin ve yüksek kortizol düzeylerinde kilo alımında artış olduğu bildirilmiştir.

- Ayrıca *endometrium, prostat, akciğer, gastrik ve kolon kanserlerinde* melatonin düzeylerin düşük olduğu bildirilmiştir.

Sağlıklı Uyku ve Melatonin Tedavisi

- Akşamları mavi ışığa yani ekrana maruz kalmak beynimizi gündüz olduğuna inandırır ve uyku ritmini bozar, daha yüzeysel uyumamıza sebep olur.
- Akşam tv, telefon, tablet kullanıyorsak ışık seviyesi azaltılmalı ve yatmadan 1 saat önce maruziyet bitirilmelidir.

- Melatonin tedavisi; uyku hijyeni için yapılacak davranış değişikliklerinin yerine geçemez!!!

Uyku hijyeni için;

- ❖ *Yatağı sadece uyumak için kullanmak*
- ❖ *Karanlık ve sessiz ortam*
- ❖ *Her gün aynı saatte yatağa gitmek*
- ❖ *En az iki saat önce yeme içmeyi bırakmak*
- ❖ *Rutinler (duş, kıyafet, kitap)*

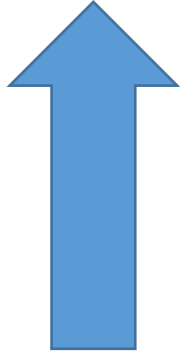
- Tüm bunlara rağmen devam eden uyku problemleri için melatonin kullanılabilir.
- FDA için melatonin gıda takviyesi grubundadır, bu yüzden kesin bir dozajlaması yoktur.
- Kanada Pediatri Derneği; DSPS için bebeklerde (0-2 yaş) uyumadan 30-60 dk önce 1 mg, daha büyük çocuklarda (2-12 yaş) 2,5-3 mg, ergenlerde ise 5 mg melatonin kullanımını önermiş.
- Mümkün olan en düşük dozla (0,05 mg/kg) ile tedaviye başlayıp kademeli artırarak 4 hafta devam edilmesi tavsiye edilmiş.

- DEHB olan çocuklarda 5mg melatonin ile uyku başlangıç süresi 90 dakikadan 30 dakikaya düşmüş ve davranış terapisinden daha iyi yanıt alındığı gözlemlenmiştir.
- Atopi ve egzaması olan kaşıntılı çocukların da uyku problemleri olduğu görülmüş ve tedavi edici olarak melatoninden fayda görmüşlerdir.
- Yetişkinler için de 0,5-10 mg melatonin yanıtı göre kullanılabilir.

- Sabah erken uyandıklarından yakınan yaşlılarda, yatmadan önce alınan doz şikâyetlerinin daha da kötüleşmesine neden olabilir, sabah alınan doz ise sirkadiyen siklusu geciktirerek, erken uyuyan ve erken kalkan hastalarda daha faydalı olabilir.

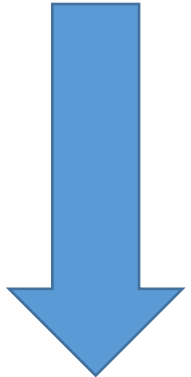
Kimler Kullanamaz?

- Gebe ve emzirenlerde yeterli çalışma yok!!! X
- Otoimmün ve lenfoproliferatif hastalıkları olanlar, immünsupresan tedavi alanlar için kontrendike!



- **Melatonin sentezini artıran başlıca ajanlar;**

- ✓ *NA reuptake inhibitörleri,*
- ✓ *serotonin reuptake inhibitörleri ve*
- ✓ *nöroleptiklerdir.*



- **Azaltanlar ise;**

- ✓ b-adrenerjik antagonistler,
- ✓ monoamin tüketen ajanlar,
- ✓ triptofan eksikliği,
- ✓ benzodiyazepinler ve
- ✓ non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ)'dir.





*Ölümün provası: Ruhu esir eden uyku,
Şaşılr ki yine de en vazgeçilmez tutku...*

