Ankara Ecz. Fak. Derg. / J. Fac. Pharm. Ankara, 50(3): 797-818, 2026
Doi: 10.33483/jfpau.1729179
Derleme Makale / Review Article

SAĞLIK FAYDALARI İLE UMUT VAAT EDEN BİLEŞİKLER: FİTOMELATONİN VE MELATONİN

PROMISING COMPOUNDS WITH HEALTH BENEFITS: PHYTOMELATONIN AND MELATONIN

Sultan PEKACAR[1], Salih İsmail KİRAZ[1], Ömer Furkan GÜVERTİ[1]*, Didem DELİORMAN ORHAN[1]

[1]Gazi üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: *Melatonin canlılarda doğal olarak bulunan, antioksidan, antikanser ve antienflamatuvar gibi çeşitli aktivitelere sahip olan bir moleküldür. Melatonin hormonunun bitkisel türevi olan fitomelatoninin de bitkilerde doğal olarak bulunan ve bitkilerde büyüme, stres toleransı ve çevresel adaptasyonda rol oynayan bir bileşiktir. Melatonin ve fitomelatonin canlılarda doğal olarak bulunduğu gibi esansiyel bir aminoasit olan triptofan aminoasidinden de sentezlenebilmektedir. Çalışma kapsamında, melatonin ve fitomelatoninin biyosentez yolları, bitkisel kaynakları ve kimyasal yapısı detaylandırılmış ve genel etkileri incelenerek güncel literatüre dayalı bilgiler sunulmuştur.*

Sonuç ve Tartışma: *Melatonin, epifiz bezinden salgılanan, sirkadiyen ritmin düzenlenmesi, biyolojik saat uyumu, antikanser ve antienflamatuvar etkilerle homeostazın korunması gibi işlevlerde rol oynayan önemli bir hormondur. Fitomelatonin, fotosentez, hücresel redoks dengesi ve sekonder metabolitlerin düzenlenmesinde görev almakta ve insan sağlığı üzerinde sirkadiyen ritmin düzenlenmesi, oksidatif stresin azaltılması, immün sistemi destekleme ve kanser hücrelerinde apoptozu indükleme gibi çok yönlü etkiler göstermektedir. Bu moleküllerin yapısal ve fonksiyonel benzerlikleri ve etkileri her geçen gün daha fazla ilgi odağı haline gelmelerini sağlamakla beraber yapılacak in vitro ve in vivo çalışmalarla sağlık üzerinde umut vaat eden potansiyellerini ortaya çıkaracaktır.*

Anahtar Kelimeler: *Antikanser, antioksidan, fitomelatonin, melatonin, sirkadiyen ritim*

ABSTRACT

Objective: *Melatonin is a molecule naturally found in living organisms and has antioxidant, anticancer, and anti-inflammatory activities. Phytomelatonin, the plant-based derivative of the hormone melatonin, is a naturally occurring compound in plants that plays a role in growth, stress tolerance, and environmental adaptation. Melatonin and phytomelatonin are naturally found in living organisms and can also be synthesized from the essential amino acid tryptophan. Within the scope of the study, the biosynthesis pathways, plant sources, and chemical structures of melatonin and phytomelatonin were detailed, and their general effects were examined, providing information based on current literature.*

* **Sorumlu yazar:** Ömer Furkan Güverti
E-mail: furkanguvertiomer@gmail.com
Geliş tarihi: 28.06.2025 **Kabul tarihi:** 25.07.2026 **Yayınlanma tarihi:** 19.09.2026
Atıf bilgisi: Pekacar, S., Kiraz, S.İ., Güverti, Ö.F., Deliorman Orhan, D. (2026). Sağlık faydaları ile umut vaat eden bileşikler: Fitomelatonin ve melatonin. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi, 50(3), 797-818.

Result and Discussion: *Melatonin with its anticancer and anti-inflammatory effects. Phytomelatonin plays a crucial role in photosynthesis, cellular redox balance, and the regulation of secondary metabolites, exhibiting versatile effects on human health. These effects include regulating circadian rhythms, reducing oxidative stress, supporting the is an important hormone secreted by the pineal gland that plays a role in functions such as the regulation of circadian rhythm, synchronization of the biological clock, and the maintenance of homeostasis immune system, and inducing apoptosis in cancer cells. The structural and functional similarities and effects of these molecules are making them increasingly the focus of interest, and in vitro and in vivo studies will reveal their promising potential for health.*
Keywords: *Anticancer, antioxidant, circadian rhythm, melatonin, phytomelatonin*

GİRİŞ

Melatonin, ilkel fotosentetik bakterilerden yüksek yapılı bitkilere kadar hemen her canlıda bulunabilen bir moleküldür. Melatonin epifiz bezi tarafından salgılanan, sirkadiyen ritmin düzenlenmesi, uyku-uyanıklık döngüsünün kontrolü, biyolojik saat uyumu ve antienflamatuvar etkileri sayesinde vücuttaki homeostazın korunması gibi temel biyolojik işlevlerde rol oynayan önemli bir hormondur. Melatonin, bitkinin birçok gelişim sürecinde ve stres tepkisinde etkili bir faktör olduğundan, bitkilerdeki işlevlerinin araştırılmasıönemli bir konu haline gelmiştir. Melatoninin gen transkripsiyonu üzerindeki etkileri, bitki gelişimini düzenleyen çoklu düzenleyici bir molekül olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, bitki melatoninleri üzerindeki araştırmaların hayvan melatoninleri üzerinde yapılanlardan daha fazla olması bu hormonun bitkideki önemini ön plana çıkartmaktadır [1].

Melatonin, beyin ve çevresel organlara bilgi sağlayan kronobiyolojik bir hormondur. Hem endokrin (yani nörotransmitter salınımı yoluyla) hem de diğer fizyolojik ritimler için endojen bir senkronizatördür. Bu hormon uyku-uyanıklık döngülerini düzenleyip, yaşam aktivitesini mevsimsel dönemlere ve üreme işlevlerine göre senkronize etmektedir. Fitomelatonin ise bitkilerde doğal olarak bulunan bir melatonin türevidir. Bitkisel kaynaklı melatonin olarak bilinen fitomelatonin, bitkilerde büyüme, stres toleransı, çevresel değişimlere adaptasyon ve antioksidan savunma mekanizmaları gibi pek çok fizyolojik süreçte etkin rol oynamaktadır. Fitomelatonin, kimyasal olarak triptofan amino asidine benzemektedir. Özellikle çeşitli stres durumlarına maruz kalan bitkilerdeki koruyucu etkisi oldukça önemlidir. Bitkisel kökenli doğal bir bileşik olması sebebiyle pek çok açıdan avantajları mevcuttur. Fitomelatonin insanlar tarafından tüketildiğinde, biyolojik saatin düzenlenmesine yardımcı olabileceği, uyku kalitesini iyileştirebileceği ve antioksidan özellikleriyle hücresel sağlığı destekleyebileceği ifade edilmektedir. Ancak bu alanda yapılan çalışmalar sınırlı olup daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Kimyasal yapısı ve sentezi bakımından hayvan melatoninine benzese de bitkisel kaynaklı olması nedeniyle farklı biyolojik etkiler gösterebilen fitomelatonin, insan sağlığı üzerindeki potansiyel etkileri ve kullanımı açısından bilim dünyasında dikkat çeken bir bileşiktir [2].

Fitomelatonin, çok sayıda çevresel faktöre maruz kalan bitkilerde bir dizi gelişimsel süreci yöneten çok işlevli bir moleküldür. Reaktif oksijen türlerini (ROS) uzaklaştırarak oksidatif reaksiyonları düzenleyen bir antioksidan molekül olarak görev yapmaktadır. Ayrıca, strese duyarlı genleri aktive etme ve buna bağlı olarak oksidatif stresi azaltma potansiyeline sahiptir. Fitomelatonin olumsuz koşullar altında bitkilerde redoks homeostazını düzenleyen antioksidan mekanizmaları da uyarmaktadır. Bu çok işlevli molekül ayrıca yaprak yaşlanması, tohum çimlenmesi, yan kök büyümesi, fotosentez vb. açısından bitkilerin farklı fizyolojik süreçlerini düzenlemektedir. Fitomelatonin bitki hücre fizyolojisinin ana düzenleyicisi olarak kabul edilmekle birlikte sinyalizasyonda da önemli bir işlevi mevcuttur. Fitomelatonin aracılı oksidatif stres yönetimi hem enzimatik hem de enzimatik olmayan bir dizi antioksidan savunma sistemi ve strese karşı koyan bir dizi ikincil savunma metabolitinin oluşumu yoluyla gerçekleşmektedir. Fitomelatonin türevi bu antioksidanlar lipid peroksidasyonunu azaltmakta ve strese maruz kalan hücrelerin membran bütünlüğünü iyileştirmektedir [3].

Bu derleme çalışmasında melatonin ve fitomelatonine ilişkin genel bilgiler, biyosentez yolları, metabolik süreçleri, doğal kaynakları ve hem bitkilerde hem de hayvanlarda gösterdikleri fizyolojik ve farmakolojik etkiler güncel literatürler doğrultusunda ele alınmıştır. Ayrıca, bu iki molekülün canlı

organizmalardaki biyolojik rollerine, bitkilerdeki işlevsel önemine ve potansiyel uygulama alanlarına dair kapsamlı bir değerlendirme sunulmaktadır.

Melatonin

Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin), tek hücreli organizmalarda, mantarlarda, bitkilerde ve hayvanlarda biyolojik aktivitelere sahip olan, doğada bolca bulanan bir moleküldür (Şekil 1). İlk olarak 1958 yılında Dermatolog Dr. Aaron Lerner tarafından ineklerin epifiz bezinden izole edilmiştir. Dr. Lerner epifiz bezinden izole ettiği bu hormonun cilt rengini açması nedeniyle, Latince siyah anlamına gelen "melas" ve iş anlamına gelen "tosos" kelimelerini birleştirerek "melatonin" adını vermiştir [4,5].

Melatonin özellikle omurgalılarda ve memelilerde bulunmaktadır. Omurgalılarda ve özellikle memelilerde melatonin, esas olarak epifiz bezinde sentezlenen ve doğrudan kana salgılanan bir metoksiindol türevidir. Melatoninin salgılanma ritmini suprakiazmatik çekirdekler düzenler ve bu ritim aydınlık/karanlık döngüsüne göre ayarlanmaktadır. Işık bu anlamda melatonin üretimini azaltabilir veya artırabilir. Gece-gündüz süresinin uzunluğuna göre salgılanması değişen melatoninin birincil fizyolojik işlevi, günlük aydınlık ve karanlık döngüsüne ilişkin bilgileri vücuda iletmektir. Bu hormon genel olarak sirkadiyen ritmin, ruh halinin, uykunun, vücut ısısının, lokomotor aktivitenin, gıda alımının, retina fizyolojisinin, cinsel davranışın ve bağışıklık sisteminin biyolojik modülatörü olarak bilinmektedir [6,7]. Ayrıca melatoninin epifiz bezinin yanı sıra retina ve gastrointestinal sistem (GİS) organlarında da üretildiği tespit edilmiştir. Fakat pineal bez dışında diğer organlardan plazmaya salınan melatonin düzeyi çok azdır [6,8].

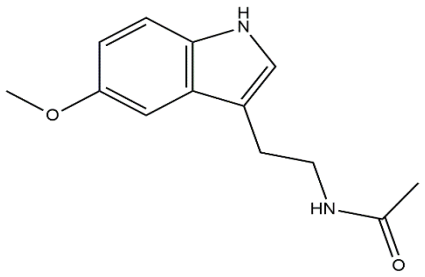
Melatoninin insan sağlığındaki en önemli fonksiyonları sirkadiyen ritmi düzenlemesi, kandaki ROS'ların yok edilmesi ve metabolize olmalarında yardımcı rol oynaması, antienflamatuvar etkisi ve cilt tonunun düzenlenmesi şeklindedir [4]. Bu etkilerini kimi zaman reseptör aracılığıyla gerçekleştirirken, kimi zaman ROS türleri, kimi zaman da diğer biyoaktif bileşenlerle etkileşimleri ile gerçekleştirmektedir ve bu etkileri reseptörden bağımsızdır. ROS'lar vücutta oluşur ayrıca gıdalardan da alınarak organizmaya girebilir. ROS türleri hücreye girdikten sonra karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasını, DNA'nın yapısını ve önemli bileşiklerin sentezini etkilemektedir [5].

Melatonin hormonunun insanlardaki işlevleri esas olarak klinik gözlemler ve melatonin salgısı arasındaki ilişkilere dayanmaktadır. Melatoninin, sirkadiyen ritmi özellikle de çekirdek vücut sıcaklığı ve uyku-uyanıklık döngüsünü dengelediğine ve güçlendirdiğine dair bazı kanıtlar vardır. Diğer fizyolojik işlevlerin sirkadiyen organizasyonu da melatonin sinyaline bağlıdır. Bağışıklık sistemi, antioksidan savunma, hemostaz ve glukoz regülasyonu da melatonin sinyallerinden etkilenmektedir. Melatoninin fizyolojik ve farmakolojik etkileri arasındaki fark her zaman net değildir ancak bu fark hormon konsantrasyonu ile ilgilidir. Melatonin, ROS'u nötralize ederek DNA hasarını önlemektedir, ayrıca oksidatif stresin yol açtığı hücresel anomalileri de inhibe eder. Bu özelliği kansere karşı koruyucu etkilerinin temelini oluşturmaktadır. Araştırmalar, fitomelatoninin kanser hücrelerinde apoptozu indüklediğini ve tümör hücrelerinin büyümesini baskıladığını göstermektedir. Ayrıca, sağlıklı hücrelerde oksidatif strese karşı koruyucu etkiler sunarak kemoterapiye bağlı yan etkilerin azalmasına katkı sağlayabilir. Antioksidan savunma olarak serbest radikalleri etkisiz hale getirerek hücresel redoks dengesini korur ve oksidatif strese bağlı DNA mutasyonlarını önler. Bu etkileri ise özellikle meme, kolon ve prostat kanseri gibi hastalık türlerinde gözlemlenmiştir. Kemoterapötik tedavide, kemoterapi ilaçlarının etkinliğini artırabilirken sağlıklı hücrelerde meydana gelen toksisitenin azalmasına da yardımcı olabilmektedir. İmmünmodülatör olarak bağışıklık sistemi üzerindeki düzenleyici etkileri sayesinde vücudun kanserle mücadelesine destek olmaktadır [5,8].

Melatonin Sentezi

Melatonin sentezi sırasında esansiyel bir aminoasit olan triptofan kullanılmaktadır. Triptofan, triptofan hidroksilaz ile 5-hidroksitriptofan'a hidroksillenir. Bu reaksiyonun gerçekleşmesini sağlayan koenzim B6 vitaminidir. Triptofan hidroksilaz, serotonin üretim yolağının ilk enzimidir. Bu adımda enzim, hidroksilin üretilmesi için temel bir rol üstlenmektedir. 5-hidroksitriptofan, aromatik L-amino asit dekarboksilaz enzimi yardımıyla yapıdaki karboksil grubunu kaybederek serotonin (5-hidroksitriptamin) hormonuna dönüşmektedir. Serotonin kimyasal yapısı gereği kan-beyin bariyerini kolayca geçemezken ara ürün olan 5-hidroksitriptofan molekülü kan-beyin bariyerini kolayca geçebilme

yeteneğine sahiptir. Serotonin daha sonra N-asetil transferaz (NAT) enzimi yardımıyla asettilenerek N-asetil serotonine dönüşür. Asetillenme sırasında Asetil-KoA, KoA molekülüne transasetillenir. N-asetil serotonin ise hidroksiindol-*O*-metil-transferaz aracılığıyla melatonine (N-asetil-metoksi triptamin) dönüşür. Bu kimyasal reaksiyon meydana gelirken S-adenozil metionin, S-adenil homosistein molekülüne metillenir. Böylece melatoninin reaksiyonu tamamlanmış olur [9].



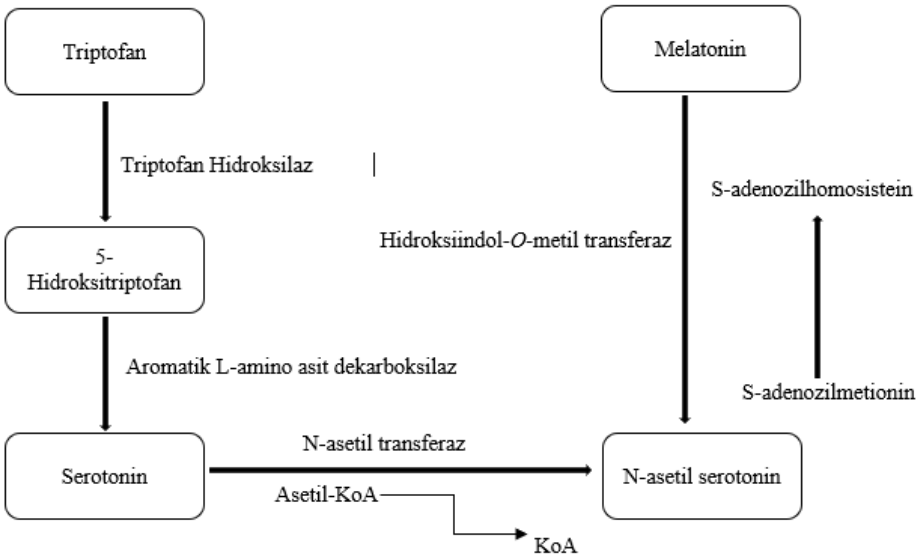
Şekil 1. Melatonin

Melatonin başlıca epifiz bezi olmak üzere ovaryum, mide, safra kesesi, kemik iliği hücreleri ve lens hücrelerinden sentezlenip kana salgılanan bir hormondur. Bu hormon etkisini G proteini aracılı MT1 (yüksek afinite) ve MT2 (düşük afinite) adlı reseptörler ile gösterir. MT1 reseptörü ağırlıklı olarak epifiz bezinde bulunurken, MT2 epifiz bezi dışındaki organlarda daha çok bulunmaktadır. Epifiz bezinden bu hormonun sentezlenmesi ve kana geçmesi ışık varlığı ile gerçekleşmektedir. Hormonun güneşin batmasıyla sentez ve salgılanması artarken, güneşin doğuşu ile salgılanması azalmakta ve iki süre arasında geçen zamanın ortasında maksimum seviyeye gelmektedir. Yapılan çalışmalarda günün en karanlık vakti olan güneş doğmadan önceki vakitte melatonin konsantrasyonunun, güneşin en tepede olduğu vakitte olan melatonin derişiminden 3-10 kat daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca yapay ışıkların da hormonun sentezinde etkili olduğu belirlenmiştir. Işığın şiddeti ve dalga boyu hormon salınımını etkilemektedir. Melatonin GİS'te bozulmaz ve GİS'te bulunan enterokromaffin hücrelerden fotoperiyodik bir ritim izlemeksizin yoğun şekilde sentezlenirken MT1/MT2 reseptörleri üzerinden etkiler gösterir. Ayrıca GİS motilitesi üzerine ve viseral duyu alımında düzenleyici bir role sahip olduğu bildirilmiştir. Melatoninin GİS patolojilerindeki rolü özellikle özefajit, gastrik mukozal zedelenme ve peptik ülser, irritabl bağırsak sendromu, inflamatuar bağırsak hastalıkları ve nekrotizan enterokolit için araştırılmıştır. GİS'de mukoza koruyucu etkileri dikkat çekmektedir [5]. Melatonin vücutta L-triptofan amino asitinden bazı mineral ve vitaminlerin de vasıtasıyla epifiz bezi tarafından geceleri sentezlenen bir hormondur. Melatonin bugün kimyasal sentez yoluyla veya glikozdan hareketle Rekombinant DNA teknolojisi ile *Saccharomyces cerevisiae* kullanılarak elde edilmektedir [10]. Melatonin sentez şeması Şekil 2'de verilmiştir.

Melatonin Kaynakları

Melatonin, sentetik veya hayvansal kökenli olabilmektedir. Melatoninin 1958 yılında Lerner ve arkadaşları tarafından izole edilmesinden bu yana [11], organik sentezinin daha verimli olması ve ekonomik süreçlerin ortaya çıkmasıyla önemli ölçüde geliştirilmiştir. Pratik olarak pazarlanan tüm melatonin takviyeleri sentetik melatoninden yapılmaktadır. Ancak bazı bitki kökenli melatoninler de bulunabilmektedir. Önceleri melatonin, inek gibi hayvansal kaynaklardan elde edilmekteydi, ancak viral enfeksiyon riski nedeniyle, günümüzde çok daha basit ve verimli bir süreç olarak kullanılan sentetik üretim yolu tercih edilmektedir [12]. Sentetik melatonin %80'in üzerinde verimle üretilmektedir fakat burada çok sayıda yan ürün, yani melatonin hazırlama işlemlerinin artık bileşikleri de ortaya çıkabilmektedir. Bu kirleticiler kullanılan sentetik yola göre sınıflandırılmaktadır. Sentetik melatonin preparatlarında bulunan yaygın kontaminantlar ise 1,2,3,4-tetrahidro-*β*-karbolin-3-karboksilik asit; 3-(fenilamino)alanin; 1,1'-etilidenebis-(triptofan); 2-(3-indolilmetil)-triptofan; formaldehit-melatonin;

formaldehit-melatonin yoğuşma ürünleri şeklindedir [13]. Doğal melatonin kaynağı bazı bitkiler ve içerdikleri melatonin miktarları Tablo 1'de verilmiştir.



Şekil 2. Melatonin sentez şeması [9]

Tablo 1. Doğal melatonin kaynağı bazı bitkiler ve içerdikleri melatonin miktarları [14-17]

Kaynak	Bitki Adı	Melatonin miktarı	Kaynak
Elma	*Malus domestica* Mill.	7,37 ng. g^{-1}	[14]
Kırmızı ve beyaz üzüm	*Vitis vinifera* L.	0,633 ng. g^{-1}	[15]
Portakal	*Citrus sinensis* L.	2,49-20,0 ng. mL^{-1}	[16]
Badem	*Prunus amygdalus* Batsch	39,0 ng. g^{-1}	[17]
Fıstık	*Pistacia vera* L.	565,0 ng. g^{-1}	[17]
Goji	*Lycium barbarum* L.	530,0 ng. g^{-1}	[17]

Melatoninin Bitkiler Üzerindeki Etkisi

Melatonin, bitkilerde hem yapısal hem de fizyolojik düzeyde çeşitli iyileştirici etkiler göstermekte ve stres koşullarına karşı koruyucu bir rol üstlenmektedir. Yapılan bir çalışmada, *V. vinifera* L. bitkisine melatonin (100 µM) uygulaması sonucunda yaprak anatomisi (yaprak kalınlığı, palizat parenkiması, sünger parenkiması, kütikula ve stoma boyutu) ile kloroplast morfolojisinde (iç lamel sistemi) belirgin iyileşmeler gözlenmiştir [18].

Soğuğa maruz bırakılan *Cynodon dactylon* L. bitkisi üzerinde yapılan bir çalışmada, melatonin (100 µM) bitkideki ROS türlerini ve malondialdehit seviyesini azaltmış, hücre zarı stabilitesini korumuş, antioksidan aktiviteyi artırmış, fotosistem II (PSII)'nin etkinliğini geliştirmiş ve karbonhidrat, amino asit ve organik asit metabolizmasında değişikliklere neden olmuştur [19].

Soya fasulyesi üzerinde yapılan bir çalışmada, melatonin (Soya fasulyesi tohumları 100 tohum başına 300 µl melatonin içeren solüsyon ile kaplanmıştır) ile muamele edilen bitkilerde kuraklık ve tuzluluk toleransının arttığı ve çimlenme, bitki büyümesi, hücre bölünmesi ve fotosentez parametrelerinin de iyileştiği tespit edilmiştir. Daha sonra bu bulgular başka çalışmalarla doğrulanmıştır [20].

2022 yılında melatoninin soğuklama sırasında salatalık fidelerinde fotoinhibisyonu azaltması ve Calvin-Benson döngüsü üzerindeki etkilerini araştırmak üzere bir çalışma yapılmıştır. Soğutmaya bağlı fotoinhibisyon, 200 µM melatonin çözeltisi ile önceden sulama yapılarak önemli ölçüde azaltılmıştır.

Melatoninin, karbondioksit (CO_2) fiksasyonu için gerekli ribuloz bifosfat (Rubp)'ın rejenerasyonunu ve dolayısıyla Calvin-Benson döngüsünün normal çalışmasını sürdürmeye yardımcı olmak için Rubp rejenerasyon sürecindeki anahtar genlerin ifadelerini down regüle ettiği belirlenmiştir [21].

Varghese ve arkadaşları tarafından 2019 yılında yapılan bir çalışmada tuzluluk stresine maruz kalan *Avena sativa* L. bitkisinde klorofil-a floresan kinetiğinin analizi ile melatonin uygulaması (7 gün boyunca 100 µM) sonucunda klorofil-a miktarının arttığı ve PSII'nin ana proteinlerinin yüksek oranda düzenlendiği tespit edilmiştir. Bu durum melatoninin tuz stresi sırasında fotosentezi olumlu yönde etkilediğini göstermiştir [22].

Melatonin uygulanmış bitkilerde karbonhidrat, amino asitler ve organik asitler dahil olmak üzere 54 metabolitin miktarının değiştiği gözlemlenmiştir. Bitkilerdeki krebs döngüsünde, elektron taşıma sisteminde, bitki hormon metabolizmasında, metal iyonlarının kullanımında, redoks tepkimelerinde ve sekonder metabolizmada melatoninin büyük rol oynadığı tespit edilmiştir. *Glycine max* L. bitkisinde yürütülen benzer bir çalışmada yağ asidi ve askorbik asit biyosentezinde ve hücre duvarında rol oynayan bileşiklere ait transkriptomik çalışmada da benzer sonuçlar gözlenmiştir [20,23].

Sonuç olarak melatoninin bitkiler üzerine etkilerine bakıldığı zaman, bitkilerde hem anatomik (yaprak boyu, kalınlığı gibi) olarak hem de fizyolojik olarak çeşitli etkiler öne çıkmaktadır. Bu etkiler bitkinin hem yaşamını sürdürmesini kolaylaştırıcı hem de bulunduğu ortama adaptasyonunu artırıcı etkiler olarak karşımıza çıkmaktadır. Melatonin bitkilerin yaprak anatomilerinden fotosentez üretimlerine kadar birçok alanda bitkilerde faydalı işlevler göstermiştir.

Melatonin Etkileri

Melatoninin kan basıncının düzenlenmesi, bağışıklık yanıtı ve homeostaz gibi fizyolojik işlevlerde, hücre çoğalması ve biyokimyasal mekanizmalarda (solunum zinciri, antioksidan savunma) oldukça önemli görevleri vardır. Melatonin reseptörleri tüm vücutta yaygın olarak dağılmıştır. Geçici bir değişkenlik gösteren fizyolojik olaylar, esas olarak bu hormondan etkilenmektedir. Melatoninin sıcaklık ritmi üzerinde doğrudan etkisi vardır ve uyku eğilimini kolaylaştıran bir olay olan vücut sıcaklığının gece düşüşünü güçlendirir. Periferik vasküler yapıda melatonin reseptörlerinin tanımlanmış olması, vücut sıcaklığındaki azalmanın bu reseptörlerin uyarılması sonucu gelişen periferik vazodilatasyona bağlı olabileceğini düşündürmektedir [24].

Melatoninin Antidiyabetik Etkisi

Melatonin çoğunlukla uyku ve sirkadiyen ritmi düzenlemedeki rolü nedeniyle araştırılmıştır. Melatonin reseptörü 1B'nin (MTNR1B) yeni bir Tip 2 diyabet (T2D) risk geni olarak yakın zamanda keşfedilmesi araştırmacılar arasında melatoninin glukoz seviyesinin kontrolündeki rolüne büyük ilgi uyandırmıştır. Yoğun araştırmalara rağmen, melatonin ve MTNR1B genotipinin glukoz seviyesinin kontrolü üzerindeki etkilerine ilişkin çelişkili veriler ve melatoninin açlık kan glukozunu, glukoz toleransını ve T2D riskini artırıp azaltmayacağı konusunda belirsizlikler bulunmaktadır. Araştırmacılar tarafından yapılan bir çalışmada insanlarda yüksek melatonin konsantrasyonlarının gıda alımıyla eşzamanlı olmasının, glukoz toleransını azalttığı ve açlık sırasında melatonin β hücre iyileşmesini kolaylaştırdığını göstermiştir. Yoğun araştırmalara rağmen, melatonin ve MTNR1B gen varyasyonlarının metabolik etkileri konusunda hâlen bir belirsizlik söz konusudur; melatoninin metabolik açıdan yararlı mı yoksa zararlı mı olduğu konusunda görüş birliği sağlanamamıştır. Klinik uygulamalarda glisemik değerlendirmelerin çoğunlukla sabah saatlerinde yapılması nedeniyle, melatoninin düşük olduğu bu zaman diliminde bireylerin glikoz toleransının daha iyi olduğu gözlemlenmiştir. Ancak testler sabahın çok erken saatlerinde uygulanırsa ya da bireyler gecikmiş sirkadiyen ritme sahip geç kronotipler sergiliyorsa, melatonin düzeyleri hâlâ yüksek olabilir ve bu durum glukoz metabolizmasını olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle glisemik kontrol çalışmalarında bireylerin kendi sirkadiyen zamanlamalarının yanı sıra, melatonin sinyalinin özellikle MT2 reseptörü üzerindeki genetik varyantlar aracılığıyla etkilenip etkilenmediği de dikkate alınmalıdır. Şu ana dek melatoninin ideal dozu ve formülasyonu (örneğin hızlı ya da yavaş salınımlı) genellikle sadece kronobiyotik ve uyku düzenleyici etkileri bağlamında ele alınmıştır. Ancak gelecekteki çalışmaların, bu farklı doz ve formülasyonların glukoz metabolizması üzerindeki olası etkilerini de inceleyerek, tedavi etkinliğini artırmaya ve olası metabolik yan etkileri en aza indirmeye odaklanması önerilmektedir [25].

Ayrıca bu konuda literatürde yeterli sayıda çalışma bulunmadığı için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

Melatoninin Antioksidan Etkisi

Melatoninin ROS'lar üzerindeki etkisi ilk olarak 1991 yılında Ianas ve arkadaşları tarafından belirlenmiştir. Bu hormon antioksidan etkisini serbest radikalleri tutarak ya da daha zayıf bir moleküle çevirerek gösterir ve bu etkiyi kimyasal yapısında bulunan pirol halkası ile gerçekleştirir. Hormon, serbest radikalleri kendisine bağlar ve reaksiyon zincirini kırar. Melatoninin, oksidatif stres kaynaklı doku hasarını önleme özelliği de vardır. Bu etkisini spesifik bağlanma bölgesine veya reseptöre bağlanmadan doğrudan gerçekleştirebilmektedir. Melatonin, su ve lipit fazda çözünebilme özelliğine sahiptir bu nedenle de yüksek hidrofilik ve lipofilik karaktere sahiptir. Bu sayede tüm organlar tarafından kullanılabilir. Vücutta depo edilmeden kolayca kan ve dokuda dağılabilme özelliğine sahiptir. Bu fizikokimyasal özelliği nedeniyle hücre membranından kolaylıkla geçerek hücreyi, serbest radikallerden korumaktadır. Ayrıca kan-beyin bariyerini ve plasentayı geçebilir. Böylece hücre zarını ve hücre organellerini koruyabilir [5].

Melatoninin Antikanser Etkisi

Melatonin birden fazla yolak üzerinden antikanser etki göstermektedir. Bunlardan birisi pro-apoptotik sinyal yolağıdır. Melatonin antikanser etkiyi, tümör hücrelerinin çoğalmasını ve büyümesini inhibe edip böylece sağlıklı hücrelerin neoplastik olma eğilimini engelleyerek ve apoptoz yoluyla hücresel döngüyü ve tümör hücrelerinin sağlıklı hücrelerle yer değiştirmesini indükleyerek gerçekleştirmektedir. Kaspazların (sistein-aspartaz) intrinsik, mitokondriyal bağımlı aktivasyon yolu melatonin tarafından indüklenen programlanmış hücre ölümüne yönelik "geri dönüşü olmayan noktayı" temsil etmektedir. Çok sayıda çalışma melatoninin tümörlerde ve lösemide antikanser özelliklerini, özellikle de lenfoproliferatif tümörlerdeki etkinliğini belgelemiştir. Yapılan bir çalışmada melatoninin retinoik asit ile MCF-7 hormona bağımlı meme kanseri hücrelerinde kullanılması ile hücre büyümesinin tamamen durduğunu ve apoptoz aktivasyonu yoluyla hücre sayısında azalma olduğunu göstermiştir [26,27].

Melatoninin antikanser etkilerinde rol oynayan bir diğer önemli mekanizma ise antiproliferatif özelliğidir. Yapılan çeşitli çalışmalar, melatoninin tümör büyümesini ve progresyonunu yavaşlatabilen belirgin onkostatik özelliklere sahip olduğunu ortaya koymuştur. Klinik gözlemler doğrultusunda, Luigi Di Bella'nın da vurguladığı gibi melatonin tek başına bir tümörü tedavi edemese de melatonin olmadan etkili bir tümör kontrolünün sağlanması oldukça güç olacaktır. Bu nedenle, melatoninin antikanser tedavilerde tek başına yeterli olmasa da tamamlayıcı ve destekleyici bir bileşen olarak önemli bir rol üstlenebileceği düşünülmelidir [28].

Diğer çalışmalar, melatoninin lenfoblastoid hücre büyüme süreci üzerindeki doğrudan ve seçici inhibitör etkisini göstermiştir. El Missiry ve arkadaşları (2000) oral melatonin uygulamasının dişi farelere intraperitoneal olarak inoküle Ehrlich asit karsinomu (EAC) hücrelerinin büyümesi üzerindeki etkilerini bir çalışmada incelemişlerdir. Araştırmacılar melatoninin (50 mg/kg) hücrelerin sadece canlılıklarını ve hacimlerini azaltmakla kalmayıp deney hayvanlarının sağkalımını artırdığını, aynı zamanda EAC tümör hücrelerinin apoptozunu indüklediğini belirtmişlerdir [29].

İlerlemiş ve metastaz yapmış tümörlerin (meme kanseri ve lösemi gibi) çeşitli formlarına sahip 250 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, klinik durumu kötü olan ileri derece kanser hastalarında çeşitli kemoterapötik kombinasyonların toksisitesi ve etkinliği üzerinde eş zamanlı melatonin uygulamasının sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışmaya 250 metastatik tümör hastası (akciğer kanseri, 104; meme kanseri, 77; gastrointestinal sistem neoplazmaları, 42; baş ve boyun kanserleri, 27) dahil edilmiş ve bu hastalar rastgele olarak her gün oral yoldan melatonin (20 mg/gün) ile beraber kemoterapi veya sadece kemoterapi almıştır. Melatonin ile tedavi edilen hastalarda bir yıllık sağ kalım oranının ve tümör gerileme oranının sadece kemoterapi alanlara kıyasla çok daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır. Melatonin uygulamasının ayrıca trombositopeni, nörotoksisite, kardiyotoksisite, stomatit ve asteniyi önemli ölçüde azalttığı araştırmacılar tarafından belirtilmiştir [30].

Talib ve arkadaşları 2021 yılında melatoninin antikanser etkisi üzerine kapsamlı bir tarama çalışması yapmışlardır. Melatonin, çok sayıda biyolojik aktiviteye sahip pleotropik bir moleküldür.

Epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar, melatoninin *in vitro* ve *in vivo* olarak farklı kanser türlerinde (meme kanseri, prostat kanseri, mide kanseri ve kolorektal kanser gibi) etkili olabildiğini belgelemiştir. Melatoninin antioksidan aktivitesi, DNA'yı oksidatif hasardan korumada önemli bir rol oynar. Bu, ya doğrudan serbest radikalleri temizleyerek ya da dolaylı olarak metal kaynaklı DNA hasarını inhibe ederek, antioksidan enzimleri uyararak, DNA onarım sistemini geliştirerek ve pro-oksidatif enzimleri inhibe ederek gerçekleşir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmaya göre, tümör taşıyan fareler, (10 mg/kg) melatonin ve (5 mg/kg) sisplatin ile tedavi edilmiştir. Sonuçlar, melatoninin DNA hasarını azaltabildiğini ve sisplatinin antikanser etkisini iyileştirebildiğini göstermiştir. Dahası, melatonin (1200 μg/ml), iki hücre hattında (HeLa ve MRC5 hücreleri) γ-radyasyonun neden olduğu mikronükleus üretimini azaltabilmiştir. Ayrıca melatonin, antioksidan enzimleri aktive ederek ve DNA bütünlüğünü koruyarak, oral skuamöz hücreli karsinomada (OSCC) arekolinin sitotoksik etkisini azaltmıştır. Ayrıca arekolin kaynaklı ROS oluşumunu, G2/M fazının durdurulmasını ve hücre apoptozunu artırmıştır [31].

Melatonin birçok farklı yolaktan antikanser aktivite gösterebilmektedir. Tek bir yolak üzerinden değil de bu şekilde farklı yolaklardan etki göstermesi onu antikanser etki açısından daha işlevsel hale getirirken araştırmacıları bu alanda çalışma yapmaya sevk etmektedir.

Melatoninin Kemik Sağlığı Üzerindeki Etkisi

Kemiğin yeniden şekillenme süreçlerine hormonlar, sitokinler, büyüme faktörleri ve diğer moleküller aracılık eder. Kemik oluşumunu ve rezorpsiyonunu modüle eden hormonlardan biri de melatonindir. Melatoninin, üç temel yolla kemik metabolizmasını modüle ettiği varsayılmaktadır. İlk olarak, melatonin osteoblast ve osteoklastı doğrudan etkiler. Çok sayıda çalışmada melatoninin osteoblast ve osteoblast benzeri hücre proliferasyonunu artırdığı, tip I kolajen ve kemik belirteç proteinlerinin (örn. alkalen fosfataz, osteopontin, kemik sialoproteini ve osteokalsin) ekspresyonunu teşvik ettiği ve bu hücrelerde mineralize matris oluşumunu uyardığı belirlenmiştir. İkinci olarak melatoninin, sistemik hormonlar (örn. Parat hormon, kalsitonin ve östrojen) veya diğer moleküllerle etkileşim yoluyla kemik metabolizmasını dolaylı olarak düzenlediği belirlenmiştir. Ladizesky ve arkadaşları 2003 yılında yaptıkları çalışma ile östradiol tedavisinin ovariektomize sıçanlarda kemiğin yeniden şekillenmesini artırmadaki etkisinin uzamasında melatoninin takviyesinin faydalı olabileceğini ortaya koymuşlardır. Bu sonuç, kemik üzerinde melatoninin dolaşımda uygun östradiol konsantrasyon varlığında etkili olabileceğini göstermiştir. Üçüncü olarak, osteoklastlar kemik rezorpsiyonu sırasında yüksek seviyelerde süperoksit anyonları üreterek degradatif sürece katkıda bulunmaktadırlar. Melatonin, güçlü bir serbest radikal temizleyici (antioksidan) özelliğe sahiptir. Kemik rezorpsiyonu sırasında osteoklastlar tarafından üretilen ROS'ları etkisiz hâle getirerek, kemik hücrelerini oksidatif hasara karşı koruyabilmektedir [32,33].

Bazı çalışmalar melatoninin osteoporozdaki olası etiyolojik rolünü ortaya koymuştur. Gece plazma melatonin seviyeleri yaşla birlikte düşmektedir. Ayrıca melatonin salgısının menopoz sırasında keskin bir şekilde azaldığı ve bunun menopoz sonrası osteoporoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ostrowska ve arkadaşları 2002 yılında yaptıkları bir çalışmada sıçanlarda pinealektominin kemik metabolizması biyobelirteçlerinin oluşumunu teşvik ettiğini bulmuştur [34]. Buna ek olarak, Feskanich ve arkadaşları 2009 yılında yaptıkları çalışmada yirmi veya daha fazla yıl gece vardiyasında çalışmanın menopoz sonrası kadınlarda el bileği ve kalça kırığı riskini önemli ölçüde artırdığını bildirmiştir. Gece vardiyasında çalışma, melatonin salgılanmasında bozukluklara ve ciddi sirkadiyen ritim bozulmalarına yol açmaktadır. Bu gözlemler birlikte ele alındığında melatoninin osteoporoz patogenezinde rol oynayabileceği araştırmacılar tarafından belirlenmiştir. Deneysel çalışmaların çoğu menopoz modeli olarak ovariektomize sıçanlarda gerçekleştirilmiştir [35]. Uslu ve arkadaşları 2007 yılında yaptıkları bir çalışmada melatonin (10 mg/kg/gün) tedavisinin sıçanlarda ovariektomi sonrası azalan trabeküler kalınlığı, vertebra ve femur trabeküler alanını ve femur kortikal kalınlığını artırdığını bulmuştur. Benzer bir başka çalışmada, melatoninin nükleustaki apoptotik hücre sayısını önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir [36].

Kotlarczyk ve arkadaşları tarafından 2012 yılında randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, 18 premenopozal kadın (45-54 yaş) altı ay boyunca her gece melatonin (3 mg, n = 13) veya plasebo (n = 5) almak üzere randomize edilmiştir. Sonuçlar, gruplar arasında kemik yoğunluğu, Tip-I kolajen çapraz bağlı N-telopeptid (NTX) veya osteokalsin (OC)

açısından önemli bir değişiklik olmadığını göstermiştir; ancak, NTX: OC oranı melatonin grubunda zaman içinde 1:1 oranına doğru düşme eğilimi gösterirken, plasebo grubunda bu eğilim görülmemiştir [37].

Çalışma sonuçları melatoninin kemik sağlığı üzerinde potansiyel bir etkisi olduğunu göstermektedir. Bu alanda hem *in vivo* hem de klinik çalışmalar yapılarak bu etkisi kanıtlanmıştır. Burada özellikle menopoz sonrası osteoporoz riski arttığı için bu gruptaki insanlara yönelik çalışmalar oldukça dikkat çekici ve kıymetlidir.

Melatoninin Uyku Üzerindeki Etkisi

Melatonin, uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesinde rol oynayan en önemli hormondur. Hem elde edilmesinin kolay hem de oral yolla alınabilmesinden dolayı melatonin, uykusuzluk tedavisinde popüler bir seçenektir. Melatonin üretimi vücutta yaşla birlikte azalır, bu durum kötü uyku kalitesiyle orantılıdır ve melatonin eksikliğinin uyku bozukluklarından kısmen sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda yaşa bağlı melatonin eksikliğini tedavi etmek, yaşlanmayla bozulan uyku kalitesini yeniden kazanmanın bir yolu olarak görülmektedir. Melatonin esas olarak suprakiazmatik çekirdek (SCN) üzerindeki kronobiyotik etkileri yoluyla uyku döngüsünde etkili olmaktadır. Hormonun ayrıca termoregülasyon ve kardiyovasküler merkezler üzerinde de etkisi mevcuttur. Sirkadiyen döngü SCN tarafından düzenlenir, aydınlık-karanlık döngüsü senkronize edilir ve melatonin sentezi yoluyla vücuttaki diğer döngüleri de senkronize eder. Fakat melatonin SCN'ye etki ederek çevresel koşullar değiştiğinde yeniden senkronizasyonu teşvik etmektedir. Kanda melatonin seviyelerinin yükselmesi doku ve organlara gece olduğu sinyalini vererek homeostazın düzenlenmesine yardımcı olmaktadır. Melatoninin sirkadiyen ritmi ve uyku-uyanıklık döngüsünü yeniden senkronize etmesi, üreme döngüsünün de düzenlenmesine sebep olur. Mevsimsel üreme düzenine sahip hayvanlarda, epifiz bezinin çıkarılmasının mevsimsel değişiklikler ile yıllık döngü senkronizasyonunun baskılanması ilgili bu durum için bir veri olarak sunulabilir [38].

Melatoninin insanlarda uyku üzerindeki etkilerine ilişkin ilk çalışmalar, uyku isteğinin düşük olduğu gündüz saatlerinde gerçekleştirilmiştir. Kennaway 2021 yılında melatoninin uyku üzerine etkisini incelemek amacı ile bir derleme çalışması yapmıştır. Çalışmadan elde edilen bulgulara bakıldığı zaman, sağlıklı gönüllülere 11:45, 12:00 veya 14:00 saatlerinde 1–6 mg melatonin verildiğinde melatonin, uyku başlangıcını yaklaşık 10 dakikalık bir başlangıç değerinden 6,1 dakikaya çekmiştir. Melatonin uygulamasının sağlıklı genç ve yaşlı bireylerde gece uykusu başlangıcı, uyku süresi ve uyku verimliliği üzerindeki etkileri ile ilgili olarak, toplam 8 çalışma tespit edilmiştir. Uygulanan melatonin dozları 1–5 mg arasında değişmiş olup, uygulama zamanları saat 20:00, 20:40 veya 21:00 ile yatmadan 30 dakika önce ya da yatmadan hemen önce olacak şekilde planlanmıştır. Uykuya dalma süresi 3.3 dakika öne çekilmiş, toplam uyku süresi 8.9 dakika artmış ve uyku verimliliği %2.8 oranında artmıştır [39].

Yaşlanma, uyku düzeninde değişikliklerle ilişkilidir ve uykunun iyileştirilmesi, yaşlı yetişkinlerin sağlığı, bilişsel işlevleri ve yaşam kalitesi için önemli sonuçlar doğurabilir. Birçok reçetelenmiş uyku ilacı, gece düşme riskini artırır, ertesi günkü bilişsel işlevleri olumsuz etkiler ve artan ölüm oranı ile de ilişkilendirilebilir. Gece salgılanan bir hormon olan melatonin, genç yetişkinlerde uyku süresini artırır, ancak bu etki yalnızca endojen seviyelerinin düşük olduğu gündüz saatlerinde uygulandığında görülür. Duffy ve arkadaşları tarafından 2022'de yapılan bir çalışmada, 24 sağlıklı yaşlı (yaş >55, ortalama 64.2 ± 6.3 yıl) katılımcıyı, 2 hafta plasebo ve 2 hafta boyunca düşük (0.3 mg) veya yüksek (5.0 mg) dozda melatonin alacak şekilde rastgele gruplara ayırmışlardır. 0.3 mg melatonin genel olarak uyku verimliliğini artırma eğiliminde olsa da bu etki biyolojik açıdan gündüz süresi boyunca uyku üzerindeki etkilerinden kaynaklanmıştır. Buna karşılık, 5 mg melatonin hem biyolojik açıdan hem gündüz hem de gece boyunca uyku verimliliğini önemli ölçüde artırmıştır; bu artış esas olarak 2. evre hızlı göz hareketi olmayan uykunun süresini uzatarak ve uyanıklık sürelerini temel düzeyde kısaltarak gerçekleştirmiştir. Melatoninin yaşlı yetişkinlerde bir uyku destekleyici olarak etkinliğinin ve güvenilirliğinin ortaya konulabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır [40].

Melatoninin Gastrointestinal Sistem Üzerindeki Etkisi

Melatonin, epifiz bezi dışındaki organlarda da üretilebilir ve bunlara "Ekstra-pineal melatonin" ismi verilir. Bu melatonin GİS, retina, lökositler, kemik iliği, serebral korteks, karaciğer, timus, dalak, kalp, kas, plasenta, testis ve deri gibi birçok doku tarafından üretilir. Niceliksel olarak, ekstra-pineal melatonin, pineal bezde üretilenden 100 kat daha fazladır. Ancak kan dolaşımına yalnızca çok kısa süreler için salındığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte, GİS'ten büyük miktarda melatoninin post-prandiyal yanıt sırasında kana karıştığı kaydedilmiştir. GİS'te melatonin, gastrointestinal mukozanın ülserleşmesini önlemekte, gastrik hidroklorik asit salgısını azaltmakta, bağışıklık sistemini ve mikro dolaşımı uyarmakta ve diğer etkilerinin yanı sıra epitel rejenerasyonunu desteklemektedir [41,42].

Güvel ve arkadaşları tarafından 2021 yılında melatoninin GİS üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Melatonin GİS'de yoğun ve çok miktarda bulunmaktadır. GİS kaynaklı bu melatonin üretimi, kan bazal melatonin düzeylerinin devamını sağlamaktadır. Asıl olarak serotoninden zengin enterokromafin hücreleri tarafından sentezlenen melatonin üretiminin, triptofan içerikli yiyecekler tarafından tetiklendiği bilinmektedir. Portal dolaşımda bulunan melatonin miktarı sürekli olarak, ancak özellikle de yemeklerden sonra periferal dolaşıma oranla daha yüksek konsantrasyondadır. Bu da bize melatoninin GİS ve hepatobiliyer sistem arasında bir iletişim unsuru olmasına dair ipucu sağlamaktadır. GİS'in tamamında melatonin bağlanma bölgeleri olduğu gösterilmiştir, ancak özofagustaki bağlanma afinitesi GİS'in diğer bölgelerine göre daha düşüktür. GİS kaynaklı melatonin konsantrasyonunun, pineal bezden bağımsız seyrettiği hayvanlarda gösterilmiştir. Aynı zamanda GİS kaynaklı melatonin, pineal bezde olduğu gibi fotoperiyodik olarak salıverilmez. Melatoninin GİS motilitesi üzerine düzenleyici etkisi olduğu bilinmektedir. Düşük doz melatoninin motiliteyi artırdığı, yüksek doz melatoninin ise bu etkiyi geriye çevirdiği gösterilmiştir [43].

Fitomelatonin

Hayvanlarda bulunan melatonin, bitkilerde fitomelatonin olarak adlandırılmıştır. Bitkilerdeki melatonin varlığına dair ilk bulgular, 1993 yılında Van Tassel tarafından bir konferans sırasında sunulmuştur. Bildiri, daha sonrasında *Ipomoea purpurea* L. ve *Solanum lycopersicum* L. meyvesinde fitomelatonin varlığına ilişkin bir rapor olarak yayınlanmıştır. Daha sonra 1995 yılında gerçekleştirilen iki yayında yüksek bitkilerde fitomelatonin varlığı gösterilmiştir. Fitomelatonin, bugüne kadar incelenen bütün bitkilerde tespit edilmiştir. Bu yapı, bitkinin biyotik ve abiyotik strese karşı toleransını arttıran bir moleküldür. Fitomelatonin, bitkinin fotosentez hızını ve verimliliğini, stoma iletkenliğini, hücreler arası CO_2 ve Ribuloz bifosfat karboksilaz/oksijenaz (RuBisCo) etkinliği gibi faktörleri geliştirmektedir. Ayrıca, bazı transkripsiyon sonucu gelişen yaşlanma faktörlerini down regüle etmektedir. Karbonhidrat, amino asit ve lipit metabolizmalarının düzenlenmesinde rol oynamaktadır ve bitkinin, topraktan azot, fosfor ve sülfür alımını optimize etmektedir. Ayrıca sekonder bileşik oluşumunu da düzenlemektedir. Yapılan çalışmalar, melatonin ile muamele edilen bitkilerin sekonder metabolit üretim oranlarının arttığını göstermektedir. Fitomelatonin, birçok bitkide polifenoller, glukosinolatlar, terpenoidler ve alkaloidlerin sentezini düzenlemektedir. Tüm bunların yanında, bitkilerde ana düzenleyici moleküller olarak görev almakta ve bitki hormonlarının seviyeleri ile sinyal iletimini kontrol etmektedirler. Redoks homeostazında önemli bir rol oynayan bu molekül, bitki fizyolojisinin temel düzenleyicisi olarak kabul edilmektedir. Abiyotik streslerden bitkiyi koruma ve bu stres faktörlerine karşı tolerans geliştirme kapasitesini artırabilme özelliklerine sahiptir. Başlangıçta melatoninin, yalnızca hayvansal kaynaklı olduğu ve yalnızca hayvanlar üzerinde etkili olduğu düşünülmekteydi, ancak günümüzde bu görüş değişmiştir. Artık bitkilerin, stres faktörlerine karşı kendilerini korumak amacıyla melatonine benzer bitkisel kaynaklı fitomelatonin ürettikleri bilinmektedir [2].

Fitomelatoninin biyosentez yolu, hayvanlardaki melatoninden daha karmaşıktır ve bitkilerde endoplazmik retikulum, kloroplastlar, mitokondri ve sitoplazmada meydana gelmektedir. Bitkiler, fitomelatonin üretimini belirli organeller içinde bölümlere ayırarak ve biyosentez genlerini farklı şekilde ifade ederek sağlar ve hormon seviyelerini normal büyüme koşullarında ve değişen çevresel koşullara hızlı yanıt verebilmek için düzenler. Fitomelatonin reseptörü, PMTR1 ile etkileşime girerek G protein sinyalini tetikleyebilir, ROS-Ca^{2+} sinyal merkezlerini uyarabilir ve MAPK kaskadlarını aktive edebilir.

Biyosentezdeki bu esnek durum, etkilenen sinyal yollarıyla birlikte, fitomelatoninin büyüme ve stres direnci arasındaki dengeyi sağlamasına katkıda bulunabilir [44].

Fitomelatonin Sentezi

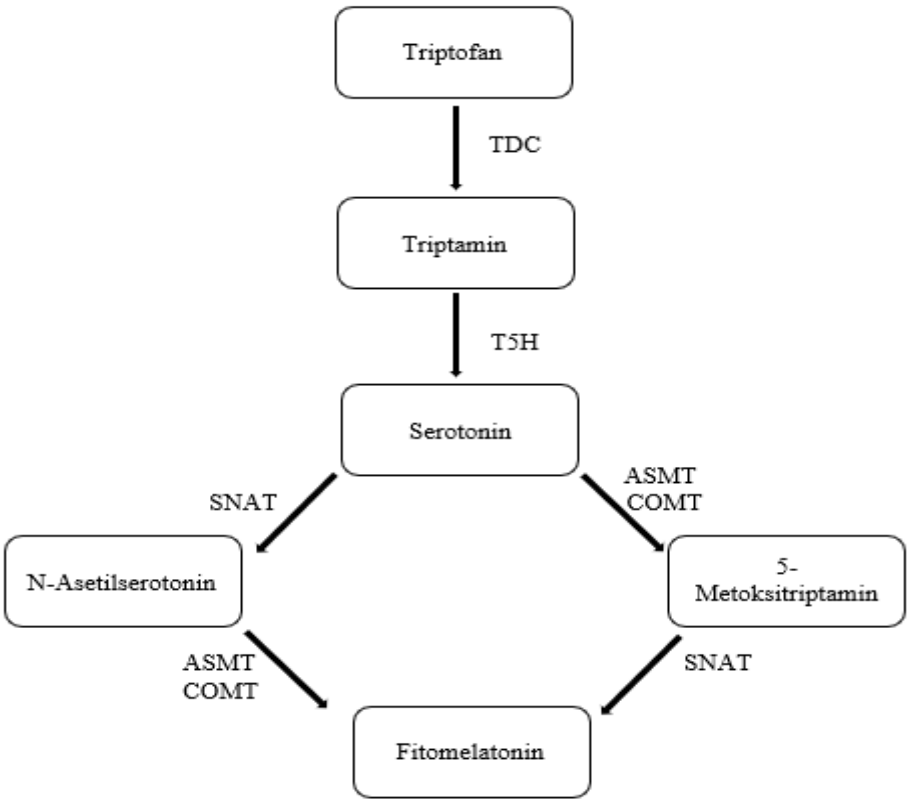
Fitomelatoninin sentezi oldukça hassas bir süreçtir ve bu süreçte çeşitli enzimler ve ara maddeler önemli roller üstlenir. Ayrıca, alternatif biyosentez yolları ve maddeler, fitomelatoninin sentezi ve biyolojik aktivitesinin düzenlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Fitomelatoninin biyosentezi, kloroplastlarda şikimik asit yolu aracılığıyla sentezlenen aromatik bir amino asit olan triptofan ile başlar. Triptofan dekarboksilaz (TDC), triptofanın triptamine dönüşümünü katalize eder. Pirinçte (*Oryza sativa* L.) TDC'nin aşırı ekspresyonunun triptamin ve serotonin içeriğini artırdığı belirlenmiştir. Buna karşın TDC'nin down regülasyonunun triptamin, serotonin ve fitomelatonin içeriğini azalttığı gösterilmiştir ve bu da TDC'nin fitomelatonin biyosentezinde hayati bir rol oynadığını göstermektedir. İkinci adımda triptamin, endoplazmik retikulumda bulunan triptamin 5-hidroksilaz (T5H) tarafından 5-hidroksitriptamine katalize edilir. T5H bir sitokrom P450 enzimidir. Fitomelatonin içeriği, T5H'in aşırı ekspresyonu olan pirinç hatlarında daha düşük bulunmuştur; bu da bitkilerdeki fitomelatonin içeriğinin T5H içeriğiyle pozitif korelasyon göstermediğini ortaya koymaktadır. Fitomelatonin biyosentezinin üçüncü adımındaki anahtar enzim, serotoninin kloroplastlarda veya mitokondrilerde N-asetilserotonine (NAS) dönüşümünü katalize eden serotonin N-asetiltransferazdır (SNAT). Şimdiye kadar bitkilerde düşük dizi homolojisine sahip üç SNAT geni tanımlanmıştır. SNAT1 ve SNAT2 ilk olarak pirinçte klonlanmıştır. SNAT3 elma mitokondrilerinden klonlanmıştır ve pirinçteki SNAT1 veya SNAT2 ile hiçbir homoloji göstermemektedir. Pirinçte veya *Arabidopsis*'ten üç SNAT geninin de fitomelatonin seviyesini değiştirdiği gösterilmiştir. Pirinçteki SNAT3 homoloğunun SNAT enzim aktivitesi gösterip göstermediğini araştırmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır [45].

Fitomelatonin biyosentez yolağının son adımı, NAS'ın N-asetilserotonin metiltransferaz (ASMT) tarafından fitomelatonine dönüştürülmesidir. *Hypericum perforatum* L.dan saflaştırılan HpASMT3 proteini, NAS'ı fitomelatonine dönüştürebileceği ve *Arabidopsis* mutantlarında HpASMT1 ve HpASMT3'ün aşırı ekspresyonunun, daha fazla fitomelatonin üretimine sebep olabileceği belirlenmiştir. ASMT homologlarından yoksun bazı bitki türlerinde, NAS'ın kafeik asit *O*-metiltransferazın (COMT) etkisiyle fitomelatonine dönüştürülebileceği bulunmuştur. COMT'nin, *in vitro* ASMT aktivitesi gösterebileceği ve COMT'nin aşırı ekspresyonunun, *in vivo* fitomelatonin üretimini artırdığı bulunmuştur [42]. Fitomelatonin sentez şeması Şekil 3'te verilmiştir.

Fitomelatonin Metabolizması

Fitomelatoninin biyosentezi melatonin biyosentezi üzerine yapılan kapsamlı araştırmalarla karşılaştırıldığında, metabolik yollar üzerinde nispeten daha az çalışma yürütüldüğü görülmüştür. Fitomelatonin metabolizmasıyla ilişkili sadece iki pirinç geni, M3H (melatonin 3-hidroksilaz) ve M2H (melatonin 2-hidroksilaz) bugüne kadar klonlanmıştır ve her ikisi de 2-oksoglutarat bağımlı dioksijenaz (2-ODD) ailesine aittir. M3H, siklik 3-hidroksimelatoninin (3-OHM) biyosentezinden sorumludur. Pirinç genomu, birden fazla M3H gen homoloğunu barındırır. M2H, melatoninin 2-hidroksimelatonine (2-OHM) dönüştürülmesinden sorumludur. *İn vitro* olarak yapılan 2-ODD analizi, dört 2-ODD proteininin melatoninin 2-OHM'a dönüşümünü katalize edebildiğini ve bu proteinlerin M2H olduğunu göstermiştir. Melatonin gibi, endojen tetikleme ve 2-OHM'nin eksojen uygulaması, bitkilerin soğuk, kuraklık, ağır metal toksisitesi ve patojen saldırısı gibi çeşitli streslere dayanma yeteneğini artırmaktadır [45,46].

Omurgalılarda melatonini parçalayabilen bazı enzimlerin, fitomelatonini de parçaladığı gösterilmiştir. Pirinçten izole edilen bir indolamin 2, 3-dioksijenaz (IDO) geni domatese aktarıldığında, transgenik domates bitkilerindeki fitomelatonin seviyelerinde önemli bir azalma olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu, aynı biyokimyasal yolun bitkilerde de mevcut olabileceğini ortaya koymaktadır. IDO, hayvanlarda melatonini N1-asetil-N2-formil-5-metoksiaminoüre (AFMK) dönüştüren bir enzimdir. AFMK ayrıca *Eichhornia crassipes* (Mart.)'te de tanımlanmıştır ve bu metabolitin içeriği, sirkadiyen ritim oluşturmada görevlidir. AFMK, fitomelatonin tarafından H_2O_2'nin temizlenmesi sırasında üretilir ve aynı zamanda etkili bir serbest radikal temizleyicisidir [45,46].



Şekil 3. Fitomelatonin sentez yolağı [3]

Karmaşık genetik mekanizmalar, bitkilerde fitomelatonin biyosentezini düzenlemektedir. Fitomelatonin biyosentez yollarının daha derinlemesine incelenmesi, her bir adımın mekanizmasını ve önemini daha iyi anlamamıza olanak tanıyacak ve bitkilerde fitomelatonin içeriğinin nasıl artırılabileceği konusunda değerli bilgiler sunacaktır [45,46].

Fitomelatonin Kaynakları

Bitkilerde fitomelatoninin keşfinden bu yana, çeşitli sebzelerde, meyvelerde, tohumlarda, tıbbi bitkilerde ve ayrıca yabani bitkilerde tespit edildiğine dair bir dizi çalışma rapor edilmiştir. Genel olarak fitomelatonin içeriğine göre herhangi bir sınıflandırma çok zordur ve bu nedenle veriler oldukça değişkendir, melatonin miktarı analiz edilen malzemenin gramı başına birkaç pikogramdan mikrograma kadar değişmektedir [47,48]. Fitomelatonin birçok besin kaynağında bulunmaktadır. Bitkisel besin kaynaklarının tohumlarında, köklerinde, yapraklarında ve meyvelerinde çeşitli oranlarda bulunabilir. Bitkilerdeki ve bitki organlarındaki fitomelatonin oranı ise o canlının yetiştiği ortama, iklim şartlarına, toplama usullerine, işleme ve depolama proseslerine göre değişiklik gösterebilmektedir. Bugüne kadar, kahve çekirdeklerinin fitomelatonin içeriği bitki materyalinde kaydedilen en yüksek değerdir. Kavrulmuş kahve çekirdeklerinin, yeşil çekirdeklerden daha da yüksek fitomelatonin içeriğine sahip olduğu görülmüştür ve demlenmiş kahve de bu oran mL başına 60-78 ng fitomelatonin olarak hesaplanmıştır. Her tür bitki için gözlemlenen maksimum seviyeler dikkate alındığında elma, kiraz, goji meyvelerinin yanı sıra domates ve biberin de yüksek fitomelatonin içeriğine sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Analiz edilen *V. vinifera* L. örneklerinde de yüksek melatonin içeriği dikkat çekmiştir [49]. Çeşitli bitkilerin fitomelatonin içeriği Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Bazı aromatik/tıbbi bitki türlerinin fitomelatonin içeriği [50-53]

Kaynaklar	Türü	Fitomelatonin İçeriği (ng·g $^{-1}$ DW)	Kaynaklar
Tıbbi Nane	*Mentha piperita* L.	19.500	[50]
Sarısabır	*Aloe vera* L.	516	[50]
Sarı Kantaron	*Hypericum perforatum* L.	23.000	[51]
Kekik	*Thymus vulgaris* L.	38.000	[52]
Tıbbi Adaçayı	*Salvia officinalis* L.	29.000	[52]
Civanperçemi	*Achillea millefolium* L.	340	[52]
Dut	*Morus alba* L.	1510	[52]
Ananas	*Ananas comosus (L.)* Merr.	0.28	[53]
Nar	*Punica granatum* L.	0.17	[53]
Mantar	*Agaricus bisporus* (J.E. Lange) Imbach	4300- 6400	[53]
Buğday	*Triticum aestivum* L.	124.7	[53]
Semizotu	*Portulaca oleracea* L.	19	[53]
Sarımsak	*Allium sativum* L.	0,59	[53]
Antep Fıstığı	*Pistacia vera* L.	233	[53]

DW: kuru ağırlık

Olgunluk aşaması ve hasat sonrası koruma, meyveler söz konusu olduğunda fitomelatonin içeriğinde etkili olan önemli faktörlerdir. Sıcaklık, toprağın nemi, güneş radyasyonu (görünür ve UV) ve toprak kimyasalları bitkilerdeki fitomelatonin içeriğinde önemli bir rol oynamaktadır. Tarla koşullarında yetiştirilen bitkilerin ışık, sıcaklık ve nemin kontrol edildiği büyüme odalarında yetiştirilen bitkilerden daha yüksek fitomelatonin içeriğine sahip olduğu tespit edilmiştir. Örneğin, tarla koşullarında yetiştirilen domates, kültür odalarında yetiştirilenlerin 3 katı kadar fitomelatonin seviyesine sahiptir. Genel olarak bitkilerdeki fitomelatonin içeriği, stres durumlarında artar, bitkileri anti-stres tepkisi yoluyla korur ve güçlendirir. Bakteri, mantar ve virüs enfeksiyonları gibi biyotik stresörler ve otçullar veya böcekler tarafından indüklenen stresörler, bir savunma tepkisi olarak bitki dokularında fitomelatonin biyosentezini yüksek oranda tetiklemektedir [54,55].

Fitomelatoninin Bitkiler Üzerindeki Etkisi

Çalışmalar fitomelatoninin, çevresel bir uyarıcı ile bitkide oluşan tepkilerin her aşamasında yer aldığını göstermiştir. Fitomelatonin bitkilerde tohum çimlenmesi, köklenme, büyüme, fotosentez, pigment içeriği, stoma iletkenliği, su kullanımı, tohum verimliliği, meyve verimliliği gibi fizyolojik süreçleri iyileştirirken yaprak yaşlanmasını da geciktirmektedir. Daha önce bahsettiğimiz gibi karbonhidrat, aminoasit, lipit, azot ve kükürtlü bileşiklerin metabolizmasını regüle eder ve basit fenollerin, flavonoitlerin, stilbenlerin, glukosinolatların, uçucu yağların, terpenoidlerin sentezlerini indükler. Bitkinin patojen enfeksiyonlarına karşı kazanılmış direncini uyararak patojen kaynaklı hasarı yavaşlatır ve bu şekilde ürün sağlığına katkıda bulunur. Yapılan bazı çalışmalarda fitomelatoninin fungisitlerle beraber kullanıldığı zaman sinerjistik olarak etki ettiği gözlemlenmiştir. Bitki genlerini regüle ederek, değişen sıcaklığa karşı savunma mekanizmasını harekete geçirmek üzere bitkiyi uyarır. Bitkide soğuğa ve strese karşı tolerans gelişmesini sağlar. Genel olarak ısı ve tuz stresinde de etkili olduğu gözlemlenmiştir [2].

Fitomelatonin, esas olarak oksin, giberellin, sitokininler, absisik asit, etilen, jasmonik asit, salisilik asit ve brassinosteroidler üzerinde önemli etkiye sahip bir bitki hormonudur. Genel hormon düzenleyici rolü ile bitkide ana düzenleyici bir rolü bulunmaktadır [56]. *Malus domestica* (Suckow) Borkh. üzerinde yapılan bir çalışmada, 2 ay boyunca melatonin (10 μM) ile muamele edilen ağaçlarda birçok biyokimyasal parametrede belirgin değişiklikler gözlemlenmiştir. Bu uygulamanın fotosentez oranını, PSII verimliliğini, RuBisCo aktivitesini, klorofil ve karotenoid içeriğini, stoma iletkenliğini ve yapraklar arası karbonmonoksit (CO) değerini iyileştirdiği tespit edilmiştir [57]. Melatonine benzer şekilde fitomelatonin de bitkilerde çok sayıda faydalı etki göstermektedir. Bu durum, bitkinin anatomik özelliklerinin yanı sıra fotosentez üzerinde etkili olan klorofil içeriği gibi birçok özelliği de

etkilemektedir. Sonuç olarak fitomelatonin, bitkinin çevresel koşullara adaptasyonunu artırmakta ve büyüme ile gelişimini olumlu yönde desteklemektedir.

Fitomelatoninin Etkileri

Fitomelatoninin antioksidan özelliği onu, insan sağlığı açısından cazip kılan bir unsur olarak öne çıkarmaktadır. Antioksidanlar, çeşitli hastalıklarda rol oynayan oksidatif stresin azaltılmasında kritik bir rol oynamaktadır. Fitomelatoninin potansiyel faydaları, oksidatif stresle ilişkili durumların yönetiminde yeni yaklaşımlar için fırsatlar sunmaktadır. Örneğin, fitomelatoninin COVID-19 gibi solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde ve karaciğer hastalıklarının önlenmesinde dikkate değer bir etki gösterdiği bildirilmiştir. Bu bulgular, fitomelatonini potansiyel bir terapötik ajan olarak konumlandırmaktadır [58,59].

Fitomelatonin aydınlık-karanlık döngüleri ile etkileşerek sirkadiyen ritim üzerinde etki oluşturur. Melatonin, çevresel ışık uyarılarına yanıt verme kapasitesiyle sirkadiyen ritmin senkronizasyonuna katkı sağlamaktadır. Benzer şekilde, fitomelatoninin de vücudun içsel saatinin düzenlenmesine katkı sağladığı ve biyolojik süreçlerin doğal gündüz-gece döngüsü ile uyum içinde işlemesine destek olduğu tespit edilmiştir. Bu özelliği sayesinde, fitomelatonin fizyolojik süreçlerin dengesini korumada ve genel sağlığın desteklenmesinde önemli rol oynamaktadır [60].

Fitomelatonin alındıktan sonra GİS aracılığıyla emilir ve kan melatonin düzeylerini düzenler. Fitomelatoninin nispeten kısa yarı ömrü (20 ila 40 dakika); metabolizması ve idrar yoluyla itrah edilmesi ile ilişkilidir. Fitomelatoninin biyolojik özelliklerine yönelik araştırmalar ilerledikçe bu bileşik, insan fizyolojisinin çeşitli yönlerini etkileyebilecek potansiyel bir nutrasötik ajan olarak yaygın bir şekilde kullanılabilecektir [61].

Sentetik melatoninle ilişkili kimyasal sentez yan ürünlerinin alımını azaltma düşüncesi, bu bileşiğe olan ilgiyi artırmaktadır. Sentetik melatoninle ilişkili bileşikler arasında triptofan türevleri olan 1,2,3,4-tetrahidro-*β*-karbolin-3-karboksilik asit, 3-(fenilamino)-alanin, 1,1′-etilidenbis-(triptofan), 2-(3-indolilmetil)-triptofan, formaldehit-melatonin ve onun kondensasyon ürünleri, hidroksimelatonin izomerleri, 5-hidroksi-triptamin ve 5-metoksi-triptamin türevleri ile N-asetil ve diasetil-indol türevleri yer almaktadır. Bu yan ürünlerin eozinofili-miyalji sendromuna neden olabileceği bildirilmektedir. Bu potansiyel riskler, sentetik melatonine alternatif olarak fitomelatonin kullanımını ön plana çıkarmaktadır. Nitekim, fitomelatoninin daha yüksek emilim verimliliği ile üstün antioksidan ve antienflamatuvar özellikler gösterdiği bildirilmiştir [62,63].

Fitomelatonin, uyku kalitesinin ve süresinin iyileştirilmesinde önemli bir doğal bileşik olarak ortaya çıkmıştır. Araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda fitomelatonin içeren gıdaların tüketiminin, uyku kalitesi üzerinde olumlu etkiler sağladığı ve plazma melatonin düzeylerinde artış ile çeşitli uyku kalitesi parametrelerinde iyileşmelere neden olabileceği tespit edilmiştir. Örneğin, fitomelatonin açısından zengin olan vişne (*Prunus cerasus* L.), uykusuzluk ve uyku kalitesi üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu bildirilen gıdalar arasında yer almaktadır. Bu bulgular, fitomelatoninin uyku düzeninin iyileştirilmesinde potansiyel olabileceğini göstermektedir [52,64].

Fitomelatoninin çok yönlülüğü ve bağışıklık sistemini hedef alan immünoterapötik stratejilerin geliştirilmesinde değerli bir bileşen olabileceği vurgulanmaktadır. Fitomelatoninin (lahana için 5.373 ng ve havuç için 8.967 ng) bağışıklık sistemi üzerindeki düzenleyici etkileri, melatonin açısından zengin lahana (*Brassica oleracea* L.) ve havuç (*Daucus carota* L.) gibi gıdaların kullanıldığı gececi erkek kemirgenler (altın hamsterlar) üzerinde yapılan araştırmalarda incelenmiştir. Bu çalışmalarda, söz konusu gıdalarla yapılan takviye sonrası dalak ağırlığında anlamlı bir artış gözlenmiş ve bu bulgular, dışarıdan melatonin (2.5-1600 μM) verilmesiyle elde edilen sonuçlarla paralellik göstermiştir. Bu da fitomelatoninin bağışıklık fonksiyonu üzerinde etkili olabileceğini düşündürmüştür [65,66].

Fitomelatoninin Antioksidan Etkisi

Fitomelatonin, melatonine kıyasla belirgin şekilde daha yüksek antioksidan aktiviteye sahiptir. Bu fark, melatonin molekülünün pro-oksidatif bir etkiye sahip olmamasıyla açıklanabilir. Doğal bitki özlerinden elde edilen fitomelatonin, organik asitler (C vitamini), fenolik asitler, flavonoitler ve antosiyaninler gibi diğer hidrofilik bileşiklerle birlikte hareket edebilir. Bazı durumlarda, buna lipofilik yapıdaki bileşikler olan karotenoidler (provitamin A) veya tokoferoller (E vitamini) de eşlik edebilir.

Bu bileşiklerin fitomelatonin ile bulunması, sinerjik etki yoluyla antioksidan özelliklerini artırabilir [52]. Elde edilen son veriler, kandaki fitomelatonin seviyelerindeki artışa serum antioksidan kapasitesindeki artışın eşlik ettiğini açıkça göstermektedir. Fitomelatoninin antioksidan aktivitesiyle bağlantılı olarak, oksidatif stres ve yaşlanmaya bağlı hastalık ve bozukluklarla mücadelede sağlığa faydalı birçok etkisi bulunmaktadır [67,68]. Bu nedenle söz konusu etkinin çok boyutlu ve karmaşık olduğu söylenebilir. Antioksidan etkinin birçok hastalığın patofizyolojisinde etkili olması, bu etkiyi son derece önemli hale getirmektedir. Bu durum alanın bilimsel öneminden dolayı araştırma ilgisinin artışına katkı sağlamaktadır.

Fitomelatoninin Uyku Üzerindeki Etkisi

Fitomelatonin açısından zengin bitkilerin, sirkadiyen ritimlerde ve özellikle uyku kalitesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bu nedenle, bu bitkilerin uyku getirici etkilerinden sorumlu olabileceği öne sürülmektedir. Melatonin kan konsantrasyonu ise gündüz saatlerinde, mililitre başına 0.01 nanogramın altındadır. Bu düzey geceleri maksimum mL başına 0.2 nanogram olacak şekilde artış göstermektedir. Mevcut sınırlı veriler, fitomelatonin içeren bitkisel gıda maddelerinin tüketiminin dolaşımdaki seviyelerini değiştirdiğini ve artırdığını göstermektedir. Bunun, uykuyu artırıcı etkisi ve uykusuzluk gibi uykuyla ilişkili bazı patolojik durumlarla ilgili etkilere neden olabileceği de düşünülmektedir. Uyku-uyanıklık ve sıcaklık ritimlerindeki yaşa bağlı bozukluklar, gece melatonin seviyesindeki yaşa bağlı azalmalarla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, bitkisel gıda maddelerinin tüketiminin, uyku bozukluklarına karşı fitomelatoninin aracılık ettiği sağlık etkilerini arttırabileceğinden faydalı olabileceği düşünülmektedir [69-71].

Hafif hastalıklar ve işlev bozukluklarına karşı alternatif bir bitkisel tedavi yöntemi olarak tıbbi bitkilerin kullanımı insanlar tarafından giderek daha fazla benimsenmektedir. Bu işlev bozuklukları arasında, uyku eksikliği ve uykusuzluktan kaynaklanan sinirlilik ve anksiyete nöbetleri popülasyonda giderek daha sık görülmektedir. Bu sorunları gidermek için, yatıştırıcı etkili tıbbi bitkiler önerilmektedir. Özellikle, kediotu kökü (*Valeriana officinalis* L.) en çok önerilen ve önemli bir farkla en çok çalışılan bitkidir. Losada ve arkadaşları 2022 yılında yaptıkları bu çalışmada, kediotu kökü ve sinirlilik, anksiyete ve uykusuzluğa karşı önerilen birkaç gıda takviyesindeki (Valeriana Eladiet, Valeriana Deliplus ve Neuro Balance) fitomelatonin içeriğinin miktar tayini bulgularını rapor etmiştir. Sonuçlar, analiz edilen tüm numunelerde fitomelatonin bulunduğunu göstermiştir. Çalışmada incelenen takviye gıdanın düşük düzeyde fitomelatonin (0.36 µg/ml) içerdiği belirlenmiştir; ancak önerilen günlük doz (20 ml) dikkate alındığında, bir kişinin günde 7.2 µg'a kadar fitomelatonin alabileceği ve bunun uykuya dalmayı indüklemek için muhtemelen yeterli olabileceği görülmüştür. Kediotu kökü ve takviyelerinde yüksek düzeyde fitomelatonin bulunması, valerenik asit gibi kediotu kökünün iyi bilinen bileşenlerine ek olarak, melatoninin gevşetici ve uyku başlatıcı etkilerinin iyi belgelenmiş olmasıyla birlikte değerlendirildiğinde, fitomelatoninin de bu bitkinin fitoterapötik etkisine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Kediotu için önerilen günlük dozlar, fitomelatonin içeriği dikkate alınarak analiz edilmiş ve söz konusu işlev bozukluklarına sahip hastalarda kediotu bileşenlerinin gevşetici ve uyku indükleyici potansiyel sinerjik etkilerine ilişkin öneriler geliştirilmiştir. Ayrıca, fitoterapötik preparatlarda yer alan fitomelatonin içeriğinin belgelenmesi önerilmektedir [72].

Melatonin ve Fitomelatonin Üzerinde Yapılan Derlemeler ve Meta-Analizler

Melatonin (N -asetil-5-metoksitriptamin), birçok bitki türünde tespit edilmiştir. Nitekim, klasik olarak hayvansal indol olarak kabul edilen bu maddenin bitkilerde sentezlendiği ve bitkiler tarafından alındığına dair kanıtlar mevcuttur. Melatoninin bitki dokularında gerçekleştirebileceği eylemler arasında, antioksidan veya büyüme teşvik edici rolü deneysel kanıtlarla güçlü şekilde desteklenmektedir. Diğer önerilen fonksiyonel etkiler arasında fotoperiyodik tepkilerin koordinasyonu ve bitki üreme fizyolojisinin düzenlenmesi, sert çevresel koşulların sebep olduğu apoptoza karşı bitki hücrelerinin savunması ve/veya yaşlanma sürecinde bazı koruyucu enzimlerin down regüle edici olarak rol alması yer almaktadır. Paredes ve arkadaşları tarafından 2008 yılında yapılan derleme, fitomelatonin konusunda bugüne kadar yapılan araştırmaların ayrıntılı bir özetini sunmaktadır. Bulgular, melatoninin bitkilerdeki rolüyle ilgili hâlâ yanıtlanmamış olan sayısız sorunun çözülmesine kesinlikle yardımcı olacaktır. Fitomelatonin üzerine yapılan araştırmaların sonuçları birkaç gerçeği ortaya koymuştur:

melatonin konsantrasyonu farklı bitkilerde son derece değişkenlik gösterir ve melatonin bitki kısımlarında eşit olmayan bir şekilde dağılmıştır. Henüz yanıtlanmamış birçok soru bulunmasına rağmen, bu indol bileşiğinin bazı bitki dokularında yüksek düzeylerde bulunması, triptofandan başlayarak biyosentez yolunun aydınlatılması, melatoninin toprak veya yetiştirme ortamından alınarak bitki dokularına dahil edilebildiğine ilişkin kanıtlar ile bitkilerde antioksidan ve büyümeyi teşvik edici roller gibi atfedilen işlevler, melatoninin biyolojik olarak aktif ve fonksiyonel bir bitki bileşiği olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Bitkilerde melatonin varlığının hızlı ve güvenilir sonuçlar vermesini sağlayan metodolojik yaklaşımlardaki son gelişmeler, şüphesiz ki bitkilerdeki rolüne ilişkin araştırmaları teşvik edecek, halihazırda öne sürülen işlevleri doğrulamayı ve belki de yeni etkileri ortaya çıkarmayı sağlayacaktır. *Humulus lupulus* L. ekstresinin serotonin (5-HT4e, 5-HT6 ve 5-HT7) ve melatonin (ML1 ve ML2) reseptörlerine önemli bir afiniteye sahip olduğu ve oral uygulamadan sonra vücut sıcaklığını düşürdüğü gösterilmiştir; bu durum insanlara melatonin uygulamasından sonra bildirilen tipik bir gözlemdir. Bu sıcaklık düşürücü tepkinin, rekabetçi melatonin antagonisti lunzindol tarafından da antagonize edildiği gösterilmiştir. Yazarlar, *H. lupulus* ekstresinin hipotermik ve dolayısıyla uykuya neden olan etkilerinin, melatonin reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla gerçekleşebileceğini öne sürmüşlerdir [73].

Melatonin, sirkadiyen ritmin düzenlemesinde rol oynayan fizyolojik bir indolamindir ve sekonder uyku bozukluklarında kullanılmaktadır. Bazı randomize kontrollü çalışmalarda (RKÇ), sınırlı düzeyde kanıt elde edilmiş ve bazı bulguların tartışmalı olduğu bildirilmiştir. Li ve arkadaşları tarafından 2019'da yapılan bu meta-analizin amacı, sekonder uyku bozukluklarının tedavisinde ekzojen melatoninin plasebo ile karşılaştırıldığında etkinliğini belirlemektir. Uygun randomize kontrollü çalışmaların (RKÇ) literatür taraması, PubMed, Embase, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov ve Web of Science olmak üzere beş veri tabanında gerçekleştirilmiştir. Toplamda, 205 hastayı içeren yedi çalışma dahil edilmiştir. Tüm çalışmalar melatoninin uykuya dalma süresi üzerindeki etkinliğini bildirmiştir. Üç çalışma melatoninin toplam uyku süresi üzerindeki etkinliğini bildirmiştir. Çalışmalarda kullanılan melatonin dozu 3 ile 6 mg arasında değişmekte olup, en sık 5 mg doz kullanılmıştır. Tedavi süresi ise 3 ile 9 gün arasında değişmektedir. Bu meta-analizde birincil sonuç uykuya dalma süresi olarak belirlenmiştir. Tüm çalışmalar melatoninin uykuya dalma süresi üzerindeki etkinliğini değerlendirmiştir. Yedi çalışmanın (N = 154) analizi, melatoninin dışarıdan uygulanmasının plaseboya kıyasla uykuya dalma süresini düşürdüğünü göstermiştir (Toplam ortalama fark: -2.48 dk, %95 CI: -4.56, -0.40). Melatonin tedavisinin genel tahmini skoru anlamlıdır (Z = 2.33, P = 0.02). Bu çalışmalar arasında anlamlı bir heterojenite bulunmamaktadır (Ki^2 = 7.54, P = 0.27, I^2 = 20%). Birleştirilen veriler, ekzojen melatoninin uyku başlangıç gecikmesini azalttığını ve toplam uyku süresini artırdığını, ancak uyku verimliliği üzerinde çok az etkisi olduğunu veya hiç etkisi olmadığını göstermektedir. Melatoninin etkinliği hala daha fazla doğrulama gerektirse de bu meta-analiz, sekonder uyku bozukluğu olan hastaların tedavisinde melatonin kullanımını açıkça desteklemektedir. Genel olarak, bu veriler melatoninin uykuya dalma süresi ve toplam uyku süresi açısından uyku kalitesini iyileştirdiğini göstermekte ve melatonin kullanımının ikincil uyku bozukluklarına yönelik potansiyel bir yaklaşım olarak desteklemektedir [74].

Kronik enflamasyon, kardiyovasküler hastalıklar, otoimmün bozukluklar, metabolik bozukluklar ve psikiyatrik rahatsızlıklar dahil olmak üzere birçok hastalığa katkıda bulunur. Sirkadiyen ritimden sorumlu bir hormon olan melatonin, antienflamatuvar etki dahil olmak üzere bağışıklık sistemi içinde karmaşık bir rol oynar. Bu etkiyi gösteren çok sayıda hayvan deneyi olmasına rağmen, çok az sayıda klinik çalışma yapılmıştır. Cho ve arkadaşları tarafından 2021'de yapılan sistematik klinik çalışmada, ekzojen melatoninin insanlarda enflamatuvar belirteçlerin düzeylerinde etkisi araştırılmıştır. PubMed, Embase, Cochrane Library, Scopus ve PsycINFO'da ve belirlenen makalelerin referanslarında randomize ve randomize olmayan plasebo kontrollü çalışmalar için arama yapılmıştır. Makalelerden veriler çıkarılmış ve standartlaştırılmış ortalama farkları (SMD'ler, yani Cohen's d) hesaplamak için rastgele etkiler modeli kullanılarak meta analizler yapılmıştır. İlk arama sonucunda 4548 referans arasından, 31 çalışma dahil edilme kriterlerini karşılamış ve 1517 katılımcının sonuçları değerlendirilmiştir. Melatonin, interlökin (IL)-1 (SMD −1.64; %95 güven aralığı [CI] −2.86, −0.43; p = 0.008), IL-6 (-3.84; −5.23, −2.46; p <0.001), IL-8 (−21.06; −27.27, −14.85; p <0.001) ve tümör nekroz faktör (−1.54; −2.49, −0.58; p = 0.002) üzerinde etkili bulunmuştur, ancak C-reaktif protein (−0.18; −0.91, 0.55; p = 0.62) üzerinde etkili olmamıştır. Ekzojen melatonin, enflamatuvar belirteçlerin

düzeylerini düşürmüştür ve enflamatuvar bozuklukların önlenmesi ve adjuvan tedavisi için yararlı olabileceği düşünülmüştür. Melatonin, yan etkileri az olan güvenli bir bileşik olması onu enflamatuvar bozuklukların önlenmesi için mükemmel bir seçenek haline getirir. Kronik enflamasyon yaşlanma ile artar ve enflamasyon yaşlı nüfusu etkileyen birçok hastalığın etiyolojisinde rol oynar, bu nedenle melatonin özellikle yaşlılarda yaygın olarak kullanılma potansiyeline sahiptir [75].

Melatonin, düşük dozlarda uyku ve jetlag için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, son zamanlarda COVID-19'un önlenmesi ve tedavisi de dahil olmak üzere çok çeşitli durumlar için giderek daha fazla kullanılan yüksek dozların güvenliği hakkında daha az belge bulunmaktadır. Schrire ve arkadaşları tarafından 2021'de yapılan derlemede, yetişkinlerde yüksek doz melatoninin güvenliği araştırılmıştır. Medline, Scopus, Embase ve PsycINFO veritabanları, çalışmanın başlangıcından Ekim 2020'ye kadar taranmıştır. 30 yaş üstü yetişkinlerde yüksek doz melatoninin (≥10 mg) etkisini araştıran RKÇ'ler dahil edilmiştir. İki araştırmacı, PRISMA kılavuzlarını kullanarak makaleleri bağımsız olarak özetlemiştir. Yanlılık riski, üç araştırmacıdan oluşan bir komite tarafından değerlendirilmiştir. Toplam 3861 katılımcı içeren 79 çalışma belirlenmiştir. Meta-analiz, rastgele etkiler modeli kullanılarak birleştirilmiş verilerden oluşmuştur. Çalışmada değerlendirilen güvenlilik sonuçları, advers olaylar (AE), ciddi advers olaylar (SAE) ve advers olaylar nedeniyle tedaviden çekilme oranları olarak tanımlanmıştır. Toplam 29 çalışmada (%37), AE'lerin varlığı veya yokluğundan hiç bahsedilmemiştir. Genel olarak, yalnızca dört çalışma meta-analiz için önceden belirlenmiş düşük yanlılık riski kriterlerini karşılamıştır. Bu küçük alt kümede, melatonin SAE'lerde (Oran Oranı = 0.88 [0.52; 1.50], p = 0.64) veya AE'ler nedeniyle tedaviden çekilmelerde (0.93 [0.24; 3.56], p = 0.92) tespit edilebilir bir artışa neden olmamıştır, ancak uyuşukluk, baş ağrısı ve baş dönmesi gibi AE'lerin riskini artırdığı görülmüştür (1.40 [1.15; 1.69], p <0.001). Genel olarak, yüksek doz melatonin çalışmalarından sınırlı sayıda AE bildirimi yapılmıştır. Bu sınırlı kanıtlara dayanarak, melatoninin iyi bir güvenlik profiline sahip olduğu görülmektedir. Uygun verilerin azlığı nedeniyle güven aralıkları çok geniş olduğundan, bunu doğrulamak için gelecekteki uzun vadeli çalışmalarda daha iyi güvenlik raporlamasına ihtiyaç vardır. Sonuçlara bakıldığı zaman melatonin, tardif diskinezi gibi hastalık tedavisi, ağrı ve uyku bozuklukları gibi semptom yönetimi için kullanılmıştır. On bir çalışmada 100 mg veya üzeri, hatta günde 3 g'a kadar çıkan melatonin dozları kullanılmıştır. Huntington hastalığı, kanser ve fibromiyalji gibi daha ciddi hastalıklara sahip popülasyonlarda daha çeşitli yan etkiler bildirilmiştir. Yorgunluk ve baş ağrısı gibi beklenen yan etkiler hem sağlıklı popülasyonlarda hem de akut solunum yetmezliği ve tardif diskinezi gibi daha ciddi hastalıklara sahip olanlarda bildirilmiştir. Beşi yavaş salınımlı ve ikisi hızlı salınımlı olmak üzere toplam yedi çalışmada melatonin formülasyonu ayrıntılı olarak belirtilmiştir; bunun dışında kalan çalışmalarda formülasyon bilgisi rapor edilmemiştir. Bununla birlikte, çalışmaların büyük bir kısmı, yavaş salınımlı melatonin formülasyonunun 2007 yılında ilk kez ruhsatlandırılmasından önce gerçekleştirilmiştir. Uygulama yolunun bildirildiği çalışmalarda ise uygulama çoğunlukla oral olup; 57 çalışmada ağız yoluyla, 1 çalışmada enteral, 4 çalışmada intravenöz, 2 çalışmada nazogastrik tüp aracılığıyla, 2 çalışmada dil altı, 1 çalışmada ağız gargarası, 1 çalışmada kompres ve 1 çalışmada transdermal uygulama kullanıldığı belirlenmiştir [76].

Mevcut araştırmaların genel değerlendirilmesi, melatonin ve fitomelatoninin bitkilerden insanlara kadar geniş bir canlı yelpazesinde önemli biyolojik etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Bitkilerde bu bileşiklerin, anatomik ve fizyolojik özelliklerin yanı sıra fotosentez kapasitesi üzerinde olumlu etkiler gösterdiği bildirilmektedir. İnsanlarda ise melatonin ve fitomelatonin; uyku bozuklukları ve osteoporoz başta olmak üzere, antioksidan ve antikanser özellikleri sayesinde kanser, diyabet ve GİS hastalıkları gibi birçok klinik durumda potansiyel faydalarıyla öne çıkmaktadır. Bu etkiler, *in vitro, in vivo* ve klinik çalışmalar aracılığıyla kapsamlı biçimde araştırılmıştır.

Bununla birlikte, melatoninin özellikle GİS ve diyabet üzerindeki etkileri ile antioksidan aktivitesi ve uyku düzenleyici rolü; fitomelatoninin ise başta kanser olmak üzere diyabet ve GİS hastalıkları üzerindeki etkileri ile antioksidan potansiyeline ilişkin literatürde hâlen önemli bilgi boşlukları bulunmaktadır. Bu bağlamda, özellikle iyi tasarlanmış klinik çalışmaların gerçekleştirilmesi, mevcut sınırlılıkların giderilmesine ve bu alandaki bilimsel kanıt düzeyinin güçlendirilmesine önemli katkılar sağlayacaktır.

SONUÇ VE TARTIŞMA

Melatonin, epifiz bezinden salgılanan, uyku-uyanıklık döngüsünün kontrolü, biyolojik saat ritminin düzenlenmesi, antikanser, antioksidan ve antienflamatuvar etkilere sahip olan bir hormondur. Bu hormon insanlardan hayvanlara ve hatta bitkilere kadar çok çeşitli canlılarda bulunmaktadır ve oldukça önemli işlevlere sahiptir. Bitkilerde melatoninin varlığı, bu molekülün evrimsel olarak korunmuş yapısına ve çok yönlü biyolojik rollerine işaret etmektedir. Melatoninin, yalnızca hayvansal organizmalarda değil, aynı zamanda bitkilerde de biyosentez yoluyla üretilebilmesi, onu canlılarda evrensel bir düzenleyici molekül olarak konumlandırmaktadır. Melatonin 60 yıldan fazla bir süre öncesinde keşfedilmiş olmasına rağmen işlevleri hala tam anlamıyla açıklanabilmiş değildir. Hala oldukça fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Şu an melatoninin glikoz homeostazı, kan basıncı ve antioksidan savunmadaki rolü ve antikanser etki potansiyeline sahip olabileceği bilgileri oldukça ilgi çekmektedir. Yapısal olarak indol halkası taşıyan melatonin, triptofan türevli bir bileşik olup hem hayvanlarda hem de bitkilerde benzer biyokimyasal öncüller üzerinden sentezlenmektedir [1,3].

Bitkilerde melatoninin işlevleri, klasik antioksidan özelliklerinin çok ötesine geçmektedir. Fotosentez, kök gelişimi, yaprak senesensi, stomaların açılıp kapanması, çiçeklenme ve meyve olgunlaşması gibi temel fizyolojik olaylarda rol aldığı bilinmektedir. Özellikle çevresel stres faktörlerine (kuraklık, tuzluluk, UV radyasyonu, ağır metal maruziyeti, patojen saldırıları vb.) karşı oluşturulan adaptif yanıtlar içerisinde melatoninin hem doğrudan serbest radikal temizleyici etkisi hem de savunma genlerinin ekspresyonunu artırarak oluşturduğu dolaylı antioksidan etkisi oldukça önemlidir. Bu yönüyle melatonin, bitkilerde stres sinyal iletimi ve hücresel homeostazın korunması açısından kritik bir molekül olarak değerlendirilmektedir [3,20].

Melatoninin antioksidan özellikleri sadece bitkilerle sınırlı kalmayıp, insan fizyolojisinde de fayda sağlamaktadır. Serbest radikal üretimi ve oksidatif hasar birçok kronik hastalığın temelinde yer almaktadır ve melatonin bu süreçte hem doğrudan ROS/RNS (reaktif oksijen/azot türleri) ile etkileşerek onları nötralize etmekte hem de glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve katalaz gibi enzimleri indükleyerek hücresel antioksidan savunma sistemini güçlendirmektedir. Ayrıca, mitokondri fonksiyonlarının korunmasında ve apoptozun düzenlenmesinde de görev alarak yaşlanma süreçleriyle ilişkili hastalıklarda potansiyel bir koruyucu ajan rolü üstlenmektedir [5].

Endojen melatonin düzeylerinin yaşla birlikte azalması, uyku bozuklukları başta olmak üzere bağışıklık sisteminin zayıflaması, hormonal düzensizlikler ve bilişsel gerileme gibi bir dizi fizyolojik sorunu beraberinde getirmektedir. Bu durum, gıdalarla melatonin alımının önemini gündeme getirmiştir. Ancak, hayvansal kökenli ya da sentetik melatoninin uzun vadeli kullanımına ilişkin bazı kaygılar mevcut olduğundan, alternatif kaynakların değerlendirilmesi giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bununla birlikte, bitkilerde sentezlenen melatoninin insan sağlığı üzerindeki etkilerinin tam anlamıyla anlaşılabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle biyoyararlanım, dokulara dağılım ve farmakolojik etkiler gibi parametrelerin detaylandırılması, melatoninin klinik kullanımı açısından belirleyicidir. Aynı zamanda, melatoninin bitkisel biyosentez yolları, metabolitleri ve bu yolların çevresel koşullara yanıtla nasıl değiştiği gibi konular da hâlen araştırma gerektiren alanlar arasında yer almaktadır. Tüm bu veriler melatoninin hem bitkisel fizyoloji hem de insan sağlığı açısından çok yönlü ve kapsamlı etkileri olan bir molekül olduğunu göstermektedir [38].

Fitomelatonin, bitki dünyasında geniş bir dağılıma sahip olan ve nutrasötik bir bileşik olarak kullanımı açısından büyük bir potansiyel barındıran bir melatonin türevidir. Aromatik ve tıbbi bitkiler, sıradan sebzelerden daha yüksek seviyelerde fitomelatonin içermekte olup, melatonin takviyelerinde kullanım için en uygun adaylar arasında gösterilmektedir. Bu nedenle, fitomelatonin bakımından zengin bitki türlerinin ve çeşitlerinin belirlenmesi ile bu türlerin büyüme koşullarının optimize edilmesi öncelikli bir araştırma alanı olarak ele alınmalıdır [47,48].

Fitomelatoninin, hücre organizasyonunun farklı seviyelerinde hormonal, fizyolojik ve biyolojik süreçlerde yer almaktadır. Bu yapıdaki bileşikler; kan-beyin bariyerini geçme yeteneği ve belirgin antioksidan etkileri, enzimleri down regüle etmesi, serbest radikal temizleyici olarak hareket etmesi ve ruh hali değişimleri, vücut ısısı, uyku, kanser, kalp ritmi, immünolojik düzenleme modülatörleri ve proinflamatuvar sinyal yolakları üzerindeki etkileri ile dikkat çekmektedir. Doğal kökenli olması, melatonin sentezi sırasında oluşabilecek kirletici maddelerin varlığına karşı avantaj sağlamaktadır ve bu durum, fitomelatoninleri öne çıkarmaktadır. Bununla birlikte, ilerleyen zamanlarda sentetik melatonin takviyelerinin yerini alacak doğal içerikli preparatların geliştirilmesi daha fazla dikkat çekecektir. Yeni

fitomelatonin preparatlarının üretimi sırasında kaynakların ve olası kontaminasyonların sıkı bir şekilde kontrol edilmesi gerekmektedir. Tüm bu bulgular ışığında, fitomelatonin bakımından zengin bitkilerin ve bu bileşiğin fizyolojik ve farmakolojik etkilerinin daha derinlemesine araştırılması, hem sağlıklı yaşam destekleyici ürünler geliştirilmesi hem de hastalıkların tedavisine yönelik yeni yaklaşımlar oluşturulması açısından büyük bir fırsat sunmaktadır [2,55,69].

Bu bağlamda hem melatonin hem de fitomelatonin, fizyolojik düzenlemelerdeki benzerlikleri ve antioksidan kapasiteleri sayesinde yalnızca bitki fizyolojisinde değil, insan sağlığı açısından da dikkat çeken moleküller arasında yer almaktadır. Ancak, özellikle fitomelatoninin biyoyararlanımı, dokuya özgü etkileri, metabolik dönüşüm süreçleri ve doz-cevap ilişkileri gibi konularda halen önemli bilgi boşlukları mevcuttur. Ayrıca, melatonin ve fitomelatonin arasındaki etkileşimlerin ve olası sinerjistik etkilerin detaylandırılması, terapötik potansiyellerinin daha etkin değerlendirilmesine katkı sağlayacaktır. Bu nedenle, gelecekte hem bitkisel sistemlerde fitomelatoninin fonksiyonlarına hem de insan sağlığına yönelik etkilerine dair multidisipliner ve translasyonel araştırmaların artırılması gerekmektedir. Böylece, bu moleküllerin doğal kaynaklardan güvenli ve etkili şekilde elde edilerek çeşitli sağlık sorunlarının önlenmesi ve yönetiminde kullanılması mümkün hale gelecektir.

YAZAR KATKILARI

Kavram: S.P., S.İ.K., Ö.F.G., D.D.O.; Tasarım: Ö.F.G., D.D.O.; Denetim: D.D.O.; Kaynaklar: S.P., S.İ.K., Ö.F.G., D.D.O.; Malzemeler: S.P., S.İ.K., Ö.F.G., D.D.O.; Veri Toplama ve/veya İşleme: S.P., S.İ.K., Ö.F.G., D.D.O.; Analiz ve/veya Yorumlama: D.D.O.; Literatür Taraması: S.P., S.İ.K., Ö.F.G., D.D.O.; Makalenin Yazılması: S.P., S.İ.K., Ö.F.G., D.D.O.; Kritik İnceleme: D.D.O.; Diğer: -

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Kanwar, M.K., Yu, J., Zhou, J. (2018). Phytomelatonin: Recent advances and future prospects. Journal of Pineal Research, 65(4), e12526. [CrossRef]
2. Arnao, M.B., Hernández-Ruiz, J. (2020). Is phytomelatonin a new plant hormone? Agronomy, 10(1), 95. [CrossRef]
3. Khanna, K., Bhardwaj, R., Alam, P., et al. (2023). Phytomelatonin: A master regulator for plant oxidative stress management. Plant Physiology and Biochemistry, 196, 260-269. [CrossRef]
4. Sun, C., Sun, N., Ou, Y., et al. (2022). Phytomelatonin and plant mineral nutrition. Journal of Experimental Botany, 73(17), 5903-5917. [CrossRef]
5. Atasoy, N. (2019). Melatonin ve antioksidan etkileri. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 9(3), 196-201. [CrossRef]
6. Paredes, S.D., Marchena, A.M., Bejarano, I., et al. (2009). Melatonin and tryptophan affect the activity-rest rhythm, core and peripheral temperatures, and interleukin levels in the ringdove: Changes with age. Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences, 64(3), 340-350. [CrossRef]
7. Jan, J.E., Reiter, R.J., Wasdell, M.B., et al. (2009). The role of the thalamus in sleep, pineal melatonin production, and circadian rhythm sleep disorders. Journal of Pineal Research, 46(1), 1-7. [CrossRef]
8. Saper, C.B., Scammell, T.E., Lu, J. (2005). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. Nature, 437(7063), 1257-1263. [CrossRef]
9. Günhan, R.S. (2021). Melatonin ve önemi. Biological Diversity and Conservation, 14(2), 342-350. [CrossRef]
10. Deliorman Orhan, D., Karaçuha, S., Bulut, S. (2021). COVID-19 ve melatonin takviyeleri. Eczacı Farmakope Dergisi, 5(44), 4-7.
11. Hoenig, L.J., Parish, L.C. (2025). Three dermatologists who were nominated for a Nobel Prize: Albert Neisser, Erich Hoffmann, and Aaron B. Lerner. Clinics in Dermatology, 43(2), 253-258. [CrossRef]
12. Eker, M.E., Karakaya, S. (2018). Akdeniz diyeti, melatonin ve sağlık. Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology, 6(9), 1258-1266. [CrossRef]
13. Cerezo, A.B., Leal, Á., Álvarez-Fernández, M.A., et al. (2016). Quality control and determination of melatonin in food supplements. Journal of Food Composition and Analysis, 45, 80-86. [CrossRef]

14. Zhang, H., Liu, X., Chen, T., et al. (2018). Melatonin in apples and juice: Inhibition of browning and microorganism growth in apple juice. Molecules, 23(3), 1-17. [CrossRef]
15. Johns, N.P., Johns, J., Porasuphatana, S., Plaimee, P., Sae-Teaw, M. (2013). Dietary intake of melatonin from tropical fruit altered urinary excretion of 6-sulfatoxymelatonin in healthy volunteers. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 61(4), 913-919. [CrossRef]
16. Losso, J.N. (2018). Melatonin Contents of Raw and Roasted American Pistachios. School of Nutrition and Food Sciences, Louisiana State University: Baton Rouge, LA, USA.
17. Acuña-Castroviejo, D., Escames, G., Venegas, C., et al. (2014). Extrapineal melatonin: Sources, regulation, and potential functions. Cellular and Molecular Life Sciences, 71, 2997-3025. [CrossRef]
18. Meng, J.F., Xu, T.F., Wang, Z.Z., et al. (2014). The ameliorative effects of exogenous melatonin on grape cuttings under water-deficient stress: Antioxidant metabolites, leaf anatomy, and chloroplast morphology. Journal of Pineal Research, 57(2), 200-212. [CrossRef]
19. Fan, J., Hu, Z., Xie, Y., et al. (2015). Alleviation of cold damage to photosystem II and metabolism by melatonin in Bermudagrass. Frontiers in Plant Science, 6, 925. [CrossRef]
20. Wei, W., Li, Q.T., Chu, Y.N., et al. (2015). Melatonin enhances plant growth and abiotic stress tolerance in soybean plants. Journal of Experimental Botany, 66(3), 695-707. [CrossRef]
21. Zhao, H., Zhang, Z., Zhang, Y., et al. (2022). Melatonin reduces photoinhibition in cucumber during chilling by regulating the Calvin-Benson cycle. Scientia Horticulturae, 299, 111007. [CrossRef]
22. Varghese, N., Alyammahi, O., Nasreddine, S., et al. (2019). Melatonin positively influences the photosynthetic machinery and antioxidant system of *Avena sativa* during salinity stress. Plants, 8(12), 610. [CrossRef]
23. Shi, H., Jiang, C., Ye, T., et al. (2015). Comparative physiological, metabolomic, and transcriptomic analyses reveal mechanisms of improved abiotic stress resistance in bermudagrass [*Cynodon dactylon* (L). Pers.] by exogenous melatonin. Journal of Experimental Botany, 66(3), 681-694. [CrossRef]
24. Claustrat, B., Leston, J. (2015). Melatonin: Physiological effects in humans. Neurochirurgie, 61(2-3), 77-84. [CrossRef]
25. Garaulet, M., Qian, J., Florez, J.C., et al. (2020). Melatonin effects on glucose metabolism: Time to unlock the controversy. Trends in Endocrinology and Metabolism, 31(3), 192-204. [CrossRef]
26. Eck-Enriquez, K., Kiefer, M.E.T., Spriggs, L.L., et al. (2000). Pathways through which a regimen of melatonin and retinoic acid induces apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells. Breast Cancer Research and Treatment, 61, 229-239. [CrossRef]
27. Sánchez-Hidalgo, M., Lee, M., de la Lastra, C.A., et al. (2012). Melatonin inhibits cell proliferation and induces caspase activation and apoptosis in human malignant lymphoid cell lines. Journal of Pineal Research, 53(4), 366-373. [CrossRef]
28. Di Bella, L., Scalera, G., Rossi, M.T. (1980). Melatonin: An essential factor for the treatment and recovery from leukemia and cancer. Proceedings of International Symposium on Melatonin, Bremen, Germany, 161-162.
29. El Missiry, M.A., Abd El Aziz, A.F. (2000). Influence of melatonin on proliferation and antioxidant system in Ehrlich ascites carcinoma cells. Cancer Letters, 151(2), 119-125. [CrossRef]
30. Di Bella, G., Mascia, F., Gualano, L., et al. (2013). Melatonin anticancer effects. International Journal of Molecular Sciences, 14(2), 2410-2430. [CrossRef]
31. Talib, W.H., Alsayed, A.R., Abuawad, A., et al. (2021). Melatonin in cancer treatment: Current knowledge and future opportunities. Molecules, 26(9), 2506. [CrossRef]
32. Ladizesky, M.G., Boggio, V., Albornoz, L.E., et al. (2003). Melatonin increases oestradiol-induced bone formation in ovariectomized rats. Journal of Pineal Research, 34(2), 143-151. [CrossRef]
33. Sethi, S., Radio, N.M., Kotlarczyk, M.P., et al. (2010). Determination of the minimal melatonin exposure required to induce osteoblast differentiation from human mesenchymal stem cells and these effects on downstream signaling pathways. Journal of Pineal Research, 49(3), 222-238. [CrossRef]
34. Ostrowska, Z., Kos-Kudla, B., Marek, B., et al. (2002). The influence of pinealectomy and melatonin administration on the dynamic pattern of biochemical markers of bone metabolism in experimental osteoporosis in the rat. Neuroendocrinology Letters, 23(1), 104-110.
35. Feskanich, D., Hankinson, S.E., Schernhammer, E.S. (2009). Nightshift work and fracture risk: The Nurses' health study. Osteoporosis International, 20, 537-542. [CrossRef]
36. Uslu, S., Uysal, A., Oktem, G., et al. (2007). Constructive effect of exogenous melatonin against osteoporosis after ovariectomy in rats. Analytical and Quantitative Cytology and Histology, 29(5), 317-325.
37. Kotlarczyk, M.P., Lassila, H.C., O'Neil, C.K., et al. (2012). Melatonin osteoporosis prevention study (MOPS): A randomized, double-blind, placebo-controlled study examining the effects of melatonin on

bone health and quality of life in perimenopausal women. Journal of Pineal Research, 52(4), 414-426. [CrossRef]
38. Poza, J.J., Pujol, M., Ortega-Albás, J.J., et al. (2022). Melatonin in sleep disorders. Neurología (English Edition), 37(7), 575-585. [CrossRef]
39. Kennaway, D.J. (2022). What do we really know about the safety and efficacy of melatonin for sleep disorders? Current Medical Research and Opinion, 38(2), 211-227. [CrossRef]
40. Duffy, J.F., Wang, W., Ronda, J.M., et al. (2022). High dose melatonin increases sleep duration during nighttime and daytime sleep episodes in older adults. Journal of Pineal Research, 73(1), e12801. [CrossRef]
41. Huether, G. (1994). Melatonin synthesis in the gastrointestinal tract and the impact of nutritional factors on circulating melatonin. Annals of the New York Academy of Sciences, 719(1), 146-158. [CrossRef]
42. Konturek, S.J., Konturek, P.C., Brzozowski, T., et al. (2007). Role of melatonin in upper gastrointestinal tract. Journal of Physiology and Pharmacology, 58(6), 23-52. [CrossRef]
43. Guvel, M.C., Skenderova, A., Uluoglu, C. (2021). Melatonin ve gastrointestinal patolojilerdeki rolü. Global Media Journal, 32, 680-685. [CrossRef]
44. Chen, Q., Chen, Y., Li, X., et al. (2025). Phytomelatonin: Biosynthesis, signaling, and functions. Annual Review of Plant Biology, 76. [CrossRef]
45. Liu, Y., Wang, X., Lv, H., et al. (2022). Anabolism and signaling pathways of phytomelatonin. Journal of Experimental Botany, 73(17), 5801-5817. [CrossRef]
46. Byeon, Y., Back, K. (2015). Molecular cloning of melatonin 2-hydroxylase responsible for 2-hydroxymelatonin production in rice (*Oryza sativa*). Journal of Pineal Research, 58(3), 343-351. [CrossRef]
47. Paredes, S.D., Korkmaz, A., Manchester, L.C., et al. (2009). Phytomelatonin: A review. Journal of Experimental Botany, 60(1), 57-69. [CrossRef]
48. Feng, X., Wang, M., Zhao, Y., et al. (2014). Melatonin from different fruit sources, functional roles, and analytical methods. Trends in Food Science and Technology, 37(1), 21-31. [CrossRef]
49. Ramakrishna, A., Giridhar, P., Sankar, K.U., et al. (2012). Melatonin and serotonin profiles in beans of Coffea species. Journal of Pineal Research, 52(4), 470-476. [CrossRef]
50. Chen, G., Huo, Y., Tan, D.X., et al. (2003). Melatonin in chinese medicinal herbs. Life Sciences, 73(1), 19-26. [CrossRef]
51. Murch, S.J., Saxena, P.K. (2006). A melatonin-rich germplasm line of St John's wort (*Hypericum perforatum* L.). Journal of Pineal Research, 41(3), 284-287. [CrossRef]
52. B. Arnao, M., Hernández-Ruiz, J. (2018). The potential of phytomelatonin as a nutraceutical. Molecules, 23(1), 238. [CrossRef]
53. Kamfar, W.W., Khraiwesh, H.M., Ibrahim, M.O., et al. (2024). Comprehensive review of melatonin as a promising nutritional and nutraceutical supplement. Heliyon, 10(2). [CrossRef]
54. Arnao, M.B., Hernández-Ruiz, J. (2014). Melatonin: Plant growth regulator and/or biostimulator during stress?. Trends in Plant Science, 19(12), 789-797. [CrossRef]
55. Arnao, M.B., Hernández-Ruiz, J. (2015). Functions of melatonin in plants: A review. Journal of Pineal Research, 59(2), 133-150. [CrossRef]
56. Arnao, M.B., Hernández-Ruiz, J. (2009). Protective effect of melatonin against chlorophyll degradation during the senescence of barley leaves. Journal of Pineal Research, 46(1), 58-63. [CrossRef]
57. Lazar, D., Murch, S.J., Beilby, M.J., et al. (2013). Exogenous melatonin affects photosynthesis in *Chara australis*. Plant Signaling and Behavior, 8(3), e23279. [CrossRef]
58. Okeke, E.S., Ogugofor, M.O., Nkwoemeka, N.E., et al. (2022). Phytomelatonin: A potential phytotherapeutic intervention on COVID-19-exposed individuals. Microbes and Infection, 24(1), 104886. [CrossRef]
59. Bonomini, F., Borsani, E., Favero, G., et al. (2018). Dietary melatonin supplementation could be a promising preventing/therapeutic approach for a variety of liver diseases. Nutrients, 10(9), 1135. [CrossRef]
60. Rajiv, C., Sanjita Devi, H., Mondal, G., et al. (2016). Daily and seasonal expression profile of serum melatonin and its biosynthesizing enzyme genes (Tph1, Aanat1, Aanat2, and Hiomt) in pineal organ and retina: A study under natural environmental conditions in a tropical carp, Catla catla. Journal of Experimental Zoology Part A: Ecological Genetics and Physiology, 325(10), 688-700. [CrossRef]
61. Reiter, R.J., Tan, D.X., Manchester, L.C., et al. (2007). Melatonin in Edible Plants (Phytomelatonin): Identification, Concentrations, Bioavailability and Proposed Functions. Eds: Simopoulos, A.P., Visioli, F., Koletzko, B. World Review of Nutrition and Dietetics, S. Karger AG, Basel, 211-230.

62. Arnao, M.B., Hernández-Ruiz, J. (2018). Phytomelatonin, natural melatonin from plants as a novel dietary supplement: Sources, activities and world market. Journal of Functional Foods, 48, 37-42. [CrossRef]
63. Kukula-Koch, W., Szwajgier, D., Gaweł-Bęben, K., et al. (2021). Is phytomelatonin complex better than synthetic melatonin? The assessment of the antiradical and anti-inflammatory properties. Molecules, 26(19), 6087. [CrossRef]
64. Devi, H.S., Chanchan, M., Sonia, C., et al. (2024). Physiological benefits of phytomelatonin and the prospects for it as a nutraceutical: A comprehensive. Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents, 38(5), 8020. [CrossRef]
65. Gitto, E., Tan, D.X., Reiter, R.J., et al. (2001). Individual and synergistic antioxidative actions of melatonin: Studies with vitamin E, vitamin C, glutathione and desferrrioxamine (desferoxamine) in rat liver homogenates. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 53(10), 1393-1401. [CrossRef]
66. Galano, A., Tan, D.X., Reiter, R.J. (2011). Melatonin as a natural ally against oxidative stress: A physicochemical examination. Journal of Pineal Research, 51(1), 1-16. [CrossRef]
67. Benot, S., Goberna, R., Reiter, R.J., et al. (1999). Physiological levels of melatonin contribute to the antioxidant capacity of human serum. Journal of Pineal Research, 27(1), 59-64. [CrossRef]
68. Blask, D.E., Sauer, L.A., Dauchy, R.T. (2002). Melatonin as a chronobiotic/anticancer agent: Cellular, biochemical, and molecular mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy. Current Topics in Medicinal Chemistry, 2(2), 113-132. [CrossRef]
69. Miller, S.C., Pandi, P.S., Esquifino, A.I., et al. (2006). The role of melatonin in immuno-enhancement: Potential application in cancer. International Journal of Experimental Pathology, 87(2), 81-87. [CrossRef]
70. Humbert, W., Pevet, P. (1994). The decrease of pineal melatonin production with age: Causes and consequences. Annals of the New York Academy of Sciences, 719(1), 43-63. [CrossRef]
71. Poeggeler, B. (2005). Melatonin, aging, and age-related diseases: Perspectives for prevention, intervention, and therapy. Endocrine, 27, 201-212. [CrossRef]
72. Losada, M., Cano, A., Hernández-Ruiz, J., et al. (2022). Phytomelatonin content in *Valeriana officinalis* L. and some related phytotherapeutic supplements. International Journal of Plant-Based Pharmaceuticals, 2(2), 176-181. [CrossRef]
73. Paredes, S.D., Korkmaz, A., Manchester, L.C., et al. (2009). Phytomelatonin: A review. Journal of Experimental Botany, 60(1), 57-69. [CrossRef]
74. Li, T., Jiang, S., Han, M., et al. (2019). Exogenous melatonin as a treatment for secondary sleep disorders: A systematic review and meta-analysis. Frontiers in Neuroendocrinology, 52, 22-28. [CrossRef]
75. Cho, J.H., Bhutani, S., Kim, C.H., et al. (2021). Anti-inflammatory effects of melatonin: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Brain, Behavior, and Immunity, 93, 245-253. [CrossRef]
76. Menczel Schrire, Z., Phillips, C.L., Chapman, J.L., et al. (2022). Safety of higher doses of melatonin in adults: A systematic review and meta-analysis. Journal of Pineal Research, 72(2), e12782. [CrossRef]