

Diyabet ve melatonin

Diabetes and melatonin

Can Demirel¹, Hafiza Gözen²

¹Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik AD, Gaziantep

²Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Fizyoterapi Bölümü, Gaziantep

Özet

Diyabet komplikasyonları genellikle antioksidan savunma mekanizmaları ve serbest radikal dengelerinin değişmesiyle, hücresel organel ve enzimlerin hasar görmesi böylece lipid peroksidasyonu ve insülin direncinin artması sonucu ortaya çıkar. Melatonin, antioksidan özelliği nedeniyle çeşitli organların fonksiyonlarını düzenleyen önemli bir nörohormondur. Bu çalışmada melatoninin diyabet ve komplikasyonları üzerine etkileri incelenmiştir. Birçok çalışmada yararlı etkileri bildirilmiştir.

Anahtar kelimeler: diyabet, melatonin, antioksidan

Abstract

Diabetes complications usually occur as a result of the change in the balance of free radicals and antioxidant defense mechanisms. That increase damage in cellular organelles and enzymes, thus lipid peroxidation and insulin resistance increase. Melatonin, is an important neurohormone that due to antioxidant property regulate the functions of various organs. In this study the effects of melatonin on diabetes and its complications was investigated. In many studies beneficial effects have been reported.

Key words: diabetes, melatonin, an antioxidant

Melatonin

Aaron B Lerner tarafından 1958 'de tanımlanan melatonin, pineal gland ve diğer bazı dokular tarafından üretilen, birçok biyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynayan bir hormondur¹. Türler içinde bile farklı boyut ve pozisyonda olabilen pineal gland, küçük, tek bir beyin uzantısı olup, posterior komissür ve dorsalhabe-nular komissür arasında, üçüncü ventrikülün posterior duvarına yapışık bulunmaktadır. Vücudun böbrekten sonra en çok kan akımına sahip ikinci organı olan pineal gland, memelilerde fotik informasyonları nöroendokrin sinyallere dönüştürüp, retinadan alınan görsel uyarıların cevabı olarak, başta melatonin olmak üzere, birçok hormon salgılayabilme özelliğine sahiptir¹⁻³.

Pinealosit sitoplazması içerisinde triptofandan bir seri enzimatik reaksiyon sonucunda sentezlenen melatonin plazmada proteinlere bağlıdır⁴⁻⁶. Pineal bezden başka retina, lakrimal bezler, beynin diğer bölgeleri,

bronş, karaciğer, böbrek, adrenal bezler, gastrointestinal sistem, timus, plasenta, over, testis ve endometriumda bulunan APUD (amine precursor uptake and decarboxilation) hücrelerinde ve mast hücresi, lökosit ve naturel killer hücreleri gibi kemik iliği hücrelerinde melatonin sentezlendiği belirtilmiştir^{7,8}. Sentezini takiben, pineal glandda kan-beyin bariyeri olmadığı için, direkt olarak sistemik kan dolaşımına ve serebrospinal sıvı içine karışan melatonin, membran reseptörleri aracılığıyla hedef hücrelerine ulaşır. Aynı zamanda lipofilik özelliğinden dolayı sitozolik ve nükleer bağlanma yerleri de tanımlanmıştır^{1,5,6}. Melatoninin melatonin 1 (Mel 1) ve Melatonin 2 (Mel 2) olmak üzere iki tip reseptörü tanımlanmıştır. Mel1 a,b,c şeklinde üç tipi olan, yüksek affiniteli (pikomolar konsantrasyonlarda) bağlanma yerleri olarak gösterilirken; Mel 2 de düşük affiniteli (nanomolar konsantrasyonlarda) bağlanma yerleri olarak tanımlanmıştır. Mel-1a reseptör geni insan kromozomunda 4q35.1 lokalizasyonunda, Mel-1b reseptör

Yazışma Adresi | Correspondence: Öğr. Gör. Hafiza Gözen
Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Fizyoterapi Bölümü, Gaziantep, hgozen@gantep.edu.tr

Başvuru tarihi | Submitted on: 28.09.2012

Kabul tarihi | Accepted on: 12.12.2012

geni 11q21-22 bölgesinde kodlanmaktadır, Mel-1c geni ise insanda saptanmamıştır⁷. Memeli hücrelerinde Mel2 reseptörlerinin spesifik dağılımı da henüz tam açıklanamazken¹ Mel1 reseptörleri serebellum ve hipokampus başta olmak üzere suprakiazmatik nükleus (SCN) hipokampus, talamus, preoptik alan, retinanın plexiform tabakası ve serebral korteksin pek çok bölgesinde nöronal yerleşim göstermektedir. Serebral ve kaudal arterlerde hipofizeal pars tuberaliste, over, böbrek ve ince barsaklarda ise nöronal olmayan Mel1 reseptörleri bulunmuştur. Mel 1 reseptörlerinin aktivasyonu sonuç olarak Cyclic adenosine monophosphate (cAMP, cyclic AMP veya 3'-5'-cyclic adenosine monophosphate) düzeyinde düşmeye sebep olur. Renal fonksiyon, uyku, sirkadiyan ritim, üreme ve serebral arter kontraktilesinden sorumlu olan Mel1 reseptörleri memeli retinasında Ca²⁺ bağlı dopamin salıverilmesi ve retinal fotopigment disklerinin fagositozu gibi ışığa bağımlı olaylarda da rol oynar. Mel2 reseptörlerinin de G proteinleri (guanin nükleotid-bağlayıcı proteinler) ile kenetli olduğu belirtilmişse de Mel1 den farklı olarak Mel2 reseptörlerinin aktivasyonu fosfoinozitol PI (Fosfatidilinozitol 3-kinaze) hidrolizi ile kenetli olduğu ve selektif Mel2 antagonisti uygulamanın bu hidrolizi geri çevirmediği ileri sürülmektedir. Sinyal iletiminde Mel1 reseptörlerine benzer davranış gösteren Mel2 reseptörlerinin fizyolojik önemi tam olarak açıklanmamıştır⁹⁻¹¹.

Melatoninin etkileri sirkadiyen ritmi düzenleyici etkisi ve vücutta oluşturduğu anabolik fizyolojik etkiler olmak üzere iki ayrıdır. İnsanlarda, melatoninin sirkadiyen ritmi düzenleyici rolü nedeniyle, özellikle körlerde uyku ritminin düzenlenmesi ve jet lag semptomlarının giderilmesi gibi bazı klinik uygulamalarda kullanılmaktadır⁵. Ayrıca vücutta, uyku, üreme ve immünite gibi bir çok biyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynar^{12,13}.

İnsanda sirkadiyen ritmi kontrol eden başlıca çevresel etken olan aydınlık karanlık döngüsü melatoninin de sentez ve salınımında etkili bir faktördür¹⁴. Laboratuvarında fotik stimülasyon uygulanan hayvanlarda karanlığın başlamasından 8 saat sonra, erişkin bir insanda 02:00-04:00 saatleri arasında doruk düzeye ulaşmakta ve daha sonra giderek azalmaktadır^{5,13}. Gece ne kadar uzun olursa, melatonin salgılanması o kadar uzun sürdüğü gibi kısa süreli ama yeterli miktarda ışık maruziyeti de melatonin salgısını baskılar, bu doz 2500 lux. 'tür ve en etkili yeşil ışıktır^{15,16}. Pineal glanddan salınan melatonin ile ilişkili olan günlük sirkadiyen melatonin ritmi normal birey içerisinde değişmezken, bireyler arasında çok büyük bir değişkenlik gösterir¹⁷.

Melatoninin antioksidan etkileri

Bilinen tüm antioksidanlardan (mannitol, glutatyon, vitamin E ve C gibi) daha güçlü serbest radikal süpürücü

olarak bilinen melatoninin bu özelliği, yapısında bulunan pirol halkasından kaynaklanmaktadır¹⁸. Fizyolojik şartlarda pek çok indolün yıkımı melatonine benzese de O₂ varlığında, melatoninin pirol halkasının indolamin 2,3-dioksijenaz (IDO) ile enzimatik ya da hemin ile nonenzimatik olarak yıkımının, yüksek reaktiviteye sahip, N1-asetil-N2-formil-5- metoksikinüramin (AFMK) oluşumuyla sonuçlanması önemlidir. Başka mekanizmalarla da oluşabilen bu metabolit radikal tutucu aktivite gösterir^{6,19}. Melatonin hidroksil (HO), hidrojen peroksit (H₂O₂), hipokloröz asit (HOCl), nitrik oksit (NO), peroksinitrit (ONOO) gibi oksidatif strese yol açabilen serbest radikalleri detoksifiye etmesinin yanında ve bazı prooksidan enzimleri inhibe etmesi sonucu serbest radikal oluşumunu azaltarak da antioksidan sistemi desteklediği öne sürülmektedir. Özellikle organizma için en zararlı radikal olan OH radikalini detoksifiye etmesiyle lipid peroksidasyon reaksiyonunu engelleyen güçlü bir antioksidan olarak gösteriliyor²⁰⁻²². Başka açıdan bakıldığında ise ksenobiyotik metabolizması aracılığı ile serbest radikal oluşumunu artıran sitokrom p450 enziminin aktivitesini azaltarak serbest radikal oluşumunu azalttığı görülmüştür^{6,23}. Vücudumuzda sitokrom p450 tarafından metabolize edilen tıpta kullanılan Safrol adı verilen maddenin karaciger üzerindeki toksik etkisinin melatonin verilerek önlenmesi 5 de bu özelliğiyle ilgili olabilir. Melatoninin serbest radikaller üzerinde bu temel etkilerin yanı sıra dolaylı etkileri de vardır²³. Farmakolojik ve muhtemelen fizyolojik düzeylerdeki melatoninin, oksidatif stresi baskıladığı diğer bir yol superoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon redüktaz (GSSG-Rd), glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) ve glutamilsistein sentetaz gibi bazı antioksidan enzimlerin gen ekspresyonlarını ya da aktivitelerini artırması olarak belirtilmiştir^{9,6}. Fosfolipid tabakanın dış yüzeyine tutunarak radikalleri membrana zarar vermeden detoksifiye etme, hatta çekirdeğe kadar ulaşp DNA'yı oksidatif hasara karşı koruyabilme özelliğine sahiptir¹⁷. Ayrıca adezyon moleküllerinin ve proinflatuvar sitokinlerin sentezini azaltması da oldukça geniş spektruma sahip bir antioksidan olduğu göstermektedir³.

Melatonin çeşitli organların fonksiyonlarını hücre membranı ve hücrenin nükleusunda serbest radikallere karşı koyarak^{3,5} düzenlediğini, doku rejenerasyonu ve hücre mitotik aktivite üzerine hızlandırıcı etkisi olduğunu bildiren birçok çalışma mevcuttur^{24,26}. Melatonin fizyolojik konsantrasyonlarda nöral ve kardiyovasküler fonksiyonların fizyolojik düzenlenmesinde serebellumda nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesini baskılamak suretiyle rol oynadığını bildiren çalışmaların yanında bazı çalışmalarda ise fizyolojik konsantrasyonların üzerinde oluşan non-reseptör aracılı antioksidan etkilerden bah-

sedilmektedir^{27,28}. Melatoninin Gastrointestinal (GI) sistemde hem reseptör aracılı ve hem de non-reseptör aracılı etkileri gösterilmiştir. Değişik faktörler ile oluşturulan gastrik mukozal hasarlarda başta OH olmak üzere serbest radikalleri süpürücü etkisiyle melatoninin doza-bağımlı olarak ülser indeksini azalttığını gösteren çok sayıda çalışma vardır^{29,30}. Deneysel nörodejenerasyon, deneysel epilepsi ve çeşitli inflamasyon modellerinde (yanık hasarı, sepsis, iskele/reperfüzyon gibi) melatonin verilen gruplarda serbest radikal ve lipid peroksidasyon oluşumunun önemli ölçüde azaldığı ve oluşan oksidan hasarların da düzeldiği bildirilmiştir³¹⁻³⁵. Ayrıca melatoninin iyonize radyasyon ve güçlü egzersiz gibi oksidatif strese yol açan faktörlerin ortaya çıkardığı toksik etkileri de azalttığı ileri sürülmüştür³⁶.

1978'de Meme kanserinin melatonin eksikliği ile bağlantılı olduğu ileri sürülmüş ve bunun üzerine³⁷ kanser hastalarındaki melatonin sekresyonunu belirlemek için bir çok klinik çalışma yapılmıştır. Pineal bez ve melatoninin bazı insan hücre türlerinde anti-tümör etkilerinin gösterilmesi³⁸ kanseri önleme özelliğinin olabileceğini düşündürüyor. Melatoninin kanser hücrelerinin üremesinde inhibisyona yol açması ve hastanın immunitesini güçlendirmesi yoluyla kanserin ilerlemesi durdurulabileceğini gösteren çalışmalar^{5,39}. kanserin tedavisi açısından çok önemlidir. Normal dokuların korunabilmesi tümör kontrolünü arttırabildiğinden⁴⁰ tümörlü farelerde melatonin uygulamasının kan hücrelerini kemoterapötik ilaçların toksik etkilerinden koruması⁴¹. tedavi sürecini kolaylaştırması açısından göz önünde bulundurulmalıdır. Buna ilaveten, melatoninin antikasektik etkisi, trombopoietik aktivite ve kemoterapötik ajanlara bağlı olarak meydana gelen diğer bazı yan etkileri azalttığını bildiren çalışmaların olması da kanser hastalarında palyatif tedavide faydalı olabileceğini gösteriyor^{39,42}.

Kronik melatonin uygulanmasının, sıçanlarda STZ ile oluşturulan diyabetin neden olduğu karaciğer hasarını kontroller seviyesine indirmese de, hafiflettiği bildirilmiş. Bu yüzden melatoninin, diyabetik karaciğer hasarının gelişimini önleyebileceği veya bulguları iyileştirebileceği düşünülmektedir⁴³. Melatoninin oksidatif strese maruz bırakılan eritrositlerin içine girmek suretiyle hücreyi koruduğu bildiren çalışmalar⁴⁴ diyabet komplikasyonları açısından da melatoninin önemini düşündürmelidir.

Antioksidan özelliğinin yanında çok yüksek dozlarda (300 mg/gün) ve 5 yıl gibi uzun süre kullanımda bile, melatoninin toksik bir etki göstermemesi de melatoninin diğer antioksidanlardan üstün kılar³.

Melatoninin diğer etkileri

Melatonin beyin fonksiyonları üzerinde depresif bir etki gösterdiği saptanmış olup analjezik etkisi de ileri sürül-

mektedir^{5,45}. Yapılan bir çalışmada migren baş ağrısında hastalarında idrar melatonin düzeyleri düşük bulunmuş ve migren ve pineal disfonksiyonu arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür⁴⁶.

Melatoninin osteoblastik aktiviteyi stimüle ettiğini gösteren deneysel çalışmalar yapılmıştır. Osteoporoz tiplerinden senil osteoporozda, yaşlılarda pineal kalsifikasyon oluşması buna bağlı olarak serum melatonin düzeyinde bir düşmenin ortaya çıkması osteoblastik aktiviteyi azaltmış olabilir⁴⁴. Osteoklastik aktivitenin arttığı postmenapozal osteoporozun sebebi olarak da serum melatonin düzeyindeki düşüş gösterilmiştir⁴⁷. Bunların dışında hormonların osteoporozla ilişkisi göz önünde tutularak ovariektomili sıçanlara kemik kaybını inceleyen bir çalışmada melatonin uygulamasının olumlu etkileri gösterilmiştir⁴⁸. Araştırmalar melatonin sekresyonunun baskılanmasının serum kalsiyum konsantrasyonunu düşürdüğünü melatonin uygulamasının ise arttırdığı göstermiştir. İmmun güçlendirici etkiye sahip kemik iliği hücrelerinde yüksek miktarda melatonin saptanmıştır⁴⁴. Hem hayvanlarda hem de insanlarda, eksojen melatonin uygulamasının hipotermi oluşturduğu ve bu yolla metabolizmanın yavaşlatılabileceği bildirilmiştir⁴⁹.

Diyabet ve melatonin

Pineal bezin temel hormonu olan melatoninin güçlü bir antioksidan olması, diğer antioksidanlardan farklı ve üstün özelliklere sahip olmasından kaynaklanıyor⁵⁰. Melatonin, küçük olmasından ve yüksek lipofilikliğinden dolayı biyolojik membranlardan kolayca geçebilir, böylece hücrenin bütün yapılarına ulaşarak hücreyi hasardan koruyabilir³³. Melatonin bu özellikleriyle diyabette oluşan oksijen radikallerini detoksifiye eden hepatikanti-oksidatif savunma sistem enzim aktivitesini yükselterek, STZ'nin neden olduğu diyabette, karaciğerin histolojik yapısını koruyabilir⁵¹.

Pineal glandda yapılması ve salıverilmesi karanlık ile uyarılan ışık ile baskılanan melatonin bir seri reaksiyon sonucu oluşur. Karanlık başladıktan sonra, fotoreseptörler, hipotalamusta bulunan memelilerde biyolojik sirkadiyen saat görevi yapan suprakiazmatik çekirdeği uyarır. Bundan sonra pineal bezin uyarılmasıyla başlayıp Arilalkilamin N-asetiltransferaz (AANAT) aktivitesini artıran hücre içi Cyclic adenosine monophosphate (cAMP) yapımının artması ile sonuçlanan bir nörohormonal yol izlenir. Diğer yandan dolaşımdan hücre içine alınan triptofan, enzimatik bir reaksiyonla 5-hidroksitriptamine (5-HT, serotonin) dönüştürülür. Sonuç olarak serotonin, melatonin yapım hızını düzenleyen AANAT ile reaksiyona girerek melatonine (5-metoksi-N-asetiltriptamin) dönüşür⁵²⁻⁵⁴. Deneysel diyabet çalışmasında kontrol grubunda yüksek retinal melatonin ve AANAT

aktivitesi gözlemlenirken, diyabetik gruplarda bu iki parametrede düşüşler olmuştur. Erken insülin tedavisi ile bu düşüşler önlenmiştir⁵⁵. Melatoninin reseptör ve bağlayıcı bölgelerinin farklı dağılım göstermesi bireysel fizyolojik fonksiyonları etkilemektedir⁵⁴. 2004'te yapılan bir çalışmada Melatonin reseptörlerinin insan ve ratlarda temel olarak suprachiasmatic nukleusta bulunduğu belirtilmiştir. Melatoninin hızlı tirozin fosforilasyonu sağladığı ve hipotalamik suprakiazmatik bölgede insülin reseptörlerini aktive ettiği ileri sürülmüştür⁵⁶. Melatoninin rol oynadığı intracellüler depolardan kalsiyum salınımını arttıran bir yolakla da insülin salgısının arttığı belirtilmiştir⁵⁷. İnsülin-melatonin arasında zıt ilişki savunan⁵⁸⁻⁶⁰ çalışmalar da yapılmıştır. Rs10830963 genotipinin taşıyıcılarında pankreatic adacıklarda bulunan Mel 1b mRNA seviyelerinde artış görülmüş ve bunun insülin salgısıyla ters orantılı olduğunu belirtilmiştir⁶¹. Çinde yapılan bir araştırmada Mel 1b genindeki bir değişimin Çin toplumunda tip 2 diyabet görülme riskini arttırdığı belirtilmiştir⁶².

Melatonin hem oksijen süpürücü olması hem de endojen antioksidan sistemi stimüle etmesi, diyabetin radikaller aracılı böbrek hasarında etkili bir koruyucu olabileceğini düşündürmektedir⁵⁰. STZ ile oluşturulan deneysel diyabet modelinde, sıçan böbreklerinde meydana gelen histolojik değişiklikleri inceleyen bir çalışmada, melatoninin kan glikoz seviyesini önemli derecede düzelttiği ve kronik melatonin uygulamasının diyabetin sıçanlarda neden olduğu böbrek hasarını azalttığı gözlemlenmiştir. Shima T ve ark. 1997'de yaptıkları çalışmada melatoninin bu etkisini otonom sinir sistemi yoluyla kan glikozunu düzenleyen hipotalamik SCN üzerinden yaptığını belirtmesi bu çalışmayı destekler niteliktedir. Bu görüş SCN'de yüksek seviyede melatonin reseptörü tespit edildiği ve SCN'nin melatoninin aktifleştirdiği anti-hiperglisemik bir alan olabileceğini şeklinde savunulmuştur⁶³. Bu çalışmalara karşın 2003'te yapılan bir çalışmada melatoninin kan glikoz seviyesinde belirgin bir değişiklik yapmazken antioksidan enzim aktivitelerini arttırarak oksidatif stresi azalttığı ve sonucunda diyabetik böbrek hasarını azalttığı fikrine varılmıştır⁶⁴. Böbrek gibi bazı organ ve dokularda glikoz girişi insüline bağımlı değildir ve kan glikoz konsantrasyonu yükseldiğinde normalde aktif olmayan aldoz redüktaz yolu işlemeye başlar. Bu yolun son ürünü olan sorbitol plazma membranından diffüze olamaz, hücre içinde birikir hücre membran bütünlüğünü bozar ve osmotik etki yaparak hücrenin su alıp şişmesine neden olur. Osmotik basıncın artması da morfolojik ve fonksiyonel yapı değişikliklerini de beraberinde getirir⁶⁵. Melatoninin diyabetle ortaya çıkan hidropik değişiklikleri önlemesi, onun hücre membranını stabilize etme ve yüksek lipofilikliği sayesinde hücrenin tüm komponentlerini hasardan koruyabilme özelliği ile ilgili olabilir⁵⁰. Diyabet

böbrekte iskemi reperfüzyon yaralanmasına yatkınlığı arttırır. Reaktif oksijen türleri ve karaciğer hastalıkları IR yaralanmasıyla ilişkilidir. IR hasarı, oksidatif stres ve inflamatuvar süreçlerle karaciğer hasarı yaratır. Diyabet ratlarda melatonin antioksidan enzim aktivitelerini arttırarak⁶⁶ IR sonucu oluşan karaciğer hasarını, lipid peroksidasyonu ve protein oksidasyonunu azaltmıştır⁶⁷. Diyabet tedavisinde N-acetylcysteine (NAC) ve melatonin karşılaştıran bir çalışmada, tavşanlara 1 mg / kg melatonin 10 mg / kg NAC 3 hafta boyunca uygulanmış. Glutasyon enzim aktivitelerindeki artış, antioksidan etkiler ve böbrek koruyucu etkisi yönünden melatonin daha etkili bulunuyor. Fakat NAC ve melatonin diyabetik hiperglisemiyi iyileştirmemiştir^{68,69}.

Andersson yaptığı bir hücre kültür çalışmasında melatoninin, STZ'nin hücre içinde oluşturduğu serbest radikalleri nötralize etme yeteneğine sahip olduğu, glikoz metabolizmasındaki anormalliğe ve insülin sekresyonunun inhibisyonuna karşı koyduğu ortaya konmuştur. DNA polimeraz aktivitesine etki ederek ve NAD seviyelerini arttırarak nekrozu önlediğini ve beta hücre hasarını takiben iyileşme sürecini de hızlandırdığını bildirmiştir. Aynı çalışmada melatonin nitrik oksit oluşumuna etki etmemiş, buradan beta hücrelerindeki hasarın NO oluşumundan çok DNA hasarından kaynaklanabileceği belirtilmiştir⁷⁰. Bunu destekleyen başka bir çalışmada Melatoninin Beta hücrelerini koruması ve insülin uyarımını arttırması gibi terapatik etkilerini de oksidatif stresi azaltarak ve beta hücre bütünlüğünü koruyarak gösterdiği belirtilmiştir⁷¹. Dört hafta boyunca sularına 1 mg/kg melatonin eklenen ratlarda su içme süresinde kısalma saptanmış, bu da vazopressini azaltma etkisine bağlanmıştır. Bu gibi davranış değişikliklerinde de melatoninin etkili olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca melatonin verilen grupta karaciğer glikojen düzeyi artmış bu melatoninin NO oluşumunu engellemesi ile ilişkilendirilmiştir. Kan glikoz düzeyinde belirgin düşüş olmamasının ise dozdan veya melatoninin beta hücre hasarı oluştuktan sonra verilmesinden kaynaklanabileceği belirtilmiştir⁷².

Diyabetteki makrovasküler komplikasyonların glikolizasyon son ürünlerinin reseptörleriyle etkileşmesi sonucu hücresel oksidatif stresin gelişmesi nedeniyle olduğu düşünülüyor. Toplam 7 hafta süren deneysel bir çalışmada melatoninle tedavi edilen ratlar da yöntem bakımından kendi arasında karşılaştırılmış, bir gruba oral melatonin diğerine intraperitoneal 200 mikro gr verilmiştir. Oral melatonin tedavisinin de antioksidan statüyü etkilemede eşit etkilere sahip olduğu belirtilmiştir. Melatonin antioksidanlardaki anormalliği hiperglisemiden bağımsız olarak düzeltmiştir. Melatonin verilen gruplarda MDA düzeylerinin diyabetli gruba düşük bulunduğu dolayısıyla lipid peroksidasyonunun önlediği bildirilmiştir. Melatoninin tartışılmakta olan etkileri yo-

luyla aterosklerozu ve diğer diyabet komplikasyonlarını önleme ihtimali olabileceği belirtilmiştir. Ancak melatonin bu dozda diyabet oluşumunu engellememiştir⁷³.

Melatoninin kan basıncına etkisi de incelenmiş ve 18 yaşlarında tipl diyabet hastalarına 7 gün, gece 10 mg melatonin verilmiştir. Dokuz hastadan 4'ünde sistolik ve diastolik kan basıncında düşüşler olmuştur. Daha uzun süreli ve farklı dozlarda farklı etkiler ortaya çıkabileceği düşünülmüştür⁷⁴. Melatonin kan-beyin bariyeri, kan-testis ve plasentadan rahatlıkla geçebilir⁷⁵⁻⁷⁷. Bu farklılıktan dolayı Vitamin E'nin beyni oksidatif stresten koruması melatonine göre sınırlıdır. Diyabette oksidatif stresin artması testis disfonksiyonuna da sebep olduğu 5 gün 10 mg/kg melatonin uygulaması ile diyabetik ratlarda testicular hasarı azaltmada faydalı olduğu savunulmuştur⁷⁸. Andallu diyabetik sıçanlarda vücut ağırlık kaybının doku proteinlerinin aşırı yıkımına bağlı olduğunu bildirmiştir⁷⁹. Melatonin ile vücut ağırlıklarının düzelmesinde, hipergliseminin belli oranda kontrol altına alınması ve bu şekilde yıkımın azalmasının rolü olabileceği belirtilmiştir⁵¹. Diyabetin komplikasyonlarından otonomik nöropati pineal bezin inervasyonuna negatif etki eder ve bu durum ışık ile melatonin salınımı ilişkisine benzetilebilir⁸⁰. Oksidatif stresin artması diyabetik retinopatide de rol oynar. Glia hücreleri retinal nöronlara destek sağlar diyabet oluşuktan 6 hafta sonra lipid peroksidasyonu ve retinal glial hücre dejenerasyonu oluştuğu görülür. 10 mg/kg melatonin uygulaması ile bunların kontrol altına alındığı bildirilmiştir⁸¹. Bir çalışmada insülin tedavisinin STZ ile oluşturulan tip 1 diyabette biyomekanik kemik bozulması restorasyonunda başarısız olduğu belirtilmiştir⁸². Akut yüzme egzersizinin diyabetik sıçanların kemik dokusunda yol açtığı lipid peroksidasyonunun melatonin uygulamasıyla önlenebileceği gösterilmiştir⁸³.

Hücrel doku hasarını azaltmak ilerde diyabetin sebep olduğu organ ve doku hasarına engel olması muhtemeldir. Yapılan bir çalışmada melatonin uygulamasının etkileri en çok karaciğerde ve daha az olarak diğer dokularda görülmüştür. Diyabette GSH düşüşünün GSH'in oksidasyonu sonucu değil, GSH s- transferasein ve bioformasyonda görevli enzimlerin ve radikal gidericilerin melatoninle tedavi edilen gruptaki gibi uyarılmadığı için olduğu belirtilmiştir. Normal ratlarda melatoninin yaptığı etki kadar olmasa da diyabetik grupta da SOD, GSH düzeylerinde düzelleme oldu. Zararlı oksijen radikallerini ise toksisiteye sebep olmadan azalttığı görülmüştür⁸⁴. Katalaz(CAT) peroksidaz (POD) ve glutatyon redüktaz (GRD) enzim aktiviteleri üzerine melatoninin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, melatonin enjeksiyonundan sonra 1,3 ve 5'inci saatlerde farklı etkilerin görüldüğü 1. saat sonunda enzim aktivitelerinde en fazla artış olduğu MDA seviyelerinin saate bağlı olmadığı ama lipid peroksidasyonunun 5. saat sonunda azaldığı görülmüştür⁸⁵. Bir çalışmada Melatoninin diyabet ve oksidatif strese etkile-

rini ölçmek için plazma ve üriner glikoz seviyeleri, total kolesterol, glikozlanmış hemoglobin, fruktoz, lipid peroksidasyonu (MDA- malondialdehid) ve GSH düzeylerine bakıldı. Melatonin 100 mikrog/gün veya 200 mikrog/gün intraperitoneal verilmiştir. Glikozlanmış hemoglobin düzeyi diyabetli olmayanlarda melatoninin iki dozuyla da azalmış. Diyabetik ratlarda ise 200 dozu ile ancak engellenbilmiştir. Fruktoz miktarı diyabetlilerde artarken melatonin verilenlerde %37 azaldığı görülmüş. Melatoninle total kolesterol ve trigliserit düzeyleri azalırken HDL-kolesterol düzeyinde artışa neden olmuştur. Diyabetlilerde yüksek MDA seviyeleri ölçülürken ve GSH tükenmişken, melatoninle bunlar geri döndürülebilmıştır⁸⁶. Bir çalışmada melatonin verilen hayvanların dokularında benzer etkiler olacağı beklenirken eritrositlerde hem antioksidanların hem de MDA'yı azalttığı görülmüştür. Bu durum, antioksidanların lipid peroksidasyonuna müdahale etmesinden kaynaklanabileceği şeklinde açıklanmıştır. Ayrıca GSH-PX ve GSH karaciğer ve kalpte artarken SOD'un karaciğer ve böbrekte daha belirgin olarak arttığı gözlemlenmiş ve bazı antioksidanların bazı dokulara özel olarak, seviyelerinde artış olabileceği düşünülmüştür. GSH GSH-PX ve SOD seviyeleri diyabetik ratlarda azalırken melatonin verilen grupta neredeyse kontrol grubuna yakın bulunmuştur⁸⁷. Diyabetli yaşlılarda diğer yaşlılara göre sabah melatonin seviyelerinde belirgin bir düşüş saptanmıştır. Bu yolun yaşlılarda diyabet oluşumuyla ilgili olabileceği fikri ortaya atılmıştır. Elli beş kişiyle yapılan bir çalışmada uykudan önce 1 ay boyunca oral alınan 5 mg melatoninin sabah kanlarında eritrosit MDA seviyesinde belirgin düşüşe eritrosit SOD aktivitesinde artışa neden olmuş ama nitrat seviyesine etkisi olmamıştır⁸⁸. HA ve ark. diyabetik sıçanlarda izlenen artmış TGF-beta ve fibronektinin kronik olarak melatonin ve taurin verilmesiyle önlediğini bildirmiştir⁸⁹. STZ ile oluşturulan diyabet modelinde TBARS (Thiobarbituric acid reactive substances-lipid peroksidasyon markırı) ve plazma total sialic asitin (glikoproteinlerin ve glikolipidlerin yapısında bulunan ve hücre membranının önemli bir komponenti) arttırdığı gözlemlenmiştir. Bu modele melatoninin uygulamasının ise hücrel DNA hasarı ve membran lipid hasarını azaltmada faydalı olduğu kan glikoz seviyesini antioksidan mekanizmalarla azalttığı sonucuna varılmıştır⁹⁰. STZ ile diyabet oluşturulup 6 hafta süre ile ratlara melatonin verilen bir çalışmada MDA seviyeleri kontrol grubuyla neredeyse aynı diyabetli gruptan az bulunmuş, GSH, GSH-PX ve SOD düzeyleri melatoninle⁷¹ tedavi edilen grupta diyabetli gruba göre düşük bulunmuştur. Bu sonuçlara göre melatoninin lipid peroksidasyonunu önlediği, serbest radikal oluşumunu azalttığı, antioksidanlar ve ilgili enzimleri kan glikoz seviyelerini değiştirmeden arttırdığı belirtilmiştir⁹¹. Baydas ve ark. 2002'de yaptığı çalışmada ratlara 100 mikrog melatonin ve 100 mg E vitamini enjekte edilerek etkilerini karşıla-

tırılmış ve melatoninin diyabette antioksidan etkileri ve lipidlere etkinliği yönünden üstünlüğü savunulmuştur. Daha yüksek dozda bu etkilerin artabileceği olasılığı da vurgulanmıştır⁹². On mg sarımsak yağı ve 200 mikrog melatoninin etkilerini karşılaştıran bir çalışmada, melatoninin daha güçlü bir serbest radikal toplayıcısı olduğu, ama total lipid trigliserid ve glikoz seviyesini düşürmede sarımsak yağının daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür Maitra ve ark. 2000 yılında yaptığı çalışmaya göre katekolaminerjik cevaba etkisiyle kan glikozunu düşürebileceğini bildirilmiştir⁹³.

Melatoninin direkt serbest radikalleri detoksifikasyon etkileri, indirekt olarak antioksidan seviyesi ve antioksidan enzim aktivitesini değiştirme yoluyla antioksidan etkileri, mitokondrideki yararlı oksijen metabolizmasını koruması ve olabilecek diğer etkileri birçok araştırmanın konusu olmuştur⁷⁸. Çalışmalar melatoninin diyabet komplikasyonlarına yönelik önemli bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir. Mevcut hipotezler diyabetin prelinik ve klinik komplikasyonlarına yönelik, farklı dozlarda yapılan çalışmalarla desteklenmelidir.

Kaynaklar

1. Brzezinski A. Melatonin In Humans. N Engl J Med 1997;336:186-195.
2. Arendt J. The Pineal Gland: Basic Physiology And Clinical Implications. In: De Groot Lj. Endocrinology. 3rd. Ed. Wb Saunders; Philadelphia 1995:433-442.
3. Reiter Rj. Interactions Of The Pineal Hormone Melatonin With Oxygen-Centered Free Radicals:A Brief Review. Brazilian J Med Biol Res 1993;26:1141-1155.
4. Katzung Bg. Basic And Clinical Pharmacology. Medical Publishing Division, New York 2001;8:1101-1102.
5. Turgut M, Baka M, Yurtseven M. Pineal Glanddan Salgılanan Bir Nörohormon Olan Melatoninin Etkileri. Arsiv 2002;11:453-470.
6. Reiter Rj, Tan Dx, Osuna C, Gitto E. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. J Biomed Sci 2000;7 :444- 458.
7. Sugden D, Chong NWS. Pharmacological identity of 2-[125I] iodomelatonin binding sites in chicken brain and sheep pars tuberalis. Brain Res 1991;539:151-154.
8. Lee P, Shiu Sy, Chow Ph. Regional and diurnal studies of melatonin and melatonin binding sites in the duct gastrointestinal tract. Biol Signals 1995;4:212.
9. Beyer Ce, Steketee Jd, Saphier D. Antioxidant properties of melatonin-an emerging mystery. Biochem Pharmacol 1998;56:1265- 1272.
10. Cagnacci A. Melatonin in relation to physiology in to adults humans. J Pineal Res 1996;21:200-213.
11. Vanecek J. Cellular mechanisms of melatonin action. Phsiol Rev 1998;78:687-721.
12. Weaver Dr, Reppert Sm. The mella melatonin reseptor gene is expressed in human supracasmatic nuclei. Neuroreport 1996;8:109-12.
13. Reiter Rj. The melatonin rhythm: both a clock and a calender. Experientia 1993;49:654-64
14. Sirotkin AV, Schaeffer HJ. Direct regulation of mammalian reproductive organs by serotonin and melatonin. Journal of Endocrinology 1997;154:1-5.
15. Çam A, Erdogan FM. Melatonin. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2003;56:103-112.
16. Arendt J. Mammalian pineal rhythms. J Pineal Res 1985;3:161-213.
17. Arendt J. Melatonin. Clin Endocrinol 1988;29:205- 229.
18. Reiter Rj, Tan Dx, Kim Sj, Wenbo Q. Melatonin as a pharmacological agent against oxidative damage to lipids and DNA. Proc West Pharm Soc 1998;41:229-36.
19. Hardeland R, Reiter Rj, Poeggeler B, Tan Dx. The significance of the metabolism of the neurohormone melatonin, antioxidative protection and formation of bioactive substances. Neurosci Biobehav Rev 1993;17:347-357.
20. Reiter Rj, Carneiro Rc, Oh Cs. Melatonin in relation to cellular antioxidative defence mechanisms. Horm Metab Res 1997;29:363-372.
21. Frei B. Natural antioxidants in human health and disease. Academic Pres, San Diego 1994;18:515-533.
22. Sies H, Stahl W. Vitamin E and C, B carotene and other carotenoids as antioxidants. Am J Clin Nutr 1995;62:1315.
23. Reiter Rj, Paredes Sd, Manchester Lc, Tan Dx. Reducing oxidative/nitrosative stress: a newly-discovered genre for melatonin. Crit Rev Biochem Mol Biol 2009;44:175-200.
24. Sircar R. Effect of melatonin on cocaine-induced behavioral sensitization. Brain Res 2000;857:295-299.
25. Itzhak Y, Martin JI, Black Md, Ali Sf. Effect of melatonin on methamphetamine- and 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6- tetrahydropyridine-induced dopaminergic neurotoxicity and methamphetamine-induced behavioral sensitization. Neuropharmacology 1998;37:781-791.
26. Drobnik J, Dabrowski R. Melatonin suppresses the pinealectomy-induced elevation of collagen content in a wound. Cytobios 1996;85:51-58.
27. Reiter Rj, Tan Dx, Erren Tc, Fuentes-Broto L, Paredes Sd. Light-Mediated perturbations of circadian timing and cancer risk: a mechanistic analysis. Integr Cancer Ther 2009;8:354- 360.
28. Reiter Rj, Maestroni Jm. Melatonin in relation to the antioxidative defense and immune systems: possible implications for cell and organ transplantation. J Mol Med 1999;77:36-39.
29. Brzozowski T, Konturek Pc, Konturek Sj, et al. The role of melatonin and l-tryptophan in prevention of acute gastric lesions induced by stress, ethanol, ischemia, and aspirin. J Pineal Res 1997;23:79-89.
30. Konturek Sj, Konturek Pc, Brzozowski T. Melatonin in gastroprotection against stress-induced acute gastric lesions and in healing of chronic gastric ulcers. J Physiol Pharmacol, 2006;57:51-66.
31. Kabuto H, Yokoi I, Ogawa N. Melatonin inhibits iron-induced epileptic discharges in rats by supressing prooxidation. Epilepsia 1998;39:237-243.
32. Şener G, Sehirli AO, Satiroğlu H, Keyer-Uysal MC Yeğen B. Melatonin improves oxidative organ damage in a rat model of thermal injury. Burns 2002;28:419-425.
33. Şener G, Tosun O, Sehirli AO, et al. Melatonin and N-acetylcysteine have beneficial effects during hepatic ischemia and reperfusion. Life Sci 2003;72:2707-2718.
34. Şener G, Toklu H, Kapucu C, et al. Melatonin protects against oxidative organ injury in a rat model of sepsis. Surg Today 2005;35:52-59.
35. Kaçmaz A, User EY, Sehirli AO, Tilki M, Ozkan S, Sener G. Protective effect of melatonin against ischemia/ reperfusion-induced oxidative remote organ injury in the rat. Surg Today 35:744-750, 2005.
36. Reiter Rj. Antioxidant action of melatonin. Adv Pharmacol 1997;38:103.
37. Cohen M, Lippman M, Chabner B. Role of pineal gland in aetiology and treatment of breast cancer. Lancet 1978;2:814-816.
38. Karasek M, Frascini F. Is There a role for the pinealb gland in neoplastic growth? in: Frascini F, Reiter Rj eds. Role of melatonin and pineal peptides in neuroimmunomodulation. New York, Plenum Press 1991;243-51.
39. Lissoni P. Is there a role for melatonin in supportive care? Sup-

- port Care Cancer 2002;10:110-116.
40. Kılıksız Sevil, Demirel Can. Oksidatif stres, radyasyona bağlı hasar ve radyokoruyucu olarak N-asetil-sistein'in potansiyel rolü. *Türk Onkoloji Dergisi* 2008;23(4):200-207
 41. Maestroni GJM. T-Helper-2 lymphocytes as a peripheral target of melatonin. *J Pineal Res* 1995;18:84-89.
 42. Jahovic N, Şener G, Tosun O, Atasoy BM, Yeğen BÇ. Melatonin ameliorates ionizing radiation-induced oxidative organ damage in rats. *Life Sci* 2003;74:563-572.
 43. Yazıcı Cevat, Köse Kader. Melatonin: karanlığın antioksidan gücü melatonin. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (E.Ü. Journal Of Health Sciences)* 2004;13(2):56-65.
 44. Ballı E. Melatoninin fonksiyonları. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2003;4:380-385.
 45. Ebadi M, Govitrapong P, Phansuwan-Pujito P, Nelson F, Reiter Rj. Pineal opioid receptors and analgesic action of melatonin. *J Pineal Res* 1998;24:193-200.
 46. Toglia Ju. Is migraine due to a deficiency of pineal melatonin? *Ital J Neurol Sci* 1986;7:319-23.
 47. Sandyk R, Avastasis Pg, Amnius Pa. Is post menopausal osteoporosis related to pineal gland functions? *Int J Neurosci* 1992;62:215.
 48. Ostrowska Z, Kos-Kudla B, Marek B, et al. The influence of pinealectomy and melatonin administration on the dynamic pattern of biochemical markers of bone metabolism in experimental osteoporosis in the rat. *Neuro Endocrinol Lett*, 23 Suppl 1:104-109, 2002.
 49. Krauchi K, Cajochen C, Möri D, Graw P, Justice AW. Early evening melatonin and s-20098 advance circadian phase and nocturnal regulation of core body temperature. *Am J Physiol* 1997;272:1178-1188.
 50. Vijayalaxmi TCR, Reiter RJ, Herman TS. Melatonin: from basic research to cancer treatment clinics. *Journal Of Clinical Oncology* 2002;20(10):2575- 2601.
 51. Vardı N, Iraz M, Öztürk F, ve ark. Deneysel diyabetin sıçan böbreklerinde meydana getirdiği histolojik değişiklikler üzerine melatoninin iyileştirici etkileri. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;12(3):145-152.
 52. Boutin Ja, Delagrang P, Rettori Mc. Melatonin: moleküler pharmacology and therapeutic applications. *Medicographia* 2000;22:72-8036.
 53. Fourtillan Jb, Brisson Am, Fourtillan M, Ingrand I, Decourt Jp, Girault J. Melatonin secretion occurs at a constant rate in both young and older men and women. *Medicographia* 2000;22:72-80.
 54. Paul P, Lahaye C, Delagrang P, Nicolas Jp, Canet E, Boutin Ja. Characterization of 2-[125I] iodomelatonin binding sites in syrian hamster peripheral organs. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;290:334-340.
 55. Do Carmo Buonfiglio D, Peliciari-Garcia Ra, Do Amaral Fg, Peres R, Nogueira Tc, Afeche Sc. Early-Stage retinal melatonin synthesis impairment in streptozotocin-induced diabetic wistar rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(10):7416-22.
 56. Anhe Gf, Caperuto LC, Pereira DS, et al. In vivo activation of insulin receptor tyrosine kinase by melatonin in the rat hypothalamus. *J Neurochem* 2004;90(3):559- 66.
 57. Elmar Peschke. Melatonin, endocrine pancreas and diabetes. *J. Pineal Res* 2008;44:26-40.
 58. Mühlbauer E, Albrecht E, Hofmann K, Bazwinsky-Wutschke I, Peschke E. Melatonin inhibits insulin secretion in rat insulinoma B-Cells (Ins-1) heterologously expressing the human melatonin receptor isoform Mt2j. *Pineal Res.* 2011;51(3):361-72.
 59. Elmar P, Ina S, Ivonne B, Liudmila L, Henning D, Eckhard M. Melatonin and type 2 diabetes – a possible link?. *J Pineal Res* 2007;42:350-358.
 60. Peschke E, Hofmann K, Pönicke K, Wedekind D, Mühlbauer E. Catecholamines are the key for explaining the biological relevance of insulin-melatonin antagonisms in type 1 and type 2 diabetes. *J Pineal Res* 2012 May;52(4):389-96.
 61. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, et al. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:2220-32.
 62. Rönn T, Wen J, Yang Z, et al. A common variant in mtnr1b, encoding melatonin receptor 1b, is associated with type 2 diabetes and fasting plasma glucose in han chinese individuals. *Diabetologia* 2009;52:830-833.
 63. Shima T, Chun SJ, Nijima A, et Al. Melatonin suppress hyperglycemia caused by intracerebroventricular injection of 2-Deoxy-D-Glucose in rats. *Neuroscience Letters* 1997;226:119-122.
 64. Cam M, Yavuz O, Guven A, Ercan F, Bukan N, Ustündag N. Protective effects of chronic melatonin treatment against renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Pineal Res* 2003;35:212-220.
 65. Katarzyna Gugliucci A. Glycation as the glucose link to diabetic complication. *JAOA* 2000;100(10):621-634.
 66. Kilańczyk E, Bryszewska M. Effect of melatonin on antioxidant enzymes in human diabetic skin. *Fibroblastscellular & Molecular Biology Letters* 2003;8:333 – 336
 67. Fadillioglu E, Kurcer Z, Parlakpınar H, Iraz M, Gursul C. Melatonin treatment against remote organ injury induced by renal ischemia reperfusion injury in diabetes mellitus. *Arch Pharm Res*; 2008 31(6):705-712,
 68. Winiarska TF, Dominika M, Jakub D, Jadwiga B. Melatonin attenuates diabetes-induced oxidative stress in rabbits. *J Pineal Res.* 2006;40:168-176
 69. Demirel C, Kılıksız S, Gurgul S, Erdal N, Yildiz A. n-acetylcysteine ameliorates gamma radiation-induced deterioration of bone quality in the rat femur. *J Int Med Rese* 2011;39:2393-2401.
 70. Andersson Ak, Sandler S. Melatonin protects against streptozotocin, but Notminterleukin-1β-induced damage of rodent pancreatic B-Cell. *J Pineal Res* 2001;30:157- 165.
 71. Yavuz O, Cam M, Bukan N, Guven A, Silan F. Protective effect of melatonin on β-cell damage in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Acta Histochem* 2003;105 (3):261-266
 72. M. E. Montano, V. Molpeceres, J. L. Mauriz. Effect of melatonin supplementation on food and water intake in streptozotocin-diabetic and non-diabetic male wistar rats. *Nutr. Hosp* 2010;25 (6).
 73. Sailaja Devi Mm, Suresh Y, Das Un. Preservation of the antioxidant status in chemically-induced diabetes mellitus by melatonin. *J Pineal Res.* 2000;2:108-115.
 74. Cavallo A, Daniels SR, Dolan LM, Bean JA, Jane CK. Blood pressure-lowering effect of melatonin in type 1 diabetes. *J Pineal Res* 2004 May;36(4):262-6.
 75. El-Sokkary Gh, Reiter Rj, Tan Dx, Kim Sj, Cabrera J. Inhibitory effect of melatonin on products of lipid peroxidation resulting from chronic ethanol administration. *Alcohol Alcohol* 1999;34:842-850.
 76. Okatani Y, Okamoto K, Hayashi K, Wakatsuki A, Tamura S, Sagar Y. Maternal-fetal transfer of melatoninin pregnant women near term. *J Pineal Res* 1998;25:129-134.
 77. Menendez-Pelaez A, Poeggeler B, Reiter RJ, Barlow-Walden LR, Pablos MI, Tan DX. Nuclear localization of melatonin in different mammalian tissues. Immunocytochemical and radioimmunoassay evidence. *J Cell Biochem* 1993;53:572-582.
 78. Guneli E, Tugyan K, Ozturk H, Gumustekin M, Cilaker S, Uysal N. Effect of melatonin on testicular damage in streptozotocin-induced diabetes rats. *Eur Su* 360 Rg Res 2008;40:354-360.
 79. Andallu B, Varadacharyulu NC. Antioxidant role of mulberry (morus indica L.Cu. Anantha) leaves in streptozotocin-diabetic rats. *Clinica Chimica Acta* 2003;338:3-10.
 80. Tutuncu NB, Batur MK, Yildirim A, et al. Melatonin levels decrease in type 2 diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *J Pineal Res* 2005;39:43-49
 81. Baydas G, Tuzcu M, Yasar A, Baydas B. Early changes in glial reactivity and lipid peroxidation in diabetic rat retina: effects of melatonin. *Acta Diabetol* 2004 Sep;41(3):123-8.

82. Erdal N, Gürgül S, Demirel C, Yıldız. The effects of insulin therapy on biomechanical deterioration of bone in streptozotocin(STZ)-induced type 1 diabetes mellitus in rats. *Diabetes Research And Clinical Practice* 2012;97(3):461-7.
83. Akil Mustafa. Effect Of Melatonin Administration On Lipid Peroxidation In The Bone Tissue Of Diabetic Rats Subjected To Acute Swimming Exercise. 11th International Sports Sciences Congress, 10 To 12 October 2010, Antalya.
84. Alice Aksoy N, Vural H, Sabuncu T, Aksoy S. Effects of melatonin on oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cell Biochem Funct.* 2003 Jun;21(2):121-5.
85. Gulcin I, Beydemir Ş, Hisar O, Koksall E, Reiter Russel J. Melatonin administration increases antioxidant enzymes activities and reduces lipid peroxidation in the rainbow trout (*Oncorhynchus Mykiss*, Walbaum) erythrocytes. *Turk J Vet Anim Sci* 2009;33(3):241-245.
86. Montilla P, Vargas J, Tlinez I, Mufioz Mc, Valdelvira Me, Cabrera, E. Oxidative stress in diabetic rats induced by streptozotocin: protective effects of melatonin. *J Pineal Res* 1998;25:94-100.
87. Aksoy N, Vural H, Sabuncu T, Aksoy S. Effects of melatonin on oxidative-antioxidative status of tissues in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cell Biochem Funct* 2003;21:121-125.
88. Kornelia Ke, Dziora-Kornatowska, Karolina Szewczyk-Golec, et al. Melatonin improves oxidative stress parameters measured in the blood of elderly type 2 diabetic Patients *J Pineal Res* 2009;46:333-337.
89. Ha H, Yu Mr, Kim Kh. Melatonin and taurinereduce early glomerulopathy in diabetic rats. *Free Radic Biol Med* 1999;26:944-950.
90. Görgün FM, Oztürk Z, Gümüştas MK, Kökoğu E. Melatonin administration affects plasma total sialic acid and lipid peroxidation levels in streptozotocin induced diabetic rats. *J Toxicol Environ Health A* 2002;65(10)Part A:695-700.
91. Vural H, Sabuncu T, Arslan So, Aksoy N. Melatonin inhibits lipid peroxidation and stimulates the antioxidant status of diabetic rats. *J Pineal Res* 2001;31:193-198.
92. Baydas G, Canatan H, Turkoglu A. Comparative analysis of the protective effects of melatonin and vitamin E on streptozotocin-induced diabetes mellitus. *J Pineal Res.* 2002;32:225-230.
93. Anwar MM, Meki AR. Oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats: effects of garlic oil and melatonin comparative. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2003;135(4):539-47.