



Nöropsikiyatrik Hastalıklara Fizyolojik Yaklaşım; Otonom Sinir Sistemi ve Melatoninin Rolü

Ahmet Korkmaz¹, M. Alpay Ateş², Ayhan Algül¹, Cengiz Başoğlu³

ÖZET: Nöropsikiyatrik hastalıklara fizyolojik yaklaşım; otonom sinir sistemi ve melatoninin rolü

Adaptasyon, bir türün genetik yükü ile onun çevresi arasında süregelen bir süreçtir. Çevresel değişimlere uyum için bazen birkaç hafta yeterli iken adaptasyon için pekçok neslin geçmesi gerekir. Çevresel kalıcı ve hızlı değişimler, canlıların uyum yeteneklerini zorlar ve gen-çevre uyumsuzluğuna yol açar. Bu uyumsuzluğun başladığı dönemde yaşayan bireylerin genetik yükleri, değişimden önceki çevreye uyumludur ve bu nedenle organizmanın fizyolojik çalışma prensipleri bu durumdaki etkilenir. Bireyin çevre ile etkileşimindeki bozukluk, hastalık, artmış morbidite ve mortalite olarak fenotipe yansır. Gen-çevre uyumsuzluğunun fenotipik yansımaları olan medeniyet hastalıkları birkaç ana grupta toplanma eğilimi gösterir; bu gruplar metabolik (ör. kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, hipertansiyon, obezite ve metabolik sendrom), reproduktif (erkek ve kadın tipi infertilite), nörodegeneratif (Alzheimer, demans vb.) ve bazı psikiyatrik (major depresyon, bipolar bozukluklar vb.) hastalıklar olarak ifade edilebilir. Pekçok nöropsikiyatrik hastalığın patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, uyku ve iştah bozuklukları, yorgunluk, libido ve konsantrasyon kaybı gibi belirtiler ile metabolik hastalıkların sık görülmesi, hastalığın kompleks bir nörobiyolojik temelini olabileceğini düşündürmüştür. Bazı araştırmacılar bu durumu "nöropsikiyatrik sendrom" ya da "tip II metabolik sendrom" olarak tanımlamayı önermişlerdir. Metabolik sendrom çalışmalarından elde edilen bazı veriler, tip II metabolik sendroma uyarlanarak hastalığın biyolojik temelleri aydınlatılabilir. Metabolik sendromda bozulduğu gösterilen temel fizyolojik mekanizmalar otonom sinir sistemi (OSS)'nin işleyişinin bozulması, santral ve periferik GABA üretiminin azalması ve son dönemde büyük yankı uyandıran epigenetik bozukluklar olarak özetlenebilir. OSS'nin işleyişinin bozulması son yıllarda ortaya çıkan vagal sinir uyarısı (VSU) ve ışık tedavisi (IT) gibi yeni yöntemlerle yakından ilişkilidir. Bu iki tedavi yöntemi gerçekte bozulmuş olan otonom ritmin yeniden düzenlenmesi esasına dayanır. OSS ritminde önemli yer tutan bir başka düzenleme ise pineal bezden melatonin salgılanmasıdır. Melatoninin uykusuzluk veya jet-lag gibi sorunların tedavisinde kullanılması endikasyon alanını uzun süre kısıtlamıştır; ancak melatoninin santral etkileri depresyon ve benzeri hastalıkların tedavisinde de önemli yer tutmaktadır. Bu anlamda melatonin son dönemde nöropsikiyatrik sendromun tedavisinde de kullanım alanı bulmuştur. Ayrıca nöropsikiyatrik hastalıklardaki güçlü ailesel yakınlık uzun zamandır bilinmektedir. Buna rağmen özellikle depresif hastalarda bu geçişi açıklayacak genetik defektler (mutasyon, delesyon, insersiyon vb.) bulunamamıştır. Bu durum, güçlü ailesel yakınlığın genetik değil "epigenetik" geçişle olabileceği tezini ortaya çıkarmış ve gerçekte de nöropsikiyatrik sendromun patogenezinde epigenetik bozulmaların büyük rol oynadığı gösterilmiştir. Potansiyel bir epigenetik düzenleyici olan melatonin, bu yönüyle de bazı nöropsikiyatrik hastalıklarda tedavi edici potansiyele sahip olabilir.

Bu gözden geçirme yazısında yararlanılan makaleler pubmed veri tabanından 1977-2008 yılları arasında yayınlanan makalelerden, melatonin, agomelatin, otonom sinir sistemi, depresyon gibi anahtar kelimeler taranarak elde edilmiştir. Bu makalenin amacı, özellikle depresif hastalıklar başta olmak üzere bazı nöropsikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde benzer bir gen-çevre uyumsuzluğunun olup olmadığını ve bu hastalıkların patofizyolojisinde OSS ve melatoninin rolünü tartışmaktır.

Anahtar sözcükler: Melatonin, agomelatin, otonom sinir sistemi, depresyon

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19:173-182

ABSTRACT: Physiological approach to neuropsychiatric diseases; role of autonomic nervous system and melatonin

Adaptation is a continuous process between the genes of a particular species and its environment. Although a couple of weeks are long enough to adapt to some environmental changes, sometimes several generations are needed to adapt. Rapid and sustained environmental changes, however, exceed the adaptation capacity of species and cause gene-environment discordance. Genomes of individuals, who live at the beginning of such discordance, are adapted to the previous environment and therefore physiological mechanisms of the organism are influenced by this novel circumstance. The disrupted interaction between individual and environment appears as diseases, increased morbidity, and mortality in the phenotype. Diseases of civilizations which are the reflections of gene-environment discordance tend to accumulate into several main groups such as metabolic (e.g., cardiovascular, diabetes, hypertension, obesity and metabolic syndrome), reproductive (male and female infertility), neurodegenerative (e.g., Alzheimer, dementia) and some psychiatric disorders (e.g., major depression, bipolar disorders). In spite of the fact that the pathophysiology of many neuropsychiatric disorders are not well known, since symptoms including sleep and appetite problems, fatigue, loss of libido and concentration as well as metabolic disorders may coexist, it is considered that neuropsychiatric disorders may have a complex neurobiological basis. Some scientists have referred to this situation as a "neuropsychiatric syndrome" or "type II metabolic syndrome". Data obtained from metabolic syndrome studies may be adapted to type II metabolic syndrome to clarify the biological basis of the disease. As seen in metabolic syndrome, the neuropsychiatric syndrome may also develop in a broken physiological infrastructure. Some of the disrupted physiological mechanisms shown in metabolic syndrome may be summarized as the mismanaged autonomic nervous system (ANS), reduced central and peripheral GABA production, and epigenetic perturbations which have recently become very popular. ANS dysregulation is closely related to recent treatment modalities such as vagal nerve stimulation (VNS) and light therapy (LT). Both modalities are based on the re-regulation of an already dysregulated autonomic rhythm. Secretion of melatonin from the pineal gland is one of the effective mechanisms in the regulation of ANS. Since melatonin is only used for the treatment of jet-lag and sleep problems, the range of treatment indications with melatonin has remained limited for years. Nevertheless, central effects of melatonin play an important role in the treatment of depression and similar disorders. Therefore, melatonin has been recently used to treat neuropsychiatric syndrome. Moreover, a severe familial tendency in neuropsychiatric disorders has long been recognised. Even so, no genetic defects (e.g., mutation, deletion and insertion) have been found to explain the familial tendency. Therefore, it was hypothesized that epigenetic inheritance rather than genetic mechanisms may have a role in the pathogenesis of disease and it was proved that epigenetic disruptions play crucial roles in the pathogenesis of neuropsychiatric syndrome. Melatonin, as an impressive epigenetic regulator may have potential in the treatment of some neuropsychiatric disorders.

Articles used for current review were published between 1977 and 2008 and obtained from Pubmed database by using keywords including melatonin, agomelatin, autonomic nervous system, and depression. The purpose of this paper is to find out whether there is a gene-environment discordance in the pathogenesis of neuropsychiatric disorders and to discuss the role of ANS and melatonin in these circumstances.

Key words: Melatonin, agomelatin, autonomic nervous system, depression

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19:173-182

¹Doç. Dr., Department of Cellular and Structural Biology, The University of Texas, Health Science Center at San Antonio, Texas
²Yrd. Doç. Dr., Doç. Dr. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Servisi, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Ahmet Korkmaz, Department of Cellular and Structural Biology, University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX, USA

Elektronik posta adresi / E-mail address: fizyocan@gmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 4 Ağustos 2008 / August 4, 2008

Bağıştı beyanı: A.K., M.A.A., A.A., C.B.: yok.

Declaration of interest: A.K., M.A.A., A.A., C.B.: none.

GİRİŞ

Adaptasyon, bir türün genetik yükü ile onun çevresi arasında süregelen bir süreçtir. Çevresel değişimlere uyum için bazen birkaç hafta yeterli iken (ör. sıcak ortama uyum) adaptasyon için pekçok neslin geçmesi gerekir (1). Çevre sabit kaldığı sürece, insanoğlunun genetik yükü toplum için optimum yarar sağlayacak bir noktada dengeye ulaşır (2). Bununla birlikte çevresel kalıcı ve hızlı değişimler, canlıların uyum yeteneklerini zorlar ve gen-çevre uyumsuzluğuna yol açar. Bu uyumsuzluğun başladığı dönemde yaşayan bireylerin genetik yükleri, değişimden önceki çevreye uyumludur ve bu nedenle organizmanın fizyolojik çalışma prensipleri (homeostazis-iç denge) bu durumdan etkilenir. Bireyin çevre ile etkileşimindeki bozukluk hastalık, artmış morbidite ve mortalite olarak fenotipe yansır.

Modern insan genomu en azından 10 bin yıldan bu yana değişmemiştir ve atalarımızın yaşadığı çevreye uyumludur. Bununla birlikte modern çevre, diyet ve yaşam tarzı genlerimizin uyumlu olduğu çevreden büyük farklılıklar göstermektedir. Bu olumsuz değişim süreci, sanayi devrimi ile açıkça ortaya çıkmış ve İkinci Dünya Savaşı'ndan sonra büyük bir hız kazanmıştır (3). Halen 10 bin yıl öncesinin genlerini taşıyan modern insan, genlerinin daha önce hiç karşılaşmadığı bir çevrede yaşamakta ve yukarıda açıklanan gen-çevre uyumsuzluğunun sonuçlarını açıkça görmektedir. Bu nedenle 20. yüzyılın ikinci yarısında özellikle batı toplumlarında görülme sıklığı hızla artan bir grup hastalığa “medeniyet hastalıkları” ismi verilmiştir (4,5). Gen-çevre uyumsuzluğunun fenotipik yansımaları olan medeniyet hastalıkları birkaç ana grupta toplanma eğilimi gösterir; bu gruplar metabolik (ör. kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, hipertansiyon, obezite ve metabolik sendrom), reproduktif (erkek ve kadın tipi infertilite), nörodejeneratif (Alzheimer, demans vb.) ve bazı psikiyatrik (major depresyon, bipolar bozukluklar vb.) hastalıklar olarak ifade edilebilir. Geliştirilen tüm tedavi edici ajanlara rağmen, medeniyet hastalıklarının tamamı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde artan bir seyir izlemektedir (6). Örneğin, son yıllarda tanımlanan bir medeniyet hastalığı olan metabolik sendrom (insülin direnci, dislipidemi, obezite ve hipertansiyon) ABD gibi gelişmiş ülkelerde erişkinlerin %40'ını etkilemektedir (7) ve gen-çevre (özellikle sağlıklı beslenme alışkanlıkları ve hareketsizlikle karakterize modern yaşam tarzı) uyumsuzluğu sonucu ortaya çıkmış tipik bir medeniyet hastalığıdır (8).

Pekçok nöropsikiyatrik hastalığın patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, uyku ve iştah bozuklukları (artma ve azalma), yorgunluk, libido ve konsantrasyon kaybı gibi belirtiler ile metabolik hastalıkların sık görülmesi, hastalığın kompleks bir nörobiyolojik temelini olabileceğini düşündürmüştür (9). Bazı araştırmacılar bu durumu “nöropsikiyatrik sendrom” ya da “tip II metabolik sendrom” olarak tanımlamayı önermişlerdir (10).

Bu makalenin amacı, özellikle depresif hastalıklar başta olmak üzere bazı nöropsikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde bir gen-çevre uyumsuzluğunun olup olmadığını ve bu uyumsuzlukta otonom sinir sistemi ve melatoninin rolünü tartışmaktır. Bu gözden geçirme yazısında yararlanılan makaleler pubmed veri tabanından 1977-2008 yılları arasında yayınlanan makalelerden, sirkadiyen ritim, gen-çevre etkileşimi, epigenetik regülasyon, nöropsikiyatrik sendrom, otonom sinir sistemi, affektif bozukluklar, melatoninin tıpta kullanımı ile ilgili alanlarda, melatonin, agomelatin, otonom sinir sistemi, depresyon gibi anahtar kelimeler taranarak elde edilmiştir.

Nöropsikiyatrik sendromun olası biyolojik temeli

Fizyolojik açıdan tüm yaşayan canlılar homeostazisi tehdit eden internal (hiperglisemi, hiperlipidemi vb.) ve eksternal (çevre, stres, beslenme vb.) bozulmalara karşı yüksek düzeyde koruyucu özelliklere sahiptir. Biyolojik sağlamlık (robustness) olarak ifade edilen bu durum adaptasyon, yaşamın devamı ve üreme için ön koşuldur. Hastalıkların büyük kısmı biyolojik sağlamlığın tamir edilemeyecek ölçüde bozulması ile ortaya çıkar ve bozulma süreci saniyelerden (travma) yıllara kadar (metabolik hastalıklar) sürebilir. Süreç ne kadar uzun sürerse, etkilenim o denli yaygınlaşır ve metabolik hastalıklarda olduğu gibi birçok sistemi birden etkiler.

Çalışmalar diyabet, metabolik sendrom gibi hastalıkların yanında, nöropsikiyatrik sendromun da benzer bir süreçten sonra ortaya çıkan homeostatik bozulma ile ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur. Bazı nöropsikiyatrik hastalıklar da tıpkı metabolik hastalıklar gibi toplumda yaygın olarak görülür, uzun sürelidir ve hastalık zaman içerisinde pekçok sistemi etkiler. Nöropsikiyatrik sendrom ile metabolik sendrom (11,12), tip 2 diyabet (13,14), kardiyovasküler hastalıklar (15) ve obezite (16) arasındaki yüksek birliktelik bu yaklaşımı desteklemektedir. Her

iki grup hastalık da tipik olarak İkinci Dünya Savaşı'ndan sonra yaygınlaşmış ve tüm sosyo-ekonomik kazanımlara rağmen, en çok gelişmiş toplumlar etkilenmiştir. Her iki hastalık aynı zamanda her geçen gün daha genç yaştaki bireyleri etkilemekte (17) ve insidansı artmaktadır (18,19). Bu ve benzeri yaklaşımlar, iki tür hastalığın temelinde benzer patofizyolojik mekanizmaların olabileceğini, bu mekanizmaların fenotipe farklı yansıdığını düşündürmektedir. Her iki grup hastalık da kronik seyir göstermekte ve major depresyon geçiren hastalar, geriye kalan ömürlerinin yaklaşık %20'sini depresif modda geçirmektedirler (20). Diğer bir çalışma verilerine göre antidepresan tedavisi gören hastaların yaklaşık yarısı da tedaviye dirençli hale gelmektedir (21).

Nöropsikiyatrik sendrom ve monoamin teorisi

“Monoamin teorisi” beynin değişik bölgelerinde ortaya çıkan anormal monoaminerjik iletiyi depresyon ve anksiyete bozukluklarının temel nedeni olarak kabul eder (22). Bu nörotransmitterler norepinefrin (NE), dopamin (D) ve serotonin (5HT)'dir ve pekçok antidepresan ajan bu sistemler üzerinden etki göstermektedir. Selektif 5HT geri alım inhibitörleri (SSRI) psikiyatrik hastalıkların tedavisinde önemli bir kilometre taşı olmuştur. Temel etki mekanizması, presinaptik nöronlardan salgılanan 5HT'nin geri alınma engel olarak, sinaptik aralıkta yüksek konsantrasyonda bulunması ve uzamış postsinaptik uyarı oluşturmalarıdır (23,24). Depresyon tedavisi ile ilgili diğer antidepresanlar selektif noradrenalin geri alım inhibitörleri (NARI) ve dual etkili ajanlar olarak bilinen selektif noradrenalin-serotonin geri alım inhibitörleridir (SNRI).

Monoamin geri alım inhibitörleri özellikle oksipital korteks GABA düzeylerini yükselterek yararlı etkiler gösterdiği saptanmıştır. Çalışmalar yüksek GABA düzeylerinin tedaviye katkı sağladığını ve özellikle serotonin ile GABA arasında yakın bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (25-30). Bu nedenle farmakolojik açıdan, nöropsikiyatrik sendromun biyolojik temelinde bozulmuş serotonerjik ileti yanında bozulmuş GABAerjik iletinin de rol oynayabileceği iddia edilmiştir (31).

Ancak tüm bu verilere rağmen monoaminerjik ilaçların plaseboya büyük bir üstünlüğü olmadığı bazı meta-analizlerle gösterilmiştir (32,33). Yeni bir meta-analiz dual etkili ilaçların (SNRI), SSRI grubu ilaçlara belirgin bir

üstünlüğü olmadığını da ortaya koymuştur (34). Vakaların pekçoğunun tedaviye direnç geliştirmesi, remisyonların sıklığı ve meta-analizler, nöropsikiyatrik sendromun temelinde daha karmaşık faktörlerin rol aldığını ve monoamin-GABA yolağının neden değil bir sonuç olabileceğini düşündürmüştür. Azalmış serotonerjik, noradrenerjik ve GABAerjik transmisyon, nöropsikiyatrik sendromun nedeni olmaktan çok, bozulmuş mekanizmaların beyindeki biyokimyasal sonuçları olarak değerlendirilebilir.

Tüm araştırma ve klinik veriler ışığında, medeniyet hastalıklarının temelinde “bozulmuş bir homeostasis” olabileceğini ve kişinin kültürel, sosyal, ekonomik durumuna göre gen-çevre uyumsuzluğunun fenotipe farklı hastalıklar olarak yansıdığını söylemek olasıdır. Nöropsikiyatrik sendrom da tıpkı metabolik sendrom gibi fizyolojik mekanizmaların bozulduğu bir zeminde ortaya çıkıyor olabilir. Bu nedenle, metabolik sendrom çalışmalarından elde edilen bazı veriler, tip II metabolik sendroma uyarlanarak hastalığın biyolojik temelleri aydınlatılabilir. Metabolik sendromda bozulduğu gösterilen temel fizyolojik mekanizmalar otonom sinir sistemi (OSS)'nin işleyişinin bozulması (35), santral ve periferik GABA üretiminin azalması (36-38) ve son dönemde büyük yankı uyandıran epigenetik bozukluklar (39) olarak özetlenebilir.

OSS'nin işleyişinin bozulması son yıllarda ortaya çıkan vagal sinir uyarısı (VSU) ve ışık tedavisi (IT) gibi yeni yöntemlerle yakından ilişkilidir. Bu iki tedavi yöntemi gerçekte bozulmuş olan otonom ritmin yeniden düzenlenmesi esasına dayanır. OSS ritminde önemli yer tutan bir başka düzenleme ise pineal bezden melatonin salgılanmasıdır. Melatonin son dönemde nöropsikiyatrik sendromun tedavisinde kullanım alanı bulmuştur. Üçü de birbirinden çok farklı gözükse de bu tedavi yöntemleri birkaç fizyolojik mekanizmada buluşmaktadır.

Vagal sinir uyarısı tedavisi

VSU, 2001 yılında Avrupa Birliği ve Kanada'da, 2005 yılında da ABD'de tedaviye dirençli depresyon ve epilepsi tedavisi için kabul edilmiştir (40). VSU, cilt altına yerleştirilen ve düşük frekanslı, ayarlanabilir, fasılalı ve darbeli akım üreten bir cihazın elektrodlarla vagal siniri uyarılması temeline dayanır. VSU'nun beyin kan akımını değiştirdiği (41) ve monoaminerjik sistemi etkilediği (42) rapor edilmekle birlikte OSS üzerine olan etkilerinin tedaviye katkısı daha büyüktür.

OSS homeostazisin korunmasında önemli rolü olan bir sinir sistemidir ve pekçok metabolik hastalık artmış sempatik/azalmış parasempatik aktiviteden kaynaklanan bozulmuş otonom ritm ile ilişkilidir. Kan basıncı, kalp hızı, sindirim, vücut ısısı, açlık, tokluk ve susama gibi pekçok fizyolojik düzenleme, beyin sapı ve hipotalamustaki merkezler tarafından OSS aracılığı ile düzenlenir (43-45). Tüm bu merkezler, periferik merkezlerin yanında yüksek beyin bölgeleri ile de yakın ilişki içerisinde. Özellikle korteks ve limbik sistem OSS üzerinde güçlü etkilere sahiptir (46).

Vagal sinir, abdomen ve toraksa ait tüm duyuşsal bilgiyi beyin sapı ve hipotalamusa taşıyan kafa çiftidir. Fizyolojik (sindirim, emilim) veya elektriksel olarak VSU aktivasyonu gıda alımını azaltır, doyma hissi oluşturur ve pankreas salgılarını artırır (47-50). Vagal afferentler santral sinir sistemi (SSS)'nde n. Tractus solitarius (NTS)'da sonlanırlar (51). NTS sempatik ve parasempatik afferentlerin yanında, diğer kafa çiftleri, medulla spinalis, beyin sapı ve kortikal bilgilerin de kullanıldığı önemli bir integrasyon alanıdır. Area postrema (AP) vagal uyarıların ulaştığı bir başka bölgedir (52). NTS'den çıkan uyarılar tüm beyne yayılma eğilimi gösterir; retiküler formasyon, talamus motor korteks, amigdala, hipotalamus ve pekçok otonom çekirdek NTS ile yakın ilişki içindedir (53). Bu mekanizma, basitçe vagal sinirin uyarılması veya sindirim gibi faaliyetlerle uyarılır ve beklenenden çok daha fazla fizyolojik değişime neden olur (54,55). Sonuç olarak VSU vagal afferent sinyal gücünü artırarak, SSS'de postprandial periyodu simüle eder ve doyma hissine benzer yaygın artmış parasempatik ve azalmış sempatik aktivasyona neden olur (56). OSS'nin bu ritmi yaşamsal bazı özellikler gösterir. Sempatik sistem (SS) insanlarda aydınlık periyotta aktiftir ve kişinin gündelik işlerini yapabilmesi için gerekli altyapıyı sağlar. Aydınlık periyotta kan basıncı, kalp atım hızı, kan şekeri vb. parametreler daima yüksektir. Parasempatik sistem (PS) ise karanlıkta aktiftir ve organizmanın dinlenmesi, metabolik süreçlerin yavaşlaması, atıkların uzaklaştırılması için gerekli altyapıyı sağlar. Sempatik aktivasyonun tersine kan basıncı, kalp atım hızı, kan şekeri karanlık periyotta fizyolojik olarak düşer. İki sistemin ritmik değişimi tamamen aydınlık/karanlık döngüsüne bağlıdır.

Aydınlık-Karanlık tedavisi

Depresif semptomlar, yorgunluk, aşırı uyku hali (hipersomnolans), hiperfaji, karbonhidrat açlığı, kilo alımı ve li-

bido kaybı gibi semptomlarla özellikle kısa kış günlerinde ortaya çıkan hastalık, mevsimsel affektif bozukluk (MAB) olarak tanımlanır. Hastalık kısa günler boyunca devam eder ve günler uzadıkça semptomların şiddeti azalır (57). Prevalans genellikle kuzey enlemlerinde yaşayanlarda daha yüksektir ve etnik farklılıklar gösterir (58). DSM-IV, MAB'ı major depresyonun özel bir formu olarak tanımlamıştır (59). Bu hastalar, yılın değişik dönemlerinde depresyon atağı geçirmeye daha çok eğilimlidirler (60). MAB ve major depresyon (MD) hastalarının yarar gördüğü ışık tedavisi bozulmuş otonom ritmin düzenlenmesi temeline dayanır. Aynı zamanda bu iki hastalığın benzer bir biyolojik temeli olduğunu da gösterir. Azalmış mevsimsel ışık (kuzey enlemlerinde ve kış mevsiminde) özellikle sabah saatlerinde otonom değişim (sempatik aktivasyon) için gerekli olan melatonin baskılanmasını tam olarak gerçekleştirmez. Gündüz saatlerine sarkmış yüksek kan melatonin düzeyi, SSS'de gerekli otonom değişimin gecikmesine yol açar. Işık tedavisi bu bozulmuş ritmi geri döndürerek hastalarda yararlı etkiler göstermektedir (60-62). Toplam 23 klinik çalışmayı inceleyen yeni bir meta-analiz, ışık tedavisinin depresyonda kullanılan pekçok farmakolojik ajan ile benzer yararlı etkiler oluşturduğunu ortaya koymuştur (42). Otonom ritme uygun olarak, ışık tedavisi sabah erken saatlerde uygulandığında daha etkilidir (63,64). Karanlık tedavisi ise yine otonom ritm ile ilgili bir tedavi seçeneğidir ve etkinliği MD ve bipolar hastalıklarda gösterilmiştir (65,66). Otonom ritmin öneminin anlaşılması, özellikle bipolar hastalıklar için "sosyal ritim tedavisi" olarak adlandırılan fizyolojik bir tedavi yaklaşımının gelişmesine neden olmuştur. Bu tedavinin temeli hastaların uyku ve uyanıklık periyodlarının ayarlanması esasına dayanır. Bazı randomize çalışmalar, bu tedavi yaklaşımının geleneksel farmakolojik tedavilere nazaran nüksleri anlamlı şekilde azalttığını ortaya koymuştur (67,68).

Aydınlık-karanlık döngüsü sisteminin çalışma prensipleri ve Melatonin

İnsanların da dahil olduğu çoğu memeli aydınlık-karanlık döngüsüne bağlı fizyolojik bir sirkadien (yaklaşık 24 saatlik) ritme bağlıdır. Fotonöroendokrin sistem (photoneuroendocrine system-PNES) olarak tanımlanan ve retinal ganglion hücrelerinden başlayarak, pineal bezde sonlanan bu organizasyon ışığın varlığı (gündüz-aydınlık) ve yokluğu (gece-karanlık) sistemine göre otonom ritmi

değiştirir. Sistem, hipotalamustaki biyolojik saate göre çalışır ve organizmada bu ana saate bağlı her hücrede periferik biyolojik saatler vardır (62,69). İlginç bir şekilde insan genlerinin en az %10'u sirkadien ritme sahiptir ve ekspresyonları aydınlık-karanlık döngüsü ile ayarlanır (70). Bu sistemin fetal hayatta çalışmaya başladığı (71) ve bozukluğunun hastalıklarla yakın ilişkisi olduğu gösterilmiştir (72). Sistemin, otonom değişimden ve periferik saatlerin ayarlanmasından sorumlu en önemli parçası pineal bezden salgılanan melatoninidir (73,74).

İnsanlarda, sabah saatlerinde ortaya çıkan fizyolojik değişimler (kan basıncı, kalp atım hızı, kan şekeri yükselmesi) bu sistem tarafından regüle edilir ve şafak fenomeni (dawn phenomenon) olarak bilinen (75,76) sempatik sistem aktivasyonu ile sonuçlanır. Benzer değişim alacakaranlık fenomeni (dusk phenomenon) olarak bilinen ve akşam saatlerinde ortaya çıkan parasempatik-sempatik görev değişimidir. Bu dönemde yukarıdaki parametreler düşer ve organizmanın otonom kontrolü parasempatik sisteme geçer. İnsanlarda karanlık periyod daima pineal melatonin üretiminin artması ve kan melatonin düzeylerinin yükselmesi ile sonuçlanır (62,77,78). Bu nedenle melatonin “karanlığın hormonu” veya “karanlığın kimyasal ifadesi” olarak adlandırılmıştır (79). Metabolik sendrom gibi, nöropsikiyatrik sendrom da bozulmuş otonom ve buna bağlı olarak melatonin ritmi ile ilgili olabilir (35). Konu hakkında artan bilimsel veriler, melatoninin bazı nöropsikiyatrik hastalıklarda tedavi edici bir ajan olarak kullanılabilirliğini göstermiştir. Melatonin çok ucuz ve patenti alınamaz bir molekül olduğu için, reseptör agonistleri tedavi edici hekimlikte yer bulmuştur.

Depresyon tedavisi için geliştirilen agomelatin (Valdoxan®) spesifik melatonin reseptör agonistlerinden bir tanesidir. Klinik çalışmalar agomelatinin etkili bir antidepresan olduğunu göstermiştir (80-82). Yeni bazı çalışmalar, agomelatinin MAB tedavisinde de etkili olduğunu ortaya koymuştur (83). Bu sonuç, MAB patogenezinde uzamış melatonin salgısının değil, bozulmuş melatonin ritminin önemli yer tuttuğunu düşündürmektedir. Melatonin ve agomelatinin yan etki profili oldukça düşük, tersine güvenlik sınırları yüksektir (84,85). Agomelatinine ait veriler daha çok kısa dönem klinik çalışmalardan elde edildiği için, melatonin ile ilgili mekanizmaları incelemek ve melatonin reseptör aktivasyonunun sonuçlarını açıklamak yararlı bir yaklaşım olacaktır.

Agomelatin yapı olarak melatoninle büyük benzerlik

gösterir ve melatonin membran reseptörlerini uyarır (85). Yağlarda çok kolay çözündekleri için gerek melatonin gerekse agomelatin biyolojik membranları geçebilir ve kolaylıkla hücre içine girer. Melatonin reseptörleri ile regüle edilen fizyolojik mekanizmalar karmaşıktır ve pekçok hormon için tanımlanan spesifik görevler melatonin için geçerli değildir. Bu zamana kadar melatonin membran reseptörleri ile düzenlendiği düşünülen en önemli fizyolojik mekanizmalar, mevsimsel üreme, kemik metabolizması ve uykuya geçişin sağlanmasıdır (73). Melatoninin uykusuzluk veya jet-lag gibi sorunların tedavisinde kullanılması endikasyon alanını uzun süre kısıtlamıştır; ancak melatoninin santral etkileri depresyon ve benzeri hastalıkların tedavisinde de önemli yer tutmaktadır.

Melatoninin santral etkileri ve nöropsikolojik sağlamlık (robustness)

Melatoninin karakteristik özellikleri tipik bir hipnotik veya sedatif ajandan farklıdır. Ayrıca melatoninin uykuya olan eğilimi artırması kolay açıklanabilir değildir (86). Pekçok vahşi hayvan, sıçan ve fare gibi memeliler gece aktiftirler ve aktif periyod boyunca yüksek kan melatonin düzeylerine sahiptirler. Bu hayvanlarda gece boyunca yüksek kan düzeylerinin hiçbir şekilde uykuya neden olmadığı, tersine dikkat düzeylerini etkilemediği bilinmektedir. Bu nedenle, kan melatonin düzeyindeki keskin değişimler uykuyu-uyanıklık döngüsü ile ilgili ancak uykunun kendisi ile ilgili değildir. İnsanlarda kan melatonin düzeyinin artması uykuyu periyoduna eğilimi artırırken, aynı yükselme başka memelilerde uyanıklık dönemine geçişi sağlar (87). İlginç bir başka nokta ise, yüksek kan melatonin düzeylerinin gündüz aktif memelilerde (ör. insan) parasempatik aktivasyon ile, ancak gece aktif memelilerde sempatik aktivasyon ile birlikte oluşudur. Yani melatonin kan düzeyleri, hem otonom sistemden hem de uykudan bağımsız özgün bir ritme tabiidir (86,87). Bu nedenle, insanlarda ve gündüz aktif memelilerde uyku ile ilişkili gibi görünmekle beraber, fizyolojik açıdan uyku ile ilişkisi yoktur. Daha da ilginç olanı, pekçok memelinin beyin omurilik sıvısının (BOS) maksimum kan melatonin düzeyinden çok daha yüksek oranda melatonin konsantrasyonuna sahip olmasıdır (88,89). Sağlıklı bireylerde (90) ve menenjit hastalarında da (91) yüksek BOS değerleri bulunmuştur.

Melatonin ve analoglarının psikiyatri haricinde değişik klinik kullanım alanları da vardır. Gerek çocuk (92)

gerekse erişkin cerrahisinde preoperatif medikasyon amaçlı olarak kullanılmakta (93,94) ve belirgin ağrı kesici etki göstermektedir (95,96). Melatoninin bu etkisi ağırlıklı olarak santraldır ve bu etkiye GABAerjik iletinin kolaylaştırılması aracılık eder (97-99). GABA, serebral nöronların yaklaşık %30'unda bulunan en yaygın santral inhibitör nörotransmitterdir ve hemen tüm nöronların aktivitelerini etkiler (100). Pineal bez yüksek miktarda opioid analjezik (101,102), opioid reseptörü (103-105) ve opioid sinir sonlanması içerir (102,106,107). Endorfin (108) ve morfin (109) gibi güçlü opioidler melatonin salgısını artırır. Pineal bezi çıkarılan deney hayvanlarında melatoninin ağrı kesici etkisi ortadan kalkar. Opioid reseptör antagonistleri de ağrı eşliğini düşürür ve melatoninin ağrı kesici özelliğini ortadan kaldırırlar (110). Yeni çalışmalar, melatoninin ağrı kesici etkisine hipofiz kaynaklı artmış ,-endorfin salgısının aracılık ettiğini göstermiştir (111). Melatonin ile opioidler arasındaki bu karşılıklı pozitif etkileşim, premedikasyon amaçlı kullanımını açıklamaktadır (112,113). Para ventriküler nükleus (PVN) pekçok fizyolojik yanıtın oluşturulduğu önemli bir başka merkezdir (114). PVN sempatik akım üzerinde güçlü inhibitör etkiye sahiptir ve bu etkiye aracılık eden nörotransmitter GABA'dır (115-118). PVN'de bozulmuş GABAerjik transmisyonun artmış sempatik aktivasyona neden olduğu bilinmektedir (36-38). Pineal bezi çıkarılan hayvanların hipotalamik GABA transmisyonu bozulur (119-121), melatonin verilen hayvanlarda ise hipotalamik benzodiazepin reseptörleri anlamlı şekilde yükselir (122). Bu deneysel verilerin yanında pekçok başka çalışma melatonin ile GABA arasında güçlü bir etkileşim olduğunu göstermektedir (123-127). Bir başka önemli nokta, GABA ile eksitator nörotransmitter glutamat arasındaki dengenin özellikle absans epilepsi vakalarında glutamat lehine bozulmasıdır (128). Melatoninin anti-epileptik etkisinin en azından bir kısmından GABA düzeylerini artırmasının sorumlu ol-

duğu düşünülmektedir (129,130). Çok yeni bir çalışma ilginç bir veri ortaya koymuştur; epileptik çocuklarda konvulzif krizlerin ardından pineal melatonin salgısının arttığı ve bu artışın organizmanın epileptik nöbete karşı koruyucu bir tepkisi olduğu bildirilmiştir (131).

Melatonin, fizyolojik ve farmakolojik dozlarda insanlarda ve deney hayvanlarında kullanılmış ve toksisitesinin olmadığı genel kabul görmüştür (132). Hiperpigmentasyon hastalarında 1 g/gün dozda kullanılmış ve yan etki gözlenmemiştir (133). Melatonin, ABD'de en sık kullanılan gıda desteklerinden bir tanesidir ve sağlıklılık halinin korunması için büyük bir potansiyele sahiptir (134).

Ayrıca nöropsikiyatrik hastalıklardaki güçlü ailesel yatkınlık uzun zamandır bilinmektedir. Buna rağmen özellikle depresif hastalarda bu geçişi açıklayacak genetik defektler (mutasyon, delesyon, insersiyon vb.) bulunamamıştır (135). Bu durum, güçlü ailesel yatkınlığın genetik değil "epigenetik" geçişle olabileceği tezini ortaya çıkarmış ve gerçekten de nöropsikiyatrik sendromun patogenezinde epigenetik bozulmaların büyük rol oynadığı gösterilmiştir (136). Potansiyel bir epigenetik düzenleyici olan melatonin (137), bu yönüyle de bazı nöropsikiyatrik hastalıklarda tedavi edici potansiyele sahip olabilir.

SONUÇ

Son bilimsel araştırmalar ve kabul gören tedavi yöntemleri, otonom ve pineal sirkadien ritimlerin bazı nöropsikiyatrik hastalıkların patogenezindeki önemini vurgulamaktadır. Vagal sinir uyarısı, aydınlık-karanlık tedavileri ve son olarak agomelatin, bozulmuş melatonin ritminin nöropsikiyatrik hastalıklarda önemli bir unsur olduğunu ortaya koymuştur. Bu sonuçların ileri klinik araştırmalarla desteklenmesi ve olumlu sonuçların giderek artmasıyla birlikte belki de melatoninin bu hastalıkların tedavisinde bir kilometre taşı olacaktır.

Kaynaklar:

1. Irmak MK, Ozcan O. Human diversity, environmental adaptation and neural crest. *Med Hypotheses* 1997;48:407-10
2. Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, Mann N, Lindeberg S, Watkins BA, O'Keefe JH, Brand-Miller J. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 2005;81:341-54
3. Eaton SB, Konner M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. *N Engl J Med* 1985;312:283-9
4. Cordain L, Eaton SB, Miller JB, Mann N and Hill K. The paradoxical nature of hunter-gatherer diets: meat-based, yet non-atherogenic. *Eur J Clin Nutr* 2002;56 Suppl 1:S42-52
5. Cordain L, Watkins BA, Florant GL, Kelher M, Rogers L and Li Y. Fatty acid analysis of wild ruminant tissues: evolutionary implications for reducing diet-related chronic disease. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:181-91

6. O'Keefe JH, Jr., Cordain L. Cardiovascular disease resulting from a diet and lifestyle at odds with our Paleolithic genome: how to become a 21st-century hunter-gatherer. *Mayo Clin Proc* 2004;79:101-8
7. Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, De Graaf R, Vollebergh W, Dragomirecka E, Kohn R, Keller M, Kessler RC, Kawakami N, Kiliç C, Offord D, Ustun TB, Wittchen HU. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *Int J Methods Psychiatr Res* 2003;12:3-21
8. Isomaa B. A major health hazard: the metabolic syndrome. *Life Sci* 2003;73:2395-411
9. Shelton RC. The molecular neurobiology of depression. *Psychiatr Clin North Am* 2007;30:1-11
10. McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, Woldeyohannes HO, Law CW, Miranda A, Fulgosi D, Kennedy SH. Should Depressive Syndromes Be Reclassified
11. Jakovljevic M, Crncevic Z, Ljubicic D, Babic D, Topic R and Saric M. Mental disorders and metabolic syndrome: a fatamorgana or warning reality? *Psychiatr Danub* 2007;19:76-86
12. Taylor V, MacQueen G. Associations between bipolar disorder and metabolic syndrome: A review. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1034-41
13. Lustman PJ, Clouse RE. Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control. *J Diabetes Complications* 2005;19:113-22
14. McIntyre RS, Konarski JZ, Misener VL and Kennedy SH. Bipolar disorder and diabetes mellitus: epidemiology, etiology, and treatment implications. *Ann Clin Psychiatry* 2005;17:83-93
15. Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A, Strauman T, Robins C, Newman MF. Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosom Med* 2004;66:305-15
16. McElroy SL, Kotwal R, Malhotra S, Nelson EB, Keck PE and Nemeroff CB. Are mood disorders and obesity related? A review for the mental health professional. *J Clin Psychiatry* 2004;65:634-51, quiz 730 as "Metabolic Syndrome Type II"? *Ann Clin Psychiatry* 2007;19:257-64
17. Emslie GJ, Ryan ND and Wagner KD. Major depressive disorder in children and adolescents: clinical trial design and antidepressant efficacy. *J Clin Psychiatry* 2005;66 Suppl 7:14-20
18. Murray LJ, O'Reilly DP, Betts N, Patterson CC, Davey Smith G and Evans AE. Season and outdoor ambient temperature: effects on birth weight. *Obstet Gynecol* 2000;96:689-95
19. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Jama* 2003;289:3095-105
20. Montgomery SA. Why do we need new and better antidepressants? *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21 Suppl 1:S1-S10
21. Katic M, Kennedy AR, Leykin I, Norris A, McGettrick A, Gesta S, Russell SJ, Bluhner M, Maratos-Flier E, Kahn CR. Mitochondrial gene expression and increased oxidative metabolism: role in increased lifespan of fat-specific insulin receptor knock-out mice. *Aging Cell* 2007;6:827-39
22. Hindmarch I. Beyond the monoamine hypothesis: mechanisms, molecules and methods. *Eur Psychiatry* 2002;17 Suppl 3:294-9
23. Hensler JG. Regulation of 5-HT1A receptor function in brain following agonist or antidepressant administration. *Life Sci* 2003;72:1665-82
24. Castro E, Gonzalez MP and Oset-Gasque MJ. Distribution of gamma-aminobutyric acid receptors in cultured adrenergic and noradrenergic bovine chromaffin cells. *J Neurosci Res* 2003;71:375-82
25. Sanacora G, Mason GF, Rothman DL, Behar KL, Hyder F, Petroff OA, Berman RM, Charney DS, Krystal JH. Reduced cortical gamma-aminobutyric acid levels in depressed patients determined by proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1043-7
26. Sanacora G, Mason GF, Rothman DL, Hyder F, Ciarcia JJ, Ostroff RB, Berman RM, Krystal JH. Increased cortical GABA concentrations in depressed patients receiving ECT. *Am J Psychiatry* 2003;160:577-9
27. Krystal JH, Sanacora G, Blumberg H, Anand A, Charney DS, Marek G, Epperson CN, Goddard A, Mason GF. Glutamate and GABA systems as targets for novel antidepressant and mood-stabilizing treatments. *Mol Psychiatry* 2002;7 Suppl 1:S71-80
28. Sanacora G, Mason GF, Rothman DL and Krystal JH. Increased occipital cortex GABA concentrations in depressed patients after therapy with selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry* 2002;159:663-5
29. Sanacora G, Mason GF and Krystal JH. Impairment of GABAergic transmission in depression: new insights from neuroimaging studies. *Crit Rev Neurobiol* 2000;14:23-45
30. Bhagwagar Z, Wylezinska M, Taylor M, Jezzard P, Matthews PM and Cowen PJ. Increased brain GABA concentrations following acute administration of a selective serotonin reuptake inhibitor. *Am J Psychiatry* 2004;161:368-70
31. Leonard BE. Psychopathology of depression. *Drugs Today (Barc)* 2007;43:705-16
32. Khan A, Khan S and Brown WA. Are placebo controls necessary to test new antidepressants and anxiolytics? *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5:193-7
33. Storosum JG, Elferink AJ, van Zwieten BJ, Van den Brink W, Gersons BP, van Strik R, Broekmans AW. Short-term efficacy of tricyclic antidepressants revisited: a meta-analytic study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11:173-80
34. Papakostas GI, Thase ME, Fava M, Nelson JC and Shelton RC. Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents. *Biol Psychiatry* 2007;62:1217-27
35. Kreier F, Yilmaz A, Kalsbeek A, Romijn JA, Sauerwein HP, Fliers E, Buijs RM. Hypothesis: shifting the equilibrium from activity to food leads to autonomic imbalance and the metabolic syndrome. *Diabetes* 2003;52:2652-6
36. Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E, Reilly-Harrington NA, Kogan JN, Sachs GS, Thase ME, Calabrese JR, Marangell LB, Ostacher MJ, Patel J, Thomas MR, Araga M, Gonzalez JM, Wisniewski SR. Intensive psychosocial intervention enhances functioning in patients with bipolar depression: results from a 9-month randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007;164:1340-7

37. Kenney MJ, Weiss ML, Mendes T, Wang Y and Fels RJ. Role of paraventricular nucleus in regulation of sympathetic nerve frequency components. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284:H1710-20
38. Llewellyn-Smith IJ. GABA in the control of sympathetic preganglionic neurons. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002;29:507-13
39. Tsankova N, Renthal W, Kumar A and Nestler EJ. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:355-67
40. Shafiqe S, Dalsing MC. Vagus nerve stimulation therapy for treatment of drug-resistant epilepsy and depression. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2006;18:323-7
41. Conway CR, Sheline YI, Chibnall JT, George MS, Fletcher JW and Mintun MA. Cerebral blood flow changes during vagus nerve stimulation for depression. *Psychiatry Res* 2006;146:179-84
42. Golden RN, Gaynes BN, Ekstrom RD, Hamer RM, Jacobsen FM, Suppes T, Wisner KL, Nemeroff CB. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *Am J Psychiatry* 2005;162:656-62
43. Marty N, Dallaporta M and Thorens B. Brain glucose sensing, counterregulation, and energy homeostasis. *Physiology (Bethesda)* 2007;22:241-51
44. Orlov SN, Mongin AA. Salt-sensing mechanisms in blood pressure regulation and hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:H2039-53
45. Gao Q, Horvath TL. Neuronal control of energy homeostasis. *FEBS Lett* 2008;582:132-41
46. Berthoud HR, Morrison C. The brain, appetite, and obesity. *Annu Rev Psychol* 2008;59:55-92
47. Abdolmaleky HM, Smith CL, Faraone SV, Wilcox M, Glatt SJ, Gao F, Smith CL, Shafa R, Aeali B, Carnevale J, Pan H, Papageorgis P, Ponte JF, Sivaraman V, Tsuang MT, Thiagalingam S. Methyloemics in psychiatry: Modulation of gene-environment interactions may be through DNA methylation. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004;127:51-9
48. Peters JH, Ritter RC and Simasko SM. Leptin and CCK selectively activate vagal afferent neurons innervating the stomach and duodenum. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;290:R1544-9
49. Buijs RM, la Fleur SE, Wortel J, Van Heyningen C, Zuiddam L, Mettenleiter TC, Kalsbeek A, Nagai K, Nijijima A. The suprachiasmatic nucleus balances sympathetic and parasympathetic output to peripheral organs through separate preautonomic neurons. *J Comp Neurol* 2003;464:36-48
50. Williams DL, Grill HJ, Cummings DE and Kaplan JM. Vagotomy dissociates short- and long-term controls of circulating ghrelin. *Endocrinology* 2003;144:5184-7
51. Tjen ALS, Bonham A and Longhurst J. Interactions between sympathetic and vagal cardiac afferents in nucleus tractus solitarii. *Am J Physiol* 1997;272:H2843-51
52. Rutecki P. Anatomical, physiological, and theoretical basis for the antiepileptic effect of vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1990;31 Suppl 2:S1-6
53. Ricardo JA, Koh ET. Anatomical evidence of direct projections from the nucleus of the solitary tract to the hypothalamus, amygdala, and other forebrain structures in the rat. *Brain Res* 1978;153:1-26
54. Henry TR. Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. *Neurology* 2002;59:S3-14
55. Hatton KW, McLarney JT, Pittman T and Fahy BG. Vagal nerve stimulation: overview and implications for anesthesiologists. *Anesth Analg* 2006;103:1241-9
56. Bugajski AJ, Gil K, Ziomber A, Zurowski D, Zaraska W and Thor PJ. Effect of long-term vagal stimulation on food intake and body weight during diet induced obesity in rats. *J Physiol Pharmacol* 2007;58 Suppl 1:5-12
57. Miller AL. Epidemiology, etiology, and natural treatment of seasonal affective disorder. *Altern Med Rev* 2005;10:5-13
58. Mersch PP, Middendorp HM, Bouhuys AL, Beersma DG and van den Hoofdakker RH. Seasonal affective disorder and latitude: a review of the literature. *J Affect Disord* 1999;53:35-48
59. Lurie SJ, Gawinski B, Pierce D and Rousseau SJ. Seasonal affective disorder. *Am Fam Physician* 2006;74:1521-4
60. Terman M, Terman JS, Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW and Rafferty B. Light therapy for seasonal affective disorder. A review of efficacy. *Neuropsychopharmacology* 1989;2:1-22
61. Partonen T, Lonnqvist J. Seasonal affective disorder. *Lancet* 1998;352:1369-74
62. Akın Çam ve Murat Faik Erdoğan, Melatonin, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2003;56(2): 103-112
63. Burgess HJ, Revell VL and Eastman CI. A 3 pulse phase response curve to 3 mg melatonin in humans. *J Physiol* 2007
64. Terman M, Terman JS and Ross DC. A controlled trial of timed bright light and negative air ionization for treatment of winter depression. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:875-82
65. Wehr TA, Giesen HA, Moul DE, Turner EH and Schwartz PJ. Suppression of men's responses to seasonal changes in day length by modern artificial lighting. *Am J Physiol* 1995;269:R173-8
66. Barbini B, Benedetti F, Colombo C, Dotoli D, Bernasconi A, Cigala-Fulgosi M, Florita M, Smeraldi E. Dark therapy for mania: a pilot study. *Bipolar Disord* 2005;7:98-101
67. Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, Mallinger AG, Swartz HA, Fagiolini AM, Grochocinski V, Houck P, Scott J, Thompson W, Monk T. Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:996-1004
68. Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E, Reilly-Harrington NA, Wisniewski SR, Kogan JN, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Gyulai L, Araga M, Gonzalez JM, Shirley ER, Thase ME, Sachs GS. Psychosocial treatments for bipolar depression: a 1-year randomized trial from the Systematic Treatment Enhancement Program. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:419-26
69. Balsalobre A. Clock genes in mammalian peripheral tissues. *Cell Tissue Res* 2002;309:193-9
70. Panda S, Antoch MP, Miller BH, Su AI, Schook AB, Straume M, Schultz PG, Kay SA, Takahashi JS, Hogenesch JB. Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock. *Cell* 2002;109:307-20
71. Seron-Ferre M, Valenzuela GJ and Torres-Farfan C. Circadian clocks during embryonic and fetal development. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2007;81:204-14

72. Lamont EW, James FO, Boivin DB and Cermakian N. From circadian clock gene expression to pathologies. *Sleep Med* 2007;8:547-56
73. Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, Pilar Terron M, Flores LJ and Koppisepe S. Medical implications of melatonin: receptor-mediated and receptor-independent actions. *Adv Med Sci* 2007;52:11-28
74. Kasım Göktaş ve İshak Özkan, Yaşlılarda Uyku Bozuklukları, Derleme, *Türk Geriatri Dergisi* 2006; 9 (4): 226-233
75. Bolli GB, De Feo P, De Cosmo S, et al. Demonstration of a dawn phenomenon in normal human volunteers. *Diabetes* 1984;33:1150-3
76. Bolli GB, Gerich JE. The "dawn phenomenon"--a common occurrence in both non-insulin-dependent and insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1984;310:746-50
77. Postolache TT, Oren DA. Circadian phase shifting, alerting, and antidepressant effects of bright light treatment. *Clin Sports Med* 2005;24:381-413, xii
78. Cermakian N, Boivin DB. A molecular perspective of human circadian rhythm disorders. *Brain Res Brain Res Rev* 2003;42:204-20
79. Reiter RJ. Melatonin: the chemical expression of darkness. *Mol Cell Endocrinol* 1991;79:C153-8
80. Chaturvedi N, Sjolje AK, Stephenson JM, Abrahamian H, Keipes M, Castellarin A, Rogulja-Pepeonik Z, Fuller JH. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet* 1998;351:28-31
81. Dubocovich ML. Agomelatine targets a range of major depressive disorder symptoms. *Curr Opin Investig Drugs* 2006;7:670-80
82. Montgomery SA, Kasper S. Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatine. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:283-91
83. Pjrek E, Winkler D, Konstantinidis A, Willeit M, Praschak-Rieder N and Kasper S. Agomelatine in the treatment of seasonal affective disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;190:575-9
84. Zupancic M, Guilleminault C. Agomelatine: a preliminary review of a new antidepressant. *CNS Drugs* 2006;20:981-92
85. Zlotos DP. Recent advances in melatonin receptor ligands. *Arch Pharm (Weinheim)* 2005;338:229-47
86. Lavie P. Melatonin: role in gating nocturnal rise in sleep propensity. *J Biol Rhythms* 1997;12:657-65
87. Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, Norrie G, Zhdanova I, Ben-Shushan A, Ford I. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2005;9:41-50
88. Skinner DC, Malpoux B. High melatonin concentrations in third ventricular cerebrospinal fluid are not due to Galen vein blood recirculating through the choroid plexus. *Endocrinology* 1999;140:4399-405
89. Shaw PF, Kennaway DJ and Seemark RF. Evidence of high concentrations of melatonin in lateral ventricular cerebrospinal fluid of sheep. *J Pineal Res* 1989;6:201-8
90. Longatti P, Perin A, Rizzo V, Comai S, Giusti P and Costa CV. Ventricular cerebrospinal fluid melatonin concentrations investigated with an endoscopic technique. *J Pineal Res* 2007;42:113-8
91. Silva SO, Ximenes VF, Livramento JA, Catalani LH and Campa A. High concentrations of the melatonin metabolite, N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine, in cerebrospinal fluid of patients with meningitis: a possible immunomodulatory mechanism. *J Pineal Res* 2005;39:302-6
92. Samarkandi A, Naguib M, Riad W, Thalaj A, Alotibi W, Aldammas F, Albassam A. Melatonin vs. midazolam premedication in children: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22:189-96
93. Naguib M, Samarkandi AH. Premedication with melatonin: a double-blind, placebo-controlled comparison with midazolam. *Br J Anaesth* 1999;82:875-80
94. Naguib M, Samarkandi AH. The comparative dose-response effects of melatonin and midazolam for premedication of adult patients: a double-blinded, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2000;91:473-9
95. Naguib M, Hammond DL, Schmid PG, 3rd, Baker MT, Cutkomp J, Queral L, Smith T. Pharmacological effects of intravenous melatonin: comparative studies with thiopental and propofol. *Br J Anaesth* 2003;90:504-7
96. Duranti E, Stankov B, Spadoni G, Duranti A, Lucini V, Capsoni S, Biella G, Fraschini F. 2-Bromomelatonin: synthesis and characterization of a potent melatonin agonist. *Life Sci* 1992;51:479-85
97. Coloma FM, Niles LP. Melatonin enhancement of [3H]-gamma-aminobutyric acid and [3H]muscimol binding in rat brain. *Biochem Pharmacol* 1988;37:1271-4
98. Niles LP, Pickering DS and Arciszewski MA. Effects of chronic melatonin administration on GABA and diazepam binding in rat brain. *J Neural Transm* 1987;70:117-24
99. Wang F, Li J, Wu C, Yang J, Xu F and Zhao Q. The GABA(A) receptor mediates the hypnotic activity of melatonin in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2003;74:573-8
100. Gladkevich A, Korf J, Hakobyan VP and Melkonyan KV. The peripheral GABAergic system as a target in endocrine disorders. *Auton Neurosci* 2006;124:1-8
101. Vuolteenaho O, Vakkuri O and Leppaluoto J. Wide distribution of beta-endorphin-like immunoreactivity in extrapituitary tissues of rat. *Life Sci* 1980;27:57-65
102. Klongpanichapak S, Phansuwan-Pujito P, Ebadi M and Govitrapong P. Melatonin protects SK-N-SH neuroblastoma cells from amphetamine-induced neurotoxicity. *J Pineal Res* 2007;43:65-73
103. Aloyo VJ. Identification and characterization of delta opioid binding sites in the bovine pineal. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;262:292-7
104. Govitrapong P, Pariyanonth M and Ebadi M. The presence and actions of opioid receptors in bovine pineal gland. *J Pineal Res* 1992;13:124-32
105. Govitrapong P, Jitaijamjang W, Chetsawang B, Phansuwan-Pujito P and Ebadi M. Existence and function of opioid receptors on mammalian pinealocytes. *J Pineal Res* 1998;24:201-8
106. Moore RY, Sibony P. Enkephalin-like immunoreactivity in neurons in the human pineal gland. *Brain Res* 1988;457:395-8
107. Coto-Montes A, Masson-Pevet M, Pevet P and Moller M. The presence of opioidergic pinealocytes in the pineal gland of the European hamster (*Cricetus cricetus*): an immunocytochemical study. *Cell Tissue Res* 1994;278:483-91

108. Geffard M, Gaffori O, Chauveau J, Muyard JP and Le Moal M. Dramatic increase in pineal melatonin levels in the rat after subcutaneous injection of Des-tyrosine1-gamma-endorphin. *Neurosci Lett* 1981;27:329-34
109. Esposti D, Esposti G, Lissoni P, Parravicini L and Fraschini F. Action of morphine on melatonin release in the rat. *J Pineal Res* 1988;5:35-9
110. Ebadi M, Govitrapong P, Phansuwan-Pujito P, Nelson F and Reiter RJ. Pineal opioid receptors and analgesic action of melatonin. *J Pineal Res* 1998;24:193-200
111. Shavali S, Ho B, Govitrapong P, Sawlom S, Ajjimaporn A, Klongpanichapak S, Ebadi M. Melatonin exerts its analgesic actions not by binding to opioid receptor subtypes but by increasing the release of beta-endorphin an endogenous opioid. *Brain Res Bull* 2005;64:471-9
112. Hamra JG, Kamerling SG, Wolfsheimer KJ and Bagwell CA. Diurnal variation in plasma ir-beta-endorphin levels and experimental pain thresholds in the horse. *Life Sci* 1993;53:121-9
113. Wesche DL, Frederickson RC. Diurnal differences in opioid peptide levels correlated with nociceptive sensitivity. *Life Sci* 1979;24:1861-7
114. Kenney MJ, Weiss ML and Haywood JR. The paraventricular nucleus: an important component of the central neurocircuitry regulating sympathetic nerve outflow. *Acta Physiol Scand* 2003;177:7-15
115. Zhang W, Herrera-Rosales M and Mifflin S. Chronic hypertension enhances the postsynaptic effect of baclofen in the nucleus tractus solitarius. *Hypertension* 2007;49:659-63
116. Li DP, Pan HL. Glutamatergic inputs in the hypothalamic paraventricular nucleus maintain sympathetic vasomotor tone in hypertension. *Hypertension* 2007;49:916-25
117. Li DP, Pan HL. Role of gamma-aminobutyric acid (GABA)A and GABAB receptors in paraventricular nucleus in control of sympathetic vasomotor tone in hypertension. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;320:615-26
118. Zahner MR, Li DP and Pan HL. Benzodiazepine inhibits hypothalamic presympathetic neurons by potentiation of GABAergic synaptic input. *Neuropharmacology* 2007;52:467-75
119. Julius S, Majahalm S and Palatini P. Antihypertensive treatment of patients with diabetes and hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14:310S-316S
120. Acuna-Castroviejo D, Lowenstein PR, Rosenstein R and Cardinali DP. Diurnal variations of benzodiazepine binding in rat cerebral cortex: disruption by pinealectomy. *J Pineal Res* 1986;3:101-9
121. Castroviejo DA, Rosenstein RE, Romeo HE and Cardinali DP. Changes in gamma-aminobutyric acid high affinity binding to cerebral cortex membranes after pinealectomy or melatonin administration to rats. *Neuroendocrinology* 1986;43:24-31
122. Xu F, Li JC, Ma KC and Wang M. Effects of melatonin on hypothalamic gamma-aminobutyric acid, aspartic acid, glutamic acid, beta-endorphin and serotonin levels in male mice. *Biol Signals* 1995;4:225-31
123. Cardinali DP, Lowenstein PR, Rosenstein RE, Gonzalez Solveyra C, Sarmiento MI, Romeo HE, Acuña Castroviejo D. Functional links between benzodiazepine and GABA receptors and pineal activity. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1986;42:155-64
124. Lowenstein PR, Gonzalez Solveyra C, Keller Sarmiento MI and Cardinali DP. Benzodiazepines decrease norepinephrine release from rat pineal nerves by acting on peripheral type binding sites. *Acta Physiol Pharmacol Latinoam* 1985;35:441-9
125. Golombek DA, Cardinali DP. Melatonin accelerates reentrainment after phase advance of the light-dark cycle in Syrian hamsters: antagonism by flumazenil. *Chronobiol Int* 1993;10:435-41
126. Golombek DA, Martini M and Cardinali DP. Melatonin as an anxiolytic in rats: time dependence and interaction with the central GABAergic system. *Eur J Pharmacol* 1993;237:231-6
127. Kanterewicz BI, Golombek DA, Rosenstein RE and Cardinali DP. Diurnal changes of GABA turnover rate in brain and pineal gland of Syrian hamsters. *Brain Res Bull* 1993;31:661-6
128. Touret M, Parrot S, Denoroy L, Belin MF and Didier-Bazes M. Glutamatergic alterations in the cortex of genetic absence epilepsy rats. *BMC Neurosci* 2007;8:69
129. Munoz-Hoyos A, Sanchez-Forte M, Molina-Carballo A, Escames G, Martin-Medina E, Reiter RJ, Molina-Font JA, Acuña-Castroviejo D. Melatonin's role as an anticonvulsant and neuronal protector: experimental and clinical evidence. *J Child Neurol* 1998;13:501-9
130. Molina-Carballo A, Munoz-Hoyos A, Reiter RJ, Sánchez-Forte M, Moreno-Madrid F, Rufo-Campos M, Molina-Font JA, Acuña-Castroviejo D. Utility of high doses of melatonin as adjunctive anticonvulsant therapy in a child with severe myoclonic epilepsy: two years' experience. *J Pineal Res* 1997;23:97-105
131. Molina-Carballo A, Munoz-Hoyos A, Sanchez-Forte M, Uberos-Fernandez J, Moreno-Madrid F and Acuna-Castroviejo D. Melatonin increases following convulsive seizures may be related to its anticonvulsant properties at physiological concentrations. *Neuropediatrics* 2007;38:122-5
132. Seabra ML, Bignotto M, Pinto LR, Jr. and Tufik S. Randomized, double-blind clinical trial, controlled with placebo, of the toxicology of chronic melatonin treatment. *J Pineal Res* 2000;29:193-200
133. Nordlund JJ, Lerner AB. The effects of oral melatonin on skin color and on the release of pituitary hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;45:768-74
134. Reiter R, Gultekin, F., Flores, LJ., Terron MP., Tan DX. Melatonin: Potential Utility For Improving Public Health *Korhek* 2006;5:131-158
135. Crow TJ. How and why genetic linkage has not solved the problem of psychosis: review and hypothesis. *Am J Psychiatry* 2007;164:13-21
136. Mill J, Petronis A. Molecular studies of major depressive disorder: the epigenetic perspective. *Mol Psychiatry* 2007;12:799-814
137. Korkmaz A, Reiter RJ. Epigenetic regulation: a new research area for melatonin? *J Pineal Res* 2008;44:41-4