

Dr. Ö. Selçuk PALAOĞLU
Dr. Etem BEŞKONAKLI

PİNEAL BEZ VE YAŞLANMA

PINEAL GLAND AND AGING

ÖZET

Pineal bez nöroendokrin bir organdır ve kendisinin en iyi bilinen ana hormonu melatonin yoluyla, birçok organ ve sistem üzerine güçlü bir düzenleyici etkisi vardır. Vücuttaki diğer organ fonksiyonlarında olduğu gibi, pineal bezde de ilerleyen yaşla birlikte gerilemeler oluşur ve bu melatoninin azalmasıyla kendini gösterir. Melatoninin kan ve dokulardan kaybı, psikosomatik bozuklar, tümoral hastalıklar, immün zayıflamalar ve enfeksiyonlar gibi yaş-bağımlı bazı değişikliklere neden olmaktadır. Yazıda memeli canlıda pineal ve yaşlanma süreci ile birlikte melatonin ritim değişiklikleri özetlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Pineal bez, Melatonin, Yaşlanma

ABSTRACT

The pineal gland is a neuroendocrine organ and exerts a powerful regulatory effect on many organs and system via melatonin which is the best-known pineal hormone. Like the functions of many organs, that of the pineal gland regresses with advancing age. This degeneration is most obviously reflected in the gradual reduction of the melatonin level and loss of the melatonin from the blood and tissue leading to age-related changes such as the psychosomatic disorders, neoplastic diseases, immune suppression and infections. In this brief paper, the pineal with aging process and changes in the circadian melatonin rhythm in mammals is summarised.

Key Words: Aging, Melatonin, Pineal gland

Geliş: 10.03.1998

Kabul: 30.03.1998

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı-ANKARA

İletişim: Prof. Dr. Ö. Selçuk PALAOĞLU: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı-ANKARA Tel. (312)3108495 Fax:(312)3111131

GİRİŞ

Pineal bez İsa'dan önce 300. yılda İskenderiyeli Herophilus (325-280 İ.Ö.) tarafından tanımlanmıştır (11). Bergamalı Galen, pineal bez için, çam kozalağına benzemesi nedeni ile konareion (Latince conarium) adını kullanmıştır. Bu sözcük pineal bezi innerve eden Nervi conarii adı ile günümüzde de sürmektedir. Pineal sözcüğü ise yine latince çam kozalağı anlamına gelen pinealis sözcüğünden gelmektedir. Anatomisi Vesalius (1514-1564) pineal bezin topografyasını ve yapısını tanımlamış, yine orta çağın ünlü filozof, hekim ve matematikçisi Rene Descartes (1596-1650) "ruhun yerleştiği yer" olarak tanımlayarak bellek işlevlerindeki önemini vurgulamıştır. 19. yüzyılda bezin içindeki sinir lifleri tanımlanmış ve bu liflerin sempatik kökenli olabileceği öne sürülmüştür. Bezin endokrinolojik rolü konusunda da yüzyıl sonlarında araştırma sonuçları yayınlanmaya başlamıştır. Yirminci yüzyılın başlarında ise hipotalamus fonksiyonlarını inhibe edici etkisi bildirilmiştir. 950'li yıllardan itibaren biyokimya, farmakoloji ve endokrinolojideki hızlı gelişmelere paralel olarak pineal ile ilgili bilgilerde de hızlı bir gelişme olmuştur. Lerner ve Case 1958 yılında pineal çalışmalarında önemli bir adımı atmışlar ve pineal bezin asal hormonu melatonini tanımlamışlardır. Bundan on yıl sonra da pineal bezin işlevlerinde aydınlık ve karanlığın rolü bildirilmiştir (1,17).

Pineal bez, embriyolojik olarak üçüncü ventrikülün arka üst kısmından (Prosencephalon) gelişir ve bu bölgeye pineal sapı aracılığı ile bağlı kalır. Pineal bez kemirici türü memelilerde yüzeyel ve derin pineal bez olmak üzere iki kısımdır. İnsan dahil diğer memeli türlerinde ise pineal bez tek kısımdan oluşur. Erişkin insanlarda ortalama ağırlığı 100-180 mg olup, 5-9 mm uzunluğunda, 3-6 mm genişliğinde, 3-5 mm derinliğindedir ve pia mater ile sarılmıştır. İnsan pineal bezi posterior serebral arterin medial posterior koroidal dalları aracılığı ile beslenir. Bezin küçük çapına karşılık kanlanması oldukça güçlüdür ve böbrekten sonra 2. En fazla kanlanan organdır (16,28). Venöz drenajı ise Galen venine boşalan küçük venler aracılığıyla sağlanır. Kapiller yapısı ayrışık endotelial yapılanma gösterir ve kan-beyin bariyeri yoktur (28).

Pineal bez, görme sisteminin bir uç organı olarak ritmik ışık mesajının organizmadaki her organa iletilmesi işlevini görür. Işık uyarısı pineal beze karmaşık, çok nöronlu bir sistemle ulaşır. Retinadan başlayan nöral yolun birinci kısmı Retinohipotalamik traktusdur (RHT). Bu traktus, suprakiazmatik çekirdekte (SKÇ) sonlanır. Retinal ışık reseptörleri ışığı elektriksel uyarıya çevirerek monosinaptik olarak bu çekirdeğe iletir. SKÇ'ye ayrıca optik traktus aracılığı ile lateral genikulat cisimlerden de uyarı gelir. SKÇ'den çıkan lifler aynı zamanda hem pineale, hem de omuriliğin intermediolateral kolonuna gider ve buradan superior servikal ganglion (SSG) ulaşır. Sempatik bir ganglion olan SSG'den çıkan postganglionik lifler ise nervi conarii aracılığı ile yine pineal beze ulaşarak, kapillerler boyunca bez içinde dağılırlar (7,11,28).

Pineal bez, sempatik innervasyondan başka az oranda parasempatik ve serotoninergik sinir lifleri ile de innerve olur. Bu lifler bezin içinde, çoğunlukla pinealositlerin

arasında serbest sinir uçları şeklinde sonlanırlar (6,22,28,30).

Pineal bez, parenkimal ve interstisiyel hücreler olmak üzere iki hücre grubundan oluşur. Parenkim hücrelerine pinealosit adı verilir. Pinealositlerin pineal bez içerisindeki oranı %90'a ulaşır ve bu hücreler aşağı omurgalılarda fonksiyonel ışık reseptörleridir. Retinanın kon hücrelerine benzerlik gösterirler ve ışık enerjisini elektriksel sinir uyarısına dönüştürürler. Filogenetik gelişim sürecinde, memeli pinealosit hücresi ışık uyarısına direkt yanıt veren hücre özelliğini kaybeder ve salgı fonksiyonu ile çeşitli hedef bölgelerde karmaşık ve çok nöronlu düzenleyici bir ara istasyon işlevi kazanır. Birçok memeli türünde tek tip pinealosit hücresi tanımlanmış olmasına karşın, insan dahil bir grup memelide tip 1 ve 2 olarak iki tip pinealosit hücresi bulunduğu gösterilmiştir (3,4).

Pinealositlerden başka pineal bez içinde bulunan en önemli hücre topluluğu glial hücrelerdir. Bunların bez içindeki oranı %5-10 arasında değişmektedir. Ayrıca mast hücreleri, plasma hücreleri, pigment içeren hücreler, çizgili kas dokusu ve sinir hücreleri de pineal bez içerisinde bulunurlar. Pineal bezin sapında ise seyrek olarak pinealositler, glial hücreler ve myelinsiz sinir lifleri bulunur (4,5).

Pineal bezin salgı fonksiyonu 2 ana grup endojen madde ile sağlanmaktadır. Bunlar indolaminler ve peptidlerdir. İndolaminler içinde en önemlisi 232 moleküler ağırlıklı N-asetil-5-metoksitriptamin (Melatonin)'dir (5). Melatoninin pineal bezden başka, retina, barsak gibi organlarda da sentezlendiği gösterilmesine rağmen, bunun kan melatonin düzeyine etkisi yok denecek kadar azdır (1,39). Melatonin pineal bezde belirgin gün içi ritimle sentez edilir. Melatonin üretimi ve salınımı karanlık ile başlar, aydınlık ile sonlanır. Bu nedenle melatonin "Karanlığın kimyasal anlatımı" veya "Endokrin Sistemin Drakulası" gibi isimlerle de anılır (28,29,30). Aydınlık dönemin uzaması veya aniden ışığa çakılması melatonin üretimini durdurur. Melatoninin siklik salınımı daima hipotalamik SKÇ'nin sinirsel aktivasyonu sonucu oluşur ancak, diyet, uyku süresi, vücut postürüne göre bazı değişiklikler gösterebilir (1,35).

Pineal bez içerisinde sempatik sinir uçlarındaki en önemli nörotransmitter noradrenalin'dir. Noradrenalin, postsinaptik reseptörler olan pinealosit membranındaki b ve a-reseptörlerine bağlanır. Yaklaşık %85 melatonin b-reseptörlerinin aktivasyonu ile, %15'i ise a-reseptörlerinin uyarılması ile sentez edilir, b ve a adrenerjik reseptörlerin uyarılması ile hücre içinde cAMP ve N-asetiltransferaz (NAT) artışı olur. Melatoninin ön maddesi, bir aminoasid olan triptofandır ve bu, pinealositler içinde önce serotonine, daha sonra melatonine dönüşür. Melatoninin salınımı geceleri büyük bir yükselme gösterir. Yükselmiş melatonin düzeyinin yüksek kalma süresi ise, karanlığın süresine bağlıdır. Kış aylarında, uzamış gecelerde, bu süre uzundur. Pinealektomi veya sempatik duyarsızlaştırma melatoninin gece yükselmesini önler (1).

Melatonin üretildikten sonra hızlı bir biçimde önce kana, beyin omurilik sıvısı dahil olmak üzere tüm biyolojik sıvılara ve büyük olasılıkla da tüm dokulara dağılır. Ölçülen

bütün sıvılarda melatoninin varlığı gösterilmiştir. Anneden fetusa ve süt yoluyla yenidoğana geçebilir (41). Melatoninin bütün sıvı ve dokulara geçmesi, bütün organizmanın karanlık sürecine girmesine yol açar (1).

Kanda melatonin albumine bağlı olarak bulunur ve serum düzeyi 10-300 pgr/ml arasındadır (35). Yarılanma ömrü 10-40 dakikadır ve bütün metabolitleri idrarla atılır.

Metabolitlerin idrardaki miktarları geceleri gündüzden daha fazladır. Ortalama günlük atılım hızı 0-30 ng/8-saatdir ve yüksek oranda bireysel ve günlük farklılık gösterebilir. %1 den azı idrarla değişmeden atılır (1,2,11,35,40). Pineal bezde melatonin dışında başka indolaminlerin ve peptitlerin de bulunduğu bilinmektedir ve bütün bunlar, pineal bezin de ön hipofiz gibi çok hormonlu bir organ olabileceği teorisinin öne sürülmesine yol açmıştır (41).

Yaşlanmada pineal bezde yapısal değişiklikler

Doğum sonrası evrede pineal bez ve pinealosit hacminde belirgin büyüme olur. Yaşlanan pinealositlerde ise hücre yapısında her iki tipde de belirgin gerileyici değişiklikler görülür. İlerleyen yaşla birlikte tip 1 pinealositlerde lizozomlarda artış ve tip 2 pinealositlerde ise hücre yapısında değişiklikler görülür. Pinealositlerde hücre:çekirdek ve çekirdek:sitoplazma ilişkileri de yaşlanmayla birlikte değişiklikler gösterir. Çekirdek ve çekirdekçik çapı gençlerde daha fazla iken, çekirdek sitoplazma oranı gençlerde yaşlılara göre daha düşüktür. Bu da pineal bezin işlevinin gençlerde daha fazla olduğunu yapısal bir gösterisidir. Pinealosit sayısında da yaşlanmayla birlikte azalma görülür (3,4), Yaşlanma ile pineal bez içinde bağ dokusu ve glial hücre sayısında artış, sempatik sinir liflerinde ve sempatik sinir innervasyonunda ise azalma görülür. Ayrıca B-adrenerjik reseptör sayısında da azalma görülür. Genç sıçanlarda B-adrenerjik reseptör yoğunluğunun yaşlılara göre daha fazla olduğu, ancak B-adrenerjik reseptörlere olan afinitenin yaşla azalmadığı bilinmektedir (16,28,38).

Pineal bezin kalsifikasyonu (corpora arenacea, acervuli, brain sand) insan pineal bezinde sık görülen bir durumdur (16). Pineal kalsifikasyonunun 0-6 yaş çocuklarda bile fizyolojik olarak görülebileceği ve Özellikle 2. dekattan sonra bu oranın artacağı bildirilmiştir (3-12 yaşda % 2, 13-40 yaşda % 46, 40 yaş üstü % 60) (9). Bu oluşumlar karbonat içerirler ve mineral yapısı, diş minesine benzer yapıdadır. Bu toplantıların öncelikle glial doku ve bağ dokusu stromalarında yer aldığı, ayrıca pinealosit vakuollerinde toplandığı ve daha sonra belirli bir boyuta ulaşınca vakuollerin parçalanması ile ekstrasellüler boşluğa çıktığı bildirilmiştir. Kimyasal olarak kalsiyum, magnezyum, sülfür, çinko, demir, mangan, bakır, klorür gibi elementler içerir. Bu toplantılar hücre dışı boşluğu doldururlar ve bu durumda bezin enzimatik aktivitesinin korunmasını sağlarlar.

Önceleri pineal bezdeki kalsiyum toplanmasının pineal bez işlevleri ve melatonin üretimi ile ters etki göstereceği düşünülmekteydi. Ancak pineal bez kalsiyum miktarının artması ile melatonin üretiminin bozulması deneysel olarak gösterilememiştir. İnsanlarda pineal bezin kalsifikasyonu ile serum melatonin düzeyi arasındaki ilişki ile ilgili çok özgün çalışma yapılmamış olsa bile, gerek pinealositler yapısal

çalışmaları, gerekse pineal enzimlerinin biyokimyasal analizleri bu kalsiyum toplantılarının pineal bezin melatonin üretmesi üzerine olumsuz bir etkisi olmadığını göstermiştir. Aslında bu toplantılar, yaşa bağımlı bezin etkinliğinin azalmasından çok, geçmişte pineal bezin sekretuar etkinliği lehinde bir bulgudur. Nitekim, pineal bezde 2 ile 86 yaş grupları arasında yapılan histokimyasal ve ultrastrüktürel çalışmalarda bu toplantıların varlığının bezin atrofisinden çok sekretuar etkinliğine bağlı olduğu gösterilmiştir (13,19,25,32,38,40).

Yaşlanmayla melatonin ritminin azalması

Yeni doğanda melatonin ritmi 3-4 aylık olana kadar görülmez ve melatonin düzeyi düşüktür. Bir yaşına kadar gelişir ve 1-3 yaş arasında en yüksek düzeyine ulaşır. Daha sonra yavaş yavaş düşer. İlerleyen yaşla birlikte melatonin ritmi bozulur ve pineal melatonin üretiminde giderek artan bir azalma gözlenir. Gece yükselmesi olmasına karşın melatonin düzeyinin %75 oranında azaldığı görülür. Yaşlanmayla birlikte pineal bezin serotoninden melatonin oluşturma yeteneği de azalır. Gece melatonin üretim ve salınımının azalmasının yanında, melatonin yaşlılarda daha kısa süreli bir yükselme gösterir. Melatoninin ana üriner metaboliti olan 6-hidroksimelatonin de, yaşa bağımlı olarak azalır. Melatonin düzeyindeki düşmeye karşılık, melatonin üretiminde önemli bir enzim olan NAT aktivitesinde yaşa bağlı bir azalma görülmez. Ancak pineal hidroksiindol-O-metiltransferaz aktivitesinde azalma görülür (32,36).

Yaşlanmayla birlikte görülen pineal ve serum melatonin miktarındaki azalmanın en önemli etkenlerinden birisi pinealosit membranındaki B-adrenerjik reseptörlerin sayısının azalmasıdır. Yapılan çalışmalar bu reseptörlerin yoğunluğunda azalmanın olduğunu göstermesine karşın reseptörlere bağlanan ajanların bu reseptörlere olan afinitelerinde bir değişiklik olmadığını göstermiştir. Bu çalışmaların sonucu yaşlanmayla giderek azalan melatonin ritminin B-adrenerjik reseptör yoğunluğundaki azalmayla aynı anda olduğunu göstermektedir. Yaşlanmayla birlikte pineal bezin üretimini azalması ikinci Önemli nedeni ise SKÇ de azalan hücre sayısıdır. Ayrıca pineal bezdeki sempatik sinir uçlarından noradrenalin salınımı da yaşlanmayla birlikte azalır. Bu durum SKÇ de azalan nöron sayısına bağlı olarak gelişen azalmış gece uyarısının bir sonucudur (13,19,25,32,40).

Melatoninin serbest radikal bağlayıcı özelliği

Evrim boyunca korunmuş olması, melatoninin tüm canlılar için bazal ama multifonksiyonel bir molekül olması gereğini doğurmaktadır. Çok temel bir etki olarak, esansiyel aromatik amino asid triptofandan türeyen indoller ve özellikle melatonin, elektron transferini düzenleyebilmekte, reaktif araürün radikalleri detoksifiye edebilmekte, peroksidatif reaksiyon zincirlerini güçlü bir şekilde kontrol edebilmektedir. Bu temel antioksidan etkinin insan biyolojisindeki karşılığı ise hücre ve dokunun bütünlüğünün korunmasına katkıdır. Biyolojinin biyokimyasal işleyişinde oksidasyon araürünleri ve dolayısıyla oksidatif stres oluşumu kaçınılmazdır, Ancak, gene biyoloji, bu kaçınılmaz oksidatif

strese karşı etkin antioksidan koruma düzeneklerine sahiptir. Son yapılan çalışmalar, bu endojen antioksidan maddelerden en güçlüsünün melatonin olduğunu göstermiştir (31,33). Melatonin molekülü kolaylıkla oksitlenmez, otooksidasyona uğramaz ve redoks döngüsüne, hidroksil radikali üreten reaksiyonlara katılmaz. Melatoninin yanısıra melatonin metabolitlerinden hiçbirisinin prooksidatif aktivitesi yoktur. Melatoninin hidroksil radikali nötralize etme özelliği glutatyondan 5 kat, mannitolden 15 kat, peroksit radikal tutucu özelliği ise E vitamininden 2 kat daha güçlü olduğu gösterilmiştir (33).

Yaşlanma-melatonin yetmezliği-hidroksil radikal patolojisi ile ilgili verilerin birlikte değerlendirilmesi olasılıkla 3 Önermeyi arka arkaya sıralayabilmektedir;

- Melatonin evrim boyunca korunmuş bir molekül olup, oksidatif stresin en güçlü endojen önleyicisidir.
- Yaşlanma melatonin sentez ve salınımlında azalma ile karakterizedir. Dolayısıyla, oksidatif strese karşı en etkin düzenek etkinliğini kaybetmekte ve tehlikeli bir prooksidatif durumun egemen olmasına ve hücrenin doğru olmayan diferansiyasyonuna hatta dejenerasyonu ve ölümüne zemin hazırlamaktadır.
- Melatonin uygulanması veya yaş-bağımlı melatonin yetmezliğini düzeltebilecek besinsel ve farmakolojik yaklaşımlar yaşlanmayla paralel fonksiyon bozuklukları ve hastalıkları önleyebilmektedir. Sonuç olarak, yaşlanma ile ilgili teorilerin arasına melatoninin yetmezliği ve hidroksil radikal patolojisi de eklenmelidir.

Yaşlanma, Pineal bez ve immün sistem

Pineal bezle immün sistem arasında anatomik ve fizyolojik bir ilişki söz konusudur. Anatomik ilişki pineal bez ile timusun superior servikal gangliondan köken alan sempatik sinir lifleri aracılığı ile innerve edilmesidir. Pineal bez, memelilerde, intrauterin yaşam ve yeni doğanlarda immün sistemin bir parçasıdır ve timusun gelişmesine kadar immün yanıt ve immün sistemin programlanması açısından çok önemlidir. Pineal bezin erken yaşlarda harap edilmesi humoral ve hücresele immün yanıtların gelişmesini durdurur (15). Pinealin immün düzenleyici aktivitesi şu anki bilgilerimize göre büyük oranda melatonine bağlıdır (20).

Melatoninin özellikle yaşlanmaya bağlı immün yetersizliklerde de immün yanıtı artırıcı etkisi bilinmektedir. Benzer olarak, oral çinko tedavisinin de immün yanıtı artırıcı etkisinden söz edilmektedir. Bilindiği gibi, çinko organizmada hücre bölünmesi, differansiyasyonu, programlı hücre ölümü, gen ekspresyonu ve transkripsiyonu, hormon-reseptör etkileşmesi, biomembranların işlevleri, enzimatik aktivitelerin sürdürülmesi ve serbest radikallere karşı koruyucu olmak gibi bir çok önemli işlevi olan bir eser elementtir ve pineal bez beyinde çinko açısından en zengin bölgedir (8,10,12,27). Yaşlanma ile çinkonun gastrointestinal emilimi ve devinimi azalmaktadır. Genç deneklerde pinealektomi sonrası, yaşlı deneklerde ise olağan olarak görülen plazma çinko düzeylerinin düşüklüğü ile seyreden negatif çinko dengesi, tiroid hormonlar, büyüme hormonu tedavisi yanısıra timus içine yerleştirilen pineal greft veya

melatonin tedavisi ile de belirgin olarak düzeltilebilmektedir (18,34).

Ayrıca, melatonin tedavisinin viral enfeksiyonlara, kronik stres, cerrahi müdahaleler ve yaşlanmaya ikincil olarak gelişen immünolojik zayıflamayı önleyebildiği de son bilgiler arasındadır (20,35).

Pineal ekstrelerinin tümör büyümesini inhibe edici bir özelliğe sahip olması da yaklaşık yirmi yıldan beri bilinmektedir. Ancak, bu etkinin immün reaktiviteyi arttırmasının yanısıra direkt bir antikanser etkiyi de içerdiği son yıllarda anlaşılmıştır. Pinealin bu antikanser etkisi her ne kadar özellikle melatonine bağlanmışsa da, melatoninin antikanser etki gösteren tek indolamin olmadığı ayrıca pineal peptidlerinin de bu etkide önemli rol oynadığı çeşitli çalışmalarla bildirilmiştir (11,35).

Yaşlanma

Yaşlanmanın temel biyolojisinde, yaşam süresinin uzadığı ve yaşlı popülasyonun genel popülasyona oranının çok arttığı 21.yüzyılda yeni kavramsal değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Genel olarak, yaşlı organizmanın uyum gücü ve çeşitli stresör ve iç ve dış uyarılarla başetme yeteneği, belirgin olarak azalmaktadır. Diğer bir deyimle, yaşlılık, uyarılara yatkınlığın arttığı ve yaşamı sürdürme yeteneğinin azaldığı bir olgunlaşma sonrası değişiklikler zinciridir.

Yaşlanma olgusunun odak noktası ilerleyici hücre bozulmasıdır. Bunun sinir sistemindeki karşılığı ise ilerleyici sinir hücresi kaybıdır. Bu bağlamda, melatonin ve eksitator amino asitler karşıt patofizyolojik etkiye sahip mediatörlerdir.

Nitekim, fonksiyonel bir pineal bez veya bezin fonksiyonel birimleri yaşlanma ilgili kavramsal yeniliklerden en çok ümit verendir. Şöyleki, pineal bez ve ürünlerinin doğrudan veya dolaylı olarak yaşlanmayı geciktirebildikleri veya yaşlanmayla birlikte seyreden hastalıkları önleyebildikleri gösterilmiştir. Bu bulgulardan dolayı da melatonine "yaşlanma karşıtı hormon" veya "juvenil hormon" adlarında verilmiştir (26). Yaşlanma, bu teoriye göre, pineal bezin yaşlanmasına bağlı serotoninden melatonin sentezinin ve melatonin/serotonin oranının azalması sonucu ikincil olarak gelişen bir sendrom olarak da tanımlanabilmektedir. Ek olarak, yaşlıların, eksitator amino asitler, serbest radikaller ve aşırı nöronal kalsiyum yüklenmesi triadı ile oluşan hücre hasarına daha yatkın olması da önemli bir veridir.

Pinealektomi ile yaşlanmanın hızlandığı ve beklenen yaşam süresinin kısaltıldığı gösterilmiştir (23,24,26). Melatoninin gün içi ritmik salınımı yaşlanma ile bozulmakta, demans gibi nörodejeneratif hastalıklarda ise tamamen kaybolmaktadır. Ancak, dışarıdan farmakolojik dozlarda melatonin uygulaması ve gıda kısıtlaması veya diğer besinsel ve farmakolojik yaklaşımlar ile melatoninin gün içi ritmi korunabilmekte, yaşam kalitesi arttırılabilmekte, yaşam süresi uzatılabilmekte, erken yaşlanma önlenabilmekte ve çeşitli nörodejeneratif hastalıkların ortaya çıkma yaşı geciktirilebilmektedir (32,40). Yaşlanma karşıtı bir hormon olmasında, melatoninin, antikanser, immün uyarıcı, antioksidan etkilerinin büyük önemi ve katkısı vardır.

Yaşlanmanın temel parametresi olan genel nöronal plastisitenin kaybı melatonin ile önlenebilmektedir (25,26). Yapılan çalışmalar, yaşlanma ile hipotalamik katekolamin-erjik nöronal girişlerin ve dolayısıyla nöroendokrin düzenleyici işlevlerin anlamlı olarak azaldığını göstermektedir. Büyük oranda bu nöronal eksitator etki, glutamat aracılığı ile oluşmaktadır. Bu ise, üreme fonksiyonunun ve immün fonksiyonun azalmasına, kanser oluşum oranının artmasına, kardiyovasküler fizyolojinin düzenlenme bozukluklarına yol açmaktadır. Hipotalamik katekolamin düzeylerini yükselten farmakolojik ajanların yanısıra, melatonin tedavisinin de hipotalamik hücre mimarisinde bir yeniden yapılanmayı tetikleyebildiği bildirilmiştir. Melatonin ve glutamat arasındaki fizyolojik antagonizma, hipotalamik nöronal ağın fonksiyonel idamesinde çok kritik bir rol oynamaktadır. Glutamat tek başına, erken yaşlanmanın belirtileri olan üreme fonksiyonunda yavaşlama, davranışsal fonksiyon bozuklukları, nöronal hücre dejenerasyonu ve ölümüne yol açabilmektedir.

Yaşlılıkta, nöronal plastisitenin korunması için melatonin uygulanmasının yanısıra gıda kısıtlamasının da başarılı olduğu kanıtlanmıştır. Gıda alımı, diyetteki yaşlanma faktörü glukoz, gıdanın metabolizması sonucu oluşan serbest radikaller, yaşlanmayı tetikleyen hormonların artmış salınımı ve diğer bir çok düzenek aracılığı ile yaşlanmayı hızlandırabilmektedir. Uzun süreli gıda kısıtlamasının ise yaş-bağımlı bir çok fizyolojik değişikliği inhibe ettiği ve yaş-bağımlı patolojilerin başlamasını geciktirdiği bilinmektedir. Ayrıca, bu uygulamanın, reaktif oksijen radikalleri üretimini azalttığı, melatonin sentezi de dahil olmak üzere antioksidatif yanıtları koruduğu ve pineal bezin hem yapısal hem de işlevsel olarak idamesini sağladığı gösterilmiştir. Akut gıda kısıtlaması, gastrointestinal yolda pineal dışı melatonin sentezini ve serum melatonin düzeyini arttırmaktadır. Uzun süreli gıda kısıtlaması, bütün endokrin organların işlevlerini azaltmasına karşın melatonin siklusuna dokunmamaktadır (14,27,37).

Pineal bezi çıkarılmış deneklerin ortalama yaşam sürelerinin kısaldığı gösterilmiştir. Ancak bütün bu çalışmaların yaşlanma-melatonin ilişkisinin kesin bir göstergesi olarak kabul edilmesi güçtür. Bu konuda daha pek çok çalışmanın yapılması gerekmektedir. Özellikle uzun süreli profilaktik melatonin tedavisinin etkileri ve yaşlanmaya bağlı olarak gelişen olaylara etkisi incelenmelidir.

SONUÇ

Yapay olarak yaşam süresinin uzatılması insanoğlu için arzu edilmekle birlikte, bu güne dek erişilememiş bir durumdur. Moleküler biyolojik teknolojinin gelişimi, yaşlanmayı kontrol eden genetik mekanizmaların anlaşılması yönünde büyük umutler doğurmuştur. Pineal bez, 1980'li yılların sonlarına kadar, organizmanın büyük ölçüde bilinmeyenler havuzunda olmasına rağmen, son araştırmalar bu organın yaşlanma ve yaşlanma ile birlikte seyreden bir çok hastalığın patogeneğinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Bu veriler, pineal bezin yaşlanma olgusunu başlatan ve ilerlemesine neden olan merkezi bir içsel saat olduğu hipotezini desteklemektedir. Pineal bezin çıkarılması ile oluşan fiz-

yolojik etki profili, yaşlanmayla ileri derecede benzerlik göstermektedir. Öte yandan, genç deneklerin pineal bezinin yaşlı deneklere transplantasyonu yaşlı deneklerin yaşam süresini anlamlı olarak uzatmakta, buna karşılık yaşlı deneklerin pineal bezinin genç deneklere transplantasyonu, yaşam süresini anlamlı olarak kısaltmaktadır. Bu deneysel veriler, genç pineal bezi transplantasyonunun yapay yaşam süresi uzatılması beklentisine cevap verebilir niteliktedir (23,24).

Pineal bezin morfolojik ve işlevsel özelliklerinin aydınlatılabilmesi amacıyla 1930'lu yıllardan beri bezin transplantasyonu konusunda yapılan çalışmalar, pineal bez transplantasyonlarında greft dokusunun yaşamını sürdürdüğünü, sempatik sinirler tarafından yeniden innerve edildiğini, enzimatik etkinliğini sürdürdüğünü, melatoninine ait gün içi ritmin yeniden oluşabildiğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Arendt J: Melatonin. *Cim Endocrinol*, 29: 205-229, 1988.
2. Birau N: Melatonin in human serum: Progress in screening investigation and clinic. In melatonin : current status and perspectives. Birau N, Schloot W (eds), Pergamon Press. Oxford, 1981; 297-317.
3. Calvo J, Boya J, :1: Postnatal evolution of the rat pineal gland: light microscopy. *J Anat*, 1984; 138: 45-53.
4. Calvo J, Boya J: Ultrastructure of the pineal gland in the adult rat. *J Anat*, 1984; 138: 405-409.
5. Calvo J, Boya J, Borregon A, Garcia-Maurino JE: Presence of glial cells in the rat pineal gland: A light and electron microscopical immunohistochemical study. *The anatomical Record*, 1988; 220: 424-428.
6. Calvo J, Boya J, Garcia-Maurino JE: Ultrastructural changes in the rat pineal gland after sympathetic denervation. *Quantitative Histol Histopathol*, 1990; 5: 155-160.
7. Cassone VM, Varren WS, Brooks DS, Lu J: Melatonin, the pineal gland and circadian rhythms. *J Biological rhythms*, 1993; 8:S73-81.
8. Chandra RK: Trace elements regulation of immunity and infection. *Am Coll Nutr*, 1985; 4: 5-16.
9. Cohen M, Wax Y, Modan B: Seasonality in the occurrence of breast cancer. *Cancer Res*, 1983; 43: 892-896.
10. Dardenne M, Boukaiba N, Gagernault MC: Restoration of the thymus in aging mice by in vivo zinc supplementation, *Clin Immunol Immunopathol*, 1993; 66: 127-135.
11. Erlich SS, Apuzzo MLJ: The pineal gland: anatomy, physiology and clinical significance. *J Neurosurg*, 1985; 63: 321-341.
12. Fabris N, Mocchegiani E, Muzzioli M, Provinciali M: The role of zinc in neuroendocrine-immune interactions during aging. *Am NY Acad Sci*, 1991; 621: 314-326.
13. Fabris N: Biomarkers of aging in the neuroendocrine-immune domain: Time for a new theory of aging. *Ann NY Acad Sci*, 1992; 663: 335-348.
14. Henden T, Stokkan KA, Reiter RJ: The age associated reduction in pineal Beta-adrenergic receptor density is prevented by life-long food restriction in rats. *Biol signals*, 1992; 1: 34-39.
15. Jankovic BD, Isakovic K, Petrovic S: Effect of pinealectomy on immune reactions in the rat. *Immunology*, 1970; 18: 1-6.
16. Kappers AJ: The mammalian pineal gland, a survey. *Acta neurochir*, 1976; 34: 109-149.

17. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y: Isolation of melatonin, pineal factor that lightens melanocytes, *J AmChem Soci*, 1958; 80:2587.
18. Lobo RA, Limaos EA: Inflammatory response modulated by pinealectomy: Effect of light. *Brazilian J Med Biol Res*, 1991; 24: 1159-1162.
19. Maestroni GJM, Conti A, Pierpaoli W; Pineal melatonin and its fundamental immunoregulating role in aging and cancer. *Arm NY Acad Sci*, 1988; 521: 140-148.
20. Maestroni GJM: The immunoendocrine role of melatonin. *J Pineal Res*, 1993; 14: 1-10.
21. Masoro EJ: Food restriction in rodents: An evaluation of its role in aging. *J Gerontol* 1988; 43: B59-64.
22. Moller M: Fine structure of the pinealopetal innervation of the mammalian pineal gland. *Mic Res and Tech*, 1992;21:188-204.
23. Palaoglu S, Sungur A, Atasever A: Morphological assesment of pinealectomy and fetal pineal gland transplatation in rats. Part 1. *Acta Neurochir*, 1994; 128: 1-7.
24. Palaoglu S, Palaoglu Ö, Akarsu ES: Behavioral assesment of pinealectomy and fetal pineal gland transplatation in rats. Part 2. *Acta Neurochir*, 1994; 128: 8-12.
25. Pierpaoli W, Maestroni GJM: Melatonin: a principal neuroimmunoregulatory and anti-stress hormone: its anti-aging effects. *Immunol lett*, 1987; 16: 355-362.
26. Pierpaoli W, Yi C: The involvement of pineal gland and melatonin in immunity and aging. I. Thymus-Mediated, immunore-constituting and antiviral activity of TRH. *J Neuroimmunol*. 1990; 27: 99-109.
27. Prasad AS: Clinical, endocrinological and biochemical effects of zinc deficiency. *Clin Endocrinol Metab*, 1985; 14: 567-589,
28. Reiter RJ: The mammalian pineal gland: structure and function, *Am J Anat*, 1981; 162: 287-313.
29. Reiter RJ: The melatonin message: duration versus coincidence hypotheses. *Life Sci*, 1987; 40: 2119-2131.
30. Reiter RJ: Melatonin: The chemical expression of darkness. *Molecular and cellular Endocrinol*, 79: 153-158, 1991.
31. Reiter RJ, Poeggeler B, Tan D: Antioxidant capacity of melatonin: A novel action not requiring a receptor. *Neuroendocrinol lett*, 1993; 15: 103-116.
32. Reiter RJ: Pineal function during aging: Attenuation of the melatonin rhythm and its neurobiological consequences. *Acta Neurobiol exp*, 1994; 54: 31-39.
33. Reiter RJ: Functional diversty of the pineal hormone melatonin: its role as an antioxydant. *Exp clin endocrinol*, 1996; 104: 10-16.
34. Rolink A, Melchers F: Molecular and cellular origins of B lymphocyte diversty. *Celi*, 1991; 66: 1081-1094.
35. Ronco AL, Halberg F: The pineal gland and cancer. *Anticancer Res*, 1996; 16: 2033-2040.
36. Sack RL, Lewy AJ, Erb DL: Human melatonin production decreases with age. *J pineal Res*, 1986; 3; 379-388.
37. Stokkan KA, Reiter RJ, Nonako KO: Food restriction retards aging of the pineal gland. *Brain Res*, 1991; 545: 66-72.
38. Tapp E, Huxley M: The histological appearance of the human pineal gland from puberty to old age. *J pathol*, 1972; 108: 137-144.
39. Vermeulen M, Palermo M, Giordano M: Neonatal pinealectomy impairs murine antibody-dependent cellular cytotoxicity, *j Neuroimmunol*, 1993; 43: 97-102.
40. Waldhauser F, Ehrhart B, Förster E: Clinical aspect of the melatonin action: Impact of the development, aging and puperty, involvement of melatonin in psychiatric disease and importance of neuroimmunoendocrine interactions. *Experiantia*: 1993; 49: 671-681.
41. Wilson LD, Foster DW: The pineal gland and circumventricular organs. *Textbook of endocrinology*, 7th Ed. WB Saunders Co. Phyladelphia, 1985; 535-539.