

Melatoninin Kadın Üreme Sistemi Üzerindeki Koruyucu Rolü: Geleneksel Derleme

The Protective Role of Melatonin on the Female Reproductive System: A Traditional Review

^a Miray ASLAN^a, ^b Deniz ÖZKAN VARDAR^b, ^c Belma KOÇER GÜMÜŞEL^c

^aLokman Hekim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Toksikoloji AD, Ankara, Türkiye

^bLokman Hekim Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Eczane Hizmetleri AD, Ankara, Türkiye

^cLokman Hekim Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü, Farmasötik Toksikoloji AD, Ankara, Türkiye

ÖZET Jinekolojik bozukluklar, kadın üreme sistemini etkileyen bir dizi durumu kapsamaktadır ve halk sağlığı ile toplum refahı için önemli zorluklar oluşturmaktadır. Dünyanın her yerinde, kadınlar farklı jinekolojik bozukluklarla mücadele etmek zorunda kalmaktadır. Melatonin kadın üreme sistemi üzerindeki etkileri, çeşitli çalışmalarla son yıllarda geniş çapta araştırılmaktadır. Melatonin, kadın üreme sistemi üzerindeki etkilerini özellikle güçlü antioksidan aktivitesi sayesinde vücutta gelişen oksidatif stresi azaltarak göstermektedir. Melatoninin işlevleri bununla sınırlı değildir; inflamasyonu azaltma, hormonal düzensizlikleri dengeleme, çeşitli sinyal yollarını regüle etme ve çeşitli apoptotik yeteneklere sahip olduğu bildirilmektedir. Bu derlemede; melatoninin yumurtlama, gebelik, doğum ve reproduktif yaşlanma süreci dâhil kadın üreme sistemi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Reproduktif yaşlanma, infertilite açısından en önemli sorunlardan biri olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalar melatoninin, reproduktif yaşlanma ve üreme tıbbi alanında yardımcı üreme tekniklerinde alternatif bir tedavi seçeneği olma potansiyeli taşıdığını göstermektedir. Bunun yanında; yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar sonucunda melatoninin; polikistik over sendromu, yumurtalık kanseri, endometriozis gibi kadın üreme sistemi patofizyolojilerinde tedaviye eklenmesiyle terapötik etkiler gözlemlendiği çeşitli araştırmalar ışığında değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmeler sonucunda melatoninin, önemli terapötik etkiler gösterme kapasitesine sahip olduğu tespit edilmiştir. Umut verici sonuçlara rağmen, melatoninin kadın üreme sisteminde koruyucu potansiyel bir molekül olabileceğini destekleyen çalışmalar bulunmakla birlikte, melatoninin rutin bir tedavi seçeneği haline gelebilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Yapılan çalışmalar melatoninin kadın üreme sisteminde koruyucu potansiyel bir molekül olabileceğini desteklemekte olsa da melatoninin rutin bir tedavi seçeneği haline gelmesi için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

ABSTRACT Gynecological disorders encompass a broad spectrum of conditions affecting the female reproductive system, posing significant challenges to public health and societal well-being. Globally, women face various gynecological issues. In recent years, the effects of melatonin on the female reproductive system have been extensively studied. Melatonin primarily exerts its beneficial effects through its potent antioxidant activity, mitigating oxidative stress within the body. However, its functions extend beyond this; melatonin has been reported to reduce inflammation, regulate hormonal imbalances, modulate signalling pathways, and exhibit apoptotic properties. This review examines melatonin's effects on the female reproductive system, focusing on ovulation, pregnancy, childbirth, and reproductive aging. Reproductive aging is recognized as a critical issue, particularly concerning infertility. Studies suggest that melatonin holds potential as an alternative therapeutic option in assisted reproductive technologies, particularly in addressing reproductive aging. Moreover, *in vivo* and *in vitro* studies have shown that melatonin exhibits therapeutic effects when incorporated into treatments for pathologies such as polycystic ovary syndrome, ovarian cancer, and endometriosis. These findings suggest melatonin has significant therapeutic potential. Despite promising results, more research is needed to establish melatonin as a routine treatment option for gynecological disorders. Current evidence supports its role as a protective molecule within the female reproductive system, but further studies are essential to validate its clinical applications fully.

Anahtar Kelimeler: Melatonin; yaşlanma; polikistik over sendromu; endometriozis; over tümörleri

Keywords: Melatonin; aging; polycystic ovary syndrome; endometriosis; ovarian neoplasms

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Aslan M, Özkan Vardar D, Koçer Gümüsel B. Melatoninin kadın üreme sistemi üzerindeki koruyucu rolü: Geleneksel derleme. J Lit Pharm Sci. 2025;14(2):68-79.

Correspondence: Deniz ÖZKAN VARDAR

Lokman Hekim Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Eczane Hizmetleri AD, Ankara, Türkiye

E-mail: deniz.ozkanvardar@lokmanhekim.edu.tr

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 04 Sep 2024

Received in revised form: 10 Apr 2025

Accepted: 10 Apr 2025

Available online: 17 Jul 2025

2630-5569 / Copyright © 2025 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



MELATONİN

Melatonin, ilk kez Amerikalı Dermatolog Aaron B. Lerner tarafından 1958 yılında Yale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde izole edilmiştir. Melanositlerde melatonin ("mela-") granüllerini bir araya getirme yeteneğinden dolayı ve serotoninenden ("-tonin") türetilmesi nedeniyle "melatonin" olarak adlandırılmıştır.¹

Melatonin sentez aşamaları Şekil 1'de özetlenmiştir. Melatonin, çeşitli dokularda ve organlarda (yumurtalıklar, retinalar, kemik iliği, bağırsaklar, plasenta, lenfositler ve karaciğer) üretilebilir ve burada otokrin ve parakrin mekanizmalar aracılığıyla lokal olarak etki etmektedir. Gece boyunca sirkadiyen ritimlere ve foto-periyodik koşullara göre üretilmektedir. Bu nedenle, melatonin vücut sıcaklığını, metabolik kontrolü, glisemik ve lipid kontrolünü, kardiyovasküler ve bağışıklık sistemi kontrolünü, üreme ve gebeliği düzenlemede temel roller oynayarak çeşitli fizyolojik işlevleri düzenlemektedir.²

MELATONİN VE ÜREME SİSTEMİ

Son yıllarda melatonin, üreme sistemi üzerinde koruyucu etkisi ve hastalıkların tedavisinde umut verici bir

ajan olarak öne çıkmaktadır.³ Epifiz bezi, melatonin salınımı yoluyla birçok türün üreme fonksiyonunu etkilemektedir. Melatoninin üreme fonksiyonu üzerindeki düzenleyici etkisi ve yaş, ışık döngüsü ve adet döngüsü gibi faktörlere bağlı olarak türler arasında farklılıklar göstermektedir. Bazı hayvanlarda melatonin salgısındaki değişiklik üreme faaliyetlerine aracılık etmede anahtar noktadır. Melatonin, lipofilik yapısı nedeniyle tüm hücre zarlarına nüfuz edebilir ve tüm dokulara girebilir, ancak sisteme girdikten sonra melatonin özellikle yumurtalıklarda yoğunlaşmaktadır.⁴ Sabah foliküler sıvıdaki melatonin konsantrasyonlarının ($58,9 \pm 3,8$ pmol/L) gün içine göre ($23,2 \pm 0,8$ pmol/L) önemli ölçüde daha yüksek olduğu ($p < 0,005$ 'ten az), ancak sabah konsantrasyonlarının yılın aydınlık ve karanlık dönemleri arasında farklı olmadığı, gün içindeki değerlerin ise karanlık dönemde daha yüksek olduğu ($p < 0,005$ 'ten az) ($27,1 \pm 2,1$ pmol/L) bildirilmiştir.

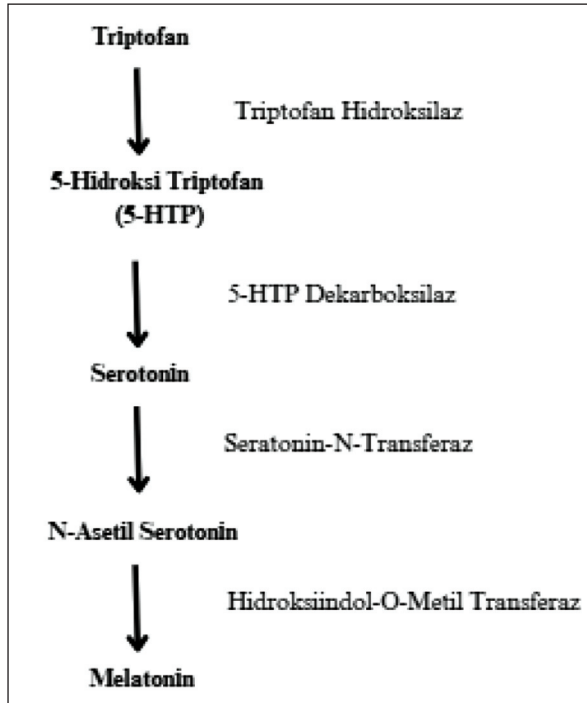
Foliküler sıvıdaki melatonin konsantrasyonlarının karanlık dönemlerde, aydınlık dönemlerden ($21,1 \pm 2,1$ pmol/L) daha yüksek olması, melatoninin insanlarda üreme fonksiyonlarının foliküler düzeyde düzenlenmesine müdahale ettiğini göstermektedir.⁵

MELATONİNİN YUMURTLAMA ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Melatoninin üreme sürecindeki rolü üzerine yapılan çalışmalar esas olarak yumurtalıklardaki doğrudan rolüne odaklanmıştır. Granüloza hücrelerinde [granulosa cell (GC)], luteal hücrelerde, antral foliküllerde ve sıçanların korpus luteumunda melatonin reseptörü 1 ve melatonin reseptörü 2 reseptörlerinin ekspresyonu, bunun memeli üreme süreçlerinin düzenlenmesinde önemli rollere sahip olduğu anlaşılmaktadır.⁶ Çalışmalar melatoninin oositler üzerindeki yararlı etkilerinin melatonin reseptörü 1 ve adenosin monofosfat ile aktifleştirilen protein kinaz yolu aracılığıyla gerçekleştiğini göstermiştir.⁴

SİRKADİYEN SİSTEM VE ÜREME DÖNGÜLERİ

İnsan sirkadiyen sistemindeki bozulmaların (örneğin vardiyalı çalışmadan kaynaklanan) üreme döngülerini bozduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, yapılan bir çalışmada, melatonin seviyeleri önemli ölçüde baskılanan gece çalışan kadınlarda yüksek oranda düzensiz menstrüel siklus insidansının olduğunu gösteren bulgular ortaya çıkmıştır.⁷



ŞEKİL 1: Melatonin sentez aşamaları

SAAT GENLERİ İLE ÜREME ARASINDAKİ İLİŞKİ

Üreme fizyolojisinin düzenli olması için gonadotropin ve üreme hormonlarının düzenli salgılanması gerekir. Hormon salgılarının zamanlaması yumurtalıkta bulunan saat genlerine bağlıdır. Antral folikülde, çevresel saat ile biyolojik saat arasındaki koordinasyonu sürdürmek için suprakiazmatik nükleus tarafından sürüklenebilen luteinize GC'lerinde saat mesajcı ribonükleik asid [messenger ribonucleic acid (mRNA)]'sının varlığı gözlemlenmiştir. Bu koordinasyondaki başarısızlık, üreme hormonlarının salgılanmasının zamanlamasını engelleyerek çeşitli üreme bozukluklarına yol açabilmektedir.

Saat genleri ile üreme arasındaki etkileşimleri öne süren raporlar mevcuttur. Örneğin, Beyin ve Kas ARNT Benzeri 1 [Brain and Muscle ARNT-like protein (BMAL1)] etkileşiminin hormon sentezini bozduğunu ve domuz GC'lerinde apoptozu desteklediğini detaylandıran bir rapor ve luteinize edici hormon artışının, preovulatuvar folikülün GC içindeki gen ekspresyonunda bir değişikliği indüklediğine dair bulgular bulunmaktadır. Ayrıca insan koruyonik gonadotropinin, insan luteinize GC'de sirkadiyen genlerin ve steroidogenezle ilişkili genlerin ekspresyonu üzerinde geçici etkilerinin olduğu da rapor edilmiştir. Saat genlerinin folikül büyümesi ve östrojen biyosentezi için gerekli olduğunu bildirmiştir.⁸ Saat genlerinin vücuttaki lokasyonları ve memeli üreme üzerindeki etkileri **Tablo 1**'de görülmektedir.

diğine dair bulgular bulunmaktadır. Ayrıca insan koruyonik gonadotropinin, insan luteinize GC'de sirkadiyen genlerin ve steroidogenezle ilişkili genlerin ekspresyonu üzerinde geçici etkilerinin olduğu da rapor edilmiştir. Saat genlerinin folikül büyümesi ve östrojen biyosentezi için gerekli olduğunu bildirmiştir.⁸ Saat genlerinin vücuttaki lokasyonları ve memeli üreme üzerindeki etkileri **Tablo 1**'de görülmektedir.

MELATONİNİN YUMURTALIKTA ANTİOKSİDAN AKTİVİTESİ

Melatoninin 1993 yılında çok güçlü ve etkili bir endojen radikal temizleyici olduğu keşfedilmiştir. Sadece melatoninin değil, ilgili metabolitlerinin çoğunun reaktif oksijen türleri (ROT) nötralize etmek için muhtemelen sırayla veya birlikte çalışması, bu molekül grubunu oksidatif stresi azaltmada oldukça etkili hale getirmektedir.⁴ Melatonin, kadın üreme sistemi üzerindeki aktivitesini özellikle ovulasyon süresince üretilen serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hasar üzerinde göstermektedir.¹⁷

TABLO 1: Saat genlerinin vücuttaki lokasyonları ve memeli üreme üzerindeki etkileri

Saat Geni	Lokasyonu	Memeli üremesi üzerindeki işlevi	Kaynak
PER 1	SCN, prematüre yumurtalık folikülü	GnRH ve LH artışının koordinasyonuna katılmaktadır. Melatonin, sinir ve periferik doku düzeylerinde saat genlerinin ifadesinin düzenlenmesine yardımcı olmaktadır. PER1 veya PER2'nin düşürülmesi, östrus döngüsünün bozulması yoluyla doğurganlığı engellemektedir. PER1, progesteron salgılanmasını uyarak sürdürülebilir gebelikte rol oynamaktadır.	9 10 11 9
PER 2	SCN, yumurtalık korpusu lösemi, GC ve yumurta kanalı	PER2'nin baskılanması, tüm çekirdek saat genlerinin günlük salınımının düzleşmesine ve insan endometriyal stromal hücrelerinin düzensizleşmesine yol açmaktadır. PER2, hücre çoğalması, steroid üretimi ve LH reseptör ekspresyonu (foliküler alım ve folikül seçimi ile ilişkilidir) dâhil olmak üzere GC fonksiyonlarını etkilemektedir. PER2 genindeki mutasyonlar yumurtalık foliküllerinin sayısını azaltır ve doğurganlık sürecinde azalmaya yol açmaktadır.	12 13 14
CRY1/CRY2	SCN, luteinize GC'si	Bu saat genlerinin yaşa bağlı olarak azalan ifadesi, yaşlı kadınlarda doğurganlığın ve steroidogenezin azalmasını kısmen açıklamaktadır.	15
BMAL1	SCN, yumurtalık (antral foliküller, korpus lösemisi), yumurta kanalı, GnRH nöron	Lötinize GC'lerinden progesteron indüksiyonunda ve postovulatuvar progesteron artışının sürdürülmesinde BMAL1 ekspresyonu rol oynamaktadır. BMAL1 doğurganlık için gereklidir ve folikül büyümesi ve steroidogenez için önemlidir. BMAL1, yumurtalık steroid üreten hücrelerinin moleküler saatinde, progesteron üretiminde ve kadın üreme sisteminin diğer yönlerinde rol oynamaktadır.	13 12 14
CLOCK	SCN, yumurtalık (geç antral folikül)	Yumurtalıkta CLOCK ekspresyonunun baskılanması, yavru sayısında ve oosit salınımında önemli bir azalmaya yol açmaktadır. Arızalı CLOCK proteini yumurtlamama ve gebelik başarısızlığı oranını artırmaktadır.	14 16

PER: Periyot; SCN: Suprakiazmatik çekirdek; GnRH: Gonadotropin salgılatıcı hormon; LH: Luteinleştirici hormon; GC: Granüloza hücre; CRY: Kriptokrom; BMAL1: Beyin ve kas ARNT benzeri 1; CLOCK: Sirkadiyen hareket çıkış döngüsü kaputu

Epifiz bezi tarafından salgılanan melatonin kandan foliküler sıvıya alınmaktadır. Özellikle yumurtlama sürecinde foliküllerde üretilen ROT melatonin tarafından temizlenmektedir. Aşırı miktarda ROT, oosit ve GC'lerinin oksidatif stresinde rol oynayabilir. Melatonin, GC'lerinin oksidatif stres kaynaklı deoksiriboz nükleik asit (DNA) hasarını, mitokondriyal fonksiyon bozukluğunu, lipid peroksidasyonunu ve apoptozunu azaltmaktadır. Bu durum melatoninin, çekirdekler, mitokondri ve plazma membranları dâhil olmak üzere hücresel bileşenlerin serbest radikal hasarını azaltarak bu hücreleri koruduğunu göstermektedir. Folikül içindeki ROT ve antioksidanlar (melatonin) arasındaki denge, oosit olgunlaşması, mayoz bölünme ve GC'lerinin luteinizasyonu için kritik öneme sahiptir.¹⁸

MELATONİN VE GEBELİK

Gebelik ilgili olarak melatonin, anne dolaşımından fetüse giden bir sinyal görevi görmektedir. Melatonin plasentayı geçerek ve çok sayıda fetal dokudaki melatonin reseptörlerine bağlanabilmektedir. Melatonin reseptörleri insan plasentasında tespit edilmiştir ve hamilelik boyunca eksprese edildiği gösterilmiştir. Yüksek *in vitro* melatonin uygulamasının, insan trofoblast hücreleri tarafından insan koryonik gonadotropin hormon salınımını önemli ölçüde artırdığı rapor edilmiştir. Daha yakın zamanlarda, yüksek düzeyde *in vitro* melatoninin trofoblast hücrelerini hipoksi kaynaklı inflamasyona karşı koruduğu bulunmuştur.⁸

MELATONİNİN PLASENTADAKİ ETKİLERİ

Plasenta melatoninini *de novo* sentezler ve melatonin, melatonin reseptörü 1 ve melatonin reseptörü 2'yi eksprese eder, bu sayede melatonin plasental hücre sağkalımını desteklemektedir.¹⁹ Melatonin villöz sitotrofoblastlarda anti-apoptotik etkiler göstererek aşırı hücre ölümlerini önlemektedir ve sinsityotrofoblastlarda bir antioksidan görevi görmektedir. Ayrıca melatoninin, plasentadaki homeostatik süreçlerin korunmasına yardımcı olarak preeklamps gibi patolojilerin olasılığını azalttığı bilinmektedir.²⁰ Hobson ve ark. tarafından yapılan bir klinik çalışma *in vitro* bulguları doğrulamıştır.²¹ Doğuma kadar günde 3 kez 10 mg oral melatonin alan preeklampsili bir

kadın grubunda melatoninin, annenin endotelial pro-oksidan hasarını hafifletme potansiyeline sahip olduğu ve bu nedenle, şiddetli preeklampsisi olan kadınlar için hamilelik süresinde etkili adjuvan tedavi sağlayabileceği bildirilmiştir.²¹ Ayrıca melatoninin, primer trofoblastlarda, plasental eksplantlarda ve insan umbilikal ven endotel hücrelerinde tiyoredoksin, plasental eksplant dokusunda ve insan umbilikal ven endotel hücrelerinde glutamat-sistein ligaz ve plasental eksplant dokusunda kinon alıcı oksidoredüktaz 1 dâhil olmak üzere çeşitli antioksidan enzimlerin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir.²²

MELATONİNİN DOĞUM SIRASINDA ETKİLERİ

Melatonin seviyeleri ilerleyen gebelikle birlikte artmakta ve doğum sırasında zirveye ulaşmaktadır; bu da indolaminin uterus kasılmalarını desteklemeye yardımcı olduğunu düşündürmektedir. İlginç bir şekilde, miyometriyum hem oksitosin hem de melatonin reseptörü 2 eksprese etmektedir ve bunların ekspresyonu doğum sırasında da artmaktadır. Melatonin ve oksitosin, fosfolipaz C ve protein kinaz C'yi içeren aynı sinyal yolunu tetiklemektedir. Bu durum, miyozin hafif zincir kinazın aktivasyonuna yol açmakta ve sonuçta uterus kas kasılmalarını teşvik etmektedir. Melatoninin, oksitosin ile sinerjistik etki gösterdiği ve uterus kaslarını oksitosine duyarlı hale getirdiği, böylece maksimum kasılmayı sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca melatonin, miyometriyal hücre iletişimi ve uterus kasılmalarının senkronizasyonu için gerekli olan protein connexin 43'ün ekspresyonunu artırmaktadır. Doğumdan sonra serum melatonin seviyeleri hızla düşmektedir.²³

MELATONİN VE REPRODÜKTİF YAŞLANMA

Yumurtalıkların yaşlanmasından kaynaklanan kısırılık üreme tıbbının en önemli sorunudur. Yaş arttıkça yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) başarısı azalmaktadır. Gebelik oranında ani düşüş ve 35 yaşından itibaren düşük oranlarında artış gözlenmektedir. Yumurtalık yaşlanmasının 2 sorunu vardır. Bu hem oosit sayısının azalmasını hem de oosit kalitesinin azalmasını içermektedir. Doğumda dişiler yumurtalıklarında 1-2 milyon oositle doğmaktadır. Ancak yaşam boyu yeni yumurta üretmemekte ve mevcut yumurtaların birçoğu zaman içinde kaybedilmekte-

dir. Ergenlik döneminde sayının 100.000-300.000 oosite düştüğü ve 30'lu yaşların sonunda, özellikle 37 yaşından sonra oosit sayısının hızla azaldığı gösterilmiştir. Yaşlandıkça yumurtanın kalitesi de azalmaktadır.¹⁸

Yumurtalık yaşlanmasının mekanizmalarına ilişkin mevcut anlayış; serbest radikaller, apoptoz, telomer kısalması, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve inflamasyon teorisini içermektedir. Serbest radikal teorisi, yüksek ROT seviyelerinin neden olduğu oksidatif stresin, memeli hücrelerinin yaşlanmasına yol açan en önemli faktör olduğuna inanılmaktadır. Telomerler oksidatif hasara karşı en savunmasız olanlardır ve oksidatif stresin telomer kısalmasının ana nedeni olduğu düşünülmektedir. Mitokondriyal DNA hasarı ve mutajenez, solunum zinciri fonksiyonunun kademeli olarak bozulmasından ve dolayısıyla elektron sızıntısının artmasından doğrudan sorumludur. ROT, inflamatuvar yanıtların önemli bir aracısı olan nükleer faktör kappa B'nin aktivasyonunu indükleyebilmektedir ve inflamatuvar ajanlar interferon- γ ve lipopolisakkaritler, ROT üretimini sinerjistik olarak artırmaktadır.⁴

Radikaller özellikle iç mitokondriyal membran-daki elektron taşıma zincirinden elektron sızıntısı sonucu ortaya çıkmaktadır; serbest elektronlar kimyasal olarak bitişik oksijen molekülleri indirgenerek süperoksit anyon radikali üretilmektedir. Bu reaktan, süperoksit dismutaz 2 [Superoxide dismutase 2 (SOD2)] tarafından hızla hidrojen peroksit (H_2O_2) dönüştürülmekte veya nitrik oksitle birleşerek yüksek derecede oksitleyici peroksinitrit anyonu ($ONOO^-$) üretilmektedir. H_2O_2 kinetik olarak yavaş olan Haber-Weiss reaksiyonu veya Fenton reaksiyonu yoluyla hidroksil radikale ($^{\bullet}OH$) dönüştürülmektedir. Hidroksil radikali diğer oksidanlarla birlikte, apoptozu başlatan moleküllere zarar vermektedir. Muhtemelen mitokondride olmak üzere bir dizi yumurtalık hücresi tarafından sentezlenen antioksidan melatonin ve bu organellere giren pineal türevi melatonin, demir ve diğer redoks reaktif geçiş metalleri ile şelat oluşturmaktadır. Sirtuin 3'ün aktivasyonu yoluyla melatonin ayrıca SOD2'nin seviyelerini artırır ve mitokondriyi yenilemek adına mitokondri dinamiklerini etkilemektedir. Son olarak, melatonin doğrudan $^{\bullet}OH$ ve $ONOO^-$ 'yu nötralize etmektedir. Bu

mekanizmalar sonucunda melatonin, mitokondri bütünlüğünün güçlü bir koruyucusu olarak görev yapmaktadır ve yumurtalık yaşlanmasını geciktiren optimum hücresel işlevi korumaktadır.²⁴

Yapılan bir çalışmada, melatoninin yumurtalık yaşlanması üzerindeki koruyucu etkisi incelenmiştir. Dişi farelere 10 ila 43 haftalık bir süre boyunca melatonin (100 $\mu g/mL$ melatonin içeren içme suyu) uygulanmıştır, ardından foliküllerden oositler alınarak ve *in vitro* fertilizasyon (IVF) gerçekleştirilmiştir. 43 haftalık kontrol farelerinde, yumurtalıklarda (ilkel foliküller, birincil foliküller, ikincil foliküller ve antral foliküller) tüm gelişim aşamalarında daha az folikül olduğu gözlemlenmiştir. Ancak, melatonin ile tedavi edilen farelerdeki (33 hafta: $19,0 \pm 10$, 43 hafta: $11,0 \pm 5,1$) oosit sayısı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca melatonin grubunda yumurtlayan yumurta sayısının daha fazla olduğu ve yumurta sayısı-yaşa bağlı azalma oranının da arttığı tespit edilmiştir. IVF sonuçları, döllenmiş oositlerin ve blastokistlerin sayısının yaşla birlikte azaldığını, ancak melatoninle tedavi edilen hayvanlarda korunduğunu görülmüştür. Böylece melatoninin aynı zamanda oosit kalitesindeki düşüşü de azalttığı anlaşılmaktadır.²⁵

Melatoninin yumurtalık oksidatif stresini sadece serbest radikal temizleyici olarak doğrudan etkisiyle değil, aynı zamanda antioksidan enzim aktivitesini artırarak dolaylı etkisiyle de azaltması muhtemeldir. Melatonin ayrıca ökaryotik başlatma faktörü 2, Büyüme Durdurma ve DNA Hasarı-indüklenebilir 45 proteini ve alternatif okuma çerçevesi yollarını içeren hücre içi yolları güçlendirerek otofaji ile ilişkili proteini baskılamaktadır. Sirtuin uzun ömür genlerinin (Sirtuin 1, Sirtuin 3) mRNA ekspresyonu ve telomer uzunluğu da melatonin tedavisi ile artmıştır. Melatonin, antioksidan etki, DNA onarımı, telomer bakımı, Sirtuin ailesi aktivitesi, ribozom fonksiyonu ve otofaji dâhil olmak üzere çoklu mekanizmalarla yumurtalık yaşlanmasını geciktirmektedir.¹⁸

ÜREME TIBBİ ALANINDA MELATONİN UYGULAMASI

Üreme tıbbi alanı son birkaç yılda kayda değer ilerlemeler kaydetmiştir. Uzun süreli *in vitro* inkübasyon

koşulları oosit ve embriyo kalitesi üzerinde önemli bir olumsuz etkiye sahip olduğundan, inkübasyon sırasında ROT'un neden olduğu oksidatif stresi kontrol etmek için çok dikkatli olunmalıdır. Bu amaçla, *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar, serbest radikal süpürücü özellikleri nedeniyle oksidatif stresin olumsuz etkilerine karşı koymak için çeşitli antioksidanların ve özellikle melatoninin uygulanması üzerine yoğunlaştırılmıştır.^{26,27}

YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİNDE MELATONİN UYGULAMASI

Melatonin, serbest radikal temizleme özelliklerinden dolayı oksidatif stresin etkilerini ortadan kaldırmak için YÜT kullanılmaktadır. ROT'un gamet yapısı ve fonksiyonu üzerindeki fizyolojik rolüne rağmen, ROT'un artan üretimi gamet fizyolojisi için zararlı olabilmektedir.^{6,28} Bu anlamda, YÜT prosedürleri sırasında *in vivo* fizyolojik koşullarla karşılaştırıldığında daha yüksek oksidatif stres riski vardır. Bunun nedeni, fizyolojik savunma mekanizmalarının eksikliği ve oositler, kümülüs kitle hücreleri, spermatozoa ve lökositler gibi ROT'un içsel kaynaklarının varlığıdır. Benzer şekilde, kültür ortamı, pH, sıcaklık, oksijen konsantrasyonu, santrifüjleme ve kriyoprezervasyon gibi ROT oluşumundan sorumlu dışsal faktörler vardır. YÜT sırasında kullanılan kültür ortamlarının embriyo kalitesi ve dolayısıyla tedavi başarısı üzerinde önemli bir etkisi vardır.²⁹ Bazı kültür ortamları demir ve bakır gibi metalik iyonlar içermektedir. Bu iyonlar ROT oluşumuna yol açmaktadır; bu da kültür ortamının antioksidanlarla desteklenmesinin ROT oluşumunu azaltmada faydalı olabileceği anlamına gelmektedir.³⁰

Oosit kalitesi kötü olan (fertilizasyon oranı <%50) infertil hastalarda, 1 ay boyunca oosit zamanına kadar melatonin tabletleri (3 mg/gün) verilen tedavi grubunu da içeren 2 gruba ayrılan infertil hastalarla *in vitro* fertilizasyon ve embriyo transferi (IVF-ET) incelemesi yapılmıştır. Melatonin ile tedavi edilen deneklerde fertilizasyon oranı yaklaşık %50 (kontrol grubu için yaklaşık %20'ye karşılık) ve gebelik oranı kabaca %20 (kontrol grubu için yaklaşık %10'a karşılık) olarak gözlenmiştir; bu da IVF için daha iyi sonuçlara işaret etmektedir. İnfertiliteden yakınan hastalara melatonin verilmesinin foliküler me-

latonin konsantrasyonunu artırması, bunun da oksidatif stresi önlemesi ve oositlerin kalitesini artırması, böylece fertilizasyon ve gebelik oranlarını iyileştirmesi mümkündür. Melatoninin etkilerinin, foliküler sıvıda melatonin konsantrasyonunun artmasını ve 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin konsantrasyonunun azalmasını içerdiği öne sürülmekte olup, bu da melatoninin çoklu antioksidan etkilerinin oositlerdeki oksidatif stresi azalttığı sonucuna yol açmaktadır.³¹ Melatoninin YÜT'de oositlerin kalitesini artırmasının yanı sıra döllenme oranını ve embriyo gelişimini teşvik ederek gebelik oranını yükseltmesi beklenmektedir.

MELATONİNİN ÜREME ORGANLARI PATOFİZYOLOJİSİ ÜZERİNE ETKİSİ

Endometriozis

Oksidatif ve nitrozatif stresin artışı, uzun süreli inflamasyon, artan bağıışıklık toleransının yanı sıra otoimmünite de dâhil olmak üzere çeşitli risk faktörlerinin endometriozis ile ilişkili olduğu belgelenmiştir.³²

Endometriozis modelinin kullanıldığı çalışmalarda melatoninin, endometriotik lezyonların boyutunu ve ağırlığını azaltarak endometriozisi önlediği ve tedavi ettiği gösterilmiştir. Endometriozisli kadınlarda ise peritoneal lezyonlarda melatonin reseptörü 2 protein ekspresyonu önemli ölçüde azalmıştır.³³ Randomize faz II, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışma, melatoninin endometrioziste ağrıyı hafifletebildiğini göstermiştir.³⁴ Mevcut kanıtlar melatonin takviyelerinin kısa süreli kullanım için güvenli olduğunu göstermektedir. Aşırı dozlarda alındığında bile baş dönmesi, uykululuk, mide bulantısı ve baş ağrısı gibi yalnızca hafif yan etkiler rapor edilmiştir. Hiçbir çalışma ekzojen melatoninin herhangi bir ciddi olumsuz etkiye neden olacağını göstermemiştir. Ek olarak, klinik çalışmalar, özellikle doğum ve doğurganlık gibi üremeyle ilgili durumlarda destek olarak kullanılacak ekzojen melatoninin güvenlik profilini kanıtlamıştır. Bu çalışmalar, melatoninin üreme sistemi üzerinde herhangi bir olumsuz etki göstermediğini ve endometriozis için terapötik bir ilaç olma potansiyeli taşıdığını göstermiştir. Benzer şekilde, randomize klinik çalışmalar, uzun süreli melatonin tedavisinin, plaseboyla karşılaştırılabilir

yalnızca hafif yan etkilere neden olduğunu göstermektedir. Ancak melatoninin çocuklarda ve ergenlerde uzun vadeli güvenliğinin daha fazla araştırılması gerekmektedir.³²

Çok sayıda hayvan çalışması melatoninin endometriozisteki potansiyel kullanımını araştırmıştır. Bu nedenle, cerrahi olarak indüklenen endometriozisli bir sıçan modelinde 28 gün boyunca 10 mg melatonin/kg/gün intraperitoneal enjeksiyonu, vasküler endotelial büyüme faktörünün ekspresyonunun modülasyonu yoluyla implantların hacminde ve ağırlığında azalmaya neden olmuştur. Endometriotik odakların ortalama hacimleri melatonin grubunda 2, 4 ve 6. haftaların sonunda sırasıyla 99,6 +/- 18,8 mm (3), 21,5 +/- 7,4 mm (3) ve 29,2 +/- 17,5 mm (3) ve histopatolojik skorlar ise 2,5 +/- 0,7, 2,0 +/- 0,8 ve 1,7 +/- 0,9 olarak gözlemlenmiştir. Endometriotik odakların ortalama hacimleri letrozol grubunda 2, 4 ve 6. haftanın sonunda sırasıyla 75,9 +/- 26,3 mm (3), 29,8 +/- 14,7 mm(3) ve 121,2 +/- 35,1 mm(3) ve histopatolojik skorlar 2,5 +/- 0,5, 2,2 +/- 0,8 ve 2,7 +/- 0,4 şeklinde gözlemlenmiştir. Melatonin grubunda peritoneal sıvı süperoksit dismutaz ve katalaz seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır. Cerrahi olarak endometriotik sıçanlara 2 hafta boyunca 20 mg melatonin/kg/gün uygulanması, endometriotik odaklarda endometriozis tedavisinde kullanılan letrozol ile gözlenenenden daha fazla gerileme sağlamıştır ve tedavinin kesilmesinden sonra nüks oranı da letrozole kıyasla daha düşük olmuştur.³⁵

Endometriozis hastalarının ROT seviyelerinin yukarı regüle edilmiş olduğu açıkça bilindiğinden, yetersiz antioksidanlar, ROT ve antioksidanlar arasındaki dengesizlikten dolayı zararlı bir etkiye yol açacaktır.³⁶ Endometrioziste artan ROT, hücrel hasara ve sistemik inflamatuvar reaksiyon ve endometriozise bağlı infertilite dâhil olmak üzere diğer istenmeyen yan etkilere yol açabilmektedir.³⁷ Serbest radikal temizleyici ve antioksidan enzimlerin güçlü bir uyarıcısı olan melatoninin, antioksidan seviyelerini artırarak endometriozisin başlamasını önleyecek potansiyel bir terapötik ajan olduğu öne sürülmüştür. Bir hayvan çalışmasına dayanarak, melatoninin endometriotik lezyonlarda siklooksijenaz 2 ve malondialdehit protein düzeylerini aşağı regüle ettiği ve

süperoksit dismutaz ve katalazı yukarı regüle ettiği gösterilmiştir.³⁵ Başka bir *in vivo* çalışmada ise melatoninin ayrıca süperoksit dismutaz ve katalaz gibi antioksidanların seviyelerinin arttığını göstermiştir. Benzer şekilde, endometriozisli sıçan modelinde pinealektomi sonrası lipid peroksidasyon aktiviteleri indüklenmiş ve süperoksit dismutaz ve katalaz dâhil antioksidanlar azalmıştır. Bu etkiler ekzojen melatoninin eklenmesiyle etkili bir şekilde tersine çevrilmiştir. Benzer şekilde, 4 hafta boyunca melatonin ile tedavi edildiğinde endometriozisin insan ksenograft modelinde endometriozisin malondialdehit seviyeleri ve histopatolojik skorları, süperoksit dismutaz seviyelerinde herhangi bir değişiklik olmaksızın anlamlı derecede azalmıştır.³⁸ Başka bir çalışma, melatonin tedavisinin endometriotik implantlarda iyileşmeye neden olup olmadığını ve sıçanlarda süperoksit dismutaz, malondialdehit, vasküler endotelial büyüme faktörü, metalloproteinazların doku inhibitörü 2 ve matriks metalloproteinaz-9'un implant miktarları üzerindeki etkilerini incelemiştir. Endometriotik implantlar dişi sıçanlara cerrahi olarak implante edildi ve daha sonra 4 hafta boyunca melatonin veya salinle tedavi edildi. Melatonin tedavisi, plaseboya kıyasla implant hacimlerinde azalmaya yol açtığı görülmüştür.³⁹

Endometriozise bağlı kronik pelvik ağrı şiddetli inflamasyonla birlikte ortaya çıkmaktadır. Melatonin endometriozise bağlı kronik pelvik ağrıyı azaltma potansiyelindedir. Buna göre, faz II, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışma yürütülmüştür. Kadınlar rastgele olarak 2 ay boyunca tedavi gören plasebo veya melatonin (10 mg) gruplarına ayrılmıştır. Sonuçlar melatoninin günlük ağrı skorlarını %39,80 ve dismenoreyi %38,01 oranında azalttığını göstermiştir. Melatonin, endometriozise bağlı pelvik ağrının hafifletilmesinde benzersiz ve faydalı bir tedavi olarak kullanılabilir.³⁷

Polikistik Over Sendromu (PKOS)

PKOS'lu kadınların idrarında, melatoninin ana enzimatik metaboliti olan 6-sülfatoksimelatonin düzeyi, PKOS'suz kadınlara kıyasla daha yüksektir. Bu durum, yüksek melatonin üretimi ile bu koşullarda gözlenen hormonal dengesizlikler arasında olası bir korelasyon olduğunu düşündürmektedir.⁴⁰

İnsan çalışmalarında, IVF-ET uygulanan PKOS hastalarında *in vitro* kültür ortamına melatonin takviyesi değerlendirilmiştir. Sonuçlar, *in vitro* olgunlaşma ortamına 10 uM melatonin eklenmesinin, desteklenmeyen kontrol grubuna göre embriyo implantasyonu ve gebelik oranlarını artırdığını göstermektedir.²³ PKOS hastalarında indolaminin oral farmakolojik tedavi olarak kullanılmasıyla ilgili bazı çalışmaların bulguları umut vericidir. Yapılan bir çalışmada, PKOS hastalarına 6 ay boyunca günde 2 mg melatonin verilmesinin PKOS hastalarında bazal düzeyleri normal aralığın üzerinde olan androjen ve anti-Müllerian hormon düzeylerini azalttığı gözlenmiştir. Aynı zamanda bu sendromda küçülen folikül uyarıcı hormon düzeyleri de kontrol grubuna göre önemli ölçüde artmıştır. Melatonin(mg)/gün ve 4000 mg miyoinositol/gün'ün sinerjistik etkisi, olgun oositlerin ve derece I embriyoların sayısını, tedavi edilmemiş kontrol grubu ve miyoinositol ile tedavi edilen gruba göre önemli ölçüde artırmıştır. Öte yandan diğer çalışmalar, 3 mg melatonin ile 250 mg magnezyum kombinasyonunun da PKOS hastalarında etkili olduğu kanıtlanmıştır. PKOS'lu kadınlarda genellikle yüksek olan serum testosteron ve insülin düzeylerini düşürmüştür.⁴¹

12 haftalık melatonin takviyesi (2×5 mg/gün) sonrasında PKOS ile ilişkili hirsutizm ve androjen seviyelerinde benzer bir azalma, Jamilian ve ark. tarafından yakın zamanda yapılan bir araştırmada bulunmuştur.⁴² PKOS'lu hastaların GC'lerindeki androjen seviyelerinin azalırken, estradiol sentezinin arttığı bulunmuştur. PKOS'lu hastaların foliküller sıvısı artmış lipid peroksidasyon seviyeleri göstermektedir. Ancak, melatonin uygulaması PKOS hastalarının GC'lerindeki nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz 2 ve iNOS (oksidatif stresle ilişkili enzimler) seviyelerini azaltmakta ve bu da oksiradikal üretiminin azalmasına neden olmaktadır. Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde, melatoninin PKOS'un kontrolü ve tedavisindeki rolüyle ilgili olumlu kanıtlar ve bilgiler göz önüne alındığında, melatoninin bu konuda potansiyel taşıdığı açıktır ve daha fazla araştırılmalıdır.⁴³

Yumurtalık Kanseri

Yumurtalık kanseri, kadınlarda en sık görülen kansere bağlı ölümler sıralamasında diğer jinekolojik tü-

mörleri geride bırakarak 5. sırada yer almaktadır. Semptomların olmaması ve bunu takip eden erken evrelerde teşhis edilmesinin zorluğu, diğer jinekolojik tümörlerle karşılaştırıldığında daha yüksek ölümlerle sonuçlanmaktadır.⁴⁴

Melatonin tedavisi, oksidatif stres, inflamasyon, apoptoz, hücre döngüsü ve proliferasyon dâhil olmak üzere yumurtalık kanseri sinyal yollarında yer alan çeşitli proteinlerde azalmaya yol açmaktadır. Bu moleküllerden biri, bir tümör baskılayıcı bir molekül olan E-cadherin'dir. Yumurtalık kanseri dokularında E-cadherin ekspresyonunun yukarı regülasyonu, tümörleri geç ve erken evrelerde ayırt etmek için prognostik değere sahiptir. Melatonin yumurtalık kanseri hücrelerinde E-cadherin'i artırmaktadır. Yapılan ilgili bir çalışmada yumurtalık kanseri hücreleri melatonin varlığında incelenmiştir. Gen ekspresyon deneylerinden elde edilen sonuçlar, melatoninin vasküler endotelial büyüme faktörü ekspresyon seviyelerinde azalma ile E-cadherinde belirgin bir artışa neden olduğunu ortaya koymaktadır.⁴³ Melatonin tarafından modüle edilen bir diğer faktör de östrojen reseptörü α 'dır. Bu molekül nükleer reseptör süper ailesinin bir üyesidir ve çoklu dokularda hücre çoğalmasını, homeostazını ve farklılaşmasını modüle eder. Sürekli östrojen/östradiol maruziyeti yumurtalık kanserlerinin büyümesini artırmaktadır. Melatonin özel bir östrojen reseptörü α baskılayıcıdır ve tümör hücrelerinde östrojen reseptörü yolu üzerinden anti-kanserojenik bir rol oynamaktadır.⁴⁵ Bazı çalışmalar siklooksijenaz-2'nin tümör hücrelerinde aşırı eksprese edildiğini ortaya çıkarmıştır. Melatonin, siklooksijenaz-2 aktivitesini baskılayarak DNA hasarının önlenmesini desteklemektedir.⁴⁶

Kanıtlar, melatonin tedavisinin yumurtalık kanseri hücrelerinde bir tümör baskılayıcı olan p53 genin ekspresyonunu artırarak apoptozu geliştirdiğini göstermektedir.⁴⁷ Çeşitli karsinom hücre hatlarındaki p53 sinyal yolu, önemli ölçüde bir transkripsiyon faktörü olarak hareket etmekte ve G2 fazındaki hücre döngüsünün inhibisyonu ile hücre döngüsünün durmasına veya apoptoza neden olmaktadır. Biriken p53, tümör hücresi bakımında önemli olan proteinlerle önemli ölçüde etkileşime girmektedir ve böylece onları etkisiz hale getirmektedir. Melatonin kolon ve uterus gibi çeşitli kanserlerde p53'ü artırmakta ve ak-

tive etmektedir dolayısıyla apoptoz da artmaktadır. Apoptozla ilişkili genlerin 2 önemli üyesi B-Hücre Lenfoması 2 Proteini (Bcl-2) ve Bcl-2 ilişkili X Proteini (BAX)'tır.⁴⁵ Melatonin BAX gen ekspresyonunu arttırmaktadır ve anti-apoptotik gen Bcl-2 ekspresyonunu aşağı doğru düzenlemekte böylece melatonin BAX/Bcl-2 değeri ayarlamaktadır.^{48,49} Yakın zamanda yapılan bir çalışma, melatoninin BAX geni ekspresyonunu artırarak ve Bcl-2 gen seviyelerini azaltarak yumurtalık kanseri hücrelerinde apoptozun indüklenmesindeki rolünü öne sürmüştür.⁴⁷

Melatonin uygulaması, yumurtalık kanseri [Ovarian Cancer (OC)] hücrelerinin apoptotik mekanizmasını indükleyerek OC'nin boyutunu ve hacmini önemli ölçüde azaltmaktadır. Melatonin tedavisi, yumurtalık kanseri hücrelerinde p53 ekspresyonunu yukarı düzenleyerek apoptozu artırmaktadır. Dahası, yumurtalık kanseri hücrelerinde melatonin tarafından apoptoz indüksiyonu, Bcl-2 ile ilişkili X proteini ekspresyonunun artırılması ve Bcl-2 seviyelerinin aşağı düzenlenmesi yoluyla gerçekleşmektedir. Kaspaz seviyelerindeki azalma apoptozu azaltabilir ve karsinogenezi teşvik edebilmektedir. Ek olarak, kaspaz-3'ün mRNA seviyelerinin meme, servikal ve over tümörü örneklerinde düşük olduğu bulunmuştur. Ancak sonuçlar, melatonin tedavisinin OC hücrelerinde kaspaz-3 ekspresyonlarını önemli ölçüde artırdığını gösterdi. SKOV-3 hücrelerinde melatoninin sispaltin ile birlikte uygulanması, kaspaz-3 aktivasyonunu indükleyerek, sispaltin kaynaklı apoptozu artırarak ve Mitojenle Etkinleşen Protein Kinaz seviyelerini yükselterek sispaltinin anti-tümör aktivitesini iyileştirmektedir.⁴³

TARTIŞMA

Birçok klinik çalışma, kanser hastalarında plazma glikoz düzeylerinin yüksek olduğunu ve bunun kanserin ilerleyişi açısından önemli bir prognostik gösterge olabileceğini bildirmiştir. Özellikle bazı yeni araştırmalar, yumurtalık kanseri hücrelerinde Glikoz Taşıyıcı Protein 1 ekspresyonunun arttığını ve bu artışın hücrelerin glikoz alımını yükselterek tümör büyümesine katkıda bulunduğunu göstermektedir.

Son yıllarda, kanser hücrelerinin enerji metabolizmasını hedef alarak büyümesini kontrol altına almayı amaçlayan yeni terapötik stratejiler gelişt-

rilmiştir.⁴⁵ Bu bağlamda, melatoninin glikoz taşıyıcıları yoluyla hücre zarlarını geçerek kanser hücrelerinde glikoz alımını azalttığı rapor edilmiştir.⁵⁰ Ancak, bu etkinin hangi mekanizmalar üzerinden gerçekleştiği, hangi kanser türlerinde geçerli olduğu ve optimal dozun ne olduğu konularında literatürde bazı belirsizlikler bulunmaktadır. Bu nedenle, melatoninin glikoz metabolizması üzerindeki rolünü netleştirmek amacıyla daha fazla klinik çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Kadmiyum verilen dişi sıçanlarda üreme sistemi üzerine melatonin ve selenyumun etkisini araştıran bir çalışmada, kadmiyumun kadın üreme organlarında hasara neden olduğu, selenyumun dokuları bu hasardan koruduğu ancak melatoninin herhangi bir koruyucu ya da düzeltici etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Araştırmacılar, melatoninin koruyucu etki göstermemesinin olası nedenleri arasında dişi sıçanların hormonal değişimleri ve melatoninin uzun süreli kullanımına bağlı etkiler üzerinde durmaktadır. Bu durum, melatoninin doz bağımlı etkilerini ve hormonal denge üzerindeki rolünü daha detaylı inceleyen çalışmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Melatonin takviyesinin yardımcı üreme teknolojileri [assisted reproductive technologies (ART)] uygulanan kadınlardaki etkilerini inceleyen 2020 tarihli bir randomize kontrollü çalışma, melatonin tedavisinin ART döngülerinde klinik gebelik oranlarını önemli ölçüde artırabileceğini ancak canlı doğum oranları üzerindeki etkinliğinin belirsiz olduğunu ortaya koymuştur.⁵¹ Ayrıca, melatoninin optimal dozu ve uygulama süresi konusunda literatürde halen yeterli veri bulunmamaktadır. Bu durum, melatoninin üreme sağlığı üzerindeki etkilerinin yalnızca teorik düzeyde değil, klinik verilerle daha kapsamlı şekilde ele alınması gerektiğini göstermektedir.

Melatoninin yardımcı üreme tekniklerinde dölleme oranı üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla 2024 yılında yapılan bir meta-analiz çalışmasında, son 15 yılı kapsayan araştırmalar sistematik olarak incelenmiş ve 17 makale çalışmaya dâhil edilmiştir.^{52,53} Tedavi grubu (melatonin alan) ve kontrol grubu (melatonin almayan) olmak üzere yapılan analizde, melatoninin fertilizasyon oranında iyileşme sağladığı ancak klinik gebelik oranı üzerinde anlamlı

bir etkisinin bulunmadığı rapor edilmiştir. Bu sonuçlar, melatoninin üreme sağlığındaki rolünün yalnızca döllenme aşamasıyla sınırlı olabileceğini, ancak gebelik sürecinin devamı açısından daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Literatürde melatoninin üreme sistemindeki koruyucu etkilerini araştıran birçok çalışmada, melatoninin etkileri genellikle teorik düzeyde ele alınmış ve doğrudan klinik deneylerle desteklenmemiştir. Özellikle hayvan modellerinde yapılan araştırmalar, insan fizyolojisi ile tam olarak örtüşmeyebileceği için bu bulguların doğrudan insanlara genellenmesi mümkün değildir. Ayrıca, çalışmalar arasında kullanılan melatonin dozlarının, uygulama sürelerinin ve hasta gruplarının farklılık göstermesi, elde edilen sonuçların tutarlılığını zorlaştırmaktadır.

Buna ek olarak, bazı araştırmalarda melatoninin güçlü antioksidan etkileriyle üreme sistemini koruduğu belirtilirken, diğer çalışmalar melatoninin tek başına belirgin bir koruyucu etkiye sahip olmadığını göstermektedir.

Bu çelişkili bulguların olası nedenleri arasında çalışmaların metodolojik farklılıkları, örneğin hayvan çalışmaları ile insan çalışmaları arasındaki farklar, kullanılan melatonin dozajları ve uygulama sürelerindeki değişkenlikler, çalışmalarda kullanılan hasta veya denek popülasyonlarının hormonal durumlarının farklı olması ve melatoninin farklı reseptörler üzerinden farklı biyolojik etkiler oluşturması gibi faktörler yer almaktadır. Bu nedenle, melatoninin üreme sağlığı üzerindeki etkilerinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha fazla randomize kontrollü klinik çalışma yapılması gerekmektedir. Bu çalışmaların hem dozaj belirleme hem de uzun vadeli etkiler açısından standartlaştırılması, klinik uygulamalar için daha sağlam kanıtlar sunacaktır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Kadın üreme sisteminde melatoninin etkileri, geniş kapsamlı araştırmalarda detaylı bir şekilde incelenmiştir. *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda, melatoninin serbest radikalleri etkisiz hale getirerek oksidatif stresi azaltma, çeşitli sinyal yollarını düzenleme, apoptozu destekleme, hormonal dengesizlikleri dengeleme ve inflamasyonu azaltma gibi özelliklere

sahip olduğu ortaya konulmuştur. Bu özellikleri sayesinde melatoninin; PKOS, yumurtalık kanseri ve endometriozis gibi patofizyolojilerde tedaviye dâhil edilmesiyle olumlu terapötik etkiler sağlayabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca, yardımcı üreme tekniklerinde melatonin kullanımının oksidatif stresi önleyerek oosit kalitesini artırdığı, fertilizasyon ve gebelik oranlarında anlamlı iyileşmelere yol açtığı bildirilmiştir.

Ancak, mevcut literatür incelendiğinde, melatoninin kadın üreme sistemi üzerindeki etkilerine dair bazı çelişkili bulgular olduğu göze çarpmaktadır. Özellikle, melatoninin bazı çalışmalarda belirgin fayda sağladığı, bazı çalışmalarda ise anlamlı bir etki göstermediği rapor edilmiştir. Bu farklılıkların çalışmalar arasında kullanılan doz, süre, uygulama protokolleri ve hasta popülasyonu gibi değişkenlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, mevcut çalışmaların büyük çoğunluğu hayvan modellerine dayanmakta olup, insan klinik çalışmalarının sayısı sınırlıdır. Bu durum, melatoninin üreme sağlığı üzerindeki potansiyel etkilerini tam olarak anlayabilmek için daha fazla randomize kontrollü klinik çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Bu bulgular doğrultusunda, melatoninin çeşitli kadın üreme sistemi hastalıklarında, gebelik ve doğum süreçlerinde ve reproduktif yaşlanma gibi konularda potansiyel bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır. Ancak, melatoninin rutin bir tedavi seçeneği haline gelebilmesi için uygulanacak optimal doz, süre ve zamanlamayı belirlemek adına daha kapsamlı, uzun vadeli ve kontrollü çalışmalar yapılması gerekmektedir. Ayrıca, melatoninin farklı yaş grupları, hormonal profiller ve genetik faktörler üzerindeki etkilerinin detaylandırılması, klinik uygulamalar açısından büyük önem taşımaktadır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üye-

liği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Miray Aslan, Deniz Özkan Vardar, Belma Koçer Gümüşel; **Tasarım:** Miray Aslan, Deniz Özkan Vardar, Belma Koçer Gümüşel; **Denetleme/Danışmanlık:** Deniz Özkan Vardar, Miray Aslan; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Miray Aslan, Deniz

Özkan Vardar, Belma Koçer Gümüşel; **Analiz ve/veya Yorum:** Deniz Özkan Vardar, Miray Aslan; **Kaynak Taraması:** Miray Aslan, Deniz Özkan Vardar; **Makalenin Yazımı:** Miray Aslan, Deniz Özkan Vardar, Belma Koçer Gümüşel; **Eleştirel İnceleme:** Deniz Özkan Vardar, Miray Aslan; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Miray Aslan, Deniz Özkan Vardar, Belma Koçer Gümüşel; **Malzemeler:** Miray Aslan, Deniz Özkan Vardar, Belma Koçer Gümüşel.

KAYNAKLAR

- Reiter RJ, Tan DX, Fuentes-Broto L. Melatonin: a multitasking molecule. Prog Brain Res. 2010;181:127-51. [Crossref] [PubMed]
- Monteiro KKAC, Shiroma ME, Damous LL, Simões M de J, Simões R dos S, Cipolla-Neto J, et al. Antioxidant actions of melatonin: a systematic review of animal studies. Antioxidants. 2024;13(4):439. [Crossref]
- Cosme P, Rodríguez AB, Garrido M, Espino J. Coping with oxidative stress in reproductive pathophysiology and assisted reproduction: melatonin as an emerging therapeutical tool. Antioxidants (Basel). 2022;12(1):86. [PubMed] [PMC]
- Yong W, Ma H, Na M, Gao T, Zhang Y, Hao L, et al. Roles of melatonin in the field of reproductive medicine. Biomed Pharmacother. 2021;144:112001. [Crossref] [PubMed]
- Rönnerberg L, Kauppila A, Leppälähti J, Martikainen H, Vakkuri O. Circadian and seasonal variation in human preovulatory follicular fluid melatonin concentration. J Clin Endocrinol Metab. 1990;71(2):492-6. [PubMed]
- Rai S, Ghosh H. Modulation of human ovarian function by melatonin. Front Biosci (Elite Ed). 2021;13(1):140-57. [Crossref] [PubMed]
- Miyauchi F, Nanjo K, Otsuka K. [Effects of night shift on plasma concentrations of melatonin, LH, FSH and prolactin, and menstrual irregularity]. Sangyo Igaku. 1992;34(6):545-50. Japanese. [PubMed]
- Brzezinski A, Rai S, Purohit A, Pandi-Perumal SR. Melatonin, clock genes, and mammalian reproduction: what is the link? Int J Mol Sci. 2021;22(24):13240. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Zhang Y, Meng N, Bao H, Jiang Y, Yang N, Wu K, Wu J, et al. Circadian gene PER1 senses progesterone signal during human endometrial decidualization. J Endocrinol. 2019;243(3):229-42. [Crossref] [PubMed]
- Coelho LA, Peres R, Amaral FG, Reiter RJ, Cipolla-Neto J. Daily differential expression of melatonin-related genes and clock genes in rat cumulus-oocyte complex: changes after pinealectomy. J Pineal Res. 2015;58(4):490-9. [Crossref] [PubMed]
- Toffol E, Heikinheimo O, Partonen T. Biological rhythms and fertility: The hypothalamus-pituitary-ovary axis. ChronoPhysiology and Therapy. 2016;6:15-27. [Link]
- Zhang J, Liu J, Zhu K, Hong Y, Sun Y, Zhao X, et al. Effects of BMAL1-SIRT1-positive cycle on estrogen synthesis in human ovarian granulosa cells: an implicative role of BMAL1 in PCOS. Endocrine. 2016;53(2):574-84. [Crossref] [PubMed]
- Nagao S, Iwata N, Soejima Y, Takiguchi T, Aokage T, Kozato Y, Nakano Y, Nada T, Hasegawa T, Otsuka F. Interaction of ovarian steroidogenesis and clock gene expression modulated by bone morphogenetic protein-7 in human granulosa cells. Endocr J. 2019;66(2):157-64. [Crossref] [PubMed]
- Pan X, Taylor MJ, Cohen E, Hanna N, Mota S. Circadian clock, time-restricted feeding and reproduction. Int J Mol Sci. 2020;21(3):831. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Brzezinski A, Saada A, Miller H, Brzezinski-Sinai NA, Ben-Meir A. Is the aging human ovary still ticking?: Expression of clock-genes in luteinized granulosa cells of young and older women. J Ovarian Res. 2018;11(1):95. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Sciarra F, Franceschini E, Campolo F, Gianfrilli D, Pallotti F, Paoli D, et al. Disruption of circadian rhythms: a crucial factor in the etiology of infertility. Int J Mol Sci. 2020;21(11):3943. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Yücel GN, Kaplanoglu GT, Seymen CM. Karanlığın mucizesi: melatonin ve ovaryum etkileşimi [The miracle of darkness: melatonin and interaction in ovary]. Dicle Tıp Dergisi. 2018;45(1):85-92. [Link]
- Tamura H, Jozaki M, Tanabe M, Shirafuta Y, Mihara Y, Shinagawa M, et al. Importance of melatonin in assisted reproductive technology and ovarian aging. Int J Mol Sci. 2020;21(3):1135. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Lanoix D, Guérin P, Vaillancourt C. Placental melatonin production and melatonin receptor expression are altered in preeclampsia: new insights into the role of this hormone in pregnancy. J Pineal Res. 2012;53(4):417-25. [Crossref] [PubMed]
- Reiter RJ, Tan DX, Tamura H, Cruz MH, Fuentes-Broto L. Clinical relevance of melatonin in ovarian and placental physiology: a review. Gynecol Endocrinol. 2014;30(2):83-9. [Crossref] [PubMed]
- Hobson SR, Gurusinge S, Lim R, Alers NO, Miller SL, Kingdom JC, et al. Melatonin improves endothelial function in vitro and prolongs pregnancy in women with early-onset preeclampsia. J Pineal Res. 2018;65(3):e12508. [PubMed]
- Kim MK, Park EA, Kim HJ, Choi WY, Cho JH, Lee WS, et al. Does supplementation of in-vitro culture medium with melatonin improve IVF outcome in PCOS? Reprod Biomed Online. 2013;26(1):22-9. [PubMed]
- Swarnamani K, Davies-Tuck M, Wallace E, Mol BW, Mockler J. A double-blind randomised placebo-controlled trial of melatonin as an adjuvant agent in induction of labour (MILO): a study protocol. BMJ Open. 2020;10(2):e032480. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Reiter RJ, Sharma R, Romero A, Manucha W, Tan DX, Zuccari DAPC, et al. Aging-related ovarian failure and infertility: melatonin to the rescue. Antioxidants (Basel). 2023;12(3):695. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Tamura H, Kawamoto M, Sato S, Tamura I, Maekawa R, Taketani T, et al. Long-term melatonin treatment delays ovarian aging. J Pineal Res. 2017;62(2). [PubMed]
- Fernando S, Wallace EM, Vollenhoven B, Lolatgis N, Hope N, Wong M, et al. Melatonin in Assisted Reproductive Technology: A Pilot Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9:545. [PubMed] [PMC]
- Tamura H, Tanabe M, Jozaki M, Taketani T, Sugino N. Antioxidative action of melatonin and reproduction. Glycative Stress Research. 2019;6(3):192-7. [Link]

28. Cebrián-Pérez JA, Casao A, González-Arto M, dos Santos Hamilton TR, Pérez-Pé R, Muñio-Blanco T. Melatonin in sperm biology: breaking paradigms. *Reprod Domest Anim*. 2014;49 Suppl 4:11-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Agarwal A, Durairajanayagam D, du Plessis SS. Utility of antioxidants during assisted reproductive techniques: an evidence based review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;12:112. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
30. Agarwal A, Durairajanayagam D, Virk G, Du Plessis SS. *Strategies to Ameliorate Oxidative Stress During Assisted Reproduction*. 1st ed. Cham: Springer; 2014. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Satta V, Manca ME, Torres-Rovira L, Succu S, Mereu P, Nehme M, et al. Effects of melatonin administration on seminal plasma metabolites and sperm fertilization competence during the non-reproductive season in ram. *Theriogenology*. 2018;115:16-22. [[PubMed](#)]
32. Li Y, Hung SW, Zhang R, Man GC, Zhang T, Chung JP, et al. Melatonin in endometriosis: mechanistic understanding and clinical insight. *Nutrients*. 2022;14(19):4087. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
33. Mosher AA, Tsoulis MW, Lim J, Tan C, Agarwal SK, Leyland NA, et al. Melatonin activity and receptor expression in endometrial tissue and endometriosis. *Hum Reprod*. 2019;34(7):1215-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
34. Schwertner A, Conceição Dos Santos CC, Costa GD, Deitos A, de Souza A, de Souza IC, et al. Efficacy of melatonin in the treatment of endometriosis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2013;154(6):874-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Yildirim G, Attar R, Ozkan F, Kumbak B, Ficicioglu C, Yesildaglar N. The effects of letrozole and melatonin on surgically induced endometriosis in a rat model: a preliminary study. *Fertil Steril*. 2010;93(6):1787-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Scutiero G, Iannone P, Bernardi G, Bonaccorsi G, Spadaro S, Volta CA, et al. Oxidative stress and endometriosis: a systematic review of the literature. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:7265238. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
37. Donnez J, Binda MM, Donnez O, Dolmans MM. Oxidative stress in the pelvic cavity and its role in the pathogenesis of endometriosis. *Fertil Steril*. 2016;106(5):1011-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Koc O, Gunduz B, Topcuoglu A, Bugdayci G, Yilmaz F, Duran B. Effects of pinealectomy and melatonin supplementation on endometrial explants in a rat model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;153(1):72-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Sharifi M, Rajabpoor Nikoo N, Badehnoosh B, Shafabakhsh R, Asemi R, Reiter RJ, et al. Therapeutic effects of melatonin on endometriosis, targeting molecular pathways: Current knowledge and future perspective. *Pathol Res Pract*. 2023;243:154368. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Hosseinzadeh A, Alinaghian N, Sheibani M, Seirafianpour F, Naeini AJ, Mehrzadi S. Melatonin: current evidence on protective and therapeutic roles in gynecological diseases. *Life Sci*. 2024;344:122557. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Alizadeh M, Karandish M, Asghari Jafarabadi M, Heidari L, Nikbakht R, Babaahmadi Rezaei H, et al. Metabolic and hormonal effects of melatonin and/or magnesium supplementation in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutr Metab (Lond)*. 2021;18(1):57. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
42. Jamilian M, Foroozanfar F, Mirhosseini N, Kavossian E, Aghadavod E, Bahmani F, et al. Effects of melatonin supplementation on hormonal, inflammatory, genetic, and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:273. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
43. Akbarzadeh M, Rahbarghazi R, Nabat E, Movassaghpour AA, Shanehbandi D, Faramarzan Azimi Maragheh B, et al. The impact of different extracellular matrices on melatonin effect in proliferation and stemness properties of ovarian cancer cells. *Biomed Pharmacother*. 2017;87:288-95. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Sharath Hardikar N. *The Importance of Early Detection of Ovarian Cancer: Epidemiology and Risk Factors*. Basic & Clinical Cancer Research. 2021;3(13):201-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Zare H, Shafabakhsh R, Reiter RJ, Asemi Z. Melatonin is a potential inhibitor of ovarian cancer: Molecular aspects. *Journal of Ovarian Research*. 2019;12:26. [[Crossref](#)]
46. Ortiz-Franco M, Planells E, Quintero B, Acuña-Castroviejo D, Rusanova I, Escames G, et al. Effect of melatonin supplementation on antioxidant status and dna damage in high intensity trained athletes. *Int J Sports Med*. 2017;38(14):1117-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Chuffa LG, Alves MS, Martinez M, Camargo IC, Pinheiro PF, Domeniconi RF, et al. Apoptosis is triggered by melatonin in an in vivo model of ovarian carcinoma. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(2):65-76. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Sánchez DI, González-Fernández B, Crespo I, San-Miguel B, Álvarez M, González-Gallego J, et al. Melatonin modulates dysregulated circadian clocks in mice with diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinoma. *J Pineal Res*. 2018;65(3):e12506. [[Crossref](#)]
49. Alonso-González C, Menéndez-Menéndez J, González-González A, González A, Cos S, Martínez-Campa C. Melatonin enhances the apoptotic effects and modulates the changes in gene expression induced by docetaxel in MCF 7 human breast cancer cells. *Int J Oncol*. 2018;52(2):560-570. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Bazwinsky-Wutschke I, Bieseke L, Mühlbauer E, Peschke E. Influence of melatonin receptor signalling on parameters involved in blood glucose regulation. *J Pineal Res*. 2014;56(1):82-96. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Candan İA, Bayram D, Calapoğlu NŞ, Gürbüz N, Cankara FN, Özgöçmen M, Armağan İ. Kadmiyum verilen dişi sıçanlarda üreme sistemi üzerine melatonin ve selenyumun etkisi [Effect of melatonin and selenium on reproductive system of cadmium given female rats]. *SDÜ Tıp Fak Derg*. 2017;24(3):84-95. [[Crossref](#)]
52. Hu KL, Ye X, Wang S, Zhang D. Melatonin application in assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:160. Erratum in: *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:333. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
53. Veiga ECA, Samama M, Ikeda F, Cavalcanti GS, Sartor A, Parames SF, et al. Melatonin improves fertilization rate in assisted reproduction: systematic review and meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2024;79:100397. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]