

Melatonin ve Kardiyovasküler Sistem

Dr.Armağan Altun*, Dr.Arzu Vardar**, Dr.Betül Uğur Altun***

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji*,Fizyoloji** ve İç Hastalıkları*** Anabilim Dalları, Edirne

Pineal bezin en bilinen ürünü olan melatonin son yıllarda büyük ilgi uyandırmaktadır. Bu yazıda melatoninin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri derledik. (*Ana Kar Der, 2001; 1:283-288*)

Anahtar kelimeler: Melatonin, kardiyovasküler sistem, sirkadiyen ritm

Giriş

Fransız düşünür René Descartes'ın pineal bezi "ruhun tahtı" olarak tanımlamasından yaklaşık üç yüzyıl sonra 1954'de Kitay ve Altschule'nin "The Pineal Gland" isimli kitabı ve 1958'de Aaron Lerner tarafından pineal bezden salgılanan melatoninin yapısının ortaya konulması modern anlamda pineal bez araştırmalarının öncüsü olmuştur. Pineal araştırmalar günümüzde bilimsel dergilerin yanısıra aktüel basında da sıkça tartışılmaktadır. Pineal bez beyin orta hattında, üçüncü ventrikülün arkasında yer alır. Bu merkezi konumu nedeniyle beynin sagittal düzleminin belirleyicisi olarak kullanılır. Pineal bez pinealositler ve nöroglialardan oluşur. Pinealositler norepinefrin, histamin, serotonin, melatonin, dopamin gibi biyolojik aminleri ve LHRH, TRH, somatostatin, arginin, vasopressin gibi peptidleri sentez ederler (1). Pineal bez böbreklerden sonra damarsal yapıdan (kan akımı 4ml/dk/gr) en zengin organdır. Bezin uyarımında sempatik sistem baskındır ve superior sempatik gangliondan kaynaklanan sinir lifleri internal karotid sinir ile beze ulaşır. Radyolojik çalışmalarda pineal bez hacminin yaşamın ikinci yaşında doğuma göre iki kat arttığı sonra da sabit seyrettiği gösterilmiştir (2). Pineal bez kalsifikasyonu çocukluk döneminde başlamakta, yirmili yaşlardan sonra değişmemektedir.

Melatonin Sentezi, Salınması ve Metabolizması

Melatonin bir indolamindir ve pinealositlerde sentez edilir. Dolaşımdan hücre içine alınan triptofan,

triptofan 5-hidroksilaz enzimi tarafından 5-hidroksitriptofana, bu ise aromatik amino asit dekarboksilaz (dopa dekarboksilaz) aracılığıyla 5-hidroksitriptamine (5-HT, serotonin) dönüştürülür. Serotonin, arilalkilamin N-asetiltransferaz (AANAT) ile N-asetilserotonine (NAS) ve son olarak N-asetilserotonin hidroksiindol-O-metiltransferaz (HIOMT) enzimi tarafından melatonine (5-metoksi-N-asetiltriptamin) dönüştürülür.

Pineal bezde melatonin yapılması ve saliverilmesi karanlık ile uyarılır, ışık ile baskılanır. Karanlığın başlaması ile fotoreseptörler hipotalamustaki suprakiazmatik çekirdeği uyarır. Suprakiazmatik çekirdek memelilerde biyolojik sirkadiyen saattir. Uyarılar buradan torasik spinal kordun intermediolateral kolonuna, buradan da superior servikal ganglionna ulaşır, daha sonra postganglionik sinirlerle pineal beze iletilir. Bez içindeki postganglionik sinir uçlarından salınan norepinefrin ile pinealosit membranındaki α_1 ve β_1 adrenerjik reseptörleri uyarılarak hücre içi cAMP yapımı artar. Bu da melatonin yapım hızını düzenleyen AANAT aktivitesini artırır, sonuçta serotoninden melatonin sentezi ve salgılanması artar. Melatonin sentezinde önemli rol oynayan AANAT ve HIOMT enzim aktiviteleri gece daha yüksektir (3). Gün ışığının bulunduğu saatlerde retina fotoreseptör hücreleri hiperpolarizedir ve retinahipotalamik-pineal sistem sessizdir, bu dönemde çok az melatonin salgılanır. İnsanlarda melatonin düzeyindeki artış karanlık çökmesinden hemen sonra başlar (20:00-23:00), gecenin ortasında (01:00 ile 05:00 arasında) doruk düzeyine ulaşır, daha sonra gecenin ikinci yarısında melatonin düzeyi giderek azalır. Serum melatonin düzeyi yaşa göre değişir. Yenidoğanda kan melatonin düzeyi düşüktür. Üçüncü aydan sonra melatonin düzeyi ritmik özelliğini kazanır. Melatonin anne sütüne geçer. Anne sütü ile beslenen bebeklerin diğer yollarla besle-

Yazışma Adresi: Doç. Dr.Armağan Altun
Esen Sitesi B Blok D: 4 22030 Edirne
e-mail: altun@medscape.com

nen çocuklara göre sirkadiyen organizasyonları daha çabuk gelişir. En yüksek melatonin düzeyi yaşamın üç ile beşinci yılları arasında saptanır. Yaşlılıkta gece melatonin salınım amplitüdü azalır. Ancak bunun aksini iddia eden çalışmalar da mevcuttur (4). Normal genç erişkinlerde ortalama gündüz ve gece doruk değerleri 10 ve 60 pg/ml'dir. Melatoninin sirkadiyen salınım profili her bireyde sabittir. Ancak bireyler arasında melatonin düzeyleri çok farklılık gösterir. Bu nedenle maksimal gece doruk melatonin düzeyi 30 ile 200 pg/ml arasında değişir. Cinsiyetin melatonin salınımı üzerine etkisi yoktur (4). Melatonin yüksek lipofilik ve hidrofilik özelliğe sahiptir, vücutta depolanmadan kan ve vücut sıvılarına hızla karışır.

Melatonin büyük ölçüde karaciğerde hidrokisilyasyonla (6-hidroksimelatonin) hızla metabolize olur ve sülfürik ya da glukuronik asit ile konjuge olduktan sonra idrarla atılır. Melatonin idrardaki başlıca metaboliti 6-sülfatoksimeleatonin ve idrardaki düzeyi serum melatonin düzeyi ile yakın ilişkilidir. Gece idrarındaki 6-sülfatoksimeleatonin gece melatonin sentez miktarını yansıtır. Ayrıca melatonin böbreklerde de metabolize olur. Melatonin sentezinde öncü madde olan NAS aynı zamanda bir melatonin metabolitidir.

Oral verilen melatoninin biyoyararlanımı çok değişkendir. Düşük dozlarda (1-5 mg) melatonin alınmasından bir saat sonra melatonin düzeyi gece doruk değerinden 10-100 kat daha yüksek bulunmuştur ve bu değerler 4-8 saat sonra normal başlangıç değerine düşmektedir. Gündüz verilen çok daha düşük oral dozlar (0.1-0.3 mg) normal gece doruk değerlerine yakın serum düzeyini sağlamaktadır. Melatonin çok hızlı metabolize olur. 80 mg oral melatonin alımından sonra emilme yarı ömrü 0.4 saat, atılım yarı ömrü ise 0.8 saattir.

Pineal bez melatonin yapımından sorumlu tek organ değildir. Diffuz nöroendokrin sistem içinde kabul edilen APUD (amine precursor uptake and decarboxilation) hücrelerinde melatonin sentez edildiği gösterilmiştir. Bu hücreler retina, lakrimal bezler, beynin diğer bölgeleri ile bronş, karaciğer, böbrek, adrenal bezler, gastrointestinal sistem, timus, plasenta, over, testis ve endometriumda yer alır. Ayrıca mast hücresi, lökosit ve naturel killer hücrelerinde melatonin sentezlenmektedir.

İnsanda iki melatonin reseptörü klonlanmıştır: MT1 (Mel1a) ve MT2 (Mel1b) (3-5). Ancak üçüncü bir bağlayıcı bölgenin varlığı da kabul edilmektedir: MT3 (ML2). Bu reseptör ve bağlayıcı bölgelerin farklı dağılımları bireysel fizyolojik fonksiyonları etkiler.

Melatoninin Etkileri

Melatoninin ritmik özelliğe sahip bir çok biyolojik fonksiyon (vücut ısısı, solunum, dolaşım sistemi, üreme vb) üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir. Genel olarak birçok canlı türü için melatoninin çeşitli fizyolojik olaylara adaptasyonda zamana uyumu düzenlediği düşünülmektedir. Melatoninin insandaki etkileri iki kategoride incelenebilir. Bunlardan ilki vücutta büyük oranda pineal bezden salgılanan melatoninin sirkadiyen ritmi düzenleyici etkisidir. İkincisi ise bu hormonun vücuttaki anabolik fizyolojik etkileridir. İnsanda melatonin düzeylerinin yüksekliği, vücut ısısında azalma, artmış ısı kaybı, azalmış kalp debisi, uyanıklık halinde bozulma ve artmış immun duyarlılık ile birlikte seyreder. Tüm bu veriler birlikte ele alındığında melatoninin uyku sırasında daha etkin bir hormon olduğu görülmektedir. Bu derlemenin temel amacı melatoninin kardiyovasküler sistem üzerine etkilerini incelemektir.

Melatoninin Kardiyovasküler Sistem Sirkadiyen Ritmi Üzerine Etkisi

İnsanın fizyolojik ve biyokimyasal fonksiyonlarının gösterdiği davranışlar 24 saatlik zaman dilimi boyunca düzenli bir şekilde tekrarlamaktadır. Gün boyunca karşılaşılan aydınlık karanlık döngüsü, insanda sirkadiyen ritmin kontrolündeki başlıca çevresel etkidir. Hipotalamustaki suprakiazmatik çekirdek adeta bir sirkadiyen saat olarak görevi yapar. Suprakiazmatik çekirdekteki melatonin reseptörlerinin varlığı melatoninin sirkadiyen ritmin kontrolündeki önemini göstermektedir (1,3,4,6). Kalp günün farklı saatlerinde farklı fizyolojik ya da çevresel koşullara göre performansını değiştirerek uyum gösterir. Bu uyumda gerek periferik gerek santral kaynaklı birçok nöronal ve hormonal faktörün rolü vardır. Kardiyovasküler sistemin sirkadiyen ritm gösteren en önemli parametreleri kalp hızı, kan basıncı ve vasküler tonustaki değişimlerdir. Gece kalp hızı, kan basıncı ve vasküler tonus azalır. Kardiyovasküler aktivitedeki bu azalma kısmen otonomik aktivite ile ilişkilidir (7, 8). Kardiyovasküler sistem sirkadiyen ritme bağlı olarak belli dönemlerde kardiyak ve serebral olaylarda artış meydana gelir (9-11).

Sabit ışık uygulanan pinealektomize sıçanların kalp hızı sirkadiyen ritmi, pinealektomize kontrol grubuna göre daha bozuk bulunmuştur (12). Yine insanlarda gece ışık uygulaması ile kalp hızının sirkadiyen

ritminin bozulduğu gösterilmiştir (6). Bu bulgular melatoninin kalp hızı sirkadyen değişiminde rolü olabileceğini göstermektedir (6, 12-14). Sabit ışık varlığında melatoninin kalp hızı ile kısmen senkronizasyon gösterir (15). Sıçanlarda sabit ışık ile sirkadiyen ritm baskılandığında dışarıdan verilen melatonin, kan basıncının kaybolan sirkadiyen ritminde değişiklik yapmazken, kalp hızında kısmen sirkadiyen ritme benzer etki göstermiştir (13). İnsanda kalp hızı değişkenliği ile yapılan çalışmada oral melatonin alımından sonra yatar pozisyonda kardiyak vagal tonus artışına bağlı olarak kalp hızı ve kan basıncının azaldığı, plazma noradrenalin ve dopamin düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir. Bu etki melatoninin sempatik tonusu baskılamasından kaynaklanmaktadır (16). Ancak bu etki kişi ayağa kalktığı zaman ortadan kalkmıştır.

Sağlıklı bireylere gece yatarken verilen melatoninin gece kan basıncını ve kalp hızını azaltmıştır (17). Hipertansiflerde yalnız başına melatonin verilmesi kan basıncının düşmesini ve bozulmuş kalp hızı ve kan basıncı sirkadiyen ritminin düzelmesini sağlamıştır (18, 19). Kan basıncını düşürücü bu etkinin sempatik sistem inhibisyonuna ve postsinaptik α -1 adrenerjik reseptör blokajına bağlı olduğu düşünülmektedir (19). Buna karşın düşük dozda verilen melatonin (10-11 ile 10-7 M dozda) noradrenalinin vazokonstriktör yanıtını arttırmaktadır (20, 21). Hipertansif tedaviye gece melatonin eklenmesi kan basıncının daha fazla düşmesini sağlamıştır (22, 23). Kan basıncı sirkadiyen ritmi üzerine olan etkisinde birlikte kullanıldığı antihipertansifin önemli rolü vardır. Nifedipin ile birlikte yapılan çalışmalarda melatonin tam tersi etki göstererek kan basıncını ve kalp hızını arttırmıştır (24). Bu nedenle hipertansif hastaların kontrolsüz melatonin kullanımını engellenmelidir. Pinealektomize sıçanlarda vasküler tonus artmaktadır (25). İnsanlarda ise melatonin alımından sonra kan basıncında, vasküler tonusta ve norepinefrin düzeyinde azalma görülmüştür (14, 26, 27).

Melatoninin Antioksidan Etkisi

Serbest radikaller son yörüngesinde ortaklanmamış elektron içeren moleküllerdir. Vücutta normalde aerobik metabolizma sırasında süperoksit anyonu ve hidroksil radikali gibi reaktif oksijen türleri oluşur. Bu serbest oksijen radikallerinin doymamış yağ asitlerinde lipid peroksidasyonuna yol açarak hücre hasar meydana getirmeleri karşı antioksidan sistemler ile engellenir. En iyi bilinen antioksidanlar C ve E vita-

minleri ve glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz gibi enzimlerdir. İskemi/reperfüzyon sırasında iskemik dokunun hızla tekrar oksijenlenmesi sonucunda fazla miktarda serbest oksijen radikali oluşur. Serbest oksijen radikallerinin reperfüzyon aritmi ve hasarının oluşumunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Melatonin iskemi/reperfüzyon hasarında koruyucu etki gösterir (28). Melatonin, elektrondan zengin bir moleküldür ve direkt antioksidan özelliği vardır (29-31). Melatonin hem yağda hem de suda çözünür özelliğe sahip olması nedeniyle, vücudun her hücresine, sitozole ve hücre içindeki diğer yapılara kolaylıkla girer ve bu sebeple de vitamin ve mineral antioksidanlara göre çok daha etkilidir (29). Böylece dejeneratif ve proliferatif değişikliklere neden olan hastalıklara karşı nükleer DNA'yı, membran lipidlerini ve sitozolik proteinleri korur (1,29,30). Melatoninin E vitaminine göre en az iki kat, glutatyon göre beş kat daha etkili bir antioksidan olduğu gösterilmiştir (30, 31). Ayrıca melatonin süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, glukoz 6-fosfat dehidrogenaz gibi antioksidan enzimleri uyararak ve nitrik oksit sentaz gibi prooksidatif enzimleri baskılayarak dolaylı antioksidan etki göstermektedir (29, 30, 32). Melatoninin reperfüzyon aritmileri ve hasarını azaltmasında antioksidan özelliği yanında, kalsiyum kanalları üzerine etkisi ile hücre içi kalsiyum kümeleşmesini engellemesi, sempatik sinir sistemini baskılaması ve miyokardda adrenerjik reseptör fonksiyonunu azaltmasının da rolü vardır (33). Adriamisin ve doksorubisin kardiyomyopatisinin oluşumunda serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonunun önemli rolü vardır (34, 35). Melatoninin adriamisine veya doksorubisine bağlı değişiklikleri antioksidan özelliği sayesinde önler (34, 35). Hiperkolesterolemik sıçanlarda yapılan bir çalışmada kronik melatonin alımının lipid peroksidazı belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir (36). Bu sonuçlar hiperlipidemik hastalarda lipid düşürücü ilaçlarla birlikte melatonin kullanımının ateroskleroz gelişimini azaltabileceğini düşündürmektedir.

Melatoninin Kalp Kası Üzerine Etkisi

Melatonin reseptörlerinin (MT1, MT2, MT3) G proteine bağlı yapılar olduğu düşünülmektedir (3-5). Kalp kası hücrelerindeki melatonin reseptörlerinin biyolojik önemi henüz tam olarak açıklanmış değildir. Ancak melatoninin sıçan kalp hücre membranında voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının aktivitesini etkile-

diği saptanmıştır (37). Kalsiyum iyonu normal kardiyak fizyolojide önemli bir rol oynar. Kalpte voltaja duyarlı kalsiyum kanalları T ve L tipi olmak üzere iki çeşittir. T tipi kanallar, L tipine göre daha az voltajda açılır ve hızla kapanırlar. Bu nedenle sinüs düğümü depolarizasyonunun daha erken fazında etkilerinin olduğu düşünülmektedir. T tipi kanallar nifedipin ile bloke edilemezler ve özellikle atriyal hücrelerde bulunurlar. L tipi kanallar ise daha yüksek voltajla açılan ve yavaş kapanan kanallardır. Fazla miktarda kalsiyum iyon akımı sağlarlar ve nifedipin ile bloke olabirler. β -reseptör uyarısı T tipi kanalları etkilemezken, L tipi kanallara büyük oranda etki eder (38). Melatonin L-tipi kanalları etkileyerek miyosit kontraktilesini ve kalp debisini artırır (39). Maymunlarda melatonin verilmesini takiben kardiyak debi ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda artış saptanmıştır (40). Azalmış kalp hızı ile birlikte artmış kardiyak debi nedeniyle melatoninin pozitif inotropik etkisi olduğu düşünülmektedir (40). Ancak Abete ve ark (15) izole sıçan papiller kasında yaptıkları bir çalışmada melatoninin direkt inotropik etkisi olmadığını, anti-adrenerjik etki ile kontraktilete azalmaya yol açtığını gösterdiler. Ayrıca melatonin vasküler tonus üzerine etkisi ile de venöz dönüş, kardiyak kontraktilete ve kardiyak debide dolaylı değişiklikler oluşabilir.

Melatonin ve Koroner Arter Hastalığı

Kardiyovasküler olaylar bir sirkadyen ritm izlemektedir; miyokard infarktüsü, ani kardiyak ölüm, geçici miyokard iskemisi gibi olaylar sabah saatlerinde daha fazla olmaktadır (11). Sabah saatlerinde kan basıncı, kalp hızı, kan viskozitesi, trombosit kümeleşmesi, plazma kortizolü ve sempatik aktivitede artış söz konusudur. Bu faktörler kardiyovasküler olayların gelişimine katkıda bulunmaktadır (11). Henüz etki mekanizması tam olarak bilinmese de melatoninin trombosit kümeleşmesi ve trombosit sekresyon fonksiyonlarını inhibe ettiği, trombopoezde etkili olduğu ileri sürülmektedir (41). Brugger ve ark. (42) koroner arter hastalarının gece saat 02:00 melatonin düzeylerini kontrol grubuna göre daha düşük bulmuşlardır. Sakotnik ve ark. (43) ise koroner arter hastalarının gece idrarlarında melatonin metaboliti 6-sülfatoksime-latonin düzeyinin daha az olduğunu saptamışlardır. Kararsız anginası olan hastaların kontrole ve kararlı anginası olanlara göre daha az 6-sülfatoksime-latonin atılımı olduğu bildirilmiştir (44). Sağlıklı insanların tersine koroner arter hastalarında b-bloker kullanımı-

nın melatonin salınmasını etkilemediği gösterilmiştir (43-46). Koroner arter hastalarında yapılan çalışmalarda gece melatonin salınım profili incelenmemiştir (42-44). Koroner arter hastalarının gece melatonin salınım profilinin bozulmadığını ancak daha düşük gece melatonin seviyelerinin olduğunu saptadık (47). Yine yaptığımız başka bir çalışmada kardiyak sendrom X'li hastaların gece melatonin düzeylerinin düşük olduğunu ve gece melatonin salınım profilinin bozulduğunu gördük (48). Bunun kardiyak sendrom X'li hastalarda artmış kronik sempatik aktivite ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz. Belki de Maurizi'nin fetal orijin hipotezinde ileri sürdüğü gibi pineal hipoplazi ve melatonin azlığı, ani kardiyak ölümlerin önemli bir nedeni olabilir (49).

Sonuç

Melatonin ve kardiyovasküler sirkadyen ritm arasında sıkı bir ilişki vardır. Bozulmuş kardiyovasküler sirkadyen ritm miyokard infarktüsü, ani kardiyak ölüm, geçici miyokardiyal iskemisi gibi olaylarda artışla birlikte. Ancak melatoninin kardiyovasküler olaylardaki rolü ve kardiyovasküler riski yüksek bireylerde kullanımının yararlılığı henüz gösterilememiştir. Küçük boyutlu çalışmalarda hipertansif tedaviye eklenen melatonin etkinliği gösterilmişse de bir takım zararlı ilaç etkileşimleri ile de karşılaşılmıştır. ABD'de popüler ve kolay elde edilebilir bir ilaç olan melatoninin kontrolsüz kullanımından sakınılması önerilmektedir.

Kaynaklar

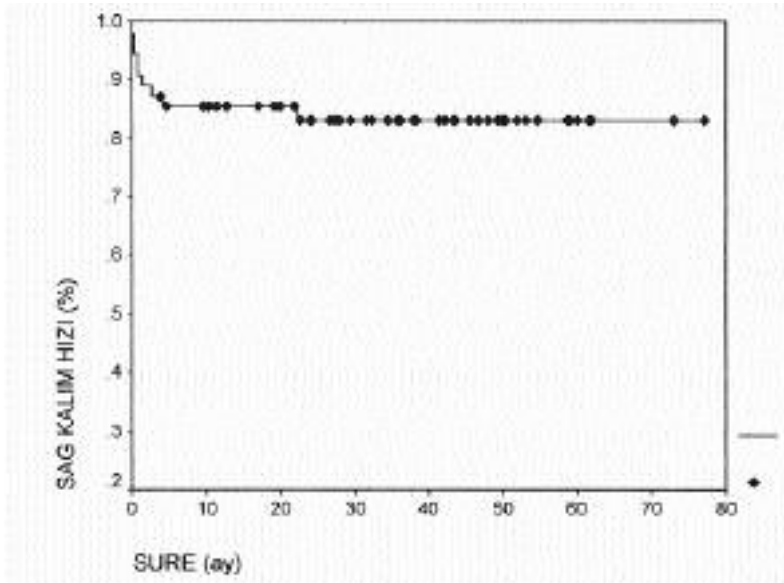
1. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Eng J Med* 1997; 336: 186-95.
2. Sumida M, Barkovich AJ, Newton TH. Development of the pineal gland: measurement with MR. *Am J Neuroradiol* 1996; 17: 233-6.
3. Boutin JA, Delagrang P, Rettori MC. Melatonin: molecular pharmacology and therapeutic applications. *Medicographia* 2000; 22: 72-80.
4. Fourtillan JB, Brisson AM, Fourtillan M, Ingrand I, Decourt JP, Girault J. Melatonin secretion occurs at a constant rate in both young and older men and women. *Am J Physiol - Endocrinology and Metabolism* 2001; 280: E11-E22.
5. Paul P, Lahaye C, Delagrang P, Nicolas JP, Canet E, Boutin JA. Characterization of 2-[125I] iodomelatonin binding sites in Syrian hamster peripheral organs. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 290: 334-40.
6. Scheer FA, Van Doornen LJ, Buijs RM. Light and diurnal cycle affect human heart rate: possible role for the circadian pacemaker. *J Biol Rhythms* 1999; 14: 202-12.

7. Burgess HJ, Trinder J, Kim Y, Luke D. Sleep and circadian influences on cardiac autonomic nervous system activity. *Am J Physiol* 1997; 273: H1761-8.
8. Panza JA, Epstein SE, Quyyumi AA. Circadian variation in vascular tone and its relation to a-sympathetic vasoconstrictor activity. *N Engl J Med* 1991; 325: 986-90.
9. Huikuri HV, Linnaluoto MK, Seppanen T, et al. Circadian rhythm of heart rate variability in survivors of cardiac arrest. *Am J Cardiol* 1992; 70: 610-5.
10. Verdecchia P, Schillaci G, Gatteschi C, et al. Blunted nocturnal fall in blood pressure in hypertensive women with future cardiovascular morbid events. *Circulation*;1993; 88: 986-92.
11. Muller JE. Circadian variation and triggering of acute coronary events. *Am Heart J* 1999; 137: S1-8.
12. Warren WS, Cassone VM. The pineal gland: photoreception and coupling of behavioral, metabolic, and cardiovascular circadian outputs. *J Biol Rhythms* 1995; 10: 64-79.
13. Witte K, Grebmer W, Scalbert E, Delagrang P, Guardiola-Lemaitre B, Lemmer B. Effects of melatoninergic agonists on light-suppressed circadian rhythms in rats. *Physiol Behav* 1998; 65: 219-24.
14. Cagnacci A, Arangino S, Angiolucci M, Maschio E, Melis GB. Influences of melatonin administration on the circulation of women. *Am J Physiol* 1998; 274: R335-8.
15. Abete P, Bianco S, Calabrese C, et al. Effects of melatonin in isolated rat papillary muscle. *FEBS Lett* 1997; 412: 79-85.
16. Nishiyama K, Yasue H, Moriyama Y, et al. Acute effects of melatonin administration on cardiovascular autonomic regulation in healthy men. *Am Heart J* 2001; 141: E9.
17. Lusardi P, Preti P, Savino S, Piazza E, Zoppi E, Fogari R. Effect of bedtime melatonin ingestion on blood pressure of normotensive subjects. *Blood Press Monit* 1997; 2: 99-103.
18. Zaslavskaja RM, Shakirova AN, Komarov FI, Teiblium MM, Akhmetov KZ. Effects of melatonin alone and in combination with acetan on chronostructure of diurnal hemodynamic rhythms in patients with hypertension stage II. *Ter Arkh* 1999; 71: 21-4.
19. K-Laflamme A, Wu L, de Champlain J. Impaired basal sympathetic tone and alpha 1-adrenergic responsiveness in association with the hypotensive effect of melatonin in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens* 1998; 11: 219-29.
20. Vandeputte C, Giummelly P, Atkinson J, Delagrang P, Scalbert E, Capdeville-Atkinson C. Melatonin potentiates NE-induced vasoconstriction without augmenting cytosolic calcium concentration. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: H420-5.
21. Doolen S, Krause DN, Dubocovich ML, Duckles SP. Melatonin mediates two distinct responses in vascular smooth muscle. *Eur J Pharmacol* 1998; 345: 67-9.
22. Zaslavskaja RM, Komarov FI, Shakirova AN, Teiblium MM, Akhmetov KZ. Effect of moxonidine monotherapy and in combination with melatonin on hemodynamic parameters in patients with arterial hypertension. *Klin Med* 2000; 78: 41-4.
23. Zaslavskaja RM, Komarov FI, Goncharov LF, Goncharov ZF, Makarova LA. Comparative study of the effectiveness of cozaar monotherapy and cozaar and melatonin combined therapy in aged patients with hypertension. *Klin Med* 1998; 76: 49-51.
24. Lusardi P, Piazza E, Fogari R. Cardiovascular effects of melatonin in hypertensive patients well controlled by nifedipine: a 24-hour study. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 423-7.
25. Zanoloni A, Zanoloni-Muciaccia W. Experimental hypertension in pinealectomized rats. *Life Sci* 1967; 6: 2327-31.
26. Arangino S, Cagnacci A, Angiolucci M, et al. Effects of melatonin on vascular reactivity, catecholamine levels, and blood pressure in healthy men. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1417-9.
27. Cagnacci A, Arangino S, Angiolucci M, et al. Different circulatory response to melatonin in postmenopausal women without and with hormone replacement therapy. *J Pineal Res* 2000; 29: 152-8.
28. Kaneko S, Okumura K, Numaguchi Y, et al. Melatonin scavenges hydroxyl radical and protects isolated rat hearts from ischemic reperfusion injury. *Life Sci* 2000; 67: 101-12.
29. Reiter RJ, Tan DX, Qi W, Manchester LC, Karbownik M, Calvo JR. Pharmacology and physiology of melatonin in the reduction of oxidative stress in vivo. *Biol Signals Recept* 2000; 9: 160-71.
30. Reiter R, Tang L, Garcia JJ, Munoz-Hoyos A. Pharmacological actions of melatonin in oxygen radical pathophysiology. *Life Sci* 1997; 60: 2255-71.
31. Pieri C, Marra M, Moroni F, Recchioni R, Marcheselli F. Melatonin: a peroxy radical scavenger more effective than vitamin E. *Life Sci* 1994; 55: PL271-6.
32. Kotler M, Rodriguez C, Sainz RM, Antolin I, Menendez-Pelaez A. Melatonin increases gene expression for antioxidant enzymes in rat brain cortex. *J Pineal Res* 1998; 24: 83-9.
33. Salie R, Harper I, Cillie C, et al. Melatonin protects against ischemic-reperfusion myocardial damage. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33: 343-57.
34. Morishima I, Matsui H, Mukawa H, et al. Melatonin, a pineal hormone with antioxidant property, protects against adriamycin cardiomyopathy in rats. *Life Sci* 1998; 63: 511-21.
35. Xu MF, Tang PL, Qian ZM, Ashraf M. Effects by doxorubicin on the myocardium are mediated by oxygen free radicals. *Life Sci* 2001; 68: 889-901.
36. Hoyos M, Guerrero JM, Perez-Cano R, Olivan F, Garcia-Peraneda A, Osuna C. Serum cholesterol and lipid peroxidation are decreased by melatonin in diet-induced hypercholesterolemic rats. *J Pineal Res* 2000; 28: 150-5.
37. Chen LD, Kumar P, Reiter RJ, et al. Melatonin reduces 3H-nitrendipine binding in the heart. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994; 207: 34-7.
38. Opie LH: *The Heart Physiology From Cell to Circulation*, 3rd

- ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998. p. 89
39. Mei YA, Lee PP, Wei H, Zhang ZH, Pang SF. Melatonin and its analogs potentiate the nifedipine-sensitive high-voltage-activated calcium current in the chick embryonic heart cells. *J Pineal Res* 2001; 30: 13-21.
40. Bosman H, Dormehl IC, Hugo N, Redelinhuis IF, Theron JJ. The effect of intravenous administration of melatonin on cardiovascular parameters of baboon. *J Pineal Res* 1991; 11: 179-81.
41. Cardinali DP, Del Zar MM, Vacas MI. The effects of melatonin in human platelets. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam* 1993; 43: 1-13.
42. Brugger P, Marktl W, Herold M. Impaired nocturnal secretion of melatonin in coronary heart disease. *Lancet* 1995; 345: 1408.
43. Sakotnik A, Liebmann PM, Stoschitzky K, et al. Decreased melatonin synthesis in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1999; 20: 1314-7.
44. Girotti L, Lago M, Ianovsky O, et al. Low urinary 6-sulphatoxymelatonin levels in patients with coronary artery disease. *J Pineal Res* 2000; 29: 138-42.
45. Moore DC, Paunier L, Sizonenko PC. Effect of adrenergic stimulation and blockade on melatonin secretion in the human. *Prog Brain Res* 1979; 52: 517-21.
46. Cowen PJ, Bevan JS, Gosden B, Elliott SA. Treatment with β -adrenoreceptor blockers reduces plasma melatonin concentration. *Br J Pharmacol* 1985; 19: 258-60.
47. Altun A, Yaprak M, Vardar A, Aktöz M, Özbay G. Decreased nocturnal melatonin secretion in coronary artery disease (abstr). *J Coronary Artery Dis* 2001; 4: 108.
48. Altun A, Yaprak M, Aktöz M, Vardar A, Özbay G. Nocturnal melatonin secretion patterns in patients with syndrome X (abstr). *J Coronary Artery Dis* 2001; 4: 109.
49. Maurizi CP. Short note: The fetal origins hypothesis: Linking pineal gland hypoplasia with coronary heart disease and stroke. *Med Hypotheses* 1998; 50: 357-8.

ÖZÜR VE DÜZELTME

Dergimizde Cilt: 1, Sayı: 3, Sayfa 160'ta yayınlanan "9. Dekatta Koroner Bypass Cerrahisi" başlıklı yazının 1 numaralı şekli teknik bir hata dolayısıyla belirgin bir şekilde basılamamıştır. Şeklin orijinal hali aşağıda yeniden basılmıştır. Düzeltir, özür dileriz.



Şekil 1: Kaplan-Meier Yaşam Analizi yapıldığında; medyan izleme süresi: 31.5 ay (min.-max: 0.07-77.03), mean hayatta kalma süresi±SE: 64.7±3.7 ay (%95 CI: 57.3-72.0) olarak saptanmıştır. 1. yılda hayatta kalma oranı: %85,4±4,7, 2. yılda hayatta kalma oranı % 83.1±5,1, 5. yılda hayatta kalma oranı: % 83.1±5.1 olarak saptanmıştır.