

Melatonin ve Gastrointestinal Patolojilerdeki Rolü

Melatonin and its Role in Gastrointestinal Pathologies

Muhammed Cihan Güvel¹, Akbota Skenderova^{1,2}, Canan Uluoğlu¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ahmet Yesevi Uluslararası Kazak-Türk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Propedötik ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Türkistan, Kazakistan

ÖZET

Santral sinir sisteminde pineal bez tarafından salgılanan melatoninin çok iyi bilinen kronobiyojik etkilerinin ötesinde gastrointestinal sistem (GİS) fiziolojisi ve patolojilerindeki rolü de dikkate değerdir. Melatonin GİS'te bulunan enterokromaffin hücrelerden, fotoperiyodik bir ritim izlemeksizin, yoğun şekilde sentezlenmekte ve MT1/MT2 reseptörleri üzerinden yaygın etkiler göstermektedir. Melatoninin, reseptörleri üzerinden gösterdiği etkiler dışında serbest radikalleri süpürücü etki yaptığı da bilinen bir özelliğidir. Ayrıca GİS motilitesi üzerine ve viseral duyu alımında düzenleyici bir role sahip olduğu bildirilmiştir. Melatoninin GİS patolojilerindeki rolü özellikle özefajit, gastrik mukozal zedelenme ve peptik ülser, irritabl bağırsak sendromu, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve nekrotizan enterokolitde araştırılmıştır. GİS'de mukoza koruyucu etkileri ile dikkat çekmektedir. Günümüzde melatoninin kendisi ve agonistleri sadece jet-lag, insomnia ve uyku bozukluğunun eşlik ettiği depresyonda klinik kullanım şansı bulunmuş olsa da GİS patolojilerindeki rolü nedeni ile ümit verici gelişmelere gebebilir. Bu derleme, melatoninin GİS fiziolojisi ve patolojilerindeki rolünü güncel literatür eşliğinde ortaya koymaktadır.

Anahtar Sözcükler: Melatonin, Gastrointestinal Sistem, Patoloji

Geliş Tarihi: 17.06.2021

Kabul Tarihi: 06.09.2021

ABSTRACT

The chronobiological effects of melatonin which is mainly secreted by the pineal gland in the central nervous system are thoroughly known. However, beyond this knowledge, the role of melatonin in the physiology and pathologies of the gastrointestinal system (GIS) is also noteworthy. Melatonin is synthesized in large quantities from enterochromaffin cells in the GIS, independent from a photoperiodic rhythm. Melatonin synthesized from these cells shows widespread effects on peripheral tissues by binding to MT1 / MT2 receptors. Melatonin, as is well known, has a free radical scavenging role, except for receptor-dependent effects. It has also been reported to have regulatory roles on GIS motility and visceral sensation. The role of melatonin in gastrointestinal pathologies has been investigated for a long period, especially in esophagitis, gastric mucosal injury, peptic ulcer, irritable bowel syndrome, inflammatory bowel diseases, and necrotizing enterocolitis. In this context, the protective effects of melatonin in the GIS are markedly drawing attention nowadays. Yet until recently, melatonin itself and its agonists have only found clinical use in jet lag, insomnia, and depression accompanied by sleep deprivation. However, new findings are promising regarding the therapeutic potential of melatonin for GIS pathologies. This review reveals the role of melatonin in GIS physiology and pathologies in the light of the recent literature.

Keywords: Melatonin, Gastrointestinal System, Pathology

Received: 06.17.2021

Accepted: 09.06.2021

ORCID Ids: A.S.0000-0001-7314-8776, M.C.G.0000-0002-8097-0853, C.U. 0000-0003-0682-5794

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr.Canan Uluoğlu, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye E-posta: culuoglu@yahoo.com

©Telif Hakkı 2021 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2021 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2021.155>

GİRİŞ

Melatonin veya diğer adıyla "5-metoksi N-asetiltriptamin", asıl olarak pineal bez tarafından salgılanan indol yapıda bir hormon olup, uyku ve biyolojik ritimler üzerine olan etkisi iyi bilinmektedir (1). Ancak melatonin, beyin dışında gastrointestinal sistem (GIS), retina, kemik iliği, platelet, deri, lenfosit gibi diğer periferik kaynaklardan da üretilmekte ve bu nedenle de çok farklı sistemler üzerine etki etmektedir (2-8). Bu derleme ile, uyku ve biyolojik ritimlerin ötesinde, melatoninin GIS üzerine olan etkileri, fizyolojik ve patolojik süreçlere katkısı özelinde literatür eşliğinde tartışılmaktadır.

Melatoninin GIS'te bulunan enterokromaffin hücrelerden sentezlenmekte ve bu sentezin yoğunluğu, yiyecek alımının ritmiyle uyum içerisinde görünmektedir. GIS'te bulunan melatonin konsantrasyonu, kan konsantrasyonunun yaklaşık 10-100 katıdır. Hatta GIS mukozasındaki toplam melatonin miktarı pineal bezde bulunanın 400 katı kadardır (2, 3).

Melatonin sentezi, triptofan aminoasidinin triptofan-5-hidroksilaz tarafından 5-hidroksitriptofana dönüştürülmesi ile başlamaktadır. 5-hidroksitriptofan daha sonra dekarboksilasyon reaksiyonu ile serotonine dönüştürülür. Serotonin ise arkilamin N asetiltransferaz (AANAT) enzimi tarafından N-asetilserotonine dönüştürülür. Son olarak da asetilserotonin-O-metiltransferaz (ASMT) enzimi ile melatonin üretilmiş olur. Özellikle AANAT ve ASMT enzimleri pineal bezde yoğun olarak bulunmaktadır (2, 9, 10).

Melatoninin salgılanması karanlık ortamda artmaktadır. Işık varlığı yani aydınlık maruziyeti retinadan, hipotalamusta bulunan suprakiazmatik nükleusa ulaşan sinyaller aracılığı ile pineal bezden melatonin salgılanmasını bloke etmektedir. Diğer bir ifade ile ışık aracılı negatif kontrol söz konusudur. Bu nedenle, melatonin salgılanmasının %80'i gece gerçekleşmektedir. Gece saatlerinde kan konsantrasyonları 80-120 pg/ml iken gündüz vakti bu konsantrasyon 10-20 pg/ml'ye düşer (2, 10, 11).

Ancak bu verilen rakamlar sağlıklı genç erişkinler için geçerlidir. Hayatın ilk 3 ayında çok az melatonin sentezlenmektedir. Süt çocukluğu döneminde melatonin sentezi giderek artar ve sirkadyen (günlük) bir düzende meydana gelmeye başlar. 1-3 yaşta kan melatonin konsantrasyonu zirveye ulaşır. Bu dönemde kan melatonin konsantrasyonları 325pg/ml'ye kadar ulaşmakta olup ardından yetişkinlik hayatına kadar gerileme göstermektedir (10).

Melatonin karaciğer tarafından hızlıca metabolize edilen bir hormondur. Esas olarak CYP1A2 tarafından metabolize olur. Ana metaboliti 6-sulfoksimelatonin olup bunun idrar konsantrasyonları, kan melatonin konsantrasyonları ile korelasyon gösterir. Melatoninin %5'i idrarla değişmeksizin atılır. İntravenöz verildiği zaman melatoninin yarı ömrü 0.5-5.6 dakika arasında değişmektedir. Oral uygulamadan sonra zirve kan konsantrasyonuna yaklaşık 60 dakikada ulaşılmakta ve yarı ömür 2-20 dakika arasında ölçülmektedir. Oral biyoyararlanımın ortalama %33 olduğu gösterilmiştir. Melatonin oral alındığında ilk geçiş etkisine uğramaz. Metabolitleri büyük oranda safra ile atılmakta olan melatoninin enterohepatik sirkülasyona girdiği bilinmektedir (1, 2, 10, 12, 13).

Melatonin, insanda MT1 ve MT2 reseptörleri üzerinden etki gösterir. MT1 ve MT2 transmembran G protein kenetli reseptörlerdir. Melatonin ML1'e yüksek afinite, ML2'ye düşük afinite ile bağlanır. Her ikisi de Gi kenetli reseptörlerdir. Sıçanlarda ise MT3 reseptörü tanımlanmıştır. Bu reseptörün öncelikle fosfoinositid hidrolizi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Sonradan da kinon redüktaz-2 enzimi olduğu gösterilmiştir Melatoninin ayrıca hücreçi hedefler üzerinden de etki gösterdiği bildirilmiştir. Kalmoduline bağlanarak kalsiyum sinyalizasyonu üzerinden etki göstermesinin yanında yapısal proteinlere de bağlanır (2, 10, 14-24).

Melatoninin, reseptörleri üzerinden gösterdiği etkiler dışında serbest radikalleri süpürücü etki yaptığı da bilinen bir özelliğidir. Ancak bilinmelidir ki melatoninin serbest radikal süpürücü etki gösterdiği konsantrasyonlar, kan zirve konsantrasyonlarının üstündedir ve dolayısıyla ancak farmakolojik bir bağlamda değerlendirilmelidir. Bunun yanı sıra melatoninin antioksidan role sahip olan glutatyon peroksidaz, superoksit dismutaz ve katalaz enzimlerinin sentezini uyardığı da gösterilmiştir. Bu anlamda melatoninin antioksidan özelliklere sahip bir molekül olduğu akıld tutulmalıdır (10, 14, 25-27).

Melatonin öncelikle sirkadyen ritm düzenleyici role sahip bir hormondur. Uyku-uyanıklık, nöroendokrin ritimler gibi çok sayıda döngü üzerinde merkezi düzenleyici bir etkiye sahiptir. Bozulmuş sirkadyen döngünün genel sağlık üzerine olumsuz etkileri, bilinen ve üzerinde çalışılan bir konudur. Azalmış melatonin sentezi ve bozulmuş melatonin sentez döngüsünün, inme, obsesif kompulsif bozukluk ve şizofreni gibi nörolojik/nöropsikiyatrik hastalıklarla da ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Çoklu gelişimsel ve nöropsikiyatrik rahatsızlıklara sahip çocuklarda melatonin eksikliği görüldüğü tespit edilmiştir. Bu çocuklarda sirkadyen ritm bozuklukları düzeltildikten sonra nöbet sıklığında azalma meydana geldiği bildirilmiştir (2, 14, 28-31).

Melatonin, plasenta ile fetal glial ve nöronal hücreler üzerine etki göstererek anne karnındaki gelişimi de düzenlemektedir. Diurnal saatin oluşumu ve biyolojik saatin anne karnında ortaya çıkışı yine melatonin sayesinde olmaktadır. Bunun dışında melatoninin kardiyovasküler sistemin otonom olarak düzenlenmesi, kan basıncı ve immün fonksiyonlar üzerinde etkili olduğu da bilinmektedir. Melatoninin immün güçlendirici etkileri hem hayvanlarda hem de insanlarda gösterilmiştir. Sitokin ve özellikle interlökin saliverilmesini uyur. Yardımcı T hücreleri (T-helper) immün yanıtını güçlendirir. Melatoninin yağ dokuda bulunan MT2 reseptörleri aracılığı ile vücut ağırlığı düzenlenmesini etkilediği bildirilmiştir. Hayvanlarda melatoninin kahverengi yağ dokusu oluşumunu indüklediği gösterilmiştir. Ayrıca osteoblast farklılaşması ve kemik oluşumu üzerinden vücut kemik kütlesi üzerine olan etkilerinden de söz edilmektedir (2, 14, 32-49).

Melatoninin Gastrointestinal Sistem Fizyolojisindeki Rolü

Melatoninin GIS'de yoğun ve çok miktarda bulunmaktadır. GIS kaynaklı bu melatoninin üretimi, kan bazal melatonin düzeylerinin devamını sağlamaktadır. Asıl olarak serotoninden zengin enterokromaffin hücreleri tarafından sentezlenen melatoninin üretiminin, triptofan içerikli yiyecekler tarafından tetiklendiği bilinmektedir. Portal dolaşımda bulunan melatoninin miktarı sürekli olarak, ancak özellikle de yemeklerden sonra, periferik dolaşıma oranla daha yüksek konsantrasyondadır. Bu da bize melatoninin GIS ve hepatobiliyer sistem arasında bir iletişim unsuru olmasına dair ipucu sağlamaktadır. GIS'in tamamında melatoninin bağlanma bölgeleri olduğu gösterilmiştir, ancak özofagustaki bağlanma afinitesi GIS'in diğer bölgelerine göre bir miktar daha düşüktür. GIS kaynaklı melatonin konsantrasyonunun, pineal bezden bağımsız seyrettiği hayvanlarda gösterilmiştir. Aynı zamanda GIS kaynaklı melatonin, pineal bezde olduğu gibi fotoperiyodik olarak saliverilmez.

Melatoninin GIS motilitesi üzerine düzenleyici etkisi olduğu bilinmektedir. Düşük doz melatoninin motiliteyi artırdığı, yüksek doz melatoninin ise bu etkiyi geriye çevirdiği gösterilmiştir. Aynı zamanda melatoninin GIS viseral duyu alımında düzenleyici etkiye sahip olduğuna dair bulgular vardır. Fonksiyonel abdominal ağrısı olan hastaların idrar 6-sulfatoksimeleatonin düzeyleri daha düşük bulunmuş, aynı zamanda bu hastalarda melatonin dalgalanım genliğinin (amplitüd) daha düşük olduğu gösterilmiştir (12, 13, 23, 50-56).

Görüldüğü üzere melatonin, GIS fizyolojisinde belirgin bir role sahiptir ve bu bağlamda melatoninin GIS patolojilerinin gelişiminde de, ya doğrudan reseptörleri üzerinden veya dolaylı olarak sinir sistemi üzerinden etkileri olacağını söylemek şaşırtıcı olmayacaktır. Melatoninin GIS patolojilerinin gelişimi üzerindeki rolü ve klinik olarak kullanılabilirliği yıllardan beri irdelenmeye devam eden bir araştırma konusudur. Melatonin, çok sayıda düzenleyici fonksiyona sahip lipofilik bir molekül olduğundan, tedavi edici potansiyeli birçok hastalıkta incelenmektedir. Bu hastalıklar arasında katarakt, kardiyovasküler hastalıklar, nörodegeneratif hastalıklar, pulmoner, renal, GIS hastalıkları, romatoid artrit, diyabet ve kanser sayılabilir (3, 57-65).

Bu bilgilerin ışığında derlemenin devamında, melatoninin GIS patolojilerindeki olası rolü ve tedavi edici potansiyeli incelenmektedir.

Melatoninin Gastrointestinal Sistem Patolojilerindeki Rolü**Özofajit**

Mide ve duodenum içeriğinin özofagusa geri dönmesi ile oluşan kronik stresin adı olan gastroözofajiyel reflü hastalığı (GERH) toplumda oldukça yaygın olup kronik özofajit, Barret özofagusu, Barret özofagusu üzerine gelişen özofagus kanseri ve striktürler gibi ilerleyen diğer önemli patolojilere de gebebilir (13). Bu nedenle melatoninin etkisi GERH'da özellikle araştırılmıştır. Bunlardan bir tanesi, melatonin ve L-triptofan kullanımının, GERH semptomlarında tam remisyon sağladığının gösterildiği klinik bir çalışmadır (66). Hayvan GERH modellerinde yapılan bir diğer çalışmada ise melatonin ön tedavisinin özofajiyel lezyon oluşumunun önüne geçtiği gözlenmiştir. Aynı çalışmada mukoza kan akımının artışı, PGE2 artışı ve TNF-alfa seviyelerindeki azalma da melatoninin tedavisi ile ilişkilendirilmiştir (67). Kapsaisin ile özofajiyel duyuusal sinirlerin ablasyonu, melatoninin özofagoprotektif etkisini ortadan kaldırmıştır.

Ayrıca bu ablasyonun plazmada melatonin tedavisi sonrası artış gösteren nitrik oksit (NO) düzeylerini azalttığı gözlenmiştir (67-70). Bu gözlemlerden yola çıkarak, melatoninin duyuşal sinirleri uyarak kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) salgılanmasını artırdığı, bu nöropeptidin de NOS (nitrik oksit sentaz) indüksiyonu yaparak NO aracılı gastroözofagoproteksiyonu sağladığı düşünülmektedir. Bu noktada, NO'nun melatoninin aracılı özofagoproteksiyonda önemli bir role sahip olabileceği çıkarımı yapılmıştır (67, 70-73).

GERH'nin deneysel bir modellemesi, cerrahi ligasyonla sıçanlarda reflü özofajit oluşturulmasıdır. Melatonin veya L-triptofan ile ön tedavi veya bir proton pompa inhibitörü olan pantoprazol ile ön tedavi, lezyon indeksini önemli ölçüde düşürüp, özofajiyal kan akımını yükseltmiştir. Ardından hayvanlara pinealektomi uygulanmıştır. Bu işlem sonrası lezyon indeksinde artış izlenmiştir. Bu etkinin melatonin veya L-triptofan ile önceden tedavi edilmiş pinealektomili hayvanlarda hafifletildiği gösterilmiştir (69).

Normal fizyolojik koşullar altında, melatoninin GERH'na karşı özofagoprotektif aktivitesi, melatoninin mide asidi sekresyonu üzerindeki inhibe edici etkisine ve gastrin saliverilmesinin uyarılmasına da bağlı olabilir. Gastrinin alt özofajiyal sfinkter kasılması üzerinde pozitif etkiye sahip olduğu bilinmektedir (70, 74-76). Bir başka çalışmada ise melatoninin, ERK1/2 sinyal transdüksiyonu yoluyla miyozin hafif zincir kinazın transkripsiyonunu, translasyonunu ve aktivitesini baskılayarak asit stresine yanıt olarak özofagus epitel hücre tek katmanlı bariyer fonksiyonlarını koruyabileceği sonucuna varılmıştır (77). GERH veya duodenal ülser gibi üst sindirim sistemi bozuklukları olan hastalarda, melatonin plazma seviyesinin azalmış olarak bulunması, bu hormonun eksikliğinin üst gastrointestinal sistem mukozası üzerinde zararlı etkiler yarattığını düşündürmektedir (67, 71). İleri yaş grubunda melatonin üretiminde azalma ve reflü özofajit kaynaklı komplikasyon riskinin yaşlı hastalarda daha yüksek olduğu bilgisi de melatonin eksikliğinin üst gastrointestinal sistem mukozası üzerine olası zararlı etkilerini desteklemektedir (70, 78, 79).

Gastrik Mukozal Zedelenme Ve Peptik Ülser

Melatonin, gastrik mukozada belirgin miktarda sentezlenmektedir. Bu hormon lipofilik özelliğe sahip olduğu için, mukozadan daha derin tabakalara ve hatta myenterik plexus ve kasa etki gösterebileceği düşünülmektedir. İmmünohistokimyasal çalışmalar da bu öngörüyü desteklemektedir (13, 80-82).

Peptik ülser yılda 4 milyon kişiyi etkilemektedir (83). Gastrik mukoza sürekli olarak hidroklorik asit ve pepsin gibi dokuya zarar verme potansiyeli olan etkenlere maruz kalmaktadır. Bu etkenlere karşı mide yapısının ve fonksiyonunun korunmasını sağlayan mukus-bikarbonat bariyeri ve prostaglandinler gibi çok sayıda mekanizma mevcuttur. Zararlı etkenler ve savunma arasındaki dengesizlik gastrik zedelenmeyi tetikler (84). Bu gastrik zedelenmenin ya da diğer adıyla peptik ülser oluşumunun hayvanlarda deneysel olarak modellenmesi, etanol uygulaması, indometazin uygulaması, hareket kısıtlaması ve soğuk uygulaması gibi çeşitli yollarla gerçekleştirilmektedir (13, 85). 2000'li yılların başında yapılan çalışmalar sonucunda stres ile indüklenen ve iskemi-reperfüzyon modeli ile oluşturulan gastrik lezyon oluşumunun melatonin ve L-triptofan uygulaması ile önüne geçildiği gösterilmiştir. Yine bu çalışmalarda melatonin ve L-triptofanın bu olumlu etkisinin indometazin ile önlediği de ortaya konmuştur (86, 87). Bu bulgular, melatonin ve L-triptofan uygulamasının gastrik lezyonu, siklooksijenaz yolunu indükleyip prostaglandin salgılanmasını artırarak önlediğini gösteren çalışmalarla uyumludur (74, 88). Bütün bu çalışmalar ışığında, melatoninin iyileştirici ve gastrik mukoza zedelenmesini önleyici etkisinin temelinde prostaglandin ve NO sentez indüksiyonu olduğu hipotezi ortaya konulmuştur (74, 89). Melatonin reseptörlerinin bu etki üzerindeki önemli rolü, özgül bir melatonin antagonisti olan luzindolün, melatoninin yol açtığı gastrik mukozal kan akışını artırıcı ve iyileştirici etkiyi geriye çevirdiği gösterilerek de kanıtlanmıştır (89-91).

Bu sonuçlar, iyileşmekte olan ülserin kenarlarında bulunan iNOS (indüklenbilir nitrik oksit sentaz) ifadenmesi ve mRNA miktarının arttığını gösteren çalışmalarla uyum içerisindedir (89, 92-95). Özofagus üzerindeki koruyucu etkisinde de söz edildiği gibi, midedeki koruyucu etki de duyuşal sinir uçları ile ilişkili olarak görülmektedir (89, 96, 97). Yine de melatoninin reaktif oksijen türevi süpürücü etki yapmasının oluşturduğu antioksidan etkinin bu koruyucu ve iyileştirici etki üzerindeki rolü yadsınmamalıdır. Nitikim siklooksijenaz enzimleri ve prostaglandin üretim mekanizmalarının indometazin ile baskılandığı hayvanlarda melatoninin iyileştirici ve koruyucu etkisini, antioksidan fonksiyonları sayesinde sağladığı bildirilmiştir (89, 98, 99).

Bütün bu etkilerin yanında melatonin ve L-triptofan tedavisi uygulanan hastalarda gözlenen gastrin ve kolesistokinin konsantrasyon artışının da ülser iyileşmesine katkıda bulunduğu dair kanıtlar mevcuttur (100, 101). Melatonin ve L-triptofanın gastrik mukozal zedelenme üzerindeki iyileştirici potansiyeli bu araştırmalar ışığında özetlenebilir.

İrri tabl Bağırsak Sendromu

İrri tabl bağırsak sendromu (İBS), ayırt edici bir organik sebep olmaksızın ortaya çıkan, tekrarlayan karın ağrısı, huzursuzluk ve bozulmuş bağırsak fonksiyonları ile seyreden bir hastalıktır. Batı ülkelerinde %10-20 arasında prevalansı mevcuttur (12, 102-104).

Melatoninin birçok GIS patolojisinde olduğu gibi, İBS'de de tedavi edici potansiyeli araştırılmaktadır (105, 106).

Komarov ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada melatoninin, İBS hastalarında psikotrop ilaçlara kıyasla dispepsiyi, ağrıya toleransı, psikolojik faktörleri normalleştirdiğini ve yaşam kalitesini iyileştirdiğini göstermişlerdir (107). Melatoninin, uyku bozukluğu olan İBS hastalarının bağırsak semptomlarını ve uyku bozukluklarını iyileştirmedeki etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada, 3mg/gün dozunda uyku parametrelerinin ve psikolojik skorların değişmediği, buna rağmen karın ağrısı skorunda önemli bir düşüş ve ortalama rektal ağrı eşliğinde bir artış olduğu gösterilmiştir. Yazarlar, İBS'de melatoninin iyileştirici etkisinin duygudurum ve uyku üzerindeki etkilerinden bağımsız olduğu sonucuna varmışlardır (108). Benzer bir çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, melatoninin uyku, anksiyete ve depresyon skorlarını etkilemediği, ancak plaseboya kıyasla İBS hastalarında karın ağrısı, abdominal distansiyon ve anormal dışkılama düzeni yakınmalarını azalttığı gösterilmiştir (109).

Kesin mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamış olsa da, İBS'de melatoninin olası rolünü gösteren başka çalışmalar da mevcuttur. Bir çalışmada da İBS hastalarında, ölçülen serum melatonin seviyesinin sağlıklı gönüllülere kıyasla özellikle kabızlık predominant tip İBS'de daha yüksek bulunduğu gösterilmiştir (110). Başka bir çalışmada da melatonin metaboliti olan 6-sulfatoksimeatoninin idrar konsantrasyonunun İBS'li hastalarda sağlıklı gönüllülere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (111).

Her ne kadar İBS etiyojisi tam olarak aydınlatılmamış olsa da İBS'nin patofizyolojisi anormal gastrointestinal motor fonksiyonlar, visceral aşırı duyarlılık, psikososyal faktörler, otonomik disfonksiyon, mukozal inflamasyon ve intestinal mikrobiyota dengesizliği ile ilişkilendirilmektedir (13, 112, 113). Bu bilgi ışığında melatoninin olası iyileştirici etkisinin mekanizmaları hakkında yorum yapılabilir. İBS'de belirgin bir GIS motilite bozukluğu olduğu bilinmektedir. Bu bağlamda melatoninin GIS motilitesini düzenleyici etkisinin tedavide katkısı olabileceği düşünülebilir (114, 115). Bunun yanı sıra melatoninin visseral hassasiyeti azaltıcı etkisinin de yine İBS semptomlarını azaltabileceğini söylemek yanlış olmayacaktır. Ayrıca melatoninin beyin-bağırsak aksını olumlu yönde düzenleyici bir role sahip olduğu da düşünülmektedir (116, 105, 109, 114, 116).

İnflamasyon yönünden bakılacak olursa, melatonin makrofajlar üzerinde bulunan reseptörleri aracılığı ile makrofaj aktivitesini inhibe etmekte, NFkB (Nuclear Factor kappa B) yolağının aktivitesini azaltmakta, iNOS ve proinflamatuvar sitokin ifadenmesini baskılamaktadır (105, 117-120). Ancak bu bulguları açıklamada immün düzenleyici ve antiinflamatuvar etkiler tek başına yeterli olmayabilir. Melatoninin antioksidan aktivitesinin antiinflamatuvar etkiyle beraber rol oynadığını düşünmek daha makul bir yaklaşım olacaktır (99, 105, 121-123).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları sıklıkla Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit başlıklarını kapsamakta olup, nüks ve hafiflemelerle seyreden kronik inflamatuvar patolojilerdir (112). İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının, bağırsak mikrobiyotası ile bağırsak mukozal bağışıklık sistemi arasındaki yanlış iletişimin sonucunda mukozal homeostazın bozulmasıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir. Epitel bariyerinin bütünlüğünü sekteye uğratabilecek kimi genetik yatkınlıklar ve tetikleyici çevresel faktörlerin varlığı da kronik inflamasyonun ortaya çıkması için gereklidir (124). Bağırsak mikrobiyotasının da sirkadyen ritimden etkilendiği ve dolayısıyla melatonin salgılanmasıyla ilişkili olabileceğine dair çalışmalar mevcut olup, bu noktada inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve melatonin arasında hipotetik bir ilişki kurulabilir (125, 126).

Bir klinik çalışmada inflamatuvar bağırsak hastalıklarında kombine tedavide melatoninin kullanılmasının, tedavi sonuçlarını hem Crohn hem de ülseratif kolitte önemli ölçüde iyileştirdiği bildirilmiştir (106). Ancak hipotez her zaman gözlenen uyum içinde değildir. Bir vaka bildiriminde de önceden inaktif olan bir Crohn hastasında melatonin tedavisinden sonra hastalık aktivasyonunun gerçekleştiği ve melatonin tedavisinin kesilmesinden 24 saat sonra semptomların azaldığı gözlenmiştir (127).

Melatoninin, kolon mukozasında iNOS ve siklooksijenaz-2 (COX-2) ifadenmesini azaltarak hem asetik asit hem de 2,4,6-trinitrobenzen sülfonik asit (TNBS) lavmanları ile oluşturulan kolit modelleri üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (128). Yine melatonin uygulaması, eritropoietin ile kombinasyon halinde, pinealektomize edilmiş sıçanlarda inflamasyonu, hücrel hasarı ve apoptozu azaltarak dinitrobenzen sülfonik asit ile oluşturulan hayvan kolit modellerinde bağırsak zedelenmesine karşı koruyucu etkiye bulunmuştur (129). Ancak elimizde birbiriyle çelişen bulgular mevcuttur. Örneğin sıçanlarda TNBS ile indüklenen kolit üzerinde melatonin akut olarak iyileştirici etki gösterirken, kronik uygulamada kolit tablosunun şiddetlendiği gözlenmiştir (130). Yine sıçanlarda yapılan bir çalışmada asetik asit ile indüklenen kolit modelinde kısa süreli melatonin uygulanmasının inflamatuvar süreci iyileştirmede etkili olduğu ancak uzun süreli tedavide faydasının açıkça ortaya konmadığı bildirilmiştir (131).

Bütün bu çelişkili bulgular ışığında melatoninin farklı yollar üzerindeki etkilerinin doza ve sirkadien ritme bağlı olabileceği ve bu nedenle inflamatuvar bağırsak hastalıklarını tedavi etmek için melatonin doz rejimlerinin seçimi ve uygulama zamanına daha çok dikkat edilerek konunun incelenmesi gerektiği sonucuna varılabilir (65).

Nekrotizan Enterokolit

Nekrotizan enterokolit (NEC) en sık görülen neonatal gastrointestinal acillerden biri olup, cerrahi müdahale gerektirmektedir (132, 133). NEC patogenezinde yenidoğanda henüz olgunlaşmamış bağırsak fonksiyonu, bozulmuş bağırsak bariyeri, bozulmuş gastrointestinal motilite ve dolaşım faktörler dahil olmak üzere muhtemelen çok sayıda etken rol almaktadır (134). Dolaşım faktörleri açmak gerekirse, platelet aktive edici faktör (PAF), intestinal *toll-like* reseptörler, TNF-alfa, interlökinler, nitrik oksit ve reaktif oksijen türevleri NEC patogenezinde rol oynayabilir (135-139). Burada özellikle nitrozoatif stres ve reaktif oksijen türevlerinin oluşturduğu zedelenme önemlidir.

Geç fetal ve erken neonatal dönemde melatonin uygulamasının yenidoğanda olumlu etkilerle sahip olduğu ve doğumdan kısa bir süre sonra ortaya çıkan komplikasyonları sınırlayıcı potansiyeli olduğu bildirilmiştir (2, 140-142). Asfiksi, kronik akciğer hastalığı, solunum sıkıntısı sendromu, cerrahi süreçler ve sepsis dahil olmak üzere perinatal koşullarda melatonin kullanımını destekleyen pek çok literatür bulunmaktadır (142-147). Bir hayvan modelinde Güven ve arkadaşları, oksidatif ve nitrozoatif stres etkenlerinin NEC benzeri tablonun kritik bileşenleri olduğunu ve melatonin uygulamasının NEC şiddetini önemli ölçüde azalttığını göstermişlerdir (148). Bu bilgiler ışığında melatoninin, nekrotizan enterokolitli yenidoğanların tedavisinde iyileştirici potansiyelle sahip olduğu düşünülmüştür (142).

Melatoninin Klinik Kullanımdaki Yeri

Günümüzde melatoninin kendisi ve agonistleri klinik kullanımda yer bulmuştur (149, 150). Melatonin preparatları tezgah üstü veya OTC (*Over The Counter*) olarak isimlendirildiği şekilde reçetesiz olarak satılabilmektedir (151). Melatonin, "*jet-lag*" denilen bir tablo olan ve kısa süre içerisinde birçok saat dilimi değiştirerek seyahat etme sonucunda sirkadiyen ritmin yeni saat dilimine adapte olamaması sonucu gerçekleşen uyku bozukluklarında önerilmektedir (149). Buna karşın melatonin agonistleri olan ramelteon gibi preparatlar insomnia hastalığında, agomelatin ise uyku bozukluğu ile seyreden depresyonda endikasyon almıştır (150). Görüldüğü üzere şu an için kullanım alanları halen biyolojik ritimler ve uyku regülasyonunu da içeren depresyon ile ilişkilidir.

SONUÇ

Yapılan araştırmalara bütüncül olarak bakıldığında melatoninin çok sayıda farklı kulvarda etki gösterebilecek geniş etkili bir kronobiyotik molekül olduğu göz önüne serilmektedir. Gastrointestinal sistemde melatoninin rolü, görevleri ve olası farmakolojik etkilerini aydınlatmaya yönelik araştırmalara halen devam edilmektedir ve konu güncelliğini korumaktadır. Bu doğrultuda, özellikle mukoza koruyucu etkileri yönünden klinik pratiğe yansiyacak bir kullanımının ortaya çıkması şaşırtıcı olmayacaktır. Bunun

yanında irritabl bağırsak sendromunda gösterdiği çoklu olumlu etkilerine dair bulgular da göz ardı edilmemelidir. Ayrıca melatoninin antioksidan etkisinden nekrotizan enterokolit tablosuna yönelik olarak yararlanabile potansiyeli umut vericidir. Ancak kolit ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları tedavisine yönelik olarak melatoninin kullanımına dair çelişkili sonuçlar ileri çalışmalarla gerekli kılacaktır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiş

KAYNAKLAR

1. Claustrat, B., Brun, J. and Chazot, G., "The basic physiology and pathophysiology of melatonin", *Sleep Med Rev*, 9(1): 11-24, (2005). 10.1016/j.smrv.2004.08.001.
2. Tordjman, S., Chokron, S., Delorme, R., Charrier, A., Bellissant, E., Jaafari, N. and Fougerou, C., "Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits", *Curr Neuropharmacol*, 15(3): 434-443, (2017). 10.2174/1570159X14666161228122115.
3. Bubenik, G.A., "Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance", *Dig Dis Sci*, 47(10): 2336-2348, (2002). 10.1023/a:1020107915919.
4. Carrillo-Vico, A., Calvo, J.R., Abreu, P., Lardone, P.J., Garcia-Maurino, S., Reiter, R.J. and Guerrero, J.M., "Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine, and/or paracrine substance", *FASEB J*, 18(3): 537-539, (2004). 10.1096/fj.03-0694fje.
5. Champier, J., Claustrat, B., Besançon, R., Eymin, C., Killer, C., Jouvet, A., Chamba, G. and Fèvre-Montange, M., "Evidence for tryptophan hydroxylase and hydroxy-indol-o-methyl-transferase mRNAs in human blood platelets", *Life Sciences*, 60(24): 2191-2197, (1997). 10.1016/s0024-3205(97)00234-8.
6. Conti, A., Conconi, S., Hertens, E., Skwarlo-Sonta, K., Markowska, M. and Maestroni, J.M., "Evidence for melatonin synthesis in mouse and human bone marrow cells", *J Pineal Res*, 28(4): 193-202, (2000). 10.1034/j.1600-079x.2000.280401.x.
7. Slominski, A., Fischer, T.W., Zmijewski, M.A., Wortsman, J., Semak, I., Zbytek, B., Slominski, R.M. and Tobin, D.J., "On the Role of Melatonin in Skin Physiology and Pathology", *Endocrine*, 27(2): 137-148, (2005). 10.1385/endo:27:2:137.
8. Slominski, A., Wortsman, J. and Tobin, D.J., "The cutaneous serotonergic/melatonergic system: securing a place under the sun", *FASEB J*, 19(2): 176-194, (2005). 10.1096/fj.04-2079rev.
9. Coon, S.L., Roseboom, P.H., Baler, R., Weller, J.L., Namboodiri, M.A., Koonin, E.V. and Klein, D.C., "Pineal serotonin N-acetyltransferase: expression cloning and molecular analysis", *Science*, 270(5242): 1681-1683, (1995). 10.1126/science.270.5242.1681.
10. Brzezinski, A., "Melatonin in humans", *N Engl J Med*, 336(3): 186-195, (1997). 10.1056/NEJM199701163360306.
11. Karasek, M. and Winczyk, K., "Melatonin in humans", *J Physiol Pharmacol*, 57 Suppl 5(19-39), (2006).
12. Siah, K.T., Wong, R.K. and Ho, K.Y., "Melatonin for the treatment of irritable bowel syndrome", *World J Gastroenterol*, 20(10): 2492-2498, (2014). 10.3748/wjg.v20.i10.2492.
13. Konturek, S.J., Konturek, P.C., Brzozowska, I., Pawlik, M., Sliwowski, Z., Cześnikiewicz-Guzik, M., Kwiecień, S., Brzozowski, T., Bubenik, G.A. and Pawlik, W.W., "Localization and biological activities of melatonin in intact and diseased gastrointestinal tract (GIT)", *J Physiol Pharmacol*, 58(3): 381-405, (2007).
14. Singh, M. and Jadhav, H.R., "Melatonin: functions and ligands", *Drug Discov Today*, 19(9): 1410-1418, (2014). 10.1016/j.drudis.2014.04.014.
15. Slominski, R.M., Reiter, R.J., Schlabritz-Loutsevitch, N., Ostrom, R.S. and Slominski, A.T., "Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: distribution and functions", *Mol Cell Endocrinol*, 351(2): 152-166, (2012). 10.1016/j.mce.2012.01.004.
16. Slominski, A., Tobin, D.J., Zmijewski, M.A., Wortsman, J. and Paus, R., "Melatonin in the skin: synthesis, metabolism and functions", *Trends Endocrinol Metab*, 19(1): 17-24, (2008). 10.1016/j.tem.2007.10.007.
17. Dubocovich, M.L. and Markowska, M., "Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals", *Endocrine*, 27(2): 101-110, (2005). 10.1385/ENDO:27:2:101.
18. Pandi-Perumal, S.R., Trakht, I., Srinivasan, V., Spence, D.W., Maestroni, G.J., Zisapel, N. and Cardinali, D.P., "Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways", *Prog Neurobiol*, 85(3): 335-353, (2008). 10.1016/j.pneurobio.2008.04.001.
19. Morgan, P.J., Barrett, P., Howell, H.E. and Helliwell, R., "Melatonin receptors: localization, molecular pharmacology and physiological significance", *Neurochemistry international*, 24(2): 101-146, (1994). 10.1016/0197-0186(94)90100-7.
20. Ebisawa, T., Carne, S., Lerner, M.R. and Reppert, S.M., "Expression cloning of a high-affinity melatonin receptor from *Xenopus* dermal melanophores", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(13): 6133-6137, (1994). 10.1073/pnas.91.13.6133.
21. Cardinali, D.P., Golombek, D.A., Rosenstein, R.E., Cutrera, R.A. and Esquifino, A.I., "Melatonin site and mechanism of action: single or multiple?", *J Pineal Res*, 23(1): 32-39, (1997). 10.1111/j.1600-079x.1997.tb00332.x.
22. Benitez-King, G. and Antón-Tay, F., "Calmodulin mediates melatonin cytoskeletal effects", *Experientia*, 49(8): 635-641, (1993). 10.1007/bf01923944.
23. Lee, P.P. and Pang, S.F., "Melatonin and its receptors in the gastrointestinal tract", *Biol Signals*, 2(4): 181-193, (1993). 10.1159/000109491.
24. Viswanathan, M., Laitinen, J.T. and Saavedra, J.M., "Expression of melatonin receptors in arteries involved in thermoregulation", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(16): 6200-6203, (1990). 10.1073/pnas.87.16.6200.
25. Galano, A., Tan, D.X. and Reiter, R.J., "On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites, AFMK and AMK", *J Pineal Res*, 54(3): 245-257, (2013). 10.1111/jpi.12010.
26. Tan, D.X., Pöeggeler, B., Reiter, R.J., Chen, L.D., Chen, S., Manchester, L.C. and Barlow-Walden, L.R., "The pineal hormone melatonin inhibits DNA-adduct formation induced by the chemical carcinogen safrole in vivo", *Cancer Lett*, 70(1-2): 65-71, (1993). 10.1016/0304-3835(93)90076-1.
27. Reiter, R.J., "The role of the neurohormone melatonin as a buffer against macromolecular oxidative damage", *Neurochemistry international*, 27(6): 453-460, (1995). 10.1016/0197-0186(95)80002-3.
28. Hardeland, R. and Poeggeler, B., "Melatonin Beyond Its Classical Functions", *The Open Physiology Journal*, 1(1): 1-22, (2008). 10.2174/18743609009010001.
29. Arendt, J., "Melatonin: characteristics, concerns, and prospects", *J Biol Rhythms*, 20(4): 291-303, (2005). 10.1177/0748730405277492.

30. Jan, J.E., Bax, M.C., Owens, J.A., Ipsiroglu, O.S. and Wasdell, M.B., "Neurophysiology of circadian rhythm sleep disorders of children with neurodevelopmental disabilities", *Eur J Paediatr Neurol*, 16(5): 403-412, (2012). 10.1016/j.ejpn.2012.01.002.
31. Mareš, J., Stopka, P., Nohejlová, K. and Rokyta, R., "Oxidative stress induced by epileptic seizure and its attenuation by melatonin", *Physiol Res*, 62(Suppl 1): S67-74, (2013). 10.33549/physiores.932576.
32. Jiménez-Aranda, A., Fernández-Vázquez, G., Campos, D., Tassi, M., Velasco-Perez, L., Tan, D.X., Reiter, R.J. and Agil, A., "Melatonin induces browning of inguinal white adipose tissue in Zucker diabetic fatty rats", *J Pineal Res*, 55(4): 416-423, (2013). 10.1111/jpi.12089.
33. Jockers, R., Maurice, P., Boutin, J.A. and Delagrange, P., "Melatonin receptors, heterodimerization, signal transduction and binding sites: what's new?", *British journal of pharmacology*, 154(6): 1182-1195, (2008). 10.1038/bjp.2008.184.
34. Iwasaki, S., Nakazawa, K., Sakai, J., Kometani, K., Iwashita, M., Yoshimura, Y. and Maruyama, T., "Melatonin as a local regulator of human placental function", *J Pineal Res*, 39(3): 261-265, (2005). 10.1111/j.1600-079X.2005.00244.x.
35. Kennaway, D.J., "Melatonin and development: physiology and pharmacology", *Semin Perinatol*, 24(4): 258-266, (2000). 10.1053/sper.2000.8594.
36. Niles, L.P., Armstrong, K.J., Rincón Castro, L.M., Dao, C.V., Sharma, R., McMillan, C.R., Doering, L.C. and Kirkham, D.L., "Neural stem cells express melatonin receptors and neurotrophic factors: colocalization of the MT1 receptor with neuronal and glial markers", *BMC Neurosci*, 5(41), (2004). 10.1186/1471-2202-5-41.
37. Arendt, J., "Melatonin and human rhythms", *Chronobiol Int*, 23(1-2): 21-37, (2006). 10.1080/07420520500464361.
38. Arangino, S., Cagnacci, A., Angiolucci, M., Vacca, A.M., Longu, G., Volpe, A. and Melis, G.B., "Effects of melatonin on vascular reactivity, catecholamine levels, and blood pressure in healthy men", *Am J Cardiol*, 83(9): 1417-1419, (1999). 10.1016/s0002-9149(99)00112-5.
39. Doolen, S., Krause, D.N., Dubocovich, M.L. and Duckles, S.P., "Melatonin mediates two distinct responses in vascular smooth muscle", *Eur J Pharmacol*, 345(1): 67-69, (1998). 10.1016/s0014-2999(98)00064-8.
40. Iuvone, P.M., Tosini, G., Pozdeyev, N., Haque, R., Klein, D.C. and Chaurasia, S.S., "Circadian clocks, clock networks, arylalkylamine N-acetyltransferase, and melatonin in the retina", *Prog Retin Eye Res*, 24(4): 433-456, (2005). 10.1016/j.preteyeres.2005.01.003.
41. Nishiyama, K., Yasue, H., Moriyama, Y., Tsunoda, R., Ogawa, H., Yoshimura, M. and Kugiyama, K., "Acute effects of melatonin administration on cardiovascular autonomic regulation in healthy men", *Am Heart J*, 141(5): E9, (2001). 10.1067/mhj.2001.114368.
42. Scheer, F.A., Van Montfrans, G.A., van Someren, E.J., Mairuhu, G. and Buijs, R.M., "Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension", *Hypertension*, 43(2): 192-197, (2004). 10.1161/01.HYP.0000113293.15186.3b.
43. Miller, S.C., Pandi-Perumal, S.R., Esquifino, A.I., Cardinali, D.P. and Maestroni, G.J., "The role of melatonin in immuno-enhancement: potential application in cancer", *Int J Exp Pathol*, 87(2): 81-87, (2006). 10.1111/j.0959-9673.2006.00474.x.
44. Carrillo-Vico, A., Guerrero, J.M., Lardone, P.J. and Reiter, R.J., "A review of the multiple actions of melatonin on the immune system", *Endocrine*, 27(2): 189-200, (2005). 10.1385/endo:27.2.189.
45. Srinivasan, V., Pandi-Perumal, S.R., Maestroni, G.J., Esquifino, A.I., Hardeland, R. and Cardinali, D.P., "Role of melatonin in neurodegenerative diseases", *Neurotox Res*, 7(4): 293-318, (2005). 10.1007/s103033887.
46. Regodón, S., Martín-Palomino, P., Fernández-Montesinos, R., Herrera, J.L., Carrasosa-Salmoral, M.P., Pizarro, S., Vadillo, S., Guerrero, J.M. and Pozo, D., "The use of melatonin as a vaccine agent", *Vaccine*, 23(46-47): 5321-5327, (2005). 10.1016/j.vaccine.2005.07.003.
47. Brydon, L., Petit, L., Delagrange, P., Strosberg, A.D. and Jockers, R., "Functional expression of MT2 (Mel1b) melatonin receptors in human PAZ6 adipocytes", *Endocrinology*, 142(10): 4264-4271, (2001). 10.1210/endo.142.10.8423.
48. Ladizesky, M.G., Cutrera, R.A., Boggio, V., Somoza, J., Centrella, J.M., Mautalen, C. and Cardinali, D.P., "Effect of melatonin on bone metabolism in ovariectomized rats", *Life Sciences*, 70(5): 557-565, (2001). [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(01\)01431-X](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(01)01431-X).
49. Roth, J.A., Kim, B.G., Lin, W.L. and Cho, M.I., "Melatonin promotes osteoblast differentiation and bone formation", *J Biol Chem*, 274(31): 22041-22047, (1999). 10.1074/jbc.274.31.22041.
50. Bubenik, G.A., Pang, S.F., Cockshut, J.R., Smith, P.S., Grovum, L.W., Friendship, R.M. and Hacker, R.R., "Circadian variation of portal, arterial and venous blood levels of melatonin in pigs and its relationship to food intake and sleep", *J Pineal Res*, 28(1): 9-15, (2000). 10.1034/j.1600-079X.2000.280102.x.
51. Kvetnoii, I.M., Raikhlin, N.T., Yuzhakov, V.V. and Ingel, L.E., "Extraneal melatonin and its role in the neuroendocrine regulation of homeostasis", *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 127(4): 329-334, (1999). 10.1007/BF02433372.
52. Bubenik, G.A., Pang, S.F., Hacker, R.R. and Smith, P.S., "Melatonin concentrations in serum and tissues of porcine gastrointestinal tract and their relationship to the intake and passage of food", *J Pineal Res*, 21(4): 251-256, (1996). 10.1111/j.1600-079X.1996.tb00294.x.
53. Messner, M., Huether, G., Lorf, T., Ramadori, G. and Schwörer, H., "Presence of melatonin in the human hepatobiliary-gastrointestinal tract", *Life Sci*, 69(5): 543-551, (2001). 10.1016/S0014-3205(01)01143-2.
54. Chen, C.Q., Fichna, J., Bashashati, M., Li, Y.Y. and Storr, M., "Distribution, function and physiological role of melatonin in the lower gut", *World J Gastroenterol*, 17(34): 3888-3898, (2011). 10.3748/wjg.v17.i34.3888.
55. Bubenik, G.A. and Brown, G.M., "Pinelectomy reduces melatonin levels in the serum but not in the gastrointestinal tract of rats", *Biol Signals*, 6(1): 40-44, (1997). 10.1159/000109107.
56. Roberts-Thomson, I.C., Knight, R.E., Kennaway, D.J. and Pannall, P.R., "Circadian rhythms in patients with abdominal pain syndromes", *Aust N Z J Med*, 18(4): 569-574, (1988). 10.1111/j.1445-5994.1988.tb00126.x.
57. Cardinali, D.P., Srinivasan, V., Brzezinski, A. and Brown, G.M., "Melatonin and its analogs in insomnia and depression", *J Pineal Res*, 52(4): 365-375, (2012). 10.1111/j.1600-079X.2011.00962.x.
58. de Matos Cavalcante, A.G., de Bruin, P.F., de Bruin, V.M., Nunes, D.M., Pereira, E.D., Cavalcante, M.M. and Andrade, G.M., "Melatonin reduces lung oxidative stress in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study", *J Pineal Res*, 53(3): 238-244, (2012). 10.1111/j.1600-079X.2012.00992.x.
59. Gitto, E., Pellegrino, S., Gitto, P., Barberi, I. and Reiter, R.J., "Oxidative stress of the newborn in the pre- and postnatal period and the clinical utility of melatonin", *J Pineal Res*, 46(2): 128-139, (2009). 10.1111/j.1600-079X.2008.00649.x.
60. Kotlarczyk, M.P., Lassila, H.C., O'Neil, C.K., D'Amico, F., Enderby, L.T., Witt-Enderby, P.A. and Balk, J.L., "Melatonin osteoporosis prevention study (MOPS): a randomized, double-blind, placebo-controlled study examining the effects of melatonin on bone health and quality of life in perimenopausal women", *J Pineal Res*, 52(4): 414-426, (2012). 10.1111/j.1600-079X.2011.00956.x.
61. Maldonado, M.D., Murillo-Cabezas, F., Terron, M.P., Flores, L.J., Tan, D.X., Manchester, L.C. and Reiter, R.J., "The potential of melatonin in reducing morbidity-mortality after craniocerebral trauma", *J Pineal Res*, 42(1): 1-11, (2007). 10.1111/j.1600-079X.2006.00376.x.
62. Peschke, E., Hofmann, K., Pönicke, K., Wedekind, D. and Mühlbauer, E., "Catecholamines are the key for explaining the biological relevance of insulin-melatonin antagonisms in type 1 and type 2 diabetes", *J Pineal Res*, 52(4): 389-396, (2012). 10.1111/j.1600-079X.2011.00951.x.
63. Rosales-Corral, S.A., Acuña-Castroviejo, D., Coto-Montes, A., Boga, J.A., Manchester, L.C., Fuentes-Broto, L., Korkmaz, A., Ma, S., Tan, D.X. and Reiter, R.J., "Alzheimer's disease: pathological mechanisms and the beneficial role of melatonin", *J Pineal Res*, 52(2): 167-202, (2012). 10.1111/j.1600-079X.2011.00937.x.
64. Santhi, N., Thorne, H.C., van der Veen, D.R., Johnsen, S., Mills, S.L., Hommes, V., Schlangen, L.J., Archer, S.N. and Dijk, D.J., "The spectral composition of evening light and individual differences in the suppression of melatonin and delay of sleep in humans", *J Pineal Res*, 53(1): 47-59, (2012). 10.1111/j.1600-079X.2011.00970.x.
65. Jena, G. and Trivedi, P.P., "A review of the use of melatonin in ulcerative colitis: experimental evidence and new approaches", *Inflammatory bowel diseases*, 20(3): 553-563, (2014). 10.1097/01.mib.0000436962.32164.6e.
66. Pereira Rde, S., "Regression of gastroesophageal reflux disease symptoms using dietary supplementation with melatonin, vitamins and aminoacids: comparison with omeprazole", *J Pineal Res*, 41(3): 195-200, (2006). 10.1111/j.1600-079X.2006.00359.x.
67. Konturek, S.J., Zayachkivska, O., Havryluk, X.O., Brzozowski, T., Sliwowski, Z., Pawlik, M., Konturek, P.C., Cześnikiewicz-Guzik, M., Gzhegotsky, M.R. and Pawlik, W.W., "Protective influence of melatonin against acute esophageal lesions involves prostaglandins, nitric oxide and sensory nerves", *J Physiol Pharmacol*, 58(2): 361-377, (2007).
68. Zayachkivska, O., Pshyk-Titko, I., Hrycevyh, N. and Savytka, M., "New insight into oesophageal injury and protection in physiologically relevant animal models", *J Physiol Pharmacol*, 65(2): 295-307, (2014).
69. Konturek, P.C., Brzozowska, I., Targosz, A., Pawlik, M., Kania, J., Hess, T., Kwiecien, S., Konturek, S.J., Reiter, R.J. and Brzozowski, T., "Esophagoprotection mediated by exogenous and endogenous melatonin in an experimental model of reflux esophagitis", *J Pineal Res*, 55(1): 46-57, (2013). 10.1111/jpi.12048.
70. Majka, J., Wierdak, M., Brzozowska, I., Magierowski, M., Szlachcic, A., Wojcik, D., Kwiecien, S., Magierowska, K., Zagajewski, J. and Brzozowski, T., "Melatonin in Prevention of the Sequence from Reflux Esophagitis to Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma: Experimental and Clinical Perspectives", *Int J Mol Sci*, 19(7): (2018). 10.3390/ijms19072033.
71. Klupińska, G., Wiśniewska-Jarosińska, M., Harasiuk, A., Chojnacki, C., Stec-Michalska, K., Błasiak, J., Reiter, R.J. and Chojnacki, J., "Nocturnal secretion of melatonin in patients with upper digestive tract disorders", *J Physiol Pharmacol*, 57 Suppl 5(41-50), (2006).
72. Reiter, R.J., Tan, D.X., Mayo, J.C., Sainz, R.M., Leon, J. and Bandyopadhyay, D., "Neurally-mediated and neurally-independent beneficial actions of melatonin in the gastrointestinal tract", *Journal of physiology and pharmacology* 54 Suppl 4(113-125), (2003).
73. Konturek, S.J., Konturek, P.C., Pawlik, T., Sliwowski, Z., Ochmański, W. and Hahn, E.G., "Duodenal mucosal protection by bicarbonate secretion and its mechanisms", *J Physiol Pharmacol*, 55 Suppl 2(5-17), (2004).
74. Brzozowska, I., Konturek, P.C., Brzozowski, T., Konturek, S.J., Kwiecien, S., Pajdo, R., Drozdowicz, D., Pawlik, M., Ptak, A. and Hahn, E.G., "Role of prostaglandins, nitric oxide, sensory nerves and gastrin in acceleration of ulcer healing by melatonin and its precursor, L-tryptophan", *J Pineal Res*, 32(3): 149-162, (2002). 10.1034/j.1600-079X.2002.10811.x.
75. Klinkenberg-Knol, E.C., Nelis, F., Dent, J., Snel, P., Mitchell, B., Prichard, P., Lloyd, D., Havu, N., Frame, M.H., Román, J. and Walan, A., "Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa", *Gastroenterology*, 118(4): 661-669, (2000). 10.1016/s0016-5085(00)70135-1.
76. Abdalla, S.I., Lao-Siriex, P., Novelli, M.R., Lovat, L.B., Sanderson, I.R. and Fitzgerald, R.C., "Gastrin-induced cyclooxygenase-2 expression in Barrett's carcinogenesis", *Clin Cancer Res*, 10(14): 4784-4792, (2004). 10.1158/1078-0432.Ccr-04-0015.
77. Tan, J., Wang, Y., Xia, Y., Zhang, N., Sun, X., Yu, T. and Lin, L., "Melatonin Protects the Esophageal Epithelial Barrier by Suppressing the Transcription, Expression and Activity of Myosin Light Chain Kinase Through ERK1/2 Signal Transduction", *Cellular Physiology and Biochemistry*, 34(6): 2117-2127, (2014). 10.1159/000369656.
78. Bubenik, G.A. and Konturek, S.J., "Melatonin and aging: prospects for human treatment", *J Physiol Pharmacol*, 62(1): 13-19, (2011).
79. Madalinski, M.H., "Does a melatonin supplement alter the course of gastro-esophageal reflux disease?", *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*, 2(6): 50-51, (2011). 10.4292/wjgpt.v2.i6.50.
80. Pang S.F., Reiter R.J., Tang P.L., "Melatonin: A Universal Photoperiodic Signal with Diverse Actions", *International Symposium, Hong Kong, 1995. Front Horm Res.*, 21(1): 123-132, (1996). 10.1159/000425616.
81. Bubenik, G.A., "Localization of melatonin in the digestive tract of the rat. Effect of maturation, diurnal variation, melatonin treatment and pinealectomy", *Horm Res*, 12(6): 313-323, (1980). 10.1159/000179137.
82. Bubenik, G.A., Hacker, R.R., Brown, G.M. and Bartos, L., "Melatonin concentrations in the luminal fluid, mucosa, and muscularis of the bovine and porcine gastrointestinal tract", *J Pineal Res*, 26(1): 56-63, (1999). 10.1111/j.1600-079X.1999.tb00567.x.
83. Chung, K.T. and Shelat, V.G., "Perforated peptic ulcer - an update", *World journal of gastrointestinal surgery*, 9(1): 1-12, (2017). 10.4240/wjgs.v9.i1.
84. Laine, L., Takeuchi, K. and Tarnawski, A., "Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside", *Gastroenterology*, 135(1): 41-60, (2008). 10.1053/j.gastro.2008.05.030.
85. Simões, S., Lopes, R., Campos, M.C.D., Marruz, M.J., da Cruz, M.E.M. and Corvo, L., "Animal models of acute gastric mucosal injury: Macroscopic and microscopic evaluation", *Animal models and experimental medicine*, 2(2): 121-126, (2019). 10.1002/ame2.12060.
86. Konturek, P.C., Konturek, S.J., Brzozowski, T., Dembinski, A., Zembala, M., Mytar, B. and Hahn, E.G., "Gastroprotective activity of melatonin and its precursor, L-tryptophan, against stress-induced and ischaemia-induced lesions is mediated by scavange of oxygen radicals", *Scand J Gastroenterol*, 32(5): 433-438, (1997). 10.3109/00365529709025077.
87. Brzozowski, T., Konturek, P.C., Konturek, S.J., Pajdo, R., Bielanski, W., Brzozowska, I., Stachura, J. and Hahn, E.G., "The role of melatonin and L-tryptophan in prevention of acute gastric lesions induced by stress, ethanol, ischemia, and aspirin", *J Pineal Res*, 23(2): 79-89, (1997). 10.1111/j.1600-079X.1997.tb00339.x.
88. Kato, K., Murali, I., Asai, S., Takahashi, Y., Nagata, T., Komuro, S., Mizuno, S., Iwasaki, A., Ishikawa, K. and Arakawa, Y., "Circadian rhythm of melatonin and prostaglandin in modulation of stress-induced gastric mucosal lesions in rats", *Aliment Pharmacol Ther*, 16 Suppl 2(29-34), (2002). 10.1046/j.1365-2036.16.s2.11.x.
89. Jaworek, J., Brzozowski, T. and Konturek, S.J., "Melatonin as an organoprotector in the stomach and the pancreas", *J Pineal Res*, 38(2): 73-83, (2005). 10.1111/j.1600-079X.2004.00179.x.

90. Dubocovich, M.L., "Pharmacology and function of melatonin receptors", *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2(12): 2765-2773, (1988). 10.1096/fasebj.2.12.2842214.
91. Browning, C., Beresford, I., Fraser, N. and Giles, H., "Pharmacological characterization of human recombinant melatonin mt(1) and MT(2) receptors", *British journal of pharmacology*, 129(5): 877-886, (2000). 10.1038/sj.bjp.0703130.
92. Akiba, Y., Nakamura, M., Mori, M., Suzuki, H., Oda, M., Kimura, H., Miura, S., Tsuchiya, M. and Ishii, H., "Inhibition of inducible nitric oxide synthase delays gastric ulcer healing in the rat", *J Clin Gastroenterol*, 27 Suppl 1(S64-73), (1998). 10.1097/00004836-199800001-00011.
93. Takahashi, S., Kobayashi, N. and Okabe, S., "Regulation by endogenous interleukin-1 of mRNA expression of healing-related factors in gastric ulcers in rats", *J Pharmacol Exp Ther*, 291(2): 634-641, (1999).
94. Akimoto, M., Hashimoto, H., Shigemoto, M., Yamashita, K. and Yokoyama, I., "Changes of nitric oxide and growth factors during gastric ulcer healing", *J Cardiovasc Pharmacol*, 36(5 Suppl 1): S282-285, (2000). 10.1097/00005344-200036051-00083.
95. Konturek, P.C., Brzozowski, T., Sulekova, Z., Brzozowska, I., Duda, A., Meixner, H., Hahn, E.G. and Konturek, S.J., "Role of leptin in ulcer healing", *Eur J Pharmacol*, 414(1): 87-97, (2001). 10.1016/s0014-2999(01)00748-8.
96. Whittle, B.J., Lopez-Belmonte, J. and Moncada, S., "Regulation of gastric mucosal integrity by endogenous nitric oxide: interactions with prostanoids and sensory neuropeptides in the rat", *British journal of pharmacology*, 99(3): 607-611, (1990). 10.1111/j.1476-5381.1990.tb12977.x.
97. Takeuchi, K., Ueshima, K., Ohuchi, T. and Okabe, S., "The role of capsaicin-sensitive sensory neurons in healing of HCl-induced gastric mucosal lesions in rats", *Gastroenterology*, 106(6): 1524-1532, (1994). 10.1016/0016-5085(94)90406-5.
98. Melchiorri, D., Sewerynek, E., Reiter, R.J., Ortiz, G.G., Poeggeler, B. and Nisticò, G., "Suppressive effect of melatonin administration on ethanol-induced gastroduodenal injury in rats in vivo", *British journal of pharmacology*, 121(2): 264-270, (1997). 10.1038/sj.bjp.0701104.
99. Bandyopadhyay, D., Biswas, K., Bandyopadhyay, U., Reiter, R.J. and Banerjee, R.K., "Melatonin protects against stress-induced gastric lesions by scavenging the hydroxyl radical", *J Pineal Res*, 29(3): 143-151, (2000). 10.1034/j.1600-079x.2000.290303.x.
100. Li, H. and Helander, H.F., "Hypergastrinemia increases proliferation of gastroduodenal epithelium during gastric ulcer healing in rats", *Dig Dis Sci*, 41(1): 40-48, (1996). 10.1007/bf02208582.
101. Brzozowski, T., Konturek, P.C., Konturek, S.J., Pajdo, R., Schuppan, D., Drozdowicz, D., Ptak, A., Pawlik, M., Nakamura, T. and Hahn, E.G., "Involvement of cyclooxygenase (COX)-2 products in acceleration of ulcer healing by gastrin and hepatocyte growth factor", *J Physiol Pharmacol*, 51(4 Pt 1): 751-773, (2000).
102. Hungin, A.P., Whorwell, P.J., Tack, J. and Mearin, F., "The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects", *Aliment Pharmacol Ther*, 17(5): 643-650, (2003). 10.1046/j.1365-2036.2003.01456.x.
103. Talley, N.J., Zinsmeister, A.R., Van Dyke, C. and Melton, L.J., 3rd, "Epidemiology of colonic symptoms and the irritable bowel syndrome", *Gastroenterology*, 101(4): 927-934, (1991). 10.1016/0016-5085(91)90177-y.
104. Brandt, L.J., Chey, W.D., Foxx-Orenstein, A.E., Schiller, L.R., Schoenfeld, P.S., Spiegel, B.M., Talley, N.J. and Quigley, E.M., "An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome", *Am J Gastroenterol*, 104 Suppl 1(S1-S5), (2009). 10.1038/ajg.2008.122.
105. Mozaffari, S., Rahimi, R. and Abdollahi, M., "Implications of melatonin therapy in irritable bowel syndrome: a systematic review", *Curr Pharm Des*, 16(33): 3646-3655, (2010). 10.2174/138161210794079254.
106. Rakhimova, O., "(Use of melatonin in combined treatment for inflammatory bowel diseases)", *Ter Arkh*, 82(12): 64-68, (2010).
107. Komarov, F.I., Raikhlil, N.T., Rapoport, S.I., Malinovskaia, N.K., Voznesenskaia, L.A. and Rumiantseva, A.I., "(Irritable bowel syndrome: clinicomorphological aspects of treatment with melaxen)", *Klin Med (Mosk)*, 84(11): 30-36, (2006).
108. Song, G.H., Leng, P.H., Gwee, K.A., Mochhala, S.M. and Ho, K.Y., "Melatonin improves abdominal pain in irritable bowel syndrome patients who have sleep disturbances: a randomised, double blind, placebo controlled study", *Gut*, 54(10): 1402-1407, (2005). 10.1136/gut.2004.062034.
109. Lu, W.Z., Gwee, K.A., Mochhalla, S. and Ho, K.Y., "Melatonin improves bowel symptoms in female patients with irritable bowel syndrome: a double-blind placebo-controlled study", *Aliment Pharmacol Ther*, 22(10): 927-934, (2005). 10.1111/j.1365-2036.2005.02673.x.
110. Stepien, A., Moskwa-Fortuna, A., Wisniewska-Jarosinska, M., Harasiuk, A. and Chojnacki, J., "(Melatonin secretion and metabolism in patients with irritable bowel syndrome)", *Pol Merkuri Lekarski*, 26(155): 440-443, (2009).
111. Radwan, P., Skrzydło-Radomska, B., Radwan-Kwiatkiewicz, K., Burak-Czapiuk, B. and Strzemecka, J., "Is melatonin involved in the irritable bowel syndrome?", *J Physiol Pharmacol*, 60 Suppl 3(67-70), (2009).
112. Esteban-Zubero, E., López-Pingarrón, L., Alatorre-Jiménez, M.A., Ochoa-Moneo, P., Buisac-Ramón, C., Rivas-Jiménez, M., Castán-Ruiz, S., Antofianzas-Lombarte, Á., Tan, D.X., García, J.J. and Reiter, R.J., "Melatonin's role as a co-adjuvant treatment in colonic diseases: A review", *Life Sci*, 170(72-81), (2017). 10.1016/j.lfs.2016.11.031.
113. Malinen, E., Rinttilä, T., Kajander, K., Mättö, J., Kassinen, A., Krogius, L., Saarela, M., Korpela, R. and Palva, A., "Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR", *Am J Gastroenterol*, 100(2): 373-382, (2005). 10.1111/j.1572-0241.2005.40312.x.
114. Bubenik, G.A. and Dhanvantari, S., "Influence of serotonin and melatonin on some parameters of gastrointestinal activity", *J Pineal Res*, 7(4): 333-344, (1989). 10.1111/j.1600-079x.1989.tb00909.x.
115. Kasimay, O., Cakir, B., Devseren, E. and Yegen, B.C., "Exogenous melatonin delays gastric emptying rate in rats: role of CCK2 and 5-HT3 receptors", *J Physiol Pharmacol*, 56(4): 543-553, (2005).
116. Bubenik, G.A. and Pang, S.F., "The role of serotonin and melatonin in gastrointestinal physiology: ontogeny, regulation of food intake, and mutual serotonin-melatonin feedback", *J Pineal Res*, 16(2): 91-99, (1994). 10.1111/j.1600-079x.1994.tb00888.x.
117. Mei, Q., Yu, J.P., Xu, J.M., Wei, W., Xiang, L. and Yue, L., "Melatonin reduces colon immunological injury in rats by regulating activity of macrophages", *Acta Pharmacol Sin*, 23(10): 882-886, (2002).
118. Maestroni, G.J., "The immunoneuroendocrine role of melatonin", *J Pineal Res*, 14(1): 1-10, (1993). 10.1111/j.1600-079x.1993.tb00478.x.
119. Fraschini, F., Demartini, G., Esposti, D. and Scaglione, F., "Melatonin involvement in immunity and cancer", *Biol Signals Recept*, 7(1): 61-72, (1998). 10.1159/000014529.
120. Sasaki, M., Jordan, P., Joh, T., Itoh, M., Jenkins, M., Pavlick, K., Minagar, A. and Alexander, S.J., "Melatonin reduces TNF- α induced expression of MadCAM-1 via inhibition of NF- κ B", *BMC gastroenterology*, 2(9-9), (2002). 10.1186/1471-230x-2-9.
121. Konturek, P.C., Konturek, S.J., Majka, J., Zembala, M. and Hahn, E.G., "Melatonin affords protection against gastric lesions induced by ischemia-reperfusion possibly due to its antioxidant and mucosal microcirculatory effects", *Eur J Pharmacol*, 322(1): 73-77, (1997). 10.1016/s0014-2999(97)00051-4.
122. Reiter, R.J., Melchiorri, D., Sewerynek, E., Poeggeler, B., Barlow-Walden, L., Chuang, J., Ortiz, G.G. and Acuña-Castroviejo, D., "A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant", *J Pineal Res*, 18(1): 1-11, (1995). 10.1111/j.1600-079x.1995.tb00133.x.
123. De La Lastra, C.A., Cabeza, J., Motilva, V. and Martín, M.J., "Melatonin protects against gastric ischemia-reperfusion injury in rats", *J Pineal Res*, 23(2): 47-52, (1997). 10.1111/j.1600-079x.1997.tb00334.x.
124. Kaser, A., Zeissig, S. and Blumberg, R.S., "Inflammatory bowel disease", *Annual review of immunology*, 28(573-621), (2010). 10.1146/annurev-immunol-030409-101225.
125. Paulose, J.K., Wright, J.M., Patel, A.G. and Cassone, V.M., "Human Gut Bacteria Are Sensitive to Melatonin and Express Endogenous Circadian Rhythmicity", *PLoS One*, 11(1): e0146643, (2016). 10.1371/journal.pone.0146643.
126. Paulose, J.K. and Cassone, V.M., "The melatonin-sensitive circadian clock of the enteric bacterium *Enterobacter aerogenes*", *Gut microbes*, 7(5): 424-427, (2016). 10.1080/19490976.2016.1208892.
127. Calvo, J.R., Guerrero, J.M., Osuna, C., Molinero, P. and Carrillo-Vico, A., "Melatonin triggers Crohn's disease symptoms", *J Pineal Res*, 32(4): 277-278, (2002). 10.1034/k.1600-079x.2002.01881.x.
128. Dong, W.G., Mei, Q., Yu, J.P., Xu, J.M., Xiang, L. and Xu, Y., "Effects of melatonin on the expression of iNOS and COX-2 in rat models of colitis", *World J Gastroenterol*, 9(6): 1307-1311, (2003). 10.3748/wjg.v9.i6.1307.
129. Tasdemir, S., Parlakpinar, H., Vardi, N., Kaya, E. and Acet, A., "Effect of endogen-exogenous melatonin and erythropoietin on dinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis", *Fundam Clin Pharmacol*, 27(3): 299-307, (2013). 10.1111/j.1472-8206.2011.01016.x.
130. Marquez, E., Sánchez-Fidalgo, S., Calvo, J.R., la de Lastra, C.A. and Motilva, V., "Acutely administered melatonin is beneficial while chronic melatonin treatment aggravates the evolution of TNBS-induced colitis", *J Pineal Res*, 40(1): 48-55, (2006). 10.1111/j.1600-079x.2005.00275.x.
131. Sayyed, H.G., Jaumdally, R.J., Idris, N.K., El Sers, D.A. and Blann, A., "The effect of melatonin on plasma markers of inflammation and on expression of nuclear factor-kappa beta in acetic acid-induced colitis in the rat", *Dig Dis Sci*, 58(11): 3156-3164, (2013). 10.1007/s10620-013-2811-x.
132. Henry, M.C. and Moss, R.L., "Neonatal necrotizing enterocolitis", *Semin Pediatr Surg*, 17(2): 98-109, (2008). 10.1053/j.sempedsurg.2008.02.005.
133. Neu, J. and Walker, W.A., "Necrotizing enterocolitis", *N Engl J Med*, 364(3): 255-264, (2011). 10.1056/NEJMra1005408.
134. Caplan, M.S., Simon, D. and Jilling, T., "The role of PAF, TLR, and the inflammatory response in neonatal necrotizing enterocolitis", *Semin Pediatr Surg*, 14(3): 145-151, (2005). 10.1053/j.sempedsurg.2005.05.002.
135. Zamora, R., Bryan, N.S., Boyle, P., Wong, C., Milsom, A.B., Jaffe, R., Feelisch, M. and Ford, H.R., "Nitrosative stress in an animal model of necrotizing enterocolitis", *Free Radic Biol Med*, 39(11): 1428-1437, (2005). 10.1016/j.freeradbiomed.2005.07.004.
136. Schnabl, K.-L., Van Aerde, J.-E., Thomson, A.-B. and Clandinin, M.-T., "Necrotizing enterocolitis: a multifactorial disease with no cure", *World journal of gastroenterology*, 14(14): 2142-2161, (2008). 10.3748/wjg.14.2142.
137. Perrone, S., Tataranno, M.L., Negro, S., Cornacchione, S., Longini, M., Proietti, F., Soubasi, V., Benders, M.J., Van Bel, F. and Buonocore, G., "May oxidative stress biomarkers in cord blood predict the occurrence of necrotizing enterocolitis in preterm infants?", *J Matern Fetal Neonatal Med*, 25 Suppl 1(128-131), (2012). 10.3109/14767058.2012.663197.
138. Gitto, E., Marsiglia, L., Manti, S., D'Angelo, G., Barberi, I., Salpietro, C. and Reiter, R.J., "Protective role of melatonin in neonatal diseases", *Oxid Med Cell Longev*, 2013(980374), (2013). 10.1155/2013/980374.
139. Marsiglia, L., D'Angelo, G., Manti, S., Aversa, S., Reiter, R.J., Antonuccio, P., Centorino, A., Romeo, C., Impellizzeri, P. and Gitto, E., "Oxidative Stress-Mediated Damage in Newborns with Necrotizing Enterocolitis: A Possible Role of Melatonin", *Am J Perinatol*, 32(10): 905-909, (2015). 10.1055/s-0035-1547328.
140. Wang, X., "The antiapoptotic activity of melatonin in neurodegenerative diseases", *CNS Neurosci Ther*, 15(4): 345-357, (2009). 10.1111/j.1755-5949.2009.00105.x.
141. Halliwell, B., "Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence?", *Lancet*, 344(8924): 721-724, (1994). 10.1016/s0140-6736(94)92211-x.
142. D'Angelo, G., Chimenz, R., Reiter, R.J. and Gitto, E., "Use of Melatonin in Oxidative Stress Related Neonatal Diseases", *Antioxidants (Basel)*, 9(6): (2020). 10.3390/antiox9060477.
143. Gitto, E., Karbownik, M., Reiter, R.J., Tan, D.X., Cuzzocrea, S., Chiruzzi, P., Cordaro, S., Corona, G., Trimarchi, G. and Barberi, I., "Effects of melatonin treatment in septic newborns", *Pediatr Res*, 50(6): 756-760, (2001). 10.1203/00006450-200112000-00021.
144. Fulia, F., Gitto, E., Cuzzocrea, S., Reiter, R.J., Dugo, L., Gitto, P., Barberi, S., Cordaro, S. and Barberi, I., "Increased levels of malondialdehyde and nitrite/nitrate in the blood of asphyxiated newborns: reduction by melatonin", *J Pineal Res*, 31(4): 343-349, (2001). 10.1034/j.1600-079x.2001.310409.x.
145. Gitto, E., Reiter, R.J., Cordaro, S.P., La Rosa, M., Chiruzzi, P., Trimarchi, G., Gitto, P., Calabrò, M.P. and Barberi, I., "Oxidative and inflammatory parameters in respiratory distress syndrome of preterm newborns: beneficial effects of melatonin", *Am J Perinatol*, 21(4): 209-216, (2004). 10.1055/s-2004-828610.
146. Gitto, E., Reiter, R.J., Amodio, A., Romeo, C., Cuzzocrea, E., Sabatino, G., Buonocore, G., Cordaro, V., Trimarchi, G. and Barberi, I., "Early indicators of chronic lung disease in preterm infants with respiratory distress syndrome and their inhibition by melatonin", *J Pineal Res*, 36(4): 250-255, (2004). 10.1111/j.1600-079x.2004.00124.x.
147. Gitto, E., Romeo, C., Reiter, R.J., Impellizzeri, P., Pesce, S., Basile, M., Antonuccio, P., Trimarchi, G., Gentile, C., Barberi, I. and Zuccarello, B., "Melatonin reduces oxidative stress in surgical neonates", *J Pediatr Surg*, 39(2): 184-189; discussion 184-189, (2004). 10.1016/j.jpedsurg.2003.10.003.
148. Guven, A., Uysal, B., Gundogdu, G., Oztas, E., Ozturk, H. and Korkmaz, A., "Melatonin ameliorates necrotizing enterocolitis in a neonatal rat model", *J Pediatr Surg*, 46(11): 2101-2107, (2011). 10.1016/j.jpedsurg.2011.06.040.
149. Kostoglou-Athanassiou, I., "Therapeutic applications of melatonin", *Ther Adv Endocrinol Metab*, 4(1): 13-24, (2013). 10.1177/2042018813476084.
150. Laudon, M. and Frydman-Marom, A., "Therapeutic effects of melatonin receptor agonists on sleep and comorbid disorders", *Int J Mol Sci*, 15(9): 15924-15950, (2014). 10.3390/ijms150915924.
151. Grigg-Damberger, M.M. and Ianakieva, D., "Poor Quality Control of Over-the-Counter Melatonin: What They Say Is Often Not What You Get", *J Clin Sleep Med*, 13(2): 163-165, (2017). 10.5664/jcsm.6434.