

Melatonin and Hyperthyroidism

Melatonin ve Hipertiroidizm

Hilal Üstündağ¹ , Esra Şentürk² , Mustafa Gül³ 

¹Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı, Erzincan, Türkiye

²Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Ağrı, Türkiye

³Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı, Ezurum, Türkiye

Cite this article as: Üstündağ H, Şentürk E, Gül M. Melatonin and Hyperthyroidism. Arch Basic Clin Res 2020; 2(2): 59-64.

ORCID iDs of the authors: H.Ü. 0000-0003-3140-0755; E. Ş. 0000-0003-4378-7678; M. G. 0000-0002-0042-890X

ABSTRACT

Hyperthyroidism due to the excess release of thyroid hormones from the thyroid gland manifests various biochemical and clinical findings. It adversely affects the cardiovascular, urogenital, and endocrine systems; electrophysiological functions; and oxidative metabolism in various organs and tissues. The main function of melatonin, which is released from the pineal gland, is to regulate the circadian rhythm of the body. The aim of this review is to provide some general information about melatonin and thyroid hormones and review the effects of melatonin on the growth and function of the thyroid gland and hyperthyroidism. Several experimental studies have suggested the inhibitory effects of melatonin on the thyroid gland and its functions. Various methods have been used in these in vitro and in vivo studies, such as short- and long-term melatonin administration, light restriction to increase the activity of the pineal gland, and pinealectomy. Melatonin may directly or indirectly affect the thyroid gland and its functions; however, the underlying mechanisms are not yet fully elucidated. With its typical inhibitory effects on the thyroid gland and hormone secretion, as well as its antioxidant effects, it may be considered as a new option in the treatment of hyperthyroidism.

Keywords: Hyperthyroidism, melatonin, oxidative stress.

ÖZ

Hipertiroidizm tiroid bezinin fazla miktarda tiroid hormonları salgılaması sonucu çeşitli biyokimyasal ve klinik bulgulara neden olur. Hipertiroidizm kardiyovasküler sistem, elektrofizyolojik fonksiyonlar, ürogenital sistem, endokrin sistem ve oksidatif metabolizmayı da içeren birçok organ ve dokuyu olumsuz yönde etkiler. Pineal bezden salgılanan melatoninin esas görevi vücudun biyolojik saatini ayarlamaktır. Bu derlemenin amacı melatonin ve tiroid hormonları ile ilgili bilgi verdiklen sonra, melatoninin tiroid bezinin büyümesi, tiroid fonksiyonları ve hipertiroidizm üzerine etkilerini gözden geçirmektir. Melatoninin tiroid büyümesi ve fonksiyonu üzerine genellikle inhibe edici etkilerin olduğunu düşündüren pek çok deneysel çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda in vitro çalışmalar yanısıra in vivo olarak kısa veya uzun süreli melatonin verilmesi, pineal bez aktivitesini artıran ışık kısıtlaması ve pineal bezin çıkarılması gibi farklı deneysel modellerin kullanıldığı görülmektedir. Melatoninin tiroksin hormon salgılanması üzerindeki etkileri doğrudan veya dolaylı yoldan olabilir, ancak bu mekanizmaların neler olduğu henüz tam olarak açıklanamamıştır. Tiroid hormon salınımını inhibe edici ve aynı zamanda antioksidan etkilere sahip olan melatonin hormonu hipertiroidizm tedavisinde yeni bir yaklaşım olabilir.

Anahtar Kelimeler: Hipertiroidizm, melatonin, oksidatif stres.

GİRİŞ

Toplumda yaygın görülen endokrin bir bozukluk olan hipertiroidizm, tiroid bezi tarafından tiroid hormonlarının fazla miktarda salgılanması ve serumda yükselmiş tiroid hormon seviyelerinin doku düzeyinde biyokimyasal ve klinik bulgulara neden olduğu durumdur. Hipertiroidizm belirtileri, hastanın yaşına, hastalığın süresine, aşırı hormon salınım miktarına ve eşlik eden durumların varlığına göre değişir. Tipik semptomlar taşikardi, yorgunluk, kilo kaybı ve titremedir. Klinik tablo, genç ve yaşlı hastalarda farklıdır. Etiyolojik tanı hastalığın prognoz ve tedavisini etkilemektedir (1, 2).

N-asetil-5-metoksi-triptamin olarak da bilinen melatonin, bitki ve hayvan türlerinde birçok fonksiyonu olan indolamindir. Pineal bezden melatoninin izolasyonu ilk kez Lerner ve ark. (3) tarafından bildirilmiştir. Ana görevi vücudun biyolojik saatini koruyup ritmini ayarlamak olan melatonin hormonu tüm dünyada giderek artan bir ilgiyle araştırılmaktadır. Melatoninin iyi bilinen kronobiyotik fonksiyonuna ek olarak literatürde, oksidatif stresin düzenlenmesi, apoptozis, mitokondriyal homeostaz, yaşlanma karşıtı, onkostatik ve immünomodülatör etkiler gibi geniş etkili spektruma sahip olduğu rapor edilmiştir (4, 5).

Bugüne kadar literatürde melatonin ve tiroid aktivitesi arasındaki ilişkiyi gösteren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda, hipotalamik-hipofiz-tiroid eksenini ile ilgili olarak, melatoninin bazı etkileri bildirilmiştir (3-6). Bu derlemede, melatoninin tiroid fonksiyonları ve hipertiroidizm üzerine etkisini gözden geçirmeyi amaçladık.

Fransız bilim adamı ve filozof Rene Descartes pineal bezi "ruhun oturduğu taht" olarak tanımlamış ve akıl ile bedenin bağlantı noktası olarak düşünmüştür. Anatomik olarak pineal bez beyin ortasında, üçüncü ventrikülün posterior kısmında yer alan bir salgı bezidir. Pineal bez parankim dokusu, pinealosit ve nörogliya olarak isimlendirilen hücrelerden oluşur. Sitoplazmik uzantılı hücreler olan pinealositler; norepinefrin, histamin, serotonin, melatonin ve dopamin gibi biyolojik aminleri ayrıca lüteinize edici hormon-salgılatıcı hormon (LHRH), tirotropin salıcı hormon (TRH), somatostatin, arginin, vasopressin gibi peptidleri sentezlerler. Hipotalamusta bulunan suprakiazmatik çekirdek (SCN), sempatik nöronların innerve ettiği pineal bezin hipotalamik kontrolü ile pineal bezden melatonin salgılanmasını düzenler. Pineal bez uyarılmasında sempatik sinir sistemi daha baskın olmakla birlikte nöronların pineal beze geliş internal karotid sinir aracılığı ile olur. SCN aynı zamanda vücudun sirkadiyen ritimlerinin düzenlenmesi için birincil merkezdir. SCN'deki sinirsel aktivite 24 saatlik bir döngüde otomatik olarak değişir, ancak SCN aktivitesini gündüz / gece döngüsünü takip etmek üzere senkronize etmek için ortamdaki aydınlık / karanlık değişikliklerin yapılması gerekir. SCN'nin aktivitesi ve dolayısıyla melatonin salgısı, karanlık ile birlikte artmaya başlar ve gece ortasında zirve yapar. Gün boyunca, göz retinasından hipotalamusa kadar sinirsel yollar, SCN'nin aktivitesini baskı altına alıp, pineal sempatik uyarımı azaltır ve melatonin salınımını azaltır. İnsan organizmasında çokça kan damarı ile çevreli olan pineal bez, böbreklerin ardından kan akışı dakikada 4 mL/gr olmak üzere ikinci en fazla kanlanan yapıdır (7-9).

N-asetil-5-metoksi-triptamin olarak da bilinen melatonin, bitki ve hayvan türlerinde birçok fonksiyonu olan indolamindir. Melatoninin sığır pineal bezinden ilk olarak keşfi Lerner ve ark. (3) tarafından gerçekleştirilmiştir. Melatoninin bu dönemde tanımı "melanophore-contracting hormon" olarak yapılmış ve kurbağa derisindeki melanoforların beyaz görünüşe neden olduğu için mela- ön eki ile, serotoninenden türediği için -tonin son eki birleştirilmesi ile bu isim verilmiştir (10). Melatonin, memelilerin öncelikle pineal bez olmak üzere over, lens ve kemik iliği hücreleri ile safra ve mide bağırsak sisteminden sentezlenip salınan bir hormondur (11, 12). Retinada sentezlenen melatonin retinal pigment epitel fonksiyonunun ve fotoreseptörlerdeki gece-gündüz varyasyonuna karşı retinanın vereceği yanıtın düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Deride; pigment granüllerin değişiminden ve derin dokuların güneşin

zararlı radyasyonuna karşı korunmasından sorumlu olan melatonin, gastrointestinal kanalda enterokromafin hücrelerde sentezlenmekte ve post-prandial olarak dolaşıma salgılanmaktadır (13). Sirkadiyen ritim ve çeşitli endokrin fonksiyonlar üzerindeki çevresel fotoperiyod etkisine aracılık eden pineal bez hormonu olan melatonin, hayvanlarda yapılan çalışmalarda tiroid bezi fonksiyonu üzerinde inhibe edici bir etkiye sahip gibi görünmektedir (14-16).

Literatürde melatoninin taşınma ve yarılanma ömrü ile alakalı farklı bilgilere rastlanmakla birlikte melatonin miktarının %60-70'i kanda albümin proteinine bağlanarak taşınır ve yarılanma süresi yaklaşık 3 ile 45 dakika arasındadır (14, 17). Melatoninin insan ve memelilerde farmakolojik ve kinetik gruplara ait G proteine bağlı MT₁ ve MT₂ olarak tanımlanan iki farklı membran reseptörü bulunmuştur. Ayrıca insanda rastlanmayan MT₃ reseptörü amfibi ve kuşlarda bulunmuştur. MT₁ reseptörleri, sinirsel aktiviteyi düzenleme, arteriyel vazokonstriksiyonu sağlama, kanser hücrelerinde çoğalma, üreme ve metabolik fonksiyonların düzenlenmesine aracılık etmekle birlikte hipofiz bezinin pars tuberalis alanında ve hipotalamusun SCN'da tespit edilmiştir. Melatoninin MT₂ reseptör etkinleşmesi, suprakiazmatik çekirdeğin nöronal aktivasyonu, sirkadiyen ritmin regülasyonu, retinada dopamin salınımı inhibisyonu, arteriyel vazodilatasyonda artış, akyuvar göçünün inhibisyonu ve immun sistemin etkinleşmesine neden olur. MT₂ reseptörü gözün retina kısmında ve MT₁ ve MT₂ reseptörlerinin serebellum, retinal yollar ve ganglion hücrelerinde varlığı rapor edilmiştir (14, 17, 18). Melatonin, hedef doku ve hücrelerde bulunan özgül reseptörler ile etkilerini göstermektedir. Vücutta başta retina, beyin, hipofiz bezi olmak üzere periferik dokuların çoğunda (dalak, eritrosit, lökosit, tiroid bezi, timus, plasenta, endometrium ve gastrointestinal sistem vs.) bu reseptörlerin varlığı rapor edilmiştir (14).

Ana görevi vücudun biyolojik saatini koruyup ritmini ayarlamak olan melatonin hormonu tüm dünyada giderek artan bir ilgiyle araştırılmaktadır. Melatoninin iyi bilinen kronobiyotik fonksiyonuna ek olarak; literatürde oksidatif stresin düzenlenmesi, apoptoz, mitokondriyal homeostaz, yaşlanma karşıtı, onkostatik ve immünomodülatör etkiler gibi geniş etkili spektruma sahip olduğu rapor edilmiştir. Melatoninin fizyolojik etkilerinin çoğuna, spesifik membran reseptörleri olan MT₁ ve MT₂ ile etkileşimi aracılık eder (14).

Birçok çalışma sonucunda melatoninin ritmik özellikte olan birçok biyolojik fonksiyon (beden ısısı, ventilasyon, dolaşım sistemi, reproduktif sistem vs.) üzerine etkisi olduğu bilgisi elde edilmiştir. Çoğunlukla melatoninin birçok fizyolojik olaya uyumda zamana uyumu regüle ettiği ifade edilmektedir. Melatoninin organizmadaki etkileri iki gruba

ayrılabilir. Birincil olarak vücutta yüksek miktarda pineal bezden salgılanan melatoninin sirkadiyen ritmi düzenleyici etkisi, ikincil olarak ise anabolizma üzerine olan etkileridir. İnsanda melatonin miktarındaki artış, artan ısı kaybı ile birlikte beden ısısında azalma, kardiyak debide azalma, uyku-uyanıklık hallerinde bozulma ve immün duyarlılıkta artma ile birliktedir. Sonuç olarak biyolojik ritimlerin oluşmasına yardımcı olan melatonin hormonunun uyku / uyanıklık döngüsünün düzenlenmesinde biyolojik saat olarak etkin bir hormon olduğu görülmektedir (7, 14, 16).

Tiroid bezi tiroid hormonlarını (T_3 ve T_4) üretir, depolar ve salgılar. Bu hormonlar dolaşımda proteinlere bağlı halde bulunurlar. Az miktarda bulunan serbest formları ise biyolojik olarak aktif olan formlardır (sT_3 , sT_4). Vücuttaki tiroid hormonlarının düzeyi hipofizden salınan tiroid stimulan hormon (TSH) tarafından kontrol edilir (19). Tiroid bezi, vücut dokularının oksidatif metabolizmalarını normal düzeyde tutma, büyüme ve gelişme, termogenezis, üreme ve metabolizmada kritik rol oynar (20). Tiroid hormonları normal doğum sonrası büyüme ve gelişme için gerekli olmakla birlikte neredeyse tüm memeli dokularında, enerji metabolizmasının düzenlenmesinde temel rol oynamaktadır. Sağlıklı bireylerde tiroid hormonları sayesinde; organizmanın metabolik faaliyetleri, toplam enerji kullanımı, hücresel solunumu, doku büyüme ve gelişmesi, hormon ve vitamin kullanımı, besin ve inorganik iyon metabolizması, ısı dengesi, diğer hormonların salgılanma-yıkılma hızları ve hücrelerin bu hormonlara olan duyarlılığı düzenlenerek vücut homeostazının sürdürülmesi sağlanmaktadır (20, 21).

Lewinski ve Karbownik (15) melatonin ve tiroid bezi arasındaki ilişkilerle ilgili deneysel ve in vivo çalışmaları gözden geçirmişlerdir. İlk çalışmalarda farelerde pinealektomi tiroid bezinde büyümeye neden olduğu gösterilmiştir (22). Pineal bez aktivitesinin arttığı ışık kısıtlamasının (karanlığa maruz bırakma) erkek farelerde tiroid folikül hücreleri mitotik aktivitesini inhibe ettiği, dolayısıyla tiroid büyümesini baskıladığı gösterilmiştir (23). Erkek ve dişi farelerde 10 günlük deri altı melatonin enjeksiyonunun tiroid folikül hücreleri mitotik aktivite oranını azalttığı, bu çalışmada ayrıca melatoninin TSH'un uyarıcı etkisini tamamen baskıladığı da gösterilmiştir (24). Öte yandan, melatonin hormonunun kandaki tiroid hormonları üzerine olan etkisi çoğu zaman azaltıcı yönde olsa da bazen aksi yönde etki ettiği de gösterilmiştir. Suriye hamsterleri üzerinde yapılan bir çalışmada 10 hafta süreyle öğleden sonraları deri altı melatonin hormonu enjeksiyonunun kanda T_3 ve T_4 hormon düzeylerini azalttığı bulunmuştur (25). Ancak yine aynı çalışmada, deri altı melatonin implantı kullanıldığında ilk 10 günde tiroid hormonlarında bir yükselme olduğu ama daha sonra normale döndüğü gözlenmiştir (25). Bu melatoninin protiroid yani tiroid yanlısı etkisi olarak isimlendirilebilir. Fakat, deri altı implant uygulaması, deri altı

enjeksiyonla kombine edildiğinde implantın protiroid etkisi kaybolmaktadır (25). Erkek Wistar sıçanlarda yapılan çalışmada pinealektomiden 10 hafta sonra T_4 düzeyinde artış olduğu ve öğleden sonraları melatonin verilmesiyle bu artışın baskılandığı gösterilmiştir (26). Melatoninin tiroid hormonu üzerine olan etkisi doğrudan veya dolaylı yoldan olabilir. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada melatoninin hem TSH hem de tiroid hormon konsantrasyonlarını azalttığı ve kandaki bu hormonların düzeyleriyle melatonin düzeyi arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (27). Öte yandan, melatonin sıçan pars tüberalisinde bulunan yegane tiroid stimulan hormonuna immünoreaktivite gösteren hücrelerde TSH birikimini uyarırken, pinealektominin bu hücrelerde TSH birikimini azalttığı gösterilmiştir (28). Melatonin periferik dokularda tiroid hormon metabolizmasıyla ilgili monodeiyodinaz gibi enzimlerin aktiviteleri üzerine de etki yapıyor olabilir. Nitekim Suriye hamsterlerinde 15 günlük deri altı melatonin implantı uygulamasının serum tiroid hormon düzeyi etkilenmediği halde kahverengi yağ dokusunda tip II tiroksin 5-monodeiyodinaz enzim aktivitesini artırdığı gösterilmiştir (29). Görüldüğü gibi melatoninin tiroid büyümesi ve fonksiyonu üzerine inhibe edici etkilerin olduğunu düşündüren pek çok deneysel veri bulunmaktadır. Bu çalışmalarda in vitro çalışmalar yanısıra in vivo olarak kısa veya uzun süreli melatonin verilmesi, pineal bez aktivitesini artıran ışık kısıtlaması ve pineal bezin çıkarılması gibi farklı deneysel modeller kullanılmıştır. Bütün bu çalışmalardan elde edilen veriler pineal bez ile tiroid bezi arasında karşılıklı bir ilişki olduğunu göstermektedir (15).

Bugüne kadar literatürde melatonin ve tiroid aktivitesi arasındaki ilişkiyi gösteren hatırı sayılır sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda, hipotalamik-hipofiz-tiroid eksenine ilgili olarak, melatoninin bazı etkileri bildirilmiştir (3-6). Pineal bez uzun süredir melatonin sentezi için ana bölge olarak kabul edilmesine rağmen, çok sayıda kanıt, tiroid bezinin de bulunduğu (3, 5) bağırsak, cilt, retina, bağışıklık sistemi (4, 6) gibi birçok sistem, organ, doku ve hücrelerde ekstrapineal melatonin kaynakları ortaya koyduğunu göstermiştir. Birçok araştırmacı parafoliküler hücrelerden sentezlenen melatoninin fizyolojik ve patolojik süreçlerde oluşabilecek oksidatif hasara karşı tiroid bezindeki foliküler hücreleri koruyabileceğini öne sürmüşlerdir (4, 20, 30-32). Ayrıca, tiroid fonksiyonları üzerine melatoninin etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda melatonin ile tedavi edilen gruplarda tiroid hormon seviyelerinde azalma olduğu araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir (16).

Tüm dokularda ve organlarda oksidatif reaksiyonlar meydana gelirken, tiroid bezi oksidatif süreçlerin yaygın olarak sinyal verdiği ve organizmanın fizyolojik fonksiyonları için önemli bir organdır. Hidrojen peroksit, tiroid hormonu biyosentezinin her aşamasında bir elektron alıcısı olarak

işlev görür ve bu süreçte anahtar enzim olan tiroperoksidaz (TPO) aktivitesi için gereklidir. Ek olarak, tiroid bezinde antioksidatif enzim aktivitesi [süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSHPx) ve katalaz (CAT)] varlığı kanıtlanmıştır (31). Melatonin bir indol türevidir ve hücre nükleusu dahil olmak üzere tüm hücresel yapılarda ortaya çıkan güçlü antioksidan aktiviteye sahiptir (33, 34). Yapılan çalışmalarda in vivo melatonin uygulamasından sonra tiroid hormonu dolaşım seviyelerinin azaldığı (35, 36) ayrıca, melatoninin hücre proliferasyonu ve tiroid hormon sentezi (37) üzerindeki inhibitör etkisi veya melatoninin bazı tiroid hastalıkları sırasında oluşan geniş oksidatif hasara karşı koruduğu gösterilmiştir (31, 38). Melatoninin tiroid bezi üzerindeki antioksidan rolü ilk kez Kvetnoy tarafından rapor edilmiştir (39). Rao ve ark.'nın (40) hipertiroidizm oluşturdıkları yaşlı dişi golden hamsterlerde hipokampus nöronal hücre ölümü ve oksidatif hasara karşı 5 mg/kg intraperitoneal melatonin uygulamasının etkinliğini değerlendirdikleri bir çalışmada, melatoninin beyin hipokampus bölgesindeki hipertiroidizme bağlı oksidatif stresi ve nöronal hücre ölümünü azalttığını, bu bilgiler ışığında melatoninin, hipertiroidili dişi deneklerde biliş ve hafıza yönetimi için yeni bir terapötik yaklaşım olabileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca, Karbownik ve ark. (31) bir antioksidan ajan olarak görev yapan melatoninin tiroid büyümesini etkilediğini, tiroid hastalıkları sırasında ortaya çıkan oksidatif hasarı ve tiroid hormonlarının uyarıcı etkilerini önemli ölçüde önlediğine dair kanıtları rapor etmişlerdir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada melatoninin, in vitro tiroid kanseri hücre hatlarında hücre canlılığını, baskılanmış hücre göçünü ve indüklenmiş apoptozu önemli ölçüde azalttığını ve in vivo olarak subkutan fare modelinde tümör büyümesini azalttığını göstermektedir (41). Başka bir çalışmada ise radyoterapinin istenmeyen sitotoksik etkilerine karşı melatoninin, tiroid bezi yapısının sıçanlarda korunmasına yardımcı olduğu belirlenmiştir (42).

Literatürde melatonin ve tiroid aktivitesi arasındaki ilişkiye işaret eden sınırlı sayıda veri bulunmakla birlikte tiroid dokularında çeşitli ekzojen antioksidanların kullanımının deneysel (in vitro veya in vivo) çalışmalarda yararlı olduğu gösterilmiştir (43, 44). Ne yazık ki, farklı antioksidanların uygulanabilirliği klinik çalışmalarda henüz kesin olarak doğrulanmamıştır ve hala yaygın kullanım için etkili bir antioksidatif ilaç yoktur (45). Bununla birlikte, her yerde bulunan bir antioksidan molekül olan melatoninin tiroid dokusu (31, 38-40) dahil olmak üzere birçok dokuda pleiotropik etki ile oksidatif strese karşı koruyucu etkileri vardır (46, 47).

SONUÇ

Yapılan çalışmalar melatoninin dolaşımdaki tiroksin hormon seviyesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Melatoninin tiroksin hormon

salgılanması üzerindeki etkileri doğrudan veya dolaylı yoldan olabilir, ancak bu mekanizmaların neler olduğu hala tam olarak açıklanamamıştır.

Hipertiroidizm tedavisinde farmakoterapi, radyoaktif iyot ve cerrahi tedaviyi içeren çeşitli yaklaşımlar olmakla birlikte, hastalığın antitiroid medikasyon ve semptom yönetiminde melatonin gibi inhibitör ve antioksidan etkili ajanların tiroid fonksiyonları üzerine olumlu yönde etkili olabileceğini bildiren çalışmalar, hipertiroidizmin tedavi ve semptom yönetiminde yer alabilecek yeni yaklaşımlar olabileceğini göstermektedir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – H.Ü., E.Ş.; Design – H.Ü.; Supervision – E.Ş., M.G.; Data Collection and/or Processing – H.Ü.; Analysis and/or Interpretation – M.G.; Literature Search – H.Ü., M.G., E.Ş.; Writing Manuscript – H.Ü., M.G.; Critical Review – M.G.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – H.Ü., E.Ş.; Tasarım – H.Ü.; Denetleme – E.Ş., M.G.; Kaynaklar – H.Ü., M.G.; Malzemeler – H.Ü.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi H.Ü.; Analiz ve/veya Yorum – M.G.; Literatür Taraması – H.Ü., M.G., E.Ş.; Yazıyı Yazan – H.Ü., M.G., E.Ş.; Eleştirel İnceleme – M.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Devereaux D, Tewelde SZ. Hyperthyroidism and thyrotoxicosis. *Emerg Med Clin North Am* 2014; 32: 277-92. [\[Crossref\]](#)
2. Reid JR, Wheeler SF. Hyperthyroidism: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2005; 72: 623-30.
3. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y. Isolation of melatonin and 5-methoxyindole-3-acetic acid from bovine pineal glands. *J Biol Chem* 1960; 235: 1992-7.
4. Acuna-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Diaz-Casado ME, Lima-Cabello E, Lopez LC, et al. Extrpineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci* 2014; 71: 2997-3025. [\[Crossref\]](#)
5. Garcia-Marin R, de Miguel M, Fernandez-Santos JM, Carrillo-Vico A, Utrilla JC, Morillo-Bernal J, et al. Melatonin-synthesizing enzymes and melatonin receptor in rat thyroid cells. *Histol Histopathol* 2012; 27: 1429-38.

6. Carrillo-Vico A, Lardone PJ, Alvarez-Sanchez N, Rodriguez-Rodriguez A, Guerrero JM. Melatonin: buffering the immune system. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 8638-83. [\[Crossref\]](#)
7. Altun A, Vardar A, Altun BU. [Melatonin and the cardiovascular system]. *Anadolu Kardiyol Derg* 2001; 1:283-8.
8. Fox SL. *Human Physiology*. 14 ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.
9. Sewerynek E. Melatonin and the cardiovascular system. *Neuro Endocrinol Lett* 2002; 23: 79-83.
10. Hardeland R, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP. Melatonin. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38: 313-6. [\[Crossref\]](#)
11. Reiter RJ, Tan DX, Osuna C, Gitto E. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress - A review. *J Biomed Sci* 2000; 7: 444-58. [\[Crossref\]](#)
12. Reiter RJ. Interactions of the Pineal Hormone Melatonin with Oxygen-Centered Free-Radicals - a Brief Review. *Braz J Med Biol Res* 1993; 26: 1141-55.
13. Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowski T, Bubenik GA. Role of melatonin in upper gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58: 23-52.
14. Bellastella A, Sinisi AA, Criscuolo T, De Bellis A, Carella C, Iorio S, et al. Melatonin and the pituitary-thyroid axis status in blind adults: a possible resetting after puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 707-11. [\[Crossref\]](#)
15. Lewinski A, Karbownik M. Melatonin and the thyroid gland. *Neuro Endocrinol Lett* 2002;23: 73-8.
16. Moğulkoç R, Ak B. Hipertiroidi oluşturulan ratlarda intraperitoneal melatonin uygulamasının tiroid hormonları ve testesteron salınmasına etkisi. *Genel Tıp Dergisi* 2002; 12: 129-32.
17. Özçelik F, Erdem M, Bolu A, Gülsün M. Melatonin: Genel özellikleri ve psikiyatrik bozukluklardaki rolü. *Psikiyatriye Güncel Yaklaşımlar* 2013; 5: 179-203. [\[Crossref\]](#)
18. Dubocovich ML, Markowska M. Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine* 2005; 27: 101-10. [\[Crossref\]](#)
19. Özata M. *Tiroit Hastalıklarına Güncel Yaklaşım*. İstanbul: Epsilon Yayıncılık; 2005.
20. Danzi S, Klein I. Thyroid disease and the cardiovascular system. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014; 43: 517-28. [\[Crossref\]](#)
21. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 55-68. [\[Crossref\]](#)
22. Houssay AB, Pazo JH, Epper CE. Effects of the pineal gland upon the hair cycles in mice. *J Invest Dermatol* 1966; 47: 230-4. [\[Crossref\]](#)
23. Lewinski A, Vaughan MK, Champney TH, Reiter RJ, Smith NK. Dark exposure inhibits the mitotic activity of thyroid follicular cells in male mice with intact pineal. *Experientia* 1984; 40: 1284-5. [\[Crossref\]](#)
24. Lewinski A, Sewerynek E. Melatonin inhibits the basal and TSH-stimulated mitotic activity of thyroid follicular cells in vivo and in organ culture. *J Pineal Res* 1986; 3: 291-9. [\[Crossref\]](#)
25. Krotewicz M, Lewinski A, Wajs E. The inhibitory effect of Late-Afternoon Melatonin Injections, but not of Melatonin-Containing Subcutaneous Implants, on Thyroid-Hormone Secretion in Male Wistar Rats. *Neuroendocrinol Lett* 1992; 14: 405-10.
26. Krotewicz M, Lewinski A. Effects of pinealectomy and of late afternoon injections of pineal indole substances on thyroid hormone secretion in male Wistar rats. *Biomedical Letters* 1994; 50: 101-7.
27. Ozturk G, Coskun S, Erbas D, Hasanoglu E. The effect of melatonin on liver superoxide dismutase activity, serum nitrate and thyroid hormone levels. *Jpn J Physiol* 2000; 50: 149-53. [\[Crossref\]](#)
28. Sakamoto S, Nakamura K, Inoue K, Sakai T. Melatonin stimulates thyroid-stimulating hormone accumulation in the thyrotropes of the rat pars tuberalis. *Histochem Cell Biol* 2000; 114: 213-8. [\[Crossref\]](#)
29. Puigdomingo M, Guerrero JM, Menendezpelaes A, Reiter RJ. Melatonin Specifically Stimulates Type-I Thyroxine 5'-Deiodination in Brown Adipose-Tissue of Syrian-Hamsters. *J Endocrinol* 1989; 122: 553-6. [\[Crossref\]](#)
30. D'Angelo G, Marseglia L, Manti S, Colavita L, Cuppari C, Impellizzeri P, et al. Atopy and autoimmune thyroid diseases: melatonin can be useful? *Ital J Pediatr* 2016; 42: 95. [\[Crossref\]](#)
31. Karbownik M, Lewinski A. The role of oxidative stress in physiological and pathological processes in the thyroid gland; possible involvement in pineal-thyroid interactions. *Neuro Endocrinol Lett* 2003; 24: 293-303.
32. Mogulkoc R, Baltaci AK, Oztekin E, Aydin L, Sivrikaya A. Melatonin prevents oxidant damage in various tissues of rats with hyperthyroidism. *Life Sci* 2006; 79: 311-5. [\[Crossref\]](#)
33. Poeggeler B, Reiter RJ, Tan DX, Chen LD, Manchester LC. Melatonin, Hydroxyl Radical-Mediated Oxidative Damage, and Aging - a Hypothesis. *J Pineal Res* 1993; 14: 151-68. [\[Crossref\]](#)
34. Reiter RJ. Oxidative damage in the central nervous system: protection by melatonin. *Prog Neurobiol* 1998; 56: 359-84. [\[Crossref\]](#)
35. Garcia-Marin R, Fernandez-Santos JM, Morillo-Bernal J, Gordillo-Martinez F, Vazquez-Roman V, Utrilla JC, et al. Melatonin in the thyroid gland: regulation by thyroid-stimulating hormone and role in thyroglobulin gene expression. *J Physiol Pharmacol* 2015; 66: 643-52.
36. Taheri P, Mogheiseh A, Shojaei Tabrizi A, Nazifi S, Salavati S, Koohi F. Changes in thyroid hormones, leptin, ghrelin and, galanin following oral melatonin administration in intact and castrated dogs: a preliminary study. *BMC Vet Res* 2019; 15: 145. [\[Crossref\]](#)
37. Wright ML, Cuthbert KL, Donohue MJ, Solano SD, Proctor KL. Direct influence of melatonin on the thyroid and comparison with prolactin. *J Exp Zool* 2000; 286: 625-31. [\[Crossref\]](#)
38. Zasada K, Karbownik-Lewinska M. Comparison of potential protective effects of melatonin and propylthiouracil against lipid peroxidation caused by nitrobenzene in the thyroid gland. *Toxicol Ind Health* 2015; 31: 1195-201. [\[Crossref\]](#)
39. Kvetnoy IM. Extrapineal melatonin: location and role within diffuse neuroendocrine system. *Histochem J* 1999; 31: 1-12. [\[Crossref\]](#)
40. Rao G, Verma R, Mukherjee A, Haldar C, Agrawal NK. Melatonin alleviates hyperthyroidism induced oxidative stress and neuronal cell death in hippocampus of aged female golden hamster, *Mesocricetus auratus*. *Exp Gerontol* 2016; 82: 125-30. [\[Crossref\]](#)

41. Zou ZW, Liu T, Li Y, Chen P, Peng X, Ma C, et al. Melatonin suppresses thyroid cancer growth and overcomes radioreistance via inhibition of p65 phosphorylation and induction of ROS. *Redox Biol* 2018; 16: 226-36. [\[Crossref\]](#)
 42. Arıcıgil M, DüNDAR MA, Yücel A, Eryılmaz MA, Aktan M, Alan MA, et al. Melatonin prevents possible radiotherapy-induced thyroid injury. *Int J Radiat Biol* 2017; 93: 1350-6. [\[Crossref\]](#)
 43. Karbownik-Lewinska M, Kokoszko-Bilska A. Oxidative damage to macromolecules in the thyroid - experimental evidence. *Thyroid Res* 2012; 5: 25. [\[Crossref\]](#)
 44. Stepniak J, Lewinski A, Karbownik-Lewinska M. Membrane lipids and nuclear DNA are differently susceptible to Fenton reaction substrates in porcine thyroid. *Toxicol In Vitro* 2013; 27: 71-8. [\[Crossref\]](#)
 45. Milczarek M, Stepniak J, Lewinski A, Karbownik-Lewinska M. Potassium iodide, but not potassium iodate, as a potential protective agent against oxidative damage to membrane lipids in porcine thyroid. *Thyroid Res* 2013; 6: 10. [\[Crossref\]](#)
 46. Gitto E, Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Barberi I, Salpietro C, et al. Protective role of melatonin in neonatal diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2013; 2013: 980374. [\[Crossref\]](#)
 47. Marseglia L, D'Angelo G, Manti S, Aversa S, Reiter RJ, Antonuccio P, et al. Oxidative Stress-Mediated Damage in Newborns with Necrotizing Enterocolitis: A Possible Role of Melatonin. *Am J Perinatol* 2015; 32: 905-9. [\[Crossref\]](#)
-