



Akdeniz Diyeti, Melatonin ve Sağlık

Merve Eda Eker, Sibel Karakaya*

Ege Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, 35040 İzmir, Türkiye

MAKALE BİLGİSİ

Derleme Makale

Geliş 22 Mayıs 2018
Kabul 26 Haziran 2018

Anahtar Kelimeler:

Melatonin
Akdeniz diyeti
Melatonin kaynakları
Sirkadyen ritim
Tryptofan

*Sorumlu Yazar:

E-mail: sibel.karakaya@ege.edu.tr

ÖZ

Akdeniz diyeti, Akdeniz çevresinde farklı ülkelerde yaşayan insanların yıllar boyu sürdürdüğü benzer yeme alışkanlıklarının bütünü olarak tanımlanmaktadır. Genellikle zengin fitokimyasal içeriği, yüksek miktarda diyet lifi içermesi ve fermente gıdaların ön planda oluşunun sağlık üstünde olumlu etkileri olduğu düşünülmektedir. Akdeniz diyetinde yer alan gıdalar, tüm bu özelliklerinin yanı sıra, melatonin bulundurması ile de öne çıkmaktadır. Melatonin zorunlu bir aminoasit olan triptofandan sentezlenen, bilinen en güçlü antioksidandır. Antioksidan, anti-inflamatuvar, antikanser özellik göstermesinin yanı sıra kardiyovasküler hastalıklar üzerinde iyileştirici etkisi ve vücuttaki sirkadyen ritimden sorumlu olması sağlık üzerinde geniş çapta ve oldukça fazla olumlu etkisi bulunduğunu göstermektedir. Melatonin içeren gıdaların tüketilmesi ile serum melatonin konsantrasyonları artmaktadır. Dolayısıyla, Akdeniz diyetinde bulunan gıdaların tüketimiyle, içeriklerindeki polifenollerin, diğer biyoaktif bileşenlerin melatoninle birlikte sinerjistik etki yaratması ve diyetten sağlanacak yararın maksimum düzeye çıkması beklenmektedir. Bu derlemede Akdeniz diyetinde yer alan gıdalar, bu gıdaların melatonin içerikleri ve tüketimleri sonucu beklenen sağlık faydaları üzerine odaklanılmıştır.

Turkish Journal of Agriculture - Food Science and Technology, 6(9): 1258-1266, 2018

Mediterranean Diet, Melatonin and Health

ARTICLE INFO

Review Article

Received 22 May 2018
Accepted 26 June 2018

Keywords:

Melatonin
Mediterranean diet
Melatonin resources
Circadian rhythm
Tryptophan

*Corresponding Author:

E-mail: sibel.karakaya@ege.edu.tr

ABSTRACT

The Mediterranean diet is defined as the way of eating based on the traditional foods and drinks of the countries surrounding the Mediterranean Sea. The beneficial health effect of the Mediterranean diet is generally attributed to the rich phytochemical content, high amount of dietary fiber and fermented foods of this diet. In addition to all these bioactives, the Mediterranean diet is also prominent with the presence of melatonin. An essential amino acid, tryptophan, is the precursor of melatonin. Melatonin has a positive effect on health due to its antioxidant, anti-inflammatory, anticancer properties as well as the healing effect on cardiovascular diseases and responsibility for the circadian rhythm in the body. Consumption of foods containing melatonin significantly increases the serum melatonin concentration. Therefore, maximum health benefits are expected with the consumption of foods in the Mediterranean diet, not only their polyphenols and bioactive compounds but also synergistic effects among the polyphenols, bioactives and melatonin. This article will review foods in the Mediterranean diet, their melatonin contents and their expected health benefits.

Giriş

Akdeniz diyeti spesifik bir diyetten ziyade Akdeniz çevresinde farklı ülkelerde yaşayan insanların sürdürdüğü geleneksel yeme alışkanlıklarının bir bütünüdür (Sofi ve ark., 2010; Favero ve ark., 2017). Bu diyet meyve ve sebzelerin, baklagillerin, tam tahıllar ve yağlı tohumların sıklıkla, deniz ürünlerinin ve kümes hayvanlarının haftada birkaç kez, kırmızı etin ise daha az tüketildiği, ana yağ bileşeni zeytinyağı olan ve yemeklere az miktarda şarabın eşlik ettiği bir beslenme modelidir (Sofi ve ark., 2010; Gönder ve Akbulut, 2017; Favero ve ark., 2017). Düşük mortaliteyle ilişkilendirilen bu diyetin hastalıklara karşı koruyucu ve sağlığa olumlu etkilerinin; diyet ile vücuda alınan antioksidanlar, diyet lifi, doymamış yağ asitleri, biyoaktif bileşenler ve yaşlanma karşıtı ikincil bitki metabolitlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Saraç ve Yılmaz, 2015; Widmer ve ark., 2015; Schwingshackl ve Hoffmann, 2015; Gönder ve Akbulut, 2017; Favero ve ark., 2017). Polifenoller Akdeniz diyetinin sağlığı olumlu etkileyen biyoaktif bileşiklerin başında yer almakla birlikte karetonoidler, fitosteroller, glukosinolatlar gibi fitokimyasallar ile melatonin de Akdeniz diyetinin sağladığı diğer önemli bileşiklerdir (Iriti ve Vitalini, 2012).

Melatonin (*N*-acetyl-5-methoxytryptamine); zorunlu bir aminoasit olan triptofandan sentezlenen, çoğunlukla pineal bezde endojen olarak üretilen bir indolamindir (Gümüsova ve Memiş, 2014; Favero ve ark., 2017). Evrim boyunca korunmuş olan insanların yanı sıra bitkiler, böcekler, mantarlarda da görülen melatonin, alglardan omurgalılara kadar tüm canlılarda bulunmaktadır. (Palaoglu ve Beşkonaklı, 1998; Ölmez ve ark., 2000; Yılmaz ve ark., 2014) İnsanlarda pineal bezin yanı sıra gastrointestinal sistem, bağışıklık sistemi hücreleri, retina, dalak, karaciğer, böbrek ve kalp gibi organlarda da sentezlenmektedir (Palaoglu ve Beşkonaklı, 1998; Ölmez ve ark., 2000; Favero ve ark., 2017; Atasoy ve Erbaş, 2017). Pineal bezden farklı olarak, diğer organlarda gerçekleşen melatonin sentezi sirkadiyen bir biçimde gerçekleşmemekte ve diğer organlardan sentezlenen melatonin kan dolaşımında kayda değer miktarlarda bulunmamaktadır. Kan dolaşımında bulunan melatoninin yaklaşık %80'i pineal bezden sentezlenir. Diğer organlardan sentezlenen melatonin, pineal melatonin salgısı olmadığında gün boyunca antioksidan işlevi görerek bu organları oksidatif hasara karşı korur (Atasoy ve Erbaş, 2017; Favero ve ark., 2017).

Hücre reseptörleri aracılığıyla vücutta uyku/uyanıklık durumu, üreme fonksiyonları gibi sirkadiyen olayların ritmini sağlayan endojen bir molekül olan melatoninin vücuttaki konsantrasyonu yaşla birlikte anlamlı şekilde değişiklik gösterir. Yeni doğanlarda ilk 3-4 ay melatonin ritmi görülmezken 1-3 yaş arasında en yüksek seviyeye ulaşır. Pineal bez ve diğer organlardan salgılanan melatoninin üretimi ilerleyen yaşla birlikte gittikçe azalır. Yaşlanma ile görülen bu azalma vücutta oksidatif stresin artmasına ve bazı metabolik değişikliklere neden olur. Melatonin seviyesine etki eden bir diğer etmen de ışık seviyesidir. Işık varlığında melatonin seviyesi düşüken, karanlık olmaya başladığında melatonin seviyesi yükselmeye başlar. Kan melatonin seviyesi geceleri gündüzden 3-10 kat daha fazladır (Palaoglu ve Beşkonaklı, 1998; Ölmez ve ark., 2000; Demirel ve Gözen 2013; Iriti ve Varoni, 2015; Atasoy ve Erbaş, 2017; Favero ve ark., 2017).

Melatonin, hidroksil radikali, peroksil radikali, süperoksit anyon radikali ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türlerine karşı çok güçlü olan serbest radikal yakalayıcı etkisi ile hücreleri oksidatif hasara karşı korur. Melatoninin kendisinin yanı sıra bazı öncülleri ve metabolitlerinin de serbest radikaller ve türevleri üzerine etkisi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, diğer antioksidanlardan farklı olarak melatonin; hem yağda hem de suda çözünebilme özelliği sayesinde hücrenin tüm komponentlerine etki edebilmektedir (Ölmez ve ark., 2000; Favero ve ark., 2017). Hayvan ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucu melatoninin akut toksisitesinin son derece düşük olduğu, gıda dışında, takviye olarak, çok yüksek dozlarda (800 mg/kg vücut ağırlığı) alınmasında dahi ölümcül bir yan etki göstermediği bildirilmiştir (Malhotra ve ark., 2014).

Melatonin Kaynağı Gıdalar ve Melatonin İçerikleri

Melatonin sentezinin öncü maddesi olan triptofanın zorunlu bir aminoasit olması nedeniyle gıdalarla dışarıdan alınması gerekmektedir. Melatonin konsantrasyonları belirlenen çeşitli gıdaların melatonin miktarlarının pg/g ile mg/g arasında değiştiği saptanmıştır. Melatonin pek çok bitki türü ve tıbbi otlarda tespit edilmiştir. Bununla birlikte gıdalardaki miktarı türden türe değişiklik göstermektedir. Melatonin bakımından zengin gıdaların tüketimi, serum melatonin konsantrasyonunu ve antioksidan kapasitesini önemli ölçüde artırarak insanlardaki potansiyel sağlık etkilerini indüklemektedir. Bu yüzden melatonin içeren gıdalar gelecek için umut veren nutrösotikler arasında yer almaktadır (Meng ve ark., 2017; Favero ve ark., 2017). Melatonin içeren bazı gıdaların içerdikleri melatonin miktarları Tablo 1'de verilmiştir.

Çilek, elma, üzüm, muz, kivi, biber, domates, baklagiller, kuruyemişler, şarap ve bira iyi birer melatonin kaynağıdır. (Garcia-Parrilla ve ark., 2009; Bonnefont-Rousselot ve Collin, 2010; Meng ve ark., 2017; Favero ve ark., 2017) Yapılan çalışmalarda melatonin içeriği en çok araştırılan ve melatonin içerikleri çeşitleri arasında dahi farklılık gözlenen 3 meyvenin üzüm, vişne ve çilek olduğu gösterilmiştir. Iriti ve ark. (2006) 8 farklı üzüm çeşidinde üzüm kabuğunun içerdiği melatonin miktarlarını araştırmış ve üzümlerin dış zarında değişen miktarlarda melatonin saptamıştır (Tablo 1). Stürtz ve ark. (2011) farklı türlerde ve zamanlarda hasat edilen çileklerin içerdikleri melatonin miktarlarını incelemişler ve birbirlerinden farklı miktarlarda melatonin tespit etmişlerdir (Tablo 1).

Olgunlaşma sürecinin meyvelerin melatonin içeriklerini etkilediği üzüm ve vişnede yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (Tablo 2 ve 3).

Vitalini ve ark. (2011) Malbec cinsi üzümün dış zarında, çekirdek ve etli kısmında olgunlaşma öncesi ve sonrası melatonin konsantrasyonlarını incelemişlerdir. Üzümün dış zarında olgunlaşma öncesi saptanan melatonin miktarı olgunlaşma sonrasında azalmıştır. Çekirdekte olgunlaşma sonrası tespit edilen melatonin miktarının, olgunlaşma öncesi tespit edilen miktardan neredeyse 3 kat daha fazla olduğu belirlenirken, üzümün etli kısmında da olgunlaşma sonrası artış gözlenmiştir (Tablo 2). Bu değerler, melatoninin dış kısımda olgunlaşma ile birlikte azaldığını ancak çekirdekte ve etli

kısımda bunun tam tersi olarak arttığını göstermiştir. Melatoninin çekirdekdeki fonksiyonel rolü, gelecek nesil için, oksidatif hasara karşı savunmasız olan tohum dokularını korumaktır. Çok güçlü bir antioksidan olan melatonin; çekirdeği, çimlenmesini önleyebilecek olan her türlü dış strese karşı koruyabilmektedir. Üzümün dış kısmında melatonin konsantrasyonunun olgunlaşma ile azalmasının meyvenin dış kısmında olgunlaşma ile artan renk değişiminden kaynaklandığı belirtilmiştir. Renklenme evresinde artan polifenol miktarı ve birtakım hormonların melatoninin dış kısımdaki artışını olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir.

Sekiz farklı vişne türünün melatonin konsantrasyonlarının incelendiği çalışmada en yüksek melatonin konsantrasyonunun 'Burlat' cinsi vişnede görülmüştür (Tablo 1). Aynı çalışmada 4 farklı vişne türünde (Pico Negro, Pico Colarado, Ambrunde ve Sweetheart) melatonin konsantrasyonunun olgunlaşma ile değişimi incelenmiş Pico Negro, Ambrunde ve Sweetheart türlerinde olgunlaşma öncesi melatonin tespit edilmemiştir (Tablo 3). Pico Colarado türünde ise olgunlaşmış meyvede olgunlaşmamış meyveye kıyasla daha yüksek oranda melatonin tespit edilmiştir (González-Gómez ve ark., 2009).

Tablo 1 Melatonin içeren gıdalar ve içerdikleri melatonin miktarları

Table 1 Melatonin containing foods and their melatonin contents

Gıda	Melatonin Konsantrasyonları	Referans
Üzüm	0,01- 0,97 ng/g	Iriti ve ark. (2006)
Vişne (Burlat cinsi)	0-0,224 ng/g (yaş ağırlık)	González-Gómez ve ark. (2009)
Çilek	1,38-11,26 ng/g (yaş ağırlık)	Stürtz ve ark. (2011)
Domates	4,11 ng/g-114,52 ng/g (yaş ağırlık) 7,47 ng/g-249,98 ng/g (kuru ağırlık)	Stürtz ve ark. (2011) Riga ve ark. (2014)
Kırmızı Biber	31,01 ng/g- 93,40 ng/g (kuru ağırlık)	Riga ve ark. (2014)
Mısır	0-2034 ng/g	Meng ve ark. (2017)
Pirinç	0-264 ng/g	Meng ve ark. (2017)
Buğday	124,70 ± 14,90 ng/g (kuru ağırlık)	Meng ve ark. (2017)
Arpa	82,30 ± 6,00 ng/g (kuru ağırlık)	Meng ve ark. (2017)
Yulaf	90,60 ± 7,70 ng/g (kuru ağırlık)	Meng ve ark. (2017)
Siyah hardal tohumu	129 ng/g (kuru ağırlık)	Manchester ve ark.,(2000)
Beyaz hardal tohumu	189 ng/g (kuru ağırlık)	Manchester ve ark. (2000)
Keten tohumu	28 ng/g (kuru ağırlık)	Manchester ve ark. (2000)
Sızma zeytinyağı	0,07 ±0,02 - 0,12 ng/mL	De la Puerta ve ark. (2007)
Rafine zeytinyağı	0,05±0,01 - 0,08± 0,01 ng/mL	De la Puerta ve ark. (2007)
Ayçiçek yağı	0,05 ± 0,01 ng/mL	De la Puerta ve ark. (2007)
Kahve çekirdeği (kavrulmamış)	Arabica Robusta	6800 ± 400 ng/g kuru ağırlık 5800 ± 800 ng/g kuru ağırlık
Kahve çekirdeği (kavrulmuş)	Arabica Robusta	9600 ± 800 ng/g kuru ağırlık 8000 ± 900 ng/g kuru ağırlık
Şarap		4-5 ng/ml Favero ve ark. (2017)

Tablo 2 Olgunlaşmanın üzümün melatonin içeriği üzerine etkisi

Table 2 Effect of maturation on the melatonin content of grapes

Meyve	Olgunlaşma Öncesi	Olgunlaşma Sonrası	Referans
Üzüm (Dış zarı)	17,50 ng/g	9,30 ng/g	Vitalini ve ark. (2011)
Üzüm (Çekirdek)	3,50 ng/g	10 ng/g	
Üzüm (Etli kısım)	0,20 ng/g	3,90 ng/g	

Tablo 3 Olgunlaşma sırasında vişnenin melatonin içeriğindeki değişim

Table 3 Changes in melatonin content of cherry during maturation

Meyve	Tür	Olgunlaşma Dereceleri	Melatonin Miktarları (ng/g)	Referans
Vişne	Pico Negro	Olgunlaşmamış	-	González-Gómez ve ark. (2009)
		Yarı olgun	-	
		Olgun	0,16	
	Pico Colarado	Olgunlaşmamış	0,01	
		Yarı olgun	-	
		Olgun	0,48	
	Ambrunde	Olgunlaşmamış	-	
		Yarı olgun	-	
		Olgun	-	
Sweetheart	Olgunlaşmamış	-		
	Yarı olgun	-		
	Olgun	0,06		

Meyvelerin içerdiği melatoninin serum melatonin konsantrasyonuna etkileri sağlıklı gönüllüler üzerinde araştırılmış ve serum melatonin konsantrasyonlarının ananas, portakal veya muz tüketimi ile gece oluşan en üst düzey fizyolojik konsantrasyonlara (0,05–0,2 ng/mL) yakın ölçüde arttığı ve kandaki antioksidan seviyesine katkıda bulunduğu belirtilmiştir. Serum melatonin konsantrasyonları ananas tüketimi sonrası 0,010–0,150 ng/mL, portakal tüketimi sonrası 0–0,239 ng/mL ve muz tüketimi sonrası 0–0,174 ng/mL arasında değişen değerlerde artış göstermiştir. Değerlerdeki bu farklılık, her meyvedeki melatoninin biyoyararlılığının bireyden bireye değiştiğini göstermektedir (Sae-teaw ve ark., 2013). Yapılan çalışmalar ışığında meyvelerin iyi birer melatonin kaynağı olduğu ve kan melatonin seviyesine olumlu katkı sağladıklarını söylemek mümkündür.

Sebzeler ve hububatların pek çoğunda da melatonin tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalar coğrafi bölgenin iklim koşulları, toprak özellikleri gibi çeşitli büyüme faktörlerinin melatonin konsantrasyonunu etkilediğini göstermektedir (Reinholds ve ark., 2016). Melatonin içeriğiyle ilgili en çok çalışma yapılan iki sebze domates ve biberdir (Meng ve ark., 2017). Riga ve ark. (2014) 6 farklı kırmızı biber (*Capsicum annuum*) ve 8 farklı domatesin (*Solanum lycopersicum*) içerdikleri melatonin miktarlarını incelemişler ve kırmızı biberin ve domatesin melatonin içeriklerinin çeşide göre değişiklik gösterdiğini bildirmişlerdir (Tablo 1). Huang ve Mazza (2011) çalışmalarında en yüksek melatonin konsantrasyonuna sahip olan biberin 0,58 ng/g ile turuncu dolmalık biber olduğunu bildirmişlerdir. Mantarın içerdiği melatonin miktarının türler arasında değişim gösterdiği ve Basidiomycota (*Lactarius deliciosus*) türünün 12.900 ng/g (kuru ağırlık), Basidiomycota (*Boletus edulis*) türünün ise 6.800 ng/g (kuru ağırlık) melatonin içerdiği bildirilmiştir (Meng ve ark., 2017).

Tohumlar (badem, hardal vb.) genel olarak diğer bitkisel gıdalarla kıyaslandığında daha yüksek melatonin içermektedir. Örneğin, fasulye 1,00 ng/g (kuru ağırlık), mercimek 0,50 ng/g (kuru ağırlık) melatonin içermektedir. Tablo 1’de de görüldüğü gibi mısır ve pirinç bileşiminde melatonin bulunduran gıdalardandır ve melatonin miktarları türden türe değişiklik göstermektedir. 58 mısır ve 25 pirinç türünde melatonin miktarlarının tespit edildiği bir çalışmada mısır ve pirincin melatonin içeriğinin yüksek olduğu görülmüştür. Bunun yanı sıra mısırın melatonin içeriğinin türe göre değişmekle birlikte, pirincin melatonin içeriğinden yaklaşık 10 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Tablo 1). Melatonin saptanan hububatlardan olan buğday, yulaf ve arpanın melatonin içerikleri pirince göre nispeten daha yüksek olup melatonin miktarları çoktan aza doğru sırayla buğday, yulaf, arpa şeklindedir (Tablo 1). Antosiyanince oldukça zengin olan mor buğdayın da melatonin içerdiği saptanmıştır (Hosseinian ve ark., 2008). Tohumların içerisinde siyah hardal tohumu ve beyaz hardal tohumu yüksek melatonin içerikleri ile ön plana çıkmaktadır. Beyaz hardal tohumunun içerdiği melatonin miktarı siyah hardal tohumundan daha yüksek olmakla birlikte, keten tohumunun içerdiği melatonin miktarından da yaklaşık 6–7 kat daha fazladır (Manchester ve ark., 2000; Aguilera ve ark., 2015; Meng ve ark., 2017).

Kuruyemişler de melatonin içeren gıdalar arasında yer almaktadır. Yapılan bir çalışmada Akdeniz diyetinde en çok tüketilen kuruyemişlerden biri olan cevizin melatonin içeriği 0,14 ng/g olarak saptanmıştır (Kocadağlı ve ark., 2014). Reiter ve ark. (2005) fareleri melatonin konsantrasyonu 3,50 ng/g olan ceviz ve kontrol diyet ile besleyerek ceviz tüketiminin melatonin konsantrasyonu ve antioksidan kapasite üzerine etkisini incelemişlerdir. Çalışmanın sonucunda ceviz tüketen farelerdeki melatonin konsantrasyonunun kontrol grubuna kıyasla yaklaşık 3 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Ceviz tüketimiyle kan melatonin konsantrasyonları ve toplam antioksidan kapasitelerinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde arttığı gözlenmiştir. Bu etki cevizin melatonin için önemli bir kaynak olabileceğini göstermektedir.

Kahve çekirdeği melatonin içermekte ve tüm dünyada olduğu gibi Akdeniz diyetinin hüküm sürdüğü Akdeniz ülkelerinde de sıklıkla tüketilmektedir (Hadjimbei ve ark., 2016). Ramakrishna ve ark. (2012) Robusta ve Arabica çekirdeklerinin melatonin içeriklerini belirlemişler ve kavurma işleminin melatonin içeriğine etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmaya göre Robusta cinsi kahvenin (*Coffea canephora*) kavrulmamış yeşil çekirdeklerinde saptanan melatonin miktarının kavruktan sonra arttığı tespit edilmiştir. Benzer sonuçlar Arabica cinsi kahvenin (*Coffea arabica*) yeşil çekirdeklerinde de elde edilmiştir (Tablo 1).

Çay ve bitki çayları Akdeniz diyetinde sıklıkla tüketilmekte ve yüksek melatonin içerikleriyle ön plana çıkmaktadır. Herrera ve ark. çeşitli bitkileri demleyerek elde ettikleri çaylarda 5,60–298,60 ng/g kuru ağırlık arasında değişen melatonin değerleri saptamışlardır. En yüksek melatonin infüzyonu değerleri papatya çayı, yeşil çay ve kedi otu çayında saptanırken en düşük değer sarı kantaron çayında elde edilmiştir. Demlenmiş siyah çayın melatonin içeriği yeşil çaya göre daha düşük bulunmuştur (Herrera ve ark., 2018). Başka bir çalışmada farklı dut yapraklarının melatonin içerikleri ile dut yapraklarıyla birlikte siyah ve yeşil çayın melatonin içerikleri araştırılmıştır. Yapılan bu çalışmanın sonucunda dut yapraklarının melatonin içeriklerinin 40,70–279,60 ng/g kuru ağırlık arasında değiştiği saptanmıştır. Dut yapraklarıyla hazırlanan siyah çay ve yeşil çayın melatonin içeriği sırasıyla 40,60, 46,50 ng/g kuru ağırlık olarak belirlenirken aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Pothinuch ve Tongchitpakdee, 2011).

Çimlendirme işlemi tohumların melatonin içeriğinde artışa neden olmaktadır. Soya fasulyesinin melatonin içeriğinin çimlendirme sonrası %400 arttığı, mercimek filizlerindeki melatonin konsantrasyonunun tohumlardaki 0,50 ng/g (kuru ağırlık) düzeyinden 1.089,80 ng/g (kuru ağırlık)’a yükseldiği bildirilmiştir (Aguilera ve ark., 2015; Meng ve ark., 2017). Fasulye filizlerinde çimlendirmenin 6. günündeki melatonin konsantrasyonu 529,10 ng/g (kuru ağırlık) olarak saptanmıştır. Altı gün boyunca çimlendirme ile elde edilen barbunya fasulyesi filizlerinin sulu ekstraktlarını tüketen erkek sıçanlarda tüketimin 90 dakika öncesi ve sonrası plazma melatonin konsantrasyonundaki değişim incelenmiş ve plazma melatonin konsantrasyonunun filizlerin tüketimi sonrasında arttığı gözlenmiştir (%16, P<0,05).

Bu artışın melatoninin biyobelirteci olan 6-sulfatoksimeatoninin ile bağlantılı olduğu tespit edilmiş ancak antioksidan seviyelerinde bir değişme tespit edilememiştir (Aguilera ve ark., 2016).

Akdeniz diyetinin ana yağ kaynağı olan zeytinyağı da melatonin içeriği bakımından oldukça zengindir (Tablo 1) Sızma zeytinyağının melatonin miktarı, riviera zeytinyağı ve ayçiçeği yağının yaklaşık 2 katı olarak saptanmıştır (De la Puerta ve ark., 2007). Yapılan bir diğer çalışmada da 11 farklı sızma zeytinyağının hepsinde melatonin saptanmış, bunun yanı sıra keten tohumu yağı ve soya fasulyesi yağının sırasıyla 0,29 ng melatonin/g yağ ve 0,19 ng melatonin/g yağ içerikleriyle iyi birer melatonin kaynağı olduğu bildirilmiştir (Venegas ve ark., 2011).

Fermente gıdalar, özellikle şarap, melatonin içermekte (Tablo 1) ve Akdeniz diyetinde önemli bir yer tutmaktadır. Son çeyrek yüzyılda şarabın, özellikle kırmızı şarabın, sağlığa olumlu etkileri sürekli değerlendirilmekte ve bu etkiler genellikle bileşimindeki resveratrol, hidrokstitirazol gibi fitokimyasallara ve melatonine dayandırılmaktadır. Şarabın melatonin içeriğinin üzümün kendisinden veya mayanın fermantasyon sürecinden kaynaklandığı öne sürülmektedir. Bunun nedeni, fermantasyon sırasında alkol üretiminin mikroorganizmalar için toksik bir ortam oluşana kadar artarak devam etmesi ve mikro organizmaların alkolden kaynaklanan oksidatif strese karşı korunmak üzere, savunma mekanizması geliştirip, ek olarak melatonin üretmeleri şeklinde açıklanmıştır. Bu yüzden şarap ve biradaki alkol seviyelerinin melatonin konsantrasyonlarıyla pozitif ilişkisi olduğu belirtilmiştir (Tan ve ark., 2014; Meng ve ark., 2017). Fermantasyonun melatonin düzeyi üzerine etkisini gösteren bir çalışmada farklı şekillerde yapılan ve yıllandırılan şaraplar ile üzüm şıralarının melatonin içerikleri incelenmiş, üzüm sırasında işleme tekniğine göre 0,03–1,24 ng/ml değerleri arasında değişen melatonine rastlanırken şarapta bu değerlerin 19,63–161,83 ng/ml arasında olduğu tespit edilmiştir (Marhuenda ve ark., 2017). Kocadağlı ve ark. (2014) şarapta melatoninden çok melatonin izomeri olduğunu bildirmiştir. Akdeniz diyetinde sıklıkla tüketilen fermente gıdalardan biri olan yoğurt melatonin içeren bir diğer gıdadır. Yapılan bir çalışmada probiyotik yoğurdun melatonin (0,13 ng/g) ve melatonin izomeri (0,90 ng/g) içerdiği tespit edilmiştir. Yine fermente bir gıda olan kefirde melatonine rastlanmamış ancak melatonin izomeri (0,60 ng/ml) tespit edilmiştir. Fermente bir gıdaya göre düşük melatonin izomeri içeriğinin nedeni fermantasyon işleminin maya yerine bakteriler tarafından gerçekleştirilmesi şeklinde açıklanmıştır (Kocadağlı ve ark., 2014). Ekmek hamurundaki fermantasyon işleminin hamurdaki melatonin miktarına, şarap fermantasyonundan farklı olarak, fazla bir etkisi olmadığı saptanmıştır. Ancak fermantasyon sırasında başlangıçta 4,02 ng/g olarak bulunan melatonin izomeri miktarının fermantasyon sonunda 16,71 ng/g olacak şekilde arttığı saptanmıştır. Fermantasyon sonrası fırınlanan ekmeğin kabuğunda oluşan melatonin izomerinin yaklaşık %95'i ısıtma işlemi sonrası tahrip olmuştur. Diğer yandan ekmeğin iç kısmında fermantasyon süresinin artmasıyla bu bozulmanın azaldığı tespit edilmiştir (Yılmaz ve ark., 2014).

Melatoninin Sağlık Etkileri

Melatoninin lipit peroksidasyonunu engellediği, DNA'daki serbest radikal hasarını inhibe ettiği, ATP üretimini teşvik ettiği bilinen etkileri arasındadır (Ölmez ve ark., 2000). Melatonin, serbest radikal yakalama, dolaylı antioksidan aktivitesi ve önemli anti-inflamatuvar özellikleri ile kalp sağlığını koruyucu özelliklere sahiptir. Aynı zamanda kan basıncını düzenlemekte ve önemli anti-aterojenik etkilere neden olmaktadır. Melatonin reseptörleri, insan kardiyovasküler sisteminde temel olarak ventriküler duvar, koroner arterler, aort ve periferik arterlerde tanımlanmıştır. Dışarıdan melatonin uygulamasının, melatoninin antioksidan özelliklerinin bir sonucu olarak çeşitli mekanizmalar yoluyla kan basıncını düşürdüğü bildirilmiştir. Melatonin tedavisinin vasküler fonksiyonu geliştirdiği ve hipertansiyonlu sıçanlarda atardamarın yeniden biçimlenmesini azalttığı görülmüştür (Favero ve ark., 2017). Melatoninin, endotel hasara, damar büzülmesine, trombosit agregasyonuna karşı korunma sağlaması ve inflamatuvar süreçlerin azalmasına katkı sağlaması nedeniyle iskemi-reperfüzyon aritmilerinin yarattığı hasara karşı iyileştirici etki yarattığı belirtilmiştir (Favero ve ark., 2017).

Pineal bez melatonin salgısı yoluyla çevre koşullarına paralel olarak gelişen aydınlık-karanlık değişimlerine göre vücuttaki işleyişi yönetmeye yardımcı olur. Son yıllarda insanlar geceleri ışık kullanımını artırarak ve zamanlarının çoğunu içeride geçirerek vücudun doğal aydınlık-karanlık döngüsünde değişime neden olmuşlardır. Bu yaşam biçimi; sirkadiyen ritmin düzensizliğine, melatonin ritminin bozulması da dahil olmak üzere vücutta zaman karmaşasına (kronodisrison) neden olmaktadır. Epidemiyolojik araştırmalar vücuttaki bu zaman karmaşasının artmış kalp hastalığı insidansı, diyabet, obezite, bilişsel ve duygusal bozukluk, erken yaşlanma ve bazı kanser türleri ile de ilişkili olduğunu göstermektedir (Favero ve ark., 2017). Davidson ve ark. (2006) genç ve yaşlı fareleri 3 gruba ayırmışlar ve bunlardan birinci grubu (kontrol grubu) 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olacak şekilde, ikinci grubu 8 hafta boyunca haftanın bir günü 6 saat ışık döngüsü ilerleyecek şekilde, üçüncü grubu 8 hafta boyunca haftanın bir günü 6 saat ışık döngüsü gecikecek şekilde kafeslerinde tutmuşlardır. 8 haftalık dönemin sonunda ışık döngüsü her hafta ilerleyen farelerde %47 hayatta kalma, ışık döngüsünde gecikmeleri yaşayan farelerde %68 ve ışık döngüsü hiç değişmeyen yaşlı farelerde %83 hayatta kalımın gerçekleştiği saptanmıştır. Işık döngüsü her hafta ilerleyen farelerde ölüm oranı uygulamanın sonuna kadar diğer gruplardan daha yüksek olmuştur. Çalışmanın sonucunda ışık döngüsünün biyolojik saatte meydana getirdiği bozulma sonucu yaşlılıkta artan ciddi sağlık sorunlarına sebep olabileceği öngörülmüştür.

Melatoninin etkili olduğu en önemli olaylardan biri de uyku-uyanıklık durumunun düzenlenmesidir. Melatoninin uyku üzerine etkilerinin muhtemelen kronobiyojik etkiler olduğu ve salınımının uyku süresinden çok, uykunun başlangıcı ve kalitesi ile ilgili olduğu düşünülmektedir (Ölmez ve ark., 2000; Atasoy ve Erbaş, 2017).

Bravo ve ark. (2013) melatonin sentezinin öncü maddesi olan triptofanca zenginleştirilmiş mısır gevreklerinin yaşlı insanlarda uyku, serotonin, melatonin, toplam antioksidan kapasitesi seviyeleri üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla uyku gücünü çeken, uyumaya başlamakta sorunu olan ve uyku bölünmesi problemleri yaşayan 55-75 yaş arası (26 kadın ve 9 erkek) 35 gönüllüyle çalışma yürütmüşlerdir. Bu çalışmada 1. haftada tüm gönüllülere kahvaltı ve akşam yemeğinde triptofan içeren kontrol mısır gevreği (porsiyonda 22,50 mg triptofan içeren), 2. haftada triptofanca zenginleştirilmiş mısır gevreği (porsiyonda 60 mg triptofan içeren) tüketirilmiştir. 3. haftada ise hiçbir gönüllü mısır gevreği tüketmemiş normal alışkanlıkları çerçevesinde diyetlerine devam etmiştir. Triptofanca zenginleştirilmiş mısır gevreği tüketiminden sonra melatoninin üriner metaboliti olan 6-sulfatoksimeatonin miktarlarının ve toplam antioksidan kapasitenin diğer haftalara kıyasla yükseldiği gözlenmiştir. Buna paralel olarak, yaşlı insanlardaki çoğu uyku parametresinin, kontrol haftasına ve normal günlük tüketimlerini uyguladıkları 3. haftaya kıyasla iyileştiği ve uyku gecikmesi, uyku bölünmesi gibi sorunlarda azalma olduğu saptanmıştır.

Günümüzde en çok rastlanılan ve ivmeli bir biçimde artış gösteren sağlık sorunlarından biri de obezitedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2018 yılında yayımladığı verilere göre dünyada yaşayan 1,9 milyar insan aşırı kilolu ve bunlardan 650 milyonu obezdir (WHO, 2018). Obezite, diğer metabolik hastalıklar için de bir risk faktörüdür. Obezite, enerji alımının ve harcamanın dengesizliğinin bir sonucu olmasına rağmen obezitenin oluşmasına katkıda bulunan başka faktörler de yer almaktadır. Bunlar; kronik inflamasyon, oksidatif stres, sirkadiyen bozulma ve uyku yoksunluğu olarak sayılabilir. Melatoninin obezite kaynaklı hasarı azalttığı rapor edilmiştir (Meng ve ark., 2017). Obezite ile ilişkili tip 2 diyabetli sıçanlarda 6 hafta boyunca melatonin (10 mg/kg) tüketiminin kontrol grubuna kıyasla beyaz adipoz dokunun kahverengileşmesini indüklediği, termojenik protein 1'i (UCP1) ve PGC-1'in birbirinden ayrılmasını arttırdığı saptanmıştır. Melatonin yağ hücrelerini tıpkı soğuk gibi diğer termojenik uyarılara duyarlı hale getirmekte, bu da melatoninin gıda alımı ve fiziksel aktivite seviyeleri üzerinde etkisi olmadan vücut ağırlığını kontrol etmeye nasıl katkıda bulunduğunu göstermektedir (Jimenez-Aranda ve ark., 2013). Favero ve ark. (2015) farelere 8 hafta boyunca melatonin takviyesi vermişler ve çalışmanın sonunda 8 haftalık melatonin uygulamasının, vücut ağırlığını, adiposit inflamasyonunu, kan şekeri ve proinflamatuvar faktörleri azalttığını belirlemiştir. Yüzüak ve Aybak (2014) diyabetin deneysel olarak oluşturulduğu sıçanlarda, melatoninin, karaciğer dokusunda glikoz metabolizmasını düzenleyen enzimler üzerindeki koruyucu etkisini araştırmışlardır. Araştırmanın sonucunda, deneysel diyabet oluşturulmadan önce melatonin takviyesine başlanan grupta melatoninin enzimler üzerine olumlu bir etki yaratarak kontrol grubu değerlerine yakın olmalarını sağladığı görülmüştür. Ayrıca melatoninin bu grupta diyabetle birlikte yükselen açlık kan şekeri düzeyini normal seviyelere düşürmeye yardımcı olduğu gözlenmiştir.

Melatoninin bağışıklık sistemi üzerine de olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Melatoninin bağışıklık sistem hücrelerini melatonin reseptörleri aracılığı ile etkilediği düşünülmektedir. Melatoninin varlığında; dalaktaki reseptörün uyarılmasıyla splenosit hücre çoğalmasının, lenfositler üzerindeki reseptörlerle T helper aktivitesinin, salgılanan opioid madde miktarının, antikor sentezinin arttığı, sağlıklı hücrelerde apoptozun zorlaştığı, canlılığın antikor yanıtının özellikle IgM ve IgG'nin arttığı tespit edilmiştir. Mevsimsel melatonin düzeyi farklılığına bakılan bir çalışmada, kısa günlerde lenfosit, mitojen ve splenosit proliferasyonunun artmasına bağlı olarak dalak ve timus büyüklüklerinde artış olduğu görülmüştür. Bu durumun, kış aylarında maruz kalınan fiziksel strese karşı melatoninin vücut işlevlerine yardımcı etkisinden kaynaklandığı ifade edilmiştir (Ölmez ve ark., 2000; Atasoy ve Erbaş, 2017). Melatoninin viral enfeksiyonlarda oluşan yüksek oksidatif stres ve inflamatuvar hasarlara karşı potansiyel tedavi edici etkisi olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Melatoninin bu etkisinin serbest radikal süpürücü olması, antioksidan aktivite göstermesi, anti-inflamatuvar etkisi ve programlanmış hücre ölümündeki düzenleyici fonksiyonlarından kaynaklandığı düşünülmektedir (Gümüsova ve Memiş, 2014). Respiratory Sinsityal Virus (RSV) ile enfekte edilen farelere günde iki kez 5 mg/kg dozunda melatonin uygulamasının, melatoninin antioksidatif etkisi nedeniyle akciğerde virüsün sebep olduğu akut akciğer oksidatif hasarında belirgin azalmaya neden olduğu saptanmıştır (Huang ve ark., 2010).

Hayvan denemelerinde melatoninin, tümörlerin farklı alt gruplarının etiyolojisi, gelişimi, metabolizması, metastazı ve tedavisinde oldukça etkili olduğu kanıtlanmıştır. Melatoninin kanser üzerine etki mekanizması; tümör hücre büyümesini ve çoğalmasını inhibe etme, antimetastatik ve antianjiyojenik etkiler uygulayarak, kanserli hücrede apoptozu teşvik edip sağlıklı hücrede inhibe etme, kanser karşıtı ilaçlara duyarlılığı artırma ve bu ilaçların yan etkilerini zayıflatma olarak belirtilmiştir. Ayrıca, melatoninin kanserler üzerinde etkili mekanizması, melatoninin reseptörleri olan MT1 ve MT2'nin ilgili gen ekspresyonunu düzenlenmesi ve bazı sinyal yollarının modülasyonuna etkisini kapsamaktadır (Meng ve ark., 2017). Yapılan çalışmalar melatoninin gece uygulanması ile kanserde daha başarılı sonuçların elde edildiğini ortaya koymuştur. Kanser gelişiminde melatoninin gece salgısının bozulmasının etkisi olduğunu düşündüren veriler de elde edilmiştir (Atasoy ve Erbaş, 2017). Viswanathan ve ark. (2007) melatoninin salgılama düzeninin bozulduğu gece vardiyasında çalışan kadınlar üzerinde endometriyal kanser riskini araştırmışlar ve çalışmalarında kanser risk faktörlerini kontrol eden çok değişkenli göreceli riskleri (MVRR) hesaplamak için Cox regresyon modelleri kullanmışlardır. Sonuç olarak 20 yıldan fazla dönüşümlü gece vardiyasında çalışan kadınlarda endometriyal kanser riskinin önemli derecede arttığını tespit etmişlerdir. (MVRR: 1,47; %95 güven aralığı, 1,03-1,14]. Gece vardiyasında çalışan obez kadınların, gece çalışmayan obez kadınlara kıyasla 2 kat fazla endometriyal kanser riski taşıdığı (MVRR, 2,09; %95 güven aralığı, 1,24-3,52), ancak obez olmayan kişiler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmediği tespit edilmiştir (MVRR, 1,07; %95 güven aralığı, 0,60-1,92).

Yaşlanma sürecinde antioksidan savunma kapasitesinin azaldığı, inflamasyon süreçlerinin hızlandığı ve bu gibi olumsuz etkiler nedeniyle bağışıklık sisteminin zayıfladığı belirtilmektedir (Ölmez ve ark., 2000). Yaşlanma sürecinde melatonin sentez ve salınımında azalma görülmekte bu azalmayla birlikte vücut oksidatif strese karşı en etkin silahını kaybetmektedir. Bu durum, prooksidatif durumun egemen olmasına, hücrenin dejenerasyonuna ve ölümüne zemin hazırlamaktadır. Yaşlanma karşıtı ve yaşlılığın getirdiği hastalıkları önleyici bir hormon olmasında, melatoninin, antikanser, bağışıklık sistemini uyarıcı ve antioksidan etkilerinin büyük önemi vardır (Palaoglu ve Beşkonaklı, 1998). Tresguerres ve ark. (2014) 20 aylık yaşlı fareleri 2 gruba ayırmış ve bir gruba 10 haftalık melatonin tedavisi uygularken diğer gruba uygulamamışlardır. Melatonin tedavisi uygulanan sıçanlarda kontrol gurubuna kıyasla daha yüksek kemik hacmi, kemik trabeküler sayısı, trabeküler kalınlık ve korteks kalınlığı görülmüştür. Diyet melatonin takviyesinin yaşa bağlı kemik kaybına karşı faydalı etkiler gösterebileceği saptanmıştır. Onsekiz aylık farelerin pineal bezleri ile 4 aylık farelerin pineal bezlerinin değiştirildiği bir çalışmada 4 aylık farelerde yaşlanmanın hızlandığı görülürken, 18 aylık farelerin hastalık durumlarında iyileşme ve yaşam sürelerinde artış olduğu belirlenmiştir (Pierpaoli ve Regelson, 1994). Genç, orta yaşlı ve yaşlı insanlardan oluşan 3 grupta 5 gün boyunca günde 2 kez 200 mL üzüm suyu tüketimi sonrasında yaşlı grupta dahil olmak üzere 3 grupta da antioksidan seviyelerinin önemli ölçüde yükseldiği görülmüştür. Buna ek olarak, idrarlarında serum melatonin konsantrasyonu ile doğrudan ilişkili olan 6-sülfatoksimeatonin görülmüştür. Antioksidan seviyelerinde ki bu artışın melatoninle ilişkili olduğu düşünülmüştür (Gonzalez-Flores ve ark., 2012).

Sonuç olarak; çalışmalar, melatoninin, antioksidan, anti-inflamatuvar, kanser önleyici, sirkadiyen döngüyü düzenleyici, bağışıklık sistemini güçlendirici, kardiyovasküler hastalıklara karşı koruma gibi birçok biyoaktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Çok sayıda biyoaktiviteye sahip olan melatonin ve öncü maddesi triptofan birçok gıdada tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarla gıdalarda bulunan melatonin konsantrasyonlarının pg/g ile mg/g arasında değiştiği gözlenmiştir. Melatonin içeren gıdaların alımının insan serumundaki melatonin konsantrasyonunu önemli ölçüde artırabileceği ve gıdalar yoluyla alınan melatoninin sağlık üzerinde olumlu etkileri olabileceği ortaya konmuştur. Akdeniz diyeti çeşitli fitokimyasalların yanı sıra melatonin içeriği açısından oldukça zengin olması nedeniyle antioksidan, anti-inflamatuvar, anti-hipertansif, anti-trombotik, anti-kanser gibi etkilerine ek olarak kronobiyolojik düzeni sağlaması ile çok geniş bir yelpazedeki sağlık sorunlarına olumlu etki sağlayan bir beslenme modelidir. Bu nedenle yapılan ve yapılmakta olan çalışmalar ışığında Akdeniz diyeti tarzı beslenmenin teşvik edilmesi gerektiği söylenebilir.

Kaynaklar

- Aguilera Y, Herrera T, Liébana R, Rebollo-Hernanz M, Sanchez-Puelles C, Martín-Cabrejas MA. 2015. Impact of Melatonin Enrichment during Germination of Legumes on Bioactive Compounds and Antioxidant Activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63(36): 7967-7974. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b03128>.
- Aguilera Y, Rebollo-Hernanz M, Herrera T, Cayuelas LT, Rodríguez-Rodríguez P, López de Pablo AL, Arribas SM, Martín-Cabrejas M.A. 2016. Intake of bean sprouts in fluences melatonin and antioxidant capacity biomarker levels in rats. *Food and Function*, 7(3):1438-1445. <https://doi.org/10.1039/c5fo01538c>.
- Atasoy ÖB, Erbaş O. 2017. Melatonin hormonunun fizyolojik etkileri. *FNG & Bilim Tıp Dergisi*, 3(1): 52-62. <https://doi.org/10.5606/fng.btd.2017.011>.
- Bertone E, Venturello A, Giraudo A, Pellegrino G, Geobaldo F. 2016. Simultaneous determination by NIR spectroscopy of the roasting degree and Arabica/Robusta ratio in roasted and ground coffee. *Food Control*, 59:683-689. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2015.06.055>.
- Bonnefont-Rousselot D, Collin, F. 2010. Melatonin: Action as antioxidant and potential applications in human disease and aging. *Toxicology*, 278(1):55-67. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2010.04.008>
- Bravo R, Matito S, Cubero J, Paredes SD, Franco L, Rivero M, Rodriguez AB, Barriga C. 2013. Tryptophan-enriched cereal intake improves nocturnal sleep, melatonin, serotonin, and total antioxidant capacity levels and mood in elderly humans. *Age*, 35(4):1277-1285. <https://doi.org/10.1007/s11357-012-9419-5>.
- Davidson AJ, Sellix MT, Daniel J, Yamazaki S, Menaker M, Block GD. 2006. Chronic jet-lag increases mortality in aged mice. *Current Biology*, 16(21):7-10. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2006.09.058>.
- De la Puerta C, Carrascosa-Salmoral MP, García-Luna PP, Lardone PJ, Herrera JL, Fernández-Montesinos R, Guerrero JM, Pozo D. 2007. Melatonin is a phytochemical in olive oil. *Food Chemistry*, 104(2):609-612. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.12.010>.
- Demirel C, Gözen H. 2013. Diyabet ve melatonin. *Endokrinolojide Diyalog*, 10(1):24-31.
- Favero G, Franceschetti L, Buffoli B, Moghadasian MH, Reiter RJ, Rodella LF, Rezzani R. 2017. Melatonin: Protection against age-related cardiac pathology. *Ageing Research Reviews*, 35:336-349. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.11.007>.
- Favero G, Stacchiotti A, Castrezzati S, Bonomini F, Albanese M, Rezzani R, Rodella LF. 2015. Melatonin reduces obesity and restores adipokine patterns and metabolism in obese (ob/ob) mice. *Nutrition Research*, 35(10):891-900. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2015.07.001>.
- García-Parrilla MC, Cantos E, Troncoso AM. 2009. Analysis of melatonin in foods. *Journal of Food Composition and Analysis*, 22(3): 177-183. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2008.09.009>.
- González-Flores D, Gamero E, Garrido M, Ramírez R, Moreno D, Delgado J, Valdes E, Barriga C, Rodriguez AB, Paredes SD. 2012. Urinary 6-sulfatoxymelatonin and total antioxidant capacity increase after the intake of a grape juice cv. Tempranillo stabilized with HHP. *Food Function*, 3:34-39. <https://doi.org/10.1039/C1FO10146C>.

- González–Gómez D, Lozano M, Fernández–León MF, Ayuso MC, Bernalte MJ, Rodríguez, AB. 2009. Detection and quantification of melatonin and serotonin in eight Sweet Cherry cultivars (*Prunus avium* L.). *European Food Research and Technology.*, 229(2): 223–229. <https://doi.org/10.1007/s00217-009-1042-z>.
- Gönder M, Akbulut G. 2017. Current Mediterranean Diet and Potential Health Effects: Review. *Türkiye Klinikleri Journal of Health Sciences.*, 2(2): 110–120. <https://doi.org/10.5336/healthsci.2016-51565>.
- Gümüşova SO, Memiş YS. 2014. Bazı Viral Enfeksiyonlarda Melatoninin Etkileri. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi.*, 9(1):50–54.
- Hadjimbei E, Botsaris G, Gekas V, Panayiotou AG. 2016. Adherence to the Mediterranean Diet and Lifestyle Characteristics of University Students in Cyprus: A Cross–Sectional Survey. *Journal of Nutrition and Metabolism.* <https://doi.org/10.1155/2016/2742841>.
- Herrera T, Aguilera Y, Rebollo–Hernanz M, Bravo E, Benítez V, Martínez–Sáez N, Arribas SM, Dolores del Castillo M, Martín–Cabrejas MA. 2018. Teas and herbal infusions as sources of melatonin and other bioactive non–nutrient components. *LWT – Food Science and Technology.*, 89: 65–73. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2017.10.031>
- Hosseinian FS, Li W, Beta T. 2008. Measurement of anthocyanins and other phytochemicals in purple wheat. *Food Chemistry.*, 109(4): 916–924. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.12.083>
- Huang SH, Cao XJ, Liu W, Shi XY, Wei W. 2010. Inhibitory effect of melatonin on lung oxidative stress induced by respiratory syncytial virus infection in mice. *Journal of Pineal Research.*, 48(2): 109–116. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2009.00733.x>.
- Huang X, Mazza G. 2011. Simultaneous analysis of serotonin, melatonin, piceid and resveratrol in fruits using liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A.*, 1218(25): 3890–3899. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2011.04.049>
- Iriti M, Rossoni M, Faoro F. 2006. Melatonin content in grape: myth or panacea?. *Journal of the Science of Food and Agriculture.*, 86: 1432–1438. <https://doi.org/10.1002/jsfa>.
- Iriti M, Varoni EM. 2015. Melatonin in Mediterranean diet, a new perspective. *Journal of the Science of Food and Agriculture.*, 95(12): 2355–2359. <https://doi.org/10.1002/jsfa.7051>.
- Iriti M, Vitalini S. 2012. Health–promoting effects of traditional mediterranean diets – a review. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences.*, 62(2): 71–76. <https://doi.org/10.2478/v10222-011-0047-z>.
- Jiménez–Aranda A, Fernández–Vázquez G, Campos D, Tassi M, Velasco–Perez L, Tan DX, Reiter RJ, Agil A. 2013. Melatonin induces browning of inguinal white adipose tissue in Zucker diabetic fatty rats. *Journal of Pineal Research.*, 55(4):416–423. <https://doi.org/10.1111/jpi.12089>.
- Kocadağlı T, Yılmaz C, Gökmen V. 2014. Determination of melatonin and its isomer in foods by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Food Chemistry.*, 153: 151–156. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.12.036>.
- Malhotra S,Sawhney G, Pandhi P. 2004. The Therapeutic Potential of Melatonin: A Review of the Science. *Medscape General Medicine.*, 6(2): 46.
- Manchester LC, Tan DX, Reiter RJ, Park W, Monis K, Qi W. 2000. High levels of melatonin in the seeds of edible plants. *Life Sciences.*, 67(25): 3023–3029. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(00\)00896-1](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(00)00896-1).
- Marhuenda J, Medina S, Martínez–Hernández P, Arina S, Zafrilla P, Mulero J, Oger C, Galana J, Durand T, Ferreres F, Gil–Izquierdo A. 2017. Melatonin and hydroxytyrosol protect against oxidative stress related to the central nervous system after the ingestion of three types of wine by healthy volunteers. *Food Function.*, 8(1): 64–74. <https://doi.org/10.1039/C6FO01328G>
- Meng JF, Shi TC, Song S, Zhang ZW, Fang YL. 2017. Melatonin in grapes and grape–related foodstuffs: A review. *Food Chemistry.*, 231: 185–191. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.03.137>.
- Meng X, Li Y, Li S, Zhou Y, Gan RY, Xu DP, Li H. 2017. Dietary sources and bioactivities of melatonin. *Nutrients.*, 9(4):1–64. <https://doi.org/10.3390/nu9040367>.
- Ölmez E, Şahna E, Ağkadir M, Acet A. 2000. Melatonin: emeklilik yaşı 80 olur mu?. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi.*, 7(2): 177–187.
- Palaoglu ÖS, Beşkonaklı E. 1998. Pineal Gland and Aging. *Turkish Journal of Geriatrics.*, 1(1):13–18.
- Pierpaoli W, Regelson W.1994. The Pineal Control of Aging: The Effects of Melatonin and Pineal Grafting on the Survival of Older Mice. *Annals of the New York Academy of Sciences.*, 621(1): 291–313. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1991.tb16987.x>.
- Pothinuch P, Tongchitpakdee S. 2011. Melatonin contents in mulberry (*Morus* spp.) leaves: Effects of sample preparation, cultivar, leaf age and tea processing. *Food Chemistry.*, 128(2): 415–419. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.03.045>
- Ramakrishna A, Giridhar P, Sankar KU, Ravishankar GA. 2012. Melatonin and serotonin profiles in beans of Coffea species. *Journal of Pineal Research.*, 52(4): 470–476. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2011.00964.x>.
- Reinholds I, Pugajeva I, Radenkovs V, Rjabova J, Bartkevics V. 2016. Development and Validation of New Ultra–High–Performance Liquid Chromatography–Hybrid Quadrupole–Orbitrap Mass Spectrometry Method for Determination of Melatonin in Fruits. *Journal of Chromatographic Science.*, 54(6): 977–984. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmw030>
- Reiter RJ, Manchester LC, Tan DX. 2005. Melatonin in walnuts: Influence on levels of melatonin and total antioxidant capacity of blood. *Nutrition.*, 21(9): 920–924. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2005.02.005>.
- Riga P, Medina S, García–Flores LA, Gil–Izquierdo Á. 2014. Melatonin content of pepper and tomato fruits: Effects of cultivar and solar radiation. *Food Chemistry.*, 156: 347–352. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.01.117>.
- Sae–Teaw M, Johns J, Johns NP, Subongkot S. 2013. Serum melatonin levels and antioxidant capacities after consumption of pineapple, orange, or banana by healthy male volunteers. *Journal of Pineal Research.*, 55(1): 58–64. <https://doi.org/10.1111/jpi.12025>.
- Saraç ZF, Yılmaz M. 2015. Yaşlılık ve sağlıklı beslenme. *Ege Tıp Dergisi.*, 54:1–11.
- Schwingshackl L, Hoffmann G. 2016. Does a Mediterranean–Type Diet Reduce Cancer Risk?. *Current Nutrition Reports.*, 5(1): 9–17. <https://doi.org/10.1007/s13668-015-0141-7>
- Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. 2010. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health : an updated systematic review and meta–analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition.*, 92: 1189–1196. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29673>.INTRODUCTION.
- Stürtz M, Cerezo AB, Cantos–Villar E, García–Parrilla MC. 2011. Determination of the melatonin content of different varieties of tomatoes (*Lycopersicon esculentum*) and strawberries (*Fragaria ananassa*). *Food Chemistry.*, 127(3): 1329–1334. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.01.093>.

- Tan DX, Zanghi BM, Manchester LC, Reiter RJ. 2014. Melatonin identified in meats and other food stuffs: Potentially nutritional impact. *Journal of Pineal Research.*, 57(2):213-218. <https://doi.org/10.1111/jpi.12152>.
- Tresguerres IF, Tamimi F, Eimar H, Barralet JE, Prieto S, Torres J, Calvo-Guirado JL, Tresguerres JAF. 2014. Melatonin Dietary Supplement as an Anti-Aging Therapy for Age-Related Bone Loss. *Rejuvenation Research.*, 17(4):341-346.
- Venegas C, Cabrera-Vique C, García-Corzo L, Escames G, Acuña-Castroviejo D, López LC. 2011. Determination of coenzyme Q 10, coenzyme Q 9, and melatonin contents in virgin argan oils: Comparison with other edible vegetable oils. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.*, 59(22):12102-12108. <https://doi.org/10.1021/jf203428t>
- Viswanathan AN, Hankinson SE, Schernhammer ES. 2007. Night shift work and the risk of endometrial cancer. *Cancer Research.*, 67(21): 10618-10622. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-2485>.
- Vitalini S, Gardana C, Zanzotto A, Simonetti P, Faoro F, Fico G, Iriti M. 2011. The presence of melatonin in grapevine (*Vitis vinifera* L.) berry tissues. *Journal of Pineal Research.*, 51(3):331-337. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2011.00893.x>.
- WHO (2018). Obesity and Overweight Fact Sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (Erişim tarihi:25.2.2018)
- Widmer RJ, Flammer AJ, Lerman LO, Lerman A. 2015. The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. *American Journal of Medicine.*, 128(3):229-238. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.10.014>
- Yılmaz C, Kocadağlı T, Gökmen V. 2014. Formation of melatonin and its isomer during bread dough fermentation and effect of baking. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.*, 62(13):2900-2905, <https://doi.org/10.1021/jf500294b>.
- Yüzüak H, Aybak M. 2014. The possible protective effect of melatonin on streptozotocin induced experimental diabetes. *Journal of Clinical and Experimental Investigations.*, 5(4): 592-598. <https://doi.org/10.5799/ahinjs.01.2014.04.0465>