

## **Peran Melatonin sebagai Zat Anti-Inflamasi**

**Nur Aini Djunet**

Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Jakarta

### **Abstrak**

Artikel ini bertujuan untuk memaparkan peran melatonin sebagai zat anti-inflamasi melalui perannya pada penurunan produksi *reactive oxygen species* (ROS). Melatonin adalah hormon derivat triptofan yang bersifat sebagai antioksidan. Proses trauma dan respon inflamasi berakibat pada terjadinya stres oksidatif, yang kemudian berperan dalam peningkatan ekspresi ROS. Molekul ROS berlebih dapat menyebabkan kerusakan sel yang bila berlanjut berakibat pada hilangnya fungsi dan integritas sel. Melatonin diketahui dapat menghambat aktivasi *nuclear factor* (NF) $\kappa$ B dan sitokin pro inflamasi, di mana keduanya dapat memicu produksi ROS pada keadaan stres oksidatif.

**Kata kunci :** melatonin, ROS, stres oksidatif

### **Melatonin's role as an Anti-Inflammatory Substance**

#### **Abstract**

This article aims to elucidate the role of melatonin in attenuate inflammation through decrease reactive oxygen species (ROS) production. Melatonin is a tryptophan derivative hormone functioning as an antioxidant. The process of trauma and inflammatory response resulting in oxidative stress, which could increase ROS production. Excessive ROS molecules can cause cell damage if continued resulting in the loss of cell function and its integrity. Melatonin is known inhibit the activation of nuclear factor (NF)  $\kappa$ B and pro-inflammatory cytokines, both of them can trigger ROS production in oxidative stress.

**Keywords:** melatonin, ROS, oxidative stress



## Pendahuluan

Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin) adalah antioksidan endogen yang disekresikan oleh kelenjar pineal. Melatonin dan metabolitnya menekan stres oksidatif melalui beberapa mekanisme. Senyawa ini berperan sebagai pemusnah radikal bebas, menstimulasi enzim yang terlibat dalam metabolisme radikal bebas menjadi senyawa non radikal, dan melemahkan produksi radikal bebas. Saat ini, melatonin diketahui memiliki efek anti-inflamasi. Melatonin tidak hanya mengurangi ekspresi beberapa sitokin proinflamasi namun juga menghambat ekspresi enzim perantara inflamasi seperti *tumor necrosis factor* (TNF) $\alpha$  dan *inducible nitric oxide synthase* (iNOS). Tulisan ini akan memaparkan beberapa hal terkait melatonin dan peran melatonin sebagai zat anti-inflamasi melalui mekanisme terhambatnya produksi *reactive oxygen species* (ROS).

## Metode

Melalui telaah literatur tentang peran melatonin sebagai zat anti-inflamasi. Artikel yang digunakan 30 artikel dengan desain penelitian yang serupa. Sehingga dapat dilakukan telaah secara komprehensif dari artikel yang digunakan untuk menghasilkan suatu simpulan studi.

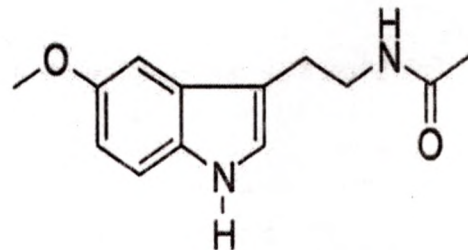
## Hasil dan Diskusi

### Melatonin

#### a. Definisi dan struktur

Melatonin (5-metoksi-N-asetiltriptamin) adalah hormon derivat asam amino triptofan yang diproduksi oleh kelenjar pineal dan bersifat sebagai antioksidan.<sup>1</sup> Berdasarkan strukturnya melatonin bersifat amfifilik,

berbeda dengan antioksidan lain yang bersifat hidrofilik atau lipofilik. Dengan kata lain, melatonin dapat larut dalam air dan lemak sehingga ia dapat melewati sawar atau *barrier*



fisiologis berupa lemak dan cairan tubuh.<sup>2</sup>

**Gambar 1. Struktur melatonin.<sup>3</sup>**

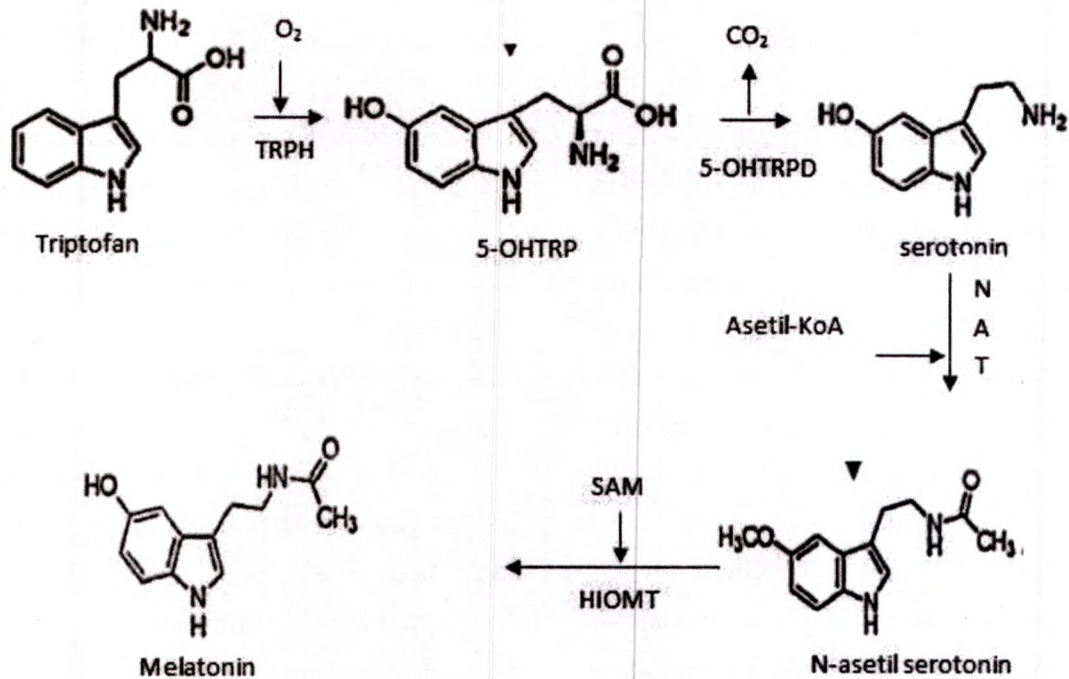
#### b. Biosintesis dan metabolisme

Melatonin adalah hasil dari metabolisme asam amino triptofan. Triptofan ditransportasikan secara aktif ke dalam sel pinealosit. Kemudian enzim triptofan hidroksilase (TRPH) mengkonversi triptofan menjadi 5-hidroksi triptofan (5-OHTRP). Aktivitas enzim TRPH dapat dihambat oleh p-klorofenilalanin, asam amino yang menurunkan kadar serotonin di kelenjar pineal. Enzim 5-hidroksi triptofan dekarboksilase (5-OHTRPD) menghilangkan gugus karboksil terminal dari 5-OHTRP yang menyebabkan terbentuknya serotonin. Aktivitas 5-OHTRPD di kelenjar pineal adalah yang tertinggi dibandingkan dengan jaringan lain dan aktifitasnya tidak dipengaruhi oleh irama sirkadian. Enzim serotonin n-asetil-transferase (SNAT) mengkatalisis transfer gugus asetil dari dari asetil-CoA ke serotonin sehingga terbentuk N-asetilserotonin (NAS). Enzim hidroksindole-O-metiltransferase (HIOMT) mengkatalisis gugus O-metilasi NAS oleh S-adenosil-metionin (SAM) untuk membentuk melatonin. Tahap ini adalah tahap terakhir biosintesis melatonin. Aktifitas enzim SNAT di



kelenjar pineal terjadi selama 24 jam namun pada saat malam hari aktifitasnya meningkat menjadi 200 – 100 kali dibandingkan pada siang hari sehingga kadar melatonin

meningkat pada malam hari.<sup>4</sup> Metabolisme dan biosintesis melatonin dirangkum seperti pada gambar 2.



Gambar 2. Metabolisme dan biosintesis melatonin.<sup>5</sup>

### c. Regulasi

Kadar melatonin dipengaruhi oleh ritme sirkadian serta disekresikan secara ritmik di bawah kendali siklus malam- siang dan poros hipotalamo- hipofisis. Produksi melatonin meningkat pada malam hari dan menurun pada siang hari. Kadar melatonin serum mulai meningkat pukul 21.00 – 23.00, mencapai puncaknya pada pukul 01.00 – 03.00 dan mulai menurun pada pukul 07.00 – 09.00.<sup>1</sup> Mander dkk mendapatkan bahwa kompresi kelenjar pineal dapat menurunkan secara bermakna sekresi melatonin pada pagi hari.<sup>6</sup> Pencahayaan minimal dan tidur lelap akan meningkatkan produksi melatonin dan sebaliknya. Meskipun melatonin terutama disekresikan oleh kelenjar pineal, namun ada

beberapa sel dan organ tubuh lainnya yang juga memproduksi melatonin seperti medula spinalis, kantung empedu,<sup>7</sup> cairan serebrospinal dari ventrikel tiga,<sup>8</sup> usus,<sup>9</sup> kulit,<sup>10</sup> dan retina.<sup>11</sup>

### d. Bioavailabilitas

Melatonin langsung beredar dalam aliran darah dan atau cairan serebrospinal atau *cerebrospinal fluid* (CSF) setelah diproduksi oleh kelenjar pineal tanpa disimpan terlebih dahulu. Sebanyak 70% melatonin terikat albumin untuk transportasi. Waktu paruh melatonin kurang lebih 30 menit, di mana 30 menit untuk pemberian melatonin intravena dan 30 – 45 menit untuk pemberian melatonin per oral. Penelitian pada penderita sakit kritis menunjukkan suplementasi melatonin per oral mengalami penyerapan secara cepat, di mana



kadar melatonin serum meningkat dalam lima menit dan puncaknya terjadi 16 menit setelah suplementasi.<sup>12</sup> Melatonin mengalami inaktivasi di hepar dengan dikonversi menjadi 6-hidroksimelatonin (6HMT) oleh sistem enzim *p-450-dependent microsomal mixed-function*. Sebagian besar 6HMT diekskresikan melalui urin dan feces dalam bentuk konjugat sulfat 6-sulfatoksimeatonin (6SMT) dan sisanya dalam bentuk glukuronid. Gangguan fungsi hepar dan ginjal dapat mempengaruhi bersihan atau klirens melatonin. Metabolit utama melatonin adalah 6SMT, di mana konsentrasi dalam urin mencapai 90% setelah suplementasi melatonin.

#### e. Fungsi

Melatonin dapat berperan sebagai antioksidan, modulator biologis untuk *mood*, tidur, perilaku seksual, sistem reproduksi, ritme sirkadian, serta immunoregulator.<sup>13</sup> Selain itu melatonin juga dapat berperan sebagai antikonvulsan, preparat anti penuaan, dan mempengaruhi berbagai gangguan terkait ritme sirkadian seperti *jet lag* dan bekerja dengan sistem *shift*. Beberapa studi mendapatkan bahwa melatonin bersifat neuroprotektif di SSP seperti pada keadaan cedera kepala, cedera otak iskemik, alzheimer, *amyotrophic lateral sclerosis*,<sup>14</sup> parkinson,<sup>15</sup> gangguan neuropsikiatri.<sup>16</sup> Melatonin juga dapat mengurangi kebocoran vaskular pada otak dan retina ketika terjadi kerusakan SDO dan sawar darah retina.<sup>11</sup>

Sifat antioksidan melatonin adalah karena kemampuannya dalam menyapu radikal bebas dan menginduksi ekspresi enzim antioksidan. Aktivitas dan ekspresi enzim antioksidan seperti superoksid dismutase, katalase, glutathion peroksidase, dan glutathion

reduktase meningkat karena melatonin.<sup>17</sup> Studi Kacmaz dkk mendapatkan melatonin berperan dalam menurunkan peroksidasi lipid.<sup>18</sup> Melatonin diketahui dapat melawan efek destruktif dari hipoksia melalui pencegahan akumulasi radikal bebas berlebih. Kondisi patologis berhubungan dengan penurunan kadar antioksidan nonenzimatik plasma dan penurunan aktivitas enzim antioksidan. Melatonin diketahui menurunkan kerusakan oksidatif selama iskemia dan reperfusi. Suplementasi melatonin efektif menurunkan stres oksidatif pasca trauma karena diketahui menurunkan peningkatan kadar malondialdehid (MDA) plasma, di mana MDA adalah penanda dari peroksidasi lipid. Selain itu, melatonin juga membantu perbaikan fungsi mitokondria pada iskemia dan reperfusi. Gangguan fungsi mitokondria ini menyebabkan produksi ROS berlebih. Perbaikan fungsi mitokondria oleh melatonin akan menekan stres oksidatif mitokondria. Melatonin diketahui mencegah produksi *inducible nitric oxide synthase* (iNOS). Peningkatan ekspresi iNOS ini terjadi di berbagai jaringan sebagai respon terhadap hipoksia dan berperan dalam memicu peningkatan produksi NO dan ROS.<sup>19,20</sup>

#### f. Kebutuhan

Data mengenai kebutuhan melatonin masih sangat terbatas. Rerata kadar melatonin serum pada individu normal adalah 200 pg/mL atau 862 pmol/L pada malam hari dan 10 pg/mL atau 43 pmol/L pada siang hari. Sebuah studi menyatakan jika dosis 0,5 – 50 mg per hari per oral aman untuk dikonsumsi individu dewasa dalam jangka waktu singkat (van Bockstaele, 2007). Suplementasi oral dengan dosis 1 – 300 mg atau 1000 mg/hari selama 30



hari tidak memberikan efek samping negatif. Srinivasan dkk mendapatkan suplementasi melatonin 20 mg/kgBB/ hari menghambat apoptosis dan kerusakan sel hepar karena stres oksidatif pada malaria (Srinivasan dkk, 2010). Beberapa studi pada hewan coba menggunakan dosis bervariasi di mana rerata dosis yang diberikan adalah 5 – 6 mg/kgBB.<sup>21,22</sup>

#### g. Bahan Makanan Sumber

Melatonin diketahui terdapat pada umbi, daun, buah, dan biji beberapa jenis spesies tumbuhan, meskipun terdapat variasi yang besar di antara mereka.<sup>23</sup> Berikut adalah kandungan bahan makanan sumber melatonin (Tabel 1), dan sampai dengan tulisan ini disusun penulis belum mendapatkan literatur untuk bahan makanan sumber hewani.

**Tabel 1. Bahan makanan sumber melatonin.<sup>24</sup>**

Bahan makanan sumber	Kandungan melatonin (pg/g)	Bahan makanan sumber	Kandungan melatonin (pg/g)
<i>Alfalfa</i> (biji)	16000 <sup>b</sup>	Ketumbar (biji)	7000 <sup>b</sup>
Almond	39000 <sup>b</sup>	Kiwi	24
<i>Anise</i> (biji)	7000 <sup>b</sup>	Kol	107
Apel	48	<i>Milk thistle</i> (biji)	2000 <sup>b</sup>
Anggur	5 – 965	Minyak zaitun ( <i>extra virgin</i> )	71 – 119 <sup>a</sup>
Asparagus	10	Nanas	36
<i>Ashitaba</i>	624	Oat	1796
Bayam	39	Pisang	466
Bawang bombay	32	<i>Poppy</i> (biji)	6000 <sup>b</sup>
<i>Barley</i> (umbi)	24	<i>Radish</i>	657
Beras	1006	Sawi	113
Bit (umbi)	2	Seledri	7000 <sup>b</sup>
<i>Black mustard</i> (biji)	129000 <sup>b</sup>	Stroberi	12
<i>Butterbur</i>	50	<i>Taro</i>	55
Bunga matahari (biji)	29000 <sup>b</sup>	<i>Tart cherries</i>	2060 – 13460
<i>Canary grass</i>	27	Temulawak	120000
<i>Chungiku</i>	417	Timun	86
<i>Flax</i> (biji)	12000 <sup>b</sup>	Tomat	32 – 1399
<i>Fennel</i> (biji)	28000 <sup>b</sup>	<i>Walnuts</i>	3500
<i>Fenugreek</i> (biji)	43000 <sup>b</sup>	<i>Welsh onion</i>	86
Gandum	125	<i>White mustard</i> (biji)	189000 <sup>b</sup>
<i>Green cardamone</i> (biji)	15000 <sup>b</sup>	Wortel	55
Jahe	584	<i>Wolfberry</i> atau <i>Goji berry</i> (biji)	103000 <sup>b</sup>
Jagung manis	1366		

<sup>a</sup> pg/ mL

<sup>b</sup> pg/ g kering (1 mol melatonin = 232 g)

#### **Reactive Oxygen Species dan Respon Inflamasi**

*Reactive oxygen species* adalah molekul oksigen tunggal yang diproduksi berkesinambungan pada keadaan aerobik dan terlibat pada berbagai proses di dalam tubuh seperti transformasi, regulasi, dan atau

degradasi. Meskipun demikian kadar ROS dikontrol ketat oleh antioksidan endogen dalam rangka melindungi tubuh dari efek negatif ROS. *Reactive oxygen species* mencakup radikal anion *superoxide* ( $O_2^-$ ) yang terutama diproduksi di sitosol, mitokondria, dan retikulum endoplasma; hidrogen peroksida



(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) yang diproduksi peroksisom; radikal hidroksil reaktif (OH); dan oksigen *singlet* (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>). Ketidakseimbangan oksidatif seperti gangguan keseimbangan antara produksi ROS atau radikal bebas atau pro oksidan dengan anti oksidan dikenal sebagai stres oksidatif. Keadaan ini dapat menyebabkan berbagai kerusakan sel yang pada akhirnya berakibat pada hilangnya fungsi dan integritas sel. Molekul ROS secara fisiologis berperan sebagai *second messenger* dalam regulasi proses apoptosis pada aktivasi faktor transkripsi seperti NFκB dan p38-MAPkinase yang berperan pada aktivasi gen respon imun dan gen yang mengkode enzim-enzim antioksidan. Peran stres oksidatif sangat krusial pada modulasi fungsi selular, terutama pada apoptosis dan *excitotoxicity* astrosit dan mikroglia. Apoptosis dan produksi ROS berlebih pada akhirnya akan menimbulkan disfungsi mitokondria. Stres oksidatif erat kaitannya dengan respon inflamasi dan trauma. Sehingga secara teori respon inflamasi pasca trauma akan meningkatkan produksi ROS.

### **Peran Melatonin pada Penurunan Ekspresi Reactive Oxygen Species**

Melatonin diketahui efektif dalam menurunkan pembentukan edema pada hewan coba. Melatonin dapat mengurangi edema melalui supresi kadar VEGF jaringan, modulasi interaksi antara endotel dengan leukosit, efek langsung pada sel endotel, menekan produksi NO pada jaringan hipoksia, dan bersifat antioksidan.<sup>11</sup> Sifat antioksidan melatonin ini karena ia dapat menangkap radikal bebas dan memicu ekspresi enzim antioksidan. Melatonin dapat menyingkirkan radikal hidroksil (OH), hidrogen peroksida

(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), *singlet oxygen*, asam hipoklorat, anion peroksinitrit (ONOO-) dan atau asam peroksinitrat.<sup>13</sup> Aktivitas dan ekspresi enzim antioksidan seperti superoksid dismutase, katalase, glutathion peroksidase, dan glutathion reduktase meningkat oleh melatonin.<sup>2, 17</sup> Lebih jauh lagi, efek antioksidan melatonin terjadi karena kemampuannya dalam menurunkan peroksidasi lipid.<sup>18</sup> Aldehid seperti malondialdehid (MDA) dan 4-hidroksi-2-nonenal yang terbentuk selama peroksidasi lipid karena kerusakan jaringan, dapat meningkatkan kadar radikal bebas. Melatonin diketahui dapat berinteraksi langsung dengan MDA dan menghindari kerusakan selular karena stres oksidatif. Stres oksidatif ini terjadi bila ada inflamasi, dan kerusakan selular terjadi karena produksi sitokin pro inflamasi yang berlebih.

Melatonin dapat berperan sebagai anti inflamasi karena dapat mensupresi produksi sitokin pro inflamasi dan *reactive oxygen species* (ROS). Produksi sitokin pro inflamasi seperti IL-1, IL-6, dan TNFα diinduksi oleh NFκB teraktivasi dan faktor transkripsi. Kemudian sitokin pro inflamasi ini berperan pada aktivasi sel dan pembentukan ROS.

Beberapa uji klinis menunjukkan jika melatonin efektif mencegah kerusakan sel. Salah satunya adalah Gitto dkk yang meneliti peran melatonin terhadap produksi sitokin pro inflamasi pasca pembedahan pada orang coba. Gitto dkk mendapatkan kadar IL-6 dan IL-8 lebih rendah secara bermakna pada kelompok perlakuan yang mendapat suplementasi melatonin 10 mg/kgBB.<sup>25</sup> Penelitian pada hewan coba mendapatkan bahwa tingkat kerusakan jaringan pasca cedera dapat ditekan dengan pemberian melatonin 5 mg/kgBB.<sup>26</sup>



Penelitian berikutnya adalah dengan memberikan injeksi melatonin 10 mg/kgBB pada hewan coba dengan trauma lebih berat. Kemudian sampai dengan dua jam pasca trauma diberikan tiga kali injeksi ulang dengan dosis yang sama. Pada hasil akhir didapatkan volume kerusakan jaringan menurun secara bermakna.<sup>27</sup> Beni dkk menguji efikasi melatonin dalam perbaikan gangguan neofisiologi dan perubahan molekular yang terjadi sebagai akibat cedera. Pada uji ini digunakan hewan coba yang diberikan melatonin dengan dosis 1-10 mg/ kgBB setelah induksi trauma. Hasil yang didapat adalah 5 mg/ kgBB merupakan dosis efektif untuk menekan kerusakan jaringan. Perbaikan terjadi pada hari kesatu, keempat, dan ketujuh pasca trauma. Kelompok hewan coba yang mendapat melatonin mengalami pemulihan lebih cepat dan lebih baik dibandingkan dengan kelompok kontrol. Kemudian diketahui bahwa melatonin meningkatkan kadar antioksidan, menghambat dengan sempurna aktivasi fase lanjut NFκB dan menurunkan jumlah *apoptocyc*(AP)-1. Makna dari penemuan ini adalah, melatonin menghambat kerusakan intraselular sel saraf melalui peningkatan kadar antioksidan intraselular dan meningkatkan pemulihan neurologis karena menghambat respon inflamasi melalui reduksi fase lanjut NFκB dan AP-1.<sup>28</sup> Genovese dkk meneliti pemberian kombinasi melatonin dengan steroid dalam menghadapi stres oksidatif atau nitrosatif. Kelompok perlakuan mendapatkan deksametason 10 mg/ kgBB dan melatonin 0,025 mg/ kgBB yang diberikan secara intraperitoneal pada satu dan empat jam pasca trauma. Sejumlah penanda kerusakan selular

diamati termasuk sitokin pro inflamasi TNFα yang terkait respon inflamasi. Pengamatan dilakukan setiap hari selama 10 hari pasca trauma. Setelah diuji, diketahui bahwa terapi kombinasi deksametason dan melatonin secara bermakna menurunkan kerusakan morfologis sel saraf melalui supresi TNFα.<sup>29</sup> Hasil ini konsisten dengan studi Samanta dkk yang memberikan perlakuan melatonin 45 mg/ kgBB pada 15 menit pasca trauma dan diamati selama 48 jam kemudian. Samanta dkk menyatakan, melatonin menurunkan secara bermakna ekspresi kalpain, respon inflamasi, kerusakan akson, dan kematian sel saraf.<sup>30</sup> Secara teoritis, sebagai respon dari terjadinya inflamasi maka akan terjadi stres oksidatif. Stres oksidatif ini kemudian meningkatkan ekspresi NFκB dan TNFα. *Nuclear factor* κ-B aktif akan mengaktivasi TNFα, kemudian TNFα inilah yang akan menghasilkan dan mengaktifkan berbagai sitokin pro inflamasi lain. Sehingga penekanan pada NFκB dan TNFα diduga berperan pada hambatan aktivasi sitokin pro inflamasi dan menurunkan produksi ROS. Studi *in vitro* mendapatkan penurunan secara bermakna produksi ROS oleh sel mikroglia teraktivasi dengan pemberian melatonin.<sup>3</sup>

### Simpulan

Melatonin adalah hormon derivat triptofan yang disekresikan secara ritmik di bawah kendali siklus malam- siang dan poros hipotalamo- hipofisis. Produksi melatonin meningkat pada malam hari dan menurun pada siang hari. Melatonin terutama terdapat pada bumbu masak seperti *mustard* dan temulawak. Melatonin dapat berperan sebagai anti inflamasi karena dapat mensupresi produksi



sitokin pro inflamasi dan *reactive oxygen species* (ROS). Produksi sitokin pro inflamasi seperti IL-1, IL-6, dan TNF $\alpha$  diinduksi oleh NF $\kappa$ B teraktivasi dan faktor transkripsi. Melatonin menghambat dengan sempurna aktivasi fase lanjut NF $\kappa$ B dan menurunkan jumlah *apoptocyc*(AP)-1.

#### Daftar Pustaka

1. Brzezinski, A. Mechanism of disease: melatonin in humans. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 186–95.
2. Reiter, R.J., Tan, D.X., Gitto, E. Pharmacological utility of melatonin in reducing oxidative cellular and molecular damage. *Pol. J. Pharmacol.* 2004; 56: 159–70.
3. Kaur C, Sivakumar V, Ling EA. Melatonin and its therapeutic potential in neuroprotection. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry.* 2008; 260-6.
4. Reiter RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocrine Rev.* 1991;12:151-80
5. Morera AL, Abreu-Gonzalez P, Henry M. Melatonin as a biological marker in schizophrenia. *Springer Science.* 2009:107-17
6. Mandera M, Dec R, Marcol W, Kotulska K. Melatonin secretion profile after experimental pineal gland compression in rats. *Neuroendocrinology Letters.* 2003; 24(6):392-6.
7. Koppiseti S, Jenigiri B, Terron MP. Reactive oxygen species and the hypomotility of the gallbladder as targets for the treatment of gallstones with melatonin: a review. *Dig. Dis. Sci.* 2008; 53; 2592–603.
8. Leston, J., Harthé, C., Brun, J. Melatonin is released in the third ventricle in humans. A study in movement disorders. *Neurosci. Lett.* 2010;469: 294–7
9. Bubenik GA. Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. *Dig. Dis. Sci.*, 2002;47: 2336
10. Slominski A, Wortsman J, Tobin DJ. The cutaneous serotonergic/ melatonergic system: securing a place under the sun. *FASEB J.* 2005a;19:176.
11. Kaur C, Sivakumar V, Yong Z. Blood-retinal barrier disruption and ultrastructural changes in the hypoxic retina in adult rats: the beneficial effect of melatonin administration. *J. Pathol.* 2007; 212: 429.
12. Mistraletti G, Sabbatini G, Taverna. Pharmacokinetics of orally administered melatonin in critically ill patients. *J. Pineal Res.* 2010; January 8 (Epub ahead of print).
13. Reiter JR, Tan DX. What constitutes a physiological concentration of melatonin? *J. Pineal Res.* 2003;34: 79–80.
14. Weishaupt JH, Bartels C, Pölking E, Dietrich J, Rohde G, Poeggeler B, dkk. *J. Pineal Res.* 2006;41: 313.
15. Sharma R, Mcmillan CR, Tenn CC, Niles LP. Physiological neuroprotection by melatonin in a 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease. *Brain Res.* 2006;1068, 230.
16. Srinivasan V, Smits M, Spence W. Physiological effects of melatonin: Role of melatonin receptors and signal



- transduction pathways. *World J. Biol. Psychiatry*. 2006a;7:138.
17. Subramanian P, Mirunalini S, Pandi-Perumal SR. Melatonin treatment improves the antioxidant status and decreases lipid content in brain and liver of rats. *Eur. J. Pharmacol*, 2007;571:116.
  18. Kacmaz A, User EY, Sehirlil AO. Protective effect of melatonin against ischemia/reperfusion induced oxidative remote organ injury in the rat. *Surg. Today*, 2005;35:744.
  19. Alonso M, Collado PS, González-Gallego J. Melatonin inhibits the expression of the inducible isoform of nitric oxide synthase and nuclear factor kappa B activation in rat skeletal muscle. *J. Pineal Res*. 2006;41:8.
  20. Escames G, López LC, Tapias V, Utrilla P, Reiter RJ, Hitos AB. Melatonin synthetic analogs as nitric oxide. *J. Pineal Res*. 2006;40:71.
  21. Von Bockstaele BB. 2007. Melatonin: The proven wonder drug? diunduh dari [www.digitaljournal.com](http://www.digitaljournal.com)
  22. Srinivasan V, Spence DW, Moscovitch A. Malaria: therapeutic implications of melatonin. *J. Pineal Res*. 2010;48:1-8.
  23. Paredes SD, Korkmaz A, Manchester LC, Tan DX., Reiter RJ. Phytomelatonin: a review. *J. Exp. Bot*. 2009;60: 57-69.
  24. Bonnefont-Rousselot D, Collin F. Melatonin: action as antioxidant and potential applications in human disease and aging. *Toxicology*. 2010;04(008):1-13
  25. Gitto E, Reiter RJ, Cordaro SP. Oxidative and inflammatory parameters in respiratory distress syndrome of preterm newborns: beneficial effects of melatonin. *Am. J. Perinatol*. 2004;21:209-16.
  26. Mesenge C, Morgaill I, Verrecchia C, Allix M, Boulu RG, Plotkine M. Protective effect of melatonin in a model of traumatic brain injury in mice. *J Pineal Res*. 1998;25:41-6.
  27. Kerman M, Cirak B, Ozguner MF. Does melatonin protect or treat brain damage from traumatic oxidative stress? *Exp Brain Res*. 2005;163:406-10.
  28. Beni SM, Kohen R, Reiter RJ, Tan DX, Shohami E. Melatonin-induced neuroprotection after closed head injury is associated with increased brain antioxidants and attenuated late-phase activation of NF-kB and AP-1. *FASEB J*. 2004;18:149-51.
  29. Genovese T, Mazzon E, Crisafulli C. Effects of combination of melatonin and dexamethasone on secondary injury in an experimental mice model of spinal cord trauma. *J Pineal Res*. 2007;43:140-53.
  30. Samantaray S, Sribnick EA, Das A, Knaryan VH, Matzelle DD, Yallapragada AA, dkk. Melatonin attenuates calpain upregulation, axonal damage, and neuronal death in spinal cord injury. *J Pineal Res*. 2008;44(4):348-57.