

## Melatonin ve Ba ı ıklık Sistemi

Ebru ÇET N

Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kayseri-TÜRK YE

**Özet:** Melatonin, pineal bezin beta adrenerjik reseptörlerinin aktivasyonu ile triptofandan sentezlenen bir hormondur. Üretim ve salınımı karanlık ile ba lar ve aydınlıkla sona erer. Melatonin, birçok biyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynar. Bu derlemede melatonin hakkında genel bilgiler verilerek, melatoninin lenfoid dokular, humoral ba ı ıklık, hücrel ba ı ıklık ve kanser üzerine etkileri tartışılmı tır.

**Anahtar Kelimeler:** Ba ı ıklık, kanser, melatonin

### Melatonin and Immune System

**Summary:** Melatonin is a hormone synthesized from tryptophan by activation of beta adrenergic receptors of the pineal gland. Its production and secretion is begun with darkness and ended with light. Melatonin plays a role in the arrangement of many biological functions. In this review, general information about melatonin is given and the effects of melatonin on lymphoid tissues, humoral immunity, cellular immunity and cancer are discussed.

**Key Words:** Cancer, immunity, melatonin

### Giri

Pineal bez, M.Ö. üçüncü yüzyılda Herophilus tarafından tanımlanmıştır. Bundan 450 yıl sonra Galen, pineal bezin beyin dokusunda farklı bir yapıda olduğunu fark etmiş, lenf bezlerine benzer bir görevi olabileceğini söylemiştir. Pineal adını alması sivri çam ağacına benzemesi nedeniyle (13). Lerner ve arkadaşları 1958 yılında pineal bezden elde ettikleri doku özlerini amfibialara verdiklerinde, amfibiaların deri renginin açıldığını görmüşler ve bu hormonu melatonin olarak adlandırmışlardır. Bundan on yıl sonra pineal bezin i levlerinde aydınlık ve karanlığın rolü bildirilmiştir (35).

Pineal bez beyin orta hattında, üçüncü ventrikülün tavanında yer alır. Piamater ile sarıdır. Pinealositler ve glial hücrelerden oluşur. Vücut büyüklüğüne oranla çok küçük olmasına karşın, böbreklerden sonra en fazla kanlanan ikinci organdır. Pineal bezin uyarılmasında sempatik sistem baskındır ve superior sempatik gangliondan kaynaklanan sinir lifleri nervii conarii aracılığıyla beze ulaşır. Sempatik innervasyondan başka, az oranda parasempatik ve serotoninergik sinir lifleri ile de innerve edilir. Pineal bezde birçok peptid yapıda hormon sentezlenmesine karşın, ana hormonu melatonin (2,35,41).

Bu derlemenin amacı, melatonin hakkında genel bilgiler vererek melatoninin lenfoid dokular, humoral ba ı ıklık, hücrel ba ı ıklık ve kanser üzerine etkilerini aktarmaktır.

### Melatonin

Melatonin, pineal bezin beta adrenerjik reseptörlerinin aktivasyonu ile triptofandan sentezlenen bir hormondur. Üretim ve salınımı karanlık ile ba lar ve aydınlıkla sona erer. Aydınlanma döneminin uzaması veya aniden ışık çıkması melatonin üretimini durdurur. Bu nedenle melatonin'e "karanlığın biyokimyasal tanımlayıcısı" şeklinde sembolik bir isim verilmiştir (41). İnsanlarda melatonin salınımı karanlığın çökmesinden hemen sonra başlar (20:00-23:00), gecenin ortasında (02:00-04:00) pik düzeylere ulaşır, sabah saatlerinde (07:00-09:00) ise sona erer. Serum melatonin düzeyi yaşıyla gösterir. Yeniden doğumda melatonin düzeyi oldukça düşüktür. Üçüncü aydan sonra melatonin sekresyonu ritmik özelliğini kazanır. En yüksek melatonin seviyesi yaşıyla beşinci yılları arasında saptanır. Yaşlanmayla birlikte melatonin sekresyonu azalır (17,19,46). Cinsiyetin melatonin salınımı üzerine etkisinin olmadığı bildirilmektedir (15). Melatoninin pineal bezden başka retina, barsak gibi organlarda da sentezlendiği gösterilmiştir. Ancak bu sentezin plazma melatonin düzeyine etkisi yok denecek kadar azdır (45).

Melatonin biyosentezi kandan pineal bezde triptofanın alınmasıyla başlar. Aydınlanma pineal hücrelerde triptofana, triptofan-5-hidroksilaz enzimi yardımıyla -OH grubu eklenir ve 5-OH-triptofan oluşur. 5-OH-triptofan, asit L-aminoaromatik dekarboksilaz enzimi aracılığıyla serotonine çevrilir. Karanlıkta serotonine, norepinefrin ve serotonin-N-asetil transferaz enzimi etkisiyle asetil grubu eklenerek N-asetil serotonin oluşur. Oluşan N-asetil serotonine ise hidroksiindol-O-metiltransferaz enzimi aracılığıyla metil grubu eklenir.

nerek N-asetil-5-metoksitriptamin (melatonin) olu - turulur (41,48).

Melatonin yüksek düzeyde lipofilik ve hidrofilik özelli e sahiptir, vücutta depolanmadan hızla kan ve vücut sıvılarına karır. Kanda melatoninin % 70'i albümine ba lı olarak bulunur. Melatonin ba lıca karaci erde, ikinci derecede böbreklerde 6-hidroksimelatonin sülfat ve 6-hidroksimelatonin glukuronit'e metabolize olur. Bu bile ikler idrarla atılır. Ritmik salınımına ba lı olarak metabolitlerin idrardaki miktarları da geceleri daha fazladır (2,41).

Farmakolojik olarak memelilerde hücre zarına ba lı MT1 (yüksek afiniteli) ve MT2 (dü ük afiniteli) olmak üzere iki farklı melatonin reseptörü bildirilmektedir. Hormona özgü reseptörler hücredeki etkinli ini G proteini aracılı ıyla gerçekleştirir. MT1 reseptörleri ba lıca hipotalamusun suprakiazmatik çekirde inde tespit edilirken, MT2 reseptörleri retina, hipokampus ve di er beyin bölgelerinde belirlenmi tir (42). Melatonin reseptörleri ayrıca mide-ba ırsak kanalı, gonadlar, böbrek ve kan damarlarında da bulunur. Ratlarda melatonin reseptörlerine T ve B lenfositlerde rastlanılırken (38), insan T lenfositlerinde de melatonin reseptörlerinin varlı ı bildirilmi tir (3). mmun fonksiyonun güçlenmesinde MT2 reseptörünün önemli rol oynadı ı bildirilmektedir (11,18,43).

Melatonin uyku, sirkadiyan ritim, adrenal bez ve tiroit bezi fonksiyonları, üreme, ya lanma, antioksidan sistem ve ba ı ıklık gibi birçok biyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynar. Bu fonksiyonlarda meydana gelen bozukluklar, çe itli hastalıklara zemin hazırlayarak enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve kansere yakalanma oranını artırabilir (2).

### Melatoninin Ba ı ıklık Sistemine Etkisi

Yapılan laboratuvar ve saha çalı malarında fotoperiyodun ba ı ıklık sistemi üzerindeki etkileri incelenmesine ra men, melatoninin ba ı ıklık sistemine ait doku ve hücrelere do rudan etkileri konusunda az sayıda çalı ma yapılmı tir (18). Fotoperiyodun ba ı ıklık üzerindeki etkilerinin incelendi i laboratuvar çalı malarında kısa günlerdeki immün fonksiyonun uzun günlerdekine göre daha etkili oldu u belirtilmekte ve bu durum kısa günlerde melatonin üretiminin daha fazla olmasına ba lanmaktadır (9).

Pineal bezin çıkarılması ya da deneysel olarak melatonin sentezinin engellenmesiyle ba ı ıklık sistemi baskılanır. Bu durumda dı ardan melatonin verilmesi baskılanmı olan ba ı ıklık sistemini yeniden aktive eder (14). Stres, viral hastalıklar,

bakteriyel hastalıklar, kortikosteroid kullanımı ya da ilaç tedavisi sırasında ikincil olarak geli en immün yetersizlikler melatonin ile önlenabilir (29). Travma ya da hemorajik oktan sonra baskılanan ba ı ıklık fonksiyonları da melatonin ile düzeltilebilir (47). Melatoninin özellikle ya lanmaya ba lı geli en immün yetersizliklerde, immün yanıtı artırıcı etkiye sahip oldu u bildirilmektedir (35). Bıldırcın, hindi, tavuk gibi kanatlı türlerinde yapılan çalı malarda melatoninin hücrenel ve humoral ba ı ıklık yanıtını geli tirdi i gözlenmi tir (1,32,33). Melatonin immün sistem hücrelerini ya do rudan melatonin reseptörleri aracılı ıyla ya da dolaylı yoldan steroid hormonlardaki de i ikliklere ba lı olarak aktive eder (18).

### Lenfoid Dokulara Etkisi

Melatonin memeli hayvanların timus, dalak ve immün fonksiyonla do rudan ili kili di er dokuların boyutlarında geni leme yapar. Deneysel olarak pineal bezi çıkarılması ya da pineal fonksiyonu inhibe edici ilaç kullanımı hayvanlarda timus bezinin atrofiye oldu u görülmü , bu hayvanlara dı ardan melatonin verildi inde bezde hiperplazi izlenmi tir (4,23). Buna kar ılıklı ku larda yapılan çalı malarda melatoninin dalak ve bursa Fabricius'un kütlelerini azalttı ı gözlenmi tir. Bu farklılık memeli timus hormonlarının kanatlılardan farklı olmasına ba lanabilmektedir (44).

Farelerde pineal bezin çıkarılmasından sonra do al öldürücü hücre aktivitesinin azaldı ı bildirilmektedir (7). Öte yandan farelerde yapılan bir ba ka çalı mada yeme melatonin ilave edilmesinden 7 ve 14 gün sonra do al öldürücü hücre ve monosit sayısının arttı ı gözlenmi tir (5). Melatonin reseptörleri bazı monosit ve makrofaj hücreleri üzerinde tanımlanmı tir. Melatoninin bu reseptörlere ba lanmasıyla granüosit makrofaj koloni uyarıcı faktör üretiminde artı görülür ve makrofaj üretimi ile fonksiyonu artar (26,30).

### Humoral Ba ı ıklık a Etkisi

Birçok kemirgen türünde fotoperiyot ve melatonin, lenfosit proliferasyonunu kolayla tırmaktadır. Aydınlık dönemin kısa oldu u günlerde farelerde lenfosit proliferasyonu artar. Farelere dı ardan melatonin uygulaması da aynı etkiye gösterir (8). Hamsterlerin kullanıldı ı bir çalı mada melatoninin immün hücre fonksiyonunu do rudan lenfositler üzerinden etkiledi i gösterilmi tir. Melatonin bu etkisini MT2 reseptörleri aracılı ıyla gerçekleştirir (39). Fare kemik ili inde B lenfositlerin olu ması sırasında melatoninin apoptozisi engelledi i bildirilmektedir (49).

Antikor üretimi de melatonin uygulamasından etkilenmektedir. Luzindol (MT2 reseptör antagonisti) uygulanan fareler, bu maddenin uygulanmadığı farelere göre daha düşük düzeyde IgG üretimi lerdir (11). Farelerde melatoninin farmakolojik olarak inhibe edilmesi, koyun alyuvarlarına karşı olan antikor yanıtını azaltmıştır (36). Sırlıklı genç insanlar üzerinde yapılan çalışmada günlük 10 mg dozundaki melatoninin 10 gün süreyle ağızdan verilmesiyle tükürükteki IgA seviyesinin önemli derecede yükseldiği belirtilmektedir. Üst solunum yolu enfeksiyonlarında tükürükteki IgA'nın etkisi düşünüldüğünde bu bulgu oldukça önemlidir (25). Tarla faresi ve hamsterlerin kullanıldığı çalışmalarda ise melatonin uygulamasının antikor üretimini etkilemediği kaydedilmiştir (12,20).

### HücreSEL Bağımlı İmmün Etkisi

Melatonin reseptörleri dalak hücreleri üzerinde de tanımlanmıştır (11,43). Dişeridan melatonin uygulamalarının fare, tarla faresi, hamster gibi kemirgen türlerinde dalak hücrelerinin proliferasyonunu artırdığı (9,10,39), melatoninin bu uyarıcı etkisinde MT2 reseptörlerinin önemli rol oynadığı bildirilmektedir (43). Ayrıca melatonin tedavisi T hücre proliferasyonunu artırmaktadır (21,37). Dişer tarafatan melatonin büyük doku uyumu kompleksi sınıf II moleküllerinin ifadesini artırır (37). Bu durumda makrofajların T hücrelere antijen sunma yeteneğini kolaylaştırır (6,37).

Melatonin doğrudan T lenfositlerle etkileşime girerek hücreSEL bağımlı immün etkiler. Fare yardımcı T lenfositleri üzerinde yüksek duyarlılığına sahip bağımlı bölgeleri tespit edilmiştir (27). Bağımlı sistemi baskılanmış farelerde melatonin zayıflamış olan yardımcı T hücre aktivitesini artırırken (24), melatoninin T lenfositleri uyarmasıyla yardımcı T lenfositler tarafından salınan endojen opioidlerde artış görülmüştür (27). Bu endojen opioidlerin immün fonksiyonu uyarıcı yönde etkisi vardır. Farelerde yardımcı T lenfositlerden kaynaklanan endojen opioidler antikor sentezini artırır (24). Yaşlı farelere melatonin verildiğinde timus bezinin küçümesi ve T hücrelerin aracılık ettiği immün fonksiyonlar genç farelerdeki düzeye ulaşır (31). Melatonin, T hücrelerin apoptozisini azaltır ve T hücre aracılığıyla sitokin ifadesini artırır (28). Melatonin yardımcı T lenfositleri IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-6, IL-12 ve dolaylı olarak IL-4 ile IL-10 üretmesi için uyarır (16, 29, 40). Melatonin uygulamalarıyla insan monositlerinden IL-2, IL-6, IFN- $\gamma$ , IL-1 ve IL12'nin salınımını artırılır. Bu sitokinler strese bağımlı immün baskılanmayı ya da ikincil olarak gelişen immün yetersizlikleri önleyebilir (6,16,29).

### Melatonin ve Kanser

Melatonin kanser gelişmesini durdurucu yönde etki gösterir. Mevsimlerin kanser gelişmesi üzerindeki etkisi melatoninle ilişkilendirilmiştir. Gecelerin uzun sürdüğü kış aylarında melatonin üretimi fazladır ve bu dönemde tümör gelişmesi yavaşlar. İlkbahar ve yaz aylarında geceler kısa, melatonin üretimi daha azdır ve meme kanseri riski de artmaktadır (18,34).

Kanser bağımlı immün reaksiyonlarını baskılar. Melatoninin bağımlı immün fonksiyonunu hangi mekanizmalarla denetleyerek kanser gelişmesini engellediği net olarak ortaya konulmamıştır (18,25). Kanseri tedavisinde melatonin, IL-2 ile birlikte kullanılmaktadır. Interleukin 2'nin antikanserojenik etkisi çok yüksek dozlarda ortaya çıkar ve tek başına kullanıldığında ciddi toksik etkileri bulunur. Melatonin ve IL-2 kombinasyonunda, melatoninin IL-2'nin istenilen etkisini artırdığı gözlemlenmiştir ve etkin IL-2 dozunun azaltılması sağlanmıştır. Bu kombinasyon metastatik böbrek kanseri, metastatik akciğer kanseri, metastatik kolorektal karsinom, metastatik hepatom, metastatik gastrik karsinom, metastatik endokrin tümörler, pankreatik tümörler ve meme kanserinde uygulanmış ve başarıyla bulunmuştur (22,25). Melatonin sırlıklı hücrelerde apoptozis oluşumunu engelleyici özelliğe de sahiptir (28).

### Kaynaklar

1. Brennan CP, Hendricks GL, El-Sheikh TM, Mashaly MM, 2002. Melatonin and the enhancement of immune responses in immature male chickens. *Poultry Sci.*, 81: 371-375.
2. Brezezinski A, 1997. Melatonin in humans. *N Engl J Med.*, 336: 186-195.
3. Carrilo VA, Calvo JR, Abreu P, Lardone PJ, Garcia MS, Reiter RJ, 2004. Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine and/or paracrine substance. *FASEB J.*, 18:537-539.
4. Csaba G, Barath P, 1975. Morphological changes of thymus and the thyroid gland after postnatal extirpation of pineal body. *Endocrinol Exp.*, 9: 59-67.
5. Currier NL, Sun LZ, Miller SC, 2000. Exogenous melatonin: quantitative enhancement in vivo of cells mediating non specific immunity. *J Neuroimmunol.*, 104: 101-108.

6. Çetin E, 2005. Sıçanlarda ultraviyole radyasyonunun bazı ba ıklık de erleri üzerine etkisi. Doktora Tezi. A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Programı. Ankara.
7. del Gobbo V, Libri V, Villani N, Calio R, Nistico G, 1989. Pinealectomy inhibits interleukin-2 production and natural killer activity in mice. *Int J Immunopharmacol.*, 11: 567-573.
8. Demas GE, Klein SL, Nelson RJ, 1996. Reproductive and immune responses to photoperiod and melatonin are linked in *Peromyscus* subspecies. *J Comp Physiol A.*, 179: 819-825.
9. Demas GE, Nelson RJ, 1998. Exogenous melatonin enhances cell mediated but not humoral immune function in adult male deer mice (*Peromyscus maniculatus*). *J Biol Rhythms.*, 13: 245-252.
10. Drazen DL, Klein SL, Yellon SM, Nelson RJ, 2000. In vitro melatonin treatment enhances splenocyte proliferation in prairie voles. *J Pineal Res.*, 28: 34-40.
11. Drazen DL, Bilu D, Bilbo SD, Nelson RJ, 2001. Melatonin enhancement of splenocyte proliferation is attenuated by luzindole, a melatonin receptor antagonist. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, 280: R1476-1482.
12. Drazen DL, Jasnow AM, Nelson RJ, Demas GE, 2002. Exposure to short days, but not short term melatonin, enhances humoral immunity of male Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*). *J Pineal Res.*, 33: 118-124.
13. Emre B, 1993. Pineal bez ve melatonin. *Ankara Üniv Vet Fak Derg.*, 40: 336-345.
14. Esquifino AI, Perumal SRP, Cardinali DP, 2004. Circadian organization of the immune response: A role for melatonin. *Clin Appl Immunol Rev.*, 4: 423-433.
15. Fourtillan JB, Brisson AM, Fourtillan M, Ingrand I, Decourt JP, Girault J, 2001. Melatonin secretion occurs at a constant rate in both young and older men and women. *Am J Physiol Endocrinol Metabol.*, 280: E11-E22.
16. Garcia MS, Gonzalez HMG, Calvo JR, Rafii IM, Sanchez MV, Goberna R, Guerrero JM, 1997. Melatonin enhances IL-2, IL-6 and IFN-gamma production by human circulating CD4+ cells: a possible nuclear receptor mediated mechanism involving T helper type 1 lymphocytes and monocytes. *J Immunol.*, 159: 574-581.
17. Gupta D, Riedel L, Frick HJ, 1983. Circulating melatonin in children: In relation to puberty, endocrine disorders functional tests and racial origin. *Neuroendocrinol Lett.*, 5: 63-78.
18. Hotchkiss AK, Nelson RJ, 2002. Melatonin and immune function: Hype or hypothesis? *Crit Rev Immunol.*, 22: 351-371.
19. Iguchi M, Kato K, Ibayashi M., 1982. Age dependent reduction in serum melatonin concentration in healthy human subjects. *J Clin Endocrinol Metab.*, 55: 27-29.
20. Klein SL, 2000. Hormones and mating system affect sex and species differences in immune function among vertebrates. *Behav Processes.*, 51: 149-166.
21. Konakchieva R, Kyurkchiev S, Kehayov I, Taushanova P, Kanchev L, 1995. Selective effect of methoxyindoles on the lymphocyte proliferation and melatonin binding to activated human lymphoid cells. *J Neuroimmunol.*, 63: 125-132.
22. Lissoni P, Barni S, Tancini G, Mainini E, Piglia F, Maestroni GJ, Lewinski A, 1995. Immunoendocrine therapy with low dose subcutaneous interleukin-2 plus melatonin of locally advanced or metastatic endocrine tumors. *Oncology.*, 52: 163-166.
23. Maestroni GJ, Conti A, Pierpaoli W, 1987. The pineal gland and circadian, opiateergic, immunoregulatory role of melatonin. *Ann N Y Acad Sci.*, 496: 67-77.
24. Maestroni GJ, Conti A, Pierpaoli W, 1988. Role of the pineal gland in immunity. III. Melatonin antagonizes the immunosuppressive effect of acute stress via an opiateergic mechanism. *Immunology.*, 63: 465-469.
25. Maestroni GJ, 1993. The immunoendocrine role of melatonin. *J Pineal Res.*, 14: 1-10.
26. Maestroni GJ, Covacci V, Conti A, 1994. Hematopoietic rescue via T cell dependent, endogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor induced by the pineal neurohormone melatonin in tumor bearing mice. *Canc Res.*, 54: 2429-2432.
27. Maestroni GJ, 1995. T-helper-2 lymphocytes as a peripheral target of melatonin. *J Pineal Res.*, 18: 84-89.

28. Maestroni GJ, 1998. The photoperiod transducer melatonin and the immune hematopoietic system. *J Photochem Photobiol B*, 43: 186-192.
29. Maestroni GJ, 2001. The immunotherapeutic potential of melatonin. *Expert Opin Investig Drugs*, 10: 467-476.
30. Maestroni GJ, Sulli A, Pizzorni C, Villaggio B, Cutolo M, 2002. Melatonin in rheumatoid arthritis: synovial macrophages show melatonin receptors. *Ann N Y Acad Sci*, 966: 271-275.
31. Mocchegiani E, Bulian D, Santarelli L, Tibaldi A, Muzzioli M, Lesnikov V, Pierpaoli W, Fabris N, 1996. The zinc pool is involved in the immune reconstituting effect of melatonin in pinealectomized mice. *J Pharmacol Exp Ther*, 277:1200-1208.
32. Moore CB, Siopes TD, 2002. Effect of melatonin supplementation on the ontogeny of immunity in the Large White turkey poult. *Poultry Sci*, 81: 1898-1903.
33. Moore CB, Siopes TD, 2003. Melatonin enhances cellular and humoral immune responses in the Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*) via an opiate mechanism. *Gen Comp Endocrinol*, 131: 258-263.
34. Nelson RJ, Blorn JM, 1994. Photoperiodic effects on tumor development and immune function. *J Biol Rhythms*, 9: 233-249.
35. Palao lu ÖS, Be konaklı E, 1998. Pineal bez ve ya lanma. *Geriatrici*, 1: 13-18.
36. Persengiev S, Patchev V, Velev B, 1991. Melatonin effects on thymus steroid receptors in the course of primary antibody responses: significance of circulating glucocorticoid levels. *Int J Biochem*, 23: 1487-1489.
37. Pioli C, Caroleo MC, Nistico G, Doria G, 1993. Melatonin increases antigen presentation and amplifies specific and non specific signals for T cell proliferation. *Int J Immunopharmacol*, 15: 463-468.
38. Pozo D, Delgado M, Fernandez SJM, Calvo JR, Gomariz RP, Martin L, Ortiz G G, Guerrero J M, 1997. Expression of Mel1a melatonin receptor mRNA in T and B subsets of lymphocytes from rat thymus and spleen. *FASEB J*, 11:466-473.
39. Prendergast BJ, Yellon SM, Tran LT, Nelson RJ, 2001. Photoperiod modulates the inhibitory effect of in vitro melatonin on lymphocyte proliferation in female Siberian hamsters. *J Biol Rhythms*, 16: 224-233.
40. Raghavendra V, Singh V, Kulkarni SK, Agrewala JN, 2001. Melatonin enhances Th2 cell mediated immune responses: lack of sensitivity to reversal by naltrexone or benzodiazepine receptor antagonists. *Mol Cell Biochem*, 221: 57-62.
41. Reiter RJ, 1991. Melatonin. The chemical expression of darkness. *Mol Cell Endocrinol*, 79:153-158.
42. Reppert SM, Weaver DR, Godson C, 1996. Melatonin receptors step into the light: cloning and classification of subtypes. *Trends Pharmacol Sci*, 17:100-102.
43. Reppert SM, 1997. Melatonin receptors: molecular biology of a new family of G protein coupled receptors. *J Biol Rhythms*, 12: 528-531.
44. Skwarlo SK, 2002. Melatonin in immunity: comparative aspects. *Neuroendocrinol Lett*, 23(Suppl 1):61-66.
45. Vermeulen M, Palermo M, Giordano N, 1993. Neonatal pinealectomy impairs murine antibody dependent cellular cytotoxicity. *J Neuroimmunol*, 43: 97-102.
46. Waldhauser F, Weiszenbacher G, Tatzer E, Gisinger B, Waldhauser M, Schemper M, Frisch H, 1988. Alternations in Nocturnal Serum Melatonin Levels in Humans with Growth and Aging. *J Clin Endocrinol Metab*, 66: 648-52.
47. Wichmann MW, Haisken JM, Ayala A, Chaudry IH, 1996. Melatonin administration following hemorrhagic shock decreases mortality from subsequent septic challenge. *J Surg Res*, 65: 109-114.
48. Yılmaz B, 1999. Epifiz (Pineal bez). *Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi*. Birinci basım. Ankara: Feryal Matbaacılık, s. 81.
49. Yu Q, Miller SC, Osmond DG, 2000. Melatonin inhibits apoptosis during early B cell development in mouse bone marrow. *J Pineal Res*, 29: 86-93.

Yazı ma Adresi:

Ara . Gör. Dr. Ebru ÇET N  
Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi  
Fizyoloji ABD Sümer Mah. Barı Manço Cad.  
38090 Kocasinan / KAYSER  
Tel: 0 352 338 00 05 / 1085  
Fax: 0 352 337 27 40  
E-mail: ecetin@erciyes.edu.tr