

Melatonin, immün sistem ve çinko

A.Kasım BALTACI

S.Ü.T.F. Fizyoloji Anabilim Dalı, KONYA

M.Ö. 300 yılında Herophilus tarafından varlığı keşfedilen pineal bez, 1600'lü yıllarda Descartes tarafından "ruhun merkezi" olarak adlandırılmıştır. Önceleri hiçbir fonksiyonu olmadığı düşünülen pineal bezin bugün önemli nöroendokrin organ olduğu bilinmekte ve salgıladığı melatonin ile bir çok araştırmaya konu olmaktadır (1). Uyku-uyanıklık periyodunu düzenleyerek canlıların zaman kavramını ayarlayan melatonin hormonu, son yıllarda antioksidan etkisinin belirlenmesiyle de yaygın bir kullanım alanına sahip bulunmaktadır (2, 3).

Melatonin düzeyi yaşamın 3. ayına kadar artmakta, bundan sonra melatonin ritmi belirginleşmektedir. Sirkadiyan ritmin gelişmesinde anne sütüyle beslenmenin büyük önemi vardır (4).

Melatonin sentezi çevresel ışık şiddetine bağlıdır. Işık melatonin sentezi için inhibitördür. Sağlıklı kişilerde 21.00 -22.00 saatleri arasında melatonin sentezi başlar. Ortalama kan konsantrasyonu 50-70 pg/ml'dir (5). Uyumama ile melatonin ritmi ortadan kalkmaz. Melatonin yine geceleyin sentezlenir. Yani melatonin doğrudan uykuya yol açmaz, ama uyku zamanının belirlenmesinde önemlidir. Melatonin sentezlenmesi kış ve yaz aylarında daha fazla bahar aylarında daha azdır (6). Kandaki konsantrasyonu yaşa bağlı olarak değişir. 8 yaş civarında maksimumdur. Puberte döneminde belirgin azalma gösterir. Pubertenin gecikmiş olduğu durumlarda melatonin düzeyi artmıştır (7).

Melatonin sentezinin yalnızca pineal bezde olmadığı söylenebilir. Pineal bezin çıkarılması ile dolaşımdaki melatonin düzeyi azalmakta ancak tamamen yok olmamaktadır (8). Diffüz nöroendokrin sisteminin bir kısmı olan APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) hücrelerinde, gast-

rointestinal kanaldaki enterokromaffin hücrelerinde küçümsenmeyecek düzeyde melatonin sentezi olmaktadır (9). Ayrıca solunum yolları, karaciğer, böbrek, adrenal bezler, timus, tiroid, plasenta, mast hücreleri gibi nöroendokrin karakterde olmayan hücrelerde ve natural killer (NK) hücreler ile eozinofilik lökositlerde de tespit edilmiştir (10). Fakat pineal bez dışındaki hücrelerden salınan melatonin, hücreler arası iletişimin düzenlenmesinde parakrin olarak rol alır (9, 10).

Melatoninin pineal bezde depolanma durumu yoktur ve kanda çözünürlüğü yüksektir. Pineal bezde kan-beyin bariyeri bulunmamaktadır (11). Melatonin plasentadan ve süten bebeğe geçer. Yarı ömrü çok kısa (10-40 dk) olan melatoninin metabolizması karaciğerde, atılımı ise böbreklerde gerçekleşmektedir (12). N-Asetil serotonin melatoninin hem prekürsörü hem de metabolitidir (13).

Melatoninin Etki Mekanizması

Merkezi sinir sistemi, karaciğer ve barsaklarda melatoninin reseptörleri çekirdekte bulunur. Hipofizde kalsiyum ve cAMP gibi hücre içi ikinci habercilerin düzeyini değiştirerek etki eder. Dışı genital sistemde membran reseptörlerinde adenilat siklazı aktive ederken, testiste ise cGMP yapımını artırır (14, 15).

Melatoninin Etkileri

Melatonin nöronlar üzerinde hem in vivo hem in vitro koruyucu etkiye sahiptir (16). Yaşlanma ile birlikte kan melatonin düzeyinde azalma meydana gelir, bu da beyni artan bir dejenerasyon riskine maruz bırakır (17).

Melatonin yağda ve suda eriyerek yüksek kan-beyin bariyeri geçişi sağlamaktadır. İntravenöz uygulamayı takiben birkaç dakika içinde beyine geçebilen melatonin organizmanın antioksidan sa-

Haberleşme Adresi: **Yard.Doç.Dr. A.Kasım BALTACI**, S.Ü.T.F Fizyoloji Anabilim Dalı, KONYA

Geliş Tarihi : 12.02.2001

Yayına Kabul Tarihi : 03.05.2001

vunmasında rol almaktadır. Lipid peroksidasyonu yapan serbest radikallere karşı koruyucudur (18). Melatonin serbest radikal giderici etkileri için hiçbir bağlanma bölgesine, reseptöre, membrana ihtiyaç duymaz. Melatonin hem direkt hem de indirekt olarak etki eder. Direkt olarak serbest radikalleri giderir, indirekt olarak antioksidan fonksiyon gösterir. OH radikalini nötralize etme özelliği vardır (3).

Melatoninin en iyi bilinen etkileri üreme fizyolojisi ile ilgili olanıdır. Üreme sistemi üzerine inhibitör etkileri olan melatonin (19), plazma düzeyi 500 pmol/lit'nin altına düştüğü zaman GnRH salgılanması artar ve puberte başlar. Ayrıca melatonin endorfin düzeyini artırır. Endorfinler ise GnRH salgılanmasını azaltan fonksiyona sahiptir (20). Melatonin yüksek konsantrasyonlarda iken kız çocuklarında ovulasyon olmaz (1). Melatonin, hipofiz bezi üzerinde doğrudan etkiyle LH (Luteinizan Hormon) salgılanmasını inhibe eder. Ovulasyonda ise melatonin düzeyinde azalma ve LH seviyesinde artış vardır. Bu bulgu kontrasepsiyonda melatonin kullanılabilmesi fikrini doğurmuştur (21).

Melatoninin diğer hipofiz hormonları üzerine de etkileri vardır. Kadınlarda prolaktin, erkeklerde bazal büyüme hormonu sekresyonunu artırmaktadır (21, 22).

Pinealektomi sonrası vazopressinin günlük ritmi ortadan kalkmakta, gerek hipertonic, gerekse hipovolemik uyarılara karşı vazopressin salgılanmasında azalma gözlenmektedir. Yani pineal bez normal nörohipofiz aktivitesi için gereklidir (23).

Pineal bez tiroid fonksiyonları üzerine genel inhibitör etkiye sahiptir (24).

Melatonin, merkezi sinir sisteminin elektriksel aktivitesini stabilize eder. Epilepsi tedavisinde kullanımı için umut taşır (1).

Melatoninin post-menapozal dönemde kullanılması östrojen replasman tedavisinde östrojenin etkinliğini artırmakta ve östrojen dozunu %25 azaltmaktadır (21).

İmmün Sistem Üzerindeki Etkileri

Melatonin immün sistemi özellikle hücresel bağışıklığı hem direkt hem de indirekt yollarla etkileyen bir hormondur (25-27). Pubertenin başlangıcında melatonin üretiminin azalması ile timusun involusyonu paral seyrederek (28). Timus superior servikal gangliyon yoluyla sempatik sinir lif-

leriyle innerve edilir. Kolinerjik innervasyon tartışmalıdır ve genel olarak olmadığına inanılır. Buna paralel olarak pineal bez de sempatik sinirler tarafından innerve edilirler (29). Timus hasarlanmalarında 6-hidroksi dopamin tedavisi timik iyileşmeyi artırmakta, buna karşılık hidrokortizon verilmesi timik iyileşmeyi geciktirmektedir. Bu olay timik işlevleri desteklemede sempatik sinir sisteminin önemli bir rolü olduğunu gösterir(29). Ayrıca çarpıcı bir diğer örnek de timustan salgılanan, "timulin" diye adlandırılan, hücrel immün fonksiyonların gelişimi ve devamı için gerekli olan, çinkoya bağımlı bir hormonun, pineal bezi çıkarılmış farelerin kanlarında daha düşük seviyede bulunmasıdır. Çinko-timulin kompleksi İnterlökin-2' (IL-2) nin olgun T-hücrelerinin proliferasyonu üzerindeki etkinliğini güçlendirir. Aynı zamanda bu kompleks IL-2 ve muhtemelen diğer sitokinler için bir sitokin duyarlaştırıcı olarak büyümenin artırılmasında etkilidir. Çinko-timulin kompleksi "Timik Epitelyal Hücreler (TEC)" tarafından oluşturulur. TEC dolaşımdan çinkoyu alır. Timulin çinkoyu bağlar ve pg/ml düzeylerinde T-lenfositlere taşır. Timulin biyolojik aktivitelerinde çinkoya ihtiyaç duyar. Çinko ile bağlanmamış timulin inaktif ve aktif timulin üzerine de inhibitör etkilere sahiptir. TEC tarafından çinko-timulin kompleksinin salgılanmasını stimüle eden faktörler ise; çinko, IL-1, prolaktin'dir. IL-1 metallothionein'in indüksiyonuyla timustan çinko alınımını başlatır. IL-1, prolaktin, çinko-timulin kompleksi beraber koordineli bir biçimde çalışarak T-lenfositleri içinde IL-2 üretimi ve IL-2 reseptör (IL-2r) aktivitesini destekler (29-31).

Timik işlevlerin kritik bir yönünün çinkonun T-hücre sistemine paketlenmesi ve gönderilmesi olduğunu ve bu sürecin mükemmel bir nöroendokrin kontrol altında olduğunu belki de timus involusyonunu takip eden yaşlanma sürecinin merkezinde olduğunu söylemek yerinde olacaktır. Yaşlı farelerde melatonin takviyesinin timik fonksiyonları iyileştirmesi ve azalan plazma çinko düzeylerini artırması melatonin-immün sistem-çinko ilişkisine çarpıcı bir misal olarak verilebilir (32, 33).

Düşük düzeydeki IL-1 "ki bu düzey non inflamatuvar düzeydir (= 1 ng/ml)" yüksek affinitesi olan IL-2 reseptör aktivitesini başlatır ve IL-2 üretimine katkıda bulunur. Bu reseptör aracılığı ile etkili olan IL-2 antijen yokluğunda T-hücreleri klonlanmasını

uyarır. Bu genetik program T-lenfositlerinin gelişiminde anahtar bir rol oynar. Bu olayda bahsedilen sitokinler (IL-1, IL-2) periferden T hücre yenilenmesi için sinyal oluşturmaktadır. Çinko-timulin kompleksi ise bu sinyal yolunu oluşturan en önemli timik peptiddir. Bu yapı şeması timusun immün sistemin kendi üretimi olan IL-1, IL-2 ve çinko-timulin kompleksi tarafından düzenlendiğini ortaya koyar (29, 31).

Çinko eksikliğinden en fazla etkilenen immün sistem hücreleri CD4 işaretli T-lenfositleridir (34). Günümüzde T4-lenfositlerin "effektör"; T₈-lenfositlerin "regülatör" olduğu şeklindeki klasik sınıflama her iki alt grubun da eş zamanlı olarak aynı fonksiyonları gösterebildiği ispatlandıktan sonra geçerliliğini yitirmiştir. En son sınıflamada, T4-lenfositleri sitokin salgılarına göre Th-1 ve Th-2 olarak ikiye ayrılmaktadır. Th-1: IL-2 ve gama interferon üretimini sağlarken; Th-2 humoral immunitiyi düzenlemektedir. Hatta Th-2'nin ürettiği bir sitokin olan IL-10 hem T-hücrelerini hem de NK (Natural Killer) hücrelerinin gama interferon sentezini inhibe ederek hücrel immüniteyi olumsuz etkilemektedir. Bu olaylarda çinkonun etkisi hem Th-1 lenfositler hem de NK hücreleri üzerinedir (35).

Çalışmalar gama interferon ve IL-2 salgılayan, antijenle aktive T-lenfosit hücrelerinin pineal bezden salgılanan melatoninin hedef hücreleri olduğunu göstermiştir (36). Her iki sitokin türü de NK aktivitesinin ve/veya diğer doğal immün parametrelerin iyi bilinen stimülatörleridir (30). Bu sitokinlerin melatoninin bu tür immün parametreler üzerinde gözlenen etkilerine aracılık ediyor olması kuvvetle muhtemeldir.

Pinealektomize farelerde gözlenen negatif çinko dengesi, timusun involusyonu, sirkülasyondaki timulin-çinko kompleksinde, IL-2 düzeyinde ve CD4 işaretli T hücre sayısındaki anlamlı azalmaların melatoninin takviyesi ile tekrar kontrollerindeki değerlerine ulaşması melatoninin immün sistem üzerindeki etkilerinin ortaya konulması açısından çarpıcı bir örnektir (37). Melatonin eksikliği oluşturulan ratlarda plazma çinko düzeylerinin azalması veya melatonin uygulamasının ratlarda plazma çinko düzeylerini artırdığının ortaya konulması, çinko ile melatonin arasındaki ilişkinin bir delili olarak söylenebilir (38). Melatoninin immün sistem

üzerindeki bu etkilerini timustaki melatonin reseptörleri aracılığıyla direkt olarak göstermesi muhtemeldir (39). Bunun dışında melatoninin çinkonun sindirim sisteminden emilimini artırdığı kabul edilmektedir. Barsaklarda melatonin için spesifik bağlama bölgelerinin bulunması da, bu hormonun çinkonun sindirim sisteminden emilimini artırmasında temel bir mekanizma gibi görülmektedir (37, 39).

Pek çok hormon doğal immün sitolitik efektörleri etkiler. Melatoninle bağlantılı olarak en çok üzerinde durulanlar; opioidler, TRH (Tirotropin Releasing Hormon) GH (Büyüme Hormonu) ve prolaktin'dir (40). Santral sinir sistemi de opioid peptidler ve melatoninin bu etkisini açıklamak ya da NK aktivitesinin merkezi modülatörü olarak bu mekanizma içinde kabul edilmektedir. Çalışmalar melatoninin aktive T-lenfositlerle opioid peptidler salınımını uyardığını, bağışıklığın ve anti stres özelliklerin arttığını göstermektedir (41). Bunun yanı sıra GH, TRH ve prolaktin'inde NK aktivitesini artırdığı ve melatonininden etkilendiği bilinmektedir (40, 41).

Anterior hipotalamik alan (AHA) lezyonu oluşturulmuş farelerde etkileyici bir timus involusyonunun gerçekleştiği ortaya konulmuştur. Buna karşılık AHA lezyonlu farelerde TRH, timus involusyonunu önlemekte, kuvvetli bir şekilde ağırlık ve sellülariteyi onarmaktadır (42). TRH'in timusu iyileştiren etkisinin timus içindeki lenfositlerin fonksiyonu ve/veya proliferasyonu yoluyla olması muhtemeldir. Çünkü TRH, AHA lezyonu olan farelerde periferik kandaki toplam lökosit sayısını etkilememekte, iyileştirici etkisi lenfositlerle sınırlı kalmaktadır. Bu sonuç TRH'in etkisinin lenfoid hücreler için selektif olduğunu, myeloblastik gelişme kaynağına yani kemik iliğine etkisinin olmadığını göstermiştir. Gerçekte lenfositlerde TRH reseptörünün tespit edilmiş olması bu bulguyu destekler (42). TRH'in bir destekleyicisi olarak bilinen melatoninin de AHA lezyonlu farelerde timusu yeniden yapılandırması, bu ilişkide melatonin ve TRH'in birlikte rol aldıklarını düşündürmektedir. TRH ve melatoninin timusu yeniden yapılandırma etkisinin Triiyodotronin (T3) ve tiroksin (T4) hormonlarının artması yoluyla olmadığı, tersine periferik kanda Tiroksin düzeyini azalttığı görülmektedir. Bu durum timus üzerinde TRH'in etkisinin dolaysız olduğunu ve tiroid bezi tarafından aracılık edilmediğini göstermektedir (30, 42).

Yine TRH'in bu bağışıklığı geliştirici etkisine immün sistem hücreleri tarafından TSH (Tiroid Stimulan Hormon) üretimi aracılık ediyor olabilir. Zira TSH'in kendisinin bağışıklık modülatörü olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak çevresel değişkenlere karşı pineal bez tarafından yönetilen günlük ve mevsimsel adaptasyonun oluşumunun sağlanmasında TRH'in güçlü bir aday olduğu, etki spektrumunun sağlığa zararlı ajanlara karşı uyum gibi immünitenin düzenlenmesinin çok ötesine genişleyebileceği söylenebilir (28, 30, 42).

AIDS immün yetmezliğin insanda en dramatik modelidir. HIV ile enfekte 11 hastaya hastalığın farklı aşamalarında oral 56-84 gün boyunca 20 mg/gün dozda melatonin takviyesi yapılmıştır. Hastaların periferik kan mononükleer hücrelerinin sayısında genel bir artış ve T hücresi cevabında bir aktivasyon görülmesine rağmen immünolojik etkilerinin düzensiz olduğu gözlemlendi. Hasta sayısının az olması ve hastalığın ileri aşamaları bahsedilen çalışmanın kesin sonuca ulaşmasını engellemiştir (43). Melatonin tedavisinde zamana bağımlılık çok kritik ve aydınlatılması gereken bir konudur. Ancak her şartta HIV (+) hastalarda melatonin kullanımının üzerinde ciddi olarak durulmalıdır.

Melatoninin terapötik amaçlı kullanımının gelecek vaad ettiği alanlardan biri de kanser immünoterapidir (29). Melatonin özellikle meme ve prostat gibi kanserlere karşı koruyucudur ve tedavide kullanılabilir (30).

Kanser sıklıkla baskılanmış melatonin sekresyonu ve immün reaktiviteyle birlikte seyreder (44). Kanser immüno terapisindeki son gelişmeler doğal sitolitik mekanizmanın aktivasyonuna odaklanmıştır (36). NK ve Lenfokinle Aktive Öldürücü

Hücreler (LAK), malign veya virüsle enfekte hücreleri lizise uğrattırırken, normal hücrelere dokunmaz. IL-2'nin NK aktivitesini güçlendirdiğine dair ilginç bulgular, cesaretli sonuçlar veren çalışmaları tetiklemiştir (43). Ancak IL-2'nin anti-kanser etkisi yalnız yüksek konsantrasyonlarda görülmekte ve kuvvetli toksik etkisi kullanımını sınırlamaktadır. Buna karşın IL-2 ve melatoninin kombine verilmesinin IL-2'nin yan etkilerini (toksik) ortadan kaldırdığı şeklinde son yıllarda oluşan bilgiler ümit vericidir. IL-2'ye bağımlı LAK fenomeni daha iyi bilinen NK aktivitesine ek olarak organizmanın kullanabileceği en temel anti – kanser silahı oluşturan fizyolojik mekanizmayı yansıtır olabilir (43).

Melatoninin immün sistem üzerinde bahsedilen bütün etkilerinde "çinko" temel bir aracı gibi görülmektedir. Melatonin eksikliğinin aynı zamanda çinko eksikliği ile sonuçlanması veya melatonin takviyesinin çinkonun barsaklardan emilimini artırarak çinko düzeyini yükseltmesi bu bulguların kuvvetli bir delilidir (37-39). Son olarak; çinko eksikliğinin, ratlarda plazma melatonin düzeylerinde bir azalmaya veya çinko takviyesinin aynı zamanda plazma melatonin düzeylerinde önemli artışa yol açması (45), melatonin ile çinko arasındaki ilişkinin tek taraflı olmadığını göstermektedir. Önemli bir eser element çinko, melatonin gibi çeşitli parazitik infeksiyonlar, AIDS, kanser ve yaşlanmada potansiyel değeri olabilecek bir tedavi aracı gibi görülmektedir (46-48). Çinkonun melatonin üzerindeki etkilerinin ayrıntılı şekilde ortaya konulması, belki de bahsedilen olaylarda çinko ile melatoninin kombine olarak uygulanabilirliğini gündeme getirecektir.

KAYNAKLAR

1. Keleştimur H. İnsanda pineal bezin fonksiyonları. F Ü Sağlık Bil Derg 1996; 10(1): 141-7.
2. Sonta SK, Thaela MJ, Gluchowska B, Stepien D, Jagura M. Effect of dose and time of melatonin injections on the diurnal rhythm of immunity in chicken. J Pineal Res 1991; 10: 30-5.
3. Üstündağ B, Canatan H. Melatonin: Güçlü bir antioksidan ve serbest radikal giderici. Fırat Tıp Derg 1999; 1 (7): 502- 512.
4. Hartman L, Roger M, Lemaitre BJ, Massias JF, Chausain JL. Plasma and urinary melatonin in male infants during the first 12 months of life. Clin Chim Acta 1982; 121: 37-42.
5. Wever RA, Polasek J, Wildgruber CHM. Bright light affects human circadian rhythms. Eur J Physiol 1983; 396: 85-7.
6. Foldes A, Hoskinson RM, Baker P, McDonald BJ, Maxwell CA, Restall BJ. Effect of immunization against melatonin on seasonal fleece growth in feral goats. J Pineal Res 1992; 13: 85-94.
7. Berga SL, Mortola JF, Yen SSC. Amplification nocturnal melatonin secretion in women with functionally hypothalamic amenorrhea. J Clin Endocrinol Metab 1988; 66: 242-44.
8. Manev H, Uz T, Kharlamov A, Joo YY. Increased brain damage after stroke or excitotoxic seizures in melatonin-deficient rats. FASEB 1996; 10 (13): 1546-51.

9. Bubenik GA, Pang SF. The role of serotonin and melatonin in gastrointestinal physiology: ontogeny, regulation of food intake and mutual serotonin-melatonin feedback. *J Pineal Res* 1994; 16:91-9.
10. Kvetnoy I, Sandvik AK, Waldum HL. The diffuse neuroendocrine system and extrapineal melatonin. *J Mol Endocrinology* 1997; 18: 1-3.
11. Kopin IJ, Pare CMB, Axelrod J, Weissbach H. The fate of melatonin in animals. *J Biol Chem* 1991; 236 (11): 3072-5.
12. Reiter RJ. Pineal melatonin: Cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocrine Res* 1991; 12 (2): 151-80.
13. Leone RM, Silman RE. Melatonin can be differentially metabolized in the rat to produce N-Acetylserotonin in addition to 6-hydroxy-melatonin. *Endocrinology* 1984; 114 (5): 1825-1832.
14. Sirotkin AV, Schaefer HJ. Direct regulation of mammalian reproductive organs by serotonin and melatonin. *J Endocrinology* 1997; 154: 1-5.
15. Menendez-Pelaez A, Reiter RJ. Distribution of melatonin in mammalian tissues: the relative importance of nuclear versus cytosolic localization. *J Pineal Res* 1993; 15: 59-69.
16. Kotler M, Rodriguez C, Sainz RM, Antolin I, Menendez-Pelaez A. Melatonin increases gene expression for antioxidant enzymes in rat brain cortex. *J Pineal Res* 1998; 24: 83-9.
17. Escames G, Acuna-Castroviejo D, Leon J, Vives F. Melatonin interaction with magnesium and zinc in the response of the striatum to sensorimotor cortical stimulation in the rat. *J Pineal Res* 1998; 24: 123-9.
18. El-Missiry MA. Prophylactic effect of melatonin on lead-induced inhibition of heme biosynthesis and deterioration of antioxidant systems in male rats. *J Biochem Mol Toxicol* 2000; 14(1):57-62.
19. Öztürk A, Baltacı AK, Bediz ÇŞ, Güngör S, Ateş A. Çinko ve melatonin eksikliğinin rat testisleri üzerine histolojik etkileri. *Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 26. Kongresi (Uluslararası Katılımlı) Bildiri Özetleri Kitabı; 4-8 Eylül 2000; Eskişehir, Türkiye. p. 105.*
20. Chazot G, Claustrat B, Brun J, Olivier M. Rapid antidepressant activity of des-tryptophan endorphin: Correlation with urinary melatonin. *Biol Psychiatr* 1985; 20: 1026-30.
21. Bispink G, Zimmermann R, Weise HC, Leidenberger F. Influence of melatonin on the sleep-independent component of prolactin secretion. *J Pineal Res* 1990; 8: 97-106.
22. Silman R. Melatonin and the human gonadotropin-releasing hormone pulse generator. *J Endocrinol* 1991; 128: 7-11.
23. Forsling ML, Stoughton RP, Zhou Y, Keleştimur H, Demaine C. The role of the pineal in the control of the daily patterns of neurohypophysial hormone secretion. *J Pineal Res* 1993; 14: 45-51.
24. Selçuklu A, Keleştimur H, Paşaoğlu H, Paşaoğlu A, Keleştimur F, Akdemir H. Effects of pinealectomy on the plasma levels of thyroid hormones in the rat. *Erciyes Tıp Derg* 1992; 14: 1-4.
25. Rosolowska-Huszcz D, Thaela MJ, Jagura M, Skwarlo-Sonta K. Pineal influence on the diurnal rhythm of nonspecific immunity induces in chickens. *J Pineal Res* 1991; 10: 190-5.
26. Poon AM, Liu ZM, Pang CS, Brown GM, Pang SF. Evidence for a direct action of melatonin on the immune system. *Biol Signals* 1994; 3(2): 107-17.
27. Lopez-Gonzales MA, Calvo JR, Osuna C, Rubio A, Guerrero JM. Synergistic action of melatonin and vasoactive intestinal peptide in stimulating cyclic AMP production in human lymphocytes. *J Pineal Res* 1992; 12: 174-80.
28. Pierpaoli W, Changxian Y. The involvement of pineal gland and melatonin in immunity and aging. *J Neuroimmunology* 1990; 27: 99-109.
29. Hadden JW. Thymic endocrinology. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 1(840): 352-8.
30. Sonta KS. Functional connections between the pineal gland and immune system. *Acta Neurobiol Exp* 1996; 56:341-57.
31. Hadden JW. Thymic endocrinology. *Int J Immunopharmac* 1992; 14(3): 345-52.
32. Mocchegiani E, Bulian D, Santarelli L, Tibaldi A, Muzzioli M, Pierpaoli W, Fabris N. The immunoreconstituting effect of melatonin or pineal grafting and its relation to zinc pool in aging mice. *J Neuroimmunol* 1994; 53: 189-201.
33. Mocchegiani E, Santarelli L, Tibaldi A, Muzzioli M, Bulian D, Cipriano K, Olivieri F, Fabris N. Presence of links between zinc and melatonin during the circadian cycle in old mice: effects on thymic endocrine activity and on the survival. *J Neuroimmunol* 1998; 86 (2): 111-22.
34. Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency and studies in an experimental human model. *Am J Clin Nutr* 1991; 53(2): 403-12.
35. Prasad AS. Zinc and immunity. *Mol Cell Biochem* 1998; 188: 63-9.
36. Mocchegiani E, Perissin L, Santarelli L, Tibaldi A, Zorset S, Rapozzi V, Giacconi R, Bulian D, Giraldo T. Melatonin administration in tumor-bearing mice (intact and pinealectomized) in relation to stress, zinc, thymulin and IL-2. *Int J Immunopharmacol* 1999; 21 (1): 27-46.
37. Mocchegiani E, Bulian D, Santarelli L, Tibaldi A, Muzzioli M, Lesnikov V, Pierpaoli W, Fabris N. The zinc pool is involved in the immunoreconstituting effect of melatonin in pinealectomized mice. *JPET* 1996; 277: 1200-8.
38. Bediz ÇŞ, Baltacı AK, Moğulkoç R, Ateş A. Ratlarda melatonin eksikliği ve takviyesinin plazma çinko düzeylerine etkisi. *Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 26. Kongresi (Uluslararası Katılımlı) Bildiri Özetleri Kitabı; 4-8 Eylül 2000; Eskişehir, Türkiye. p. 105.*
39. Fabris N, Mocchegiani E, Provinciali M. Plasticity of neuro-endocrine-thymus interactions during aging-a minireview. *Cell Mol Biol* 1997; 43(4): 529-41.
40. Maestroni GJM, Conti A. Anti-stress role of the melatonin-immuno-opioid network: Evidence for a physiological mechanism involving T-cell-derived immunoreactive b-endorphin and met-enkephalin binding to thymic opioid receptors. *Intern J Neuroscience* 1991; 61: 289-98.
41. Beşkonaklı E, Palaoğlu S, Renda N, Kulaçoğlu S, Turhan T, Taşkın Y. The effect of pinealectomy on immune parameters in different age groups in rats: results of the weekly alteration of the zinc level and the effect of melatonin administration on wound healing. *J Clin Neurosci* 2000; 7(4): 320-4.
42. Lesnikov VA, Korneva EA, Dall'ara A, Pierpaoli W. The involvement of pineal gland and melatonin in immunity and aging: II. thyrotropin-releasing hormone and melatonin forestall involution of the thymus in anterior hypothalamic area (AHA)-lesioned mice. *Intern J Neuroscience* 1992; 62:141-53.

43. Maestroni GJM. The immunoneuroendocrine role of melatonin. J Pineal Res 1993; 14: 1-10.
44. Lissoni P, Barni S, Tancini G, Fossati V, Frigerio F. Pineal-opioid system interactions in the control of immunoinflammatory responses. Ann N Y Acad Sci 1994; 741:191-6.
45. Bediz CŞ, Baltacı AK, Moğulkoç R, Ateş A. Ratlarda çinko eksikliği ve takviyesinin plazma melatonin düzeylerine etkisi. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 26. Kongresi (Uluslararası Katılımlı) Bildiri Özetleri Kitabı; 4-8 Eylül 2000; Eskişehir, Türkiye. p. 106.
46. Baltacı AK, Ergene N, Özkal ZE, Divanlı Y, Şengil AZ, Gedikoğlu G. Yaşlılarda hücrel bağışıklığın çinko sülfatla artırılması. SÜ Tıp Fak Derg 1990; 6(4): 331-6.
47. Baltacı AK, Ergene N, Ateş A, Bediz CŞ, Özmerdivenli R, Duman S. Deneysel Toxoplasma gondii enfeksiyonlarında serum çinko düzeyleri ve çinko takviyesinin hücrel bağışıklıktaki etkisi. Turgut Özal Tıp Merkezi Derg 1995; 2(2): 130-4.
48. Baltacı AK, Ergene N, Uysal H. Çinkonun insan sağlığındaki rolü. SÜ Tıp Fak Derg 1990; 6(4):444-8.