

# Pineal Bezin Morfolojik Yapısı ve Fonksiyonları

## THE MORPHOLOGICAL STRUCTURE AND FUNCTIONS OF THE PINEAL GLAND

İlter KUŞ\*, Mustafa SARSILMAZ\*\*

\* Yrd.Doç. Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi AD,

\*\* Prof. Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi AD, ELAZIĞ

### Özet

Nöroendokrin bir organ olan pineal bez, fonksiyonlarını sirkadiyan bir ritimde ve karanlıkta salgıladığı melatonin hormonu aracılığı ile gösterir. Melatoninin başta endokrin sistem olmak üzere, vücutun diğer fizyolojik fonksiyonları üzerine de etkileri olduğu bildirilmektedir. Bu derlemede pineal bezin morfolojik yapısı ve fonksiyonları daha önce yapılmış olan çalışmaların ışığı altında incelenecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Pineal bez, Morfolojik yapı, Fonksiyon

T Klin Tıp Bilimleri 2002, 22:221-226

### Summary

The pineal gland which is an endocrine tissue exerts its function in circadian rhythm by secretion of melatonin hormone in the dark. Melatonin effects variety of physiological functions including endocrine system. Therefore the morphological structure and functions of the pineal gland will be reviewed under the light of available literature.

**KeyWords:** Pineal gland, Morphological structure, Function

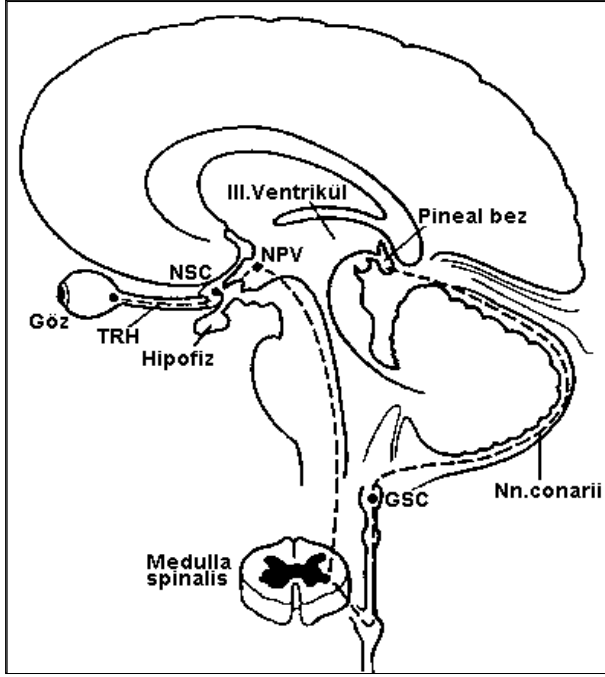
T Klin J Med Sci 2002, 22:221-226

Pineal bez (epiphysis cerebri, corpus pineale, glandula pinealis), önemli bir nöroendokrin organdır (1). İnsanda, colliculus superior'lar, pulvinar thalami ve splenium corporis callosi arasında yerleşmiş olan corpus pineale (2), küçük, konik şekilli bir organ olup, 5-8 mm uzunluğunda, 3-5 mm genişliğinde ve 120-150 mg ağırlığındadır (1, 3-6). Pineal bez bir sap aracılığı ile 3. ventrikül tavanına bağlanmıştır (3-8). III. ventrikül, pineal sap içerisine doğru girerek recessus pinealis'i oluşturur. Sapın recessus pinealis'in üzerinde kalan bölümü commissura habenulorum ile birleşir. Alt duvarı ise commissura posterior'a tutunur (2).

Pineal bez, kan akımı yeterliliği yönünden 4 ml /dak./g'lık değerle böbreklerden sonra ikinci sırada gelir (1,3,5). A. cerebri posterior'dan ayrılan (5,9) a. choroidea posterior'un ince dalları tarafından beslenir (3,5,9,10). Beze gelen arteriyel dallar kapsulada bir çok arteriollere ayrılarak organ içerisine penetre olurlar ve bağ dokusu septalarına uyacak şekilde parankimaya dağılırlar (3,5). Pineal bezin venöz dolaşımı ise v. cerebri magna (3,5,9) ya da v. cerebri interna yoluyla olur (3,5,9,10).

Pineal bezin endokrin aktivitesi, diğer endokrin organlardan farklı olarak sinirsel innervasyona bağlıdır. Işık ve karanlık, pineal bezden melatonin salgılanmasının düzenlenmesinde belli bir öneme sahiptir. Genel olarak ışık

melatonin yapımını azaltır, karanlık ise artırır (1). Işık uyarımları pineal beze, retina'dan başlayan kompleks bir sinirsel yolla ulaşır (10). Bu uyarımlar retina'nın fotoreseptörlerinde elektriksel impulsa çevrilerek tractus retinohypothalamicus vasıtasıyla hypothalamus'ta yer alan nucleus suprachiasmaticus'a iletilir (1,3,5,10). Retina'dan başlayan tractus retinohypothalamicus, chiasma opticum düzeyinde tractus opticus'tan ayrılır (1). Bu yola ait liflerin büyük bir kısmı chiasma opticum'da çapraz yaparak karşı tarafın nuc. suprachiasmaticus'una ulaşır. Liflerin az bir kısmı ise çapraz yapmadan aynı tarafın nuc. suprachiasmaticus'unda sonlanır (5,10). Burada sinaps oluşturduktan sonra, lifler hypothalamus'taki nuc. paraventricularis'e gelir (1,3). Nuc. paraventricularis'ten başlayan lifler ise mesencephalon'daki formatio reticularis'te sonlanır. Buradan da tractus reticulospinalis lifleri ile medulla spinalis'in üst thoracal segmentlerinde columna intermediolateralis'teki multipolar ganglion hücrelerinde sonlanırlar. Columna intermediolateralis'teki multipolar ganglion hücrelerinin aksonları ise medulla spinalis'ten çıkar ve preganglionik lif olarak ganglion cervicale superior'a gelir (3,5,10,11). Ganglion cervicale superior'dan çıkan sempatik postganglionik lifler ise, tentorium cerebelli'den geçerek nn. conarii yolu ile pineal beze ulaşır (1,5,10,11). Pineal bezin kapsulasından geçen myelinsiz sinir lifleri bağ dokusu septalarına uyacak



Şekil 1. Pineal Bezin İnnervasyonu. TRH: Tractus retinohypothalamicus, NSC: Nucleus suprachiasmaticus, NPV: Nucleus paraventricularis, GSC: Ganglion cervicale superior.

şekilde parankimada dağılırlar. Sinir lifleri daha çok perikapiller alanlarda ve pinealositler arasında sonlanır (3, 5, 10). Nadiren pinealositler ile sinaps oluştururlar (3), (Şekil 1).

### Prenatal ve Postnatal Gelişimi

İnsanda, pineal bez prenatal gelişimin 36. gününde (4), commissura posterior ile commissura habenulorum arasında, diencephalon tavanının arka bölümündeki neuroepithelium'un divertikülü şeklinde gelişmeye başlar (4-7). Neuroepithelial hücreler çoğalarak pinealoblastları oluştururlar. Bunlar da parankima hücrelerine dönüşürler. Kan damarlarını içeren stroma dokusu ise mezenşimden gelişir (5,12). Pineal bezin parankimasında iki tip hücre bulunmaktadır; pinealositler ve glia hücreleri (1,3-10,12-14). Erken embriyonal dönemlerde kommissuralardan gelen sinir lifleri organa ulaşır. Sempatik sinir lifleri ise yaklaşık 60. günde n. conarii yoluyla organın distal kutbundan girer ve innervasyonda başlıca rolü oynar (12).

Doğumda, pinealositlerin çekirdekleri geniş, oval ve ökromatiktir, sitoplazmaları soluk boyanır. Bunlar erişkin pinealositlerine benzerler. Glia hücreleri ise küçük, uniform ve çekirdekleri oval hücrelerdir, sitoplazmaları koyu boyanır, bol miktarda pigment içerirler. Doğumda baskın olan hücrelerdir. Postnatal yaşamın 3. ayından itibaren glia hücreleri azalır, yerini pinealositler alır (12).

Genel olarak insanda pineal bezin 7 yaşına kadar büyüdüğü kabul edilir (4,8). İleri yaşlarda glia ve bağ dokusu hücrelerinde artış, kist gelişimi gözlenir. Yaş artışıyla birlikte pineal bezde sekresyonun atılımı sırasında, vezikül artıkları üzerine kalsiyum tuzlarının çökmesiyle meydana gelen beyin kumu (acervulus cerebri) oluşumları görülür (12).

### Histolojik Yapısı

Subaraknoid aralıkta yer alan corpus pineale, sap bölümü dışında pia mater ile sarılıdır. Kapsül görevi yapan pia mater'den birçok kan damarı içeren ince bağ doku septaları organ içerisine penetre olarak, bezi düzensiz lobullere ayırır (4,6,8,9). Bezin parankimasında bulunan pinealositler, hücrelerin çoğunluğunu oluştururlar. Bu hücreler, aynı zamanda bezin sekresyon fonksiyonundan sorumludurlar. Parankimada bulunan glia hücreleri ise, destekleyici hücrelerdir ve daha az sayıdadırlar (1,3-10,12-20).

Pinealositler (esas hücreler): Parankimal hücrelerin %85-90'ını teşkil ederler. Hücrelerin ökromatik çekirdekleri genellikle çentikli (ya da lobüllü), iri ve yuvarlak (ya da oval) şekildedir. Çekirdekçikleri ise çok belirgindir (4, 6,8,16-18). Haematoxilen-Eosin ile hazırlanmış kesitlerde, açık renkte boyanmış epiteloit hücre kordonları veya kümeleri şeklinde görünürler. Sitoplazmaları değişik miktarlarda yoğun cisimcikler, membranla çevrili granüller, lizozomlar, serbest poliribozomlar ve lipid damlacıkları içerir. Çekirdek etrafında bol miktarda mitokondri gözlenmektedir. Golgi kompleksi iyi gelişmiştir. Ayrıca sitoplazmalarında bol miktarda endoplazmik retikulum (özellikle de granülsüz endoplazmik retikulum), çok sayıda mikrotubulus ve glikojen granülleri bulunur (4,6,8,16-19). Hücreler birbirlerine genellikle nekuslar, desmozomlar ve ara bağlantı kompleksleriyle bağlanırlar. (12). Pinealositlerin ultrastrüktürel yapısında yüksek hücre aktivitesine sahip oldukları görülür. Nöroendokrin fonksiyona sahip olan bu hücrelerden, melatonin, serotonin ve bazı pineal peptidler salgılanmaktadır (18,19).

Glia hücreleri (interstisyel hücreler): Pinealosit kordonları arasında ve perikapiller alanlarda bulunan glia hücreleri, parankimal hücrelerin %10-15'ini oluşturur (17). Çekirdekleri oval şekilde olup, kromatinin yoğunluğundan dolayı koyu renkte boyanır. Çekirdekçikleri ise çok küçüktür ve perifer yerleşmiştir (4,6,8,12,16-21). Hücre sitoplazması bazofiliktir ve çok sayıda serbest ribozom içerir. Sitoplazmada bol miktarda granüllü endoplazmik retikulum (GER) kesecikleri bulunmaktadır. Ayrıca geniş bir golgi kompleksi, lipid damlacıkları, lizozom benzeri cisimcikler ve vakuoller gözlenir. Nadiren glikojen tanecikleri bulunur (4,12,16,18,20). Glia hücrelerinin 5-6

nm çapında ve çok sayıda mikrofilamentler içeren uzun sitoplazmik uzantıları vardır. Hücreler bu sitoplazmik uzantılarıyla pinealositler, sinir lifleri ve diğer glia hücreleri ile bağlantı kurarlar (8,20). Bu hücrelerin boyanma özellikleri, ince yapısı ve fonksiyonları göz önünde tutulduğunda astrositlere benzedikleri görülür (4-6,12,15,18-20). Pineal bezdeki glia hücreleri, destekleyici fonksiyonlarının yanı sıra, parankima ile kan damarları arasındaki madde alışverişinde de rol oynar (8,19). Parankimal hücreler arasında, fenestrallı endotele sahip kapillerler, kollajen iplikler, sinir lifleri ve az olarak bağ dokusu hücreleri bulunmaktadır (4-8).

### Pineal Bezin Fizyolojisi

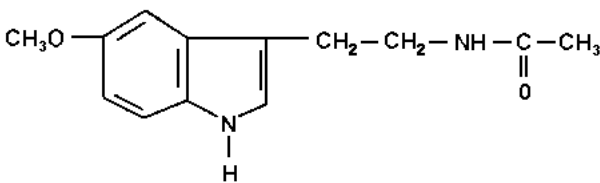
Pineal bez, hipotalamus'ta yer alan nucleus suprachiasmaticus ile birlikte biyolojik bir saat gibi çalışır. Biyolojik saatler, bir organizmada zaman ölçmeye yarayan hücre yapılarıdır. Pineal bez, sirkadiyan bir ritimde ve karanlıkta salgıladığı melatonin hormonu vasıtasıyla vücudun diğer kısımlarına zaman sinyalleri gönderir. Böylece günün ve yılın farklı zamanlarına bağlı fizyolojik siklusların düzenlenmesinde görev alır. Gün uzunluğundaki mevsimsel değişikliklerin yorumlanmasında ve özellikle üreme fonksiyonlarının kontrolünde önemli bir role sahiptir. Pineal bezin özellikle hipotalamus-hipofiz-gonadlar sistemi üzerine etki gösterdiği belirtilmesine karşın, hemen her endokrin organ ile fonksiyonel bir ilişki içinde olduğuna dair çalışmalar da mevcuttur (1).

### Melatonin

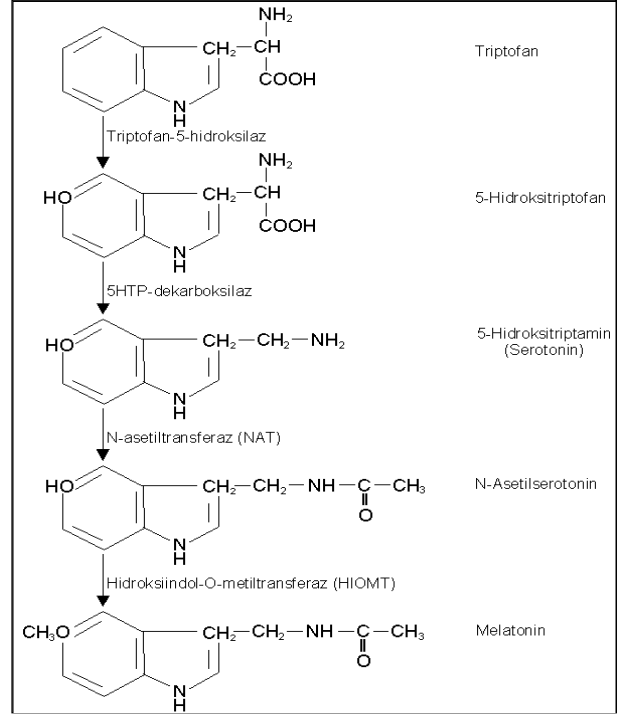
Pineal bezden iki grup endojen madde salgılanmaktadır. Bunlar, indolaminler ve peptidlerdir. İndolaminler içerisinde ise en önemlisi 232 molekül ağırlıklı N-asetil-5-metoksitriptamin (melatonin)'dir (10), (Şekil 2).

### Biyosentezi ve Metabolizması

Melatonin sentezi için öncelikle triptofan aminoasitinin dolaşımdan hücre içine alınması gerekmektedir (1,10,22). Hücre içerisine alınan triptofanın büyük bir kısmı indol metabolizmasında, küçük bir kısmı ise protein sentezinde kullanılır (10). Pinealositler içerisindeki triptofan, triptofan 5-hidroksilaz enzimi tarafından 5-hidroksitriptofan'a, 5-hidroksitriptofan ise L-



Şekil 2. Melatoninin Kimyasal Yapısı.

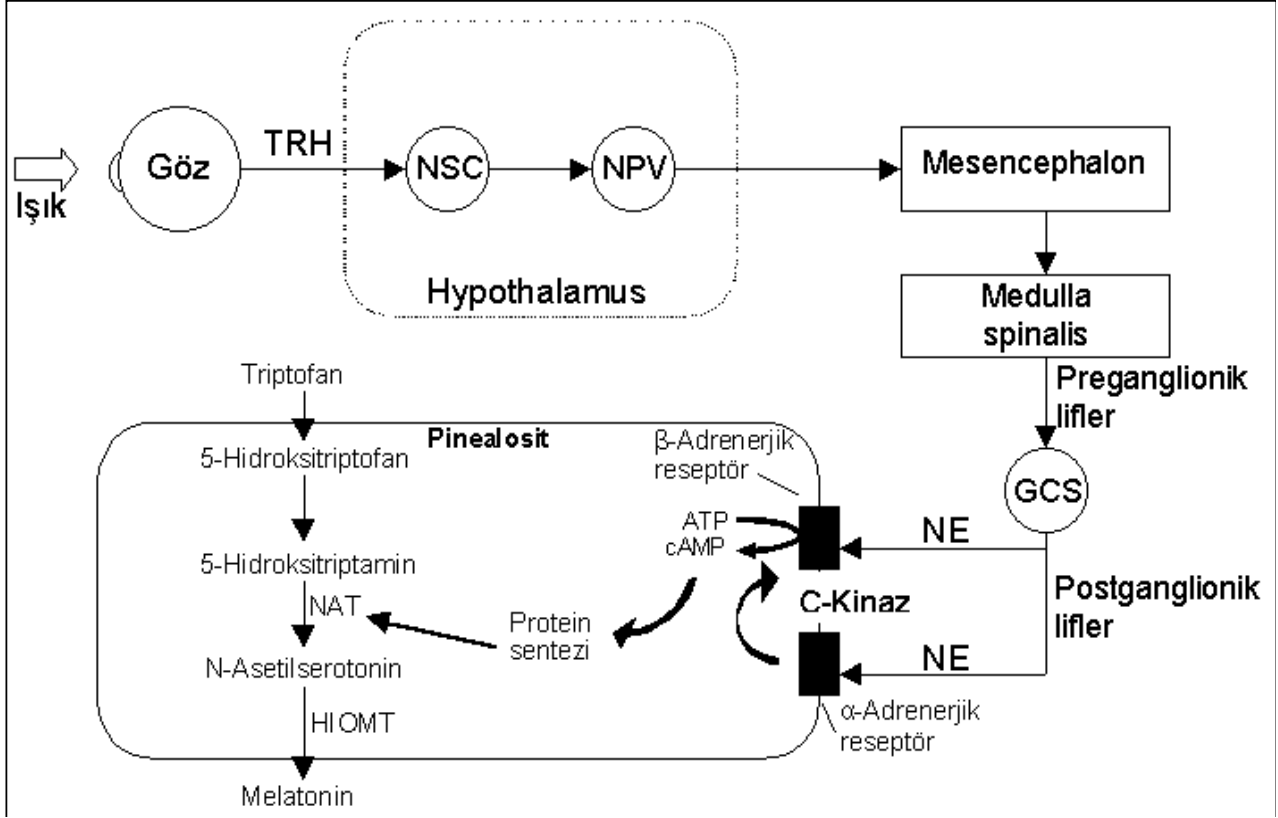


Şekil 3. Melatoninin Biyosentezi

aromatik aminoasit dekarboksilaz (dopa dekarboksilaz) vasıtasıyla 5-hidroksitriptamin'e (serotonin) dönüştürülür. Serotonin de N-asetiltransferaz (NAT) ile N-asetilserotonin'e ve son olarak N-asetilserotonin, hidroksiindol-O-metiltransferaz (HIOMT) enzimi tarafından melatonin'e dönüştürülür (1, 10,22), (Şekil 3).

Pineal bez içerisinde, postganglionik sempatik sinir uçlarındaki en önemli transmitter norepinefrin'dir. Gün boyunca ve ışıktaki nuc. suprachiasmaticus etkin olarak bu sinir uçlarından norepinefrin salınımını durdurur. Karanlıkta ise sinir uçlarından norepinefrin salınımı başlar. Norepinefrin, pinealosit membranındaki  $\beta$ -adrenerjik reseptörlere bağlanır.  $\beta$ -adrenerjik reseptörlerin uyarılması ile hücre içinde önce adenilat siklaz aktive olur ve cAMP artar. Daha sonra NAT ve dolayısıyla melatonin sentezi artar. Işığa çıkmakla, cAMP ve NAT düzeylerinde hızlı bir düşüş gözlenir. Pinealosit membranlarında  $\alpha$ -adrenerjik reseptörler de mevcut olup, pineal fonksiyonunun düzenlenmesinde  $\beta$ -uyarımı artırıcı bir rol üstlenirler (1,3,5,10, 22), (Şekil 4).

Melatonin sentezlendikten sonra depolanmaz. Molekül ağırlığının düşük olması, ayrıca lipofilik ve hidrofilik özelliklerinden dolayı pinealositlerden pasif difüzyonla hızlı bir biçimde atılır (22). Kanda bulunan melatoninin yaklaşık %70'i plazma albuminine bağlıdır.



**Şekil 4:** Melatonin Biosentezinin Kontrol Mekanizması. TRH: Tractus retinohypothalamicus, NSC: Nucleus supra-chiasmaticus, NPV: Nucleus paraventricularis, GCS: Ganglion cervicale superior.

Dolaşımdaki melatonin, beyin omurilik sıvısı dahil tüm biyolojik sıvılara ve büyük olasılıkla da tüm dokulara dağılır. İnsanda, bir çok vücut sıvısı ve dokularında (kan, BOS, idrar, tükürük, lenf, amniotik sıvı, sperma, retina ve siyatik sinir) melatonin ölçülmüştür. Ayrıca melatonin anneden fötusa plasenta yolu ile, yeni doğanlarda ise sütle geçmektedir (10,22). Sonuç olarak pineal bezde melatonin sentezi arttığı anda kandaki titreleri de yükselir. Kanda yarılanma süresi 10-40 dakika arasında olan melatonin başlıca karaciğerde ve ikinci derecede de böbreklerde metabolize olur (3,10, 22). Karaciğerden ilk geçişte melatoninin %90'ı metabolize olur ve mikrozomal enzimler tarafından 6-hidroksimelatoninine dönüşür. Bu madde sülfat veya daha az olarak da glukuronik aside bağlanır ve idrarla atılır (22). Melatoninin idrardaki başlıca metaboliti, 6-sulfatoksi-melatonin'dir (1,3,10).

Melatoninin kandaki konsantrasyonu yaşa bağlı olarak değişmektedir. Yeni doğanlarda kan melatonin konsantrasyonu düşük olup, 3. aya kadar artmakta ve bu aydan sonra günlük melatonin ritmi belirginleşmektedir (1). 8 yaş civarında kanda maksimum düzeylere ulaşır ve

puberte döneminde belirgin bir şekilde azalma gösterir. Pubertenin gecikmiş olduğu durumlarda melatonin düzeyinde artış gözlenmiştir. Kan melatonin düzeyi puberteden sonra sürekli bir azalma göstermektedir (3).

### Melatoninin Endokrinolojik Etkileri

Melatoninin, hipotalamus-hipofiz-gonadlar sistemi üzerine inhibitör bir etkiye sahip olduğu kabul edilmektedir (1,3,5,10,22-29,40-52). Bu etkisini direkt ve indirekt olarak iki şekilde gösterir (22,27). Direkt antigonadal etkisini, üreme sisteminde yer alan reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirir. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda, Leydig hücrelerinde melatoninin bağlandığı reseptörler gösterilmiştir ve melatoninin direkt testis üzerine etki ederek, Leydig hücrelerinden testosteron sentezini inhibe ettiği bildirilmiştir (30-37). İnsan spermatozoasında da melatonin reseptörleri gösterilmiş olup (38), melatoninin sperm motilitesini azalttığı bildirilmiştir (39). Melatonin gonadlar üzerine olan indirekt inhibitör etkisini ise şu şekilde gösterir. Hem hipotalamus düzeyinde GnRH (Gonadotropin-releasing hormon) üretimini ve

sekresyonunu baskılayarak hipofizden LH (Luteinizing hormon) salınımını inhibe etmekte, hem de doğrudan hipofiz üzerine de etki ederek  $Ca^{++}$  ve cAMP gibi hücre içi ikinci habercilerin düzeylerini değiştirmek suretiyle LH salınımını baskılamaktadır. Melatonin ayrıca endorfin gibi GnRH salgılanmasını azaltan opioid maddelerin sekresyonunu da arttırmaktadır (1,27).

Melatoninin gonadotropik hormonların yanısıra, diğer hipofiz hormonlarının salgılanması üzerinde de etkisi vardır. Bu etkiler şöyle sıralanabilir; prolaktin salgılanmasında artış, MSH (melanosit stimulating hormon) salgılanmasının inhibisyonu, vazopressin'in günlük salgılanma ritminin ve erkeklerde bazal GH (Growth hormon) sekresyonunun artması (1,10,22).

Melatonin ayrıca tiroid, böbreküstü bezi gibi diğer endokrin organlar üzerinde de etkilidir. Tiroid bezi fonksiyonları üzerinde genel bir inhibitör etki gösterir. Böbreküstü bezi fonksiyonları üzerinde de inhibitör etki göstererek, glukokortikoid ve mineralokortikoid sekresyonunu azaltır (1,10,23).

### Melatoninin Non-Endokrinolojik Etkileri

İmmun fonksiyonun artırılması: Melatonin salgısının fonksiyonel veya farmakolojik olarak inhibisyonu immün cevabı azaltıcı bir etkiye sahiptir. Melatonin sentezinin engellenmesi durumunda humoral ve hücrel immün reaksiyonlarda azalma gözlenirken, melatonin verilmesi immün fonksiyonu yeniden uyarmaktadır (1).

Uyku ritminin düzenlenmesi: Melatoninin gece boyunca düşük düzeyde salgılanması uykunun azalmasına ve bu sebeple uykuya duyulan ihtiyacın da artmasına neden olur. Akşamın erken saatlerinde yeterli miktarda melatonin salgılanamazsa uyuma güçleşir. Sekresyon devam etmediği takdirde gece uyanmaları görülür. Pineal bezin fazla miktarda ve uzun süre melatonin salgıladığı durumlarda ise uyku isteği devam eder (3).

Kardiyovasküler sistem üzerinde koruyucu etkisi: Melatonin kanda kolesterol seviyesini düşürmekte, aterosklerozis ve hipertansiyon riskini azaltmaktadır (22).

Lokomotor aktivite üzerinde inhibitör etkisi: Sıçanlarda yüksek dozda (400 mg/kg) melatonin uygulaması sonucu ataksi, motor inkoordinasyon, motor aktivasyonda kayıp ve kaslarda gevşeme görülmektedir (10).

Vücut ısısının düzenlenmesi: Hipotalamus'un ön bölümündeki preoptik saha ısı merkezidir ve bu sahadaki nöronlarda melatonin reseptörleri bulunur. Melatonin bu sahayı etkileyerek vücut ısısında düşüşe sebep olmaktadır (22).

Antioksidan etkisi: Son yıllarda melatoninin en etkili antioksidan olduğu ileri sürülmektedir. Bu etkisi E

vitaminine göre iki, glutasyon peroksidaz enzimine göre ise en az beş kat daha fazladır. Melatoninin güçlü antioksidan etkisinin yanı sıra, nöral dokularda glutasyon peroksidaz aktivitesini (GPA) arttırmak gibi bir fonksiyonu daha vardır. Beyin GPA'sının gece daha yüksek olması yüksek melatonin düzeyi ile yakından ilgilidir. Glutasyon peroksidaz, beyinde peroksitleri ortadan kaldıran başlıca enzim olarak bilinmektedir. Melatonin, hem yağda hem de suda çözünebilir özelliğe sahip olması sebebiyle, vücudun her hücresine nüfuz edebilir ve bu sebeple de vitamin ve mineral antioksidanlara göre çok daha etkilidir. Melatonin, hücrel düzeyde mitokondrilere nüfuz edebilen birkaç antioksidandan biridir. Bu sebeple, melatoninin diğer antioksidanlardan ayıran önemli yanı mitokondrileri oksidasyon hasarından korumasıdır (3).

### KAYNAKLAR

1. Keleştimur H. İnsanda Pineal Bezin Fonksiyonları. Fırat Üniv Sağlık Bil Dergisi 1996; 10 (1): 141-7.
2. Arıncı K, Elhan A. Anatomi, Ankara, Güneş Kitabevi Ltd Şti. 1995: 368-9.
3. Arendt J. Melatonin and the Mammalian Pineal Gland, London, Chapman & Hall. 1995: 6-49.
4. Fawcett DW. A Textbook of Histology, Philadelphia, WB Saunders Co. 1997: 164-5.
5. Reiter RJ. The Mammalian Pineal Gland: Structure and Function. Am J Anat 1981; 162: 287-313.
6. Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI. Histology. A Text and Atlas 3 rd., Baltimore, Williams & Wilkins. 1995: 602-3.
7. Drews U. Color Atlas of Embriyology. (Translated by David B. Mayer), Stuttgart, Georg Thieme Verlag. 1995: 252-3.
8. Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA. Text / Atlas of Histology, Philadelphia, WB Saunders Co. 1988: 594-7.
9. Gray H. Gray's Anatomy 38 th ed, London, Churchill Livingstone. 1995: 1888-91.
10. Erlich SS, Apuzzo MLJ. The Pineal Gland: Anatomy, Physiology and Clinical Significance. J Neurosurg 1985; 63: 321-41.
11. Patrickson JW, Smith TE. Innervation of the Pineal Gland in the Rat: An HRP Study, Exp Neurol 1987; 95:207-15.
12. Sabuncuoğlu BT. Erişkin İnsan, Köpek, Tavşan ve Sıçan Pineal Organlarının Işık Mikroskobu Düzeyinde Kıyash İncelenmesi, Ankara, Uzmanlık Tezi. 1992.
13. Bhatnagar KP. The Ultrastructure of Mammalian Pinealocytes: A Systematic Investigation. Microscopy Research and Tecnique 1992; 21: 85-115.
14. Tapp E, Huxley M. The Histological Appearance of the Human Pineal Gland from Puberty to Old Age. J Path 1972; 108: 137-44.
15. Borregon A, Boya J, Calvo J, Lopez Munoz, F. Immunohistochemical Study of the Pineal Glial Cells in the Postnatal Development of the Rat Pineal Gland. J Pineal Res 1993; 14: 78-83.
16. Calvo J, Boya J. Postnatal Development of Cell Types in the Rat Pineal Gland. J Anat 1983; 137 (1): 185-95.
17. Calvo J, Boya J. Postnatal Evolution of the Rat Pineal Gland: Light Microscopy. J Anat 1984; 138 (1): 45-53.

18. Calvo J, Boya J. Ultrastructure of the Pineal Gland in the Adult Rat. *J Anat* 1984; 138 (3): 405-9.
  19. Calvo J, Boya J, Borregon A, Garcia Maurino JE. Presence of Glial Cells in the Rat Pineal Gland: A Light and Electron Microscopic Immunohistochemical Study. *Anat Rec* 1988; 220:424-8.
  20. Schacher N, Huang SK, Ziegemüller P, Bizzini B, Taugner R. Glial cells in the Pineal Gland of Mice and Rats. A combined Immunofluorescence and Electron Microscopic Study. *Cell Tissue Res* 1984; 237: 245-52.
  21. Boeckmann D. Morphological Investigation of the Deep Pineal of the Rat. *Cell Tissue Res* 1980; 210: 283-94.
  22. Cagnacci A. Melatonin in Relation to Physiology in Adult Humans. *J Pineal Res* 1996; 21: 200-13.
  23. Binkley S. The Pineal: Endocrine and Nonendocrine Function, New Jersey, Prentice Hall Endocrinology Series. 1988: 185-91.
  24. Cagnacci A, Volpe A. Influence of Melatonin and Photoperiod on Animal and Human Reproduction. *J Endocrinol Invest* 1996; 19: 382-411.
  25. Garcia Patterson A, Puig Domingo M, Webb SM. Thirty Years of Human Pineal Research: Do We Know Its Clinical Relevance. *J Pineal Res* 1996; 20: 1-6.
  26. Reiter RJ. Pineal Melatonin: Cell Biology of Its Synthesis and of Its Physiological Interactions. *Endocrinol Rev* 1991; 12: 151-80.
  27. Sirotkin AV, Schaeffer HJ. Direct Regulation of Mammalian Reproductive Organs by Serotonin and Melatonin. *Journal of Endocrinology* 1997; 154: 1-5.
  28. Kuş İ, Sarsılmaz M, Ögetürk M, Özen OA, Pekmez H. Sıçanlarda Melatoninin Testisler Üzerine Etkisinin Işık Mikroskop Düzeyde İncelenmesi. *Fırat Tıp Dergisi* 2000; 2(1): 13-21.
  29. Kuş İ, Sarsılmaz M, Ögetürk M, Yılmaz B, Keleştimur H, Öner H. Ultrastructural Interrelationship Between the Pineal gland and the Testis in the Male Rat. *Archives of Andrology* 2000; 45(2): 119-24.
  30. Ellis LC. Inhibition of Rat Testicular Androgen Synthesis In Vitro by Melatonin and Serotonin. *Endocrinology* 1972; 90: 17-28.
  31. Ng TB, Loui LH. Inhibitory Actions of Pineal Indoles on Steroidogenesis in Isolated Rat Leydig Cells. *J Pineal Res* 1988; 229-43.
  32. Niedzialek M, Lerchl A, Nieschlag E. Direct Effects of the Pineal Hormone Melatonin on Testosterone Synthesis of Leydig Cells in Djungarian Hamsters In Vitro. *Neurosci Lett* 1995; 201 (3): 247-50.
  33. Persengiev S, Kehajova J. Inhibitory Action of Melatonin and Structurally Related Compounds on Testosterone Production by Mouse Leydig Cells In Vitro. *Cell Biochemistry and Function* 1991; 9: 281-6.
  34. Valenti S, Giusti M, Guido R, Giordano G. Melatonin Receptors are Present in Adult Rat Leydig Cells and Coupled Through a Pertussis Toxin-Sensitive G-protein. *Eur J Endocrinol* 1997; 136 (6): 633-9.
  35. Valenti S, Guido R, Giusti M, Giordano G. In Vitro and Prolonged Effect of Melatonin on Purified Rat Leydig Cells Steroidogenesis and Adenosine 3',5'-monophosphate production. *Endocrinology* 1996; 136: 5357-62.
  36. Vera H, Tijmes M, Valladares LE. Melatonin and Testicular Function: Characterization of Binding Sites for 2-[<sup>125</sup>I]-iodomelatonin in Immature Rat Testes. *Steroids* 1997; 62: 226-9.
  37. Vera H, Tijmes M, Ronco AM, Valladares LE. Melatonin Binding Sites in Interstitial Cells from Immature Rat Testis. *Biol Res* 1993; 26 (3): 337-40.
  38. Van Vuuren RJ, Pitout MJ, Van Aswegen CH, Theron JJ. Putative Melatonin Receptor in Human Spermatozoa. *Clin Biochem* 1992; 25: 125-7.
  39. Irez TO, Senol H, Alagöz M, Basmacıogulları C, Turan F, Kuru D, Ertunçalp E. Effects of Indoleamines on Sperm Motility In Vitro. *Hum Reprod* 1992; 7: 987-90.
  40. Hagen SC, Asher JH. Effects of Pinealectomy on Reproduction in the Syrian Hamster Mutant Anophthalmic White. *Am J Anat* 1983; 167: 523-38.
  41. Haldar C, Pandey R. Effect of Pinealectomy and Photoperiod on Testis and Thyroid Gland of the Indian Tropical Palm-Squirrel. *Indian J Exp Biol* 1988; 26: 516-9.
  42. Hoffman RA, Reiter RJ. Pineal Gland: Influence on Gonads of Male Hamsters. *Science* 1965; 148: 1609-10.
  43. Kinson GA, Peat F. The Influences of Illumination, Melatonin and Pinealectomy on Testicular Function in the Rat. *Life Sciences* 1971; 10 (1): 259-69.
  44. Ng TB, Chan WY. Action of Pineal Indoleamines on the Reproductive Systems of the Male C57 Mouse and Golden Hamster. *J Neural Transm Gen Sect* 1993; 93 (2): 87-98.
  45. Ng TB, Ooi VE. Effect of Pineal Indoles on Testicular Histology of Mice. *Arch Androl* 1990; 25 (2): 137-45.
  46. Olivares AN, Valladares LE, Bustos Obregon E, Nunez SM. Testicular Function of Sexually Immature Rats Chronically Treated with Melatonin. *Arch Biol Med Exp* 1989; 22 (4): 387-93.
  47. Ooi VE, Ng TB. Histological Studies on the Effects of Pineal 5-Methoxyindoles on the Reproductive Organs of the Male Golden Hamster. *J Pineal Res* 1989; 7 (4): 315-24.
  48. Reiter RJ, Rudeen PK, Sackman JW, Vaughan MK, Johnson LY, Little JC. Subcutaneous Melatonin Implants Inhibit Reproductive Atrophy in Male Hamsters Induced by Daily Melatonin Injections. *Endocr Res Commun* 1977; 4 (1): 35-44.
  49. Reiter RJ, Vaughan MK, Blask DE, Johnson LY. Melatonin: Its Inhibition of Pineal Antigonadotrophic Activity in Male Hamsters. *Science* 1974; 185: 1169-71.
  50. Saxena N. Pineal and 5-Methoxyindoles in the Regulation of Seasonal Testicular Cycle in Indian Palm Squirrel. *Indian J Exp Biol* 1997; 35 (8): 898-902.
  51. Yılmaz B, Kutlu S, Moğulkoç R, Canpolat S, Sandal S, Tarakçı B, Keleştimur H. Melatonin Inhibits Testosterone Secretion By Acting At Hypothalamo-Hypophysial-Testicular Axis In The Rat. *Neuroendocrinology Letters* 2000; 21: 301-6.
  52. Tamarkin L, Westron WK, Hamill AI, Goldman BD. Effect of Melatonin on the Reproductive Systems of Male and Female Syrian Hamsters: A Diurnal Rhythm in Sensitivity to Melatonin. *Endocrinology* 1976; 99: 1534-41.
- Şekiller aşağıda belirtilen kaynaktan alınarak modifiye edilmiştir.*  
*Arendt J. Melatonin and the Mammalian Pineal Gland, London, Chapman & Hall. 1995.*
- 
- Geliş Tarihi:** 09.05.2001  
**Yazışma Adresi:** Dr.İlter KUŞ  
 Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi  
 Anatomi AD, 23119, ELAZIĞ  
 ilterkus@hotmail.com