

PİNEAL BEZ VE MELATONİN

Bahri Emre¹

The pineal gland and melatonin

Summary: *The pineal gland which consists of neurosecretory cells, contains many biologically active substances. The first biologically active compound described of the pineal gland was melatonin.*

Melatonin is synthesized from the tryptophan in the parenchymal cells of the pineal gland. NAT (Serotonin-N-acetyltransferase) and HIOMT (Hydroxyindole-O-methyl transferase) are the most important enzymes which adjust the levels of melatonin. No major metabolites apart from melatoninin, 6 sulphatoxymelatonin and 2-hydroxymelatonin have been encountered,

In animals melatonin secretion is activated by darkness; this activation ends with light or brightness.

Melatonin has an effect on the development of sex and reproduction. animals that are photoperiodic, administration of melatonin allows the extension of the reproductive season. Melatonin affects reproductive physiology. However, its mechanism of action, target cells and decomposition have not been completely elucidated.

Özet: *Nörosekretorik yapıdaki hücrelerden oluşan pineal bez, birçok biyolojik aktif maddeyi yapısında bulundurur. Pineal bezin tanımlanan ilk biyolojik aktif bileşiği melatoninidir.*

Melatonin pineal bezin paransim hücrelerindeki triptofandan sentezlenir. NAT (Serotonin-N-asetil transferaz) ve HIOMT (hidroksiindol o-metil transferaz) melatonin miktarını ayarlayan en önemli enzimlerdir. Melatoninin, 6 sulfatoksimeatonin ve 2-hidroksimeatonin dışında önemli bir metabolitine de rastlanılmamıştır.

Hayvanlarda melatonin sekresyonu karanlığın başlamasıyla aktive olmakta, ışık veya aydınlık karşısında aktivasyon sona ermektedir.

¹ Doç. Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

Cinsiyetin gelişimi ve üreme üzerine melatoninin etkisi bulunmaktadır. Fotoperiyodik olan hayvanlarda, melatonin uygulaması ile üreme sezonunun uzatılması mümkün olmaktadır.

Melatonin, üreme fizyolojisi üzerinde rol oynamaktadır. Fakat etki mekanizması, hedef hücreleri ve yıkımlanması tam olarak belirlenememiştir.

Giriş

Pineal bez ve anatomik durumu M.Ö. üçüncü yüzyılda Herophilus'un bu bezin beyinde ventriküler sistemdeki düşünce akışında etkili bir sfinkter olduğunu söylemesinden sonra ortaya çıkmıştır. Bundan 450 yıl sonra Galen pineal bezin beyin dokusunda farklı bir yapıda olduğunu farketmiş, lenf bezlerine benzer bir görevi olabileceğini söylemiştir. 1900 yıllarında bu bezin çıkarılması veya bez ekstraktlarının uygulanması yoluyla çalışmalara hız verilmiş, pinealoma görülen bir gençte pubertenin erken olduğu gözlenmiş, pineal bezin puberte ile bir ilişkisi olabileceği belirtilmiştir (15).

Bu bulgular, araştırmaların pineal bez ve üreme fizyolojisi üzerinde yoğunlaşmasına neden olmuştur. 1943 yılında Bergmann pineal bezin sekresyonunun merkezi sinir sistemi aracılığıyla düzenlendiğini ve ışıkla ilgili olduğunu ortaya çıkarmıştır (4).

Bu derlemenin amacı, pineal bez, pineal bezden salınan salgılar ve salınım mekanizması, fotoperiyodizm, melatoninin üreme üzerindeki rolü, melatonin implantasyonları ile fotoperiyodik hayvanlarda erken yavruamanın sağlanması konusundaki bilgileri özetleyebilmektir.

Pineal bez ve melatonin: Pineal bezin insanlarda ağırlığı 0,1-0,18 gramdır. Pineal adını alması sivri çam ağacına benzemesi nedeniyle (41). Sekretorik bir yapıya sahiptir, birçok biyolojik aktif maddeyi bünyesinde barındırır (38). Pineal bez nöyrosekretorik yapıdaki hücrelerden oluşmuştur. Aşağı omurgalılarda, balık ve amphibia'larda göz benzeri, ışığa duyarlı bir oluşum şeklindedir. Yukarı omurgalılarda, memelilerde ise ışık reseptörü durumundan çıkar, salgı bezi olarak önem kazanır (41).

Pineal bez memelilerde superior sempatik gangliondan uyarıları alan postganglionik sempatik sinirlerle innerve edilir. Aydınlık karanlık hakkındaki bilgiler retinadaki fotoreseptörlerce alınır, monosinaptik retinohipotalamik yolla hipotalamustaki suprakiazmatik

nukleus'a (SCN) iletilir. SCN otonom, merkezi ve sirkadyen olarak çalışmaktadır. İmpulslar buradan paraventriküler nukleus'a (PVN) gelir. Bu nukleuslardan sonra impulslar medial ön beyin sapında ve retiküler formasyonda birleşirler ve omuriliğin intermediolateral nukleus'una giderler. Buradan sempatik sinir sisteminin preganglionik adrenerjik sinirleri ile alınan uyarılar superior servikal gangliona (SCG) götürülür. SCG'den kaynaklanan son sempatik bilgi pineal beze ulaşır (17, 33, 38).

Pineal beze çevreden gelen sinirsel bilgiler beyin aracılığı ile ulaşır ve endokrin salgı haline dönüşür. Sempatik sinirler pineal bezin paransim hücreleri üzerindeki terminallerde günlük karanlık-aydınlık değişimlerine bağlı olarak ritmik şekilde norepinefrin salgırlar. Bu nöyotransmitter madde pinealosit membranındaki β -adrenerjik reseptörlerce tanınır, siklik nukleotid sistem uyarılarak, serotonin N-asetiltransferaz (NAT) sentezlenir veya aktive edilir (33).

Melatonin pineal paransim hücrelerindeki triptofan'dan sentezlenir. Bu sentezlenme sırasında, hidroksilasyon ve dekarboksilasyon olayları sonucunda indol amin ve serotonin oluşur. Serotonin-N-asetiltransferaz (NAT) yardımıyla serotoninden N-asetil serotonin oluşur. Son reaksiyon, hidroksiindol-O-metiltransferaz (HIOMT) enziminin N-asetil serotonin üzerine etki etmesiyle melatoninin ortaya çıkmasıdır. HIOMT retinada ve alyuvarlarda mevcuttur. Hem NAT hem de HIOMT melatoninin miktarını ayarlayan iki önemli enzimdir (1, 33, 40).

Melatoninin, 6-sulfatoksimeletonin ve 2-hidroksimeletonin dışında önemli bir metaboliti de bilinmemektedir (3, 34).

Fotoperiyodizm: Gece boyunca melatonin düzeyi yüksektir. Pineal melatonin miktarı fazla, onun öncüsü olan serotonin miktarı ise düşüktür (17, 38).

Quay (24), pineal bezdeki serotonin seviyesinin gün boyunca yüksek, gece sürecince düşük olduğunu, ışık değişimlerinin pineal bezdeki serotonin miktarı üzerinde karşı etki yarattığını, günlük pineal melatonin ritminin serotonin ritminin karşıtı olduğunu belirlemiştir.

Çeşitli gözlemler pinealdeki indol ritminin fotoperiyodik olduğunu, melatonin miktarı yükseldiğinde N-asetiltransferaz konsantrasyonu da artmakta veya bunun tam tersi gerçekleşmektedir.

N-asetiltransferaz miktarındaki değişme ani ve çok fazla olabilmektedir. Işık azaldığında bu enzimin konsantrasyonu birkaç dakika içinde 25-100 katına çıkmaktadır (1, 33). β - adrenerjik blok ajanlarının uygulanması ve ani ışığa maruz kalınması, enzim aktivitesinin 3-4 dakika içinde yarıya düşmesine neden olmaktadır (38, 41).

HIOMT aktivitesi de geceleri artarak melatonin sekresyonunun süresini ayarlamaktadır (33). Geceleri melatonin konsantrasyonları tüm memelilerde pineal bez, kan, serebrospinal sıvı ve idrarda artış göstermektedir (22, 26). Genç olarak melatonin düzeyindeki değişimler gün uzunluklarını, karanlığın süresini yansıtmaktadır (37).

Aydınlık, pineal bezin fonksiyonu üzerine etki eden ana unsurdur. En önemli rolü baskılayıcı olmasıdır (37). Işık, günlük karanlık periyodu süresinde belli bir yoğunlukta verilirse melatonin sentezi ve NAT aktivitesi inhibe olmaktadır (16, 18). Sürekli karanlık olduğu durumlarda melatonin ritmi 24 saat süresince sabit kalmaktadır (28). Bu, pineal bezin ritminin sirkadyen oluşuna bağlıdır ve hipotalamustaki suprakiazmatik nukleus tarafından sağlanır (7, 19).

Işığın ikinci görevi pineal bez ritminin merkezi sinir sistemi aracılığı ile çevreyle uyumunu sağlamaktır. Işığın baskılayıcı veya başlatıcı etkisi, melatoninin sentezlenme zamanı ve sentezin ne kadar süreceği, dışarıdan alınan karanlık ve aydınlık siklus verilerine göre belirlenmektedir (1, 12).

Körler üzerinde yapılan araştırmalar genellikle bu kişilerde melatonin sekresyonunun gece geç vakit başladığını, öğleye kadar devam ettiğini ve atipik bir gelişim gösterdiğini ortaya çıkarmaktadır. Bu bireylerin de gündüz gece değişimlerine uyum sağladıklarını kanıtlamaktadır. Bu ritimde diğer hormonların da düzenleyici etki oluşturdukları sanılmaktadır (19).

İnsanlar ve domuzlar hariç incelenen diğer hayvanlarda melatonin sekresyonu gecenin uzunluğu ile doğru oranlıdır (20). İnsanlarda yıllara ve bölgelere göre fotoperiyoda bağlı değişiklikler olmaktadır (1, 20). Gören insanlarda plazma melatonin miktarı gün boyunca oldukça düşüktür (1-10 pg/ml), geceleri bu miktar 10-50 kez artar (25-120 pg/ml). Normal kişilerde melatonin seviyesi saat 22.00'den sonra artmaya başlamakta, güneşin doğuşuyla düşmektedir (19). İnsanlarda gün ışığı veya kuvvetli yapay ışık melatonin sekresyonunu baskılamaktadır (37).

Melatoninin üreme üzerindeki rolü: Pineal bezin gün uzunluğu ve HPG eksenini ile ilişkisi olduğundan, melatonin ritminin üreme ile ilgili olabileceği düşünülebilir. Melatonin sinyalinin yüksekliği siklusu düzenleyen bir faktör olabilir (6).

Ratlarda östrus günü melatonin en düşük düzeye inmekte, kadınlarda periovulatory dönemde sabah melatonin düzeyi en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Hamster ve koyunlarda ovaryum siklusu boyunca günlük melatonin düzeyinde bir değişiklik olmamaktadır (33). Melatonin ovaryum ve testislerin fonksiyonunun değişmesinde de etkilidir ve bu etkiyi hipotalamus-hipofiz-gonadlar eksenini düzeyinde gerçekleştirir (1, 6, 11).

Mevsime bağlı üreyen türlerde melatoninin antigonadal etkisi olmaması mümkün değildir. Yazın yavrulayan hayvanlarda, kısa günlerde uzayan melatonin sekresyonu nedeniyle gonadal regresyon görülmektedir. Buna karşılık kışın üreme gösterenlerde benzer etki görülmemektedir (17, 25).

Suriye hamsterlerinde yapılan bir çalışmada (31), her iki cinsiyette ve günlerin kısa olduğu dönemde melatoninin gonadal fonksiyonlar ve serum gonadotropin konsantrasyonları üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir. Melatonin sürekli ve belli günlük dozlar halinde verildiğinde üreme fonksiyonunun baskılanmaktadır. Enjeksiyonların etkisi uygulandığı zamana bağlı olarak değişmektedir (8, 29).

Karanlığın başlamasından dört saat önce uygulanan melatonin gonadlarda inhibitör sinyal etkisi yapmakta, alınan cevap kısa günlerde alınan cevap ile aynı olmaktadır (31).

Melatonin infüzyonları, uygulanan dönemdeki gün uzunluklarına ve uygulanan doza bağlı olmaksızın gonadlar üzerinde etkili olmaktadır. Doğal gün uzunlukları değiştirilmeden, karanlığın başlamasından birkaç saat önce yemleri ile hergün belli oranda melatonin alan hayvanlarda günlük melatonin sinyalinin uzadığı, östrus siklusunun etkilendiği saptanmış, böylece üremede mevsim değişikliklerini gün uzunlukları yönünde yöneterek üreme siklusları üzerinde söz sahibi olunması düşünülmüştür (2, 33).

Melatonin ve puberte: Seksüel gelişimin farklı dönemlerindeki çocuklardan ve yetişkinlerden alınan kanlarda gündüz melatonin düzeyleri arasında farklılık görülmektedir, fakat her iki cinsiyette melatoninin gece konsantrasyonları, LH salınımı ve cinsiyetin geli-

şimi ile belirgin ters ilişki göstermektedir (36). Prepubertal, pubertal ve yetişkin bireylerden alınan melatonin düzeyleri arasında belirgin bir fark görülmemektedir (9, 32).

Birçok çalışmanın sonucunda varılan genel yargı, insanlarda pubertal gelişme sırasında ve özellikle geceleri melatonin seviyesinin düşük olduğudur (9, 36). Kayda değer tek olgu kör kızların görenlerden çok daha önce seksüel olgunluğa ulaşmalarıdır (1).

Erkek okul çocuklarında, pubertenin ilk fiziksel belirtileri görülmeden ve gonadotropinlerin testosteronun kandaki artışları saptanmadan önce melatonin düzeylerinin belirgin bir şekilde düştüğü görülmüştür. Kız çocuklarında puberte öncesinde melatonin seviyesinde herhangi bir azalma kaydedilmemiştir. Kızlarda bu düşüşün, gelişmelerinin daha erken başlaması nedeniyle daha küçük yaşlarda olabileceğidir. Açık renk tenli ve sarı saçlı çocuklarda büyüme çağında saç ve cilt renginin koyulaşması, melatonin konsantrasyonundaki bu düşmeye bağlı olabilir ve pubertedeki hormonal değişikliklerin erken habercisidir (30).

Ehrenkranz ve ark. (9), normal veya erken gelişen puberta üzerinde melatoninin etkisi olmadığını sadece mevsime bağlı olarak üreyen hayvanlarda üreme fonksiyonunu etkilediğini belirtmektedirler.

Pinealektomi ganglionektomi ve melatonin implantasyonları: Pineal bezin çıkarılması, yani melatoninin dolaşımından alınması sürekli karanlığın etkisi olan gonad inhibisyonunu engellemektedir. Bu da pineal bezin antigonadal etkisini göstermektedir. Pinealektomize hamsterlerde melatoninin eksikliği nedeniyle gün uzunluklarının değişimi ile ilgili bilgi aktarılamadığı için gonadlar sürekli aktif kalmaktadır (31).

Dişi hayvanlarda pineal bezin çıkarılması ilk yıllarda östrus siklusunu değiştirmemektedir. Operasyon öncesi uzun günlere hazır olan vücut normal siklusunu göstermektedir. Fakat ikinci yılda östrus siklusu ile fotoperiyod arasındaki koordinasyon kaybolmaktadır. Tekeler pineal bezin çıkarılmasına daha farklı cevap vermekte ve devamlı aktif kalmaktadırlar (5, 21). Bu cevabın farklılığı üremedeki enerji limitinin dışında daha yoğun oluşundan kaynaklanmaktadır (21).

Pineal bezin çıkarılması laboratuvar ratları gibi fotoperiyodik olmayan türlerde belirgin bir etki yaratmamaktadır. Fotoperiyoda

bağlı olmayan Suriye hamsterinde üreme siklusu değişmediği halde fotoperiyoda bağımlı Sibirya hamsterinde siklus gecikmektedir (39).

Pincal bezin çıkarılmasıyla melatonin düzeyi elimine olmakta, superior servikal ganglionun çıkarılmasıyla da melatoninin periyodik salınımı aksamaktadır. Tekelerde ganglionektomi aynen pincal-ektomi gibi sonuç vermekte, üreme üzerinde aynı sonuçları doğurmaktadır. Aynı durumdaki erkek koyunlarda doğal gün ışığı erken testiküler regresyona neden olmaktadır. Ganglionları çıkarılmış erkek koyunların ışık siklusuna adaptasyonları olanaksız olmakta, ışık değişimlerine cevapsız kalmaktadırlar (4).

Tekelerde pinealektomi veya superior servikal ganglionektomi özellikle fotoperiyoda bağlı gonadotropin, prolaktin ve testosteron sekresyonlarını aksatmaktadır (27).

Melatonin implantasyonu gonadal aktivitenin yüksek olduğu dönemlerde gerçekleştirilirse etki oluşturmamaktadır. Eğer günlerin kısa olduğu dönemlerde uygulanırsa gonadal regresyonu engellemektedir (29).

Pincal bezi veya superior servikal ganglionu veya her ikisi birden alınmış kuzularda sikluslar oluşmakta fakat bu çok geç şekillenmektedir. Bu tip koyunlarda mevsimsel anöstrus belirlemektedir. Burada fotoperiyodun puberte zamanı ile doğrudan ilgili olduğu ortaya çıkmaktadır (17).

Dişi koyunlarda yapılan bir çalışmada, melatonin verilmesi ile ovulasyon oranı ve yavru sayısının artırılmasına çalışılmış, verilen cevabın hayvanlar arasında farklılıklar göstermesine rağmen uygulamanın normal üreme mevsiminden en az 60 gün önce başlatıldığı takdirde üreme sezonunun uzatılabileceği ve yavru sayısının artırılabilceği belirtilmiştir (13).

Günlük melatonin enjeksiyonları dolaşımdaki T4 düzeyini belirgin bir şekilde inhibe etmektedir. Günün kararmaya başladığı saatlerde yapılan melatonin enjeksiyonu serum LH ve FSH düzeylerinde yükselmeye neden olmaktadır (35).

Melatonin implantasyonu şeklinde uygulanan tedavilerde zamanlama büyük önem taşımaktadır (17). Geyiklerde yürütülen bir çalışmada puberteden 4 ay önce melatonin implantasyonu uygulanmış pubertenin erken oluştuğu görülmüştür. Ovaryum aktivitesinin erken başlaması için tedavinin erken yapılması gerekmektedir (10).

Melatonin implantasyonu üreme mevsiminin ortasında uygulanırsa üreme sezonunun uzatılmasında etkisiz olmaktadır. Eğer yüksek dozda ve uzun süre uygulanırsa gelecek üreme sezonunun ilk ovulasyonu belirgin şekilde öne almakta fakat bunlarda ovulasyon oranı belirgin şekilde düşmektedir (14).

Dişi koyunlarda Temmuz ortasında uygulanan melatonin siklik ovaryum aktivitesini uzatmaktadır. Bu amaçla kullanılan introvaginal melatonin süngerleri, ritmik enjeksiyon uygulamalarından veya yeme ekleme şeklinden daha kullanışlı olmaktadır. Melatonin implantasyonu, üreme üzerinde kısa günlerin benzer etkisini oluşturduğundan Mayıs ortasında uygulanan implantlar ovaryum aktivitesinin uzatılmasında etkisiz olmaktadır (23).

Haziran ortasından itibaren koyunlara melatonin verilmeye başlanılarak, aynen kış fotoperiyodu yaratılarak östrus siklusu erkenden başlatılmaktadır. Bu yolla erken kuzulama gerçekleştirilmektedir (2).

Sonuç

Yapılan birçok çalışmada, melatoninin üreme fizyolojisi üzerinde rol oynadığı görülmektedir. Fakat bu etkinin hangi mekanizma ile olduğu ve hangi hücreleri etkilediği tam olarak açığa kavuşturulamamıştır. Bütün bu belirsizliklere rağmen melatonin implantasyonları ile ovulasyon oranı ve yavru sayısının artırılması, pubertanın erken başlaması ve erken yavrulamanın sağlanması gerçekleştirilebilmektedir.

Kaynaklar

1. **Arendt, J.** (1988). *Melatonin*. Clin. Endocrinology, 29: 205-229.
2. **Arendt, J., Symons, A.M., Land, C.A. and Pryde, S.J.** (1983). *Melatonin can induce early onset of the breeding season in ewes*. J. Endocrinology, 97: 395-400.
3. **Arendt, J., Bojkowski, C., Franey, C., Wright, J. and Marks, V.** (1985). *Immunoassay of 6-hydroxymelatonin sulfate in human plasma and urine: abolition of the urinary 25-hour rhythm with atenolol*. J. Clin. Endocr. Metab., 60: 1166-1173.
4. **Bargmann, W.** (1943). In: *Handbuch der Mikroskopischen Anatomie des Menschen*. W. Mollendorff, Ed. Springer, Berlin Vol. 6, p. 309-502.
5. **Barrell, G.K. and Lapwood, K.R.** (1979). *Effects of pinealectomy on the secretion of luteinizing hormone, testosterone and prolactin in rams exposed to various lighting regimes*. J. Endocrinol., 80: 397-405.

6. **Bartness, T.J. and Wade, G.N.** (1984). *Photoperiodic control of body weight and energy metabolism in Syrian hamsters (Mesocricetus auratus) role of pineal gland, melatonin, gonads and diet.* Endocrinology, 114: 492-498.
7. **Cardinali, D.P.** (1981). *Melatonin: a mammalian pineal hormone.* Endocr. Rev., 2: 327-346.
8. **Carter, D.S. and Goldman, B.D.** (1983). *Progonadal role of the pineal in the Djungarian hamster (Phodopus sungorus sungorus): mediation by melatonin.* Endocrinology, 113: 1268-1273.
9. **Ehrenkranz, J.R.L., Tamarkin, L., Comite, F., Johnsonbaugh, R.E., Bybee, D.E., Loriaux, D.L. and Cutler, G.B.** (1982). *Daily rhythm of plasma melatonin in normal and precocious puberty.* J. Clin. Endocrinol. Metab., 55: 307-310.
10. **Fisher, M.W., Fennessy, P.F. and Johnstone, P.D.** (1990). *The timing of melatonin treatment affects the seasonal onset of ovarian activity, coat growth and live weight in young red deer hinds.* Animal Reproduction Science, 23: 49-59.
11. **Foldes, A., Hoskinson, R.M., Scaramuzzi, R.J., Hinks, N.J., Maxwell C.A.** (1983). *Modification of sheep pineal beta-adrenoceptors by some gonadal steroids but not by melatonin.* Neuroendocrinology, 37: 378-385.
12. **Goldman, B., Hall, V., Hollister, C., Reppert, S., Roychoudhury, P., Yellon, S. and Tamarkin, L.** (1981). *Diurnal changes in pineal melatonin content in four rodent species: relationship to photoperiodism.* Biol. Reprod., 24: 778-783.
13. **Haresign, W., Peters, A.R. and Staples, L.D.** (1990). *The effect of melatonin implants on breeding activity and litter size in commercial sheep flocks in the U.K.* Anim. Prod., 50: 111-121.
14. **Jordan, B.T., Hanrahan, J.P. and Roche, J.F.** (1990). *The effect of melatonin implantation in the middle of the breeding season on the subsequent reproductive activity of scottish black-face ewes.* Animal Reproduction Science, 23: 41-48.
15. **Kappers, J.A.** (1979). *Short history of pineal discovery and research.* Prog. Brain Res., 52: 3-22.
16. **Klein, D.C. and Weller, J.L.** (1972). *Rapid light-induced decrease in pineal serotonin N acetyltransferase activity.* Science, 177: 532-533.
17. **Knobil, E. and Neill, J.D.** (1988). *The Physiology of Reproduction.* Raven Press. New York.
18. **Lewy, A.J., Wehr, T.A., Goodwin, F.K., Newsome, D.A., Markey, S.P.** (1980). *Light suppresses melatonin secretion in humans.* Science, 210: 1267.
19. **Lewy, A.J. and Newsome, D.A.** (1983). *Different types of melatonin circadian secretory rhythms in some blind subjects.* J. Clin. Endocrinol. Metab., 56 (6): 1103-1107.
20. **Lewy, A.J. Sack, R.L., Miller, L.S. and Hoban, T.M.** (1987). *Antidepressant and circadian phase-shifting effects of light.* Science, 235: 352-354.
21. **Lincoln, G.A.** (1979). *Photoperiodic control of seasonal breeding in the ram: participation of the cranial sympathetic nervous system.* J. Endocrinol, 82: 135-147.
22. **Mefford, I.N., Chang, P., Klein, D.C., Namboodiri, M.A., Sugden, D., Barchas, J.** (1983). *Reciprocal day-night relationship between serotonin oxidation and N-acetylation products in the rat pineal gland.* Endocrinology, 113: 1582-1586.
23. **Nowak, R. and Rodway, R.G.** (1985). *Effect of intravaginal implants of melatonin on the onset of ovarian activity in adult and prepubertal ewes.* J. Reprod. Fert., 74: 287-293.

24. **Quay, W.B.** (1964). *Circadian and estrous rhythms in pineal melatonin and 5-hydroxy indole 3 acetic acid*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 115: 710-713.
25. **Reiter, R.J.** (1980). *The pineal and its hormones in the control of reproduction in mammals*. Endocr. Rev., 1: 109-131.
26. **Reppert, S.M., Perlow, M.J., Tamarkin, L. and Klein, D.C.** (1979). *A diurnal rhythm in primate cerebrospinal fluid*. Endocrinology, 104: 295.
27. **Rodway, R.G., Swift, A.D., Nowak, R., Smith, J.A. and Padwick, D.** (1985). *Plasma concentrations of melatonin and the onset of puberty in female jacks*. Anim. Reprod. Sci, 8: 241-246.
28. **Rollag, M.D. and Niswender, G.D.** (1976). *Radioimmunoassay of serum concentrations of melatonin in sheep exposed to different lighting regimes*. Endocrinology, 98: 482.
29. **Rust, C.C. and Meyer, R.K.** (1969). *Hair color, molt and testis size in male, short-tailed weasels treated with melatonin*. Science, 165: 921-922.
30. **Silman, R.B., Leone, R.M., Hooper, R.J.L. and Preece, M.A.** (1979). *Melatonin in the pineal gland and human puberty*. Nature, 282: 301-303.
31. **Tamarkin, L., Westrom, W.K., Hamill, A.I. and Goldman, B.D.** (1976). *Effect of melatonin on the reproductive systems of male and female Syrian hamsters: A diurnal rhythm in sensitivity to melatonin*. Endocrinology, 99: 1534.
32. **Tamarkin, L., Abastillas, P., Chen, H.C., Mc Nemar, A., Sidbury, J.B.** (1982). *The daily profile of plasma melatonin in obese and prader-willi syndrome children*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 55: 491-495.
33. **Tamarkin, L., Baird, C.J. and Almeida, O.F.X.** (1985). *Melatonin: A coordinating signal for mammalian reproduction?* Science, 227: 714.
34. **Tetsuo, M.T., Markey, S.P., Kopin, I.J.** (1980). *Measurement of 6-hydroxymelatonin in human urine and its diurnal variations*. Life Sci., 27: 105.
35. **Vriend, J., Bertalanffy, F.D. and Ralcewicz, T.A.** (1987). *The effects of melatonin and hypothyroidism on estradiol and gonadotropin levels in female Syrian hamsters*. Biol. Reprod., 36: 719-728.
36. **Waldhauser, F., Frisch, H., Waldhauser, M., Weiszenbacher, G., Zeitlhuber, U., Wurtman, R.J.** (1984). *Fall in nocturnal serum melatonin during prepuberty and pubescence*. Lancet, 1: 362-365.
37. **Weinberg, U., Eletto, R.D.** (1979). *Circulating melatonin in man episodic secretion throughout the light-dark cycle*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 48: 114-118.
38. **Wilson, J.D. and Foster, D.W.** (1985). *Textbook of Endocrinology*. W.B. Saunders Company, Philadelphia.
39. **Wilson, M.E., Gordon, T.P., Blank, M.S. and Collins, D.C.** (1984). *Timing of sexual maturity in female rhesus monkeys (Macaca mulatta) housed outdoors*. J. Reprod. Fertil, 70: 625-633.
40. **Wurtman, R.J. and Axelrod, J.** (1965). *The Pineal Gland*. Sci. Am., 213: 50-60.
41. **Wurtman, R.J., Axelrod, J., Kely, D.E.** (1968). *The Pineal*. New York Academic Press.