



Bazı Viral Enfeksiyonlarda Melatoninin Etkileri

Semra OKUR GÜMÜŞOVA^{1✉}, Yavuz Selim MEMİŞ²

1. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye.
2. Avanos İlçe Gıda Tarım ve Hayvancılık Müdürlüğü, Nevşehir, Türkiye.

Özet: Melatonin, pineal bezden salınan ve sentezlenmesi için primer olarak karanlığa bağımlı olan önemli bir hormondur. Melatoninin kardiyak ritmin düzenlenmesi, immunregülasyon mekanizmaları, serbest radikal süpürücülüğü, antioksidan fonksiyonlar, onkostatik olaylar, reproduktif fonksiyonların kontrolü, duyguların düzenlenmesi ve uyku gibi organizmanın birçok fonksiyonunda rol oynadığı da yapılan çalışmalarla birçok kez ortaya konmuştur. Melatoninin organizmadaki önemli etkilerinden birisi de immun sistem üzerine olan etkisidir. Melatonin, immun sistem hücrelerini doğrudan ya da dolaylı yollarla aktive eder, apoptozisi düzenler ve güçlü bir antioksidandır. Bu çalışmada melatoninin immun sistem fonksiyonları üzerindeki etkileri yanı sıra, Venezuelen Equine Ensefalitis, Batı Nil Virusu, Semliki Forest Virus, Retroviruslar, Respiratuar Sinsityal Virus ve Vizonların Aleutian Hastalığı gibi bazı viral enfeksiyonların tedavisinde ya tek başına yada diğer ilaçlarla birlikte kombine edilerek kullanıldığı çalışmalar ile ilgili veriler derlenmiştir. Bu çalışmalarda melatoninin vücuttaki virus miktarını azalttığı, ölüm oranını düşürdüğü, viral enfeksiyonlar sırasında oluşan oksidatif stres kaynaklı hasarları azaltarak semptomları hafiflettiği bildirilmiştir. Sonuç olarak, viral enfeksiyonların tedavileri sırasında yaşanan çaresizlikler dikkate alındığında, elde edilen bu verilere de dayanılarak melatoninin birçok viral enfeksiyonun tedavisinde destekleyici tedavi seçeneği olabileceği akıldan bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Melatonin, Viral enfeksiyonlar.

The Efficacy of Melatonin in Some Viral Infections

Abstract: Melatonin is an important hormone released by pineal gland that its synthesis is primarily dependent on the darkness. Melatonin has many functions in the organism, such as the regulation of cardiac rhythm, immunoregulatory mechanisms, free-radical scavenger, antioxidant functions, oncstatic actions, control of reproductive functions, regulation of emotions, and sleep. Also, one of the major effects of melatonin identified is the activation of immune system cells either directly or indirectly, along with being a modulator of apoptosis and a potent antioxidant. In this study, data collected on the effects of melatonin upon the immune system functions as well as the studies regarding the treatment options when it is combined with other drugs to combat with some viral infections like Venezuelan Equine Encephalitis, West Nile Virus, Selmiki Forest Virus, Retrovirus, Respiratory Syncytial Virus and Mink Aleutian Virus were reviewed. In these studies, it has been reported that melatonin was lowered the amount of the virus, reduced the infection mortality rate and alleviate the symptoms of the viral infections due to the effects of oxidative stress. As a result, one should keep in mind that melatonin could be a supportive therapy option during the treatment of viral infections.

Key words: Melatonin, Viral infections.

GİRİŞ

Melatonin hormonu, 5 metoksi-N-asetil triptamin, büyük oranda pineal bezden, daha az miktarlarda da harderian bezi, retina, hipotalamus, bazı kan hücreleri ve gastrointestinal sistem hücrelerinden salgılanan bir hormondur. Kardiyak ritimin düzenlenmesi, immunregülasyon mekanizmaları, serbest radikal süpürücülüğü, antioksidan fonksiyonlar, onkostatik olaylar, reproduktif fonksiyonların kontrolü, duyguların düzenlenmesi ve uyku gibi organizmanın birçok fonksiyonunda önemli rol oynar (Hadley, 1992). Melatoninin bazı virus ve bakteri kaynaklı enfeksiyonlar ile savaşta da etkili olduğu bildirilmiştir. Melatoninin antimikrobiyal olaylardaki moleküler mekanizmasının serbest radikal oluşumu, bakterilerin dublikasyonunun düzenlenmesi ve demir gibi intrasellüler substratların azaltılması olarak açıklanmıştır (Srinivasan ve ark., 2012).

Melatonin ve İmmun Sistem

İmmun yanıt, MHC-I molekülleri ile T hücrelerinin aktive edildiği, özellikle de hücre içi patojenlere karşı başlatılan hücreli immün yanıt ile MHC-II' ler tarafından Th2 hücrelerine antijenlerin sunulması ve B lenfositlerinin aktive olarak antikor üretmesi ile etkinlik gösteren humoral immün yanıt olarak ikiye ayrılmaktadır (Diker, 1998).

Melatoninin immün sistem hücrelerini melatonin reseptörleri aracılığı ile etkilediği düşünülmektedir. Lökositler ve lenfositler üzerinde saptanan melatonin reseptörleri bunun kanıtı olarak gösterilmektedir. Lenfositler üzerindeki melatonin reseptörleri çoğunlukla CD4⁺ T lenfositleri, CD8⁺ T lenfositleri ve B hücrelerinde bulunmuştur. Ayrıca yapılan çalışmalarda melatoninin bu reseptörler aracılığı ile stimüle olmuş lenfositlerin proliferatif yanıtını modüle ettiğini ortaya koymuştur (Maestroni, 2001).

Melatonin, periferik kandaki mononükleer hücrelerde IL-2, IL-6, γ IFN (Garcia-Maurino ve ark.,

1997), IL-1 ve IL-12 üretimini stimüle etmektedir (Garcia-Maurino ve ark., 2000).

Mukozal immünyete etkinlik gösteren IgA ile melatonin ilişkisinin incelendiği bir çalışmada ise idrarda melatonin artışı ile salyada IgA artışı arasında korelasyonun olduğu saptanmıştır (Park ve Tokura., 1999). Mukozal immün yanıt için özellikle önemli olan IgA seviyesindeki bu artış enfeksiyona bağlı hastalıklardan korunmada önemli bir veridir. Ayrıca farelere melatonin uygulanması sonrası doğal katil Hücreler (NK, Natural Killer) ve monosit sayılarında artış bildirilmiştir (Currier ve ark., 2000). Melatonin'in immün sistem üzerindeki bir diğer önemli etkisi ise antikora bağlı hücreli sitotoksiteyi (ADCC) arttırmasıdır (Varmuelen ve ark., 1993).

Melatonin ve Viral Enfeksiyonlar

Viral enfeksiyonlara karşı melatoninin koruyucu etkisinin mekanizması serbest radikal süpürücü olması, antioksidan enzim indükleyici etkisi, immün sistem fonksiyonlarındaki pozitif düzenleyici olması, inflamasyonu inhibe edici rolü ve programlanmış hücre ölümündeki regülatör fonksiyonları ile açıklanabilir. Melatoninin bu etkilerinin, viral enfeksiyonlarda oluşan yüksek oksidatif stres ve inflamatuvar hasarlar için potansiyel tedavi edici olduğu ileri sürülmektedir (Boga ve ark., 2012).

Viral enfeksiyonlarda oluşan serbest radikaller [superoksit anyon (O₂⁻), nitrik oksit (NO) ve türevleri hidroksil radikal (OH) ve peroksinitrit (ONOO⁻)] hücrenin esansiyel yapılarına (lipid, protein ve DNA) hasar verir. Hücrede oluşan bu hasarlar ise bazı viral enfeksiyondaki semptomların da sebebidir (Nathan ve Shiloh, 2000). Örneğin influenza A virus enfeksiyonundaki pnömoniler hücrede serbest radikallere bağlı oluşan oksidatif stres kaynaklıdır (Akaike ve Maeda, 2000).

Hücredeki serbest radikallerin etkileri antioksidanlar tarafından ortadan kaldırılabılır. Organizmada enzimatik (superoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) ve non-

enzimatik (Vitamin E, Vitamin C, glutatyon, beta-caroten) antioksidanlar bulunur. Melatonin, son zamanlarda saptanan non-enzimatik antioksidandır (Tan ve ark., 1993). Serbest radikallerin enfeksiyonlar üzerindeki etkileri dikkate alınarak yapılan çalışmalarda birçok antioksidan ve antiviral ilacın birlikte kullanımının sinerjistik etkisi olabileceği ve viral enfeksiyonlar üzerindeki etkinliklerinin bu kombinasyonlarla arttırılabileceği ortaya konuşmuştur (Reiter ve ark., 2002).

1. Venezuela Equine Ensefalitis (VEE) Enfeksiyonları

Venezuela equine ensefalit (VEE) virus'u *Togaviridae* ailesinin *equine alphavirus* alt grubunda yer alır. Sivrisineklerle nakledilen virus köpeklerde, rodentlerde, atlarda ve insanlarda genellikle subklinik enfeksiyonlara sebep olur (MacLachlan ve Dubovi, 2011). Hastalık ülkemizde insan ve tek tırnaklıların ihbarı mecburi enfeksiyonları arasındadır.

VEE virus'una etkili antiviral bulunmamakla birlikte melatonin kullanılarak yapılan araştırmalarda, VEE virus (TC-83) ile aşılardan farelerde melatoninin kullanımı sonrası, IgM titresinin ve humoral bağışıklığın arttırıldığı bildirilmiştir (Negrette ve ark., 2001). VEE virus ile enfekte farelerde yapılan bir başka çalışmada (10 LD₅₀/Mouse) 250, 500 ve 1000 ug/kg miktarlarında melatonin uygulanan hayvanlarda ölüm oranları sırasıyla % 45, %40 ve %16'ya düşürdüğü belirlenmiştir. Aynı çalışmada melatonin tedavisinin hastalığın başlamasını da geciktirdiği ortaya konmuştur. Buna ilaveten, 500 ug/kg melatoninle tedavi edilen 5 farenin VEE virus'una karşı IgM antikor titresinin çok yükseldiği, uygulama sonrası 3-4. günlerde enfekte farelerin beyindeki virus miktarının azaldığı ve 5. günde ise beyinde virus'a rastlanmadığı bildirilmiştir (Bonilla ve ark., 1997).

2. West Nile Virus (Batı Nil Humması) Enfeksiyonları

Flaviviridae ailesinde yer alan Batı Nil Virus (WNV)'u, artropodlarla bulaşan, insanlarda ve tek tırnaklılarda ensefalit ile seyreden salgınlara sebep olan bir virustür (Mac Lachlan ve Dubovi, 2011).

Türkiye'de WNV enfeksiyonu üzerine yapılan çalışmalarda çeşitli memeli hayvan türlerinde seropozitiflik (Özkul ve ark., 2006), evcil kanatlılarda ise seronegatiflik tespit edilmiştir (Yapıcı ve ark. 2012). Ayrıca Karadeniz Bölgesi'nde atlarda yapılan bir çalışmada WNV nükleik asidine rastlanmamıştır (Yazıcı ve ark., 2012).

WNV'una karşı dexamethazone tedavisi yapılabilmekte ancak uygulamanın deneklerde stres oluşturduğu, bu stresin ise melatonin uygulamaları ile kontrol altına alınabildiği, enfekte farelere uygulanan melatoninin ölüm oranını %75 ve %50 oranında düşürdüğü bildirilmiştir (Ben-Nathan ve ark., 1995).

3. Semliki Forest Virus (SFV) Enfeksiyonları

Arbovirus ailesinin bir üyesi olan SFV'unun insanda bir laboratuvar çalışmada "prulent bronşit" olgusundan izole edildiği, farelerde ise encephalitis gibi öldürücü semptomlarla seyreden hastalığa neden olduğu bildirilmiştir (Fields ve ark., 2001).

SFV'u ile enfekte farelere melatonin uygulandığında viremi döneminin ve hastalık semptomlarının 7-10 gün geciktirildiği ve ölüm oranını %100 den %44'e gerilediği saptanmıştır (Ben-Nathan ve ark., 1995).

4. Retrovirus Enfeksiyonları

Retroviruslar, *Retroviridae* ailesinde sınıflandırılan, insan ve hayvanlarda önemli viral enfeksiyonlara neden olan viruslardır. Etken insan ve hayvanlarda tümoral oluşumlar ve kan tablosu değişikliklerine sebep olur (Fields ve ark., 2001).

Zhang ve ark. (1996) retrovirus enfeksiyonunda dehidroepiandrosteron ve melatonin hormonunu kombine olarak uygulayarak hastalığı tedavi ettiklerini rapor etmişlerdir. Ayrıca araştırmacılar karaciğer lipid peroksidasyonunun azaltıldığını ve E vitamini kaybının engellendiğini bildirmişlerdir.

5. Respiratory Syncytial Virus (RSV) Enfeksiyonu

İnsan ve hayvanlarda önemli alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan RSV ile çalışan araştırmacılar RSV ile intranasal olarak enfekte

ettikleri farelerde virusun oluşturduğu akciğer hasarını melatonin uygulaması ile oksidatif stresi ve proinflamatuvar sitokin üretimini inhibe ederek azaltmışlardır (Huang ve ark., 2010).

6. Vizonların Aleutian Hastalığı (MAD)

Ellis tarafından yapılan bir çalışmada, parvovirüsler tarafından oluşturulan ve hipergammaglobulinemi, böbrek, karaciğer, akciğer ve arterlerde lezyonlara neden olan MAD hastalığında melatonin kullanımının mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir. Yine aynı araştırmacı çalışmasının sonunda melatoninin vizonları Distemper hastalığından da koruyabileceği görüşünü bildirmiştir (Ellis, 1996).

SONUÇ

Sonuç olarak, bu derleme ile melatoninin immun sistem üzerindeki aktive edici etkileri yanı sıra viral enfeksiyonlar sırasında oluşan serbest radikallerin hasarlarına karşı da güçlü antioksidan olduğu incelenen çalışmalarla ortaya konmuştur. Birçok viral enfeksiyonun tedavisinde antiviral ilaçlarla kombine kullanılan melatoninin tedavide başarı şansını arttırabileceği bu derlemeden çıkarılacak bir başka sonuçtur. Viral enfeksiyonların tedavileri sırasında yaşanan çaresizlikler göz önünde bulundurulduğunda melatoninin birçok viral enfeksiyonun tedavisinde destekleyici tedavi seçeneği olabileceği akılda bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

- Akaite T., Maeda H., 2000. Nitric oxide and virus infection. *Immunol.*, 101, 300-308.
- Ben-Nathan D., Maestroni GJM., Conti A., 1995. Protective effect of melatonin in mice infected with encephalitis viruses. *Arch. Virol.*, 140, 223-230.
- Boga JA., Coto-Montes A., Rosales-Corral SA., Tan D., Reiter RJ., 2012. Beneficial actions of melatonin in the management of viral infections: a new use for this "molecular handyman?" *Rev. Med. Virol.*, 22, 323-338.

- Bonilla E., Valero-Fuenmayor N., Pons H., Chacin-Bonilla L., 1997. Melatonin protects mice infected with Venezuelan equine encephalomyelitis virus. *Cell. Mol. Life Sci.*, 53, 430-434.
- Currier NL., Sun LZ., Miller SC., 2000. Exogenous melatonin: quantitative enhancement in vivo of cells mediating non specific immunity. *J. Neuroimmunol.*, 104, 101-108.
- Diker KS., 1998. İmmunoloji. "Viruslara karşı bağışıklık", 206-207. Medisan Yayınları, Ankara.
- Ellis LC., 1996. Melatonin reduces mortality from Aleutian disease in mink (*Mustela vison*). *J. Pineal Res.*, 21, 214-217.
- Fields BN., Bernard N., Peter M., Howley MD., Diane E., Griffin D., Robert A., Lamb D., Malcolm A., Martin MD., Stephen E., Bernard R., Straus MD., David M., Knipe D., 2001. *Fields - Virology (Two Volumes) 4th Ed.*, 770. Lippincott Williams & Wilkins Publishers, USA.
- Garcia-Mauriño S., Gonzalez-Haba MG., Calvo JR., Rafii-El-Idrissi M., Sanchez-Margalet V., 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.
- García-Mauriño S., Pozo D., Calvo JR., Guerrero JM., 2000. Correlation between nuclear melatonin receptor expression and enhanced cytokine production in human lymphocytic and monocytic cell lines. *J. Pineal Res.*, 29, 129-137.
- Hadley ME., 1992. *Endocrinology*. In "Endocrine role of the Pineal gland", 3th Ed., 532-540, Prentice-Hall, Inc., New Jersey.
- Huang SH., Cao XJ., Liu W., Shi XY., Wei W., 2010. Inhibitory effect of melatonin on lung oxidative stress induced by respiratory syncytial virus infection in mice. *J. Pineal Res.*, 48, 109-116.

- Mac Lachlan NJ., Dubovi EJ., 2011. Fenner's Veterinary Virology. In "Togaviridae". 4th Ed., 460-461. Academic Press, Elsevier, USA.
- Maestroni GJM., 2001. The immunotherapeutic potential of melatonin. *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 10, 467-476.
- Nathan C., Shiloh MU., 2000. Reactive oxygen and nitrogen intermediates in the relationship between mammalian hosts and microbial pathogens. *J. Clin. Invest.* 97, 8841-8848.
- Negrette B., Bonilla E., Valero N., Pons H., Tamayo JG., Chacín-Bonilla L., Medina-Leendertz S., Añez F., 2001. Melatonin treatment enhances the efficiency of mice immunization with Venezuelan equine encephalomyelitis virus TC-83. *Neurochem. Res.*, 26, 767-770.
- Ozkul A., Yıldırım Y., Pınar D., Akcalı A., Yılmaz V., Colak D., 2006. Serological evidence of West Nile Virus (WNV) in mammalian species in Turkey. *Epidemiol. Infect.*, 134, 826-829.
- Park SJ., Tokura H., 1999. Bright light exposure during the daytime affects circadian rhythms of urinary melatonin and salivary immunoglobulin A. *Chronobiol. Int.*, 16, 359-371.
- Reiter RJ., Tan DX., Sainz RM., Mayo JC., Lopez-Burillo S., 2002. Melatonin: reducing the toxicity and increasing the efficacy of drugs. *J. Pharm. Pharmacol.*, 54, 1299-1321.
- Srinivasan V., Mohamed M., Kato H., 2012. Melatonin in bacterial and viral infections with focus on sepsis: A review. *Recent Pat. Endocr. Metab. Immune Drug Discov.*, 6, 30-39.
- Tan DX., Chen LD., Poeggeler B., Manchester LC., Reiter RJ., 1993. Melatonin: a potent, endogenous hydroxyl radical scavenger. *Endocrine Reg.*, 1, 57-60.
- Vermuelen M., Palermo M., Giordano M., 1993. Neonatal pinealectomy impairs murine antibody dependent cellular cytotoxicity. *J. Neuroimmunol.*, 43, 97-102.
- Yapıcı O., Kale M., Gur S., Mamak N., Yavru S., Hasircioglu S., Bulut O., 2012. Serologic Investigation for West Nile Virus Infection in commercial domestic chickens (*Gallus gallus domesticus*). *J. Anim. Vet. Adv.*, 11, 2211-2214.
- Yazıcı Z., Albayrak H., Ozan E., Gumusova S., 2012. The first investigation of West Nile Virus in horses using real time RT-PCR in Middle Black Sea Region in Turkey. *J. Arthropod Borne Dis.*, 6, 151-155.
- Zhang Z., Aranghi-Niknam M., Liang B., Inserra P., Ardestani SK., Jiang S., Chow S., Watson RR., 1996. Prevention of immune dysfunction and vitamin E loss by dehydroepiandrosterone and melatonin supplementation during murine retrovirus infection. *Immunology*, 96, 291-297.