

# Likopen ve erkek infertilitesi

Uzm. Dr. Fatih Hızlı

Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

## Giriş

Son yıllarda oksidatif stresin idiopatik erkek infertilitesinde önemli bir rol oynadığı anlaşılmıştır. Dolayısıyla bir tedavi modalitesi olarak antioksidan desteğinin kullanılması fikri, çoğu çalışmaya hedef olmuştur. E ve C vitamini ve karnitin gibi antioksidanları içeren çalışmaların ortak amacı, serbest radikallere bağlı oluşan oksidatif stresi azaltmaktır. Daha az bilinen özellikle likopen başta olmak üzere karotenoidlerin etkisi üzerine bilinenler ise azdır (1). Bu derlemede oksidatif stresin infertiliteye nasıl sebep olduğu, likopenin özellikleri, erkek infertilitesinde tedavi opsiyonu olarak likopen desteği, in vivo ve in vitro olarak likopen üzerine yapılan hayvan ve insan deneylerine yer verilmiştir.

## Oksidatif stres ve erkek üremesine etkileri

Serbest oksijen radikalleri, nükleik asitlerin içeriğinde var olan membran lipidleri, aminoasitler ve karbonhidratlar üzerinde oksidasyona yol açarak; kapasitasyon, akrozom reaksiyonu, hiperaktivasyon, sperm-oosit füzyonu gibi sperm fonksiyonlarını etkilemektedirler (2). Enzimatik antioksidanlar olan glutatyon redüktaz, superoksit dismutaz ve katalaz; non-enzimatik antioksidanlar vitamin B,C,E, karotenoidler ve karnitini içerir. Serbest oksijen radikalleri arttığında ve antioksidan seviyeleri düştüğünde aradaki denge bozularak, oksidatif stres oluşur (3).

Oluşan bu artmış oksidatif stres, anormal özellikte spermatozoa oluşumuna yol açarak idiopatik erkek kaynaklı infertiliteye sebep olmaktadır. Spermatozoanın hücre membranı çoklu doymamış yağ asitlerince zengin olup, bu durum oksidatif hasardan daha çabuk etkilenen, daha hassas bir özellik oluşturmaktadır. Sonuç olarak, sperm hücre membranı hasar gördüğünde, sperm motilitesi ve canlılığı olumsuz olarak etkilenerek başta anormal akrozom reaksiyonu olmak üzere, sperm oosite füzyonunda ciddi bozukluklara kadar ilerleyen olaylar zinciri ortaya çıkacaktır (4).

## Likopen

Likopen, kırmızı pigmentli doymamış lineer bir karotenoid türevidir. Karotenoidler sarı, turuncu ve kırmızı renkli meyve ve sebzelerde doğal olarak bulunmaktadır. Çoğunlukla kırmızı renkli meyve ve sebzeler likopen açısından zengindir. Diyetle alınan likopenin %10–%30'u absorbe olabilmektedir ve diğer lipofilik içerikler gibi ince bağırsaklardan emilerek en son şilomikron halinde lenfatik sisteme geçmektedir. Yaş, cinsiyet, hormonal durum, sigara, alkol ve diyetle alınan diğer komponentler gibi pek çok faktör, likopen emilimini etkilemektedir. Örneğin, sigara ve alkol tüketimi vücuttaki likopen konsantrasyonunu azaltmaktadır.

Likopen emildikten sonra düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL)'ye dönüşerek dolaşım sistemine dağılmakta ve testis, adrenal bezler, karaciğer ve prostatta birikmektedir. Özellikle testisteki likopen konsantrasyonu diğer vücut dokularından 10 kat daha fazla olmaktadır.

Likopen antioksidatif özelliklerini iki temel mekanizma üzerinden yürütmektedir (5). Oksidatif mekanizmada, serbest oksijen radikallerini nötralize ederek, lipid, protein ve DNA'nın oksidatif hasarını azaltmaktadır. Non-oksidatif mekanizmada hücreler arası gap junction iletişimi, hücre siklus regulasyonu, gen ekspresyon modülasyonu ve immun yanıtı güçlendirerek etki göstermektedir. Her iki etkinin sonucunda kanser, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, osteoporoz, nörodejeneratif hastalık gibi kronik hastalıkların riskinde azalma gözlenmektedir (5).

## Erkek infertilitesi ve tedavi stratejisi olarak likopen

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, infertilite tanımı; seksüel aktif çiftlerin hiçbir kontrasepsiyon yöntemi kullanmadıkları halde, ayda en az üç kez ilişkiye girmelerine rağmen, 1 yıl boyunca çocuk sahibi olamamaları olarak belirtilmektedir. Dünyada yaklaşık olarak çiftlerin %10–15'i bu sorunu

yaşamaktadır ve yarısında sebep erkek faktördür. En sık görülen erkek faktör nedeni varikosel iken (%35'i), ardından %25 oranıyla idiopatik infertilite gelmektedir. Diğer nedenler arasında ise, ürogenital enfeksiyonlar, konjenital ve genetik anomaliler, immünolojik ve endokrin hastalıklar yer almaktadır.

Likopen serbest oksijen radikal miktarını azaltmakta, böylece lipid peroksidasyonu azalarak, spermatozoal hücre membran bütünlüğü korunmaktadır. Likopen lipofilik olduğundan ve hücre membran yapısında sıklıkla bulunduğundan, yeterli miktarda olduğu sürece spermatozoaları oksidatif strese bağlı hasarlardan koruyabilmektedir. Ayrıca indirekt etkiyle, vücuttaki diğer antioksidan enzim miktarını artırarak antioksidan sistemi aktiflemede ve pro-inflamatuar faktörlerin transkripsiyonunu azaltmaktadır.

Seminal sıvı içerisindeki likopen miktarının artışına bağlı olarak, membran lipid peroksidasyonu azalmakta, membran akıcılığı korunmakta, bu da sperm motilitesinde azalmayı engellemektedir. DNA hasarı ve fragmentasyonu engellenerek ise apoptozis önlenmekte, sonuç olarak sperm parametreleri düzelterek erkek fertilesi oranlarında belirgin bir artış olmaktadır (6).

İnsan ve hayvanlar üzerine yapılan in vivo ve in vitro çeşitli çalışmalarda, idiopatik erkek infertilitesinde tedavi yaklaşımı olarak likopen desteğinin ideal miktarı araştırılmaktadır. Sarkar ve ark.nın çalışmasında 45 hasta ve 30 sağlıklı kontrol grubu ele alınmıştır. Domates, sentetik likopen kaynağı ve plasebo olmak üzere farklı likopen kaynakları 10 hafta diyet içerisinde verilmiş, sonrasında 2 hafta süreyle de likopenden kısıtlı diyet verilmiştir. Likopen öncesi ve sonrası dönemde oksidatif strese yönelik kanda lipid peroksidasyon, DNA hasarı, üriner 8-hidroksi deoksoguanozin biyomarkırları bakılmıştır. Likopen kaynağından bağımsız olarak tüm hastalarda lipid peroksidasyonu ve oksidatif streste azalma saptanmıştır (7).

Zini ve ark.nın invitro yapılan çalışmasında, 12 sağlıklı erkekte denenen 5 mmol L-1 likopenin DNA fragmentasyon indeksini azalttığı saptanmıştır (8). Devaraj ve ark.nın in vivo çalışmasında, 82 sağlıklı erkekte 30 mg likopenin DNA hasarını %9 oranında azalttığı saptanmıştır. Bu çalışmalar bize, likopenin spermatozoadaki DNA hasarını

azaltarak, başarılı oosit fertilizasyonu ve daha iyi embriyo gelişimi şansını artırdığını göstermektedir (9).

Ayrıca Devaraj ve ark.nın günlük 0, 6.5, 15 ve 30 mg likopen verilen farklı hasta gruplarında yaptığı çalışmada, 8 hafta süreyle 30 mg likopen alan grupta üriner 8-hidroksi deoksoguanozin oranının %23 azaldığı gösterilmiş olup, bu veri de bize likopen desteğinin DNA hasarını azalttığını göstermekte ve bunu gösterirken de bir diğer oksidatif stres belirteci olan üriner 8-hidroksi deoksoguanozin kullanılmıştır (10).

Mohanty ve ark.nın 50 infertil erkeği içeren çalışmasında, günlük 8 mg likopen desteği sonrası sperm miktarında %70 bir artış saptanmıştır (11). Gupta ve Kumar'ın çalışmasında 30 infertil erkekte 3 ay boyunca günde 2 kez 2 mg likopen ve ardından günlük 8 mg likopen denenmiş, sperm motilitesinde % 53 bir iyileşme gözlenmiştir.

Mangiagalli ve ark.nın hayvan çalışmasında, tavşanların içme suyuna 42 hafta boyunca 0.5 g L-1 likopen konulmuş ve likopen almayan kontrol grubu kıyaslandığında, sperm analizinde sperm canlılığında %6 oranında artış gözlenmiştir (12).

Yapılan pek çok çalışma olmasına karşılık, günlük 4–8 mg likopenin, 3–12 ay boyunca kullanımının sperm parametrelerini diğer farklı likopen dozlarına oranla %70'e varan oranlarda düzelttiği belirtilmiştir. Bu da hemen hemen günlük 150 gr domates veya 80 gr karpuzdaki likopen içeriğine denk gelmektedir.

## Sonuç

Çalışmalarda gösterilmiştir ki likopen desteği lipid peroksidasyonu ve DNA hasarında azalmayı sağlamakta, diğer antioksidan mekanizmaları ve immun sistemi aktiflemede, sperm miktarı ve canlılığını artırmaktadır. Ancak çalışmalar sınırlı sayıda hasta grubunda ve belli izlem süre aralığında yapıldığından, çok merkezli daha geniş katımlı araştırmalar ihtiyaç vardır. Mevcut çalışmalarda likopenin fertilizasyon üzerine etkisi incelenirken sperm parametreleri üzerine yoğunlaşmıştır. Oysaki aynı zamanda fertilizasyon oranları da çalışmaya dahil edilirse, likopen desteğinin erkek fertilesindeki esas etkisi daha uygun olarak ortaya çıkacaktır.

## Kaynaklar

1. Aitken RJ, Irvine DS, Wu FC. Prospective analysis of sperm-oocyte fusion and reactiveoxygen species generation as criteria for the diagnosis of infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 542-51.
2. Bohm V, Frohlich K, Bitsch R. Rosehip-a "new" source of lycopene? *Mol Aspects Med* 2003; 24: 385-9.
3. Aly HA, El-Beshbishy HA, Banjar ZM. Mitochondrial dysfunction in-

- duced impairment of spermatogenesis in LPS-treated rats: Modulatory role of lycopene. *Eur J Pharmacol* 2012; 677: 31–8.
4. Said TM, Agarwal A, Sharma RK, Mascha E, Sikka SC, et al. Human sperm superoxide anion generation and correlation with semen quality in patients with male infertility. *Fertil Steril* 2004; 82: 871–7.
  5. Wang XD. Lycopene metabolism and its biological significance. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 1214–22S.
  6. Agarwal A, Sekhon LH. The role of antioxidant therapy in the treatment of male infertility. *Hum Fertil (Camb)* 2010; 13: 217–25.
  7. Sarkar PD, Gupt T, Sahu A. Comparative analysis of lycopene in oxidative stress. *J Assoc Physicians India* 2012; 60: 17–9.
  8. Zini A, San Gabriel M, Libman J. Lycopene supplementation in vitro can protect human sperm deoxyribonucleic acid from oxidative damage. *Fertil Steril* 2010; 94: 1033–6.
  9. Devaraj S, Mathur S, Basu A, Aung HH, Vasu VT, et al. A dose-response study on the effects of purified lycopene supplementation on biomarkers of oxidative stress. *J Am Coll Nutr* 2008; 27: 267–73.
  10. Mangiagalli MG, Cesari V, Cerolini S, Luzi F, Toschi L. Effect of lycopene supplementation on semen quality and reproductive performance in rabbit. *World Rabbit Sci* 2012; 20: 141–8.
  11. Gupta NP, Kumar R. Lycopene therapy in idiopathic male infertility--a preliminary report. *Int Urol Nephrol* 2002; 34: 369–72.
  12. Mangiagalli MG, Martino PA, Smajlovic T, Guidobono Cavalchini L, Marelli SP. Effect of lycopene on semen quality, fertility and native immunity of broiler breeder. *Br Poult Sci* 2010; 51: 152–7.