

İnfertil erkeklerin testisindeki melatonin: Lokal makrofaj ve mast hücre grupları üzerine anti-oksidan ve anti-proliferatif etkisinin kanıtı

Rossi SP, Windschuetl S, Matzkin ME, et al.

Andrology 2014; 2: 436-49

Hipotalamus ve hipofiz, melatonin üzerinden hareket ederek testis fonksiyonunu düzenlemektedir. Melatonin bu etkisini, GnRH aracılığıyla dolaylı olarak yaptığı gibi testiste bulunduğu gösterilmiş olan reseptörleri ile de doğrudan yapmaktadır. Diğer bağışıklık hücrelerinin aksine, makrofajlar (MACs) ve mast hücreleri (MCs) normal insan testis dokusunda bulunmaktadır ve infertil erkeklerde miktarları artmıştır. Bu araştırmada, MACs ve MCs'de melatonin reseptörü olup olmadığı ve bu hormonun potansiyel inflamatuvar etkileri araştırılmış. Hipospermatogenezis veya Sertoli cell only sendromu olan erkeklerin hücre kültür çalışmaları ve testis biyopsileri araştırılmış. Ayrıca erkek Suriye hamsterlarından elde edilen testis dokuları da incelenerek sonuçları paylaşılmıştır.

Enfektif bir durumu olmayan idiyopatik infertil ve non-obstrüktif azospermisi olan on sekiz (27- 42 yaşında) erkek çalışmaya dahil edilmiştir. Serum FSH, LH ve testosteron seviyeleri ölçülmüş. Hastalara açık testis biyopsisi uygulanmıştır. Beş hastada sertoli cell only sendromu tespit edilirken, on üç hastada hipospermatogenezis görülmüştür. Testis biyopsisi sonucu immünohistokimyasal olarak ve RT-PCR ile dokuların analizi yapılarak MACs ve MCs özellikleri ortaya konulmuştur.

İnfertil erkeklerde ortaya konulan bulguları hayvan deneyleri ile de desteklemek için erkek Suriye hamsterleri kullanılmış. Hamsterler sakrifiye edildikten sonra her bir hamsterin sol testisi kullanılmış ve testis dokusundaki MACs ve MCs histolojik ve immünohistokimyasal olarak araştırılmıştır. Testiküler melatonin konsantrasyonu ELİZA yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Sunulan çalışmada, melatoninin testiküler konsantrasyonu ile MACs miktarı, pro-inflamatuvar faktörlerin ekspresyonu, anti-oksidan enzimlerin ekspresyonu ve pro-apoptotik Bax/Bcl-2 oranı arasındaki korelasyona bakılmıştır. Ayrıca ek olarak TNF- α , IL1 β ve COX2, süperoksitdismutaz 1 (SOD1), peroksire-doksin 1 ve katalaz miktarları da ölçülerek melatonin tes-

tiküler konsantrasyonu ile korelasyonu araştırılmıştır.

Tüm bu incelemeler sonucunda, erkek testis dokusundaki MACs ve MCs'de melatonerjik reseptörlerin olduğu ortaya konulmuş. İdiyopatik infertilitesi olan erkeklerde yapılan testis biyopsilerinde melatonin testiküler konsantrasyonu MAC sayısı/mm², TNF- α , IL 1 β ve COX2 ekspresyonu ile negatif korelasyon gösterirken anti-oksidan enzimler olan SOD1, peroksire-doksin 1 ve katalaz ile pozitif korelasyon göstermektedir. Melatoninin hem insan testis dışı THP-1 MAC hücre dizisinde hem de hamster testis hücre kültüründe pro-inflamatuvar sitokinlerin hem de COX 2'nin ekspresyonunu ve proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Melatoninin insan HMC-1 MC dizisinde anti-oksidan enzimlerin ekspresyonunu artırırken reaktif oksijen türlerini azalttığı bulunmuş, aynı zamanda, HMC-1 hücrelerinde serin proteaz triptazın ve kinazın ekspresyonunu arttırmıştır. Hipospermatogenezis ve Sertoli cell only olan infertil erkeklerde yapılan testis biyopsileri sonucunda, melatonin konsantrasyonu ile bu serin proteazların ekspresyonu arasında direkt korelasyon olduğu görülmüş. 10⁻¹⁰ ile 10⁻⁷ M arasında değişen melatonin konsantrasyonlarının SOD1 ve katalaz ekspresyonunu arttırırken, ROS miktarını düşürdüğü tespit edilmiş. Sunulan çalışma ve daha önceki çalışmalarda dolaşımdaki ve testiküler melatonin fizyolojik konsantrasyonunun 1 x 10⁻¹⁰ ile 3 x 10⁻¹⁰ arasında değiştiği gösterilmiştir.

Sonuç olarak, günümüzde melatonin ve onun biyosentetik yolunu ve reseptörlerini hedef alan ilaçlar özellikle uyku ile ilgili durumlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçların erkek (in)fertilitesine olan etkileri ve ileride potansiyel tedavi edici yönleri göz önünde bulundurulmaları gerektiği bu çalışmada vurgulanmıştır.

Çeviri

Yrd. Doç. Dr. Erkan Efe, Prof. Dr. Sefa Resim
Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD