

PAPER DETAILS

TITLE: Karanlign Mucizesi: Melatonin ve Ovaryum Etkilesimi

AUTHORS: Gökçe Nur Yücel, Gülnur Take Kaplanoglu, Cemile Merve SEYMEN

PAGES: 85-92

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/443048>



Karanlığın Mucizesi: Melatonin ve Ovaryum Etkileşimi

Gökçe Nur Yücel¹, Gülnur Take Kaplanoğlu², Cemile Merve Seymen³

1 Gökçe Nur Yücel, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye ORCID: 0000-0003-0129-8358

2 Gülnur Take Kaplanoğlu, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye ORCID: 0000-0002-3661-3488

3 Cemile Merve Seymen, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye ORCID: 0000-0002-8945-3801

Geliş: 25.04.2017, Revizyon: 25.05.2017, Kabul Tarihi: 05.10.2017

Özet

Başarılı bir üreme döngüsü sağlıklı aydınlık/karanlık döngüye sahip fizyolojik koşullarla doğrudan ilişkilidir. Sirkadyan ritim olarak da ifade edilen, bu aydınlık karanlık döngü memeli üreme sistemleri için önemlidir. Özellikle dişi üreme döngüsü ovulasyon ve sirkadyan ritmi içeren kompleks bir süreçtir. Bu kompleks süreçte antioksidan aktivitesiyle melatonin çok önemli bir yere sahip olmakla birlikte, melatonin sentezleyen organ listesi yapılan çalışmalar ışığında gün geçtikçe artmakta ve bu organların arasında ovaryum da yer almaktadır. Dolayısı ile pineal bezin yanısıra ovaryumda da melatonin sentezlendiği ve sentezlenen melatoninin foliküler sıvıya salındığı ileri sürülmektedir. Benzer şekilde in vitro fertilizasyon (IVF) çalışmalarında medyuma melatoninin eklenmesi ile tedavide pozitif sonuçlar elde edilmiştir. Bu derlemede, karanlığın mucizesi olan melatoninin genel özelliklerini ve özellikle son yıllarda yapılan çalışmalar ile ortaya konulan ovulasyon-melatonin ilişkisini farklı yönleri ile ele almayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Melatonin, Ovaryum, Folikülogenezis

DOI: 10.5798/dicletip.407249

Yazışma Adresi / Correspondence: Gökçe Nur Yücel, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı 06500 Beşevler, Ankara, Türkiye e-mail: gnuryucel@gmail.com

The Miracle of Darkness: Melatonin and Interaction in Ovary

Abstract

Successfully reproductive cycle is directly associated with physiological conditions which have healthy light/dark cycle. This light/dark cycle, also called as circadian rhythm, is important for mammalian reproductive systems.

Particularly, female reproductive cycle is a complex process involving ovulation and circadian rhythm. Melatonin is very important in this complex process with its anti-oxidant activity. The list of organs that synthesizing melatonin is increasing day by day and the ovary is also present between these organs. Therefore, it is suggested that melatonin is synthesized in the ovary as well as the pineal gland and synthesized melatonin is released into the follicular fluid. Similarly, positive results have obtained in in vitro fertilization (IVF) studies with the addition of melatonin in the IVF medium. In this review, we aimed to explain the general properties of the miracle of darkness, melatonin and relationship between ovulation and melatonin with different aspects, which has been revealed in recent years.

Keywords: Melatonin, Ovarium, Folliculo genesis

GİRİŞ

Tüm canlılar için en önemli süreçlerden biri, üremedir¹. Başarılı bir üreme döngüsü ise, normal aydınlık / karanlık döngü ve bununla ilişkili fizyolojik koşullara bağlıdır. Bu fizyolojik koşullarda en önemli etkilere birini, üretimi aydınlık ve karanlık ritimle düzenlenen melatonin hormonu sağlamaktadır¹. Dişi üremesi açısından bakıldığında ise ovulasyon, hormonal ve sirkadiyen ritmi de içeren kompleks bir süreç olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu kompleks sürecin kalitesini arttıran önemli biyolojik moleküllerden birisinin de yine melatonin olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur².

Bu derlemede, karanlığın mucizesi olan melatoninin genel özelliklerini ve özellikle son yıllarda yapılan çalışmalar ile ortaya konulan ovulasyon-melatonin ilişkisini farklı yönleri ile ele almayı amaçladık.

Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine)

Geceleri pineal bezden salınan, metabolitleriyle birlikte lipofilik yapıda hormon olan ve fertilitenin düzenlenmesinde kompleks etkiye sahip olan melatonin³ ilk olarak sığır epifiz bezinden izole edilmiş⁴ ve melatoninin kurbağa melanositlerinin rengini açan bir ajan olduğu ifade edilmiştir⁵. Melatonin, sirkadiyen ritimde önemli bir fonksiyona sahiptir⁶ ve amfipatik bir

molekül olması dolayısıyla morfolojik bariyerleri kolaylıkla geçebilmenin yanısıra reaktif oksijen türleri (ROS)'nin neden olduğu oksidatif strese karşı dahücrelerin koruyucusu olarak işlev görmektedir⁶. Melatonin ve metabolitlerinin hücreleri koruyucu etkisi, melatoninindirekt ve indirekt antioksidan özellikleriyle ilişkilidir⁷. Bu bağlamda ROS ve reaktif nitrojen türlerinin (RNS) uzaklaştırılması direkt antioksidan özellik olarak ifade edilebilirken, indirekt aktivitesi ise melatonin metabolitlerinin antioksidan aktivitesiyle ilişkilendirilmiştir⁸.

Melatonin Sentezi

Melatonin sentezi postnatal dönemde 3. aydan itibaren artmakta ve erişkinlerde, aydınlığa nazaran karanlıkta 3-10 kat arasında daha fazla sentezlenmektedir⁹. Bunun nedeni, ışığın retina ve suprakiazmatik çekirdek (SCN) üzerinden süperior servikal ganglionu (SCG) inhibe etmesi ve böylelikle SCG'nin aydınlık periyod süresince epifiz bezini uyarmamasıdır. Karanlıkta retinal inhibisyonun kalkmasıyla, SCG adrenerjik yolak tarafından epifiz bezini uyarmakta ve siklik adenozin monofosfat (cAMP) yolağı üzerinden N-asetiltransferaz aktivasyonu ile melatonin üretimini uyarmaktadır¹⁰. Melatonin epifiz bezi başta olmak üzere; karaciğer, retina, ovaryum, kan

damarları¹⁰ tarafından sentezlenmektedir. Melatonin sentezinde temel biyomolekül, triptofan amino asitidir. Triptofan, triptofan hidroksilaz enzimi tarafından 5-hidroksitriptofona çevrilir. 5-hidroksitriptofan, aminoasit dekorbaksilazla serotonine; serotonin, N-asetil transferazla N-asetil serotonine; N-asetil serotonin de metiltransferaz enzimi aracılığı ile melatonine dönüştürülmektedir¹⁰. Üretilen lipofilik yapıdaki melatonin kapillerlere ve oradan da hücrelere geçmektedir⁹. Melatoninin inhibisyonu ise karaciğerde gerçekleşmektedir¹¹.

Antioksidan Olarak Melatonin

Hücreler için zararlı olan ROS ve RNS (reaktif nitrojen türleri) metabolitlerine karşı hücrel koruma mekanizmaları bulunmaktadır. Melatonin bu süreçte özellikle ROS ve RNS'ye karşı koruyucu antioksidan olarak görev yaparken, aynı zamanda serbest radikal süpürücü olarak da çok sayıda antioksidan enzimi aktive etmektedir¹².

Melatonin ve Sirkadiyen Ritim

İnsanlarda melatoninin sirkadiyen ritimde ilk aktivitesi postnatal dönemin 9. haftasında görülürken, melatonin salınımının maksimum düzeylere ulaştığı dönem 3.-5. yıllar olarak tanımlanmaktadır¹. Sirkadiyen döngü olarak da ifade edilen bu değişimler, anterobazal hipotalamusta bulunan küçük bilateral nöron grubu olarak ifade edilen SCN kökenlidir¹. Çok sayıda periferik doku hem sempatik hem de parasempatik otonom sinir sistemi tarafından innerve edilmediğinden bu dokulara sinyaller, ikinci bir sinyal ileti sistemi olan melatoninin sirkadiyen döngüsünde, kan doku aracılığıyla iletilmektedir¹. Bu sistemde gelen sinyali okuyacak ve cevap oluşturacak membran bağımlı reseptör sistemi ise 7-transmebran G protein eşlikli reseptör aile üyesi olan melatonin reseptör-1 (MT1) melatonin reseptör-2 (MT2) ve quinone reductase 2A enzimi olan melatonin reseptör 3 (MT3) olarak

tanımlanmıştır¹⁴. Bu reseptörler melatoninin sirkadiyen sisteminden etkilenen bütün hücrelerde bulunurken, melatonin aynı zamanda bu reseptör sisteminden bağımsız olarak serbest oksijen radikalleri üzerinden de hücrelere etki etmektedir¹.

Melatonin ve Dişi Üreme Sistemi

Epifiz bezinin melatonin sentezinde temel organ olduğu bilinmekle birlikte⁴, melatonin sentezleyen organ listesi yapılan çalışmalar ışığında gün geçtikçe artmakta ve bu organların arasında ovaryum da yer almaktadır¹. Eş zamanlı olarak yapılan ölçümlerde ovaryumdaki melatonin seviyesinin dolaşımdaki melatonin seviyesinden fazla olduğu ve folikül büyüdükçe ovaryan melatonin miktarının arttığı tespit edilmiştir¹. Yapılan çalışmalarda bütün olarak ovaryumun, kumulus ooforusu oluşturan granüloza hücrelerinin ve oositin de melatonin sentezlediği rapor edilmiştir¹. Ovaryumdaki melatonin, progesteron üretimiyle ilişkilidir ve diğer ekstrapineal organlarda üretilen melatoninde olduğu gibi, ovaryumda üretilen melatonin de dolaşıma verilmemektedir¹⁵.

Melatonin, dişi üreme sistemi üzerindeki aktivitesini özellikle ovulasyon süresince üretilen serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hasar üzerinde göstermektedir⁶. Ovulasyon sürecinde makrofajlar, nötrofiller, parankimal steroidogenik hücreler ve endotelial hücreler tarafından ROS üretilmektedir¹⁶. Maruz kaldığı ROS'a rağmen sağlıklı embriyoların olması, folikülün oksidatif strese korunduğunu gösteren en önemli bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Söz konusu bu durumun ise oositte kumulus ooforus ve oosit tarafından üretilen ve antioksidan olarak işlev gören endojen melatonin tarafından sağlandığı belirtilmektedir¹⁵. Melatoninin oksidatif hasara maruz kalmış embriyolarda in vitro fertilizasyon (IVF) ve embriyo transferi (ET) sonuçlarını arttırdığı yapılan çalışmalarda

gösterilmiştir¹⁷. ROS oositin olgunlaşmasına ve foliküler yırtılmaya yardımcı olmasına rağmen, aşırı sentezlendiğinde sub-fertiliteyle sonuçlanacak şekilde oosit sayısında azalmaya neden olmaktadır¹⁸. Buradan yola çıkılarak oositteki ROS üretimi ve yıkımının oositte denge içinde gerçekleştiği söylenebilmekte ve oositte endojen melatonin sentezinin bu dengede anahtar bir role sahip olduğu ifade edilmektedir¹. Melatoninin aynı zamanda granüloza hücrelerinin luteinizasyonu esnasında gerçekleşen progesteron üretiminde infertiliteye neden olabilecek oksidatif hasardan oositi koruduğu da ifade edilmektedir¹⁵.

Ovaryum ve Melatonin Reseptörleri

Melatoninin bazı aktiviteleri membran reseptörleri aracılığıyla gerçekleşmektedir. Membran melatonin reseptörlerinin 3 alt türü belirlenmiştir. Bunlardan MT1 ve MT2 G protein-eşlikli, 7-transmembran domain, reseptör ailesine aittir¹⁹. Bu reseptörlerin aracı olduğu sinyal yolağında hedef hücrede adenilat siklaz inhibe edilmektedir. 3. reseptör olan MT3 ise bazı hayvanlarda bulunan ve G-protein eşlikli reseptör olmayan ve insanlarda quinone redüktaz (QR2) olarak tanımlanan bir enzim homologudur¹⁹. Tüm melatonin reseptörlerinin aktivasyonu, cyclic adenosine 3'5' monophosphate (cAMP) ile indüklenen Protein kinaz A'nın üretimini azaltır. İnsanlarda MT1 ve MT2 reseptörleri birçok organda tanımlanmıştır; bu organlar arasında beyin, retina, kardiyovasküler sistem, karaciğer, safra kesesi, bağırsak, böbrek, immün sistem hücreleri, adipositler, prostat, meme epitel hücreleri, myometriyum ve deri bulunmaktadır¹⁷. Yapılan çalışmalarda rat ovaryum dokusundaki melatonin reseptörlerinin proöstro döngüde, metöstrus döngüden daha fazla olduğu ve granüloza hücrelerinin MT1 reseptörü için temel bölge olduğu belirlenmiştir¹³.

Ovaryumda Melatonin ve Foliküler Büyüme

İnsan foliküler sıvısında plazma ile bağlantılı olarak bulunmakta olan ve granüloza hücre steroidogenezisi ile foliküler fonksiyonu etkilemeyen melatonin, ovaryum fonksiyonunu direkt olarak etkilemektedir²⁰.

Ovaryan folikülerin büyümesi endokrin, parakrin ve otokrin mekanizmaları içeren kompleks bir süreç olarak karşımıza çıkmaktadır¹⁷. Folikülogenezis ovaryan foliküler havuzda başlayan ve primordiyal folikülün primer, preantral ve antralfoliküle gelişmesi ve ovulasyon ile sonuçlanan bir süreçtir¹⁷. Folikülogenezisde çok sayıda folikül ovulasyon için birlikte gelişmeye başlarken, gelişen foliküllerden yalnızca biri olgunlaşır, diğerleri ise atretik hale gelir¹⁷.

Antral kaviteyi dolduran foliküler sıvıda dönmel dalgalanmalar görülmekte ve preovulatuvar folikülde serum seviyesinden fazla oranda melatonin bulunmaktadır²¹. Tüm bu verilerden yola çıkılarak ovaryumda melatonin sentezlendiği ve sentezlenen melatoninin foliküler sıvıya salındığı ileri sürülmektedir²². Bunun yanı sıra IVF'te de oral yolla melatonin takviyesi alan infertil kadınlarda foliküler sıvıda melatonin miktarında artış gözlenmiştir¹⁷.

Ovulasyona girecek folikülü seçmedeki temel mekanizmanın granüloza hücrelerindeki luteinleştirici hormon (LH) reseptörlerini kodlayan mesajcı RNA (mRNA) ekspresyon seviyesiyle ilişkili olduğu öne sürülmüş²³ ve insanlarda melatonin uygulaması sonucunda granüloza hücrelerinde LH reseptörlerinin arttığı görülmüştür²⁰. Benzer şekilde melatoninin ovulasyon süresince foliküler olgunlaşmada seks steroid hormon üretimini de etkilediği bildirilmiştir^{20,23}. Foliküler büyüme süresince gonadotropinler ile birlikte lokal olarak üretilen insülin benzeri büyüme faktörleri (IGFs) ve dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β) süper ailesi de hareket etmektedir²⁶.

Mitojenik ve anti-apoptotik peptid özelliğinde, farklılaşmayı teşvik ederek aynı zamanda yüksek afiniteye sahip reseptörler aracılığıyla insülin benzeri metabolik etkiye sahip olan IGF, granüloza hücrelerinden foliküler büyüme süresince üretilmektedir²⁶. IGF-I ve IGF-II DNA sentezini stimüle etmekle birlikte²⁴, IGF-I'inovaryan foliküllerde anti-apoptotik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda ovaryan apoptozis IGF-bağlayan protein (IGFBP) tarafından da arttırılmaktadır²⁵. Melatonin ise insan granüloza hücrelerinde IGF-I üretimini stimüle ettiği bildirilmiştir²⁶. Melatonin ayrıca IGF-I reseptörünü indüklediği ve hücre metabolizması ile ilişkili olan P13K/AKT sinyal yolağı ile hücre proliferasyonu, büyümesi ve farklılaşmasında rol alan MEK/ERK sintraselüler yolağını aktive ettiği de bilinmektedir²⁷. TGF- β süper ailesi ise, ovaryan hücreler ve oosit tarafından eksprese edilmekte ve folikül gelişiminde intra-ovaryan regülatör olarak görev yapmaktadır^{24,32}. İnsanlarda, TGF- β teka ve granüloza hücrelerinin her ikisi tarafından da üretilmekte²⁹ ve folikül uyarıcı hormon (FSH) reseptör ekspresyonunu stimüle etmektedir³⁰. Farelerde melatonin tedavisinin TGF- β gen ekspresyonunu artırdığı yapılan çalışmalarla belirlenmiştir³¹. TGF- β aile üyesi olan kemik morfogenezik protein-15 (BMP-15) ve büyüme farklılaşma faktörü-9 (GDF-9)'un büyümekte olan antral folikülde önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir²⁹.

Melatonin ve Foliküler Atrezi

Atrezi; proapoptotik ve antiapoptotik faktörler tarafından düzenlenen bir süreç olmakla birlikte foliküler atrezi, apoptozis ve nitrik oksit (NO) üretimi arasında bir bağlantı söz konusudur^{24,31}. Foliküler büyüme süresince üretimi artan fagositik makrofaj ve endotelial hücreler, ovaryumda ROS üretimine neden olmaktadır¹⁶. Antioksidan enzimlerin azalmış seviyeleri ile süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve katalaz mRNA ekspresyonunun artmış oranları atretik

foliküller deoksidatif stres aracılı apoptozise yardım etmektedir³⁰. Bu enzimler normal koşullarda granüloza hücrelerini serbest oksijen hasarından ve atrezi baskısından korumaktadırlar³⁰. Yapılan çalışmalarda melatonin uygulamasının diabetes mellitus ratlarda apoptozisi azalttığı ve bu ratlarda NF-Kb ve caspase-3 inovaryum patofizyolojisinde önemli bir role sahip olduğu belirlenmiştir⁴⁰.

Antral folikül deatretik degradasyonun düzenlenmesi için Bcl2 aile üyeleri oldukça büyük öneme sahiptir, granüloza hücrelerinde Bcl2'nin aşırı ekspresyonu bu hücrelerde apoptozisi azaltmaktadır³². Kaspazlar da foliküler atreziyi etkilemektedirler³¹. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda melatonin Bcl2 ekspresyon indüksiyonuna ve Kaspaz-3 aktivitesinde azalmaya neden olduğu ve dolayısı ile apoptozisin mitokondriyal yolağının indüksiyonundan dokuyu koruduğu gösterilmiştir¹⁷.

Foliküler melatoninin artması büyüyen folikül deatreziden kaçmak için önemli bir faktördür ve intrafoliküler melatonin miktarı atreziyle doğrudan ilişkilidir¹⁷.

Melatonin ve Ovulasyon

Ovulasyon denilen karmaşık süreç LH ve steroid, NO, prostaglandinler ve peptidleri içeren lokal faktörlerin etkisi altındadır. LH salınımı, biyokimyasal ve yapısal değişiklikleri tetiklemektedir¹⁷. Bu değişiklikler Graaf folikülün ruptüre olmasına neden olmaktadır. Progesteron üretimi luteinizasyon ve ovulasyon için temeldir. Progesteron ve östradiol konsantrasyonuna benzer şekilde melatonin konsantrasyonu da insanlarda küçük foliküllere nazaran büyük foliküllerde daha fazladır¹⁷. İlginç şekilde foliküler progesteron ve melatonin konsantrasyonu arasında doğru orantı söz konusudur¹⁵. Foliküldeki yükselmiş melatonin miktarının, luteinizasyon ve ovulasyon sonrasında yükselmiş progesteron üretimiyle ilişkili olabileceği belirtilmektedir. Ovulasyonla birlikte ovaryan progesteronun,

anjyotensin-II'nin ve nitrik oksit sentetazın (NOS) lokal üretimleri de artmaktadır³³. Bu vazoaaktif moleküller foliküler kan akışının kontrolünde temel role sahiptirler¹⁷.

Başarılı bir ovulasyonun yükselmiş progesteron ve östrodiol seviyelerine ihtiyaç duyduğu bilinmektedir^{10,34}. Melatonin, prostaglandin ve östrasdiol unovulasyondaki ilişkisi arasında net bir bilgi bulunmamakla birlikte, ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada gastrik mukozada melatonin tedavisinin önemli ölçüde prostaglandin ve östradiol konsantrasyonunu arttırdığı gösterilmiştir³⁴.

Melatonin ve Luteinizasyon

Foliküler hücrelerde LH reseptör aktivasyonu ovulasyonun temel mekanizmasını ve ovule folikülde korpus luteumda terminal farklılaşmanın temelini oluşturmaktadır³⁵. Preovulatuvar foliküllerde LH reseptör aktivasyonu ovulasyonun yanı sıra korpusluteumda, luteinizasyon denilen süreci de programlamaktadır. Folikülogenezisde ortaya çıkan ROS, melatoninin granüloza hücrelerinden sentezlenmesini stimüle ettiği prostaglandinin üretimini baskılamakta ve korpus luteum dönüşümünü indüklemektedir³⁵. Melatonin, bahsedilen bu özelliklerinin yanı sıra, aynı zamanda, korpus luteumu insan luteal hücrelerinde progesteron üretimini inhibe eden reaktif oksijen türlerinin hasarlarından da korumaktadır ancak luteinizasyondaki melatonin aktivesi tam olarak anlaşılmış değildir¹³.

Melatonin, Oosit Kalitesi ve Embriyo Gelişimi

Oositin mayotik olgunlaşması süresince, oositte oksidatif stresin yanı sıra mRNA, protein, lipid ve şeker birikimi olaylanmaktadır. Fertilizasyondan sonra ooplazma, embriyo stoplazması haline gelmekte ancak spermatozoonun bu sürece katkısı minimal seviyede olmaktadır. Bu nedenle oositte ROS'un neden olduğu oksidatif stres, yüksek kalitedeki embriyo olarak da tanımlanabilecek olan iyi

gelişmiş embriyo için sınırlanmalıdır. Çünkü ROS membran lipid peroksidasyonunu indüklemekte ve oositte DNA hasarına neden olmaktadır^{1,17}.

Yapılan bir çalışmada araştırmacılar, melatoninin domuz oositine etkisini incelemişler ve IVF süresince 10 ng/ml melatoninin olgunlaşma medyumuna eklendiği uygulamanın ROS'da azalmaya neden olduğunu saptamışlardır³⁶. Araştırmacılar yaptıkları bir başka çalışmada ise melatoninin domuz embriyo gelişimi üzerine etkilerini incelenmişler ve 10⁻⁹ M melatoninle desteklenen deney grubunda fertilizasyon oranlarında artış gözlemlenmiştir³⁷.

Melatonin ve Polikistik Over Sendromu

Polikistik over sendromu (PKOS), doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluk olarak karşımıza çıkmaktadır³⁹. Günümüzde PKOS hakkında önemli gelişmeler kaydedilmiş olunmasına rağmen, sendromun etyopatogenezi ve tanı kriterleri hakkında çalışmalar halen devam etmektedir. PKOS'aklinikte oligo-amenore, disfonksiyonel uterus kanaması gibi menstrual düzensizlikler, hirsutizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi gibi hiperandrojenizm bulguları, infertilite, obezite, fizik incelemede nadiren virilizasyon ve akantosisinigrikans, insulin direnci ve beraberinde kompensatuar hiperinsulinemi gibi bulgular eşlik etmektedir³⁹. PKOS'da ovaryan hiperandrojenizm ve değişmiş intraovaryan parakrin sinyalizasyon folikül büyümesini bozabilmekte ve foliküler gelişimin duraksamasına bağlı olarak, overin periferinde küçük antral foliküllerin birikiminin eşlik ettiği polikistik morfoloji gözlenmektedir. Bu nedenle polikistik over sendromunda, over dokusu makroskopik olarak normal over büyüklüğünün 2-5 katı kadardır³⁹. Ayrıca PKOS'lu kadınlarda folikülogenez süresince intra foliküler mikroçevrede oluşan değişiklikler, endokrin-parakrin faktör

değişikliği, metabolik disfonksiyon ile ilişkili olarak bozulmuş oosit maturasyonu, düşük fertilizasyon oranları ve embriyonik gelişim yetersizliği gözlenmektedir³⁹ve PKOS'lu kadınlarda, melatonin döngüsünde de bozulmaların saptandığı, karanlık döngülerinin PKOS'lu olmayan kadınlara kıyasla daha kısa olduğunda belirlenmiştir³⁹. Melatonin ise antioksidan superoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ile katalaz gibi antioksidan enzimlerin sentezlerini düzenlemektedir³⁰. Melatonin ayrıca IGF ve TGB- β gibi faktörlerin sentezleri arttırmak yoluyla da antioksidan gibi davranmaktadır. Buradan yola çıkarak, artan foliküler melatonin konsantrasyonunun büyüyen foliküller deatreziden kaçmak için önemli bir faktör olduğu söylenebilir.

SONUÇ

Bu kısa derlemede, karanlığın mucizesi olarak da nitelendirilebilecek olan melatoninin dişi üreme sistemi üzerindeki temel rollerini, antioksidan aktivitesi üzerinden özetlemeyi amaçladık.

Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarla melatoninin gerek folikül oogenezis üzerindeki, gerek IVF mediumlarında oosit maturasyonu ve embriyo gelişimi üzerindeki olumlu etkileri ve gerekse polikistik over sendromlu bireyler üzerindeki oosit koruyucu etkileri ortaya konulmaktadır. Her konuda olduğu gibi, bu denli önemli görevler üstlenen endojen antioksidan olan melatonin ile ilgili de, özellikle ajanın terapötik aktivitesi ve tam etki mekanizmasını aydınatabilecek ilave çalışmalara ihtiyaç duyulduğu görüşündeyiz.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Reiter RJ, Tamura H, Tan DX, et al. Melatonin and the circadian system: Contributions to successful female reproduction. *Fertility and Sterility*. 2014;102:321-8
2. Coelho LA, Peres R, Amara FG, et al. Daily differential expression of melatonin-related genes and clock genes in rat cumulus-oocyte complex: changes after pinealectomy. *J. Pineal Res*. 2015;58:490-9.
3. Kandemir YB, Aydın C, Gorgisen G. The effects of melatonin on oxidative stress and prevention of primordial follicle loss via activation of mTOR pathway in the rat ovary. *Cellular and Molecular Biology*. 2017; 63: 100-6
4. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, et al. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J. Am. Chem Soc*. 1958;80:2587.
5. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y. Isolation of Melatonin and 5-Methoxyindole-3-acetic acid from bovine pineal glands. *The Journal Of Biological Chemistry*. 1960; 235.
6. Tamura H, Takasaki A, Taketani T, et al. Melatonin and female reproduction. *J Obst Gynec Res*. 2014; 40:1-11.
7. Cruz MH, Leal CLV, Cruz JF, et al. Essential actions of melatonin in protecting ovary from oxidative damage. *Theriogenology*. 2014;82:925-32.
8. Reiter RJ, Manchester LC, Tan DX. Neurotoxins: Free Radical Mechanisms and Melatonin Protection. *Curr Neuropharmacol*. 2010 Sep;8:194-210.
9. Reiter RJ. The melatonin rhythm: Both a clock and a calendar. *Experientia*. 1993;49:654-64.
10. Kierszenbaum AL. Histoloji ve Hücre Biyolojisi (Türkçe çeviri). Ankara: Palme Yayıncılık; 2006:565-85.
11. Semak I, Korik E, Antonova M, et al. Metabolism of melatonin by cytochrome P-450s in rat liver mitochondria and microsomes. *J Pineal Res*. 2008;45:515-23.
12. Nikmard F, Hosseini E, Bakhtiyari M et al. Effects of melatonin on oocyte maturation in PCOS mouse model. *Animal Science Journal* (2017) 88,586-92.
13. He C, Ma T, Shi J et al. Melatonin and its receptor MT1 are involved in the down stream reaction to luteinizing hormone and participate in the regulation of luteinization in different species. *Journal of Pineal Research*. 2016 Oct; 61:279-90.

14. Tao J, Lv J, Li W et al. Exogenous melatonin reduced blood pressure in late-term ovine fetus via MT1/MT2 receptor pathways. *Reproductive Biology* 16 (2016) 212–7.
15. Tamura H, Nakamura Y, Takiguchi S, et al. Melatonin directly suppresses steroid production by preovulatory follicles in the cyclic hamster, *J Pineal Res*, 25 (1998), pp. 135–41.
16. Agarwal A. Oxidative stress and its implications in female infertility – a clinician’s perspective. *Reproductive Bio Medicine*; 2005;11:641–50.
17. Tamura H, Takasaki A, Ichiro M, et al. Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate. *J Pineal Res*. 2008;44:280–7.
18. Roychoudhury S, Agarwal A, Virk G, et al. Potential role of green tea catechins in the management of oxidative stress-associated in fertility. *Reproductive Biomedicine Online* 34 (2017) 487–8.
19. Von GC, Stehle JH, Weaver DR. Mammalian melatonin receptors: Molecular biology and signal transduction. *Cell Tissue Res*. 2002;309:151–62.
20. Woo MMM, Tai CJ, Kang SK, et al. Direct action of melatonin in human granulosa-luteal cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4789–97.
21. Maitra SK, Chatteraj A, Mukherjee S et al. Melatonin: A potent candidate in the regulation of fish oocyte growth and maturation. *General and Comparative Endocrinology* 181 (2013) 215–22.
22. Sakaguchi K, Itoh MT, Takahashi N, et al. The rat oocyte synthesizes melatonin. *Reprod Fertil Dev*. 2013;25:674–82.
23. Danforth DR. Endocrine and paracrine control of oocyte development. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1995;172:747–52.
24. Drummond AE. The role of steroids in follicular growth. *Reprod Biol Endocrinol*. 2006;10:4–16.
25. Adriaens I, Jacquet P, Cortvrindt R, et al. Melatonin has dose-dependent effects on folliculogenesis, oocyte maturation capacity and steroidogenesis. *Toxicology*. 2006; 228:333–43.
26. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, et al. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocrinol Rev*. 1999;20:535–82.
27. Chun SY, Billig H, Tilly JL, et al. Gonadotropin suppression of apoptosis in cultured preovulatory follicles: mediatory role of endogenous insulin-like growth factor I. *Endocrinology*. 1994;135:1845–53.
28. Picinato MC, Hirata AE, Cipolla-Neto J, et al. Activation of insulin and IGF-1 signaling pathways by melatonin through MT1 receptor in isolated rat pancreatic islets. *J Pineal Res*. 2008; 44:88–94.
29. Knight PG, Glicker C. TGF-beta super family members and ovarian follicle development. *Reproduction*. 2006;132:191–206.
30. Tatemoto H, Muto N, Sunagawa I, et al. Protection of Porcine Oocytes Against Cell Damage Caused by Oxidative Stress During In Vitro Maturation: Role of Superoxide Dismutase Activity in Porcine Follicular Fluid. *Biol Reprod* (2004) 71:1150–7.
31. Ratts VS, Flaws JA, Kolp R, et al. Ablation of bcl-2 gene expression decreases the numbers of oocyte and primordial follicles established in the post-natal female Mouse gonad. *Endocrinology*. 1995;136:3665–8.
32. Tilly JL, Tilly KI. Inhibitors of oxidative stress mimic the ability of follicle-stimulating hormone to suppress apoptosis in cultured rat ovarian follicles. *Endocrinology*. 1995; 136:242–52.
33. Matikainen T, Perez GI, Zheng TS, et al. Caspase-3 gene knockout defines cell lineage specificity for programmed cell death signaling in the ovary. *Endocrinology*. 2001;142:2468–80.
34. Nakamura Y, Tamura H, Takayama H, et al. Increased endogenous level of melatonin in preovulatory human follicles does not directly influence progesterone production. *Fertil Steril*. 2003; 80:1012–6.
35. Wetterberg L, Arendt J, Paunier L, et al. Human serum melatonin changes during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976;42:185–8.
36. Manca ME, Manunta LM, Spezzigu A, et al. Melatonin deprivation modifies follicular and corpus luteal growth dynamics in a sheep model. *Reproduction*. 2014; 147:885–95.
37. Tamura H, Takasaki A, Taketani T, et al. The role of melatonin as an antioxidant in the follicle. *Journal of Ovarian Research*. 2012;5:5.
38. Rodriguez-Osorio N, Kim IJ, Wang H, et al. Melatonin increases cleavage rate of porcine preimplantation embryos in vitro. *J Pineal Res*. 2007; 43:283–8.
39. Piskinpasa S, Yıldız BO. Polikistik over sendromu. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2005;36:168–74.
40. Nayki U, Onk D, Balci G et al. The effect of melatonin on oxidative stress and apoptosis in experimental diabetes mellitus-related ovarian injury. *Gynecol Endocrinol*, 2016; 32:421–6.