

163376

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
CERRAHİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Mehmet KILINÇ

**OLİGOASTENOTERATOSPERMİK İNFERTİL ERKEKLERDE
LEPTİN DÜZEYİNİN ÇİNKO TEDAVİSİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Hazırlayan
Dr. Selçuk GÜVEN

Danışman
Yrd.Doç.Dr. Ahmet ÖZTÜRK

Konya-2005

İÇİNDEKİLER.....	1
SİMGE ve KISALTMALAR.....	2
GİRİŞ.....	3
GENEL BİLGİLER.....	6
İNERTİL ERKEK HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	6
AZOOSPERMİ.....	8
OLİGOZOOSPERMİ.....	9
TERATOZOOSPERMİ.....	9
ASTENOZOOSPERMİ.....	9
LEPTİN.....	10
ÇİNKO.....	13
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	15
BULGULAR.....	18
TARTIŞMA.....	25
SONUÇLAR.....	30
ÖZET.....	31
SUMMARY.....	32
KAYNAKLAR.....	33
EKLER.....	41

SİMGE VE KISALTMALAR

OAT	Oligoastenoteratospermi
CBAVD	Konjenital Bilateral Vaz Agenezi
NOA	Non-obstrüktif Azospermi
FSH	Folikül Stimulan Hormon
LH	Luteinizan Hormon
POMC	Proopiomelanokortin
VKİ	Vücut kitle indeksi
S. Test	Serbest testosteron
S L ₁	Çinko tedavisi öncesi serum leptin seviyesi
S L ₂	Çinko tedavisi sonrası serum leptin seviyesi
S Zn ₁	Çinko tedavisi öncesi serum çinko seviyesi
S Zn ₂	Çinko tedavisi sonrası serum çinko seviyesi
Sp Zn ₁	Çinko tedavisi öncesi semen çinko seviyesi
Sp Zn ₂	Çinko tedavisi sonrası semen çinko seviyesi
V ₁	Çinko tedavisi öncesi semen hacmi
V ₂	Çinko tedavisi sonrası semen hacmi
Sayı/ml ₁	Tedavi öncesi ml'de sperm sayısı
Sayı/ml ₂	Tedavi sonrası ml'de sperm sayısı
Morf ₁	Tedavi öncesi normal sperm morfolojisi yüzdesi
Morf ₂	Tedavi sonrası normal sperm morfolojisi yüzdesi
RIA	Radioimmunoassay
ÜYT	Üremeye yardımcı teknikler

GİRİŞ

Çiftlerin 1 yıl korunmasız cinsel ilişki sürdürmesine rağmen konsepsiyon meydana gelmemesi ve çocuk sahibi olamaması infertilite olarak kabul edilir (1).

Dünya Sağlık Örgütü'nün standartizasyon çalışmasında erkek ve kadınların yaklaşık eşit oranda (erkek %45, kadın %47) fonksiyonel üreme anormalliğine sahip olduğu bildirilmiştir (2). İnfertiliteye etki eden faktörler arasında beslenme bozukluğu, ileri yaş, testislerin uzun süre sıcağa maruz kalması, sistemik hastalıklar, tümörler, stres, ilaç kullanımı, sigara ve alkol alışkanlıkları, seksüel bozukluklar, konjenital genital organ anomalileri, retrograd ejakülasyon, yüksek doz radyasyona maruz kalma ve endokrin hastalıklar sayılabilir (3).

Geçmiş dönemlerde infertil çiftlerde araştırma ve tedaviler kadın üzerinde yoğunlaşırken son yıllarda erkek infertilitesinin tanı ve tedavisinde büyük gelişmeler olmuş, daha önce çocuk sahibi olması imkansız görülen pek çok çiftin yeni yöntemler yardımıyla çocukları olmuştur. Ancak doğal yolla çocuk sahibi olmak konusunda yeterli gelişim elde edilememiştir.

Leptin hormonu adipoz doku kökenli bir sinyal molekülüdür. Esas salınım yeri beyaz adipoz doku olmakla birlikte çok az miktarda kahverengi adipoz dokudan da salgılanır (4). Leptin gastrointestinal sistemden, hematopoietik sisteme, hipertensiyondan obezitenin kontrolüne kadar bir çok sistemle etkileşim içindedir (5). Biyolojik etkileri gıda alımının baskılanması ve enerji tüketiminin arttırılmasıdır. Ventro-lateral hipotalamusta doyma merkezi üzerinde etkilidir ve vücudun ağırlık kontrolünde önemlidir. (6, 7). Aynı zamanda leptin nöroendokrin fonksiyonların düzenlenmesi ve enerji kullanımı için gereklidir. Ayrıca fetusun gelişimi, çocuklarda pubertenin başlaması ve gelişiminde, kan yapımında önemli rol oynayan bir hormondur (8, 9,10).

Leptin hormonu ile erkek üreme sistemi arasındaki muhtemel ilişki fare leydig hücrelerinde leptin reseptörlerinin gösterilmesi ile başlamıştır (11). Leptinin GnRH, LH ve FSH salınımını uyararak hem erkek, hem de dişilerde puberteyi başlatan güçlü sinyaller oluşturduğuna dikkat çekilmektedir (12). Ancak leptin düzeyleri yönünden cinsiyetler arasında farklılıklar söz konusudur. Erkeklerde leptin seviyesi çocukluk döneminde başlayıp pubertenin erken safhasında en yüksek seviyeye ulaşırken daha sonra azalmaktadır ve sonuçta leptin seviyeleri dişilerde erkeklere göre 3-4 kat daha yüksek bulunmaktadır (13, 14). Puberteden sonra serum testosteron ve testis hacmi, leptin seviyesi ile ters ilişkilidir (13). Genç erkeklerde eksojen testosteron uygulamasının plazma leptin düzeylerinde önemli bir azalmayla sonuçlandığı bildirilirken (15), bir başka çalışmada leptinin sağlıklı erkeklerde testosteron salınımını baskıladığı, ancak testosteronun serum leptin düzeyleri üzerinde belirleyici bir faktör olmadığı ileri sürülmektedir (16).

Önemli bir eser element olan çinko hemen her enzim sınıfında bulunan tek metaldir (17). Çinkonun testislerde ve aksesuar seks glandlarında yüksek konsantrasyonda bulunması üreme sisteminde önemli roller oynadığını göstermektedir (18). Çinkonun sperm membran bütünlüğünü sağladığı, sperm motilitesini artırdığı, sperm kuyruğunun helezonik hareketlerini düzenlediği bilinmektedir (19).

Çinkonun yağ metabolizması, insülin rezistansı ve obesiteye karıştığı belirtilmekte (20), hayvanlarda çinko yetersizliğinin anoreksi, ağırlık kaybı, zayıf besin etkinliği ve büyüme bozukluğuyla sonuçlandığı ileri sürülmektedir (21, 22). Esansiyel bir eser element olan çinko iştahın düzenlenmesinde de rol almaktadır (23). Obez kişilerin aynı zamanda düşük çinko ve yüksek leptin düzeylerine sahip olması (23) çinko ile beslenme arasında sonuç olarak çinko ile leptin arasında bir ilişkinin varlığını da göstermektedir.

Bu çalışmada oligoastenoteratospermik (OAT) infertil erkeklerde leptin ve çinko düzeylerinin seks hormonları, semen parametreleri ve birbirlerinden nasıl etkilendiği ve

oligoastenoteratospermi (OAT) hastalarında çinko tedavisinin leptin düzeyi ve sperm parametrelerine etkisi araştırıldı.



GENEL BİLGİLER

İnfertil Erkek Hastanın Değerlendirilmesi

İnfertil hastanın genel bir fizik muayene ile bütün sistemlerinin gözden geçirilmesi, özellikle genitoüriner sistemin ayrıntılı biçimde incelenmesi gerekir. Hastanın yaşı, boyu, kas yapısı, virilizasyon durumu, ekstremitelerinin uzunluğu, kilosu ve yağlanma durumu, jinekomasti, hipogonadizm, hipotiroidizm ve diğer endokrin bozukluklar araştırılır. Genital muayenede peniste hipospadias, Peyronie hastalığı, epispadias, impotans ve priapusmus gibi patolojiler, mikropenis, ambiguus genitale veya fraktür gibi hastalıklar gözden geçirilir. Eksternal meatus, prepsiyum, sirkumsizyon durumu, üretral akıntı ve cinsel temasla geçen hastalıklar araştırılır.

İnfertil erkekte testislerin büyüklükleri, kıvrımları, anatomik lokalizasyonları daha fizik incelemenin başlangıcında kesin değerlendirmeye götüren bulgular verebilir. Tek taraflı veya iki taraflı testis hacminde azalmanın spermatogenez bozuklukları ile birlikte bulunduğu gösterilmiştir. Epididim ve vaz deferensin palpasyonu ile kronik enfeksiyonlar, endurasyonlar, kistik oluşumlar ve sertlikler gösterilebilir. Vaz deferenslerin palpasyonu konjenital vaz deferens yokluğunu ekarte ettirir.

Spermatik kord hasta ayakta iken gerekirse valsalva manevrası yaptırılarak latent varikoselin ortaya çıkarılması infertil hastanın tanısında ve tedavisinde önemlidir. Varikoselle birlikte veya yalnız başına skrotal inguinal herniler hidrosel, spermatosel ve testiküler kitleler görülebilen patolojilerdir.

Rektal muayene ile prostatın büyümüş hassas ve şişkin hissedilmesi, atrofi veya fibrozis, seminal veziküllerdeki dilatasyon ve kistik oluşumlar semen kalitesini bozabilir.

İnfertilite bir hastalıktan çok bir semptom gibi değerlendirilmelidir. Erkek eşin değerlendirilmesinde erkeğin tedavisinden çok yardımcı üreme tekniklerinden birine uygunluk sağlanmaya ve uygulanmaya çalışılsa da erkek faktörün etkili olduğu infertil

çiftlerin incelenmesinde bu ideal yöntem olarak kabul edilmemelidir. Erkek eşin tedavisi birçok yardımcı üreme yöntemine göre hem daha ekonomik hem de her iki eş için daha az yıpratıcı olmaktadır (24, 25).

Azoospermi

Azoospermi; semen analizinde ölü yada canlı hiç sperm olmaması demektir. Yetersiz hormonal stimülasyon (hipogonadotropik hipogonadizm), spermatogenez anormallikleri veya obstrüksiyon nedeniyle meydana gelebilir. Azoospermik hastanın değerlendirilmesi, azoosperminin spermatogenez eksikliğinden mi yoksa duktal obstrüksiyondan mı kaynaklandığını bulmaya yönelik olmalıdır. Öncelikle, semen örneği santrifüj edilmelidir.

Pellette herhangi bir sperm görülmesi bilateral duktal obstrüksiyonu ekarte ettirir ve hasta oligozoospermi yönünden tetkike alınmalıdır. Her ne kadar çok sayıda hikaye ve fizik muayene bulgusu azoosperminin nedeni hakkında öngörülebilirse de, normal ejakulat volümlü azoosperminin etyolojisini tespit etmede faydalanılan esas unsurlar vaz deferenslerin bulunması, testis boyutları ve serum FSH'yi içerir.

İlk basamak, vazların bulunup bulunmadığına karar vermektir, çünkü konjenital bilateral vaz agenezi (CBAVD) obstrüktif azoosperminin yaygın bir nedenidir. CBAVD fizik muayeneye dayanan bir klinik tanı olup, CFTR genindeki bozukluktan kaynaklanır. İleri radyolojik görüntüleme yöntemleri rutinde gerekmez, ama bu hastaların küçük bir kısmında üst üriner sisteme ait anomaliler bulunur ve abdominal ultrasonografi yapılabilir. Böyle olguların büyük kısmında spermatogenez normal olup, testis volümlerinin de normal olması durumunda tedavi planlanmadan önce sadece serum FSH testi ile tetkik edilmeleri yeterli olur. Eğer hikaye, fizik muayene veya laboratuvar çalışmaları spermatogenez bozukluğunu düşündürüyorsa, testis biyopsisi yapılabilir.

Testis volümleri küçük hastalarda primer ya da sekonder testiküler yetmezlik vardır. Bu tanıyı koymak kadar, hem fonksiyonel hem de nonfonksiyonel hipofiz tümörlerini belirleyebilmek amacıyla da testosteron, LH, FSH ve prolaktini içeren serum hormon testleri yapılır. Küçük testis ve normalin iki veya üç katından fazla FSH konsantrasyonu bulunan hastalarda, şiddetli germ hücre yetmezliği vardır. Bu hastalarda eğer testislerden sperm elde edilmesi ile birlikte IVF düşünülüyorsa, testis biyopsisi yapılmalıdır. Testiküler yetmezliğe bağlı azoospermi bulunan hastalarda, Klinefelter sendromu gibi kromozom anomalilerini ve Y kromozomu üzerinde mikrodelesyonları ekarte etmek amacıyla genetik testler yapılmalıdır. Sekonder testiküler yetmezlikli hastalar hormon ile tedavi edilebilirken, primer testiküler yetmezlik genellikle düzelmez.

Son olarak, vazların bulunduğu, testis volümleri normal ve normal serum FSH düzeyli hastalar spermatogenez bozukluğu ve duktal obstrüksiyon arasında ayırım yapabilmek için testis biyopsisini gerektirirler. Testislerden biyopsi alınırken değil, rekonstrüktif cerrahi sırasında skrotal eksplorasyon yapılırken vazografi de yapılmalıdır. Bir taraf testisi normal ölçülerde, karşı tarafta ise testis yok ya da atrofikse FSH değeri hafif bile yükselmiş olsa testis biyopsisi yapılmalıdır, çünkü daha büyük olan testiste normal spermatogenez bulunabilir. Tek taraflı duktal obstrüksiyon bulunan hastalar tipik olarak normal sperm sayısına ve fertilité potansiyeline sahiptirler. Ancak, obstrüksiyon nedeniyle antisperm antikorlar gelişmiş ise bu geçerli olmayabilir. Nadiren, tek taraflı obstrüksiyon taşıyan hastalar, obstrükte olmamış karşı testisin anormal yapıda bulunması nedeniyle oligospermi ya da azoospermi ile gelebilirler (24, 26).

Oligozoospermi

Oligozoospermi demek, sperm yoğunluğunun 20 milyon/ml'den az olması durumudur. Genelde motilite ve morfoloji bozukluğu da birlikte eşlik eder. Sperm sayısının 5-10

miyon/ml'den az olduğu olgularda, en azından testosteron ve FSH'yı içeren hormon analizleri yapılmalıdır. Hormon bozukluğuna göre gerekli tetkik ve tedavi planlanır. İzole serum FSH yükselmesi olan oligozoospermik hastalarda, tek başına spermatogeneze ait bir patoloji söz konusu olup, gerçek anlamda bir endokrin bozukluk bulunmayacağı için, daha ileri endokrinolojik araştırma gerekmez. İzole bir bozukluk olarak oligozoospermi görülüyorsa sıklıkla androjen yetmezliği ya da idiyopatik etyoloji akla gelmelidir.

Oligozoosperminin ayırt edilebilir en yaygın etyolojisi varikozel olmakla birlikte, bunlarda diğer semen parametrelerinde de sıklıkla anormallik gözlenir. İdiyopatik oligozoospermili hastalarda tedavi seçenekleri medikal tedavi ve ÜYT'den oluşur (24, 26).

Teratozoospermi

Sperm morfolojisindeki bozukluklar teratozoospermi olarak ifade edilir. Teratozoospermi sıklıkla hem oligozoospermi hem de astenozoospermi ile birlikte bulunur. Spermatogenezi etkileyen geçici faktörler ve varikozel de diğer nedenleridir. Bir başka neden ise spermatozoanın ultrastrüktürel bozukluklarıdır. Bazen, spermatozoada akrozom yokluğuna bağlı olarak yuvarlak-baş morfolojisi gözlenir. Yuvarlak baş anomalisinde ICSI başarısı düşüktür (24, 26).

Astenozoospermi

Astenozoospermi sperm hareketlerinde bozukluk anlamına gelmektedir ve motil sperm yüzdesinde ya da ileri harekette veya her ikisinde de azalmayı ifade eder. Bu olgularda spermatozoanın yapısal defektleri, uzamış cinsel perhiz süresi, genital sistem enfeksiyonları, antisperm antikozlar, parsiyel duktal obstrüksiyon, varikozel ve idiyopatik faktörler sorumlu olabilir.

Astenozoospermi bulunması eğer şiddetli sperm aglütinasyonu da eşlik ediyorsa immünolojik infertilite olasılığını akla getirir. Antisperm antikor testi yapılarak tanı kesinleştirilir. Antisperm antikor bulunan hastalar genellikle ÜYT'e yönlendirilirler. Her ne

kadar immünosupresyon ile başarı bildirilmişse de, bunların total etkinliği düşüktür ve aseptik kalça eklemi nekrozu gibi ciddi yan etkileri vardır.

Astenozoospermi ile birlikte ejakulat volüm düşük ve sperm canlılığında azalma varsa, parsiyel ejakulatör kanal tıkanıklığı düşünülebilir. Bu hastalarda TRUS yapılabilir ve anormal bir bulgu alındığında ejakulatör kanal tıkanıklığına yönelik ileri araştırmalara geçilmelidir.

Spermatozoanın tamamının hareketsiz olduğu ya da motilitenin %5'in altında olduğu olgularda spermilerin ölü ya da canlı olma durumları canlılık testleri (eozin-Y testi, HOS testi) ile değerlendirilmelidir.

Bazen, cinsel perhiz süresinin fazla uzaması da motilitede ciddi azalmayla sonuçlanabilir. Son olarak, sperm toplama kaplarındaki toksik kalıntılar veya örneğin sıcak ya da soğuğa maruz kalması da azalmış motiliteden sorumlu olabilir.

Astenoospermimin tedavisinde karnitin, kallikrein, antiinflamatuvar ilaçlar, antibiyotikler, pentoksifilin, alfa blokerler, klomifen sitrat, tamoksifen, folinik asit, magnezyum sitrat ve çinko kullanılmıştır (24, 26, 27).

Leptin

Memeli üreme sistemi yeterli beslenme ve enerji depolarına oldukça hassastır. Beslenmedeki ani değişiklikler hipotalamus, hipofiz ve gonadal aksta önemli değişikliklere neden olur. Açlıkta pulsatil LH salgılanmasının baskılandığı hayvanlar ve insanlarda gösterilmiştir. Gıda alımındaki yetersizlik puberteye geçişi geciktirebilir ve üremeyi direkt etkileyebilir (28, 29).

Yunanca leptos kelimesi zayıf anlamındadır ve leptin bu kelimedenden türetilmiştir (30). İlk kez 1994'de leptin protein geni klonlanmış ve şifrelediği polipeptid yapıdaki hormon bulunmuştur. Leptin adipoz dokuda üretilen ve salınan 167 amino asitlik, 16kDa molekül ağırlığında, yüksek oranda hidrofilik bir proteindir. Leptin geni 7q31.3 kromozomu üzerinde bulunmaktadır ve 3 ekson, 2 intron içermektedir (31).

Dolaşımdaki leptin konsantrasyonunun tespitindeki en önemli faktör vücut yağ kitlesidir. Serum leptin düzeyi vücut kitle indeksi ile koreledir. Adipoz dokudan salınan leptin hormonu hipotalamusta kendi reseptörlerine bağlanarak negatif feed back etki eder. Vücut yağ oranı artınca salınımı artar ve obesiteye direnç mekanizmaları devreye girer. Bu mekanizmada bozukluk meydana gelirse enerji depoları beyin tarafından yetersiz algılanır, sonuçta iştah artışı ve enerji tüketiminde azalma olur. Leptin sirkadiyen ritme göre salınan bir polipeptiddir. Gece yarısı ve sabah kanda en yüksek düzeyde iken, öğleden sonra en düşük düzeye iner. Gece yükselmesi hareketsizliğe ve iştahın uyku sırasında baskılanmasına bağlanmaktadır. Gün içerisinde azalması, aktivite ve enerji harcanmasının artmasına bağlı olduğu düşünülmüştür (32).

Fazla beslenme, insülin, östrojen, glukokortikoidler, bozulmuş böbrek fonksiyonları, TNF, IL-1 ve kısa süreli somatotropin kullanımı serum leptini arttıran faktörlerdir. Açlık, katekolaminler, androjenler, cAMP ve uzun süreli somatotropin kullanımı serum leptin hormonu düzeyini azaltan faktörlerdir. Yapılan çalışmalarda cinsler arasında leptin düzeylerinde farklılıklar tespit edilmiştir. Erkeklerde vücut kitle indekslerine göre leptin düzeyleri, kadınlara göre 3 kat daha düşüktür (33).

Leptinin beslenmede oynadığı rol iyi belirlenmiştir ancak üremedeki rolü netlik kazanmamıştır. Periferal ve santral yoldan leptin enjeksiyonu farelerde kilo kaybı ve gıda alımının azalmasına yol açmıştır. Şişman (*ob/ob*) farelerde leptin (*ob*) geninin homozigot mutasyonu tespit edilmiştir. Bu fareler infertildir ve dolaşımdaki azalmış gonadal steroidlerle etkisiz hipotalamo-hipofizer aksın bu durumla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Yapılan birçok çalışma *ob/ob* farelerde rekombinant leptinin periferal enjeksiyonu ile heriki cinsiyette de fertilitenin sağlandığını göstermiştir. Bu çalışmalarda leptin vücut ağırlığında kayba neden olurken, seminal vezikül ve testis ağırlıkları artmıştır. Leptin enjeksiyonu histolojik incelemede seminifer tübüllerdeki hücresel aktiviteyi de arttırmıştır. Şişman (*fat/fat*) ve

diabetik (*db/db*) farelerde şişmanlığa yol açan mutant genler tanımlanmıştır ve çalışmalar bu farelerin leptine cevap vermediğini göstermiştir (34, 35).

Arkuat ve ventromedial nukleuslar beslenme ve üreme davranışlarını etkilerler. Hayvanlar ve insanlarda yapılan çalışmalarda, açlıkta dolaşımdaki leptin seviyesi azalmıştır. Bu olay leptin düzeyinin metabolik durumu da etkilediğini göstermiş ve gonadotropinleri nasıl etkilediği konusunda çalışmalar yapılmıştır. İki gün boyunca aç bırakılan maymunların bir grubuna leptin diğer gruba salın verince, salınle verilenlerde LH pulsasyonu olmazken, leptin verilen grupta LH pulsasyonu devam etmiştir. Aynı şekilde 14 gün boyunca leptin verilen *ob/ob* farelerin dişilerinde LH, erkeklerinde FSH düzeyleri yükselmiş, üreme organlarının ağırlıkları artmıştır (36). Nevarki, fareler ve maymunlarda yapılan çalışmalarda obesite reseptörü ve GnRH arasında protein veya mRNA düzeyinde çok küçük bir birliktelik olmasına rağmen, leptin etkilerini transsnaptik GnRH salınımını etkileyerek gösterir (9, 10, 14, 15, 35).

Leptin gonadotropinler dışında GnRH ve diğer hipotalamik peptidlerin (POMC, Nöropeptid Y, Kortikotropin Salgılatıcı Hormon, galanın vb.) salınımını da pozitif veya negatif etkiler. Aç bırakılan, hipoleptinematik farelerde POMC (beta endorfin, Adrenokortikotropik Hormon, vb.) mRNA salınımı düşmüştür. Alfa MSH gibi beta endorfinler beslenme ve üremeyi ayarlarlar. Leptin iştah azalmasındaki etkisini hipotalamustaki melanokortin tip 4 reseptörleri (MC4) aracılığı ile gösterir. Nevarki MC4 reseptörlerinin üreme ile ilişkisi henüz aydınlanmamıştır. Leptinin GnRH salınımını, NPY yapım ve salınımını inhibe ederek etkilediği öne sürülmüştür. İn vitro çalışmalarda leptinin NO aracılığı ile hipotalamustan GnRH, FSH ve LH salınımını uyardığı gösterilmiştir (35).

Leptinin testis fonksiyonlarını nasıl regüle ettiği, farklı androlojik hastalıklarda araştırılmıştır. Semen leptin düzeyinin serum testosteronu ile ters, serum leptin düzeyi ile direkt korele olduğu tespit edilmiştir (29).

Çinko

Çinko, esansiyel bir elementtir. Erişikin insan vücudunda 1,4-2,4 g miktarında bulunur ve günlük diyet ihtiyacı ortalama 15 g'dır. Hayvansal kaynaklı besinlerde zengindir. Oral alımın çoğu feçesten olmak üzere idrar ve terle atılır. Dokular arasında dağılımı değişiktir ve hızlı büyüyen dokularda en yüksek konsantrasyonda bulunur. Seksüel gelişme ve spermatogenezis için gereklidir. Eksikliği gonadal bozukluk, testiküler ağırlık azalması ve seminifer tübüllerin küçülmesine ve zayıflamasına neden olur (37). Gonadlar vücutta en hızlı gelişen dokulardır, nükleik asit ve protein sentezinde yer alan enzimler çinko metaloenzimleridir (38). Spermatogenezisteki yeri tam olarak bilinmemektedir ancak spermiumun çekirdeğinin kromatin yoğunlaşmasında işlev gördüğü, sperm dış yoğun liflerinin yapısında yer alarak (dış yoğun lifler, yüksek sistin yapısına bağlı disülfid bağları ile stabilize edilir) sistinin sülfidril gruplarına bağlanmasını sağladığı bildirilmiştir (25). Sperm membranının stabilizasyonunda görev alır. Seminal plazmada yüksek oranda bulunup esas kaynak prostattır. Çinkonun, spermatozoa bütünlüğünü ve semen ozmotik dengesi sağladığı, sperm motilitesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Çinko eksikliği gonadal disfonksiyona, testis ağırlığının azalmasına ve seminifer tübüllerin büzüşmesine neden olur. Bu nedenle düşük çinko seviyelerinde sperm sayısında düşme ve sperm motilitesinde azalma olduğu gösterilmiştir. Aynı şekilde seminal plazmada çinko seviyesinin yüksek olması da sperm motilitesinde ve morfolojisinde bozukluğa neden olarak infertiliteye neden olduğu gösterilmiştir (22). Benzer şekilde seminal plazmadaki çinko seviyesinin yüksek olması da sperm motilitesinde ve morfolojisinde bozukluğa neden olarak infertiliteye yol açtığı bildirilmiştir (50). Zn'nun defektif spermatozoalar ve lökositlerden kaynaklanan superoksit anyonlarını güçlü biçimde temizlediği, seminal plazmada antibakteriyel etkisi nedeniyle

prostatik enfeksiyonların oluşmasına engel olduğu gösterilmiştir (39, 40). Fertilitede seminal plazma Zn konsantrasyonunun önemli olduğu bilinmektedir (41).



GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Aralık 2003 ile Eylül 2004 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalına çocuk sahibi olamama nedeniyle başvuran ve infertilite tanısı konulan oligoastenoteratospermik (OAT) 26 ve son bir yıl içinde fertil olduğu bilinen 28 sağlıklı erkek dahil edildi.

Konjenital veya endokrin hastalık hikayesi olan, açlık kan şekeri normal düzeylerde olmayan tüm hastalar çalışma dışı bırakıldılar.

OAT hastaların seçiminde aşağıdaki kriterler gözönüne alınmıştır;

- 1) Hastaların sperm sayılarının 1 milyon/ml ve 20 milyon/ml arasında olması
- 2) Hastaların fizik muayenelerinde varikosellerinin ve ürogenital enfeksiyonlarının olmaması
- 3) Hastaların inmemiş testis veya testis travması hikayesi olmaması
- 4) Hastaların testis tümörü, kemoterapi ve radyoterapi hikayesi olmaması
- 5) Hastalarda konjenital genital organ anomalisi, seksüel bozukluk ve retrograd ejakülasyon olmaması

Tüm hastalara sistemik ve ürolojik fizik muayene yapıldı ve vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı.

OAT olan 26 hasta Grup I'ı, sağlıklı bireyler Grup II'yi oluşturdu. Grup I hastaları 23 ile 41 (ortalama 30,8), Grup II bireyleri 20 ile 37 (ortalama 29,1) yaşları arasında idi.

Tüm olguların serum FSH, LH, S.Testosteron, Zn, Leptin ve semen Zn düzeyleri ölçüldü ve sperm analizleri yapıldı. Grup I hastalarına 3 ay süre ile günlük 50 mg (1x50mg) oral çinko glukonat tedavisi verildi ve tedavi sonrası serum FSH, LH, S.Testosteron, Zn, Leptin ve semen Zn düzeyleri hesaplandı ve spermiyogramları yapıldı.

Semen örneği 3 günlük cinsel perhiz sonrası masturbasyonla alındı ve hastalardan herhangi bir krem, kayganlaştırıcı madde veya tükruk kullanmamaları istendi. Tüm spermogramlar yardımcı üreme teknikleri kliniğinde tek bir klinisyen tarafından incelendi. Konsantrasyon, motilite ve morfoloji WHO kriterlerine göre değerlendirildi.

Tüm hastaların vücut kitle indeksleri $VKI = \frac{\text{ağırlık (kg)}}{\text{boy}^2 \text{ (metre)}}$ formülü ile hesaplandı.

Kan örnekleri bir gece açlıktan sonra sabah saat 08:00 ile 10:00 arasında alındı.

Grup I hastaları tedavi öncesi serum leptin değerleri belirlendikten sonra, leptin düzeyi 5 ng/ml'nin altındakiler Grup IA ve 5ng/ml'nin üstündekiler Grup IB olmak üzere iki gruba ayrıldılar.

Serum Leptin Tayinleri:

Serumda leptin analizi, Leptin RIA test kiti DSL marka katalog kullanılarak ve Gama sayıcı yardımıyla yapıldı. Sonuçlar ng/ml olarak verildi.

Serumda FSH Tayinleri:

Serumda FSH analizi DXI 800 cihazında Beckman Coulter marka FSH kiti kullanılarak analiz edildi. Sonuçlar mIU/ml olarak verildi.

Serum LH Tayinleri:

Serumda LH analizi DXI 800 cihazında Beckman Coulter marka LH kiti kullanılarak analiz edildi. Sonuçlar mIU/ml olarak verildi.

Serumda Serbest Testosteron Tayinleri:

Serumda serbest testosteron tayinleri DSL marka Testosteron test kiti kullanılarak RIA metodu ile çalışıldı. Sonuçlar pg/ml olarak verildi.

Serum ve semende Çinko Tayinleri:

Serum çinko düzeylerinin tayini Randox marka kit ile Aeroset cihazında çalışıldı.

Semen çinko seviyesi mg/l , serum çinko seviyesi µg/l olarak tayin edildi.

İstatistiksel çalışmalar:

Sonuçlar ortalama standart sapma olarak verildi. Kolmogorov-Smirnov Z testi ile örneklemin normal dağılım gösterdiği test edildi. Normal dağılım göstermeyen parametreler için Wilcoxon işaret testi, diğer parametreler için ise one sample test ve independent samples test uygulandı. $P=0,05$ anlamlılık düzeyinde ölçüldü.



BULGULAR

Gruplara göre hasta sayıları, OAT hasta grubunda (Grup I) 26, fertil grupta (Grup II) 28 idi. Grup I yaş ortalaması 30,03 (yaş aralığı 23-41), Grup II yaş ortalaması 29,1 (yaş aralığı 20-37) idi. Her iki grup arasındaki yaş ortalamaları istatistiksel olarak farklı değildi ($p>0,05$) (Tablo I). Ortalama VKİ Grup I'de 25,9 ,Grup II'de 25,5 idi. Ortalama VKİ'leri karşılaştırılınca her iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$) (Mann-Whitney Test) (Tablo I).

Tablo I. Gruplar arası yaş ortalamasının ve VKİ'lerinin karşılaştırılması (tek örneklem testi).

	Grup I n:26	Grup II n:28	t	p
Yaş	30,03 \pm 4,99	29,1 \pm 5,78	-,868	,386
VKİ	25,9 \pm 2,86	25,5 \pm 3,54	-,303	,762

Tedavi öncesi ortalama serum Zn düzeyleri Grup I'de 95,6 μ g/ml ve Grup II'de 113,95 μ g/ml idi. İki grup arası serum Zn düzeylerinin karşılaştırılınca Grup I'de serum Zn düzeyleri Grup II'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p<0,05$ Mann-Whitney Test) (Tablo II)

Tedavi öncesi ortalama semen Zn düzeyleri sırasıyla Grup I'de 246,01 mg/l, Grup II'de 260,56 mg/l idi. İki grup arası semen Zn düzeyleri karşılaştırılınca Grup I'de semen Zn düzeyleri Grup II'den anlamlı derecede düşüktü ($p<0,05$ Mann-Whitney Test) (Tablo II).

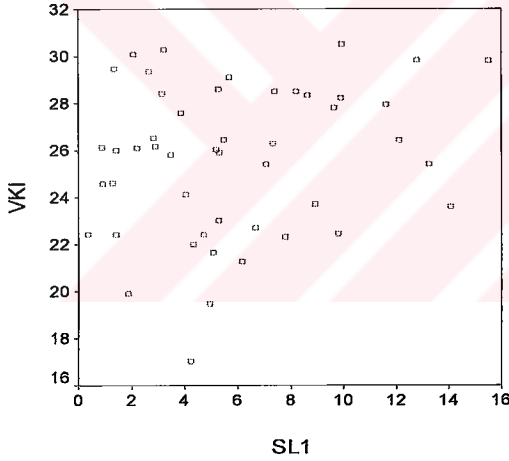
Tedavi öncesi ortalama serum Leptin düzeyleri sırasıyla Grup I'de 6,93 ng/ml , Grup II'de 5,78 ng/ml idi (Tablo VII). Grup I ve II bireyleri arasında tespit edilen serum leptin değerleri istatistiksel olarak farklı değildi ($p>0,05$ Mann-Whitney Test) (Tablo II.).

Tablo II. Grup I ve II bireylerinin tedavi öncesi ortalama serum Zn ($\mu\text{g/ml}$), semen Zn (mg/l) ve serum leptin düzeyleri (ng/ml) (Mann-Whitney Test).

	Grup I +/-Std.Dev	Grup II +/- Std.Dev	p
Semen Zn	246,01 +/-14,21	260,56 +/- 13,00	0,000
Serum Zn	95,65 +/-13,57	113,9 +/- 10,99	0,000
Serum Leptin	6,94 +/- 4,66	5,78 +/- 3,40	0,467

Tüm hastalarda VKİ ile serum leptin düzeyleri arasında pozitif yönlü bir ilişki mevcuttu ($r:0,213$ paired samples correlations) (Fig I)

Fig 1. VKİ ile serum leptin düzeyleri arasındaki pozitif yönlü ilişki (paired samples correlations) (Fig I)



Her iki grupta da tedavi öncesi ortalama serum leptin düzeyleri ile serum çinko düzeyleri arasında negatif yönlü bir ilişki mevcuttu (Paired sample correlations) (Tablo III).

Grup I bireylerinde tedavi öncesi ortalama serum leptini ile FSH değerleri arasında negatif yönlü zayıf bir ilişki varken Grup II hastalarında bu ilişki pozitif yöndeydi (Paired sample correlations) (Tablo III).

Her iki grupta leptin ile LH değerleri arasında negatif yönlü zayıf bir ilişki vardı bu ilişki Grup III'de daha zayıftı (Paired sample correlations) (Tablo III).

Grup II bireylerinde leptin ile s. testosteron değerleri arasında negatif yönlü zayıf bir ilişki varken Grup I hastalarında bu ilişki pozitif yöndeydi (Paired sample correlations) (Tablo III).

Tablo III. Serum leptin düzeyleri ile serum çinko, FSH, LH ve serbest testosteron ilişkileri (Paired sample correlations)

		r	p
Grup I	sL&sZn	-,336	0,093
Grup II	sL&sZn	-,202	0,303
Grup I	sL&FSH	-,136	0,507
Grup II	sL&FSH	-,051	0,798
Grup I	sL&LH	-,333	0,096
Grup II	sL&LH	-,087	0,660
Grup I	sL&sTest	,318	0,113
Grup II	sL&sTest	-,144	0,466

Grup I hastaları tedavi öncesi serum leptin düzeyleri ile ml'de sperm sayısı, morfoloji ve motilite arasında pozitif korelasyon varken Grup II bireyleri sperm motilitesi ile leptin düzeyi negatif korele idi (Eşleştirilmiş örneklem korelasyon testi) (Tablo IV).

Tablo IV. Grup I ve II bireyleri tedavi öncesi serum leptin düzeyi ile sperm sayı, morfoloji, motilite ilişkileri (Paired sample correlations)

		r	p
Grup I	sL&sayı	,529	0,005
Grup II	sL&sayı	,208	0,287
Grup I	sL&morf	,542	0,004
Grup II	sL&morf	,411	0,030
Grup I	sL&mot	,457	0,019
Grup II	sL&mot	-,018	0,929

Grup I bireylerinde tedavi öncesi ve sonrası sperm parametrelerinden düzgün morfoloji ve sperm sayılarında artma olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermemektedir ($p>0,005$). Motilite ise anlamlı olarak artmaktadır ($p<0,005$).

Grup I bireylerinde tedavi öncesi ve sonrası hormonal değerler ve semen hacmindeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,005$ Wilcoxon işaret testi).

Tablo IV. Grup I hastalarının tedavi öncesi ve sonrası Zn, leptin düzeyleri, hormon ve sperm parametrelerinin karşılaştırılması (Wilcoxon işaret testi).

	Tdv öncesi+/-Std.Dev	Tdv sonrası+/-Std.Dev	p
FSH (mIU/ml)	5,73+/-2,31	5,78+/-2,46	0,381
LH (mIU/ml)	4,80+/-2,30	3,87+/-2,67	0,151
S.Test (pg/ml)	18,50+/-6,74	18,04+/-8,00	0,551
S Zn (mg/l)	95,65+/-13,58	108,26+/-15,44	0,002
Sp Zn (μ g/l)	246,01+/-14,22	252,00+/-12,02	0,018
S L (ng/ml)	6,94+/-4,66	4,99+/-3,48	0,101
V (ml)	3,36+/-1,27	3,64+/-1,43	0,559
Mot. (+4)+(3)	32,69+/-20,6	38,84+/-19,86	0,044
Morf. (%)	14,23+/-10,65	17,88+/-12,82	0,170
Sayı/ml x1000	5692,31+/-3771,15	6346,15+/-3345,95	0,301

Tedavi sonrası Grup I ve Grup II bireyleri ortalama serum Zn düzeyleri karşılaştırılınca her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,086$).

Grup I bireyleri arasında, tedavi öncesi serum leptin düzeyleri ≤ 5 ng/ml ve > 5 ng/ml'in üstünde olanlarla iki altgrup (Grup IA ≤ 5 ng/ml, Grup IB > 5 ng/ml) oluşturuldu.

Grup IA'da 12, Grup IB'de 14 hasta mevcuttu (Tablo V). Her iki grup hastalarının yaş ve VKİ'leri istatistiksel olarak farklı değildi (Mann-Whitney Test)

Tablo V. Grup IA ve IB hastalarını yaş ve VKİ karşılaştırması.

	Grup IA n: 14	Grup IB n:12	p
Yaş	31,3+/-5,48	28,5+/-4,03	0,163
VKİ	25,4+/-2,39	26,4+/-3,36	0,303

Tedavi öncesi ve sonrası semen parametreleri karşılaştırılınca Grup IA bireyleri semen parametrelerinden sayı, hareketlilik ve normal morfolojide anlamlı derecede yükselme tespit edilirken, Grup IB bireylerinin tedavi öncesi ve sonrası semen parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark yoktu (Wilcoxon işaret testi, Tablo VI, VII).

Tablo VI. Grup IA hastalarının çinko tedavisi öncesi ve sonrası semen parametreleri (Wilcoxon işaret testi).

	Tdv öncesi +/-Std.Dev.	Tdv sonrası +/-Std.Dev	p
FSH (mIU/ml)	6,09+/-2,09	5,80+/-2,54	0,826
LH (mIU/ml)	5,67+/-2,68	4,87+/-2,88	0,363
S.Test (pg/ml)	16,79+/-6,07	16,86+/-7,82	0,730
S Zn (mg/l)	100,36+/-15,95	109,21+/-12,36	0,090
Sp Zn (µg/l)	248,92+/-15,45	251,30+/-12,96	0,331
S L (ng/ml)	4,27+/-3,55	5,74+/-4,30	0,158
V (ml)	2,90+/-1,28	3,37+/-1,58	0,258
Mot. (+4)+(3)	24,29+/-19	32,14+/-20,45	0,028
Morf. (%)	11,43+/-8,86	18,21+/-13,95	0,043
Sayı/ml x1000	3857,14+/-3183,06	5928,57+/-3474,39	0,003

Tablo VII. Grup IB hastalarının çinko tedavisi öncesi ve sonrası parametreleri

(Wilcoxon işaret testi).

	Tdv öncesi +/-Std.Dev	Tdv sonrası +/-Std.Dev	p
FSH (mIU/ml)	5,32+/-2,57	5,75+/-2,48	0,181
LH (mIU/ml)	3,79+/-1,22	2,72+/-1,93	0,271
S.Test (pg/ml)	20,50+/-7,19	19,42+/-8,33	0,637
S Zn (mg/l)	90,17+/-7,56	107,17+/-18,95	0,007
Sp Zn (μ g/l)	242,62+/-12,40	252,83+/-11,34	0,012
S L (ng/ml)	10,06+/-3,85	4,13+/-2,04	0,002
V (ml)	3,90+/-1,08	3,95+/-1,23	0,875
Mot. (+4)+(+3)	42,5+/-18,5	46,67+/-16,70	0,477
Morf. (%)	17,50+/-11,97	17,50+/-11,97	1,00
Sayı/ml x1000	7833,33+/-3325,75	6833,33+/-3270,62	0,096

Grup I bireyleri arasında, tedavi öncesi VKİ'leri ≤ 28 ve 28'in üstünde olanlarla iki altgrup oluşturuldu. VKİ yüksek olan hastalarda serum leptin düzeyi de istatistiksel olarak yüksekti ($p=0,028$ Wilcoxon işaret testi). Tedavi öncesi ve sonrası semen parametreleri karşılaştırılınca VKİ'si düşük olan hastalarda semen parametrelerinden hareketlilikte anlamlı bir iyileşme sağlanırken ($p<0,05$) diğer semen parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark yoktu. VKİ'si yüksek olan hastalarda da tedavi öncesi ve sonrası semen parametrelerinde anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi (paired samples test) (Tablo VIII, IX).

Tablo VIII. VKİ ≤28 hastalarının çinko tedavisi öncesi ve sonrası parametreleri (paired samples test)

	Tdv öncesi +/-Std.Dev	Tdv sonrası +/-Std.Dev	p
V (ml)	3,44+/-1,30	3,5+/-1,22	0,844
Mot. (+4)+(3)	33,68+/-23,02	41,05+/-21,05	0,010
Morf. (%)	15,26+/-11,84	20,26+/-13,79	0,133
Sayı/ml x1000	4894,74+/-3494,35	5631,58+/-3269,55	0,271

Tablo VIII. VKİ >28 hastalarının çinko tedavisi öncesi ve sonrası parametreleri (paired samples test)

	Tdv öncesi +/-Std.Dev	Tdv sonrası +/-Std.Dev.	P
V (ml)	3,14+/-1,27	4,00+/-1,98	0,210
Mot. (+4)+(3)	30+/-12,91	32,86+/-16,03	0,673
Morf. (%)	11,43+/-6,27	11,43+/-6,90	1,00
Sayı/ml x1000	7857,14+/-3891,38	8285,71+/-2927,7	0,534

TARTIŞMA

Bizim bilgilerimize göre bu çalışma oligoastenoteratospermik infertil erkek hastalarda leptin ile Zn düzeyi ve Zn tedavisi arasındaki ilişkiyi ve Zn tedavisinin leptin düzeyleri ve semen parametrelerine olan etkisini araştıran tek çalışmadır.

Çalışmada tüm hastalarda ve Zn tedavisi alan grupta tedavi öncesi ve sonrası tek spermiyogram yapıldı. Kişinin sperm parametreleri çok değişkendir ve tek bir semen örneği ile fertilité hakkında karar vermek güçtür. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) spermiyogram için aynı laboratuvarında yaptırılacak en az 7 gün en fazla 3 ay aralıklı iki testin sonuçları arasında %20'yi aşmayan değişiklikler durumunda doğru teknik ve standartın oluşacağını bildirmiştir (42). Ancak Wharton ve Meyer 1984'de, 861 Amerikan kimya ve ziraat işçisinin geniş spermiyogram analizi sonucunda, araştırma çalışmalarında tek bir spermiyogramın yeterli olacağını bildirmişlerdir (43). Ejakülasyon sıklığı da doğru karar vermede önemlidir. Çalışmamızda tüm semen örnekleri üç günlük cinsel perhiz sonrası alınmıştır.

WHO kriterleri göz önüne alındığında, infertil hasta gruplarında semen parametreleri fertil gruptan oldukça düşük bulunmuştur ($p<0,005$).

Serum ve semendeki leptin ve Zn konsantrasyonu ile infertilitédeki rolleri hakkında birçok çalışma yapılmıştır. İnfertil ve fertil hasta grupları arasında yapılan bazı çalışmalarda Zn seviyesi değişiklik göstermezken birçok çalışma infertil hastalarda Zn seviyesinin daha düşük olduğunu göstermiştir (44). Testiküler gelişme ve spermatogenezis için birçok eser elementin gerekli olduğu gösterilmiştir. Zn eksikliği; gonadal bozukluk, seminifer tübül büzüşmesi ve testiküler ağırlığın azalmasına neden olur. Gonadlar vücudun en hızlı gelişen dokularındandır, nükleik asit ve protein sentezinde Zn metalloenzimleri önemli rol oynarlar (38). Çoğu araştırmacı seminal Zn konsantrasyonu ile sperm sayısı ve motilitesi arasında

pozitif korelasyon bulunduğunu bildirmiştir. Zn DNAase'ı inhibe ederek antioksidan aktivite gösterir ve membran stabilizasyonu sağlar (45). Ejakülasyon sonrası defektif spermatozoalar ve/veya lökositlerden kaynaklanan aşırı miktardaki superoksit anyonlarını Zn ortamdan temizler. Bu yüzden görünen o ki, seminal plazmanın yüksek Zn içeriği superoksit anyonlarına karşı koruyucu, antioksidan aktivite göstermektedir. Başta prostat olmak üzere aksesuar seks bezleri çinkodan zengindirler. Semende bu elementlerin tayininin prostat glandının fonksiyonunu ölçmek için iyi bir kriter olduğu bildirilmiştir (41). Prostatit hastalarında Zn salgısı azalmaktadır bu yüzden Zn'nun antibakteriyel etkisinin prostatit hastalarında azaldığı ileri sürülmüştür. Marmar ve arkadaşları prostattan Zn ve asit fosfataz salgılanmasının düşük olmasının astenoteratospermiye yol açtığını, motilite arttıkça Zn konsantrasyonunun da arttığını belirtmişlerdir (46). Takihara ve Hartoma infertil hastalara çinko vererek sperm sayısı ve motilitesinde artma olduğunu göstermişlerdir (47).

Semen Zn konsantrasyonu birçok çalışmada incelenmiştir. Lewis-Jones ve arkadaşları (48) 1176 infertil hastada ortalama seminal Zn konsantrasyonunu 117,6 mg/l, (49), Fuse ve arkadaşları 250 mg/ml (50), Chia ve arkadaşları infertil erkeklerin semen Zn düzeyini 184 mg/l ve fertil grubun 275 mg/l olarak bildirmişlerdir (44). Sonuçlar arasındaki bu fark Zn ölçümünde kullanılan farklı tekniklerden kaynaklanmaktadır (51). Fuse ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada seminal Zn konsantrasyonu azospermik ve oligozoospermik hastalarda normozoospermik hastalara göre anlamlı derecede düşük, astenozoospermik hastalarda ise diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur. Çalışmalarının sonucunda düşük Zn seviyesinin oligoteratozoospermiye, yüksek Zn seviyesinin ise astenozoospermiye neden olduğunu ve sperm fonksiyonu için Zn seviyesinin düşük olmaması kadar yüksek olmaması da gerektiğini bildirmişlerdir (50). Bizim çalışmamızda ortalama serum Zn düzeyleri Grup I'de 95,65 mg/l, Grup II'de 113,95 mg/l idi. Heriki grup arası serum Zn düzeyleri karşılaştırılınca Grup I'de

serum Zn düzeyleri Grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p < 0,05$ bağımsız örneklem t-testi).

Leptin hormonu yağ hücreleri tarafından salınır ve kan beyin bariyerini özel bir aktif transport sistemi ile geçer. Serum ve semen konsantrasyonları korelidir bu yüzden çalışmamızdaki bireylerimizde yalnızca serum leptin konsantrasyonlarına baktık (51). Santral etkisini hipotalamustaki leptin reseptörleri üzerinden direk veya nöropeptid Y (NPY) ve pro-opiomelanokortin (POMC) ile indirek gösterir. Leptin hipotalamik seviyede yiyecek alımını düzenler. Hayvan deneylerinde leptin seviyesi düşük olanlarda rekombinant leptin verilerek üreme fonksiyonlarının düzeltilmesi leptin hormonunun üreme sisteminde önemli roller oynayabileceğini düşündürmüştür. Leptinin hipotalamus-hipofiz ve gonadal aksı farklı seviyelerde etkilediği birçok çalışmada gösterilmiştir. Vücut yağ kitlesinin artmasıyla androjenlerin azaldığı bilinmektedir ve son zamanlarda bu leptin düzeylerine de bağlanmıştır. Semen leptin düzeyinin serum leptini ile direk, serum testosteronu ile ters korele olduğu bildirilmiştir (51, 29). Yaşlanan sağlıklı erkekte yükselen leptin seviyesinin testosteron ile ters korele olduğu ve testosteron tedavisi ile leptin seviyesinin düştüğü gösterilmiştir (53, 54). Bizim çalışmamızda Grup I ve Grup II bireylerinde leptin ile FSH değerleri arasında negatif yönlü zayıf bir ilişki vardı (*İki örneklem t-testi*). Yine leptin ile LH değerleri arasında negatif yönlü zayıf bir ilişki vardı bu ilişki Grup II'de daha zayıftı (*İki örneklem t-testi*). Grup II bireylerinde leptin ile serbest testosteron değerleri arasında negatif yönlü zayıf bir ilişki varken Grup I hastalarında bu ilişki pozitif yöndeydi (*İki örneklem t-testi*).

Leptin ve testis dokusu arasındaki ilişki halen belirsizdir. Özata ve arkadaşları hipogonadotropik ve hipergonadotropik hipogonadizimli erkeklerde leptin seviyesinin normal erkeklerle karşılaştırılınca daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (55). Steinman ve arkadaşları da daha sonra yapılan çalışmalarda azospermik ve OAT erkeklerde leptin seviyesinin normospermik erkeklerden yüksek olduğunu göstermişlerdir (56). Yine Von Sobbe ve

arkadaşlarının yaptıkları çalışmada azospermik grupta, normal ve oligospermik gruba göre semen leptin düzeylerinin anlamlı derecede yüksek, leptin konsantrasyonunun testosteron ile negatif korele olduğunu bildirmişlerdir (57).

Bizim çalışmamızda oligoastenoteratospermik infertil ve fertil bireyler arası serum leptin düzeyleri karşılaştırılınca fark yoktu. ($p>0,05$ bağımsız örneklem testi).

Birçok çalışma Zn tedavisinin sperm sayısı, motilitesi ve gebelikte önemli iyileşmeler sağladığını göstermektedir (58, 59, 60). Ancak sperm parametreleri bozuk her hastada çinko tedavisinin başarılı olması da mümkün değildir (46, 61, 67). Bu çalışmada Grup I hastalarına (OAT bireyler) 3 ay süre ile günlük oral 50 mg çinko glukonat verdik. Oral çinko tedavisi çinko ilavesi için en uygun metoddur ve alındıktan 4 saat sonra gastrointestinal sistemden tamamına yakını emilir, karaciğerde ilk temizlenme sonrası %37'si dolaşıma geçer (62, 63, 64). Çinko tedavisi sonrası seks hormonları, sperm parametreleri ve serum leptin düzeylerini inceledik.

Daha önce Zn ve leptin ilişkisini inceleyen iki çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar düşük leptin düzeyinin, beslenme bozukluğu veya ırksal değişikliklere bağlı gelişen düşük serum Zn konsantrasyonundan kaynaklanabileceğini öngörmüşlerdir. Bu konuda Bribiescas ve arkadaşları 2003'de yaptıkları çalışmada leptin düzeyi düşük Paraguay'lı erkeklere Zn tedavisi sonucu leptin konsantrasyonunda önemli bir değişiklik tespit etmemişlerdir (65). Diğer çalışmada ise beslenme bozukluğu, Zn eksikliği ve hipogonadizm birlikteliğinden yola çıkarak Zn eksikliği olan ratlarda Zn ilavesi ve Zn-leptin ilişkisi incelenmiş, Zn eksikliği olan ratlarda leptin geni ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir (66). Bizim çalışmamızda ise infertil erkek hastalarda leptin ile Zn seviyesinin ilişkisi araştırılmak üzere gruplar oluşturulmuş; VKİ'leri düşük, beslenme bozukluğu, endokrin hastalığı olan bireyler veya genetik olarak düşük leptin seviyesine sahip bireyler alınmamıştır. Tüm gruplar aynı coğrafyada yaşamış Türk bireylerden oluşturulmuştur.

Bizim çalışmamızda fertil ve infertil grup kan leptin ve Zn düzeyleri karşılaştırılınca; Heriki grupta da ortalama serum leptin düzeyleri ile serum çinko düzeyleri arasında negatif yönlü bir ilişki mevcuttu, bu ilişki Grup I'de Grup II'den daha belirgindi. (İki örneklem t-testi).

Çalışmada OAT grubunda Zn tedavisi öncesi ve sonrası kan leptin ve Zn düzeyleri karşılaştırılınca Grup I (OAT) bireylerinde tedavi öncesi ve sonrası sperm parametrelerinden motilite, düzgün morfoloji ve sperm sayılarında artma olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Zn tedavisi sonrası serum leptin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi. Serum leptin düzeyleri ile infertil hastalarda fertil bireylerden daha düşük olan serum ve semen çinko düzeyleri arasında ters korelasyon mevcuttu.

Grup I bireyleri arasında, tedavi öncesi serum leptin düzeyleri 5 ng/ml'in altında ve üstünde olanlarla iki altgrup (Grup IA<5ng/ml, Grup IB>5ng/ml) oluşturulunca, tedavi öncesi ve sonrası Grup IA bireyleri semen parametrelerinden sayı, normal morfoloji ve hareketlilikte anlamlı derecede yükselme tespit edilirken, Grup IB bireylerinin tedavi öncesi ve sonrası semen parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark yoktu.

Bizim çalışmamız leptinin üreme sistemi üzerindeki etkilerini, çinkonun birincil olarak etkilemediğini göstermektedir. İnfertil erkek hastalardaki leptin düzeyi değişiklikleri leptin üretimini etkileyen kronik beslenme alışkanlıkları, hipotalamus hipofiz ve gonadal aks ve periferik leptin reseptörlerinin sayı ve duyarlılığına bağlı olabilir. Ancak leptin seviyesi düşük oligoastenoteratospermik hastalarda çinko glukonat tedavisi ile, semen parametreleri tamamen normal sınırlara gelmemekle birlikte tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı derecede iyileşme elde edilmiştir. Leptin seviyesi oligoastenoteratospermik infertillerde çinko tedavisine başlamak için bir gösterge olabilir. Bu konuda daha geniş serilerle yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Daha önce oligoastenoteratospermik infertil erkek hastalarda leptin ile Zn düzeyi ve Zn tedavisi arasındaki ilişkiyi ve Zn tedavisinin leptin düzeyleri ve semen parametrelerine olan etkisini araştıran çalışma yapılmamıştır. Bizim çalışmamızda sonuç olarak;

- 1) Oligoastenoteratospermik infertil hastalarda serum ve semen çinko düzeyleri, fertil erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü.
- 2) Fertil ve oligoastenoteratospermik infertil bireyler arasında serum leptin düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.
- 3) Her iki grupta da serum leptin düzeyleri ile çinko düzeyleri arasında negatif ilişki mevcuttu.
- 4) Serum leptin konsantrasyonu ile sperm sayı ve normal morfoloji yüzdesi arasında pozitif korelasyon mevcuttu.
- 5) Çinko tedavisinin birincil olarak infertil erkeklerde leptin düzeyini etkilemediğini tespit ettik.
- 6) OAT hastalarından leptin seviyesi 5ng/ml'nin altında olanlarda çinko tedavisi sonrası semen parametrelerinde anlamlı bir iyileşme varken, leptin seviyesi 5ng/ml'nin üstünde olanlarda çinko tedavisi sonrası semen parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi.
- 7) VKİ \leq 28 ve VKİ $>$ 28 olan hastalar karşılaştırılınca VKİ 28 ve altında olan bireylerde çinko tedavisi sonrası sperm hareketliliğinde anlamlı bir iyileşme varken, diğer parametrelerde anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi.
- 8) Leptin düzeyi infertil erkek hastalarda çinko tedavisine başlamak için bir gösterge olabilir.

ÖZET

Reprodüktif olayların leptin ve çinko tarafından regülasyonunu anlamak ve infertil erkeklerde leptin düzeyinin çinkodan nasıl etkilendiğini araştırmak için fertil ve infertil erkeklerde leptin, çinko, seks hormonları ve sperm parametrelerini araştırdık.

Oligoastenoteratospermik 26 ve fertil 28 erkek çalışmaya dahil edildi. Oligoastenoteratospermik hasta grubuna çinko tedavisinin leptin seviyesi ve diğer üreme parametrelerine olan etkisini araştırmak için üç ay süreyle çinko glukonat verdik.

OAT hasta grubunda serum leptin düzeyleri fertil grupla karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. OAT hastalarında serum leptin düzeyleri çinko tedavisinden etkilenmezken leptin seviyesi 5 ng/ml'nin altındaki hastalarda semen parametrelerinde anlamlı iyileşmeler sağlandı.

Bizim bulgularımız leptin seviyesinin oligoastenoteratospermik infertil hastalarda çinko tedavisine başlamak için bir gösterge olabileceğini göstermektedir.

SUMMARY

We examined the relationships between concentrations of leptin and zinc with sperm quality among infertile and fertile men, to ascertain the regulation of reproductive features by leptin and zinc and the potential role of zinc on infertile male leptin profiles.

26 OAT infertile and 28 fertile men were included in our study. Zinc supplementation was conducted to observe leptin responsiveness in OAT group.

Serum levels of leptin in patients with OAT were comparable with those of normozoospermic men. The zinc concentrations in OAT patients were significantly lower than normozoospermic patients and serum leptin concentrations were inversely correlated with zinc levels. It was demonstrated that zinc therapy results were indicates a significant improvement in sperm quality in the OAT patients that whose leptin levels lower than or equal to 5 ng/ml.

These data indicate that zinc gluconate therapy may be an effective treatment for infertile patients especially with low serum leptin concentrations.

KAYNAKLAR

- 1- White CL. The effect of zinc deficiency on the body composition of rats. Biol Trace Elem Res 1988; 17:175-187.
- 2- Wada L, King JC. Effect of low zinc intakes on basal metabolic rate, thyroid hormones and protein utilization in adult men. J Nutr. 1986; 116:1045-1053
- 3-Chen MD, Song YM, Lin PY. Zinc may be a mediator of leptin production in humans. Life Sci. 2000; 66:2143-2149.
- 4- Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends Fertil Steril 56, 2, 192-193 (1991)
- 5- Şimşek F, Yücel S: İnfertil erkeğin klinik değerlendirilmesi. Klinik Androloji Özdiler E, Aydos K (ed). 1. Baskı 379-402 Ankara Üniversitesi Basımevi (2000)
- 6- Özdiler E, Aydos K: Erkek infertilitesi. Temel Üroloji Anafarta K, Göğüş O, Bedük Y, Arıkan N (ed). 975-1042 Güneş Kitabevi (1998)
- 7- Kratzsch J, Lammert A, Bottner A, Seidel B, Mueller G, Thiery J, Hebebrand J, Kiess W. Circulating soluble leptin receptor and free leptin index during childhood, puberty, and adolescence. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:4587-4594.
- 8- Koutsari C, Karpe F, Humphreys SM, Frayn. KN, Hardman AE. Plasma leptin is influenced by diet composition and exercise. Int J Obes Relat Metab Disord 2003; 27:901-916.
- 9- Koistinen HA, Tuominen JA, Ebeling P, Heiman ML, Stephens TW, Koivisto VA. The effect of exercise on leptin concentration in healthy men and in type 1 diabetic patients. Med Sci Sports Exerc 1998; 30:805-810.

10- Lau R, Blinn WD, Bonen A, Dyck DJ. Stimulatory effects of leptin and muscle contraction on fatty acid metabolism are not additive. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281:E122-129.

11- Tsolakis C, Vagenas G, Dessypris A. Growth and anabolic hormones, leptin, and neuromuscular performance in moderately trained prepubescent athletes and untrained boys. *J Strength Cond Res* 2003; 17: 40-46.

12- Weise M, Eisenhofer G, Merke DP. Pubertal and gender-related changes in the sympathoadrenal system in healthy children. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5038-5043.

13- Zoladz JA, Duda K, Konturek SJ, Sliwowski Z, Pawlik T, Majerczak J. Effect of different muscle shortening velocities during prolonged incremental cycling exercise on the plasma growth hormone, insulin, glucose, glucagon, cortisol, leptin and lactate concentrations. *J Physiol Pharmacol* 2002; 53:409-422.

14- Caprio M, Isidori AM, Carta AR, Moretti C, Dufau ML, Fabbri A. Expression of functional leptin receptors in rodent Leydig cells. *Endocrinology*. 1999;140(11):4939-47.

15- Yu WH, Karanth S, Walczewska A, Sower SA, McCann SM. A hypothalamic follicle-stimulating hormone-releasing decapeptide in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94(17):9499-503.

16- Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Muller J, Skakkebaek NE, Heiman ML, Birkett M, Attanasio AM, Kiess W, Rascher W. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82(9):2904-10.

17- Isidori AM, Strollo F, More M, Caprio M, Aversa A, Moretti C, Frajese G, Riondino G, Fabbri A. Leptin and aging: correlation with endocrine changes in male and

female healthy adult populations of different body weights. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(5):1954-62.

18- Luukkaa V, Pesonen U, Huhtaniemi I, Lehtonen A, Tilvis R, Tuomilehto J, Koulu M, Huupponen R. Inverse correlation between serum testosterone and leptin in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(9):3243-6.

19- Van Den Saffele JK, Goemaere S, De Bacquer D, Kaufman JM. Serum leptin levels in healthy ageing men: are decreased serum testosterone and increased adiposity in elderly men the consequence of leptin deficiency? *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999; 51(1):81-8.

20- H.Vallee BL, Falchuk KH. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev* 1993; 73:79-118.

21- Wong WY, Flik G, Groenen PM, Swinkels DW, Thomas CM, Copius-Peereboom JH, Merkus HM, Steegers-Theunissen RP. The impact of calcium, magnesium, zinc, and copper in blood and seminal plasma on semen parameters in men. *Reprod Toxicol.* 2001; 15(2): 131-6.

22- Lewis-Jones Di, Aird IA, Biljan MM, Kingsland CR. Effects of sperm activity on zinc and fructose concentrations in seminal plasma. *Hum Reprod.* 1996; 11(11):2465-7.

23- Tallman DL, T aylor CG. E ffects o f d ietary fat and z inc on adiposity, semen leptin and adipose fatty acid composition in C57BL/6J mice. *J Nutr Biochem* 2003; 14:17-23.

24- Özdiler E, Aydos K: Klinik Androloji. Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara 2000, 21-33.

25- Kadioğlu A: Erkek reproduktif sistem hastalıkları ve tedavisi, Subfertil erkeğin değerlendirilmesi. Acar Matbaacılık İstanbul 2004, 161-165.

26- Sigman M, Jarow PJ: Campbell Urology: Male Infertility Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds) 8.Edition Saunders- Elsevier Science 1475-1515 (2002)

27- Kadioğlu A: Erkek reproduktif sistem hastalıkları ve tedavisi, Patofizyoloji ve klinik değerlendirme. Acar Matbaacılık İstanbul 2004, 161-165.

28- Watanobe H, Suda T: A detailed study on the role of sex steroid milieu in determining plasma leptin concentrations in adult male and female rats. Biochemical biophysical research communications, 259; 56-59,1999.

29- Haffner SM, Miettinen H, Karhappaa P, Mykkanen L, Laakso M. Leptin concentrations, sex hormones, and cortisol in nondiabetic men. Jour Clin Endoc Metabol; 82 (6), 1807-1809, 1997.

30- Ellmqvist JK, Ahima RS, Maratos E, Sapper CP: Leptin activates neuron in ventrobasal hypothalamus and brainstem. Endocrinol 138 (2): 839-842, 1997.

31- Isse N, Ogawa Y, Tamura N, Masuzaki H, Maori K, Okazaki T, Satoh N, Shigemoto M, Yoshimasa Y, Nishi S, Hosoda K, Inazawa J, Nakao K: Structural organization and chromosomal assignment of the human obes gene. J Biol Chem 270: 27728-27733, 1995

32- Ahima RS, Dushay J, Flier SN, Prabakaran D, Flier SJ: Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. J Clin Invest 99 (3), 391-395, 1997.

33- Kennedy A, Gettys TW, Watson P, Wallace P, Ganaway E, Pan Q, Garvey WT: The metabolic significance of leptin in humans: gender based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity and expenditure. J Clin Endocrin Metabol 82 (4): 1293-1300, 1997.

34- Dallongeville J, Fruchard JC, Auwerx J: Leptin a pleiotropic hormone: physiology, pharmacology and strategies for discovery of leptin modulators. Journal of medicinal chemistry 41, 5337-5352, 1998.

35- Cunningham JM, Clifton DK, Steiner RA: Leptin's action on the reproductive axis: perspectives and mechanisms. Biology of reproduction 60; 216-222, 1999.

36- Barash IA, Cheung CC, Weigle DS, Ren H, Kabigting EB, Kuijper JI, Clifton DK, Steiner RA: Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology* 137 (7) 3144-3147, 1996.

37- Chia SE, Ong CN, Chua LH, Ho LM, Tay SK: Comparison of zinc concentrations in blood and seminal plasma and the various sperm parameters between fertile and infertile men. *J Androl* 21 (1) 53-57, 2000.

38- Bedwal RS, Bahuguna A. Zinc, copper and selenium in reproduction. *Experientia*. 50: 626-640, (1994)

39- Plante M, de Lamirande E, Gagnon C. Reactive oxygen species released by activated neutrophils, but not by deficient spermatozoa are sufficient to affect normal sperm motility. *Fertil Steril* 62: 387-393, (1994)

40- Irvine DS: Gluthatione as a treatment for male infertility. *Rev Reprod* 1; 6-12, 1996.

41- Gavella M, Lipovac V. In vitro effect of zinc on oxidative changes in human semen. *Andrologia*. 30: 317-323, (1998)

42- World Health Organization. WHO laboratory manuel for the examination of human semen and semen-cervical mucus interactions. 3rd Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; (1992)

43- Wharton MD, Meyer CR. Sperm count results from 861 American chemical/agricultural workers from 14 seperate studies. *Fertil Steril* 42: 82-86, (1984)

44- Chia SE, ONG CN, Chua LH, Ho LM, Tay SK. Comparison of Zinc Concentrations in Blood and Seminal Plasma and the Various Sperm Parameters Between Fertile and Infertile Men. *J Androl*. 21:1; 53-57 (2000)

- 45- Aitken RJ, Clarkson JS. Cellular basis of defective sperm function and its association with genesis of reactive oxygen species by human spermatozoa. *J Reprod Fertil.* 81: 459-469, (1987)
- 46- Marmar JL, Katz S, Praiss DE, DeBenedictis TJ. Values for zinc in whole semen, fractions of split ejaculate, and expressed prostatic fluid. *Urology.* 1980 Nov;16(5):478-80.
- 47- Takihara H, Cosentino MJ, Cockett AT. Zinc sulfate therapy for infertile male with or without varicocele. *Urology.* 1987 Jun;29(6):638-41.
- 48- Lewis-Jones DI, Aird IA, Biljan MM, Kingsland CR. Effects of sperm activity on zinc and fructose concentrations in seminal plasma. *Hum Reprod.* 11: 2465-2467, (1996)
- 49- Umeyama T, Ishikawa H, Takeshima H, Yoshii S, Koiso K. A comparative study of seminal trace elements in fertile and infertile men. *Fertil Steril.* 46: 494-499, (1986)
- 50- Fuse H, Kazama T, Ohta S, Fuhuchi Y. Relationship between zinc concentrations in seminal plasma and various sperm parameters. *Int Urol Nephrol* 31 (3) 401-408 (1999)
- 51- Oldereid NB, Thomassen Y, Purvis K. Seminal plasma lead, cadmium and zinc in relation to tobacco consumption. *Int J Androl* 17: 24-28, (1994)
- 53- Van Den Saffele JK, Goemaere S, De Bacquer D, Kaufmann JM: Serum leptin levels in healthy ageing men: are decreased serum testosterone and increased adiposity in elderly men the consequence of leptin deficiency? *Clin Endocrinol (Oxf)* 51: 81-88, 1999.
- 54- Luukkaa V, Pesonen U, Huhtaniemi I, Lehtonen A, Tilvis R, Tuomilehto J, Koulu M, Huupponen R: Inverse correlation between serum testosterone and leptin in men. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 3243-3246, 1998.
- 55- Özata M, Özişik G, Çağlayan S, Yeşilova Z, Bingöl N, Turan M, Beyhan Z. Effects of gonadotropin and testosterone treatments on plasma leptin levels in male patient with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Klinefelter's syndrome. *Horm Metab Res* 30: 266-271 (1998)

- 56- Steinman N, Gamzu R, Yogev L, Botchan A, Schreiber L, Yavetz H. Serum leptin levels are higher in azoospermic than in normozoospermic men. *Fertil Steril* 75 (4), 821-822 (2001)
- 57- Von Sobbe HU, Koebnick C, Jenne L, Kiesewetter F. Leptin concentrations in semen are correlated with serum leptin and elevated in hypergonadotrophic hypogonadism *Andrologia* 35, 233-237 (2003)
- 58- Tikkiwal M, Ajmera RL, Mathur NK. Effect of zinc administration on seminal zinc and fertility of oligospermic males. *Indian J Physiol Pharmacol.* 31: 30-34, (1987)
- 59- Kynaston HG, Lewis-Jones DI, Lynch RV, Desmond AD. Changes in seminal quality following oral zinc therapy. *Andrologia.* 20: 21-22, (1988)
- 60- Omu AE, Dashti H, Al-Othman S. Treatment of asthenozoospermia with zinc sulphate: andrological, immunological and obstetric outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 79: 179-184, (1998)
- 61- Takihara H, Cosentino MJ, Cockett AT. Zinc sulfate therapy for infertile male with or without varicocele. *Urology.* 1987 Jun;29(6):638-41. 62- USDA, 2000. Dietary guidelines advisory committee agricultural research service. *HG Bulletin No. 232.*
- 63- Neve J, Hanocq M, Peretz A, Khalil FA, Pelen F. Absorption and metabolism of oral zinc gluconate in humans in fasting state, during, and after a meal. *Biol Trace Elem Res* 32: 201-212, 1992.
- 64- Foster DM, Aamodt RL, Henkin RI, Berman M. Zinc metabolism in humans: a kinetic model. *Am J Physiol* 237: 340-349, 1979.
- 65- Brabiescas RG: Effects of oral zinc supplementation on serum leptin levels in Ache males of Eastern Paraguay. *Am J Hum Biol;* 15, 681-687, 2003.
- 66- Ott ES, Shay NF: Zinc deficiency reduces leptin gene expression and leptin secretion in rat adipocytes. *Exp Biol Med;* 226 (9), 841-846, 2001.

67- Netter A, Hartoma R, Nahoul K. Arch Androl. Effect of zinc administration on plasma testosterone, dihydrotestosterone, and sperm count. 1981 Aug;7(1):69-73.



Grup I hastalarının genel özellikleri Tablo I'de görülmektedir.

Tablo I. Grup I olgularının Zn tedavisi öncesi ve sonrası genel özellikleri (VKI: Vücut kitle indeksi, S. Test: Serbest testosteron pg/ml, S L₁: Çinko tedavisi öncesi serum leptin seviyesi ng/ml, S L₂: Çinko tedavisi sonrası serum leptin seviyesi ng/ml, S Zn₁: Çinko tedavisi öncesi serum çinko seviyesi µg/ml, S Zn₂: Çinko tedavisi sonrası serum çinko seviyesi µg/ml, Sp Zn₁: Çinko tedavisi öncesi semen çinko seviyesi mg/l, Sp Zn₂: Çinko tedavisi sonrası semen çinko seviyesi mg/l, V₁: Çinko tedavisi öncesi semen hacmi ml, V₂: Çinko tedavisi sonrası semen hacmi ml, Sayı/ml₁: Tedavi öncesi ml'de sperm sayısı x1000, Sayı/ml₂: Tedavi sonrası ml'de sperm sayısı x1000, Mot₁: Tedavi öncesi hareketlilik +4+3 toplami, Mot₂: Tedavi sonrası hareketlilik +4+3 toplami, Morf₁: Tedavi öncesi normal sperm morfolojisi yüzdesi, Morf₂: Tedavi sonrası normal sperm morfolojisi yüzdesi)

Olgu	Yaş	VKI	FSH ₁	FSH ₂	LH ₁	LH ₂	S. Test ₁	S. Test ₂	SL ₁	SL ₂	SZn ₁	SZn ₂	SpZn ₁	SpZn ₂	V ₁	V ₂	Sayı/ml ₁	Sayı/ml ₂	Mot ₁	Mot ₂	Morf ₁	Morf ₂
1	34	22,4	4,13	6,15	2,56	3,02	13,79	14,65	1,41	3,97	110	121	252,3	261,3	5,2	4,6	1000	3000	0	0	5	10
2	24	22,4	5,11	8,12	4,57	1,06	13,8	11,08	0,36	1,5	97	96	241,6	263	1,8	3	3000	3000	10	20	20	40
3	31	26,5	3,5	2,35	2,52	6,04	16,45	12,57	2,83	10,69	122	123	262,3	250,9	2,4	2,8	2000	6000	50	40	5	10
4	33	23,7	4,83	6,01	3,54	0,14	6,77	8,95	8,93	1,65	80	73	252,3	269,1	5	3,5	2000	1000	70	70	20	40
5	26	28,6	5,7	3,21	2,5	2,54	20	19,8	5,27	3,11	94	105	245,9	247,2	2,8	2,5	12000	10000	20	40	5	10
6	34	26	9,1	4,23	6,4	6,58	6,58	4,98	1,42	1,76	92	107	240,5	227,3	1	1,2	2000	3000	10	10	5	20
7	27	22,7	9,3	10,1	5,72	4,69	27,18	29,56	6,64	2,51	88	124	220,1	251,6	3	3,5	8000	5000	60	60	10	5
8	25	25,4	8	3,54	3,11	3,28	19,3	11,61	3,23	1,46	86	89	255,8	260,5	2,9	5,4	4000	6000	60	60	25	20
9	29	27,8	6,49	7,94	5,65	2,17	20,39	25,32	4,63	4,65	85	109	224,3	243,6	4,8	3,5	12000	15000	25	40	20	30
10	28	23,6	2,37	3,21	2,9	4,85	26,54	30,01	14,07	5,77	85	125	254,2	265,3	5	3,2	10000	7000	25	40	40	20
11	23	29,8	7,2	6,98	5,02	0,56	18,64	14,36	15,5	4,44	103	118	248,6	244,6	2,8	6	9000	10000	40	20	10	20
12	33	23,7	4,83	6,01	3,54	0,14	6,77	8,95	8,93	1,65	80	73	252,3	269,1	5	3,5	2000	1000	70	70	20	40
13	29	26,1	5,9	5,41	6,16	7,25	18,39	12,57	2,2	5,54	82	106	255,4	252,3	2,6	3,5	3000	8000	20	60	5	40
14	39	30,08	3,53	4,23	6,75	5,63	10,07	25,3	2,06	3,21	123	120	227	222,5	1,2	1	1000	2000	10	10	10	0
15	34	30,5	2,51	5,01	3,09	3,56	23,87	13,85	9,93	7,33	91	98	234,6	239,2	4,8	5	6000	8000	40	50	20	10
16	32	22,4	5,7	4,2	5,8	2,14	5,69	4,08	4,72	10,7	88	110	286,7	248,6	4,2	5	4000	6000	20	20	0	10
17	38	25,8	8,1	11,01	12,2	11,5	24,3	19,75	3,49	16,18	113	102	255,2	264,8	3,3	6	1000	2000	30	50	30	40
18	41	27,6	9,59	2,84	8,49	3,78	24,8	28,8	3,88	4,42	128	110	237	253,6	2,2	3	1000	8000	50	60	10	10
19	26	28,6	5,7	3,21	2,5	2,54	20	19,8	5,27	3,11	94	105	245,9	247,2	2,8	2,5	12000	10000	20	40	5	10
20	23	26,17	4,08	6,01	5,08	4,65	21,94	18,7	2,88	2,12	84	125	248,5	265,2	2	1	7000	8000	5	20	5	5
21	31	26,3	4,38	5,78	2,55	2,68	20,76	21,36	3,31	6,29	100	123	247,7	254,3	4	3	7000	8000	40	40	10	15
22	27	22,7	9,3	10,1	5,72	4,69	27,18	29,56	6,64	2,51	88	124	220,1	251,6	3	3,5	8000	5000	60	60	10	5
23	29	22	7,7	9,45	7,5	8,36	18,8	25,3	4,33	7,88	95	88	250,6	250,3	3	4,2	6000	5000	10	20	10	5
24	34	30,5	2,51	5,01	3,09	3,56	23,87	13,85	9,93	7,33	91	98	234,6	239,2	4,8	5	6000	8000	40	50	20	10
25	28	23,6	2,37	3,21	2,9	4,85	26,54	30,01	14,07	5,77	85	125	254,2	265,3	5	3,2	10000	7000	25	40	40	20
26	23	29,8	7,2	6,98	5,02	0,56	18,64	14,36	15,5	4,44	103	118	248,6	244,6	2,8	6	9000	10000	40	20	10	20

Grup II hastalarının genel özellikleri Tablo II'de görülmektedir.

Tablo II. Grup II hastalarının genel özellikleri (VKİ: Vücut kitle indeksi, S. Test: Serbest testosteron pg/ml, S L: Serum leptin seviyesi ng/ml, S Zn: Serum çinko seviyesi µg/ml, Sp Zn: Semen çinko seviyesi mg/l, V: Semen hacmi ml, Sayı/ml: ml'de sperm sayısı, Mot: Sperm hareketliliği +4+3 toplamı, Morf: Normal sperm morfolojisi yüzdesi)

OlguNo	Yaş	VKİ	FSH	LH	F.Test	S L	S Zn	SpZn	V	Sayı/ml	Mot	Morf
1	26	17,02	3,57	2,91	20	4,24	117,5	264,3	5	124000	80	60
2	25	21,26	5,64	3,78	18	6,16	128,4	260,4	7	78000	60	50
3	32	22,31	10,01	6,85	21	7,77	124,3	263,7	7	30000	40	80
4	31	29,11	2,03	0,9	12	5,68	132,4	260,8	5	144000	50	60
5	27	24,12	8,54	2,9	32	4,04	126,7	265,1	4	120000	80	60
6	32	28,51	4,98	1,8	36	8,21	109,4	259,1	3	88000	20	80
7	29	25,4	9,96	3,52	29,4	7,05	121,4	258,4	6	40000	60	70
8	24	24,6	1,9	3,9	44,5	1,27	127,5	266,1	5	80000	80	40
9	30	29,85	3,20	4,54	28,66	12,8	109,9	266,8	4	62000	90	80
10	20	30,3	7,57	3,64	21,8	3,20	103,8	254,5	3	120000	90	70
11	32	26,45	4,13	2,56	13,79	5,46	129,7	267,8	5	40000	50	70
12	36	25,89	5,25	3,06	18,5	5,31	131,4	258,2	4	24000	40	70
13	31	29,36	5,4	2,5	50,5	2,66	110,9	278,9	4	80000	60	60
14	45	19,9	6,2	5,72	27,14	1,86	117,8	269,7	2	110000	80	75
15	25	28,5	2,45	1,96	19,62	7,39	121,1	238,3	3	142000	60	60
16	24	28,36	3,53	6,75	10,07	8,61	117,8	265,4	7	120000	70	50
17	24	28,4	4,08	5,08	21,951	3,16	102,3	271,1	5	136000	60	50
18	40	26,4	10,1	6,2	29,4	12,10	104,9	254,1	6	84000	70	90
19	31	29,45	3,47	3,09	23,87	1,35	121,1	258,9	4	140000	70	50
20	25	22,44	3,01	2,56	27,12	9,8	114,5	263,4	3	54000	70	50
21	24	26,14	6,8	6,4	42,13	0,9	108,7	269,4	2	138000	60	80
22	29	26,02	4,3	5,5	18,8	5,17	130,4	248,9	6	60000	50	75
23	23	23,01	4,2	0,9	18,64	5,29	100,2	222,2	4	40000	80	40
24	23	27,95	3,5	4,05	16,46	11,62	95,3	275,9	5	125000	80	80
25	26	24,56	9,1	7,56	18,39	0,91	103,5	253,4	5	20000	50	40
26	28	21,65	5,7	2,5	57	5,09	87,3	261,1	5	144000	20	40
27	37	19,45	8,54	7,05	31,16	4,95	105,2	259,4	4	122000	60	70
28	36	28,23	5,4	2,3	45,23	9,9	87,3	260,5	3	136000	40	60

Ek-3

Grup IA hastalarının genel özellikleri Tablo III'de görülmektedir.

Tablo III. Grup IA (oligoastenoteratospermik hastalardan çinko tedavisi öncesi leptin düzeyleri ≤ 5 ng/ml) hastalarının özellikleri. (, S L: Serum leptin seviyesi ng/ml, V: Semen hacmi ml, Sayı/ml: ml'de sperm sayısı, Mot: Sperm hareketliliği +4+3 toplamı, Morf : Normal sperm morfolojisi yüzdesi)

Olgu No	SL ₁	V ₁	V ₂	Sayı/ml ₁	Sayı/ml ₂	Mot ₁	Mot ₂	Mrf ₁	Mrf ₂
1	1,41	5,2	4,6	1000	3000	0	0	5	10
2	0,36	1,8	3	3000	3000	10	20	20	40
3	2,83	2,4	2,8	2000	6000	50	40	5	10
6	1,42	1	1,2	2000	3000	10	10	5	20
8	3,23	2,9	5,4	4000	6000	60	60	25	20
9	4,63	4,8	3,5	12000	15000	25	40	20	30
13	2,2	2,6	3,5	3000	8000	20	60	5	40
14	2,06	1,2	1	1000	2000	10	10	10	0
16	4,72	4,2	5	4000	6000	20	20	0	10
17	3,49	3,3	6	1000	2000	30	50	30	40
18	3,88	2,2	3	1000	8000	50	60	10	10
20	2,88	2	1	7000	8000	5	20	5	5
21	3,31	4	3	7000	8000	40	40	10	15
23	4,33	3	4,2	6000	5000	10	20	10	5

Ek-4

Grup IB hastalarının genel özellikleri Tablo IV’de görülmektedir.

Tablo IV. Grup IB (oligoastenoteratospermik hastalardan çinko tedavisi öncesi leptin düzeyleri 5 ng/ml’nin üstünde olanlar) hastalarının özellikleri(S L: Serum leptin seviyesi ng/ml, V: Semen hacmi ml, Sayı/ml: ml’de sperm sayısı, Mot: Sperm hareketliliği +4+3 toplamı, Morf: Normal sperm morfolojisi yüzdesi)

Olgu No	SL ₁	V ₁	V ₂	Sayı/ml ₁	Sayı/ml ₂	Mot ₁	Mot ₂	Mrf ₁	Mrf ₂
4	8,93	5	3,5	2000	1000	70	70	20	40
5	5,27	2,8	2,5	12000	10000	20	40	5	10
7	6,64	3	3,5	8000	5000	60	60	10	5
10	14,07	5	3,2	10000	7000	25	40	40	20
11	15,5	2,8	6	9000	10000	40	20	10	20
12	8,93	5	3,5	2000	1000	70	70	20	40
15	9,93	4,8	5	6000	8000	40	50	20	10
19	5,27	2,8	2,5	12000	10000	20	40	5	10
22	6,64	3	3,5	8000	5000	60	60	10	5
24	9,93	4,8	5	6000	8000	40	50	20	10
25	14,07	5	3,2	10000	7000	25	40	40	20
26	15,5	2,8	6	9000	10000	40	20	10	20

TEŐEKKÜR

Asistanlık sürem boyunca beni yetiştiren, eğitimime katkıda bulunan bütün hocalarıma teőekkür ederim. Ayrıca yakın geçmişte kaybettiğimiz hocamız Prof. Dr. Ali Acar'ıda rahmet ve saygı ile anıyorum.

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığımız ve pek çok Őey paylaştığımız asistan arkadaşlarım, üroloji kliniği hemőire, sekreter, teknisyen ve yardımcı personeline ve bana her zaman destek olan ailem ve dostlarıma ayrıca teőekkür ederim.

