

OLİGOSPERMİK ERKEK İNFERTİLİTESİNDE LEPTİN'İN YERİ THE PLACE OF LEPTIN IN OLIGOZOOSPERMIAC MALE INFERTILITY

Lütfi TUNÇ, Hüsnü TOKGÖZ, Yakup KORDAN, Hasan BİRİ, Üstünel KARAOĞLAN,
İbrahim BOZKIRLI

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, ANKARA

ABSTRACT

Introduction: Leptin is a 16 KD protein which is mainly secreted from the adipose tissue and is known to be involved in the satiety process. Accordingly, the hormone also seems to play a role in the hypothalamo-hypophyseal-gonadal axis in order to modulate reproductive system. In our prospective study, we aimed to compare the mean serum leptin concentrations in infertile and fertile males and to investigate the relationship between serum leptin levels with the sperm density, serum FSH, LH, testosterone levels and the volumes of testis in infertile males.

Materials and Methods: A total of 38 infertile males as a study group and 28 healthy men who had been proved to be fertile in last 1 year as a control group, were included in the study. Mean body mass index (BMI) and serum leptin levels of fertile and infertile males were evaluated. In addition, the volumes of testes, sperm densities and serum FSH, LH, testosterone levels were obtained from all patients in the study group. Patients having sperm concentrations between 1 million and 20 millions per milliliter of ejaculate were involved in the study. Patients with unilateral varicocele or bilateral varicoceles, urinary tract infection, congenital penil contracture, sexual dysfunction and retrograde ejaculation were excluded from the study. Statistically, the variations were compared with their relevant mean and standard deviation values. Student t-test was used as a parametric test and Mann Whitney U test was used as a non-parametric test. The correlation values were calculated by using Pearson correlation test.

Results: Mean age for the study and the control groups were 33 ± 5.1 (range 24-44) and 32 ± 2.5 (range 27-36) respectively. Mean BMI value for fertile group was 24.9 ± 2.4 kg/m² and 24.8 ± 2 kg/m² for the control group ($p > 0.05$). There were no statistically significant differences between the mean serum leptin concentrations of the fertile and the infertile group. Mean serum leptin concentration was 5.7 ± 6.5 ng/ml for the study and 3.9 ± 2.4 ng/ml for the control group. Mean leptin concentration was higher in infertile group than the mean values reported in the literature (5 ± 0.4 ng/ml for fertile group). However, mean serum leptin concentration for the fertile group was lower than this value. In addition, in infertile males, no correlations were found between serum leptin levels and testis volume, sperm density, serum FSH, LH, testosterone levels.

Conclusion: Our data suggest that although serum leptin concentrations tend to increase with the decrease in seminal sperm concentration, there were no statistically significant differences between the mean serum leptin levels of oligozoospermic and fertile men. So, determination of serum leptin levels in oligozoospermic males might not be used as diagnostic and prognostic criteria. However, it can be used as an additional parameter to predict the degree of testicular dysfunction in infertile males.

Key words: Leptin, male infertility, oligozoospermia

ÖZET

Bu çalışmamızda infertil ve fertil erkeklerin serum leptin seviyelerinin karşılaştırılması ve infertil hastalarda serum leptin seviyesi ile sperm konsantrasyonu, serum FSH, LH, Testosteron düzeyleri ve testis volümü arasındaki ilişkinin araştırılmasını amaçladık.

İnfertilite tanısı konulan 38 erkek hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak, son bir yıl içerisinde fertil olduğu bilinen 28 sağlıklı erkek çalışmaya dahil edildi. İnfertil ve fertil erkeklerin vücut kitle indeksi (VKİ) ve serum leptin düzeylerine bakıldı. Ayrıca, infertil erkeklerde testis boyutu, sperm konsantrasyonu ve serum FSH, LH, testosteron düzeyleri incelendi.

İnfertil ve fertil erkeklerde VKİ, yaş ve leptin düzeyi ortalamaları arasında fark bulunmadı. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte infertil erkeklerin serum leptin seviyesi literatürde bildirilen ortalama olan 5 ± 0.4 ng/ml'den yüksek olarak bulundu. Kontrol grubumuzun leptin seviyesi ortalaması ise bu ortalamadan daha düşük bulundu. İnfertil erkeklerde serum leptin seviyesi ile testis hacmi, sperm konsantrasyonu, serum testosteron, FSH ve LH seviyeleri arasında korelasyon saptanmadı.

Çalışmamızda, oligospermik erkek infertilitesinde serum leptin düzeylerinin herhangi bir tanısal kriter olarak kullanılamayacağı sonucu elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Leptin, erkek infertilitesi, oligospermi

Dergiye Gönderme Tarihi: 29.01.2005

Yayına Kabul Tarihi: 07.06.2005

GİRİŞ

Erkekte infertilite, bir erkeğin üreme açısından herhangi bir patolojisi bulunmayan bir kadınla evli olduğu halde korunmasız cinsel ilişkiye rağmen, bir yıl sonunda konsepsiyon meydana gelmemesi veya çocuk sahibi olamamasıdır. Evli çiftlerde yaklaşık olarak %10-15 oranında infertilite görülmektedir¹. Bu çiftlerin de yaklaşık %50'sinde erkek üreme sistemi disfonksiyonuna rastlanmaktadır².

Erkek infertilitesi çoğunlukla birden fazla faktöre bağlı olmakla birlikte, normal spermatogenezin oluşumunda endokrin sistemin rolü büyüktür^{3,4}. Ancak bu mekanizmanın henüz tam anlamıyla çözilememiş olması, bu konuda yapılan güncel çalışmaların önemini artırmaktadır. Hipotalamik, hipofizer, adrenal, tiroid ve testiküler patolojilerde, hipotalamus-hipofiz-testis aksı bozularak spermatogenezini inhibe etmektedir. Bu aksın kontrolü santral sinir sistemindeki bazı merkezler, hipotalamus, hipofiz ve testisin endokrin germinel kompartmanları tarafından feedback mekanizma ile sağlanmaktadır^{3,4}.

Leptin yağ dokusundan salınan, hipotalamik-hipofizer-gonadal aksın metabolik regülasyonunda, pubertenin başlamasında ve insan üreme sisteminde önemli rol oynadığı düşünülen bir hormondur^{5,6}. Jacobs ve ark., leptin'in hipotalamusta GnRH salınımını inhibe eden Nöropeptid Y (NPY)'yi baskılayarak, GnRH ve LH'yi artırdığını öne sürmüştür⁷. Pek çok çalışmacı leptin'in NPY aracılığıyla GnRH sekresyonunu sağlayarak etki ettiği görüşünde birleşmektedir⁸⁻¹⁰. Yapılan hayvan deneylerinde leptin tedavisi ile üreme endokrin sistemin aktive olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, leptin'in erkek üreme sistemindeki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir^{8,11,12}. İnfertil erkeklerde ise serum leptin seviyesi yakın zamana kadar incelenmemiştir. 2001 yılında Steinman ve ark., azospermik erkeklerde fertil olan erkeklerle oranla %50 daha fazla serum leptin düzeyi saptamışlardır¹³.

Bizim çalışmamızın amacı, oligospermisi mevcut olan infertil erkekler ile fertil erkeklerin serum leptin seviyelerinin karşılaştırılması ve bu hormonun infertiliteye etkisinin olup olmadığının araştırılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Eylül 1999-Temmuz 2000 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'na infertilite sebebiyle başvuran ve erkek infertilitesi tanısı konulan 38 erkek hasta alınmıştır. Kontrol grubu olarak, son bir yıl içerisinde fertil olduğu bilinen 28 sağlıklı erkek çalışmaya dahil edilmiştir.

İnfertil grubun seçiminde oligospermik (sperm konsantrasyonu 1-20 milyon arasında) hastalar alınmıştır. Fizik muayenelerinde varikosel ve ürogenital sistem enfeksiyonu bulunmayan bu hasta grubunun; testis tümörü, kemoterapi, radyoterapi, doğumsal ve endokrin hastalık hikayesi ve sistemik hastalık hikayesi olmaması göz önüne alınmıştır. Ayrıca hastalarda doğumsal penis anomali, seksüel bozukluk ve retrograd ejakülasyon olmamasına dikkat edilmiştir. Kontrol grubuna ise şeker hastalığı olmayan ve son bir yıl içerisinde gebelik olduğu tespit edilen çiftlerin erkekleri alınmıştır.

Testis hacimleri orşidometre ile ölçülüp ortalamaları alınmıştır ve tüm kan örnekleri bir gece açlıktan sonra sabah saat 08:00-10:00 arasında önkol venasından alınmıştır. Hastaların obezitetlerinin derecesini belirlemede vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılmıştır ve VKİ hesaplanmasında; Ağırlık/Boy² (kg/m²) formülü kullanılmıştır.

Serum leptin düzeyi, "Diagnostic Systems Laboratories Inc (Webster, Texas, 77598)" firmasının DSL-23100 no'lu kiti ile Immunoradiometric assay (IRMA) metodu ile çalışılmıştır.

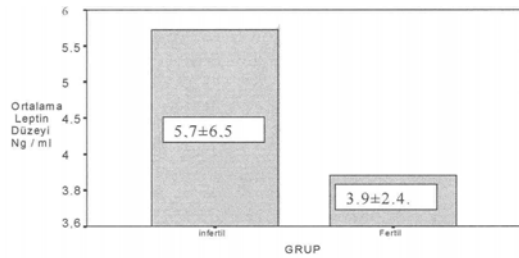
Serum FSH ve LH düzeyi, immünometrik yöntemle; serbest testosteron ölçümü ise Radioimmunoassay (RIA) yöntemiyle ölçülmüştür.

Değişkenler ortalama ve standart sapma değerlerine göre karşılaştırılmıştır. Parametrik test varsayımları yerine getirilen durumlarda, grupların ortalamaları arasında fark olup olmadığı Student-t testi ile değerlendirilmiştir. Parametrik test varsayımları yerine getirilemeyen değişkenler ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile değerlendirilmiş ve anlamlılık düzeyi olarak *p* değeri için 0,05 alınmıştır. Ayrıca *r* (rho), Pearson korelasyon katsayısı olarak alınmıştır.

BULGULAR

İnfertil grubun yaş ortalaması 33.5 ± 5.1 (24-44); kontrol grubun yaş ortalaması ise 32 ± 2.5 (27-36) olarak bulunmuştur. Her iki gruptaki yaş ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). İnfertil hastalarda VKİ ortalaması 24.9 ± 2.4 kg/m^2 ; fertil hastalarda ise 24.8 ± 2 kg/m^2 olarak tespit edilmiştir. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

İnfertil erkeklerin serum leptin değerlerinin ortalaması 5.7 ± 6.5 ng/ml, fertil erkeklerin 3.9 ± 2.4 ng/ml olarak bulunmuş ve her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Şekil 1).



Şekil 1. İnfertil ve fertil erkeklerin ortalama serum leptin düzeylerinin karşılaştırılması

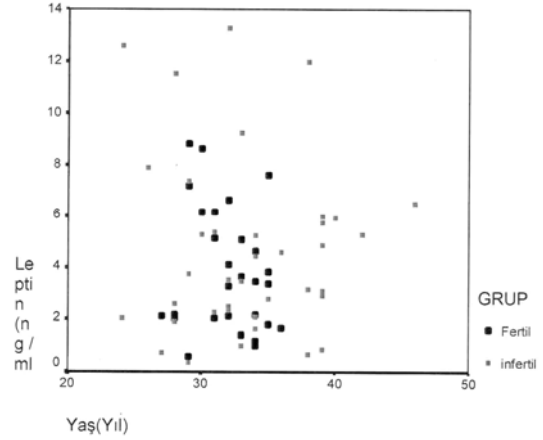
1996'da Ma ve ark., VKİ 18-25 kg/m^2 arasında olan sağlıklı erkeklerde, serum leptin seviyesini ortalama 3.8 ± 1.8 ng/ml olarak kabul etmişlerdir¹⁴. Fertil hasta grubumuzda serum leptin düzeyi ortalaması bu değere çok yakın iken, infertil hastaların leptin düzeyi ortalamaları bu değer üzerinde. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$).

VKİ, 21-33 kg/m^2 olan infertil ve fertil erkeklerde yaş ile serum leptin düzeyleri arasında belirgin bir ilişki saptanmamıştır (Şekil 2).

İnfertil hastalar kendi içinde incelendiği zaman ise serum leptin düzeyi ile yaş, VKİ, testis volumleri, sperm konsantrasyonu, serum FSH, LH ve testosteron değerleri arasında istatistiksel olarak

anlamlı olacak şekilde ilişki saptanmamıştır (Tablo 1).

Sperm konsantrasyonu 1 milyon/ml ile 10 milyon/ml arasında olan hasta grubunu grup 1; 10 milyon/ml ile 20 milyon/ml olan kesimi grup 2 olarak ayırdığımızda; bu gruplar arasında serum leptin değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. İnfertil ve fertil erkeklerin yaşa göre serum leptin düzeyi ilişkisi (Dot-matrix Grafisi)

	Hasta sayısı	r (rho) değeri*	p değeri**
Yaş	38	0.15	0.34
VKİ	38	-0.05	0.75
Testis hacmi	38	-0.12	0.45
Sperm konsantrasyonu	38	-0.03	0.84
Serum FSH düzeyi	38	-0.11	0.51
Serum LH düzeyi	38	-0.11	0.49
Serum Testosteron düzeyi	38	-0.18	0.27

Tablo 1. İnfertil hastalarda yaş, VKİ, testis hacmi, sperm konsantrasyonu ve serum FSH, LH, testosteron düzeylerinin serum leptin düzeyleri ile ilişkisi (*Pearson korelasyon katsayısı; **Pearson korelasyon testi p değeri ($p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmektedir.)

Spermiogram	Hasta Sayısı	İnfertil grubun ortalama leptin Düzeyi (ng/ml)	Fertil grubun ortalama leptin düzeyi (ng/ml)	p değeri*
Grup-1	20	5.1 ± 3.8	3.9 ± 2.4	0.38
Grup-2	18	4.1 ± 2.8		0.38

Tablo 2. Sperm konsantrasyonuna göre serum leptin değerlerinin fertil gruptaki erkeklerin serum leptin düzeyleri ile karşılaştırılması (Grup 1: Sperm konsantrasyonu 1 milyon/ml-10 milyon/ml; Grup 2: Sperm konsantrasyonu 10 milyon/ml-20 milyon/ml) (*Mann-Whitney U testi)

TARTIŞMA

Yağ hücreleri tarafından salınan leptin hormonu hipotalamik seviyede yiyecek alımının kontrolünü sağlar. Vücut yağ miktarı ve VKİ arttığında dolaşımdaki leptin seviyesi artar^{9,15-18}. Leptin, kan beyin bariyerini özel bir aktif transport sistemi ile geçerek santral etkisini Nöropeptid Y sistemi üzerinden oluşturur. Negatif feedback etki ile bu sistem baskılanırken, iştah azalır ve enerji tüketimi artar^{9,19}. Sonuç olarak, leptin yağ dokusu hücrelerindeki lipid depolarından beyni haberdar ederek vücudun besin alımını düzenler. Obezite ile leptin seviyesinin ilişkili olduğu göz önüne alınırsa ve vücuttaki yağ oranının da en iyi VKİ ile değerlendirildiği düşünülürse, leptin seviyesinin VKİ ile doğrudan orantılı olması gerekmektedir. Fakat testosteron hormonu yağ dokusunu artırmadan vücut ağırlığında artma sağlamaktadır. Bu mekanizma tam olarak aydınlanmamış olmakla birlikte, androjenlerin yağ hücreleri üzerindeki reseptörlere bağlanarak leptin gen salınımı baskılayabileceği düşünülmektedir¹⁷.

Yapılan hayvan deneylerinde leptin seviyesi düşük olanlarda rekombinant leptin verilerek üreme fonksiyonlarının düzeltilmesi, leptin'in üreme fonksiyonlarını düzenleyebileceğini düşündürmüştür^{8,9}. Barash ve ark., infertil olup doğumsal leptin eksikliği olan farelere periferik leptin tedavisi vermişler ve leptin'in GnRH sekresyonunun santral modülasyonunu sağladığını, dişi farelerde LH seviyesini, erkek farelerde ise FSH düzeyini artırdığını göstermişlerdir⁸. Yine aynı çalışmada, leptin verilen farelerde testiküler ve seminal vezikül hacminin kontrol grubuna göre arttığı rapor edilmiş, ayrıca testislerin histolojik incelemesinde leptin verilmeyen grupta daha fazla anormallik olduğu gösterilmiştir.

Erkek çocuklarda puberte esnasında leptin salgısının düzenli takibinde, pubertenin başlangıcında arttığı gözlenmiş olan leptin'in insanlarda puberteyi başlatan bir sinyal olabileceği düşünülmüştür^{20,21}. Ancak, leptin ile gonadlar arasındaki ilişki henüz netlik kazanmamıştır. Nazian ve ark., tavşanlarda prepubertal dönemde testislerin büyümesi ile leptin seviyesinde yükselme olduğunu göstermişlerdir¹².

Bizim çalışmamızı oluşturan infertil hasta popülasyonunun serum leptin seviyelerinin sağlıklı erkeklerden daha yüksek olduğu dikkat çekmekte-

dir (Şekil 1). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber, ortalama değer normalden yüksek olduğu görülmüştür. Farkın istatistiksel olarak anlamlı olmaması hasta sayımızın az olmasına bağlı olabileceği gibi leptin düzeyinin bir çok parametreden etkilenebileceği ile de açıklanabilir. Leptin'in eksikliğinde olduğu gibi fazlalığında da fertilitenin olumsuz etkilenebileceği düşünülebilir. Steinman ve ark., 36 azospermik, 16 oligoastenotatozoospermik ve 35 fertil erkekten oluşan kontrollü çalışmasında, sırasıyla 7.6 ± 0.8 ; 7.1 ± 1.6 ; 5.0 ± 0.4 ng/ml serum leptin düzey ortalamaları bulmuşlardır¹³. Oligoastenotatozoospermik grupla kontrol grubu arasında, bizim çalışmamızda olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmasa da, azospermik erkeklerde serum leptin düzeyinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmamızda, sperm konsantrasyonu daha düşük olan 1. grup infertil hastalarımızda serum leptin seviyesi ortalamasının daha yüksek olması Steinman'ın çalışmasının sonuçlarını destekler niteliktedir. Von Sobbe ve ark., 2003 yılında yaptıkları bir çalışmada ise semen leptin konsantrasyonu ile serum leptin konsantrasyonunun paralel seyrettiğini ve infertilitesi olan hastalarda testiküler disfonksiyonun derecesi ile leptin düzeylerinin orantılı olarak arttığını göstermişlerdir²².

Sonuç olarak, literatürde hayvan çalışmalarıyla leptin'in fertilitate olan etkisinin ortaya konulması ve insanlarda infertilitenin etiolojisinin çok yönlü olması, leptin'in dolaylı yollardan üreme sistemine etkisinin olduğunu düşündürmektedir. Şüphesiz ki bu konunun daha iyi yorumlanabilmesi ve infertilite üzerine bu ve buna benzer hormonların etkilerini değerlendirmek amacıyla, daha geniş hasta serileri ve multiparametrik değerlendirmeler içeren çalışmaların yapılmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- 1- **Greenhall E, Vessey M:** The prevalence of subfertility: A review of the current confusion and a report of 2 new studies. *Fertil Steril*, 54: 978-983, 1990.
- 2- **Mosher WD, Pratt WF:** Fecundity and infertility in the United States: Incidence and trends. *Fertil Steril*, 56: 192-193, 1991.
- 3- **Sigman M, Howards SS:** Male infertility: Campbell's Urology. (Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, ed). Seventh edition. Philadelphia, Saunders. Vol 2, 1287-1330, 1998.

- 4- **Sokol RZ:** Endocrinology and male infertility. Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America. (Werthman PE, ed). Philadelphia, Saunders. Vol 10; 3: 427-434, 1999.
- 5- **Mantzoros CS, Flier JS, Rogol AD:** A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. J Clin Endocrinol Metab, 82: 1066-1070, 1997.
- 6- **Rosenbaum M, Leibel RL:** The role of leptin in human physiology. N Engl J Med, 341: 913-915, 1999.
- 7- **Jacobs HS, Seibell MM:** Polycystic Ovary Syndrome. Infertility. (Seibell MM, ed). Second edition. Appleton, pages 121-133, 1997.
- 8- **Barash IA, Cheung CC, Weigle DS, et al:** Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. Endocrinology, 137: 3144-3147, 1996.
- 9- **Baskin DG, Hahn TM, Schwartz MW:** Leptin sensitive neurons in the hypothalamus. Horm Metab Res, 31: 345-350, 1999.
- 10- **Gonzalez RR, Simon C, Caballero-Campo P:** Leptin and reproduction. Hum Rep Update, 6: 290-300, 2000.
- 11- **Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, et al:** Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. N Engl J Med, 341: 879-884, 1999.
- 12- **Nazian SJ, Cameron DF:** Temporal relation between leptin and various indices of sexual maturation in the male rat. J Androl, 20: 487-491, 1999.
- 13- **Steinman N, Gamzu R, Yorgev L, et al:** Serum leptin concentrations are higher in azoospermic than in normozoospermic men. Fertil Steril 75: 821-822, 2001.
- 14- **Ma Z, Gingerich RL, Santiago JV, et al:** Radioimmunoassay of leptin in human plasma. Clin Chem, 42: 942-946, 1996.
- 15- **Garcia-Mayor RV, Andrade MA, Rios M, et al:** Serum leptin levels in normal children: Relation to age, gender, BMI, pituitary gonadal hormones and pubertal stage. J Clin Endocrinol Metab, 82: 2849-2855, 1997.
- 16- **Halaas JL, Friedman JM:** Leptin and its receptor. J Endocrinol, 155: 215-216, 1997.
- 17- **Jockenhovel F, Blum WF, Vogel E, et al:** Testosterone substitution normalizes elevated serum leptin levels in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab, 82: 2510-2513, 1997.
- 18- **Young NR, Baker HW, Liu G, Seeman E:** Body composition and muscle strength in healthy men receiving testosterone enanthate for contraception. J Clin Endocrinol Metab, 77: 1028-1032, 1993.
- 19- **Flier JS:** Clinical review 94: What is in a name? In search of leptin's physiologic role. J Clin Endocrinol Metab, 83: 1407-1413, 1998.
- 20- **Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, et al:** Primary retroperitoneal lymph node dissection in clinical stage A non-seminomatous germ cell testis cancer. Review of the Indiana University experience 1965-1989. Br J Urol, 71: 326-335, 1993.
- 21- **Geldszus R, Mayr B, Horn R, et al:** Serum leptin and weight reduction in female obesity. Eur J Endocrinol, 135: 659-662, 1996.
- 22- **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.

DUYURU

9. AKDENİZ ÜROLOJİ KONGRESİ **01-04 EYLÜL 2005, AKM – ANTALYA**

ANA KONULAR:

Genel Üroloji, Kadın Ürolojisi, BPH, Prostat Kanseri,
Çocuk Ürolojisi, Böbrek Nakli, Androloji, Mesane Kanseri

ORGANİZASYON
SEKRETERYASI:

Symcon Turizm ve Tic. Ltd. Şti.
Tel: +90 216 347 35 35
Faks: +90 216 347 78 50
E-Mail: bilhan@symcon.com.tr
Web: www.symcon.com.tr

www.muacongress2005.org