

ERKEK İNFERTİLİTESİ VE ESER ELEMENTLER

Dr. H. Fikret SOLAK (x)
Dr. Sadettin KÜPELİ (xx)

ÖZET :

Bu incelemede eser elementler olan çinko, bakır, magnezyum, kadmiyum, kalsiyum, Alüminyum, kurşun, krom, molibdenum, manganez, stronsiyum, nikel, kalay ve gümüş erkek infertilitesi üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

İnfertilite, fizyolojik yaş düzeyindeki evli bir çiftin, arzu ve isteklerine rağmen, hiçbir korunma yöntemi uygulamaksızın ortalama bir yıl süreli çocuk sahibi olmama hali olarak tanımlanmaktadır(1).

Erkek infertilitesini etkileyen faktörler çok çeşitlidir. Germinal hücrelerdeki maturasyon periyodundan başlamak üzere kadın seksde ovuma ulaşmaya kadar spermatozoanın değişik düzeylerde kapasitasyon işlevinden geçtiği ve her periyotta da değişik faktörlerin etki ettiği bilinmektedir. Bu bakımdan erkek seksteki fertilizasyonu ve infertiliteyi tam anlamı ile ortaya koyabilmek için oldukça geniş kapsamlı bir araştırmanın yapılması zorunluluğu vardır.

Semenin kalitesini etkileyen birçok element vardır. Bu elementler arasında eser elementler denilen çinko, bakır, magnezyum, kadmiyum, nikel, kalsiyum, alüminyum, kurşun, krom, molibdenum, gümüş, stronsiyum, manganez, kalayın etkinlik dereceleri üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Bu araştırmamızda eser elementlerin erkek infertilitesi üzerindeki etkileri tartışılmıştır.

ÇİNKO

Bütün canlı organizmalarda bulunan çinko, insanların normal gelişmesinde ve seksüel olgunlaşmasında gerekli bir eser elementtir(1,2,3) Aynı zamanda çinko, membran yapısı ve fonksiyonların yürütülmesinde önemli rol oynar (4). Hemen hemen tüm hücresel metabolizma evrelerinde görev yapan çinko yaklaşık 100

(x) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Arş. Gör.

(xx) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Öğr. Üyesi

kadar enzimin yapısına girmektedir(5). Bu elementin birçok dehidrogenaz, aldolaz, peptidaz, fosfataz, izomeraz,alkalen fosfataz, transforforilaz ve aspartat transkarbamilazın işlev ve yapısı için temel olduğu bilinmektedir(6). Bu enzimler karbonhidrat, lipid, protein ve nükleik asit yapım ve yıkımını içeren çok çeşitli metabolik olaylara katılırlar(7). Çinkonun DNA ve RNA'da bulunduğu gösterilmiştir(7).

Vücut çinkosunun büyük bir kısmının karaciğer, böbrek kemik, deri, kan adrenal, retina, pankreas, tiroid bezleri ve prostatta toplandığı gösterilmiştir. (8,9).

Yetişkin bir insanda toplam 1.4-2.3 gr çinko vardır ve besinlerle günde 10-15 mg çinko alınır. Toplam çinko yaklaşık olarak vücut demir kapsamının yarısına, bakır kapsamının 10 katına eşittir(10).

Düşük serum plazma çinko düzeyleri gebe kadınlarda, oral kontraseptif kullananlarda, akut ve kronik enfeksiyonlarda, myokard infarktüsünde, sirozda, malign hastalıklarda, pernisiyöz anemide, uzun süren parenteral beslenmelerde, diyetle çinko eksikliğinde, aktif tüberkülozda, Down sendromunda, kistik fibroziste ve karaciğer hastalıklarında söz konusudur (11,12).

Çinko eksikliğinde insanlarda ve hayvanlarda gelişme geriliği, hipogonadizm, tad ve koku duyusunda bozulma, yara iyileşmesinde gecikme, iktiyoz, libido kaybı, anemi, ishal, fetal anomaliler, doğumda düşük kilo, gece körlüğü, kilo kaybı, kaşeksi ve ölüm görülür(13).

İnsan semeninin yüksek çinko konsantrasyonuna sahip olduğu bildirilmektedir(3,13). Çinko, androjenik aktiviteye bağlı olarak prostatta birikir. Çinko, testosteronun 5 alfadihidrotestosterona dönüşümünü etkileyerek prostatın androjen metabolizması üzerine negatif bir feed-back mekanizması uygular(13). Çinkonun prostat sıvısında antibakteriyel bir etkiye sahip olabileceği de sanılmaktadır(5).

Çinko eksikliği hallerinde RNA sentezinin azalması, büyümeyi inhibe edici bir faktör olarak ileri sürülmüştür(5). Çinko sadece protein ve nükleik asit sentezi için gerekli olmayıp aynı zamanda hücrenin gelişme, bölünme ve farklılaşma olayları için de gerekli bir elementtir(13), Seminal plazma çinko konsantrasyonu, fertilitenin devamında önemli bir faktördür(14). Ayrıca erkekte fertilite potansiyelinin azaldığı durumlarda semendeki çinko düzeyleride düşük bulunmaktadır (4).

Germinal epitelyumun korunmasında ve spermatogeneziste gerekli bir iz element olan çinkonun spermatozoanın metabolizmasında oynadığı rol tam olarak bilinmemektedir (8,11)

Çinkonun sperm membranının bütünlüğünü artırdığı, sperm motilitesini artırdığı, sperm kuyruğunun helezoni hareketini artırdığı ve spermatazoa adenil

sıklazını inhibe ederek ATP sentezini artırdığı belirtilmektedir (3). Prostattan asit fosfataz ve çinkonun normalin altında salgılanmasının astenozoospermi ve teratozoospermiye yol açtığı ve özellikle astenozoospermi olgularında çinko düzeyinin normal çok altında olduğu belirtilmektedir (3).

Çinko üzerindeki çalışmaların genel bir değerlendirmeni verecek olursak sperm sayısı üzerinde etkin bir eser element olup prostat patolojilerinin bunu ciddi derecede etkileyebileceği kabul edilmiş bir düşüncedir.

BAKIR :

Bakır kanda eritrositler içinde sabit bir seviyede ise de plazma miktarı çeşitli patolojik ve normal durumlarda değişiklik gösterir.

Normal bir kimsede 150-800 mg bakır bulunur. Vücuttaki total bakırın % 60'ı adale dokusunda, % 20'si karaciğerde bulunur. Bakır yoğunluğunun en fazla olduğu organlar sırası ile karaciğer, kalp, böbrek, beyin, pankreas, göz ve saçtır(15). İntrasellüler olarak da başlıca mitokondrilerde bulunur (16). Ayrıca insan organizmasında anahtar görevi yapan birçok enzimin yapı taşı olduğu gösterilmiştir (15). Bu enzimler sitokrom oksidaz, seruloplazmin, katalas, ürikaz, hemokupin ve hemosyanindir (15).

Spermiler üzerine en toksik madde bakırdır 17). Bir başka çalışmada da rahim içi araç olarak kullanılan bakırın spermiler üzerine toksik etki yaptığı ortaya konmuştur (7). Prasad'ın yaptığı bir çalışmada çinko eksikliği olan infertil kişilerde serum çinko düzeyinin düşük olduğu, buna karşılık serum bakır ve magnezyum düzeylerinin belirgin derecede yüksek bulunduğu sonuçta serum bakır ve çinko düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunduğu belirtilmektedir(12). Başka çalışmalarda da bakırın spermiler üzerine toksik etki gösterdiği, infertil kişilerdeki serum ve ejakulat bakır düzeyinin fertil kişilerdekinden yüksek olduğu ifade edilmektedir (7,18).

Sonuç olarak eser element bakırın sperm kalitesi üzerine pozitif etkisinin olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Buna karşılık bakırın organizmada normal seviyenin üzerinde bulunması halinde spermisidal negatif etki yaptığı saptanmıştır. Bu bakımdan infertilite olgularındaki bakır düzeylerinin tayini, negatif etkinin varlığını ortaya koymaya yöneliktir.

MAGNEZYUM

Yetişkin insan organizmasında 21-23 gr veya ortalama 2000 mEq magnezyum vardır(19). Total magnezyumun % 60'ı kemiklerde, geri kalan intrasellüler olarak karaciğer, çizgili kaslar, beyin ve eritrositlere dağılmış durumdadır. Ekstrasellüler magnezyum total vücut magnezyumunun % 1'ini oluşturur(13). Magnezyum çeşitli enzimatik reaksiyonlarda katalizör rolü oynar (11).

Protein ve DNA yapımında ve beyinde glutamin yapımında rol oynayan magnezyum ayrıca aminoasit metabolizmasında, üre teşekkülünde ve kemik ve dişlerin yapımına girmede önemli bir elementtir (20).

Prostat ve vezikula seminalisler yüksek miktarlarda magnezyum içerirler. Serum ve ejakulattaki magnezyumun fertilitedeki rolü henüz tam açıklığa kavuşmamıştır. Bir çalışmada seminal plazmada asit fosfataz aktivitesi, çinko ve magnezyum konsantrasyonları arasında pozitif bir korelasyon olduğu, bu üç faktörün prostat bezinden salgılandığı, prostatın enfeksiyöz hastalıklarında seminal plazma magnezyum düzeyinde düşme eğilimi olduğu bildirilmiştir (12,14). Zippe ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada magnezyumun spermilere toksik etki göstermediğinden bahsedilmektedir (21). Daha geniş seriye dayanan bir çalışmada infertil kişilerde semen çinko ve magnezyum konsantrasyonları arasında pozitif bir korelasyon olduğu, sperm sayısı azaldıkça magnezyum konsantrasyonunun da azaldığı, çinko ve magnezyumun prostat ve vezikula seminalisin fonksiyonunun bir göstergesi olabileceği belirtilmektedir (11). Bir başka çalışmada semen magnezyumunun infertil olgularda azaldığı, fakat magnezyumunun infertilite ile ilişkisini ortaya koymak için elde henüz yeterli veri olmadığına ve bunun için daha geniş serilerde konunun araştırılması gerektiğine değinilmektedir (14).

DİĞER ESER ELEMENTLER

Bir çalışmada sigara içen kişilerde kan kadmiyum düzeyinin yüksek bulunduğu, sonuçta sigara içimi ile kan kadmiyum düzeyi arasında ilişki olduğu belirtilmekte, fakat fertil ve infertil olgulardaki kan kadmiyum düzeyleri arasında bir fark bulunmadığı bildirilmektedir (22). Başka araştırmalarda ise infertil olgularda semen kadmiyum düzeyinin fertil olgulara göre daha yüksek bulunduğu ve bundan hareketle kadmiyumun spermilere toksik etki gösterebileceği belirtilmektedir (4,23).

Çeşitli elementlerin spermiler üzerindeki etkilerini araştırmak için yapılan çalışmalarda gümüşün hayvanlarda spermatik toksisite gösterdiği, insanlarda sperm motilitesini olumsuz yönde etkilediği ortaya konmuştur (7,17).

Bir grup araştırmacı infertilite olgularında semende çeşitli eser elementleri tayin ettiklerini, kalsiyum, krom, kurşun ve stronsiyum konsantrasyonları yönünden fertil ve infertil olgularda anlamlı bir farklılığa rastlamadıklarını, nikelin infertil olgularda, fertil olgulara göre düşük düzeyde bulunduğunu bildirmektedirler (23). Ayrıca semende alüminyum, kadmiyum, bakır, magnezyum, manganez, molibdenum ve kalayın infertil normozoospermik olgularda, fertil olgulara göre daha yüksek konsantrasyonda bulunduğu ve bu elementlerin muhtemelen spermiler üzerine toksik etki göstermesinden dolayı infertilite oluştuğu belirtilmektedir (23).

Fertilitede önemli bir element olan kalsiyum memeli hayvanların akrozomal reaksiyonunun devamında rol oynamakta ve muhtemelen sperm motilitesinin sağlanmasında önemli bir görev üstlenmektedir (23).

Sonuç olarak eser elementlerin infertilite olgularında araştırılmasının infertilite etiyojisinin aydınlatılması bakımından gerekli olacağını vurgulamak yerinde olacaktır.

SUMMARY

THE MALE INFERTILITY AND TRACE ELEMENTS

In this paper we determined the effects of trace elements, such as zinc, copper, magnesium, cadmium, calcium, aluminium, lead, chromium, molybdenum, manganese, nickel, selenium and silver on the male infertility.

KAYNAKLAR :

1. Swerdloff, R.S., Overstreet, J.W., Sokol, R.Z., Rajfer, J.: Infertility in the male. *An. Int. Med.* 103 (opt. 1): 906-919, 1985.
2. Hartoma, R., Nahoul, K., Netter, A.: Zinc, plasma androgens and male sterility *Lancet*. I: 1125-1126, 1977.
3. Skandhan, K.P., Skandhan, S., Mehta, Y.B.: Semen electrolytes normal and infertile subjects. II. Zinc. *Experientia*. 34/11: 1476, 1978.
4. Pleban, P.A., Mei, D.S.: Trace elements in human seminal plasma and spermatozoa. *Clinica Chimica Acta*. 133: 43-50, 1983.
5. Marmar, J.L., Katz, S., Praiss, D.E., De Beredicts, T.J.: Semen zinc levels in infertile and postvasectomy patients and patients with prostatitis. *Fertil. Steril.* 26 (11): 1057, 1975.
6. Reinhold, J.G., Ronoghy, H.A.: Zinc deficiency in man. *The Lancet*. P: 1520-1521 June 1973.
7. Holland, M.K., White, I.G.: Heavy metals and spermatozoa. 1. Inhibition of the motility and metabolism of spermatozoa by metals related to copper. *Fertil. Steril.* 34: 483, 1980.
8. Fahim, M.S., Ibrahim, H.H., Girgis, S.M., Essa, H.A., Hanafi, S.: Value of intraprostatic injection of zinc and Vitamin C and of ultrasound application in infertile men with chronic prostatitis. *Archives of Andrology*. 14: 81-87, 1985.
9. Madding, C.I., Jacob, M., Ramsay, V.P., Sokol, R.Z.: Serum and semen zinc levels in normozoospermic and oligozoospermic men. *Ann. Nutr. Metab.* 30: 213-218, 1986.
10. Fair, W.R., Carane, D.B., Schiller, N., Hestn WDW: A re-appraisal of treatment in chronic bacterial prostatitis. *J. Urol.* 121: 437-441, 1979.

11. Halsted, J.A., Smith, J.C.: Plasma zinc in health and disease. *The Lancet*. 322-324, 1970.
12. Prasad, A.S., Oberleas, D.: Zinc deficiency in man. *The Lancet*. p: 50, July 1979.
13. Dubin, L. Amelar, R.D., : Etiologic factors in 1294 consecutive cases of male infertility. *Fertil. Steril.* 22: 496, 1971.
14. Lindholmer, C.H., Eliasson, R.: Zinc and magnesium in human spermatozoa *Int. J. Fertil.* 17: 153-160, 1972.
15. Harold, H.S.: Current concepts on trace minerals. *Med. Clin. of North Amer.* Vol. : 54 Nov.,1970
16. Schroeder, H.A., and Mason, A.P.: Trace element analysis in Clinical Chemistry. *Clin. Chem.* 17: 461, 1971.
17. Kasseru, E., Leon, F.: Effect of different solid metals and metallic pairs on human sperm motility. *Int. J. Fertil.* 19: 81-84, 1974.
18. Stanwell-Smith, R.E., Hendry, W.F.: The prognosis of male subfertility.: A survey of 1025 men referred to a fertility clinic. *Br. J. Urol.* 56: 422-428, 1984.
19. Wacker, WEC. and Parisi: Magnesium metabolism. *New Eng. J. of Med.* 278-658, 1968.
20. Caddel, J. L.: Magnesium in the therapy of protein calorie malnutrition of child. *J. Pediat.* 66: 392, 1965.
21. Zipper, J., Medel, M., Prager, R.: Suppresion of fertility by intrauterine copper and zinc in rabbits. *Am. J. Obst. and Gynec.* Vol.: 105, No: 4, p: 529-534, 1969.
22. Rosalind, S.S., Simon, G.T., Andrew. P.H., Roberta, J.W., Goefferey, C., Stedronska, J., William, F.H.: A comparative study of zinc, copper, cadmium and lead levels in fertile and infertile men *Fertil. Steril.* 40: 670-677, 1983.
23. Umeyama, T., Ishikawa, H., Takeshima, H., Yoshii, S., Koiso, K.:A comparative study of seminal trace elements in fertile and infertile men *fertil. Steril.* Vol.: 46, No: 3, p: 494-499, 1986.