

Semen Analizi: Biyokimyasal Yaklaşım

Dr.Hakan ÖZDENER*

Fertilite araştırılması amacıyla yapılan semen analizleri genellikle morfolojik özellikten içermektedir. Fiziksel özellikler önemli olmakla birlikte anormal semen analizi sonucuna sahip olan erkeklerin çocukları olduğu gibi, tamamen normal olan erkeklerinde infertil olduğu bilinmektedir. Erkek fertilizasyonunun araştırılmasında semenin fiziksel özellikleri yanında ilerleyen teknolojik gelişmelere paralel olarak semenin biyokimyasal kompozisyonu giderek daha iyi tanınmasıyla daha bir önem kazanmaktadır. Çünkü, fiziksel özellikler fertilite ile ilgili kararlarda, "Yol Gösterici" olsa da, sınırlı değere sahiptir. Biyokimyasal özellikler erkek infertilitesinin tanınmasında artan bir şekilde kullanılmaktadır. Ancak bu yeni sperm fonksiyon testlerinin ayrıntılı klinik çalışmalarla fertilite ve infertilite tanısında "Güvenirlik Değerleri" tesbit edilmelidir (1).

SEMİNAL PLAZMANIN BİYOKİMYASAL KOMPOZİSYONU

Biyokimyasal parametrelerin bir kısmının semen içindeki rolü tam olarak anlaşılacakla birlikte, bir kısım parametrelerde fertilizasyon ve üreme sistemi hastalıkları teşhis ve tedavisinde "Markır" ve "Yol Gösterici" olarak kullanılmaktadır (Tablo 1).

FRUKTOZ

Seminal plazma, prostat ve seminal vezikül salgısı ile birlikte diğer salgı bezlerinin salgılarında içerdiği için biyolojik belirleyiciler değişik yoğunluklarda bulunur.

Seminal plazma içindeki fruktozun kaynağı seminal veziküllerdir. Fruktoz seminal plazma içindeki spermatozoanın anaerobik ve aerobik enerji kaynağıdır. Seminal veziküller ayrıca çok az miktarda glukoz, sorbitol, fukoz, riboz ve diğer şekerleri de içerir. Seminal vezikül içerisindeki glukoz aldoz redüksiyonu önce sorbitole, bunu takiben keto formu olan fruktoza dönüşür. Beslenme, kan glukoz düzeyi ve depolanması, ejakulasyon sıklığı gibi faktörler seminal plazma fruktoz düzeyini et-

kiler. Fruktoz düzeyi androjenlerin kontrolü altındadır (6). Buna rağmen plazma androjen düzeyi ile seminal plazma fruktoz düzeyi arasında korelasyon yoktur. Vezikülleri etkileyecek androjen eksikliği ejakulat kanallarının kısmi obstrüksiyonuna ve yetersiz ejakulasyona neden olur. Bu durumda fruktoz düzeyi çok düşüktür. Ayrıca bilateral seminal vezikül ve vas deferens yokluğunda fruktoz bulunmaz. Serkvikal mukus fruktozdan çok glukozdan zengindir. Bu yüzden sperm her iki şekeride kullanma yeteneğine sahiptir (2,5).

PROLAKTİN

Prostat ve seminal veziküllerde ilk defa 1975 tarihinde gösterilmiştir. Seminal plazma prolaktin düzeyi kan serum düzeyinden 4-7 kat fazladır. Seminal plazmadaki fizyolojik rolü kesin bilinmemekle birlikte seminal plazma ile spermatozoa arasında $Na^+ - K^+$ taşınmasını etkileyerek sperm metabolizması ve motilitesi üzerinde etkili olduğu sanılmaktadır (3).

SİTRİK ASİT

Sitrat metal iyonlarını bağayıcı major anyondur. Sitratın seminal plazma düzeyi diğer doku düzeylerine göre 100 kat, kan plazma düzeyine göre 500-1000 kat fazladır. Sitrik asit, diğer sex organlarında da bulunmakla birlikte prostat major kaynak organdır. Prostat sekreteruar epitel hücreleri aspartik asit ve glukozdan sitrat oluşturacak metabolik aktiviteye sahiptirler. Sitratın fizyolojik rolü tam olarak bilinmemekle birlikte semenin ozmotik basıncının düzenlenmesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Seminal plazma sitrik asit düzeyi, prostatın fonksiyonel kapasitesi ve seminal veziküllerin salgı fonksiyonu hakkında bilgi vermektedir (2,3,5,6).

POLİAMİNLER

Bazik, pozitif yüklü küçük organik moleküllerdir. Hücre büyümesi ve proliferasyonu ile yakın ilişkilidir. Bakteri ve hücre kültürlerinde büyüme faktörü olarak

* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD
SAMSUN

Tablo 1. Semen analizi biyokimyasal parametreleri

Hacim	2-5 ml
PH	7.2-7,5
Renk	Gri-beyaz-sarı
ükefaksiyon	En geç 40 dakika
Fruktoz	1200 ug/ml'den az
Asid Fosfataz	100-300 ug/ml
Sitrik Asid	3 mg/ml'den az
Inositol	1 mg/ml'den az
Kalsiyum	11.9-32.8 mg/dl
Çinko	75 ug/ml'den az
Magnezyum	70 ug/ml'den az
Prostaglandin (PGE ₁ + PGE ₂)	30-200 ug/ml
Gliseril fosforu kolin	650 ug/ml'den az
Kamilin	250 ug/ml'den az
Spermin	50-350 mg/dl
Üre	72 mg/dl
Laktik Asid	90-100 mg/dl
Protein	36-51 mg/dl
Kolesterol	1.58-180 mg/dl
Total Lipid	103 mg/dl
Fosfolipidler	185 mg/dl
PSA	83 mg/dl
PAP	0.7 mg/ml
PSP-94	0.3-1.0 g/l
Lösin amino peptidaz (Prostatik sıvıda)	0.6-0.9 mg/ml
30000 U/ml	
İmmunglobin G	7-22 mg/dl
İmmunglobin A	0-6 mg/dl
Kompleman 3 (C3) (Prostatik sıvıda)	1.82 mg/dl
Transferrin (Prostatik sıvıda)	5.3-42.4 mg/dl
Vitamin C	7.3+0.5 mg/dl
	12.8+1.6 mg/dl

kullanılır (10). Bu güçlü biyolojik yapıları ejakulat içinde yüksek konsantrasyonlarda rastlanılmaktadır.

Spermine, bazik alifatik yapılı poliamindir. Kuvvetli pozitif yük taşımasından dolayı fosfat, nükleik asid veya fosfolipid gibi kuvvetli negatif veya asidik molekülleri bağlar. Polaminlerin seminal plazmadaki esas kaynağı prostatik sıvıdır.

Ejekulat oda ısısında bırakılınca asid fosfataz seminal fosforu kolini serbest inorganik fosfat iyonlarına hidrolize eder. Oluşan ürün spermin ile ilişkiye girerek spermin fosfat kristallerini oluşturur.

Polaminler, "diamin oksidaz" enzimi ile oksidasyona uğrar. Diamin oksidaz, içerdiği güçlü aldehid grubu ile semene kendisine has "Kestane Çiçeği" kokusunu verirken sperm ve bakteriler için de toksik etki gösterir. Polaminler ve güçlü aldehid grubu Genita Üriner Sistemi irtektif ajanlardan korurlar. Seminal plazma poliamin düzeyi ile sperm sayısı ve motilitesi arasında doğrusal ilişki kurulabilir (2).

FOSFORİL KOLİN

Ejekulat içerisinde bulunan diğer pozitif yüklü bir amindir. Fosfatidilkolin ve kolin lipid ve lipotropik faktörlerin arasında yer alır. Memeli semeni kolinden zengindir. Fosfatidil kolin, prostatik asid fosfataz (PAP) için spesifik substrat özelliğini taşır. Alfagliseril fosforu kolin (GPC) epididimisten salınımı androjenik kontrol altında olduğu için indeks olarak kullanılmaktadır.

"Kolin" yapısının sperma yapımı ve fonksiyonu üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir (2,3).

PROSTAGLANDİNLER

Eski Çinlilerde ve Afrika kabilelerinde semenin mide ağrılarına iyi geldiği ve doğumu kolaylaştırıcı etkisi biliniyordu. Önceleri prostattan salgılandığı kabul edilmekteydi ama insanda Prostaglandin (PG)lerden en zengin kaynak olarak seminal veziküller tesbit edilmiştir. Semen içinde prostanoik asidlerin deride 15 farklı PG bulunmaktadır. Bu farklı Prostaglandinler A, B, E, F diye dört farklı alt grupta toplanmıştır. PG E, erkek üreme yolunun majör PG'ni iken PG F kadın üreme sisteminde yoğun olarak bulunmaktadır. Prostaglandinler, erkeklerde ereksiyon, ejakulasyon, sperm taşınımı ve motilitesi üzerinde geniş ve güçlü farmakolojik etkiye sahiptir. Seminal plazma içerisinde bulunan prostaglandinler kadın üreme sistemi düz kasları üzerinde stimulan ve depresör etki gösterirler (2,3).

L-KARNİTİN

Bir bütirik asid türevidir. Yağ asidlerinin mitokondria içinde taşınmasında önemli taşıyıcı rolü oynamaktadır. Ayrıca spermatozoanın matürasyon sürecinde etkili olup sperm farklılaşmasının düzenlenmesinde rol alır. Fruktoz gibi karnitinde epididimis ve seminal veziküllerden salgılandığından bu organlarla ilgili patolojilerinin tanınmasında bir gösterge olarak kullanılabilir (3).

İNİHİBİN

Testiküler orijindir. Sertoli hücrelerinden sekrete edilir. Kesin fonksiyonu tam bilinmemekle birlikte FSH'nın salınımını selektif olarak suprese eder. Seminal plazma inhibin düzeyi ile sperm konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon vardır. Azospermide seminal plazma inhibin tesbit edilememiştir. Bu yüzden inhibin azospermi orognozunun takibinde kullanılabilir (3).

HYALURİNİDAZ

Bir milimetre küpünde 1x10⁸ sperm bulunduğu kabul edilen normal sperm örneğinde 1U veya 2.5 mg hyaluronidaz enzimi bulunmaktadır. Hyaluronidaz konsantrasyonu sperm sayısı ile artmaktadır. Ayrıca hyaluronidaz aktivitesinin olgun yumurtanın döllenenmesi ile orantılı olduğu rapor edilmiştir. Ancak, hyaluronidaz konsantrasyonu ile sperm morfolojisi ve motilitesi arasında bir ilişki bulunamamıştır (1,5).

KOLESTEROL VE LİPİDLER

Seminal plazmadaki fosfolipidlerin %44 sifingomyelin, %12.3 etanolamin plazminojen, %11.2 fosfotidil serin'den oluşmaktadır. Seminal plazmada kolesterol / fosfolipid oranı spermelerin ısı ve çevresel şoka karşı korunmada kriter olarak kullanılmaktadır (2).

ÇİNKO

Seminal plazmadaki çinko düzeyi prostat sekresyonundan kaynaklanmaktadır. Prostat tüm organlar içinde en zengin çinko içeriğine sahiptir. Prostattaki çinko konsantrasyonu muhtemelen çinko içeren enzimlerden kaynaklanmaktadır. Çinkonun fizyolojik rolleri ile ilgili değişik görüşler ileri sürülmüştür. Çinkonun prostat sekresyonundaki en önemli fonksiyonu antibakteriyel etkiye sahip oluşudur (2). Kronik bakterial enfeksiyonlarda çinko düzeyi gerilemiştir (3). Ayrıca prostat adeno kanserlerinde çinko düzeyi belirgin şekilde azalırken, Benign Prostat Hipertrofisi (BPH)'nde çinko düzeyi normal veya yükselmiştir. Oral çinko alımı prostatik çinko düzeyini değiştirmez.

Zn-ALFA GLİKOPROTEİN

40000 D ağırlığında glikoprotein olup, seminal plazmadan elde edilmiştir. Kan plazma Zn-alfai glikoproteinlere benzemektedir. Ayrıca böbrek ve diğer biyolojik sıvılarda da bulunmaktadır. Fonksiyonu bilinmemektedir (2).

LÖSİN AMİNO PEPTİDAZ

Küçük polipeptidlerin aminoasidlerinin N-terminalini hidrolize eder. Böbrek, lösin amino peptidaz enziminin en zengin dokudur. Prostatta da yoğun konsantrasyonda bulunmaktadır. Prostat epitel hücrelerinde üretilip asini lümeni içine sekrete edilmektedir. İnsan prostat dokusunda moleküler ağırlığı 107000 ve 305000 D olan iki izo formu gösterilmiştir (2).

C₃ (KOMPLEMAN 3)

Seminal plazma içeriğinde esas kaynak prostatik sıvıdır. Prostat Adeno Kanserlerinde 10 kata kadar C₃ artarken, prostatit ve Benign Prostat Hipertrofisinde 2 kata kadar artar (2).

TRANSFERRİN

Moleküler ağırlığı 75000 D olan demir bağlayıcı proteindir. Negatif akut faz reaktanı olan bu proteinin prostatik sıvıdaki rolü anlaşılacakla birlikte Prostat Ca'da normalin çok üstüne çıkar (2).

SEMENOGELİN

Seminal veziküllerden salgılanan proteindir. Ejekülasyonun hızlı pıhtılaşmasını sağlar. Ayrıca seminal vezikül spesifik antijen özelliğinde gösterir. Prostata spesifik antijen için substrat rolü gösterir. Koagülasyon rolü-

nün yanında fertilité ve utérin sperm hareketi üzerindeki etkilerinin farelerde incelenmesinde devam edilmektedir (2).

NON SPESİFİK SPERM AGLÜTİNİN

Protein yapılı olup ayrıca monosakkarid, vitamin E ve aktif sülfidril grupları içermektedir. Bu molekül, oskide ve redükte formda bulunmaktadır. Redükte sülfidril formu sperm başı yüzeyi ile ilişkili olup, aglütinasyonu önleyici etkisi gösterilmiştir. Bu proteinin yokluğunda veya okside formunda sperm kılıfı ve aglütinasyon bozukluğu gözükür (8).

LDH (LAKDİK DEHİDRAGENAZ)

Moleküler ağırlığı 150000 D'dir. Moleküler ağırlığı 35000 Dalton olan 4 subünitten meydana gelmiştir. M (Muscle) ve H (Hearth) olarak iki farklı proteinden yapıldır. LDH-C₄ izoenzimi (E.C.1.1.1.27) LDH X olarakta bilinmekte olup, puberteden sonra testislerde izole edilmiştir. Aktif spermatogenezin başlaması ile ilişkilidir. Séminal plazma LDH aktivitesi diğer vücut sıvılarından yüksektir. LDH-C₄ yüzdesinin "üretim kapasitesi" ve "son ürün kalitesi" ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Vazektomi olmuş şahıslarda sperm sayısında azalmadan önce LDH-C₄ aktivitesi kaybolur (4). LDH IV ve V izoenziminin Prostat Ca'da artığı gösterilmiştir. Ayrıca bazı araştırmacılar ise LDH I ve V izoenziminin artığını göstermişlerdir (3,10).

IMMUGLOBİNLER

İnsan séminal plazmasında Immunglobinler gösterilmiştir. Kaynak doku kesin bilinmemekle beraber prostatik kökenli olabileceği düşünülmektedir. IgG ve IgA séminal sıvı düzeyi ölçülebilirken, Ig M ya çok düşük veya bazende hiç tesbit edilemez. Séminal plazmada, kan düzeyine göre düşük bulunmuştur. Immunglobin düzeyi enfeksiyonlarla ilişkili olabilir (3).

VİTAMİN C (ASKORBİK ASİD)

Günümüzde metabolik etki ve fonksiyonları gide rek daha iyi anlaşılacakla olan vitamin C'nin sperm üretimi üzerinde de etkisi bilinmektedir, vitamin C, séminal veziküllerde depolanıp ejakülasyon sırasında séminal plazma içine aktif olarak salgılanmaktadır. Düşük vitamin C serum ve séminal plazma düzeyinin sperm sayısı ve motilitesinin düşmesi ile birlikte sperm aglütinasyonunun artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Askorbik asidin diğer bir fonksiyonu ise sperm maturasyonunun oluştuğu germinal tabaka epitel hücreleri ve korda epididimisin reaktif redükthanlarla oksidasyonunu önlemesidir (8).

SPERM ANTİJENLERİ (Tablo 2)

İmmünolojik "markır"lardan olan anti sperm antikörlerin ölçümü bize "antikör miktarı, tipi, sperm bağla-

Tablo 2. Sperm antijenleri

Antijen	Karakter
Kuyruk Proteini	35K MW
Plazma membran proteini	88K MW, Glikoprotein
İç akrozomal membran proteinleri	34K, 66K MW

Tablo 3. Prostattan salgılanan major proteinler

Protein	Seminal plazma (mg/ml)
PAP (Prostatik asit fosfataz)	0.3-1.0
PSA (Prostata Spesifik Protein) (Seminim, Gamma Semino Protein)	0.7
PSP-94 (Prostata Spesifik Protein) (B Mikrosemino protein B-MSP) (B-Inhibin)	0.6-0.9

ma yüzdesi ve antikorun bağlandığı sperm bölgesi", hakkında bilgi vermekle birlikte genel inanışın aksine, immünolojik infertilite dışında, tek başına infertilite tanısına yeterli değildir. Çünkü fertti evli çiftlerde de anti sperm antikor varlığı gösterilmiştir. Ayrıca bazı antikorların sperm motilitesini ve sperm-yumurta ilişkisini artırdığı da gösterilmiştir. Bu farklılıklara sebep olabilen değişik sperm antijenleri ve karakterleri tanınmaya başlanılmıştır. Değişik fonksiyonlara sahip sperm antijenlerinin varlığı, gelecekte doğum kontrol aşılarının yapılabilceğine işaret etmektedir (9).

PROSTATTAN SALINAN PROTEİNLER (Tablo 3)

Değişik tekniklerle, prostat bezinden salgılanan üç major proteinin varlığı gösterilmiştir (2).

PSA (Prostata Spesifik Antijen)

33000 D ağırlığında glikoproteindir. Prostat duktal epitel hücrelerden, duktal laminaya salgılanan protein olduğu için prostata spesifite gösterir. PSA, kimotripsin ve tripsin benzeri serin proteaz ve esteraz benzeri aktiviteye sahiptir. Protein dizilimi hücre iletimi düzenlemekte önemli rolü olan kallikreine benzemektedir.

Prostat ve prostat patolojileri için teşhis, tedavi takibi ve prognoz tayininde kullanılan önemli bir markırdır (7). Tarama testi olarak kullanılmaz. Serum PSA düzeyi prostat Ca takibinde çok önemli biyolojik markırdır (10). Benign Prostat hipertrofinde ve Üro-genital sistem inflamasyonlarında artışlar göstermektedir. PSA'nın muhtemel fizyolojik rolü, fertilitede önemli yeri olan ejakulatın puhtılaşmasının çözülmesini sağlamaktır (2). PSA ayrıca ırza geçme olaylarının araştırılmasında markır olarak kullanılmaktadır.

PAP

(Prostatik Asit Fosfataz, EC. 3.2.1.3)

Glikoprotein yapılı olup, moleküler ağırlığı 102.000 D'dir. Fosfaril kolin fosfat muhtemel doğal substratıdır. Fonksiyonu kesin olarak bilinmemektedir. Yalnız prostata spesifik değildir. "Osteoklastlarda asit fosfataz yönünden zengindir. Ayrıca Eritrosit, lökosit ve trombositlerde de bulunmaktadır. 1938'den beri Prostat Ca için tümör markın olarak kullanılmaktadır. Düşük sensitivite ve spesifiteye sahiptir (7). Benign Prostat Hipertrofi (BPH), Multiple Myeloma, Osteojenik sarkom ve kemik metastazları yapan diğer patolojilerde de yükselir (10).

PSP-94 (Prostata Spesifik Protein-94)

16000 D moleküler ağırlıkta 94 amino asidden oluşan prostat sekresyonudur. Bu proteinin mRNA transkripsiyonu üreme sistemi dışı organlarda da tesbit edilmiştir. PSP-94'in Prostat Ca'nın teşhis ve takibinde kullanma çalışmaları devam etmektedir (10).

KAYNAKLAR

- Liu DY, Baker HWG. Test of human sperm function and fertilization in vitro. Fertil Steril 1992; 58(3):465-83.
- Coffey DS. Seminal contents. In: Walsh, PC, et al. Page 251. Campbell's Urology, 6th ed. WB Saunders Company, 1992.
- Glezerman M, Bartoov B. Semen analysis page 243. In: Male and female. First ed. Insler V&Lunenfeld B. Churchill Livingstone, 1986.
- Velesco JAN, Zapata IT, Hernandez PM, Albacate PM, Oltra JT, Paricio JJP. Lactic dehydrogenase C-4 activity in seminal plasma and male infertility. Fertil Steril 1993; 60(2):331-5.
- Sunderman WF, Boerner F. Seminal fluid. Page 385. Normal Values in Clinical Medicine, First ed. WB Saunders Company, 1950.
- Sigman M, Howards SS. Semen Analysis. Page 665. Campbell's urology, 6th ed Walsh, PC, et al, WB Saunders Company 1992.
- Bates ES, Clinical Applications of Serum Tumor Markers. Annals of Int. Med 1991; 115(8):623-33.
- Dowson EAB, Hams WA, Teter MC, Powel LC. Effect of ascorbic acid supplementation on the sperm quality of smokers. Fertil Steril 1992; 58(5): 1-34-39.
- Snow K, Ball DG. Characterization of human sperm antigens and antisperm antibodies in infertile patients, Fertil Steril 1992; 58(5):1011-17.
- Ozer NK, Akar C, Criss WE. A review of biological markers for cancer. Turkh J Cancer 1987; 17(2):45-66.