

Seminal sıvının fertilizasyondaki rolü

The rol of seminal fluid in fertilization

Murat Serkant Ünal¹, Mehmet Caner Özer¹, Ferhan Hacıoğlu Sönmez¹, Gülsen Bayrak², Hatice Oruç Demirbağ²

ÖZ

Geçmiş yıllarda erkek infertilitesi araştırmaları sperm odaklıyken, günümüzde seminal sıvının öneminin anlaşılmasıyla birlikte bu konu hakkındaki çalışmalar hız kazanmıştır. Seminal sıvının %90'ı prostat ve seminal veziküllerden, az miktarı da bulbouretral bezler (Cowper) ve epididimlerden salınan salgılardan oluşur.

Seminal sıvının birçok fonksiyonu vardır. İçerdiği fruktoz ile spermatozoonları besler, antioksidan sistemleriyle oksidatif stres sonucu oluşan reaktif oksijen türlerine (ROS) karşı spermatozoayı korur. Ejekülasyondan sonraki aşamada ise vajinanın antibakteriyel asidik ortamına karşı (pH 4-4,5) bir izolasyon oluşturur, immün reaksiyonu engeller ve spermatozoonları serviks kadar taşır. Spermatozoanın kapasitasyonunu engelleyen faktörler içererek erken aktivasyonunu önler ve içerdiği progesteron ile fertilize ovumun implantasyonunda rol oynar. Ayrıca seminal sıvı spermatozoanın moleküler yapısını koruyarak sperm oosit etkileşiminde rol oynar.

Post-testiküler matürasyon sürecinde kapasitasyon ve akrozom reaksiyonunu tamamlayan spermatozoa dölleme yeteneği kazanır. Oosit ve etrafındaki foliküler hücrelerden salınan kimyasal faktörler, kapasite spermi oosite çeker. Fertilizasyon karmaşık moleküler olaylardan oluşur ve sperm ile oositin birbirleriyle temas etmesiyle başlar, maternal ve paternal kromozomların birleşmesiyle sona erer. Spermatozoa ve oosit kadar seminal plazmanın da iyi kalitede olması, spontan gebelikleri ve intrauterin inseminasyondaki (IUI) başarıyı artırabilir.

Bu derlemede, semen viskozitesinin ve biyokimyasal içeriğindeki farklılıkların, fertilizasyon ve IUI işlemindeki başarıyı nasıl etkilediği tartışılıp cevaplar aranacaktır.

Anahtar Kelimeler: Spermatozoa, seminal sıvı, semen, fertilizasyon

ABSTRACT

The researches on male infertility in the past years were focused on sperm but in these days, the investigations gathered pace with understanding the seminal fluid. 90% of the seminal fluid consists of prostate and seminal vesicles secretions, and a small amount consists of bulbourethral glands (Cowper) and epididymis secretions.

Seminal fluid has many functions. It includes fructose which is the main source of energy for spermatozoa, and protects spermatozoa against reactive oxygen species (ROS) by using antioxidant systems. After ejaculation, seminal plasma forms an isolation to antibacterial acidic field of vagina (pH 4-4.5), inhibits immune reaction and transports spermatozoa to the cervix. It contains factors that disrupt the capacitation of spermatozoa to prevent early activation and plays a role in the implantation of the fertilized ovum with progesterone. Also seminal fluid helps in sperm-oocyte interaction by preserving the molecular structure of the spermatozoa.

Spermatozoa gain the ability to fertilize, which complete the capacitation and acrosome reaction, in the process of post-testicular maturation. Chemical signals, secreted by the oocyte and surrounding follicular cells, guide the capacitated sperm. Fertilization is a complex molecular event that begins with the connection between a sperm and an oocyte, and ends with the intermingling of maternal and paternal chromosomes. The good quality of the seminal plasma as well as the spermatozoa and oocyte may increase the success of spontaneous pregnancies and intrauterine insemination.

In this review, it is to be discussed and searched answers for how the differences in semen viscosity and biochemical content affect fertilization and IUI success.

Keywords: Spermatozoa, seminal fluid, semen, fertilization

GİRİŞ

Klinik olarak infertilite, bir yıllık korunmasız düzenli ilişkiye rağmen gebe kalamama durumu olarak tanımlanır.^[1] İnfertil çiftlerin yaklaşık %30'unda problem erkekte, %20'sinde

ise çiftin her ikisinde bulunmaktadır.^[2] Erkek infertilitesi birçok faktörden kaynaklanmasına rağmen (konjenital ya da kazanılmış ürogenital bozukluklar, genital sistem enfeksiyonları, varikosel, endokrin bozukluklar, genetik hastalıklar ve immünolojik faktörler) olguların %40-50'inde sorumlu bir faktör bulunmaz (İdiopatik Erkek İnfertilitesi).^[3]

İnfertilite tedavilerinde hedef kısa zamanda ve düşük maliyetle sağlıklı bir doğum yaptırmaktır. Hafif erkek faktörü ve idiyopatik infertilitesi olan çiftlerde ilk tedavi seçeneği olarak IUI kullanılmaktadır. Bu yöntem yardımcı üreme teknikleri sınıfına alınmamakla birlikte, sıklıkla uygulanır ve gebelik oranlarında siklus başına ortalama %10-20 arasında başarıya ulaştığı bildirilmiştir.^[4]

¹Denizli Devlet Hastanesi, İnfertilite Merkezi, Denizli

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Mersin

Yazışma Adresi / Correspondence:

Uzm. Dr. Murat Serkant Ünal
Denizli Devlet Hastanesi, Denizli - Türkiye
Tel. +90 258 2639311 / 4073
E-mail: serkantunal72@gmail.com

Geliş / Received: 06.09.2017

Kabul / Accepted: 10.11.2017

Erkek üreme sistemi testisler, genital boşaltım kanalları, aksesuar bezler ve penisten oluşmaktadır. Testislerde spermatogenez sonucu üretilen spermatozoonlar, genital boşaltım kanallarına iletilir. Genital boşaltım kanalları olan epididimis ve duktus deferens salgıları ile aksesuar bezlerden gelen salgılar spermatozoonlarla birleşerek semen oluşturulur.[5] Semen, sellüler ve asellüler olmak üzere iki komponente ayrılır. Sellüler kısım spermatozoonlardan (%2–5 arası) oluşur. Asellüler komponente ise seminal plazma (SP) adı verilir.[6,7] Seminal plazma, insanda yalnızca spermatozoonların taşınması ve canlılığını sürdürmesini sağlayan bir ortam değildir. Bu sıvı, immünoglobulinler, kemokinler ve sitokinler dahil çok sayıda immün regülatör faktör içerir. Bu faktörler erkek gametlerine karşı dışının immün toleransını artırır ve immün cevabı düzenler.[8]

Seminal plazmanın majör proteinleri üç ana gruptan oluşur. Bunlar, protein taşıyan fibronektin tip 2 (Fn-2) modülleri, spermadheziner ve sisteinden zengin sekretuar proteinlerdir (CRISPs).[6,9] Bu proteinlerden spermadheziner, spermatozoonun plazma membranına bağlanarak membran stabilizasyonunu sağlar. Ayrıca, kapasitasyon ve spermatozoonun zona ile etkileşiminde rol alır.[6]

Cinsel birleşme sırasında vajen arka forniksine atılan semenden, likefaksiyon sonrası hareketlenen spermler servikse geçer. Servikse ulaşan spermler ejakülatın %1'inden azdır. Spermatozoonlar servikte saatlerce, tüm genital kanalda ise birkaç gün canlı kalabilir. Serviks geçilirken hareketsiz ve cansız spermler ile semendeki diğer hücreler temizlenir ve spermatozoonların semenden ayrılarak uterusu ulaşması sağlanır. Uterusa ulaşan spermler, kapasitasyona hazır hale gelir.[2,10,11]

Spermatozoonun seminal sıvı içerisindeyken fertilizasyon özelliği yoktur. Çünkü, seminal sıvı spermatozoonun kapasitasyonunu engelleyen faktörler içermektedir. Kapasitasyon, spermatozoonun dişi genital sisteminde fertilizasyon yeteneği kazandığı moleküler ve fizyolojik olayların tümünü kapsayan, servikte başlayıp tuba uterinada tamamlanan ve yaklaşık yedi saat süren bir süreçtir. Kapasitasyonu tamamlamış spermatozoonlar, oosit etrafında bulunan kumulus hücreleri tarafından salgılanan kemoatraktan moleküller ile oosite doğru çekilir. Spermatozoonlar, oositle karşılaşmalarında akrozomal reaksiyon denilen bir süreç daha girer. Ancak kapasitasyon sürecini tamamlamış spermler akrozom reaksiyonu geçirerek zona pellusidayı aşabilir.[2]

Bu derlemedeki amacımız, ejakülasyon ile spermatozoonun epididimisten çıktığı andan itibaren servikse ulaşması anına kadar taşınması ve korunmasını sağlayan seminal sıvının özelliklerini tartışmaktır.

SEMİNAL BEZLER

Spermatozoa, testislerdeki seminifer tübüllerde üretilir, epididimlerde depolanır ve aksesuar bezlerden gelen sıvı salgılarla karışarak seyreltilir. Semen ise spermatozoonun konsantrasyonundan oluşturulur.[5,12]

Aksesuar bezler; prostat bezi, seminal veziküller ve bulboüretal bezlerden (Cowper bezleri) oluşur. Bu bezlerden salgılanan seminal sıvının fiziksel ve biyokimyasal özellikleri, enfeksiyonlar, çevre kirliliği, ilaçlar, genetik faktörlerden etkilenebilir.[13]

Prostat bezi: Erkek üreme sistemindeki en büyük aksesuar cinsiyet bezidir. Epiteli genelde tek katlı prizmatiktir, fakat yer yer tek katlı yassı, kübik ya da bazen yalnızca çok katlı yamalar bulundurmaktadır. Prostat bezinin epitelyal hücrelerinden salgılanan ekstrasellüler veziküller bulunmaktadır. Bu veziküllere prostasom adı verilir. Prostasomlar, spermatozoonların kapasitasyon zamanını düzenler, akrozom reaksiyonunu indükler ve sperm motilitesini stimüle eder. Ayrıca, kadın genital sisteminde immün hücrelerle etkileşerek spermatozoonları fagositten korur ve ömürlerini uzatır.[14]

Prostat bezi 30–50 kadar tübüloalveolar bezden oluşmaktadır. Bu bezler, içte mukozal, arada submukozal ve esas prostatik bezleri içeren periferik tabaka olmak üzere üç konsantrik tabaka halinde düzenlenmiştir. Prostat bezindeki salgı, ejakülasyon sırasında prostatın fibromusküler dokusunun kasılması ile prostatik üretraya pompalanır.[2,5] Prostat bezi salgısı, seminal sıvının %20–30'unu oluşturur ve hafif alkalidir (pH: 7,29). Salgı ürünleri; prostat asit fosfataz (PAP), prostat spesifik antijen (PSA), amilaz, sitrik asit, çinko ve fibrinolizindir.[5,14] Semen in likefiye olmasını sağlayan proteolitik enzim (serin proteaz olan) PSA'dır. Fibrinolizin ise semeni akışkan hale getirir.[2,5] Semen in kendine özgü kokusunun, prostat salgılarından kaynaklanan sperm oksidasyonu sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.[15] Semende prostatın normal salgılama kapasitesini göstermek için çinko, sitrik asit ve asit fosfataz analizleri yapılır.[16]

Seminal veziküller: Her bir seminal vezikülün tek katlı kübik epitelden yalnızca çok katlı prizmatik epitele doğru değişen bir mukozası vardır. Mukoza primer, sekonder ve tersiyer katlantılar yaparak salgı yüzey alanını artırır. Seminal vezikül salgısı beyazımsı sarı renkte, visköz bir materyal olup[5], seminal sıvının büyük bir (%50–70) kısmını oluşturur. Salgı içerisinde fruktoz, prostaglandin, amino asitler, askorbik asit, basit şekerler ve seminal veziküle özgü proteinler bulunmaktadır. Fruktoz, ejakülasyonla atılan sperm in ana enerji kaynağıdır. Ejakülasyon sırasında

seminal veziküllerin düz kasının kasılması sonucu salgı, ejakülatuar kanal içine boşaltılır ve spermatozoanın üretra dışına atılımı sağlanır.

Seminal veziküllerin sekretuar epitelinden, semenin koagüle olmasına neden olan semenogelin adlı bir protein salgılanır. Spermatozoanın kapasitasyonunu ve seminal koagülumundaki spermin hareketlerini önleyen bu proteinin; Semenogelin I (52 kDa) ve Semenogelin II (71 ve 76 kDa) olmak üzere iki çeşidi vardır. Semenogelin, semen sıvısının major bileşenidir ve seminal proteinlerin %20–40'ını oluşturur.^[17] Seminal veziküllerin salgılama fonksiyonunu göstermek için fruktoz ölçümü yapılır.^[16]

Bulboüretal bezler (Cowper bezleri): Prizmatik epitel ile döşeli bileşik tübüloalveolar bezlerden oluşur ve mukus benzeri bir salgı üretir. Salgısı, seminal sıvının %2–5'ini oluşturur.^[14] Oldukça bol galaktoz, galaktozamin, galakturonik asit, metilpentoz ve ortalama miktarda sialik asit içerir. Seksüel stimülasyonla birlikte, kayganlaştırıcı fonksiyona sahip sekresyonları, erkek üretrasındaki rezidüe idrarı ve kadındaki asidik vaginal salgıları nötralize eder. Prostat, seminal veziküller ve bulboüretal bezlerin fonksiyonu androjenler tarafından düzenlenir.^[5]

SEMENİN FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ

Normal likefiye olmuş semen örneği, homojen, gri-opalesan bir görünüme sahiptir. Ejakülasyonda atılan ilk semen fraksiyonları esasen spermden zengin prostat sıvısıyken, daha sonraki fraksiyonlar büyük miktarda seminal vezikül sıvısını içerir. Semen normal hacmi 2–6 mL arasındadır. Yüksek semen hacmi, aksesuar bezlerin aktif inflamasyonlarındaki aktif eksüdasyonu yansıtabilir. Semen pH'ı yaklaşık olarak 7,2'dir. Bu değer, seminal vezikülün alkalin salgısı ile prostat bezinin asidik salgısı arasındaki dengeyi temsil eder. Likefaksiyon genellikle 15 dakika içinde olur, nadiren 60 dakika ve üzerine çıkar. Normal semen, plastik pipetten küçük damlalar şeklinde düşer. Viskozite anormal ise damla 2 cm'den uzun iplikçik oluşturur.^[16] Hafif viskozitede damlanın boyu 2–4 cm, orta hiperviskozitede 4–6 cm, şiddetli hiperviskozitede ise 6 cm'den daha fazladır.^[13] Visköz semen numunesi, homojen yapışkanlık sergiler ve kıvamı zamanla değişmez. Pipetle alınmaya çalışıldığında kitlesi kendine sıkıca yapışır.^[16] Seminal sıvı hiperviskozitesinin prevalansı %12–29 aralığındadır, olası nedenlerin bulunmasına karşın etiyojisi ve oluşum mekanizması hala aydınlatılmamıştır.^[13]

SEMİNAL BEZLERDEKİ FONKSİYON DEĞİŞİKLİKLERİ

Seminal bezlerin hipofonksiyonu ve disfonksiyonu, seminal

sıvıda kimyasal ve fiziksel değişikliklere neden olarak semenin viskozitesini ve miktarını etkiler. Oksidatif stresle ilişkili ROS üretimi, seminal bezlerin enfeksiyonu ve inflamasyonu, lökosperti, genetik faktörler (kistik fibrozis), sigara içimi ve çevre kirliliği, varikosel, genito-üriner sistem enfeksiyonları gibi faktörler, semen viskozitesinde artışlara yol açabilir.^[13] Seminal bezlerdeki bir enfeksiyon, salgılayıcı epitelde geri dönüşümsüz hasara neden olabilir. Bu hasar sonucu seminal sıvı miktarında azalmalar görülebilir, hatta tedaviden sonra bile salgılar düşük düzeylerde kalabilir.^[16]

ROS, insan ejakülatında hem spermatozoa hem de lökositler tarafından üretilmektedir. Düşük miktarda ROS üretiminin, fertilizasyon, akrozom reaksiyonu, hiperaktivasyon ve hareket için gerekli olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.^[18] Tek bir lökosit, tek bir sperme göre en az 100 kat daha fazla ROS üretebilmektedir. Seminal plazma, serbest radikal antioksidan süpürücülere ve antioksidan enzimlere sahiptir.^[16] Böylece, spermatozoayı peroksidasyon reaksiyonundan korur ve spermatozoanın kromatin bütünlüğünü muhafaza eder.^[19] Oksidatif stres, spermatozoada DNA fragmentasyonuna neden olur ve bu, erkek infertilitesinin önemli sebeplerinden biridir.^[20] Yardımlı üreme için sperm hazırlanması sırasında seminal plazmanın alınması, bu hücreleri oksidatif saldırılara karşı savunmasız bırakılmaktadır. Ayrıca, IUI veya IVF'da sperm hazırlama için santrifüj zamanının uzaması ROS miktarının artmasına neden olmaktadır.^[21]

Hücrelerin çoğu, enzimatik olan ya da olmayan antioksidan sistemlere sahiptir. Bu savunma mekanizmaları aşıldığında, sperm fonksiyonu bozulmaktadır. Yüksek miktarlarda ROS üretimi, peroksidatif hasar ve sperm fonksiyonunda kayba, hem nükleer hem de mitokondriyal genomlarda DNA hasarına neden olabilmektedir.^[16] Spermlerde hareket için ihtiyaç duyulan enerjiyi sağlamak amacıyla, mitokondriiler orta alanda yer almaktadır. Mitokondri DNA'sı çekirdek DNA'sına oranla daha gevşek paketlenmiştir ve daha az korunmaktadır. Bu nedenle, mutasyon açısından ROS hasarına daha açıktır.^[22] Yüksek ROS seviyeleri, iç ve dış mitokondri zarını parçalar ve kaspazları aktifleyen sitokrom C proteinlerini harekete geçirip apoptozisi başlatır. İnfertil hastalarda apoptozisin göstergesi olan sitokrom C, kaspaz 3 ve 9'un yüksek seviyeleri ROS tarafından meydana getirilen sperm hasarını yansıtmaktadır.^[18]

Artan ROS miktarının, spermatozoa hücre membranında lipid peroksidasyonunu başlattığı gösterilmiştir. Sperm membranındaki doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu, membran akıcılığının kaybolmasına yol açmakta ve fertilizasyon esnasında sperm füzyonuna engel olmaktadır.^[22] Spermatozoonların membranında, spesifik antijenler (tirozin

kinaz sp 95, proakrozin, PH-20, PH-30, sp 56, galaktozil transferaz, spermadezinler, progesteron reseptörü) dışında hücre matriks etkileşimini yürüten nonspesifik proteinler olan matriks proteinleri (kollagen, fibronektin, laminin ile birlikte immunoglobulinler, kaderinler, selektinler ve integrinler gibi adezyon molekülleri) bulunmaktadır.^[10] ROS üretimi ve degradasyonu arasındaki dengesizlik, sperm membranında peroksidatif hasar oluşmasına neden olur. Bunun sonucu olarak, sperm motilitesinde fonksiyonel bozulmalar meydana gelir. Spermatogenezis ve epididimal matürasyon sürecinde spermatozoa, ROS'a bağlı kromatin ve flagellar protein modifikasyonu içerir. Fakat, ROS miktarı çok artarsa sperm proteinleri de olumsuz olarak etkilenir.^[23] Ayrıca, yüksek ROS seviyelerinin sperm motilitesine zarar verdiği deneysel olarak gösterilmiştir.^[24] Son yıllarda, sperm membranının fertilizasyonda çok önemli rolü olduğu anlaşılmıştır.

Semen viskozitesi anormalliği olan hiperviskozite, moleküler olarak spermatozoanın kapasitasyon sürecini ve akrozom reaksiyonunun etkiler. Hipervisköz semenlerde, hareketli spermatozoanlar önemli bir oranda düşmüş ve sayıları azalmıştır.^[19] Seminal lökosit miktarındaki artışın hiperviskozite nedeni olabileceği gösterilmiştir. Lökospermi ve hiperviskozite arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki bulunmuştur.^[25] Hiperviskozite, seminal sıvının antioksidan kapasitesini yüksek oranda bozar. Daha önceki çalışmalarda, anormal sperm ve lökosperrinin ROS artışına neden olduğu ve bunların spermatozoanlara zarar verdiği ileri sürülmüştür.^[26,27] Prospektif çalışmalarda, seminal hiperviskozitenin başarısız *in vitro* fertilizasyon ve embriyo transferiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[19]

Enfeksiyonlarda, monosit ve makrofajlar büyük miktarda TNF- α ve IL-6 salgılar. Prostatit ve prostat-vesikülitisi olan hastalarda artmış oksidatif stres nedeniyle oluşan ROS ürünleri, pro-inflamatuar sitokinler (IL-6 ve TNF- α), anti-inflamatuar sitokin (IL-10) ve seminal lökositlerin, seminal hiperviskozite ile ilişkisi araştırılmış ve aralarında güçlü bir bağ olduğu bulunmuştur.^[28] Matalliotakis ve ark.'nın^[29] yaptıkları çalışmada, semen kalitesiyle sitokin seviyelerinin yükselmesi arasında bir ilişki olmadığı ileri sürülmüş, fakat Fraczek ve ark.^[30] artan sitokin seviyelerinin semen kalitesini etkilediğini göstermişlerdir.

Seminal sıvı visko-elastitesinin, epididimal ve yardımcı seks bezlerinin fonksiyonuyla ilişkili olduğu ve sperm motilitesini etkilediği gösterilmiştir. PSA, seminal plazmanın temel proteolitik enzimidir. Prostat bezinden yetersiz salgılanan PSA, anormal viskoziteye neden olabilir. Hipervisköz semenlerde PSA enzim miktarının az olması, bu enzim ile semen viskozitesi arasında bir ilişkiyi destekler. Bazı

çalışmalarda ise seminal veziküllerdeki fonksiyon azlığının hiperviskozite sebebi olduğu ileri sürülmüş, fakat bu görüş farklı çalışmalarla desteklenmemiştir. Koagülumda önemli bir rol oynayan mevcut SgI ve SgII seviyelerinin güvenilir bir ölçümü olmaması nedeniyle, bu protein değerleri kullanılamamaktadır. Semen visko-elastitesinin mekanizmasının aydınlatılmasında, seminal sıvı proteolitik aktivitesinin ve semenogelin miktarlarının güvenli bir şekilde ölçülebilmesi önemli olabilir.^[31]

Hiperviskozitenin fertilizasyona etki mekanizması hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Çoğunlukla, hiperviskozite prostat ve seminal vezikül fonksiyon bozukluğuyla ilişkilidir. Fakat, hiperviskozite aksesuar seks bezleri fonksiyonu normal olan erkeklerde de yaygın olarak görülür. Son zamanlarda kallikrein-ilişkili peptidaz (KLKs) denilen bir tip proteaz bulunmuştur ve bu peptidaz, değişik semen örneklerinde farklı miktarlarda eksprese edilmektedir. Seminal plazma KLKs ekspresyon miktarı ile likefaksiyon ve viskozite arasında bir ilişki bulunmuştur.^[13]

Hipervisköz semende fruktoz ve fosfor azalır. Ayrıca, çinko miktarı da düşüktür. Yüksek viskoziteli semen örneklerinde her bir spermin ATP içeriği normal semenlere göre artar. Çünkü, spermatozoanların hareketleri bozulur ve hipervisköz semen ATP tüketemez. Spermatozoanlar, enerji kaynaklarını glikolizden, daha az olarak da mitokondriler vasıtasıyla oksidatif fosforilasyondan sağlar.^[32] Hipervisköz semende sperm kromatin bütünlüğü normal viskoz semenlere göre düşüktür. Semen hiperviskozitesi *in vitro* şartlarda, hem klasik olarak hem de son zamanlarda gelişen yöntemlerle başarılı şekilde tedavi edilmektedir. Yapışıklığı gidermek için semen enjektörlere bağlı künt iğnelerden geçirilir ve normal semen likefaksiyon görünümü elde edilmeye çalışılır. Bu mekanik yöntemler hiperviskoziteyi tamamen çözmez. Proteoliz için α -kimotripsin, mukolitik ajan olarak α -amilaz, dithiothreitol ve pankreatik dornase kullanılır. Hiperviskozitenin kaynağı enfeksiyon ve lökosperrmi ise anti-inflamatuar ajanlar ve antibiyotikler kullanılabilir.^[13]

Sperm üretimi ergenlik çağında başlar. Bu yüzden, bunlar immün sistem tarafından yabancı protein olarak tanımlanabilir. Testislerde, spermatozoanlar sertoli hücrelerinin sıkı bağlantıları ile dolaşımdaki immünoglobulinlerden korunur. Spermiler, erkek üreme kanalının lümeninde buldukları sürece immün sistemden ayrılır ve yüzeylerindeki antijenlere karşı antikor oluşmaz. Kan-testis bariyeri denen bu engel kırılacak olursa immün tepki başlayabilir. Antikor yapımını başlatan üreme sistemindeki bu bariyerin bozulmasına, vazektomi, varikosel tamiri, testis biyopsisi, torsiyon, darbe ve enfeksiyonlar neden olabilir. Antikorlar,

özellikle prostat ve seminal vezikül sıvıları içine salgılanır. Boşalma sırasında sperm ile temas edip, onların kümelenmelerine neden olabilir. Bağlanma seviyesinin %50 veya fazlası, klinik olarak önemli kabul edilir.^[5,12] Ayrıca nadir görülse de, seminal plazmaya karşı dışide hipersensivite (içerdiği PSA gibi allerjik proteinlerden dolayı) gelişebilir ve *in vitro* fertilizasyon için sperm hazırlama, densentizasyon için alternatif olabilir.^[33]

Seminal plazmada bulunan çeşitli sitokinlerin (IL-1, IL-2 ve TNF- α) konsantrasyonlarının artışı, kötü semen kalitesi ve erkek infertilitesiyle ilişkili bulunmuştur.^[34-37] Sitokinlerin TGF ailesi (TGF- α ve β), Leydig ve seminifer tübüllerin gelişimiyle ilişkilidir.^[36,38] TGF- α 1, insan testisinde seminifer tübüllerin fibrozisiyle yani spermatogenezis bozukluğuyla ilişkili bulunmuştur.^[36]

Ayrıca son zamanlarda, ADAM2 (a disintegrin and metalloprotease), KRAP (ki-ras-induced actin-interacting protein), ACRV1 (acrosomal vesicle protein 1), SPACA1 (sperm acrosome associated 1), SPAM1 (sperm adhesion molecule 1) gibi sperm antijenlerinin fertilizasyondaki önemleri anlaşılmış ve bu, daha birçok araştırmaya konu olmuştur.^[39-43] Bunların bir bölümü seminal sıvıyla etkileşim halindedir.

SONUÇ

Klinikte genel olarak, seminal sıvının fiziksel özelliklerine bakılır. Semen viskozite değişikliklerinde seminal sıvının biyokimyasal bileşimi değişir. Fakat, tamamen olağan fiziki görünümüne sahip ve lifefiye olan seminal sıvının da biyokimyasal içeriği normal değerlerden farklı olabilir. Bu iki durumun da spermin moleküler yapısını ve antijenlerini, oosit ile olan etkileşimini, parakrin ve endokrin faktörlerle iletişimini sağlayan reseptörlerini nasıl etkilediği hala tam olarak çözülememiştir. Ayrıca, fiziksel ve biyokimyasal özellikleri normal olmayan semen, kapasitasyon ve akrozom reaksiyonu süreçlerini de etkileyerek moleküler mekanizmayı ve sinyal yollarını bozabilir.

İçindeki birçok maddenin bilinmesine rağmen, seminal sıvının içeriği tamamen keşfedilmemiştir. Bunun yanında, seminal bezlerin hipofonksiyonu ve disfonksiyonunda, seminal sıvının hacminin artması veya azalması içerdiği maddelerin konsantrasyonlarını değiştirerek fertilizasyonu etkileyebilir. Seminal sıvıdaki tüm bu değişiklikler, idiopatik erkek infertilitesinin de muhtemel nedenlerinden biri olabilir.

IUI işlemi öncesinde, hipervisköz semenin akışkanlığı artırılabilir. Fakat, muhtemelen moleküler yapısı değişmiş veya mikroçevresi yüzünden fonksiyonları etkilenmiş

olan spermatozoa kapasitasyon sürecini, hiperaktivasyon ve akrozom reaksiyonunu tamamlamada yetersiz kalabilir. Bundan dolayı, IUI işlemi öncesi spermatozoonların normal biyokimyasal içeriğe sahip olmayan seminal sıvıdan mümkün olduğu kadar kısa sürede ayrılması başarıyı arttırabilir. Böylece, semendeki yapışıklıkların giderilmesi başta olmak üzere, doku artıkları, antikorlar, lökositler, ağır metaller ve ilaçlar uzaklaştırılmış olur. Ayrıca, kadın genital kanalındaki sekresyonlar ve fertil erkeklerdeki normal seminal sıvılardaki bileşimler göz önüne alınarak geliştirilecek olan yıkama solüsyonlarının bu semen örneklerinde kullanılması, spermatozoanın oositi fertilize etme yeteneği kazanmasına yardımcı olabilir.

Semen kalitesi, normal spermatozoa üretimi yanında seminal bezlerin fonksiyonlarıyla ilişkilidir. İnfertil bir çiftte yaklaşımda erkeğe ait bir faktörün araştırılmasında, androloji laboratuvarında yapılan semen analizlerinde, genel olarak spermatozoanın sayısına, motilitesine ve morfolojisine bakılır. Spermiograma ve bezlerin bilinen fonksiyon testlerine ilaveten, ileride semenogelin, prostasome, PSA ve KLKs miktarlarının ölçülebilmesi, içeriğin anlaşılabilmesi için yararlı olabilir. Seminal sıvıyla ilgili patolojilerin bir an önce tespit edilip tedaviye başlanması için bu testlerin geliştirilmesi ve kullanılması, olası zaman kayıplarını önleyecektir. Bu gelişmeler için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmişlerdir.

Peer-review

Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

KAYNAKLAR

1. Bieniek JM, Drabovich AP, Lo KC. Seminal biomarkers for the evaluation of male infertility. *Asian J Androl* 2016;18:426–33. doi: 10.4103/1008-682X.175781
2. Delilbaşı L, Ed. Klinik Embriyoloji Uygulamaları Atlası. Ankara: Büyükharf Tıp Yayınları; 2010. p.37–171.
3. EAU Cep kılavuzları. Erkek infertilitesi. İstanbul: Türk Üroloji Derneği; 2014. p.166–88.
4. Şahin G, Tavmergen E. İntrauterin İnseminasyonda Başarıyı Artırmanın Yolları. *Türkiye Klinikleri, J Gynecol Obs Special Topics* 2012;5:21–9.
5. Ross MH, Pawlina W. Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas. Baykal B, Çev. ed. Ankara: Palme Yayıncılık; 2014. p.784–830.
6. Rodriguez-Martinez H, Kvist U, Ernerudh J, Sanz L, Calvete JJ. Seminal plasma proteins: what role do they play? *Am J Reprod Immunol* 2011;66 Suppl 1:11–22. doi: 10.1111/j.1600-0897.2011.01033.x

7. Vitku J, Kolatorova L, Hampl R. Occurrence and reproductive roles of hormones in seminal plasma. *Basic Clin Androl* 2017;27:19. doi: 10.1186/s12610-017-0062-y
8. Soucek K, Slabakova E, Ovesna P, Malenovska A, Kozubik A, Hampl A. Growth/differentiation factor-15 is an abundant cytokine in human seminal plasma. *Hum Reprod* 2010;25:2962–71. doi: 10.1093/humrep/deq264
9. Kelly VC, Kuy S, Palmer DJ, Xu Z, Davis SR, Cooper GJ. Characterization of bovine seminal plasma by proteomics. *Proteomics* 2006;6:5826–33. doi: 10.1002/pmic.200500830
10. Zülfiğaroğlu G, Özgür H, Polat S. Molecular aspects of capacitation. *Archives Medical Review Journal* 2010;19(1):12–24.
11. Gedikli S, Özbek E, Demirci T. Fertilizasyonun moleküler temeli. *Van Tıp Dergisi* 2013;20:294–301.
12. Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z. Yardımla Üreme Teknikleri Temel Kitabı, Laboratuvar ve Klinik Görüşler, 2. Baskı. İrez T, Arda O, Kaleli S, Çev. Ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010. p.65–115.
13. Du Plessis SS, Gokul S, Agarwal A. Semen hyperviscosity: causes, consequences and cures. *Front Biosci (Elite Ed)* 2013;5:224–31.
14. Aalberts M, Stout TA, Stoorvogel W. Prostatomes: extra vesicles from the prostate. *Reproduction* 2014;147:R1–14. doi: 10.1530/REP-13-0358
15. Tapısız ÖL, Altınbaş ŞK, Abike F, Göktolga Ü. Jinekolog gözü ile semen analizi ve son gelişmeler. *J Türk Soc Obstet Gynecol* 2012;9:25–31. doi: 10.5505/tjod.2012.60476
16. WHO Laboratuvar El Kitabı, 5. Baskı. Kadioğlu A, Çev. ed. Türk Üroloji Derneği. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2011. p.1–271.
17. Esfandiari N, de Lamirande E, Gukturk A, et al. Seminal hyperviscosity is not associated with semenogelin degradation or sperm deoxyribonucleic acid damage: a prospective study of infertile couples. *Fertil Steril* 2014;101:1599–603. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.045
18. Demirtaş A, Üntan İ. Seminal sıvı ve spermde stres ve antioksidanlar. *Türk Urol Sem* 2011;2:24–30.
19. Esfandiari N, Burjaq H, Gotlieb L, Casper RF. Seminal hyperviscosity is associated with poor outcome of in vitro fertilization and embryo transfer: a prospective study. *Fertil Steril* 2008;90:1739–43. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.09.032
20. Wright C, Milne S, Leeson H. Sperm DNA damaged caused by oxidative stress: modifiable clinical, lifestyle and nutritional factors in male infertility. *Reprod Biomed Online* 2014;28:684–703. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.02.004
21. Shekarriz M, Dewire DM, Thomas AJ Jr, Agarwal A. A method of human semen centrifugation to minimize the iatrogenic sperm injuries caused by reactive oxygen species. *Eur Urol* 1995;28(1):31–5.
22. Elder K, Dale B. In-vitro fertilizasyon, 3. Baskı. İrez T, Çev. Ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. p.1–108.
23. O'Flaherty C, Matsushita-Fournier D. Reactive oxygen species and protein modifications in spermatozoa. *Biol Reprod* 2017;97:577–85. doi: 10.1093/biolre/iox104
24. Siciliano L, Tarantino P, Longobardi F, Rago V, De Stefano C, Carpino A. Impaired seminal antioxidant capacity in human semen with hyperviscosity or oligoasthenozoospermia. *J Androl* 2001;22:798–803.
25. Flint M, du Plessis SS, Menkveld R. Revisiting the assessment of semen viscosity and its relationship to leucocytospermia. *Andrologia* 2014;46:837–41. doi: 10.1111/and.12157
26. Wolff H, Politch JA, Martinez A, Haimovici F, Hill JA, Anderson DJ. Leukocytospermia is associated with poor semen quality. *Fertil Steril* 1990;53:528–36.
27. Fedder J. Nonsperm cells in human semen: with special reference to seminal leukocytes and their possible influence on fertility. *Arch Androl* 1996;36:41–65.
28. Castiglione R, Salemi M, Vicari LO, Vicari E. Relationship of semen hyperviscosity with IL-6, TNF-a, IL-10 and ROS production in seminal plasma of infertile patients with prostatitis and prostatic-vesiculitis. *Andrologia* 2014;46:1148–55. doi: 10.1111/and.12207
29. Matalliotakis I, Arici A, Goumenou A, Koumantakis G, Selam B, Matalliotakis G, Koumantakis E. Distinct expression pattern of cytokines in semen of men with genital infection and oligo-teratoasthenozoospermia. *Am J Reprod Immunol* 2002;48:170–5.
30. Fraczek M, Kurpisz M. Inflammatory mediators exert toxic effects of oxidative stress on human spermatozoa. *J Androl* 2007;28:325–33. doi: 10.2164/jandrol.106.001149
31. ELzanaty S, Malm J, Giwerzman A. Visco-elasticity of seminal fluid in relation to the epididymal and accessory sex gland function and its impact on sperm motility. *Int J Androl* 2004;27:94–100. doi: 10.1046/j.1365-2605.2003.00455.x
32. du Plessis SS, Agarwal A, Mohanty G, van der Linde M. Oxidative phosphorylation versus glycolysis: what fuel do spermatozoa use? *Asian J Androl* 2015;17:230–235. doi: 10.4103/1008-682X.135123
33. Moi L, Salvade I, Ribi C. Allergy to human seminal plasma. *Rev Med Suisse* 2017;13:748–53.
34. Naz RK, Kaplan P. Increased levels of interleukin-6 in seminal plasma of infertile men. *J Androl* 1994;15:220–7.
35. Gruschwitz MS, Brezinschek R, Brezinschek HP. Cytokine levels in the seminal plasma of infertile males. *J Androl* 1996;17:158–63.
36. Politch JA, Tucker L, Bowman FP, Anderson DJ. Concentrations and significance of cytokines and other immunologic factors in semen of healthy fertile men. *Hum Reprod* 2007;22:2928–35. doi: 10.1093/humrep/dem281
37. Dousset B, Hussenet F, Daudin M, Bujan L, Foliguet B, Nabet P. Seminal cytokine concentrations (IL-1beta, IL-2, IL-6, sR IL-2, sR IL-6), semen parameters and blood hormonal status in male infertility. *Hum Reprod* 1997;12:1476–9.
38. Hedger MP, Meinhardt A. Cytokines and the immune-testicular axis. *J Reprod Immunol* 2003;58:1–26.
39. Vidaeus CM, von Kapp-Herr C, Golden WL, Eddy RL, Shows TB, Herr JC. Human fertilin beta: identification, characterization, and chromosomal mapping of an ADAM gene family member. *Mol Reprod Dev* 1997;46:363–9. doi: 10.1002/(SICI)1098-2795(199703)46:3<363::AID-MRD15>3.0.CO;2-#
40. Gmachl M, Sagan S, Ketter S and Kreil G. The human sperm protein PH-20 has hyaluronidase activity. *FEBS Lett* 1993;336:545–8.
41. Diekman AB, Norton EJ, Westbrook VA, Klotz KL, Naaby-Hansen S, Herr JC. Anti-sperm antibodies from infertile patients and their cognate sperm antigens: a review. Identity between SAGA-1, the H6–3C4 antigen and CD52. *Am J Reprod Immunol* 2000;43:134–43.
42. Inokuchi J, Komiya M, Baba I, Naito S, Sasazuki T, Shirasawa S. Deregulated expression of KRAP, a novel gene encoding actin-interacting protein, in human colon cancer cells. *J Hum Genet* 2004;49:46–52. doi: 10.1007/s10038-003-0106-3
43. Wright RM, John E, Klotz K, Flickinger CJ, Herr JC. Cloning and sequencing of cDNA coding for the human intra-acrosomal antigen SP-10. *Biol Reprod* 1990;42:693–701.