

FERTİLİZASYON BİYOKİMYASI, İNFERTİLİTE SEBEPLERİ ve İNFERTİLİTE TEŞHİSİNDE BİYOKİMYANIN YAPABİLECEĞİ KATKILAR (x)

Dr. Mustafa ÜNALDI (xx)
Ar. G. Orhan DEĞER (xxx)
Dr. Turhan SOYSAL (xx)

ÖZET :

50 literatür taraması ile hazırlanan bu makalede, önce fertilizasyonu sağlayan olaylar anlatıldı. Bu olayların biyokimyasal açıdan değerlendirilmesi yapıldıktan sonra infertiliteye sebep olabilecek basamaklar üzerinde duruldu. Rutin olarak ve ya araştırma amacıyla Biyokimya laboratuvarlarının hangi katkılarda bulunabileceği belirlenip, bizim imkanlarımızla neler yapılabileceği sunuldu.

I. FERTİLİZASYON BİYOKİMYASI

Erkek üreme hücresi sperm ile dişi üreme hücresi ovumun birleşip kaynaşarak tek hücre oluşturması üremenin ilk adımıdır (1,2,3) Bu olay fertilizasyondur. Bunun için uygun şartlar ve ortamların sağlanması gerekir. Yani "fertilizasyon" için erkek organizmanın normal seksüel bir ilişkide bulunabilmesi, spermilerin normal bir formasyonda ve hareketli olması, dişi organizmada da genital yolların açık, ovulasyonun gerçekleşmiş ve uterusun döllenmeye müsait olması gerekir (4).

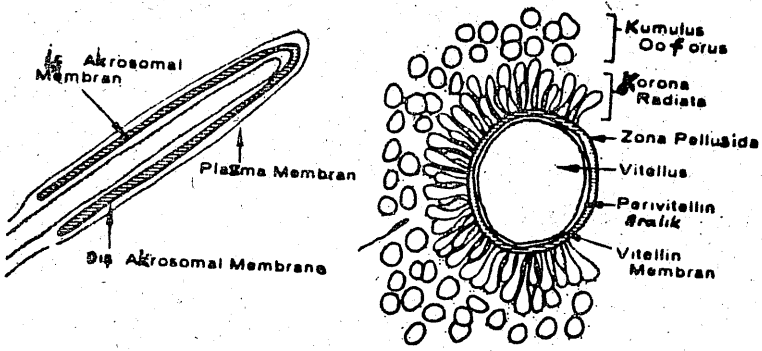
Ovum folikülden atıldığı zaman beraberinde etrafını sarmış olarak çeşitli hücre tabakalarını da taşımaktadır (3,4). Ovum kendini zırh olarak çevreleyen zona pellusidadan başka onu çevreleyen tek sıra prismatic hücrelerden oluşan korona radiata tabakası, onun da dışında kumulus ooforusla sarılmış durumdadır (2,3,5). (Şekil 1).

Fertilizasyon gücünü (kapasitasyon) kazanmış spermiler, baş kısmını saran bir kesede (akrozom) bu olayı gerçekleştirecek enzimler taşırlar (2) (Şekil-1).

(x) 7-9.5.1984 günlerinde Van'da yapılan infertilite Simpozyumu'nda tebliğ edilmiştir.

(xx) Atatürk Üniv. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı Doç.Dr.

(xxx) Atatürk Üniv. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.



Şekil- 1: Fekondasyondan önce ovumun taşıdığı tabakalar vespermin başını saran akrozomun şematik görünüşü.

Ovum folikülden atılır atılmaz etrafındaki hücre gömleği ile birlikte uterusu doğru sürüklenir (3). 24-48 saat kadar canlılığını korur. Bu sırada koitus olmuşsa spermle karşılaşabilir (3). Fertilizasyon genellikle tubanın ampulla kısmında olur (1,3,6,7).

Fertil bir erkeğin bir ejakülasyonunda 60-500 milyon sperm dışarıya atılır (5,8). Hareketli spermier dakikada 3 mm kadar yol alabilirler, asit ortamda bu hareketlerini kaybederler (9). Taze semenin pH'ı 7-7,4 arasındadır. Maksimal hareketlilik anaerobik şartlarda sağlanır. İnsan sperminin metabolizması esas itibariyle glikoliktir (5).

Ejakülasyonla fornikse boşaltılan spermier serviks ve uterus yolu ile tuba ampullarına gelirler (3). Spermiumlar birkaç saat içinde bu yolu katederler (3).

Normal vaginal salgılar pH 4-5 arasında asiddir. Servikal bezlerin salgısı ise alkalendir (5). Ovulasyon zamanında servikal salgılar daha akıcı ve daha alkalendir (10). Böylece sperm penetrasyonu için en uygun şartlar sağlanır (5).

Sperm fertil period esnasında vagina içinde 3 saat hareketli kalabilir. Bu süre servikal kanalda 7 saat, uterusda 25 saattir. İnsan spermieri dışı organizmada hareketliliklerini 24-72 saat koruyabilirler (1,5).

Sperm Maturasyonunun Biyokimyası

Maturasyon sırasında cAMP kapsamında artma, çekirdek dışı proteinlerde kayıp ve serbest amino asit konsantrasyonuna geçiş, palmitik asitte kayıp, doymamış yağ asitlerinde artma, fosfolipidlerin çoğunda azalma ile elektroforetik özelliklerde değişimler olur. Muhtemelen DNA'da stabilizasyon yapan çapraz disülfid bağları oluşur. Bütün bunlar spermdeki metabolik değişimlerle yakından iliş-

kilidir. Çıkarılan sperm vezikülo seminalisten gelen fruktozu kullanarak enerji gereksiniminin çoğunu ka  ılsa da sperm  ler aneerojik olarak glukozu ve mannozu laktik aside metabolize edebilir, Mitokondrilerinde Krebs siklusu enzimleri bulunur. Sperm  lerin fruktolizis kapasitesi epididimiste artar ve bu durum sperm  lerin potansiyel motilitesiyle ilişkilidir (11).

Sığırlarda, kanülle rete testislerden toplanan sperm  lerle, ejak  lattan elde edilen sperm  lerin metabolizmalarında farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Ejakülat sperm  leri substrat yokluğunda lipid sentezinde, solunum kapasitesinde ve glikolizis potnsiyelinde artma varken, glikozun oksidatif metabolizmasında azalma vardır (11).

Fekondasyonun olabilmesi için ovumu saran tabakaların ortadan kaldırılması veya delinerek geçit a  ılması gerekir (2,5). Bu da bir dizi enzimatik reaksiyonlarla olur (2). Bu reaksiyonlar ba  lamadan önce, kapasitasyon sağlanmalıdır. Fertilizasyon için sperm  nin dişi üreme sisteminde geçirdiği bütün safhalara kapasitasyon denilmektedir (5,11).

Kapasitasyon iki aşama olarak d    n  lebilir:

1- Dişi   reme sisteminde dölleme yeteneği kazanmadan önceki dönemdir ki, t  re göre değişen bir süredir. Tavşan için bu s  renin 5-6 saat olduğu bulunmuştur.

2- D  lleme yeteneğinin kazanılmasından fekondasyonun tamamlanmasına kadar geçen zaman.

Fertilizasyon için birinci aşamanın olması gerekli şartlardan birisidir. İnsanda kapasitasyon olaylarının oldu  u  unu şüpheli görenler vardır (5).

Kapasitasyonu tamamlayarak delici g    kazanan sperm hücresi yalnız ovuma değil, diğer dokulara da nüfuz edebilmektedir. Erkek organizmada, böyle bir durumda patolojik tablolar ortaya çıkabileceğinden kapasitasyonun dişi organizmada özel şartlarda tamamlanmasının gayet hikmetli bir i   olduğu kanaati hasıl olmaktadır (11).

Kapasitasyon kazanan sperm  lerde metabolizmanın hızlandığı gösterilmiştir. Bu sırada membranöz değişiklikler de oluşmakta, sperm  ler köşk moleküllere karşı ileri derecede bir permeabilite kazanmaktadır. Ayrıca yüzey antijenlerinde de değişiklikler gözlenmiştir (11). Östrojen, kapasitasyonu destekleyici, progesteron, ise engelleyici etki göstermektedir. Dekapasitasyon faktörü denilen bir faktör, sperm  nin kapasitasyon olaylarının önlenmesi eğilimini ifade etmektedir. Bütün türlerde seminal plazmada döllenmeye karşı oluşan maddeye dekapasitasyon faktör (DF) denilmiştir (2). Dekapasitasyon faktörünün 2000 den daha köşk molekül ağırlıklı bir karbonhidrat molekülü olduğu ileri sürülmektedir (11).

Dekapasitasyon faktörü, sperm hücresinin etrafında vardır. Ejakülasyondan sonra vajinada da vardır. Serviksten yukarı doğru uzaklaşan sperm hücresi bundan bir miktar kurtulmuş demektir. Fakat devam eden kapasitasyon olaylarında yeniden

açığa çıkan dekapasitasyon faktörünü dışı organizma ortadan kaldıracılabilmektedir. Eđer bunu başaramazsa infertilite oluşabilir (11), Bu faktörü doğum kontrolünde kullanılabilmek için çalışmalar yapılmış, 80 ejakülatından elde edilen dekapasitasyon faktörü, bir ölçüde etkili olmakla beraber döllenme mümkün olmuştur. Bunda başarılı olunursa postkoital kontrasepsiyonda yararlanılması düşünülmektedir.

Kapasite olmuş sperm ovum çevresine yaklaştıkça normal akrozom reaksiyonu başlar. Sperm ile ovumun yüzeyel tutunması yumurtadaki fertilizin ve spermdeki antifertilizin reseptörlerinin etkileşmesi ile oluşur. Bu etkileşme türe hastır (1). Fertilizin antifertilizin sistemi aynı zamanda yumurtanın ikinci bir sperm ile döllenmesini önleyici faktörlerden birisidir (13).

Serbest bırakılan ilk enzim, hiyaluronidazdır (2,3,6). Hiyaluronidaz, sperme kumulus ooforus tabakasını geçme imkanını sağlar (11). Hiyaluronidaz enzimi en iyi şekilde seminal plazmadan elde edilir (12). Bu enzimin aktivitesi için sodyum ve potasyuma ihtiyaç vardır. Hiyaluronidaz ayrıca bundan sonraki tabaka olan koronanın ara hücrelerini de eritir (13).

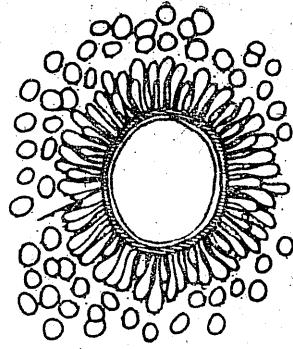
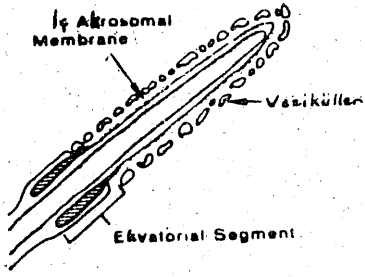
Sonra, spermin ikinci tabaka olan koronayı geçmesi gerekir. Bu tabakanın geçilmesinde rol alan enzim korona penetran enzim (CPE) dir. Koronaya nüfuz etmeyi sağlayan bu enzim akrozomlarda bulunur. Dekapasitasyon faktörü tarafından inhibe edilen bu enzim hiyaluronidaz gibi etki eder. Optimum pH sı 7,7-8.0 arasındadır ki bu pH döllenme bölgesinin pH sına uygundur. Bu enzimin varlığı tavşan, boğa, aygır, domuz ve insan spermelerinde gösterilmiştir. Soya fasülyesi tripsin inhibitörü bu enzimi inhibe edememektedir (2). Boğalarda bu enzimle birlikte görev yapan ikinci bir enzim bildirilmiştir (Korona ayırıcı enzim) (14).

Proteolitik Enzimler ve Zona Pellusidanın Delinmesi

Ovumun üçüncü tabakası olan zona pellusidanın primer olarak nötr ve asidik proteinlerinden oluştuğu ve proteoliz ile parçalandığı kabul edilmektedir (2). Bu parçalanma akrozin ismi verilen, ayrıca tripsine benzer enzim veya akrozomal proteinaz da denilen bir enzim tarafından yürütülür. Bu enzimin salgılanması özellikle bu basamak için kullanılan akrozomal reaksiyon ile sağlanmaktadır (2, 11). Spermin akrozomlarında fazla miktarda hiyaluronidaz ve proteinaz vardır. Hücre yetersizliğinde enzim yetersizliği de ortaya çıkar (5).

AKROZOMAL Reaksiyon

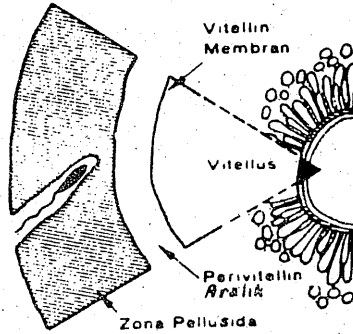
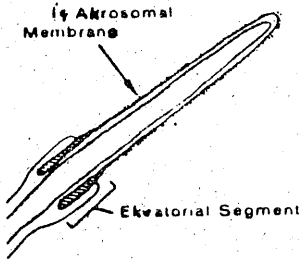
Plazma membranı ile dış akrozomal membranın ilerleyici füzyonu sonucu bir grup kesecik olarak tanımlanmıştır. Füzyon bölgeleri arasındaki delikler akrozom kapsamının salınmasına imkan sağlar. Bundan sonra kalan kısım keseleşmelerle spermden ayrılır. Bu olay zona pellusidının perforasyonundan hemen önce olur ve bu kesecikler akrozin ihtiva ederler. Akrozin zonayı eriterek spermin vitellusa ulaşmasını sağlar (2,11). (Şekil-2). Böylece akrozom reaksiyonu fertilizasyondan önce oluşan belirgin bir morfolojik değişikliktir.



Şekil- 2: Akrozomal reaksiyon.

Son olarak akrozomun iç zarında yer alan nöramin idaz enzimi salınır. Bu enzim salındığında inaktiftir ve membrana sıkı sıkıya bağlıdır. Salınmadan sonra aktivite kazanır ve vitellus zarının delinmesini sağlar (2,11).

Sperm vitellusa vardığı zaman, vitellus kortikal granüllerinde değişiklikler olur, "döllenme membranı" haline dönüşür ve perivitellin aralık oluşur (Şekil-3). Bu dönüşüm de birden fazla döllenmeyi önler (27). Buna "zona reaksiyonu" diyenler de vardır (2,6,11).



Şekil - 3: Akrozomal reaksiyon sonrası sperm ve spermin zona pellusidayı geçişinden sonra ovumda perivitellin aralığının oluşması.

Bunlardan başka döllenmede rolü olan fonksiyonları ve ince yapıları tam olarak anlayamamış enzimler de vardır. $pH = 7.5$ de etki eden kollajenaza benzer etkili peptidaz ile, $pH = 4.8-5.6$ arasında etki eden aril sülfataz A ve B gibi (2).

Birden fazla sperm ile döllenmeyi önleyen madde öyle zannedilmektedir ki iki yol ile bu etkiyi göstermektedir. Birinci yol proteolitik tahrip, ikinci yol bağlanma yerlerinin proteinle gizlenip örtülmesi (2).

Zona pellusidanın sperm tarafından geçilmesi için akrozinin bulunması gereklidir. Diğer akrozomal proteinlerin rolleri bilinmemektedir. Bütün bu bilinmeyen enzimler ve diğer bilinmeyenler tam olarak saflaştırılıp inhibitörleri, aktivatörleri ve substratları ile birlikte incelenebilmiş değildir. Halâ çok şey bilinmezliğin karanlığı içindedir. İnhibitörleri, postkoidal kontrasepsiyonda kullanabilme arzusu (11) araştırmaları biraz yönlendirmiştir. Bu araştırmalar için teferruatlı sitobiyo kimyasal tekniklere ihtiyaç var (2) ise de ihtisas tezi veya küçük çapta araştırma yapılabilecek pek çok konu da bulunmaktadır.

Sperm kapasitasyonu üzerinde yapılan çalışmalar hem infertilere hem de fertil olup ta gebe kalması sakıncalı olanlara faydalı olacaktır.

II. İNFERTİLİTE SEBEPLERİ

İnfertilitenin varikosel, endokrin yetersizlikten, çok dar pantolon giymeye kadar bir çok sebepleri vardır. Çok kere birden fazla sebep olabilir. Önem sırasına veya her hangi bir istatistiğe dayanmaksızın şöyle sıralanabilir:

Erkeklerde; sıcaklık (15,16), yükseklik değiştirme (17), açlık (15), proteinsiz ya da düşük kalorili beslenme, A,B,C,D, vitaminleri ile bazı minerallerin yetersizliği (17,29) , prostaglandinlerdeki değişiklikler (17,29), ameliyat (17), değişik stresler, depresyon (14,15,16), savaş eğitimleri ve mücadele (17), çevre nüfusu (17), çeşitli emosyonel faktörler (14,18), cinsi perhiz (15) veya sık sık koitus (17), değişik sebeplere bağlı empotans (15,19), spermelerde sayısal ve morfolojik değişiklikler (16,20), varikosel (8,15,21,22,23,24), radyasyon alma (15,25), böbrek hastalıkları, enfeksiyonlar (genital veya sistemik) (15,16,20,25,27), obstrüksiyonlar (15), retrograd ejakülasyon (15), ejakülat hacminin yetmezliği veya yokluğu (15,28), gecikmiş ejakülasyon (15), dar pantolon giyme (15), alkol ve uyuşturucular (14,15,16, 24,29), antidepresif ve psikoaktif ilaçlar (15) ile diyabet (16,24,29), tiroid bozuklukları (20), hipofizer bozukluklar (5,20,30,31), surrenal (20,27,30), timusun antagonist etkisi (20,27) ovaryal sebepler (29,30) ile anovulator siklus, v.s. gibi endokrin sebepler (16).

Kadında ise; vajinuskus ve diğer vajinal sebepler (19,20,27), vajen yaraları (19), serviks tıkanıklıkları (19,20,29,30), uterusun pozisyon değiştirilmesi (19,20, 29) ve uterus içi hastalıklar, tuba uterinanın kapalı olması (5,19,20,29), diyabet (16,24,29), tiroid bozuklukları (20), hipofizer bozukluklar (5,20,30) surrenal bozukluklar (20,27,30), timusun antagonist etkisi (20,27), ovaryal sebepler (29,30) ile anovulator siklus gibi endokrin sebepler, ürogenital ve sistemik enfeksiyonlar (5,24), immunolojik sebepler (27) ve antisperm antikorları (32), kistik fibrozis

(24), multiplskleroz (24), hipertansiyon, endometriyozis, psşik sebepler (20), tütün, kahve gibi alışkanlıklar (30), alkol ve uyuşturucular, beslenme yetersizliği (15,20) sayılabilir.

Moleküler seviyedeki engeller ise şu şekilde sıralanabilir:

1. Kalın bir zona pellusida tabakasının olması,
2. Ovumun olgunlaşma safhasını tamamlayamaması,
3. Gamon diye isimlendirilen erkek ve dişi hücrelerinin birleşmesinde etkinliği olan özel bazı kimyasal maddelerin etkisiz kalması,
4. Reotaksisin çok fazla olması,
5. Spermiyumların bulunduğu ortamın fazla asidik oluşu,
6. Spermlerde hiyaluronidaz azlığı,
7. DNA seviyesinin düşüklüğü,
8. Enerji kaynağı olan fruktozun yeterli miktarda yapılmaması,
9. Narkotikler, nikotin, striktin gibi zehirli maddelerin etkisiyle normalde monospermi (yani tek sperma ile döllenme) şeklinde sonuçlanan fertilizasyon olayında polispermının gelişmesi (33) ve zigot gelişmemesi,
10. Likefikasyon eksikliği ve yüksek seminal viskozite: taze ejakülat bir koagulumdur. 15-20 dakika sonra likefiye olur (5,15), Koagulasyon oluşturan maddeler vezikülo seminalislerden salgılanmaktadır (15). Bu koagulumun hiyaluronidaz tarafından likefiye edildiği sanılmaktadır (25), likefaksiyon başarılamayan semenlerde spermler koagulum içinde hareket etmek için çabalar dururlar. Dolayısıyla bu bir infertilite sebebidir (15).
11. Serviks mukusunu açan mukolitik enzimlerin yetersizliği (5).

III. LABORATUVARDA İNFERTİLİTE ARAŞTIRILMASI ve BİYOKİMYA-NIN İNFERTİLİTE ARAŞTIRMALARINA KATKILARI

Evlilerin % 15 inin isteklerine rağmen çocukları yoktur (5,8,29). Bunun önlenmesi, çocuk isteyenlere tıbbi bir yardımda bulunabilmesi için sebebe yönelik araştırmalar gerekir, bu konuda laboratuvarlar da kliniğe yardımcı olabilir. Biyokimyasal yönden yapılabilecekler sıralanacak olursa:

Önce enfeksiyon ve böbrek fonksiyonu yönünden tam idrar analizi yapılmalıdır. İnfertilite bir semptomdur. sebep bir sistemik hastalık olabilir. İdrar ve kan analizleriyle gizlenmiş bir durum olup olmadığı araştırılmalıdır (21,34). İdrarda 17-Ketosteroid tayini de endokrin durumu hakkında önemli bir fikir verecektir.

Semen analizi: Hacim ve viskozite tayini, pH tayini yapılabilir.

Seminal plazmanın biyokimyasal analizi, aksesuar genital glandların sekresyon fonksiyonlarının değerlendirilmesinde oldukça yararlı bir incelemedir (34).

İnsan semeninin temel kısmı üç glandular organdan kaynaklanır : testisler, seminal veziküller ve prostat. Az bir kısmı da epididimis, vasa deferensia, ampullae, bulbo uretra ve litre bezlerinden kaynaklanır (35).

Fertilizasyonun moleküler temelleri, özellikle biyokimyasal yönü, oldukça az bilinmektedir. Bu yöndeki çalışmalara neçense çok yönelinmemiştir (2). Klinikçiler özellikle semen çalışmalarında sellüler çalışmaları, seminal plazmanın incelenmesine yeğ tutmuşlar, seminal plazma biyokimyası sürpriz seviyede ilgisiz kalmıştır (35).

Seminal plazma sperm için bir transport ortamı ve kısa süreli de olsa beslenme kaynağıdır. Bazı araştırmalar fonksiyonun yalnız bundan ibaret olmadığını göstermiştir (36).

Prostat salgısı fertilizasyon için son derece önem taşır. Özellikle alkalen salgısı asit vajina ortamında koruyucu etki gösterir (5). İnsan prostatı alkalen ortamı sağladığından başka (5,36), asit fosfataz (5,36), sitrik asit (5,36), çinko (5,36), magnezyum (5,36), profibrinolizin (5), kalsiyum (5) salgılamakta seminal veziküllerden de fruktoz (5,36), prostaglandinler (5,36), fosforil kolin (25), fibrinojen (5), askorbik asit (5), inozitol (5), ergotionein (5), amino asitler (5) salgılanır.

Prostatik enflamasyon, çinkoda % 50 ye varan azalma yapar. Lizozim de azalmış olarak bulunur.

Prostatit ile sperm morfolojisi arasındaki ilişki önemli bir sorudur (36). Kıvrık kuyruklu sperm fazlalığı ile prostatik disfonksiyon arasında önemli bir korelasyon olduğu tesbit edilmiştir (36). Prostatik sıvının motiliteyi başlattığı ve vezikulo seminalisten salgılanan bazı faktörlerden koruduğu bir gerçektir (36). Asit fosfataz ile sperm sayısı doğru orantılı bir ilişki içerisinde (26).

Seminal keseler ve prostatın sekreter fonksiyonunun kontrol-için seminal plazmada asit fosfataz, çinko, magnezyum ve fruktoz tayin edilmelidir (34,37). Bunların yanında viskozite, likefikasyon incelemeleri de katkıda bulunacaktır. Fruktoz miktarının sperm hareketliliği üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (24). Semen fruktoz muhtevası androjen aktivitenin iyi bir ölçüsüdür. Prostatın akut veya kronik enfeksiyonlarında, seminal plazmanın asit fosfataz, kolesterol, çinko ve sitrik asit konsantrasyonlarında önemli derecede düşme görülür (35).

Retrograd ejakülasyon teşhisi için, koitus öncesi ve sonrası, idrarda ve semen de fruktoz tayini yapılmalıdır (37).

Seminal plazmada LHDx ismiyle özel bir izoenzim bulunmaktadır. Bunun elektroforetik olarak araştırılması, laboratuvar çalışmalarında ayrı bir değerlendirme usulüdür (38,39). LDHx, LDH3 ile LDH4 arasında yer alır (35).

Seminal plazmanın kimyasal komponentlerinin miktarca değişmeleri, genital sistemin sekretuvar görünümüne (28) ve bunun fertilizasyona etkisinin yorumlanmasına imkan verecektir (34).

Semenin ihtiva ettiğibazı enzimlerin konsantrasyonları incelenebilir. Hiyaluronidaz, fosfataz, izositrat dehidrogenaz (ICD, E.C, 1.1.4.2), aspartat amino transferaz (GOT, E.C, 2.6.1.1), alaninamino transferaz (GPT, E.C., 2.6.1, 2), lösin amino peptidaz (LAP, E.C., 3.4.1.1) sayılabilir. Bunların azalıp çoğalması ile fonksiyon arasında ilişki kurulabilir (25,28).

Semende volüm, motilite, pH ve fruktoz tayinlerinin yanında glukoz, sitrik asit, fosforil kolin, sorbitol, gliserol, α -gliserofosfat, piruvat, lakta t, total protein, serbest amino asitler ve amino asit açığa çıkaran çinkolu enzimler olarak bilinen aminopeptidazlar tayin edilebilir (25,40,41).

Kan analizlerinin infertilite teşhisine götürecek önemli katkıları olacaktır. Rutin tetkiklerin yanında RIA ile tayin edilebilen testosteron, östradiol, T₃, T₄, LH, GH, FSH, prolaktin, Gonadotropin-Releasing Hormon, Human Korionik Gonadotropin, Progesteron, cAMP, cGMP ve prostaglandin tayinleri önemli bilgiler verecektir (12,42,43,44,45). Bu analizlerin tayininde kullanılan RIA metodunun fakültemizde rutine koyulamamış olması büyük bir eksiklik olarak karşımız da durmaktadır.

ATP tayini (semende) fertilizasyon potansiyeli için önemli bir kriter olarak görünmektedir (46). Kolorimetrik olarak tayini mümkün olan (47) ATP tayini önemli bir değerlendirme kriteri olacaktır.

Vitaminlerin eksikliğinin insanlarda doğrudan bir infertilite sebebi olduğu gösterilememiş ise de hayvan deneylerinde-böyle bir bağlantının varlığı (48,49) vitamin dozajlarının yardımcı bir kriter olarak katkıda bulunacağını ortaya çıkarmaktadır.

Periton sıvısı hacmi ve bu sıvı hacmindeki değişiklikler de fertilite yönünden değerlendirilebilmesine rağmen (50), bugün halen vakaların % 5 inde halâ bir infertilite sebebi gösterilememektedir (50). Bunların açıklamasının moleküler seviyedeki çalışmalarla sağlanabileceği kanaatini taşıyoruz.

SUMMARY

FERTILIZATION BIOCHEMISTRY, THE CAUSE FOR INFERTILITY, AND CONTRIBUTIONS OF BIOCHEMISTRY IN THE DIAGNOSIS OF INFERTILITY

In this review presented with 50 literatures was first explained the events providing fertilization with biochemical criteria. Then, the steps which may be caused infertility were pointed out. In conclusion, the routine experiments performed

and the investigations which can be performed in biochemistry laboratory were explained.

KAYNAKLAR

- 1- Arısan, K., ve ark.: Kısa Doğum Bilgisi-Obstetrik. İstanbul Üniv. Yy., İstanbul, 1968, s. 2-3.
- 2- Mc Rorie, R. A., Williams, W. L.: Biochemistry of mamalian fertilization. Ann Rev Biochem. 43: 777-803, 1974.
- 3- Kerse, İ.: İnsan Embriyolojisine Giriş. Hacettepe Üniv. Yy., Ankara, 1974, s. 89-95.
- 4- Brown, J.A.C.: Tıp Ansilopedisi (Çev.: R. Erez), Remzi Kt., İstanbul, 1974, s. 442.
- 5- Guyton, A.C.: Fizyoloji (Çev. Editörü: A. Kazancıgil). Güven Kitabevi, Yy., Ankara, 1978, s. 437, 443, 482.
- 6- Langman, j.: Medical Embryology. Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1969, p. 26-28.
- 7- Bayçu, T.: Patolojik Obstetrik. Ankara Üniv. Tıp Fak. Yy., Ankara, 1976, s. 40-41.
- 8- Anonim: Tıbbi-Cerrahi El Kitabı, Cilt 3. İstanbul Üniv. Tıp Fak. Yy., İstanbul, 1967, s. 512-513.
- 9- Karaoğlu, Ü.: Erkek İnfertilitesinin Genetik Nedenleri. Sertçelik, N. (ed.): Erkek İnfertilitesi. Ankara, 1983, s. 29-33.
- 10- Çanga, Ş., Ilgaz, N. Y.: Aile Planlamasında Antikonsepsiyonel Metotların Kullanılması. 3. baskı, Ankara Üniv. Tıp Fak. Yy., Ankara, 1980, s. 16-17.
- 11- Sertçelik, N., Ünal, S., Karaoğlu, Ü.: Erkek Reprodüktif Sistem Fizyolojisi. Sertçelik, (ed.): Erkek İnfertilitesi. Ankara, 1983, . 3-23.
- 12- Ganjam, V. K., Amann, R. P.: Sterodies in fluids and sperm entering and leaving the bovine epididymis, epididymal tissue, and accessory sex gland secretions. Endocrinology, 99 (6): 1618-1630, 1976.
- 13- Tezok, F.: Genetikte Temel Prensipler ve İnsan Genetiğindeki Değerlendirilmeleri. Bursa Üniv. Tıp Fak. Yy., Bursa, 1977, s. 301.
- 14- Sertçelik, N.: İnfertilitenin Psikiatrik Yönleri, Sertçelik, N. (ed.): Erkek İnfertilitesi, Ankara, 1983, s. 59-63.
- 15- Sertçelik, N.: Diğer İnfertilite Nedenleri. Sertçelik, N. (ed.) Erkek İnfertilitesi. Ankara, 1983, s. 65-70.

- 16- Pequignot, H.: İç Hastalıkları (Çeviri Editörü: A. Kazancıgil). 1. cilt, Güven Kitabevi., Y., Ankara, 1980, s. 371-375.
- 17- Ünal, S.: Stres ve İnfertilite. Sertçelik, N. (ed.): Erkek İnfertilitesi, Ankara, 1983, s. 55-58.
- 18- Freeman, E. W., Garcia, C. R., Rickels, K.: Behavioral and emotional factors comparisons of anovulatory infertile women with fertile and other infertile women. Fertil Steril. 40 (2): 195-201, 1983.
- 19- Sertçelik, N., Ünal, S., Karaoğlu, Ü., Sertçelik, A.: Kadında İnfertilitenin Değerlendirilmesi. Sertçelik, N. (ed.): Erkek İnfertilitesi, Ankara, 1983, s. 103-113.
- 20- Benson, R. C.: Kadın Hastalıkları ve Doğum El Kitabı (Çev.: D. Onat, S. Alpay), Yayın yeri ve tarihi yok. s. 740-758.
- 21- Karaoğlu, Ü.: İnfertil Erkeklerde Anamnez ve Değerlendirme. Sertçelik, N. (ed.): Erkek İnfertilitesi. Ankara, 1983, s. 73-75.
- 22- Sertçelik, N.: Varikosel ve Tedavisi. Sertçelik, N. (ed.): Erkek İnfertilitesi. Ankara, 1983, s. 129-134.
- 23- Eryılmaz, Y., Odyakmaz, M., Bayraktar, Y., Ergenekon, E., Yavilioğlu, N.: Varikoselli hastalarda infertilite araştırılması. Ata Üniv. Tıp Bülteni. 12 (2): 131-138, 1980.
- 24- Gümrükçü, E., Sağlam, M., Güngör, S., Aşar, G., Yılmaz, E.: Sperm analizi ve elde edilen sonuçların değerlendirilmesi. Türk Hij Den Biyol Derg. 40 (3): 259-266, 1983.
- 25- Urgancıoğlu, İ., Hatemi, H., Kapıcıoğlu, T., Seyaki, V.: Endokrinoloji. Dergah Yy., İstanbul, 1982, s. 171-186.
- 26- Eryılmaz, Y., Öztürk, Ş., Yavilioğlu, N., Bayraktar, Y., Ergenekon, E.: Sperm sayısı ile semen asit fosfataz aktivitesi arasındaki ilişki. Ata Üniv. Tıp Bülteni. 12 (2): 197-201, 1980.
- 27- Garrey, M.M., Goran, A.D.T., Hodge, C.H., Callander, D.: Resimli Jinekoloji (Çeviri: Editörü: A. Kazancıgil). Güven Kitabevi, Yy., Ankara, 1978, s. 386, 397.
- 28- Gregoire, A.T., Moran, M. J.: The enzyme activity, protein and fructose content of normal, oligospermic, posvasectomy, and infertile azospermic men. Fertil Steril. 24 (3): 208-211, 1973.
- 29- Çanga, Ş., Önder, İ.: Kadın Hastalıkları (Jinekoloji). Ankara Üniv. Tıp Fak. Yy., Ankara, 1979, s. 575-613.
- 30- Psychrambel, W.: Pratik Jinekoloji (Çev.: Y. Keçecioglu). Çeltüt Matbacılık Koll. Şti., İstanbul, 1968, s. 497-500, 506-508.

- 31- Srinath, B.R., Wickings, E.J., Witting, C., Nieschlag, E.: Active immunization with follicle-stimulating hormone for fertility control: a 4 1/2-year in male rhesus monkey. *Fertil Steril.* 40 (1): 110-117, 1983.
- 32- Bronson, R. A., Cooper, G. W., Rosenfeld, D.L.: Complement-mediated effects of sperm head-directed human antibodies on the ability of human spermatozoa to penetrate zona-free hamster. *Fertil Steril.* 40 (1): 91-95, 1983.
- 33- Petorak, İ.: İnsan Embriyolojisinin Ana Hatları. İstanbul Üniv. Yy., İstanbul, 1980, s. 20-24.
- 34- Sertçelik, N.: Semen Analizi ve Diğer Laboratuvar Araştırmaları. Sertçelik, N. (ed.): Erkek İnfertilitesi. Ankara, 1983, s. 77-86.
- 35- Eliasson, R.P: Biochemical analyses of human semen in the study of the physiology and pathophysiology of the male accessory genital glands. *Fertil Steril.* 19 (3): 344-349, 1968.
- 34- Sertçelik, N., Ünal, S.: Seminal Plazma ve Aksesuar Genital Glandların Değerlendirilmesi. Sertçelik N. (ed.): Erkek İnfertilitesi. Ankara, 1983, s. 87-92.
- 37- Sözer, İ.T.: Ejaküasyona etkili ajanlar ile klinik çalışma. *Dirim.* 54: 341-346, 1979.
- 38- Latner, A. L., Skillen, A.W.: Isoenzymes in Biology and Medicine. Academic Press, London, 1968, p. 14-15.
- 39- Walkar, A., Master, R. W.: Protein and isozyme components in normal and abnormal human semen. *Clin Chim Acta.* 39: 433-437, 1972.
- 40- Frenkel, G., Peterson, R., Freund, M.: Oxidative and glycolytic metabolism of semen components by washed guinea pig spermatozoa. *Fertil Steril.* 26 (2): 144-147, 1975.
- 41- Yüreğir, G., Kılıçoğlu, R., İsbir, T.: Seminal plazmanın içerdiği kimyasal bileşikler ile sperm sayısı arasındaki ilişkiler, *Biyokimya Dergisi.* 4 (2): 73-87, 1979.
- 42- Skarin, G., Nillius, S. J., Wide, L.: Pulsatile subcutaneous low-dose gonadotropin-releasing hormone treatment of anovulatory infertility. *Fertil Steril.* 40 (4): 454-460, 1983.
- 43- Rowe, R. C., Schroder, M. L., Faiman, C.: Testosterone-induced fertility in a patient with previously untreated Kallmann's syndrome. *Fertil Steril.* 40 (3): 400-402, 1983.
- 44- Torjesen, P. A., Aakwag, A.: Ovarian production of progesterone and 20- α -dihydroprogesterone in vitro following PGF $_{2\alpha}$ induced luteolysis in the superluteinized rat. *Acta Endoc Logica.* 105 (2): 258-265, 1984.

- 45- Ratner, A.: Effects of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone upon cAMP and cGMP levels in rat ovaries in vitro. *Endocrinology*. 99: 1496-1500, 1976.
- 46- Comhaire, F., Vermeulen, L., Ghedira, K., Mas., J., Irvine, S., Ca llipolitis, G.: Adenosine triphosphate in human semen. *Fertil Steril*. 40 (4): 500-504, 1983,
- 47- Sigma Chemical Company: Biochemical and Organic Compounds for Research and Diagnostic Clinical Reagents. St. Louis, 1984, p. 1002.
- 48- Wattanaseree, J., Svasti, J., Bubapaniroj, P., Mitranrd, V.: Effect of vitamin A deficiency on the testis-specific histone TH2B of the rat. *J Biochem (Tokyo)*. 95 (1): 175-186, 1984.
- 49- Lehninger, A.L.: Principles of Biochemistry, Worth Publishers, Inc., New York, 1982, p. 265-266.
- 50- Drake, I. S., O'Brien W. F., Ramvell, P.w.: Peritoneal fluid prostanoids in unexplained infertility. *Am J Obstet Gynecol*. 147 (1): 63-64, 1983.