TÜRK ÜROLOJİ DERGİSİ
Cilt: 11, Sayı: 4, 365-374 1985

İNFERTİL ÇİFTLERDE ANTİSPERM ANTİKOR SIKLIĞI VE İMMÜNOSÜPRESSİF TEDAVİ İLE ELDE EDİLEN GEBELİK ORANI

ANTISPERMATOZOAL ANTIBODY INCIDENCE IN INFERTILE COUPLES AND PREGNANCY RATES IN PATIENTS TREATED WITH IMMUNOSUPRESSION

Dr. Sabri GÜNGÖR (*) **Dr. Mehmet SAĞLAM (**)**
Dr. Remzi SAĞLAM (***) **Günan AŞAR (****)**

GİRİŞ

GATA ve As. Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD Başkanlığı Sterilite Laboratuvarına; başlıca sorun infertilite şüphesi olmak üzere, ayrıca genital yol enfeksiyonları, endokrin bozukluklar, varikosel ve testis ameliyatları öncesi ve sonrası dönemlerde sperm örnekleri gönderilmekte ve bu örnekler çeşitli yönlerden incelenmektedir. Yaptığımız 1200 spermogram ve immünolojik çalışma Türk Silahlı Kuvvetleri mensuplarını ve özellikle infertilite sorunu olan bir kısım sivil hastaları kapsamaktadır. Hastaların çoğu Ankara dışından geldiğinden tedavi sonuçlarını izlemede güçlüklerimiz olmuştur.

Sterilite nedenlerini açıklamak üzere son 30 yılda özellikle ASA (= antispermatozoal antiboby) üzerinde geniş çalışmalar yapılmıştır[3,4,6,7,8,11,12]. ASA'ların sterilite ile ilişkisi ilk kez 1959 yılında ISOJİMA, KATSH ve ark.ları tarafından kobaylarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

1964 de FRANKLIN ve DUKES, nedeni saptanamayan steriliteden yakınan kadınların kan serumlarında, yüksek titrelerde sperm aglütininlerinin bulunduğunu göstermişlerdir[3]. 1971 de SHULMAN, sperm antijenlerine karşı oluşan antikorların erkek ve kadınlarda sterilite nedeni olabileceğini

(*) GATA ve As. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD Bşk.lığı Doçenti.
(**) GATA ve As. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD Başkanı, Prof. Dr.
(***) GATA ve As. Tıp Fakültesi Üroloji ABD Bşk.lığı Doçenti.
(****) GATA ve As. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD Bşk.lığı, Biyolog.

bildirmiştir[12]. Ancak daha sonra TYLER, BOETCHER, HAY ve ISOJİMA gibi araştırıcılar, bu bulguların aksine, infertil kadınlarda sperm aglütininleri insidansının pek yüksek olmadığını ve bunun yanında serumlarında da sperm aglütininleri bulunup ta azımsanmayacak sayıda kadının gebe kalabildiğini bildirdiler[8].

ASA'ların infertilitedeki etkinliği konusunda çeşitli tartışmalara rağmen, normal sperm sayısına sahip erkeklerde bile, bu antikorların kişinin fertilitesini etkilediği kanısında olan araştırıcılar da vardır.

İnfertil çiftlerde yapılan ASA taramalarında, bu antikorların daha çok erkeklerde pozitif bulunduğunu, yani olayın bir otoimmünizasyon şeklinde geliştiği dikkat çekicidir. ASA'ların kadın infertilitesindeki etkinliği, üzerinde en çok tartışılan konulardan birisi olma özelliğini henüz korumaktadır.

Sperm antijenleri, henüz solübl şekilde elde edilmiş olmadıklarından olayda rol alan antijenler ve bunlara karşı oluşan antikorları ortaya koymayı amaçlayan testler arasındaki ilişki, henüz tam açıklığı ile bilinmemektedir. Spermatozoitlere karşı oluşan antikorları ortaya koymak üzere ötedenberi çeşitli testler önerilmiş olup, giderek yeni yeni testler de uygulamaya konulmaktadır[4,6,7,8]. Bu testlerin başlıcaları şunlardır: Post-Coital test, Kibrick makroskopik aglütinasyon testi, Franklin-Dukes mikroaglütinasyon testi, sperm immobilizasyon testi, floresan antikor testi, R I A, ELISA, Tray test (TAT), mixed erythrocyte spermatozoal antiglobulin reaction (MAR test).

1983 yılında 141 kişilik bir olgu grubunda yaptığımız bir çalışmada[4]; Franklin-Dukes mikroaglütinasyon testi, sperm immobilizasyon testi ve indirekt floresan antikor testlerini duyarlılık ve özgüllük açısından karşılaştırdık. Buna ait sonuçlar (TABLO-I) de görülmektedir :

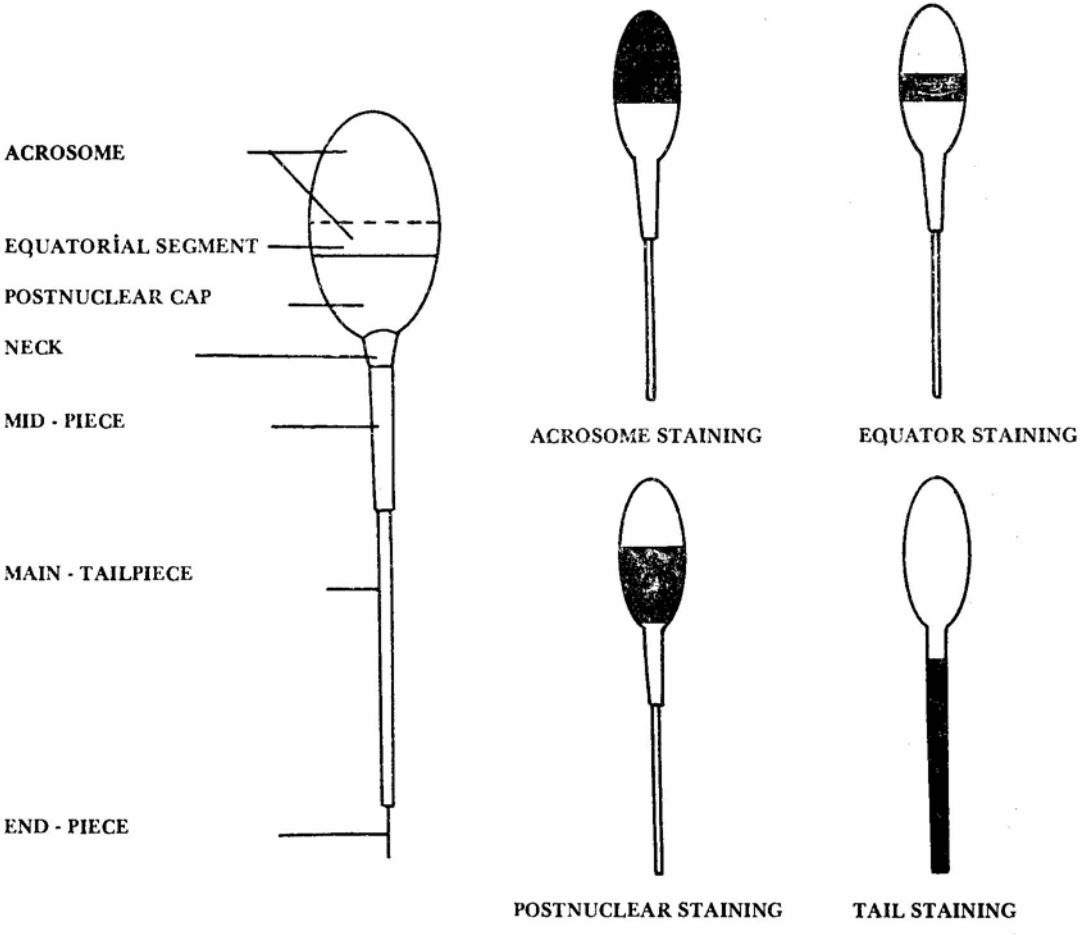
TABLO : I

Olgu Grupları ve Kontrollerde Çeşitli Yöntemlerle Saptanan ASA Pozitifliği Sonuçları

OLGU GRUPLARI	F D S A		S I T		S.I.V	I F A T	
Erkek	30/90	(%33.3)	11/58	(%18.9)	9.5	55/93	(%59.1)
Kadın	—		8/48	(%16.6)	6.5	17/48	(%35.4)
TOTAL	30/90	(%33.3)	19/106	(%17.9)	8.0	72/141	(%51.06)
KONTROL	10/25	(%40)	0/10	(—)	1.0	0/30(—)	

Diğerlerine kıyasla daha duyarlı, kolay uygulanabilir olması, çabuk so-

nuç vermesi ve spermlerin değişik bölgelerindeki antijenlere karşı oluşan antikorları gösterebilme üstünlükleri nedeniyle indirekt immünofloresan testinin uygun olduğu sonucuna vardık. Çalışmalarımızda halen bu yöntemi kullanmaktayız. Bu yöntemle anlamlı antikor titrelerinin 1/32 ve daha yukarı titreler olduğu kabul edilmektedir



(Şekil-1) : Spermatozoitlerin değişik bölgelerine ait floresan boyanma tipleri.

İmmünofloresan yöntemle yapılan çalışmalarda, spermatozoitlerin 4 farklı bölgesine ait floresan boyanma gösterdiği saptanmıştır.[7]. (Şekil - 1).

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma kapsamına GATA Üroloji Kliniği, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine sterilite nedenleri ile başvuran veya Mikrobiyoloji Sterilite

Laboratuvarına spermogram yaptırmak üzere başvuran ve incelemeler sonucu nedeni belirlenemeyen infertilite saptanan 1200 erkek ve 714 kadın hasta alınmıştır.

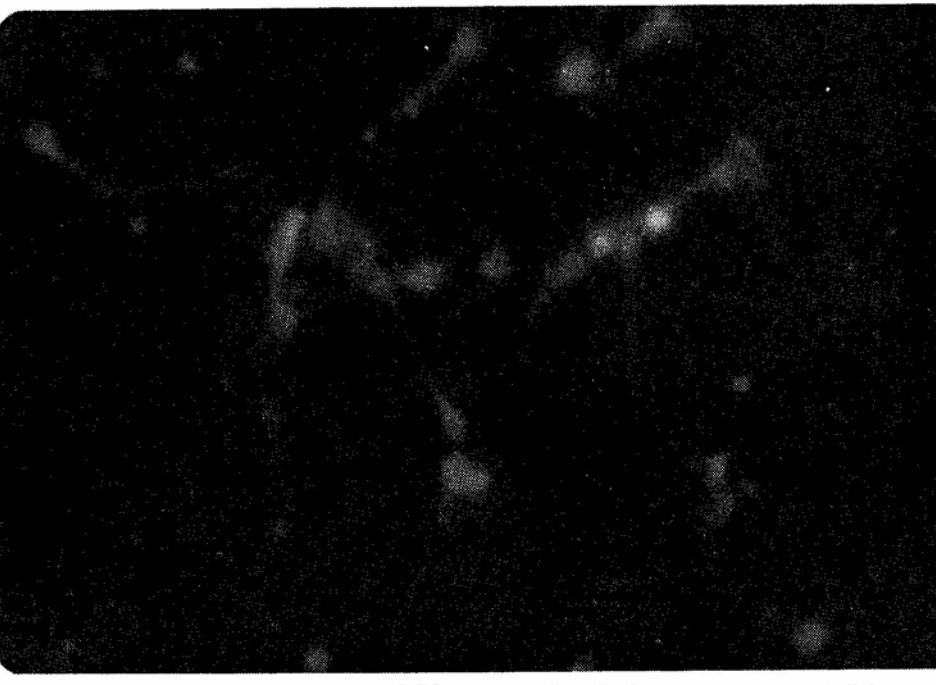
Çalışma programı 3 aşamalı olarak düzenlenmiştir :

1 nci aşamada 1200 sperm örneğinde yapılan spermogram sonuçları, Page,-Holding nomogramına göre «Fertil, Muhtemel fertil ve İnfertil» şeklinde değerlendirilmiştir.

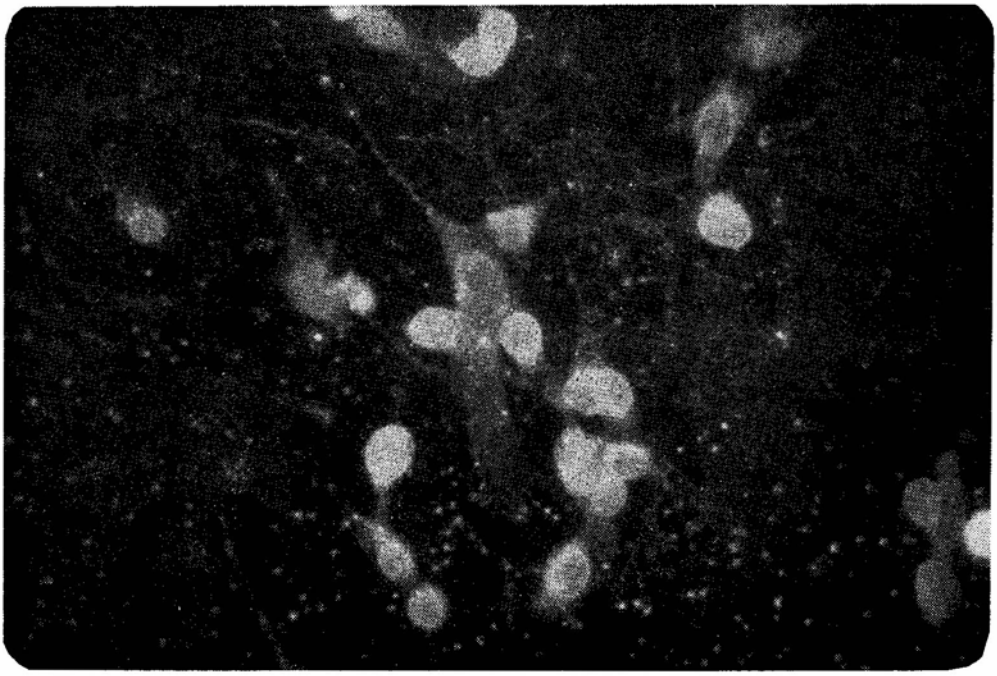
2 nci aşamada hastaların tümünden ve eşlerinden alınan kan serumlarında indirekt immünofloresan yöntemle antispermatozoal antikor (ASA) bulunup bulunmadığını inceledik, 1/32 dilüsyonda pozitiflik saptananların serumlarında daha ileri dilüsyonlarda antikor bulunup bulunmadığını araştırdık.

3 ncü aşamada ise; ASA pozitifliği saptananlarda gerekli immünosüpressif tedavi uygulanması, tedavi sonrası kontrol testlerinin yapılması ve elde edilen gebelik oranları çıkarılmıştır.

Şekil-2 ve Şekil-3 çalışmamıza ait iki ayrı pozitif olguyu göstermektedir (Standard Carl-Zeiss Fluoresan mikroskop : HB-200 lâmba, BG-2 exciter ve 50/44 barrier filtre; 400 ASA Fujicolor film).



(Şekil - 2) : ASA pozitif bir olguda PITC ile işaretli polivalan anti-insan globulini ile spermatozoitlerin boyanması ile belirlenen ASA pozitifliği.



(Şekil-3) : Bir olguda FITC ile işaretli anti-insan IgG serumla spermatozoitlerin boyanması ile belirlenen ASA pozitifliği.

BULGULAR

Çalışma kapsamına aldığımız olgulara ait spermogram sonuçları ve elde edilen ASA pozitiflikleri (TABLO-II) de görülmektedir.

TABLO : II

Spermograma Göre Olgu Grupları ve ASA Pozitiflikleri

SEPRMOGRAMA GÖRE OLGU GRUPLARI	OLGU SAYISI (n)	ASA POZİTİFLİK YÜZDESİ KENDİSİNDE (%)	EŞİNDE (%)
FERTİL	91	29 (%31.86)	61/15 (%24.59)
MUHTEMEL FERTİL	879	146 (%16.60)	568/85 (%14.96)
İNFERTİL (Total)	230	69 (% 30)	85/14 (%16.47)
— AZOOSPERMİ	61	21	
— OLİGOSPERMİ	169	48	
T O P L A M	1200	244 (%20.33)	714/114 (%15.96)

Spermograma göre fertil bulunan 91 erkekten 29'unda (%31.86); 879 muhtemel fertil erkekten 146'sında (% 16.60) ve infertil bulunan 230 erkekten 69'unda (% 30) antisperm antikor pozitifliği saptanmıştır. Bu 1200 erkek hastanın incelenebilen eşlerinden 714'ünün 114'ünde (% 15.96) ASA pozitifliği bulundu.

ASA saptanan infertil olguların gerekli tedavileri GATA ve As. Tıp Fakültesi Üroloji ABD Bşk.lığı, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD Bşk. lığınca, Ankara içinden veya dışından gönderilen hastaların tedavileri de kendi hekimlerince yapılmıştır.

Tedaviye başlamadan önce, enfeksiyon yönünden gerekli görülenlere uygun antibiyotik tedavisi yapılmıştır.

Uygulanan tedaviler ve elde edilen gebelik oranı TABLO-III'de toplu halde görülmektedir.

TABLO : III

Olgu Gruplarında Uygulanan Tedaviler ve Elde Edilen Gebelik Oranı

ASA SAPTANAN OLGU GRUBU	OLGU SAYISI (n)	T E D A V İ	GEBELİK ORANI
Yalnız Kadın	77	Kondom tedavisi	17 (%22.07)
Yalnız Erkek	143	İntermittent Methyl - Prednisolone	29 (%20.27)
Kadın ve Erkek	53	Kondom + İntermittent Methyl-prednisolone	7 (%13.20)
Varikoselli Grup	25	Kondom + İntermittent Methyl-prednisolone	10 (%40.0)
T O P L A M	298		63 (%21.14)

ASA pozitifliği bulunan subfertil 77 kadın, 143 erkek ve her ikisinde de antikor saptanan 53 çift ile varikosel saptanan ve serumlarında antikor bulunan 25 hasta tedavi grubumuzu oluşturmaktadır. ASA pozitif 77 kadın hastaya 3 ay süre ile kondom tedavisi uygulandı, böylece bunlarda kronik antijenik uyarımın engellenmesi düşünüldü. Süre sonunda yapılan kontrol testlerde yine ASA pozitif bulunanlara 3 aylık kondom uygulaması 2. kez tekrarlandı. 77 kişilik bu olgu grubundan 17 ailenin çocukları oldu (% 22.07).

ASA pozitifliği saptanan 143 infertil erkek hastanın eşlerinin ovülasyon kontrolü yapıldı. Siklusun 22. gününden başlamak üzere 7 gün süre

ile günde 100 mgr. methyl-prednisolone uygulandı. İmmünosüpressif bu tedavi sonucu, bu olgu grubunda 29 ailenin çocukları oldu (% 20.27).

Eşlerden ikisinde de ASA pozitifliği bulunan 53 çiftte; bayanlarda kondom tedavisi uygulandıktan sonra, ASA kontrolleri yapıldı. Negatifleştikten sonra erkek hastalara 7 gün süre ile günde 100 mgr. methyl-prednisolone uygulandı. Bu grupta 7 çiftte gebelik elde edildi (% 13.20).

Çalışma kapsamına aldığımız varikosel şikâyetleri bulunan 65 kişilik olgu grubunda ameliyat öncesi dönemde ASA pozitifliğini 16 hastada (% 24.60) saptadık. Bu grup içerisinde tedavilerini izleyebildiğimiz 25 evli hastadan 10'unda eşlerinde gebelik elde edildi (% 40). Bu grupta uygulanan tedavi ameliyat + methyl prednisolone ve eşlerde kondom tedavisinden oluşmaktadır.

Tedavi grubuna giren çeşitli kategorilerdeki toplam 298 hastada, sonuç olarak 63 gebelik (% 21.14) elde etmiş bulunuyoruz.

ASA pozitif infertil çiftlerde immünosüpressif tedavi ile HENDRY ve ark.ları % 26, ALEXANDER ve ark.ları ise % 33 oranında gebelik elde ettiklerini bildirmişlerdir[1,6].

TARTIŞMA

İnfertilitede çeşitli faktörler etkin olabilmektedir. Bu faktörleri 4 ana başlıkta inceleme mümkündür :

A — Genital yol enfeksiyonları B - Varikosel C - Travma D - Anormal antijenik uyarımlar.

Çalışmamızda ASA oluşmasına yol açması mümkün olan belli başlı bu sayılan nedenler üzerinde durmayı amaçlarımızdan biri olarak seçtik.

A— **Genital Yol Enfeksiyonları :** Bakteriyolojik olarak saptanabilen 252 genital yol enfeksiyonu bulunan hasta grubu üzerinde 1983 yılında yaptığımız bir incelemede 76 hastada ASA pozitifliği bulmuştuk (% 30). Dolaşıma ve immün sisteme kapalı bir durumda bulunan sperm antijenlerinin enfeksiyonların etkisi ile dolaşıma karıştığı ve antijenik uyarıma yol açtığı kabul edilmektedir. Kabakulak komplikasyonu olarak orşit oluşan vakalarda da yüksek sıklıkta ASA saptanması bu düşünceyi desteklemektedir.

B — **Varikosel :** Bu parametreyi çalışmamızda 2 bölüm halinde inceledik :

1) Bir askeri okul öğrencilerinin çoğunluğunu oluşturduğu 65 kişilik varikoselli olgu grubunda, ameliyat öncesi dönemde 16 kişide ASA pozi-

tifliği (% 24.60) bulduk. Ameliyat sonrası izlenen olgulardan % 50 ye yakın bir bölümünde ASA titrelerinin negatifleştiği veya anlamsız düzeylere düştüğü gözlendi. Ameliyata rağmen ASA pozitifliği devam edenlerde antikor oluşumun diğer faktörlere bağlı olduğu düşünüldü. Bu faktörler arasında ameliyat travmasının önemi de göz ardı edilmemelidir.

C. **Travma**: Vazektomi, çeşitli testis ameliyatları gibi ameliyat travmaları ve diğer travmalar ASA oluşmasında etkindir. Spermatozoal antijenlerin yüksek miktarlarda dolaşıma karışmasına neden olan bu travmatik olaylar immün yanıta yol açmaktadır.

D. **Anormal Antijenik Uyarımlar**: Sperm allo-antijenleriyle kronik immünostimülasyon, ASA oluşma nedenlerinden birisidir. MAVLIGIT, TALPAZ ve ark.larının[9] 26 homoseksüel erkek üzerinde yaptıkları araştırmada 16 vakada ASA pozitifliği bulmuşlar; allogeneik sperm antijenlerinin, rektal mukozanın travmatik zedelenmesi sonucu lenfatik dolaşıma veya kan dolaşımına yüksek miktarlarda karıştığını ve immün sistemi uyararak antikor prodüksiyonuna yol açtığını bildirmişlerdir. Ayni araştırıcılar benzer bulguları anal-sex yapan çiftlerin eşlerinde de saptamışlardır. Olayı rektum ve vajen arasındaki yapısal mukoza farklılığına bağlamışlardır. Vajenin çok katlı yassı epitel tabakası rektumun tek katlı silindirik epiteline göre daha dayanıklı ve dış etkilere karşı daha koruyucudur.

Normalde kan dolaşımı ve seminifer tübüliler arasında bir bariyer mevcut olup (Kan-testis bariyeri), spermatozoitlerin ve bunların farklılaşma ürünlerinin dolaşıma geçmesi söz konusu değildir.[10] Embriyoner hayattan itibaren dolaşıma kapalı kalan ve vücudun immün sistemi tarafından kendi yapı taşı (self) olarak tanınamayan bu antijenler, travma, ameliyat, enfeksiyon gibi yukarıda sıralanan çeşitli nedenlerle dolaşıma karıştıklarında immün yanıta yol açmaktadırlar.

Sonuç olarak; infertilite sorunu olan kişilerde infertiliteye yol açacak organik bir neden yoksa veya mevcut organik nedenin ortadan kaldırılmasına rağmen sorun giderilemiyorsa, ASA'ların mevcut olup olmadığının araştırılmasını, ASA saptananlarda uygun immünosüpressif tedavinin yapılmasını önermekteyiz. Bu çiftlerden azımsanmayacak bir bölümünün çocuk sahibi olabileceği kanısındayız.

ÖZET

Antisperm antikorlar (ASA), gerek erkeklerde gerekse kadınlarda önemli infertilite nedenlerinden birisidir. Çeşitli araştırıcılar immünosüpressif tedavilerle, bu gibi hastalarda fertilitenin arttırılabileceğini göstermişlerdir.

Çalışmamızda GATA As. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD Başkanlığı

Sterilite Laboratuvarında 1200 sperm örneği üzerinde çeşitli yönlerde yapılan analizlerin değerlendirilmesi yapılmış; spermograma göre fertil bulunan 91 erkekten 29'unda (% 31.86); 879 muhtemel fertil erkekten 146'sında (% 16.60) ve infertil bulunan 230 erkekten 69'unda (% 30) ASA pozitifliği saptanmıştır. Bu 1200 erkek hastanın incelenebilen eşlerinden 714'ünün 114'ünde ASA pozitifliği (% 15.96) saptadık.

ASA pozitifliği bulunan subfertil 77 kadın, 143 erkek ve her ikisinde de antikor saptanan 53 çift ile, varikoselli ve serumlarında ASA bulunan 25 hasta GATA Üroloji Kliniğince düzenlenen tedaviye alındı. Gruplara göre; kondom tedavisi, intermittent methyl-prednisolone (yüksek doz) veya ameliyat uygulanan hasta gruplarında % 21.14 lük gebelik oranı elde edildi.

SUMMARY

Circulating antispermatozoal antibodies are one of the important cause of infertility in both men and women. Several investigators suggest that fertility can be enchanced with immunosuppressive therapy in such patients.

In our study, 1200 semen samples were examined in various points and evaluated. 29 of 91 fertile men had antisperm antibody (% 31.86); on the other hand 146 of 879 possibly fertile men (% 16.60) and 69 of 230 infertile men (% 30) had antisperm antibodies, respectively. In 144 of 714 wives' sera of these men with subfertility were found antispermatozoal antibodies (% 15.96), as well.

77 infertile women, 143 infertile men, 25 patients with varicocele and 53 infertile couples with antispermatozoal antibodies formed our therapy group. After convenient therapy, such as high dose intermittent methylprednisolone, condom therapy and operation, significantly high pregnancy rate have been obtained (% 21.14).

KAYNAKLAR

1 — **ALEXANDER, N.J., SAMPSON, J.H., FULGHAM, D.L.:** Pregnancy Rates in Patients Treated for Antisperm Antibodies with Prednisone. İnt. J. Fertil. 28 (2), 63-67, 1983.

2 — **CAMERON, K.M., PUGH, R.C.B.:** Steroid Treatment of Male Subfertility Coused by Antisperm Antibodies. The Lancet, Sept. 8, 1979.

3 — **FRANKLIN, R.R., DUKES, C.D.:** Antispermatozoal Antibody and Unexplained Infertility. Amer. J. Obstet. Gynecol., 89, 6-9, 1964.

4 — **GÜNGÖR, S., SAĞLAM, M., GÜMRÜKÇÜ, E., AŞAR, G., KERSE, M., YILMAZ, E.:** İnfertilite Nedeni Açıklanamayan Erkek ve Kadınlarda Antisperm Antikor Sıklığı. GATA Bülteni 25 : 1201-1210 (1983).

5 — **HANSEN, K.B., HJORT, T.:** Antigens in Human Spermatozoa. Clin. Exp. Immunol. 17, 61-69, 1984.

6 — **HENDRY, W.F.:** The diagnosis and Treatment of Antisperm Antibodies in Subfertile Males. in Recent Advances (3) Urology/Andrology. Ed. by Hendry, W.F., 1981, Churchill Livingstone, 339-353.

7 — **HJORT, T., HANSEN, K.B.:** Immunofluorescent Studies on Human Spermatozoa. Clin. exp. Immunol. 8, 9-23, 1971.

8 — **ISOJIMA, S., TSUCHIYA, K., KOYAMA, K., TANAKA, C., NAKA, O., ADACHI, H.:** Further Studies on Human Sperm Immobilizing Antibody found in Sera of Unexplained Cases of Sterility in Women. Am. J. Obstet. Gynecol. 112, 199-207, 1972.

9 — **MAVLIGIT, G.M., TALPAZ, M., HSIA, F.T., WONG, W., LICHTIGER, B., MANSELL,** P.W.A., MUMFORD, D.M.: Chronic Immune Stimulation by Sperm Alloantigens. JAMA, Jan. 13, 251, 237-241, 1984.

10 — **MYRVIK, Q.N., WEISER, R.S.:** Reproduction Immunology. in Fundamentals of Immunology. Ed. by Myrvik, Q.N., 1984, Lea and Febiger, Phildelphia p. 301.

11 — **ÖZEN, H., AŞAR, G., GÜNGÖR, S., PEKER, A.F.:** Varicocele and Antisperm Antibodies. İnternational Urology and Nephrology. 17, (1) 97-101, 1985.

12 — **SHULMAN, S.:** Spermantibodies as a Cause of Infertility. Clin. Rev. in Clin. Lab. Sci., 393, 2, 1971.