VARİKOSELLİ İNFERTİL VE FERTİLLERDE ANTİSPERM ANTİKORLARI

YILMAZ, A.F., YILDIZ, S., SARIKAYA, Ş., ÖZKUYUMCU, C.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Erkek infertilitesinin önemli bir yüzdesini oluşturan varikoselin hangi yolla fertilizasyonu etkilediği tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Varikoselin immunolojik bir mekanizma ile fertilizasyonu etkileyebileceği görüşü yenidir. Bu çalışmada 42 varikoselli infertil olgunun 8'inde (% 19), 32 varikoselli fertil olgunun 3'ünde (% 9) serumda mikro Elisa yöntemi ile antisperm antikorları pozitif bulundu.

Varikoselde fertiliteyi immunolojik faktörlerin belirgin olarak etkilemediği kanısına varıldı.

SUMMARY

Varicocele is significantly related to male infertility but it hasn't been exactly resolved how it effects fertilization. The view that varicocele effects the fertilization by an immunologic mechanism is new. In this report by micro Elisa method, we have found antisperm antibodies as positive in 8 of 42 (19 %) infertile patients with varicocele and in 3 of 32 (9 %) fertile patients with varicocele.

We suggest that immunologic factors do not effect fertilization significantly in varicocele.

GİRİŞ

Çocuk arzu eden evli çiftlerin yaklaşık % 10'u infertildir ve hemen hemen bunların yarısında sorumluluk erkeğe aittir. Varikosel pampiniform pleksusun anormal diatasyonudur ve erkeklerde infertilite nedenlerinin % 21 ile % 41 gibi önemli bir yüzdesini oluşturmaktadır (1). Varikoselin seminal değerleri bozduğu ve infertiliteye yol açtığı artık iyi bilinmekle birlikte, hangi yolla infertiliteyi yol açtığı tartışmalıdır ve bu konuda tam bir görüş birliği yoktur. Venöz staz ve buna bağlı testiküler metabolizma bozukluğu, lokal ısı artımı ve zararlı adrenal metabolitlerin reflüsü spermatogenezdeki bilateral bozulmayı tam olarak açıklar nitelikte değildir (2). Varikoselin immunolojik bir mekanizma ile fertilizasyonun azalmasına yol açabileceği görüşü yenidir ve yeterince açıklığa kavuşmamıştır. Bu çalışmada varikoselli infertil ve fertillerde mikro Elisa (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile antisperm antikorları çalışılmış ve varikosele bağlı infertilitede immunolojik faktörlerin rolü araştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne infertilite yakınmasıyla başvuran ve varikosel saptanan 42 olgu ile çeşitli yakınmalarla başvuran ve muayenelerinde varikosel saptanan 32 fertil olguda yapıldı. Olguların rutin öyküleri alınıp ürolojik muayeneleri yapıldı. Varikosel tanısı yatarak, ayakta ve Valsalva manevrası yaptırılarak konuldu. Ürogenital enfeksiyonu olan veya herhangibir şekilde immunolojik yapısı etkilenen olgular çalışma dışı bırakıldı. Operasyon öncesi periferik venlerden kan örnekleri alınıp serumları hormonal ve immunolojik çalışmalar için -20°C'de saklandı. Varikoselektomi öncesi her olgunun birer ay ara ile 4 günlük cinsel yasağı takiben alınan semen örnekleri volüm, pH, motilite, morfoloji, sayı yönünden ve mikroskopik olarak incelendi. İnfertil ve fertil olguların serumlarında antisperm antikorları daha önce tanımlanan mikro Elisa yöntemi (Elisa anti-sperm antibody kiti - Zer Science Based Industries, Jarusalem, Israel) ile belirlendi (3,4,5).

SONUÇLAR

Gruplar

a) Varikoselli infertil

Çalışma kapsamına alınan varikoselli infertil olguların yaşları 20 ile 38 yaş (ortalama 30.10 yaş), çocuk istekleri 1.5 yılla 14 yıl arasında (ortalama 3.07 yıl) değişiyordu ve biri sekonder infertildi. 3 olguda I. derece, 24 olguda II. derece ve 15 olguda III. derece varikosel vardı. Bu olguların FSH (follikül stimüle edici hormon), LH (Lüteinize Edici Hormon), testosteron ve prolaktin düzeyleri normal sınırlar içerisindeydi. Seminal incelemede 34 olguda oligospermi (Sayı: < 20 milyon/ml), 36 olguda astenospermi (Motilite: 40/1 saat), 34 olguda teratospermi (Anormal morfoloji: > % 60) ve 2 olguda normospermi saptandı (3).

Varikoselli infertillerin serumlarında 8 olguda antisperm antikoru saptandı. Bu olguların 2'sinde I. derece, 4'ünde II. derece ve 2'sinde III. derece varikosel vardı ve hepsi oligoastenospermikti (Tablo 1).

Tablo 1. Varikoselli infertil ve varikoselli fertil olgularda varikoselin derecesi ile antisperm anitkoru (ASA) pozitif olguların ilişkisi

Grup	n	I. Derece		II. Derece		III. Derece	
		No	ASA(+)	No	ASA(+)	No	ASA(+)
İnfertil Varikosel	42	3	(2)	24	(4)	15	(2)
Fertil Varikosel	32	3		15	(1)	14	(2)

b) Varikoselli fertil

Varikoselli fertil olguların yaşları 25 ile 42 yaş arasında (ortalama 34.50 yaş) idi ve herbirinin 3 yaşından küçük çocukları vardı. 3 olguda I. derece, 15 olguda II. derece ve 14 olguda III. derece varikosel vardı. Bu grupta çalışmanın protokolüne uygun semen bulguları elde edilemedi, ancak çalışılan FSH, LH, testosteron ve prolaktin düzeyleri normal sınırlar içerisindeydi.

Varikoselli fertil olguların 3'ünün serumlarında anti-sperm antikorları saptandı. Bu olguların 2'sinde III derece, birinde II. derece varikosel vardı (Tablo 1).

Varikoselli infertil ve fertil gruplar arasında antisperm antikorları pozitifliği açısından istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Her iki grupta hormonal değerler arasındaki farklılıklar önemsizdi ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Varikosel genel erkek nüfusunun % 15'inde görülmekle birlikte, gerçekte toplumda infertil erkek insidansı yaklaşık % 5 kadardır (1,6). Varikoselli kişilerin % 60'ında seminal bulgularda bozukluk saptanmıştır (7). Bu bilgilere göre her varikoselli erkek infertil değildir. Gerçekten de tedavi uygulanmayan varikoselli infertil olguların % 7 ile % 50'sinde sonuçta fertilite sağlanabilmiştir (8,9,10). Buna karşılık varikoselin tedavisi % 100 fertilizasyon kazanmak için yeterli değildir. Ayrıca genellikle tek taraflı olan bu anatomik anomalinin (varikosel) hangi yolla iki taraflı testiküler disfonksiyon ve subfertiliteye yol açtığını açıklamak güçtür. Varikoselli erkeklerin bir kısmının infertil, bir kısmının fertil olmasının nedeni ve varikoselin hangi mekanizmalarla fertilizasyonu etkilediği tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bu ko-

nuda ileri sürülen görüşler spermatik ven yoluyla testislere gelen bazı metabolitlerin spermatogenez üzerine olumsuz etkileri, testiküler lokal ısı artımı, hormonal bozukluklar, pH değişiklikleri ve epididimal faktörler gibi çeşitli ve tartışmalı hipotezlerdir (11,12,13,14,15,16,17,18,19).

Son yıllarda varikosel ile immunolojik infertilite arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar da bildirilmiştir. Bilindiği gibi idiopatik infertillerin % 10 ile % 20'sinin etyolojisinde immünolojik faktörler rol oynamaktadır (20,21,22,23). Antisperm antikorları; vazektomi, deneysel testiküler travma, enfeksiyon, radyasyon, testis biyopsisi ve torsiyonundan sonra görülebilmektedir(24,25,26,27,28). Varikoselli infertil ve varikoselli fertil olgularda yaptığımız karşılaştırmalı çalışmada infertil grupta 42 olgudan 8'inde (% 19), fertil grupda 32 olgudan 3'ünde (% 9) antisperm antikorları pozitif bulunmuştur. Çalışmamızda varikoselli infertillerde antisperm antikorları daha yüksek oranda bulunmuştur, ancak varikoselli olgularda infertilitenin nedenini antisperm antikorlarının varlığı ile açıklayabileceğimiz çarpıcı bir sonuç çıkmamıştır. Golomb ve arkadaşları 32 infertil varikoselli olgunun 29'unda (% 90.6), kontrol grubu olarak aldıkları infertil 22 olgunun 9'unda (% 40.9) serum ve seminal sıvıda Elisa yöntemi ile antisperm antikorlarını pozitif bulmuşlardır (3). Yazarlar elde edilen yüksek orandaki pozitif değerleri çalışmanın serumda ve seminal sıvıda birlikte yapılmasına, antikor izotiplerinin (IgG, IgA, IgM) çalışılmasına ve ayrıca yöntemin yüksek orandaki duyarlılığına bağlamışlardır. Bu çalışmada kontrol grubu olarak varikoselli fertil değil, idiopatik infertil olgular alınmıştır.

Antisperm antikorlarını belirlemede pekçok yöntem ve bu yöntemlerin herbirinin avantajlı ve dezavantaj yönleri vardır. Elisa yönteminin kantitatif olması avantajdır, ancak yalancı pozitif ve negatif sonuçlar verebilir, ayrıca seminal sıvıda çalışılmışsa antikorun sperme bağlanma yeri gösterilemez(30). Varikoselde antisperm antikoru gelişmesi venöz staz ve lokal ısı artımıyla "kantestis bariyeri"nin her nasılsa bozulması ve sonuçta antisperm antikorları gelişmesi hipotezi ile açıklanmaya çalışılmıştır(3,30).

Çalışmamızda varikoselli infertil ve fertil gruplarda antisperm antikoru pozitifliği ile varikoselin derecesi arasında ilişki yoktur. İnfertil varikoselli grupta antisperm antikorunun pozitif olduğu olguların hepsi oligoastenospermiktir. Antisperm antikorlarının özellikle sperm canlılığı ve hareketliliği üzerine olumsuz etkisinin olduğu bilinmektedir(31). Varikoselli fertil grupta seminal örnekler elde edilemediğinden infertillerle karşılaştırma olanağı olmamıştır.

Çalışmamızda varikoselli infertil ve fertillerde hormonal değerler (FSH, LH, prolaktin, testosteron) arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Nagao ve arkadaşları 24 varikoselli inferti ve 42 varikoselli fertil olguda bazal serum testosteron, gonadotropin ve LH serbestleştirici hormona (LH-RH) gonadotropin cevabı arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulamamışlardır(18). Buna karşılık aynı çalışmada bu değerler varikoselli infertillerde normal fertil 55 olguya göre artmış olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda varikoselde infertiliteden antisperm antikorlarının önemli ölçüde sorumlu olmadığı anlaşılmıştır. Varikoselli olgularda antisperm antikorlarının önemini fertil kontrol ve idiopatik infertil gruplarını da ilave ederek ve diğer başka yöntemlerle de çalışarak değerlendirmekte fayda vardır.

Bugün için varikoselli olgularda infertilite nedenin açıklayacak kesin ve tatminkar bilgiler henüz yoktur. Belki de ısı faktörü başta olmak üzere bilinen veya henüz bilinmeyen pekçok faktör ayrı veya birlikte infertilite etyolojisinde rol oynamaktadır.

KAYNAKLAR

1- **Saypol, D.C.**: Varicocele. J. Androl., 2:61-71, 1981.

2- **Turner, T.T.**: Varicocele: still an enigma. J. Urol., 129: 695-699, 1983.

3- **Golomb, J., Vardinon, N., Homonnai, Z.T., Braf, Z., Yust, T.**: Demonstration of antispermatozoal antibodies in varicocele-related infertility with an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Fertil. Steril., 45:397-402, 1986.

4- **Lync, D.M., Leali, B.A., Howe, S.E.**: A comparison of sperm agglutination and immobilization assays with a quantitative ELISA for anti-sperm antibody in serum. Fertil. Steril., 46: 285-292, 1986.

5- **Saji, F., Ohashi, K., Kato, M., Negoro, T., Tanisawa, O.**: Clinical evaluation of the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit for antisperm antibodies. Fertil. Steril., 50:644-647, 1988.

6- **Howards, S.S.:** Sexual problems in the male. Wyker, A. W., Gillenwater, J.Y.(eds), In: Method of Urology, Baltimore, The williams and Wilkins Co., Chapt. 23. p.344, 1975.

7- **Johnson, D., Pohl, D., Rivera-Correa, H.:** Varicocele: an innocuous condition? South Med. J., 63:34-46, 1970

8- **Stewart, B.H.:** Varicocele in infertility: incidense and results of surgical therapy. J. Urol., 112:222, 1974.

9- **Cocket, A.T.K., Urry, R.L., Douhherty, K.A.:** The varicocele and the semen characteristics. J. Urol., 121:435-436, 1979.

10- **Radrigues-Rigau, L.J., Smith, K.D., Steinberger, E.:** Relationship of varicocele to sperm autput and fertility of male partners in infertile couples. J. Urol., 120:691-694, 1978.

11- **Agger, P.:** Scrotal and testicular temparature: its relation to sperm count before and after operation for varicocele. Fertil. Steril., 22:286-297, 1971.

12- **Zorgniotti, A.W., Macleod, J.:** Studies in temparature, human semen quality and varicocele. Fertil. Steril., 24: 854-863, 1973

13- **Comhaire, F., Monteyne, R., Kunnen, M.:** The value of scrotal thermography as copared with selective retrograde venography of internal spermatic vein for the diagnosis of subclinic 2 varicocele. Fertil, Steril., 27:694-698, 1976.

14- **Lewis, R.W., Harrison, R.M.:** Contact scrotal thermography: application to problems of infertility. J. Urol., 122:40-42, 1979.

15- **Swerloff, R.S., Wals, P.:** Pituitary gonodal hormones in patients with varicocele. Fertil. Steril., 26:1006-1012, 1975.

16- **Hudson, R.W., McKay, D.L.:** The response of men with varicocele to gonadotrophin- releasing hormone(Abstr), Fertil. Steril (Suppl), 32:248-249, 1979.

17- **Gleserman, M., Rakowscsyk, M., Lunderfelt, B., Beer, R., Goldman, B.:** Varicocele in oligospermic patients: pathophysiology and results after ligation and division of the internal spermatic vein. J. Urol., 115:562-565, 1976.

18- **Nagao, R.R., Plymate, S.R., Berger, R.E., Perin, E.B., Paulsen, C.A.:** Comparison of gonodal function between fertile and infertile men with varicocele. Fertil. Steril., 46:930-833, 1986.

19- **Hurt, G.S., Howards, S.S., Turner, T.T.: The effect of unilateral, experimental varicocele are not mediated through the ipsilateral testis. J. Androl., 8:403-408, 1987.**

20- **Jones, W.R.:** Immunologic infertility-fact or fiction? Fertil. Steril., 33:577, 1980.

21- **Menge, A.C., Berhman, S.J.:** Immunologic infertility. Clin. Obst. Gynec., 22:231, 1979.

22- **Mathur, S., Naker, E.R., Williamson, H.O., Derric, F.C., Teague, K.J., Fudenberg, H.H.:** Clinical significance of sperm antibodies in infertility. Fertil. Steril., 36:486, 1981.

23- **Witkin, S.S., Bongiovanni, A.M., Berkeley, A., Ledger, W.J., Toth, A.:** Detection and characterization of immune complexes in the circulation of infertile women. Fertil. Steril., 42:384, 1984.

24- **Slulivan, M.J., Howe, G.E.:** Correlation of circulating antisperm antibodies to functional succes in vasovasostomy. J. Urol., 117:189, 177.

25- **Fisch, H., Laor, E., BarChoma, N., Witkin, S., Tolia, B.M., Reid, R.E.:** Detection of testicular endocrine abnormalities and their correlation with serum antisperm antibodies in men following vasectomy. J. Urol., 141:1129-1132, 1989.

26- **Hjort, T., Husted, S., Linned-Jepsen, P.:** The effect of testis biopsy on autosensitization against spermatozoal antigens. Clin. exp. Immunol., 18:201, 1974.

27- **Nagler, H.M., White, R.D.W.:** The effect of testicular torsion on the contralateral testis. J. Urol., 128:1343-1348, 1982

28- **Merimski, E., Orni-Wasselauf, R., Yust, I.: Assessment of immunological mechanism in infeartility of the rat after experimental testicular torsion. Urol. Res., 12:179-1892, 1984.**

29- **Bronson, R., Cooper, G., Rosenfeld, D.:** Sperm antibodies: their role in infertility. Fertil. Steril., 42:171-183, 1984.

30- **Mandelbaum, S.L., Diamond, M.P., DeCherney, A.H.:**The impact of antisperm antibodies on human infertility. J. Urol., 138: 1-8, 1987,

31- **Upadhyaya, M., Hibbard, B.M., Walker, S.M.:** Antisperm antibodies and male infertility. brit. J. Urol., 56:531-536, 1984.