ERKEKTE İMMÜNOLOJİK İNFERTİLİTE

MALE IMMUNOINFERTILITY

SARGIN, O., TEZCAN, H.

Haydarpaşa Numune Hastanesi Üroloji Kliniği

ÖZET

Yaşları 22 ile 36 arasında değişen 32 infertil erkek hastada infertilite nedenleri araştırıldı. Çalışmaya dahil edilen bu selektif vakaların yapılan rutin klinik muayenelerinde sistemik bir hastalık bulunmadığı gibi infertilite nedeni olarak da varikosele rastlanmadı. Hastaların % 97'sinde oligospermi mevcuttu ve sperm sayımında en düşük değer mm³'te 425.000, en yüksek değer ise 58×10^6 olarak bulundu.

Seminal sıvıda enfeksiyon saptanan vakalarda yapılan bakteriyolojik tetkik, kültür ve antibiyograma göre uygun antibiyotikler uygulandı ve bu vakalar tekrarlanan spermiogramlardan sonra yeniden değerlendirildi. Hastaların serum FSH, LH, prolaktin ve testosteron değerleri ölçülerek hormonal nedenler araştırıldı. İmmün faktörlerin tetkikinde Eliza yöntemi kullanıldı ve 32 vakanın 11'inde (% 34.3) antisperm antikorlar bulundu. Hasta eşlerinin menstruel sikluslarının 21 ile 28. günleri arasına rastlayan zaman süresi içinde, hastalara günde 100 mg. metilprednizolon tedavisi uygulandı. İki hastanın eşinde tedavi gebelikle sonuçlandı (% 18). Elde edilen sonuçlar ve immün faktörler literatür verilerinin ışığı altında irdelendi.

SUMMARY

We kept 32 infertile male patients whose ages ranged from 22 to 36 under observation. No systemic diseases or varicocele were found upon clinical examination of these selective cases. Oligospermia was recorded in 97 % of the patients and in the semen analysis, the lowest sperm density was 425.000 per cc. while the highest was 58×10^6. Bacteriologic examinations were carried out on patients with infected seminal fluid and appropriate antibiotics were given according to the antimicrobial susceptibility tests. These cases were re-evaluated after the irradication of the infection in question. Assessment of the endocrine factors were also obtained. Immunologic assessment was carried out with the Elisa method and in 11 of the 32 cases (34.3 %) antisperm antibodies were found. A daily dose of 100 mgr. methyl prednisolone was given to these patients during the 21st to 28th day of their wives menstrual cycle. Two of their wives conceived (18 %). The results obtained and the antibody-mediating factors are discussed in the light of the data in literature.

GİRİŞ

İmmünolojik infertilite kavramı 20. yüzyılın başlarından beri bilinmektedir. Hayvan deneylerinde sperm otoantikorlarının elde edilmesi ile spermin antijen özelliği taşıdığı ortaya konulmuştur (8). Antisperm antikorların ilk kez klinik bir antite olarak ele alınması ise 1950'lerde Wilson ve Rumke'nin yaptıkları çalışmalara dayanmaktadır (10,14). İnsan organizmasında güçlü bir antijen olan sperme karşı vücutta normal şartlarda immün bir cevabın gelişmemesi iki teori ile izah edilmektedir.

Kan testis bariyerinde Sertoli hücrelerinin birbirleriyle olan sıkı bağlantıları sperm ve antijenlerini seminifer tübülüs içinde hapsederek bunların immün sistemle temasa geçmesini önlemektedir. Bu koruyucu mekanizmanın herhangi bir nedenle bozulması antisperm antikorların (ASA) teşekkülüne yol açmaktadır. Seminifer tüplerde immünglobülinlerin, makrofajların ve diğer lökositlerin bulunmaması bu tecrit (sekestrasyon) teorisini destekleyen bir kanıt olmaktadır. Sperm antijenlerine karşı immünolojik bir cevabın oluşmadığını açıklayan diğer bir teori de, immünosüpresyon teorisidir. Bu teoriye göre erkekte

üretim yollarından dışarı atılan az miktarda sperm antijeninin uyarısı ile süpresör T lenfositleri aktive olmakta ve bu lenfositler söz konusu antijenlere karşı gelişecek immün cevabı inhibe etmektedirler (13). Ancak spermin sekestrasyon teorisi veya immünosüpresyon teorisinden hangisinin doğru kabul edilebileceği bugün için bilinmemektedir.

Bu çalışmamızda erkek infertil olgularda steriliteye yol açan başlıca nedenler araştırıldı ve immünolojik faktörlerin infertiliteden sorumlu olduğu saptanarak konu bu açıdan değerlendirildi.

MATERYEL, METOD VE BULGULAR

1986-1988 yılları arasında Haydarpaşa Numune Hastanesi Üroloji Kliniği'ne başvuran erkek infertil olgular içinden seçilen ve yaşları 22 ile 36 arasında değişen 32 olguda antisperm antikor (ASA) tayinleri yapıldı (12). Aşağıda belirtilen özellikleri taşıyan hastalar çalışma kapsamına alınmadı: psişik, fiziksel veya otoimmün bir hastalığı bulunanlar, genital muayenede prostat, vas deferens, testis ve epididimlerin cesamet ve kıvamında normalden farklı bulgu verenler; inguinal herni veya kriptorşidi nedeniyle ameliyat geçirenler; testiste travma tarif eden veya biopsi uygulanmış olanlar; skrotumla ilgili cerrahi girişim veya varikoselektomi yapılmış hastalar ve varikosel saptanan hastalar.

Araştırmaya dahil edilenlerin eşlerinde fertilite yönünden yapılan tetkiklerde herhangi bir patoloji görülmedi. Hastalara 3 hafta ara ile 3 kez spermiogram yapıldı ve değerlendirildi. Pyospermi saptanan 5 olguda seminal sıvının bakteriyolojik tetkiki kültür ve antibiyogramı yapıldı ve uygun antibiyotiklerle tedavi uygulandı. Tedaviden sonra hastaların spermiogramları tekrarlandı ve yeniden değerlendirildi. Böylece pyospermi ve hiperviskozite saptanan olgular patolojik kabul edilerek çalışmaya alınmadı. Spermiogramlarda aşağıdaki değerler normalin alt sınırı olarak kabul edildi:

Ejakülat volümü	:	1.5 cc
Sperm sayısı	:	40×10^6/cc
Viabilite	:	% 60
Motilite	:	% 60
Morfoloji	:	% 60 normal

Aşağıdaki tabloda olgularımızdan elde edilen spermiogramların analizi görülmektedir:

Spermiogramın analizi	Vaka sayısı	(%)
Yalnız sayı azlığı	13	40.6
Yalnız motilite bozukluğu	1	3.1
Sayı azlığı ve motilite bozukluğu	13	40.6
Sayı azlığı, motolite ve morfoloji bozukluğu	5	15.6
TOPLAM	32	100

Tabloda da görüldüğü gibi olgularımızın yaklaşık % 97'sinde oligospermi bulunmaktadır ve % 59.3 oranında motilite bozukluğu saptanmıştır.

Olgularda hormonal infertilitede rol oynayan FSH, LH, prolaktin ve testosteron hormonlarının ölçülen serum düzeyleri normal sınırlar içinde bulundu.

Olgularda antisperm antikor (ASA) tayinleri Science Based Industries Ltd. - Israel kiti kullanılarak Elisa metoduyla yapıldı. 1/32'den itibaren elde edilen daha yüksek titrajlar pozitif olarak kabul edildi. Bu değerlendirmeye göre 32 olgunun 11'inde (% 34.3) ASA'lar tesbit edildi. Hasta eşlerinin menstruel sikluslarının 21. ile 28. günleri arasına rastlayan dönemde, hastalara 7 gün süre ile günde 100 mg. methylprednisolone tedavisi uygulandı. İki kür yapılan tedaviden sonra 2 hastanın eşinde gebelik elde edildi (% 18). Bu hastalarda daha sonra Elisa testiyle yapılan değerlendirmelerde ASA'ların kaybolduğu gözlendi. Diğer hastalara uygulanan birkaç kür kortikosteroid tedavisi sonucunda ASA titrajında belirgin düşmeler görülmesine rağmen bu hastaların eşlerinde gebelik ortaya çıkmadı.

TARTIŞMA

Erkekte ASA'lar dolaşımda, seminal plazmada ve direkt olarak sperm yüzeyinde olmak üzere üç bölgede bulunmaktadır. Bir kısım araştırıcılar hasta serumundan elde edilen ASA'lar ile sperm yüzeyinde bulunan antikor cinslerinin farklı olduğunu bildirmişlerdir (5). ASA'lar IgA, IgG ve IgM sınıfındandır. IgG ve IgM'nin dolaşımda bulunmasına karşılık IgG ve IgA antikorları seminal

plazmada daha yüksek miktarlarda yer almaktadır. IgA'nın prostat sekresyonundan seminal sıvıya geçtiği ve fertilazasyonu önleyen bir ASA olmadığı ileri sürülmektedir (6). Serum IgG seviyesinin yaklaşık % 1'i erkek genital sekresyonunda bulunur ve bazı hallerde ASA'lar dolaşımda tayin edilemediği halde IgG sperm yüzeyinde bulunabilmektedir (5,9). Bu ASA'ların sperm yüzeyinde mi araştırılacağı veya serumda mı tayin edilmesi gerektiği konusunda tartışmalar sürmektedir. Buna ilaveten ASA'ları tayin eden testler genellikle spesifik, hassas ve objektif olmamaktadır (4). Çalışmamızda da kullandığımız Elisa testiyle ilgili olarak literatürde antijen olarak hazırlanan sperm fiksasyonunun, sperm plazma membranının antijenik özelliğini değiştirdiği ve normal şartlarda görülmeyen sperm içi antijenlerinin açığa çıkmasına neden olduğu bildirilmektedir (3). Bu suretle yanlış pozitif test sonuçlarının elde edilmesi kaçınılmaz olmaktadır. Varikosel, genital enfeksiyon, testis travması ve genital obstrüksiyon gibi ASA düzeyini arttıran faktörleri çalışmamıza dahil etmemiş olmamıza rağmen, ASA mevcudiyetini hastalarımızın % 34.4'ü gibi yüksek bir oranda saptamış olmamız Elisa testinin yukarıda belirtilen özelliği ile açıklanabilir. Nitekim literatürde infertil erkeklerde % 24 veya daha düşük oranlarda ASA bulunduğu bildirilmektedir (2).

ASA'ların yokedilmesine yönelik tedavide immünosüpresif olarak kortikosteroidler kullanılmaktadır. Ayrıca spermin intrauterin inseminasyonu, in vitro fertilizasyon, donör inseminasyonu diğer tedavi yöntemleridir. Son zamanlarda sperme bağlı immünglobülinleri enzimatik proçesle ortadan kaldıran yeni bir tedavi şekli geliştirilmektedir. Kortikosteroidler otoantikor yapımını azaltır, hücreye bağlı antijen ile antikorun reaksiyonunu önler ve komplemana bağlı sitotoksisiteyi engeller (3,4). Literatürde farklı tedavi protokolleri bildirilmiştir. Shulman (11) 96 mg. metilprednizolon kullanmış ve hastaya, eşinin menstrüel siklusunun 21. gününden başlamak suretiyle, 7 günlük bir tedavi şeması uygulamıştır. Bu tedavi ile % 44 oranında gebelik sağlamıştır. Henry (7) aynı yöntemi kullanmış ve % 31'lik bir gebelik oranı bildirmiştir. Alexander ise (1) 7 günlük 60 mg prednisone tedavisiyle kontrol grubunda % 12 oranında gebelik görülmesine karşılık % 45'e çıkan bir gebelik oranı vermektedir. Literatürde kısa süreli ve yüksek doz kortikosteroid tedavisinin uzun süreli ve düşük dozlu tedaviden daha iyi bir sonuç verdiği belirtilmektedir. Çalışmamızda iki kez uygu-

ladığımız 7 günlük 100 mg methyl prednisolone tedavisi sonunda 11 hastadan 2'sinin (% 18) eşinde gebelik elde edildi. Diğer hastalarda tedavinin bir kaç kez tekrarlanmasına rağmen olumlu sonuca ulaşılamadı. Bu hastalarda tedavi ile ASA düzeyinde düşüş görülmekle birlikte sperm yüzeyindeki antikorların etkilenmediğini veya infertilitede immünolojik olmayan ve bilinmeyen bir mekanizmanın rol oynadığını düşünebiliriz.

Hastalarımıza uyguladığımız kortikosteroid tedavisinin bilinen yan etkilerinden hiçbiriyle karşılaşılmadı (3). Sonuç olarak, infertil hastalarda belirgin bir neden yok ise veya belli bir nedene yönelik tedavi ile olumlu sonuçlar elde edilemiyorsa, bu hastalarda öncelikle immün faktörlerin araştırılması ve ASA saptanan hallerde kortikosteroid tedavisinin uygulanması görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1- **Alexander N.J., Sampson, J.H., Fulgham D.L.:** Pregnancy rates in patients treated for antisperm antibodies with prednisone. Int J. Fertil. 28:63, 1983.

2- **Bronson, R., Cooper, G., Rosenfeld, D.:** Sperm antibodies: Their role in infertility. Fertil. Steril., 42;171, 1984.

3- **Haas, G.G.Jr.:**Antibody-mediated causes of Male Infertility. Male infertility in Urol Clin. N. Am. 14:3, 1987.

4- **Haas, G.G.Jr., Cines, D.B., Schreiber, A.D.:** Immunologic infertility: Identification of patients with antisperm antibody. New Engl. J. Med. 303:722, 1980.

5- **Haas, G.G.Jr., Chreiber, A.D., Blasco, L.:** The incidence of sperm-associated immunoglobulin C_3, the third component of complement, in infertile men. Fertil. Steril., 39:542, 1983.

6- **Haas, G.G., Weiss-Wik, R., Wolf, D.P.:** Identification of antisperm antiodies on sperm on infertile men. Fertil. Steril., 38:54, 1982.

7- **Hendry, W.F., Stedronska, J., Parslow, J., et al.:** The results of intermittent high dose steroid therapy for male infertility due to antisperm antibodies. Fertil, Steril., 38:591, 1982.

8- **Metchnikoff S.:** Etudes sur la spermatoxine. Ann Inst Pasteur Lille, 13:737, 1899.

9- **Rumke, P.:** The origin of immunoglobulins in semen. Clin. Exp. Immunol, 17:287, 1974.

10- **Rumke, P., Van Amstel, N., Messer, E.N., et al.:** Prognosis of fertility of men with spermagglutinins in the serum. Fertil, Steril., 25;393, 1974.

11- **Shulman, S., Harlin, B., Davis, P.:** Immune infertility and new approaches to treatment. Fertil, Steril., 29:309, 1978.

12- **Tezcan, H.:** Nedeni bilinmeyen enfertil erkekler antisperm antikor ensidansı. Uzmanlık Tezi, İstanbul 1989.

13- **Tng, K.S.K.:** Autoimmunity of the testis. In Dhindsa D.S., Schumecher, G.F.B. (eds) Immunological Aspects of Infertility and Fertility Regulation. New York, Elsener, North Holland, 1980.

14- **Wilson, L.:** Spermagglutinins in human semen and blood. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 85: 652, 1954.