

INFERTİLİTEDE IMMUNOLOJİK FAKTÖRLER

Dr. Miñhat BURSALI (x)
Dr. Bektař YILDIRIM (xx)
Dr. Ahmet AYYILDIZ (xxx)
Dr. Erdal TUNCEL (xxx)
Dr. Behzat ÖNİZ (x)
Dr. Mehmet ATAMAN (x)

ÖZET:

İnfertilitesi izah edilemeyen 30 evli çift immünolojik infertilite yönünden araştırıldı.

İmmünolojik infertilitenin etiyoloji ve patogenezi gözden geçirildi.

Antisperm-antikör ve immobilizasyon testleri ile sperm antikörleri arandı. 30 çiftin önemli bir kısmında infertilite sebebinin immünolojik faktörlere bağı olduğu ortaya kondu. Uygulanan tedavi metodları literatür bilgilerine göre izah edildi.

GİRİŞ:

İnfertilite eski çağlardan beri toplumun üzerinde durduğu ve hemen daima kadının suçlandığı bir konu olmuştur.

Bugün genel olarak evli çiftlerin % 85-89'u çocuk sahibi olabilmelerine rağmen % 11-15'i infertil olup, hayatlarını çocuksuz sürdürmektedirler.

Nesillerin devamında ve aile yapısının sağlam temellere oturtulmasında, çocuğun varlığı günümüzde de çok önemli bir unsur olarak yerini korumaktadır.

Bilim ve teknikteki gelişmeler tıpta sessiz ama büyük ilerlemelere yol açmasına rağmen infertilite problemi birçok yönü ile hala çözüm beklemektedir. İnfertilitesi izah edilemeyen hastalarda hekim yakın zamana kadar çaresiz kalmıştır.

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

(xx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kürsü Başkanı.

(xxx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

İmmünolojinin insan üreme sistemine uygulanmaya başlaması ile izah edilemeyen infertilitesi olanlarda teşhis ve tedavi alanında yeni umutlar belirmiştir. Teşhis metodları geliştirildikçe kısırlık tedavisinde küçümsenmeyecek yeni bir yaklaşım yolu açılmış olacaktır.

İmmünolojik olayların infertiliteye neden olabileceği hakkındaki ilk görüşler 1899 senesinde Landsteiner ve Metchnicoff'un kobaylar üzerindeki çalışmaları sonunda ortaya atılmıştır (14,15).

Ne var ki uzun seneler bu görüş fazla ilgi çekmemiş, son 30 yıl içerisinde konu üzerinde ciddi-çalışmalar yapılmıştır. 1954'de Wilson'un (25), immünolojik faktörlerin infertilitede rolü olabileceği teorisi bu sahada araştırma yapmak için pek çok ilim adamına ışık tutmuştur.

Spermin bir antijen olarak tesir gösterip erkek ve kadında antikör husule getirmesi ve bu antijen-antikör birleşmesi sonucu oluşan reaksiyonlar infertilitenin immünolojik yönünü ortaya koyar. Onun içinde immünolojik infertilite araştırılırken erkek ve kadının birlikte incelenmesi gerekmektedir.

İnfertilitede immünolojik sebepleri araştırırken amaçladıklarımız şunlar olmuştur:

1- İnfertiliteye yol açan immünolojik faktörlerin infertilite etiyolojisindeki yerini göstermek ve ne oranda infertilite etkeni olabileceğini ortaya çıkarmak.

2- İnfertil çiftlerde kliniko-immünolojik bağ kurarak onların problemlerini çözmeye yardımcı olmak,

3- İnfertilite sebebi immünolojik bir faktörse, her geçen gün hastanın gerçekten aleyhine olmakta ve antikör titresi her temastan sonra yükselmektedir. Erken teşhis bilhassa bu vakalarda tedavi müddetini kısaltarak kadının daha erken anne olmasını mümkün kılmaktadır.

Bu çalışma infertilitede sperm antijeninin rolü olabileceğini ortaya koymaktadır. İnfertiliteye sebep olabilecek patolojileri bulunamayanlarda sperm antijeninin tesbit edilmesi rutin infertilite teknikleri arasında immünolojik tetkiklerinde konulmasıyla daha iyi sonuçlar alınabileceği gerçeğini göstermekte olduğu inancındayız.

İNFERTİLİTEDE İMMUNOLOJİK REAKSİYONLARIN GELİŞMESİ

İmmünitenin anlaşılması organizmanın kendinden olanı ve olmayanı nasıl ayırdığının bilinmesiyle başlar. Organizmanın kendi yapısına, yabancılik özelliği taşıyan maddelere karşı gösterdiği tepkimeye, 'İmmün Cevap', bununla ilgilenen bilim dalına da 'İmmünoloji' diyoruz.

Organizma yabancı maddelere karşı spesifik ve nonspesifik olmak üzere iki şekilde reaksiyon gösterir.

Nonspesifik immünitede makrofajlar ve polimorf nüveli lökositler önemli bir rol oynarlar. Bunlardan enflamasyon, fagositoz görülebilen reaksiyonlardır.

Spesifik immünitedeki olaylar ise spesifik antijenin etkisine ve reseptör tanıma olayına dayanmaktadır. Bu immün cevabın başında lenfositlerin yer aldığını görüyoruz. Antijenler lenfositlerle ilişki kurmadan önce R.E.S. (Retikülo Endotel-yal Sistem) hücreleri tarafından alınıp hazırlandığı, antikorların plazma hücrelerinin yapıldığı gösterilmiştir (2). Bu immünite humoral veya sellüler immünite şeklinde ortaya çıkmaktadır. Her ikisinde de sensitize lenfositlerin antijen ile aktivasyonu gerekmektedir.

Semen prodüksiyonunu da içeren birçok antijenik uyarımda non spesifik reaksiyonlar ile hem humoral hem de hücreyel reaksiyonlar neticesi immün cevap ortaya çıkar (7).

İNSAN SPERMATOZOON'UNUN ANTİJENİK ÖZELLİKLERİ

İnsan sperm hücrelerinin birçok antijenik özellikleri vardır. Antijenlerin oluştu-
rdukları antikorlarda immünobiolojik metodlarla tesbit edilebilmektedir (7,23).

Yıkılmış insan sperm hücrelerine karşı tavşanlardan elde edilen antikorlar kullanılarak 7 farklı antijen tesbit edilmiştir (24,25).

Spermin baş, gövde, kuyruk ve spiralinde değişik antijenik parçalar mevcuttur. İnfertiliteden sorumlu olan antijenlerin hangi bölümde bulunduğu ve isbatı infertilitenin immünolojik sebebinin tedavisi ile doğum kontrolü aşısının yapılmasında esaslı bir adım teşkil edecektir.

Seminal plazma ve spermatozoonlarda bulunan en-önemli antijen örtü antijenleridir (Coating antigens). Bu antijen Vesiküla Seminalis'lerden sekrete edilen Laktoferrin'dir. Sperm hücreleri antijenik maddelerini muhtemelen sperm transportu sırasında almaktadırlar (7,23). Sperm ve seminal plazmadaki antijenik parçaların 12-20 arasında olduğu sanılmaktadır.

ANTİKORLAR

İmmünolojik sistemde yer alan antikorların başlıcaları plazmositler tarafından yapılan humoral ve sellüler antikorlar olup bu antikorlar lenfositler aracılığı ile efektör hücre ile direkt temasta bulunarak dokuda zarara neden olurlar.

Bazı durumlarda transvaginal yolla verilen antijenlerde, genital sistemlerden makrofajlarca parçalandıktan sonra dalağa gelirler. Dalak ve R.E.S. organlarında retiküler hücreler de antikor yapımına yol açarlar. Bu antikorların büyük bir kısmı T lenfositlerince bir kısmı da plazma hücrelerince taşınırlar (2,23).

Evli çiftlerde immünolojik faktörlerin infertiliteye neden olması:

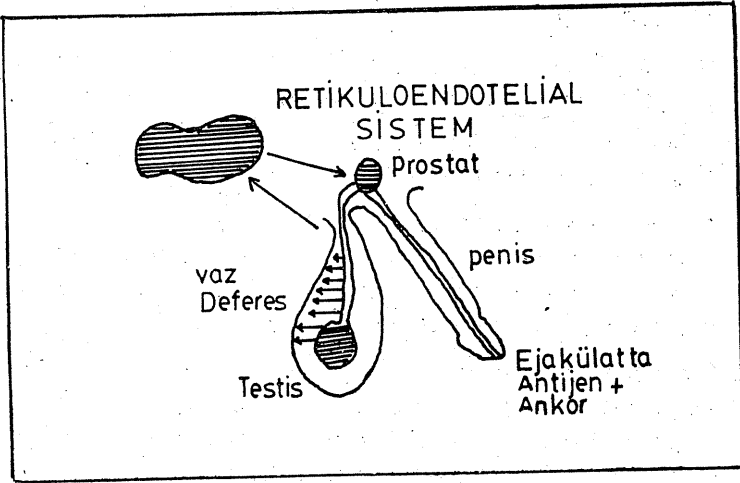
A- Erkekten Otoimmünite

B- Kadında sperme karşı antikorlar yolu ile iki şekilde olmaktadır.

A- Erkekde Otoimmünite:

Şahsın kendi ejakülasyon materyallerine karşı, kendi R.E.S.'inde antikorlar husule gelmesine 'OTOİMMÜNİTE' denilir. Bu antikorlar çok kısa bir süre içerisinde ejaküle edilen spermın immobilizasyonuna veya aglütinasyonuna sebebiyet vermektedir (24).

Erkekde geçirilmiş epididim ve testis enfeksiyonları, genital organlara olan travmalar veya genital organlarda yapılan cerrahi müdahaleler sonunda sperm veya seminal plazma kısa süre için dahi olsa ekstrasvaze olmaktadır. Bu ekstrasvazasyon genellikle makrofaj, lenfosit ve plazma hücrelerinin infiltrasyonu ile sonuçlanmaktadır. Bu sızma veya ekstrasvazasyon 2-3 ay süreli veya devamlı olduğu takdirde R.E.S.'de erkeğin kendi sperm ve seminal plazmasına karşı yabancı bir proteinmiş gibi antikorların teşekkülüne yol açmaktadırlar.



Şekil- 1: Erkekde Otoimmünitenin husule gelmesi (Üstay'dan)

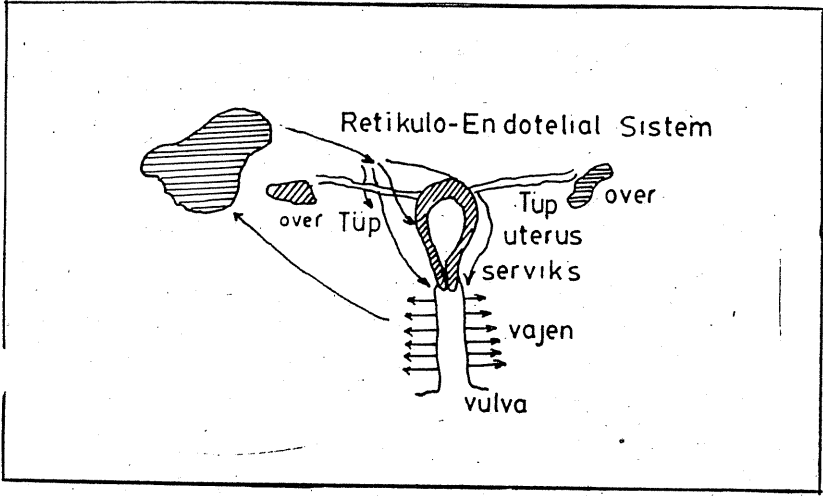
Bu otoanikorlar dolaşım yolu ile testis ve genital organlara gelerek testisin tam veya kısmi harabiyetine yol açtığı gibi, prostat mayisinde bulunan antikorlarda ejakülasyon esnasında canlı ve hareketli olan spermeleri çok kısa süre içerisinde immobilize veya aglütinize etmektedir (8,10,17,18).

B- Kadında Sperme Karşı Antikorlar :

Cinsel temas sonucu antijenik özelliğe sahip sperm kadın genital sistemine devamlı olarak atılmaktadır.

Halen kati olarak bilinmemekle beraber bilhassa vaginal enfeksiyonlar sonucu kadında bulunması içabeden vajen florasının tabi enzimleri tahrip olunca, sperm antijenleri vajen mukozasından absorbsiyon ve makrofajların spermi fa-

gositozu neticesi kadın dolaşımına geçerler. kadın dolaşımına karışan sperm ve seminal plazma yabancı bir protein gibi tesir ederek kadının R.E.S.'inde antikor teşekkülüne neden olmaktadır. Cinsel temaslarda devam ettikçe bu antikorlarda yükselmektedir (6,12,23,24).



Şekil- 2: Kadında sperme karşı antikor husule geliş (Ustaydan)

Kadında husule gelen antikorlar kan dolaşımında bulunmaktadır. Daha çok servikal doku ve mukoşa, az olarak endometrium ve endometrial sekresyona, tubalara ve tubal sekresyona gelmektedir. İmmünofluoresan teknik ile antikorların bu dokulara geldikleri gösterilmiştir. Bu dokulara gelmiş olan antikorlar cinsel temas sonucu ejaküle edilen sperm ile temasa gelir gelmez, spermin fertilize edici kabiliyetini spermi aglutine ve immobilize ederek ortadan kaldırmaktadırlar (3,19).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine 1982-1984 tarihleri arasındaki-iki yıllık süre içinde infertilite nedeniyle başvuran hastalardan, genital ve ürolojik muayeneleri normal olan ve immünolojik tetkiki kabul eden 30 çift üzerinde yapılmıştır.

İnfertil çiftler infertiliteye neden olabilecek rutin tetkiklerden geçirildiler. Mevcut tetkiklerinde patoloji tesbit edilemeyen ve infertilitesi izah edilemeyen 30 çift immünolojik infertilite tetkikine tabii tutuldular.

İmmünolojik infertilitede kullanılan testler şunlardır:

- 1- Sperm Immobilizasyon Testi (9,16,23).

2- Franklin-Dukes Sperm Aglütinasyon Testi (4,5):

Üstay'ın yaptığı değişiklikle Antisperm-antikör testi olarakda kullanılmaktadır (22,23).

3- Kibrick-Aglütinasyon Testi (Presipitasyon Testi) (13):

İlk defa 1952 yılında Kibrick ve arkadaşları tarafından tarif edilmiş ve Nakabayashi (16) tarafından geliştirilmiş yakın zamanda Shulman (20) tarafından modifiye edilerek kullanılır hale getirilmiştir.

4- Hemaglütinasyon İnhibisyon Testi:

İyi teçhiz edilmiş laboratuvara ihtiyaç vardır. Stavitsky (21) tarafından modifiye edilmiştir.

5- Sitotoksiste Testi

Bu testlerin iki-tanesi kullanılarak hasta ve eşinde sperme karşı antikörlerin mevcut olup olmadığı araştırılmakta ve birisinde elde edilecek pozitif neticenin doğruluğu diğeri ile mukayese edilebilmektedir.

Bizim bu çalışmada kullandığımız testlerin yapılışı şöyledir:

I - Sperm Immobilizasyon Testi :

Bu test 1968 yılında İsojima (9) tarafından tarif edilmiştir. Serumda komplemana tabi sperm antikörlerinin tesbiti esasına dayanmaktadır.

Test için taze ve motilitesi iyi olan semen numuneleri kullanılır. Semen numunesi mililitrede 60 milyon sperm olarak şekilde Hannk's tampon çözeltisi ile dilüe edilir. Endojen komplemanın tahribi için serum örnekleri 56 C°'de 30 dakika süre ile benmaride inaktiye edilir. Kompleman olarak taze tavşan veya kobay serumu kullanılır.

Testin yapılışı

MATERYAL : — 0.250 ml. İnaktive edilmiş hasta serumu (kadın ve erkekden)

— 0.250 ml. İnaktive edilmiş normal insan serumu

— 0.050 ml. Taze semen (60 milyon/ml. erkek hastadan)

— 0.100 ml. Taze kobay komplemanı

METOD : — 0.250 ml. İnaktive edilmiş hasta serumu
(Kadın ve erkeğin)

— 0.025 ml. Taze semen (60 milyon/ml. de dilüe)

— 0.050 Kobay komplemanı

KONTROL : — 0.250 ml. İnaktive edilmiş normal insan serumu

— 0.025 ml. Taze semen

— 0.050 ml. Taze kobay komplemanı

Karışımlar 10x75 mm. lik tüplere konur ve karıştırıldıktan sonra 37 C'de 60 dakika inkübasyona tabi tutulur. 60 dakika sonra test ve kontrol tüplerindeki spermelerin motilitesine bakılır. Netice % ile ifade edilir. Test serumunun sperm motilitesi, kontrol serumunun sperm motilitesi ile mukayese edilerek sperm immobilizasyon değeri (S.I.V.: Sperm Immobilisation Value) tayin edilir. Kontrol serumundaki motil sperm sayısı, test serumundaki motil sperm sayısına bölünür. Eğer, S.I.V. = x, sayısı 2 (iki)'den büyükse test POZİTİF'tir. Hastada sperm immobilize edici antikorların mevcut olduğu anlaşılır.

$$\text{S.I.V.} : \frac{\text{Kontrol Tüpündeki Motilite}}{\text{Test Tüpündeki Motilite}} = x$$

II- Antisperm Antikor Testi :

(Sperm Aglütinasyon Testi)

Bu test 1964 yılında Franklin-Dukes tarafından tarif edilmiş (4,5) ve daha sonra Üstay tarafından modifiye edilerek yapılan değişiklikle Antisperm-antikor testi adını almış olup bir çok laboratuarda uygulanmaktadır (22,23,24).

Test-için 50 milyon/ml. üzerinde sperm sayısı ve en az % 50 si motil sperm numuneleri alınır. Erkeğin semeni Hank's tampon çözeltisiyle 50 milyon/ml. olacak şekilde ayarlanır.

Erkek ve kadından 10'ar ml. venöz kan alınır. Pıhtılaşmaya bırakılır. Sonra 10 dakika 4000 devirde santrifüjde tutularak ayrılan temiz ve berrak serum 30 dakika 56 C'de benmaride komplemanın yıkımı için inaktive edilir.

Inaktive edilmiş erkek ve kadının kan serumları 1/1, 1/5, 1/10 oranında Hanks's tampon solüsyonuyla sulandırılır ve her dilüsyondan 0.5 ml. alınır. Her 0.5 ml. serum olan tüpe 0.050 ml. bu 50-milyon/ml. olarak ayarlanmış olan semenden ilave edilir.

Ayrıca kontrol olarakda bir tüpe kan serumu yerine yalnız serum fizyolojik ve semen konur.

Bu tüplerin hepsi bir arada 37 C.'deki inkübatöre konur. 15', 30', 1 ve 2 saat sonra bu tüplerden alınan örneklerle mikroskopta bakılır. Spermiler eğer aglütinasyon yaparlarsaki bu - başbaşa, kuyruk kuyruğa, - baş kuyruğa şeklinde olur o zaman test MÜSBET'tir.

Aglütinasyon yoğunluğuna göre test şöyle değerlendirilir:

- + : Muhtelif alanda iki spermin aglütinasyon göstermesi
- ++ : Her alanda iki spermin aglütinasyon göstermesi
- +++ : Her alanda aglütine bir topluluğun bulunması

++++ : Her alanda birkaç aglütine topluluğun bulunması

+++++ : Umumi massif aglütinasyon olması

Bu testte kadın serumunun bulunduğu tüplerdeki aglütinasyon kadında kocasının spermlerine karşı antikorların mevcut olduğunu ifade eder.

Erkeğin kendi serumunda kendi spermilerine karşı aglütininlerin (antikorların) bulunması, erkekte otoaglütinasyonu ifade eder.

BULGULAR

İzah edilemeyen infertilitesi olan 30 hastamızın 21 (% 70)'i primer infertilite, 9 (% 30)'u sekonder infertilite idi.

30 hastamızın 13'ünde ABO uygunsuzluğu vardı.

30 çiftte-erkeklerin yaşları 25 ile 40 arasında olup, ortalama 29 dur.

Eşlerinin yaşları 19 ile 38 arasında ortalama 25 idi. Diğer anlamda kadın hastalarımız genç-ve yüksek fertilitite yaşında idi.

Hastalarımızın evlilik süreleri 1.5 sene ile 16sene arasında değişmekte ortalama 5.7 senedir.

Infertilite süreleri ise 1.5sene ile 14 sene arasında ortalama 5.1 sene idi. Hastalarımızın uzun zaman geçmesine rağmen infertilite-nedenine çare bulmak için sabırla bekledikleri ve ümitlerini kesmedikleri görülmektedir.

Erkeklerin yapılan ürogenital muayenesinde 3 hastamızda sol latent varikozel tesbit edildi Bir hastamızda da sağ latent varikozel vardı. Bir hastamız ise 4 yıl önce varikozel operasyonu geçirmişti. 25 hastamızın ürogenital muayenesi normaldi.

Kadın hastalarımızın jinekolojik muayeneleri normaldi.

30 erkeğin spermogram bulgularında, ejakülasyon volümleri 2-5 ml. arasında değişiklik gösteriyordu. Ama normal sınırlar içerisinde idi. Sperm sayısı mililitrede 67-260 milyon arasında normospermi değerlerinde idi.

Spermilerin lifefaksiyon süreleri 10-20 dakika arasında yani normal değerlerde idi ve motiliteleri de % 60 üzerinde idi.

Yine 30 erkeğin hepsinde de % 70 üzerinde normal morfolojik özellikte spermeler vardı.

Netice olarak spermogram bulguları immünolojik tahlil için uygun nitelik ve sayıda olup, fertilitite içinde normal değerleri taşıyordu.

Kadın hastalarımızın menstrüel siklusu ve menstrüasyon süresini anamnezlerinden faydalanarak tesbit ettik.

Ovulasyon tesbiti için endometrial biopsi ve probe küretajdan faydalandık. 30 hastamızda da ovulasyon mevcuttu.

Hastalarımızda Tuba Uterinaların açık olup, olmadığını tesbit için H.S.G. ve Speck testinden faydalandık. Her iki metodlada tüpler açık bulundu.

Yukarıdaki tetkikleri yapılan hastalarımızı izah edilemeyen inferiliteleri nedeniyle immünolojik tetkike tabii tuttuk.

Hastalarımıza Üstay tarafından modifiye edilen Antispermantikor testi ve sperm immobilizasyon testini uyguladık. Immobilizasyon testi bir anlamda ilk testle alınan sonuçları destekler veya reddeder mahiyette idi.

Immünolojik tahlile-tabii tuttuğumuz erkeklerde, Antispermantikor testi ile 5 hastada (% 16.6) aglütinasyon yani otoantikörler tesbit ettik. Bunlardan birisinde bir + 'lik zayıf aglütinasyon, birinde iki ++ 'lik yani her mikroskop alanında iki spermin aglütinasyon yaptığı görüldü. İki vakada üç +++ 'lik yani her alan da aglütine topluluk ihtiva eden spermler tesbit ettik. Bir hastada beş +++++ 'lik umumi massif aglütinasyon olduğu gözlemlendi.

Otoaglütinasyon gösteren hastalardan birinde sağ latent varikosel, birinde 4 yıl önce geçirilmiş varikosel operasyonu mevcuttu.

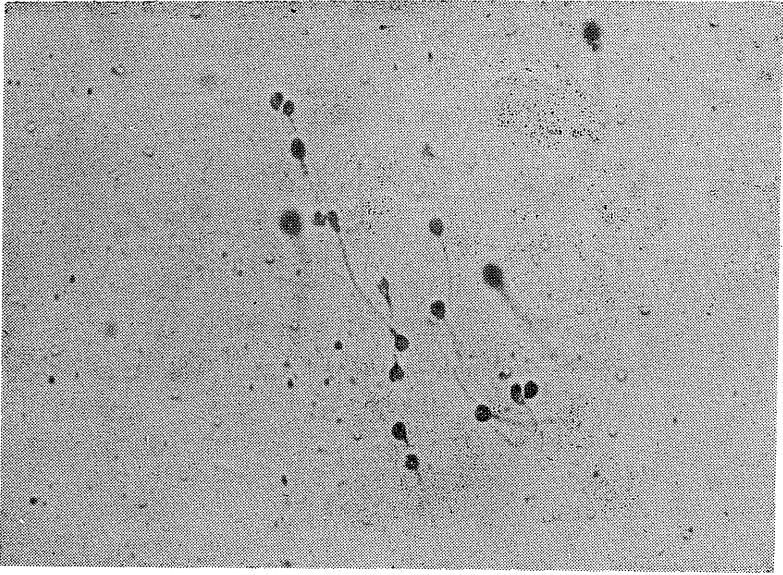
30 kadın hastamızın 7 tanesinde (% 23.3) antisperm-antikör ve immobilizasyon testleri ile pozitif neticeler elde ettik.

Antisperm-antikör testi ile bir hastamızda bir + 'lik zayıf aglütinasyon ve pozitif immobilizasyon bulundu. Bu hastamız 4 yıllık primer infertil idi ve kocasının ikinci evliliği olup, ilk evliliğinden 3 çocuğu vardı.

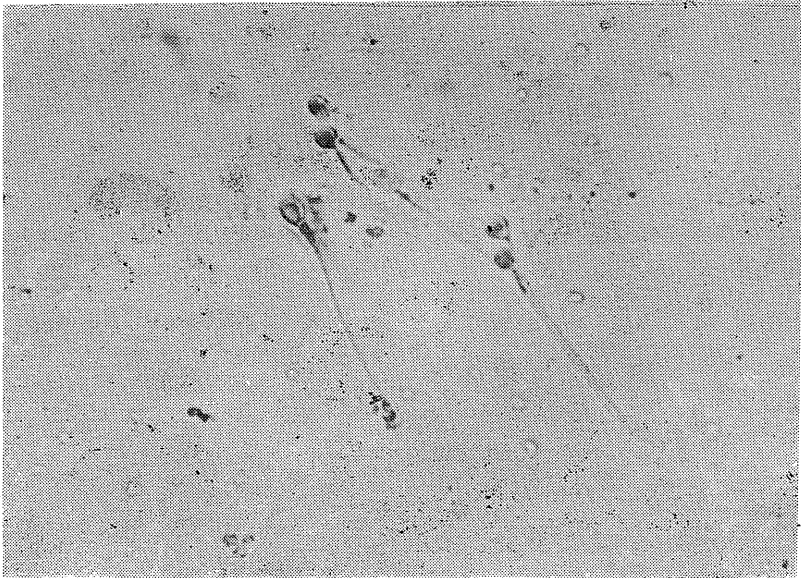
Beş kadın hastamızda iki ++ 'lik aglütinasyon yani eşlerin spermlerine karşı antikörler mevcuttu. Bu beş hastamızın immobilizasyon testleride pozitifdi. Bunlardan ikisinin eşlerinde de otoantikörler vardı.

Bir hastamızda beş +++++ 'lik umumi massif aglütinasyon bulundu. Immobilizasyon testi de pozitifdi. Hastamız 3 yıllık primer infertilite olup, kocasında da kuvvetli pozitif otoantikörler vardı.

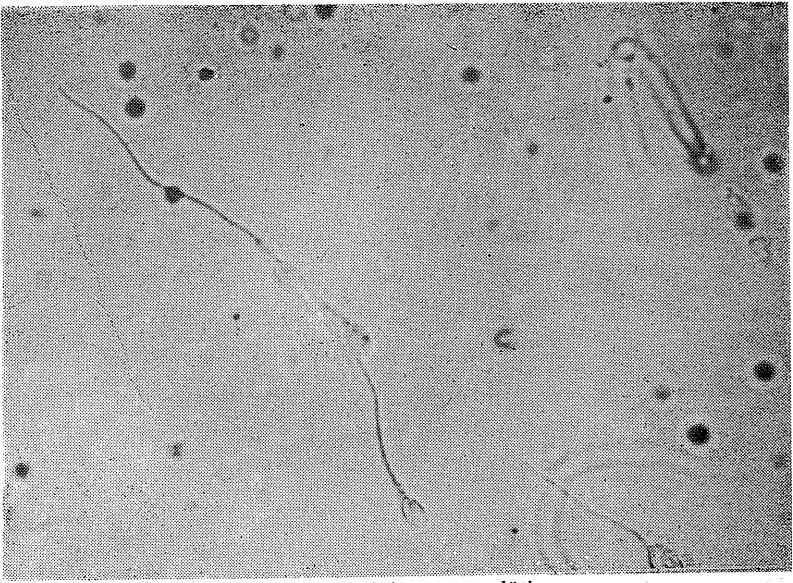
Sperm aglütinasyonları baş başa (Resim-1) baş kuyruğa (Resim-2) kuyruk kuyruğa (Resim-3) ve karışık aglütinasyonlar (Resim-4) şeklinde idi.



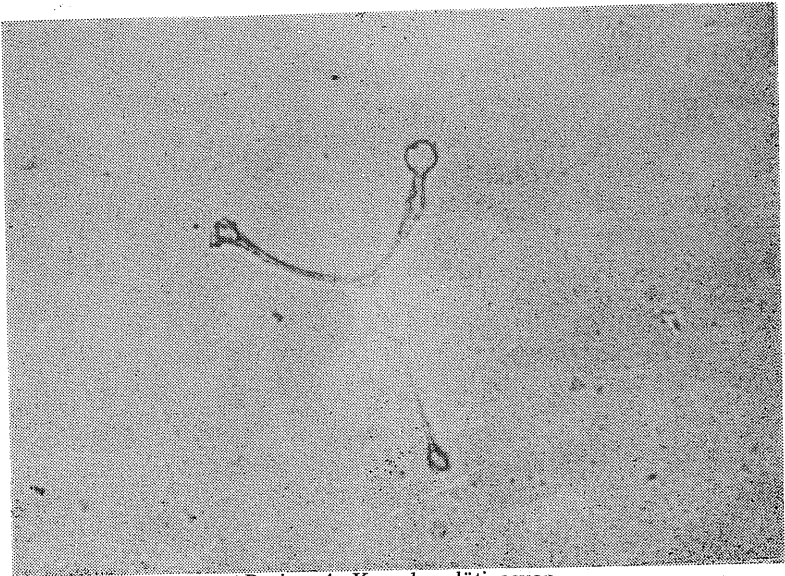
Resim- 1: Baş-baş ağıltınasyon



Resim- 2: Baş-kuyruğa ağıltınasyon



Resim- 3: Kuyruk-kuyruğa aglütinasyon



Resim- 4: Karışık aglütinasyon

TARTIŞMA

Yaptığımız araştırma ile bir çok yönü karanlık olan ve izah edilemeyen infertilite sorununa immünolojik faktörlerinde büyük oranda neden olabileceği, açıklanmaya çalışılmıştır.

Primer ve sekonder infertilite nedeniyle kliniğimize müracaat eden ve yapılan tetkiklerinde infertilite sebebi olabilecek bir patoloji tesbit edilemeyen 30 çift üzerinde antisperm-antikör ve immobilizasyon testleri ile serumlarında sperm antikörleri araştırılmıştır.

30 kadının 7'sinde (% 23.3) ve 30 erkeğin 5'inde (% 16.6) infertilite sebebinin spermelere karşı meydana gelen antikörler olduğu tesbit edilmiştir.

Otoantikör tesbit edilen 5 erkek hastadan birinde sağ latent varikosel, birinde 4 yıl önce geçirilmiş varikosel operasyonu mevcuttu. Otoimmünite etiyojisinde diğer yazarlarda varikosel ve geçirilen genital cerrahi müdahaleleri suçlamışlardır (10,16,17).

Phadke ve Padukone (17), Vas Deferens ligasyonu yapılan 50 erkekde % 32 nisbetinde sperm aglütininleri tesbit etmişlerdir. Bunlardan 3 tanesinde uygun tedavi ile çocuk sahibi olduklarını 1964'deki yayınlarında bildirmişlerdir.

1959'da Rumke ve Hellings (18), orijinal gözlemlerinde 2015 erkek hastayı incelemeye tabi tutmuşlar. Bu erkeklerin % 3.2 sinde sperm aglütininlerinin olduğunu yayınlamışlardır. Otoantikör ihtiva eden bu erkeklerde otoantikör varlığı ile vas deferenslerden birinin veya ikisinin tıkalı olması arasında yakın bir ilişkinin mevcut olduğunu bildirmişlerdir.

30 kadın hastamızdan 7 tanesinde (% 23.3) antispermantikör ve immobilizasyon testleri pozitif bulundu.

Franklin-Dukes (4,5) kendilerinin bulduğu mikroaglütinasyon tekniğini kullanarak infertil kadınlarda yaptıkları araştırmalarda % 20 oranında sperme karşı antikörler tesbit ettiler. Bu kadınları tedavi etmek için kocalarına kondom tedavisi uyguladılar. 6 ay sonunda 13 kadının 10'unun serumunda antikora rastlamadıklarını ve bu 10 kadından 9 unun ovulasyon gününde yaptıkları korumasız cinsi temasla hamile kaldıklarını yayınladılar.

Üstay (23) yurt dışında yaptığı çalışmada infertilitesi izah edilemeyen 329 hastadan 40'ında pozitif antikör titresi elde etmiş ve bu hastalara kondom tedavisi uygulayarak 11 tanesinde gebelik meydana geldiğini yayınlamıştır.

Kadın ve erkekde sperme karşı antikörler meydana gelebileceği kabul edilmektedir. Bu nedenle eşlerin her ikisinden de serum alınarak antikör yönünden araştırılması gereklidir.

Diğer önemli bir hususta iki farklı test metodunu kullanılarak birinde elde edilecek pozitif neticenin diğeri ile uygunluğunu araştırmak gereklidir. Bizde anti-

perm-antikör testi ile pozitif netice elde ettiğimiz hastalara immobilizasyon testini de tatbik ederek her ikisi arasında uygunluk teminini sağladık.

Bu çalışmada şu sorular akla gelebilir. Neden bütün veya hiç olmazsa büyük bir kısım evli çiftlerde spermin antijenik özelliğine bağlı infertilite husule gelmiyor?

Bu konuda en iyi cevabı Seymour Katsh (12) vermiştir. Bu görüşe göre:

Antijen olarak tesir eden sperm ve seminalplazma üreme organlarının (vajen, serviks, korpus ve tüpler) mukoza tabakalarında absorbe edilirse de bir kısımda fagositlerce tahrip edilirler. Her iki halde de bu iki antijenik materyal inaktive edilmedikleri takdirde antikör imalinden mesuldürler. Bu nedenle antijenleri inaktive eden bir mekanizmanın mevcudiyetini ispat etmek gerekecektir. Bu inaktivatörler arasında mantığa en uygun geleni enzimatik sistemlerdir. Enzimlerin sayısının çokluğu nedeniyle infertilitede ölü olduğu düşünülen sperm antijenlerinden adını A.S.A. (Anti Spermatojenik Antijen) diye kullandığımız sperm akrozomunda bir polipeptid sakkarid olan antijenle, bu antijene etkileri olan enzimler teker teker karşılaştırılmış, sonra kobaylara zerk edilerek, kobaylar immünize edilmiştir. Etkileri kobayların hamile kalıp kalamama kabiliyetleri ölçülerek araştırılmıştır. Kobayların genital organlarında tabii olarak bulunan, 1-Lösin Aminopeptidaz 2-Alfa Amilaz 3- Lipaz 4- Alkalen fosfataz enzimleri bu antijenleri yok edebilecek durumda olup, infertilite husule gelmesini önlerler. Bu enzimatik mekanizmanın mevcut olmadığı veya hassas çalışmadığı hallerde antijenler tahrip edilemeyip dolaşıma girerler ve immünolojik infertiliteden sorumlu olurlar.

Bununla birlikte sperm antikörlerinin organik sebeblere bağlı infertilite vakalarında da bulunabileceği kabul edilmektedir (7,23). Ancak bu konuyu bu çalışmamızın dışında tuttuk.

ABO uygunsuzluğunun da infertilite immünolojisinde rolü olabileceği ileri sürülmektedir (1,8,19). O kan gruplu kadınların serumlarında A ve B antikörlerinin bulunduğu ve bu antikörlerin servikal mukusda bulunmaları halinde, A ve B antijenleri taşıyan A ve B kan grubundaki eşlerin spermeleriyle serviksde karşılaşmalarında antijen-antikör reaksiyonunu çözebileceği ve infertiliteye yol açabileceği ileri sürülmüşse, ABO uyumsuzluğunun ancak bazı abortus vakalarında rolü olabileceği üzerinde durulmuş ve infertilite immünolojisinde fazla önemli olmadığı belirtilmiştir (1,8,19).

Infertilitesi immünolojik sebeblere bağlı olan hastalara bu gün uygulanabilen tedavi metodları Koitus Kondomatus, koitus interruptus ve otoantikör bulunan erkek hastalarda ise immünosupressif gaye ile kortizon tatbikinden ibarettir. Diğer immünosupressifler ve Testosteron da denenmektedir (5,7,11,20).

Biz de pozitif netice elde ettiğimiz hastalara antijenik sperm ile genital organların temasını kesmek ve antikör titresini azaltmak için koitus kondomatus ve koitus

interruptus tedavisi uyguladık. Bu tedavi süresi 3-12 ay'dır. Yine otoantikör bulunan hastalara ovulasyondan iki hafta önce başlamak üzere günde 15 mg. Prednisolon 2 hafta süre ile verildi. Fertilite şansını artırabilmek için ancak ovulasyon günlerinde koitusa müsaade edildi.

Araştırma grubuna uyguladığımız tedavi şekilleri ile henüz olumlu bir sonuca varılamamıştır. Koitus kondomatus ve interruptus tavsiye edilen çiftler için henüz yeterli süre dolmamıştır. Ayrıca hastalarımızın kültürel durumunun yetersizliği ve 6-12 ay gibi uzun bir süre tam cinsel perhizin eşler tarafından ne derece uygulanabildiği ve uygulamadaki geçerliliği şüphelidir. Aynı zamanda steroid tedavisine alınan otoantikör bulunan hastalar içinde zaman faktörü önemlidir.

İzah edilemeyen infertilite vakalarının önemli bir bölümünün immünolojik faktörlere bağlı olduğu yaptığımız çalışmada ortaya konmuştur.

IMMUNOLOGIC FACTORS IN INFERTILITY

S U M M A R Y

In this study, 30 married couples with unexplained infertility were examined for immunologic infertility. Meanwhile, the etiology and the pathogenesis of immunologic infertility was reviewed.

We have searched antibodies against spermatozoa in sera of these patients by sperm agglutination and sperm immobilization tests. As a result, we found that infertility was due to the immunologic factors in most of these couples.

K A Y N A K L A R

- 1- Akerman, D.R.: Antibodies of ABO system and the metabolism of human spermatozoa. Nature. 312: 5073, 1967.
- 2- Bilgehan, H.: Genel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi, Ege Üni. Tıp Fak. Yayını, İzmir, 1981, s. 203-362.
- 3- Fjallbrant, B.: Cervical mucus penetration by human spermatozoa treated with antispermatozoal antibodies from rabbit and man. Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 48: 71, 1969.
- 4- Franklin, R., Dukes, C.D.: Further Studies on Sperm agglutinating Antibody and Unexplained infertility, Jama Obstet. Gynecol. 190: 682-683, 1964.
- 5- Franklin, R., Dukes, C.D.: Sperm agglutinins and human infertility Female. Fertil-Steril. 19: 263-267, 1968.
- 6- Gold, J.J.: (Çeviri: Aykut Kazancıgil) Jinekolojik Endokrinoloji. Güven Kitabevi. 2. Baskı, Ankara, 1979, s. 632-646.

- 7- Gökşin, N.: Infertilitede immünolojik Faktörler. Uzmanlık Tezi. İst. Üni. Tıp Fakültesi, İstanbul, 1980.
- 8- Halim, A., Antoniou, D., Lane, J., and Blandy, J.: The significance of antibodies to sperm in infertile men and their wives. *Brit. J. of Urol.* 46: 65, 1974.
- 9- Isojima, S.L.: and Ashitaka, Y.: Immunologic analysis of sperm immobilizing factor found in sera of women with unexplained sterility. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 101: 677, 1968.
- 10- Jordon, S.J., Dubin, L., Hotchkiss, R.S.: Varicocele, as related to infertility. *Fertil-Steril.* 18: 36, 1967.
- 11- Kamran, S., Moghissi, M.D., Tommy, N.E.: Treatment of immunologic infertility. *Infertility Obstet. Gynecol.* 47: 947-950, 1982.
- 12- Katsh, S.: Inactivation of sperm antigens by the sera and tissues of the female reproductive tract. *Int. J. Fertility.* 13: 104, 1964.
- 13- Kibrick, S., Belding, D.L., and Merrill, B.: Methods for the detection of antibodies against mammalian spermatozoa I. A gelatin agglutination test II. *Fertil-Steril.* 3: 419-430, 1952.
- 14- Landsteiner, K.: Zur kenntnis des spezifisch auf blutkorpershen wirkenden sera. *Zoo. Bakt.* 25: 545, 1899.
- 15- Metchnikoff, E.: Etudes sur la resorption des cellules. *Ann. Int. Pasteur.* 13: 737, 1899.
- 16- Nakabayashi, A.T., Tyler, E.T., and Tyler, A.: Immunologic Aspects of human infertility *Fertil-Steril.* 6: 544-550, 1961.
- 17- Phadke, A.M., Padukone, K.: Presence and significance of autoantibodies against spermatozoa in the blood of men, with obstructed vas deferens. *J. of Reprod. Fertility.* 7: 163, 1964.
- 18- Rumke, P.H., Hellings, M.D.: Autoantibodies against spermatozoa in sterile man. *Am. J. Clin. Pathol.* 32: 357, 1969.
- 19- Schwimmer, W.B., Ustay, K., Behrman S.J.: Sperm agglutinating antibodies and decreased fertility in prostitutes. *Obstet. Gynecol.* 20: 192, 1967.
- 20- Shulman, S., Friedman, M.R.: Antibodies to spermatozoa, V. Antibody activity in human cervical mucus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 122: 101, 1975.
- 21- Stavitsky, A.B.: Micromethods for the study of protein and antibodies. article I, and article II. *J. of Immun.* 72: 360-367, 1954.

- 22- Ustay, K.: Antisperm-antibody test. Clinical Application. Üniv. of Michigan Medical Center Jour. 32: 225, 1967.
- 23- Ustay, K.: İmmünolojik faktörlerin infertilitedeki rolü ve bu immüniteden sorumlu olan antijenik fraksiyon. Doçentlik tezi. H.Ü. Tıp Fakültesi, Ankara, 1968.
- 24- Ustay, K.: İnfertilite (Kısırlık), H. Ü. Yayınları, H. Ü. Basımevi, Ankara, 1973. s. 122-249.
- 25- Wilson, L.: Spermagglutinin in human semen and blodd. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 85: 652-655, 1954.