

YÜKSEK MİKST ANTİGLOBULİN REAKSİYON DEĞERİNİN İNFERTİL ERKEK HASTALARIN TEDAVİSİNDE KULLANILAN YARDIMCI ÜREME YÖNTEMLERİNİN BAŞARISI ÜZERİNE ETKİSİ

INFLUENCE OF HIGH MIXED ANTI-GLOBULIN REACTION RATE ON EFFICIENCY OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNIQUES IN THE MANAGEMENT OF MALE INFERTILITY

Ulviye ALİYEVA, Burak TURNA, Emil MUKHTAROV, Barış ALTAY, Bülent SEMERCİ, Necmettin ÇIKILI

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İZMİR

ABSTRACT

Introduction: Retrospective analysis of the results of assisted reproductive techniques (ART) of infertile males with high mixed anti-globulin reactions (MAR).

Materials and Methods: Data of 69 infertile male patients with high mixed anti-globulin reactions values ($>15\%$) treated in Ege University IVF Centre between 1997 and 2005 were retrospectively evaluated. Various assisted reproductive techniques (ART): Intrauterine inseminations (IUI), in vitro fertilization (IVF), intracytoplasmic sperm injection (ICSI) were applied to all patients. The influences of high MAR values on ART were analyzed. Patients were also categorized with regards to smoking and receiving corticotherapy before treatment. SPSS 13.0 for Windows XP were used for statistical analysis.

Results: Mean patients age was 35.5 ± 3.9 years old. Mean MAR value was $84 \pm 0.2\%$. A total of 87 ART were applied (65 IUI, 18 ICSI and 4 IVF). Out of 69 patients 21 (30.4%) of them received corticosteroids before any ART for 3 months. ART were successful in 15 infertile couples: 5 IUI (success: 6.1%); 9 ICSI (success: 50%); 1 IVF (success: 25%) and unsuccessful in 54 infertile couples. We had 15 successful ART and only 6 of them (42.86%) were instructed corticotherapy before ART and this constituted 28.5% of patients receiving corticotherapy. We had 15 successful and 54 unsuccessful ART cycles out of 69 couples. Male partner had an anamnesis about smoking at 53% and 80% of couples with successful and unsuccessful ART cycles respectively and the difference was statistically significant ($p < 0.05$). Corticotherapy did not seem to influence the results of ART ($p > 0.05$).

Conclusion: It is possible to achieve as high as 22% success rates of pregnancy even in the presence of high MAR values. Corticotherapy did not influence ART results. Smoking has a negative effect ART results.

Key words: Male infertility, Mixed anti-globulin reaction, Assisted reproductive techniques

ÖZET

Bu çalışmada, Anlamlı yüksek mikst antiglobulin reaksiyon (MAR) değeri olan infertil erkek hastalardaki uygulanmış yardımcı üreme yöntemlerin (YÜY) sonuçlarının retrospektif analizini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışma kapsamında 1995-2005 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Aile Planlanması ve Kısırlık Araştırılma (Tüp Bebek) Merkezi'nde infertilite nedeniyle değerlendirilen yüksek MAR değerine sahip 69 infertil erkek hasta incelenmiştir. Hastaların tamamına çeşitli YÜY (İÜİ, İVF, İCSİ) uygulanmıştır. Yüksek MAR düzeyinin YÜY'e olan etkisi analiz edilmiştir.

Çalışmamıza alınan hastaların ortalama yaşı 35.5 ± 3.9 . Ortalama MAR değerleri 84 ± 0.2 . YÜY'den toplam 65 İÜİ, 18 İCSİ ve 4 İVF uygulanmıştır. 21 hasta (%30.4) YÜY öncesi 3 ay süreyle kortikosteroid almışlardı. YÜY uygulanan 5 hastada İÜİ (başarı: %6.1), 9 hastada İCSİ (başarı: %50) ve 1 hastada İVF (başarı: %25) sonucunda toplam 15 çiftte gebelik elde edilebilmişti. Bunlardan sadece altısı (%40) işlem öncesi kortikosteroid tedavisi almıştır, kortikoterapi alan hastaların sadece %28.5'ini oluşturuyordu. Gebelik oluşan çiftlerden %53.3'ünde erkek eş sigara kullanmaktayken, gebelik oluşmayan grupta sigara içme oranı %80 idi ($p < 0.05$). YÜY öncesi kortikosteroid tedavisi kullanılmasının YÜY sonuçlarını etkilemediği tespit edilmiştir ($p > 0.05$).

Yüksek MAR değeri olan hastalarda YÜY ile %22'ye varan gebelik oranlarına ulaşmak mümkün olmaktadır. YÜY öncesi kortikosteroid tedavisinin YÜY'ine olumlu bir etkisi görülmemektedir ve bu hastalara direkt İCSİ uygulanması önerilir. Sigara kullanımının YÜY'ine olumsuz etkisi vardır.

Anahtar kelimeler: Erkek infertilitesi, Mikst antiglobulin reaksiyon, Yardımcı üreme yöntemleri

Dergiye Gönderme Tarihi: 19.01.2007

Yayına Kabul Tarihi: 27.05.2007 (Düzeltilmiş hali ile)

GİRİŞ

Primer infertilite tanımı eşlerin istemelerine ve herhangi bir gebeliği önleyici yöntem kullanmalarına karşın en az 1 yıl içerisinde çocuk sahibi olamaması anlamında kullanılmaktadır. Normal bir çiftin bir ay içerisinde gebe kalma şansların %20-25, 6 ay içerisinde %75 ve bir yıl içerisinde ise %90'dır¹. İnfertilite olgularının yaklaşık %20'si tamamıyla bir erkek etkeninden, %30-40'ı ise hem erkek hem de kadın etkenlerinden kaynaklanır.

Puberte dönemine giren erkeklerde testiste seminifer tübüller içerisinde Sertoli hücreleri aracılığıyla kan-testis bariyeri oluşmaktadır. Bu bariyer immün sistemi sperm yüzey antijenleri ile teması korumaktadır. Antisperm antikorlar bu bariyerin bozulması sonucu oluşmaktadır. Erkeklerin yaklaşık %60'ında vazektomiden sonra antisperm antikorlar gelişir^{2,3}. İki taraflı vaz deferens agenezisi olan olgularda kaput epididimden sperm aspirasyonu sonrası elde edilen spermelerin üzerinde antisperm antikorlar taşındığı gösterilmiştir⁴. Akut epididimit, orşit, inmemiş testis ve genital travmalar sonrasında da antisperm antikorlar gelişebilir⁵⁻⁷. İmmünolojik infertilite riskleri; üreme sisteminin enfeksiyonları (%58) (epididimoorşit %6 oranında rastlanmaktadır), varikozel (%35), orşit istenmeyen yan etkisi olmayan künt skrotal yaralanma (%21), obstrüksiyon (%3), kriptorşidizm ve anejakulasyon (%1) olarak sayılabilir⁸. Fertil erkeklerde %2, infertil erkeklerde ise %10 civarında antisperm antikorlar saptanır⁹.

Antisperm antikorlar başlıca IgA, IgG ve IgM olmak üzere üç alt tipten oluşur. IgA; prostat, vezikula seminalisler, bulboüretal glandlar, epididimler ve üretral glandlarda sekrete edilir. Bu sekresyon vazektomi veya enfeksiyonlar sonrası artmaktadır. IgG ise serumda saptanır ve serumdan semene transüstasyon yoluyla geçmektedir. Bu durum kan-testis bariyerin bozulması ile anlam kazanmaktadır. Antisperm antikorların saptanması için birkaç test (direkt ve indirekt immunobead testi, ELİSA testi ve MAR testi) kullanılmaktadır. Dünya tıp yayınlarında son yıllarda immünolojik infertilite tedavisinde yardımcı üreme yöntemlerin başarısı yine irdelenmektedir¹⁰⁻¹².

Çalışmamızda anlamlı yüksek MAR değeri olan infertil erkek hastalarda uygulanmış olan yardımcı üreme tekniklerin (YÜY) sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma kapsamında 1995-2005 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Aile Planlanması ve Kısırlık Araştırılma (Tüp Bebek) Merkezi'nde infertilite nedeniyle değerlendirilen yüksek MAR (>%15) değerine sahip olan 69 infertil erkek hastanın verileri incelenmiştir. Hastaların tamamına çeşitli yardımcı üreme tekniği (İÜİ, İVF, İCSİ) uygulanmıştır. Yüksek MAR düzeyinin yardımcı üreme yöntemlerinin başarısına olan etkisi analiz edilmiştir. Hastalar ayrıca sigara ve yardımcı üreme yöntemleri öncesi kortikosteroid kullanımına göre kategorize edilmiştir.

Grupların homojenitesinin korunması amacıyla, varikozel (daha önceden ameliyat veya varlığı) ya da daha önceden geçirdikleri ameliyat veya hastalıkları olan kişiler çalışma dışında tutulmuştur.

MAR testi (mixed antiglobulin reaction test) sperm yüzeyine bağlı antikorları tespit etmektedir. MAR testi, "Coombs reaksiyonu" temeline dayanır. Test edilecek spermier IgG veya IgA antisperm antikor taşıyorsa daha önceden hazırlanan eritrositlere yapışır. Sonuçlar değerlendirilip 3 şekilde rapor edilirler:

Negatif MAR testi: Aglutinasyon oluşturan motil spermierin olmaması ve tüm spermierin aglutinasyon oluşturmada hareket etmesidir.

Pozitif MAR testi: Motil spermierin %10-90'nın aglutinasyon oluşturmalarıdır.

Şiddetli pozitif MAR testi: Motil spermierin %90-100'ünün aglutinasyon oluşturmalarıdır ve çok az serbest sperm bulunmalarıdır.

Motil spermierin %50'den fazlasının eritrositlerle yapışması durumunda bu test klinik olarak anlamlıdır.

Fertilizasyon oranı başarılı sonuç olarak kabul edilmiştir.

Retrospektif olan çalışmamızda istatistiksel analiz SPSS 13.0 for Windows XP yöntemi ile uygulanmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 35.5±3.9 olarak tespit edilmiştir. Tüm hastaların ortalama MAR değeri %84±0.2 idi. Yardımcı üreme yöntemlerden toplam 65 hastaya İÜİ (intrauterin inseminasyon), 18 hastaya İCSİ (intrasitoplaz-

YÜKSEK MAR DEĞERİNİN YARDIMCI ÜREME YÖNTEMLERİNİN BAŞARISI ÜZERİNE ETKİSİ
(Influence of High MAR Rate on Efficiency of Assisted Reproductive Techniques)

mik sperm enjeksiyonu) ve 4 hastaya İVF (in vitro fertilizasyon) uygulanmıştır. Bazı hastalara ilk girişimlerde başarısızlık olması nedeniyle birkaç kez yardımcı üreme yöntemlerinin kullanımına gereksinim duyulmuştur. 69 hastadan 21'ine (%30.4) yardımcı üreme tekniklerinin yapılması öncesi 3 ay süreyle kortikosteroid tedavisi (günlük 20 mg prednizolon) verilmiştir. Çalışmaya alınan erkeklerin 55'i düzenli sigara kullanmaktaydı.

Ege Üniversitesi Aile Planlanması ve Kısırlık Araştırılma (Tüp Bebek) Merkezi'ne başvuran ve MAR değeri anlamlı yüksek olan 69 infertil çiftin değerlendirilmesi sonucunda aşağıdaki bilgiler elde edilmiştir (Tablo 1). Çeşitli yardımcı üreme yöntemleri ile infertilite tedavisi uygulanan toplam 15 çiftte gebelik elde edilmiştir. Bunlardan 5 hastaya İÜİ (başarı oranı: %6.1), 9 hastaya İCSİ (başarı oranı: %50) ve 1 hastaya da İVF (başarı oranı: %25) yapılmıştır. 54 çiftte yardımcı üreme yöntemlerinin uygulanmasına karşın gebelik elde edilememiştir. 60 İÜİ, 9 İCSİ ve 3 İVF sonrası gebelik sağlanamamıştır. Ortalama MAR değeri gebelik sağlanan çiftlerde 80 ± 0.18 iken başarısızlık grubunda ortalama MAR değeri 85 ± 0.17 olarak ortaya çıktı. Bunun da istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p > 0.05$). Başarılı sonuç elde ettiğimiz hastalardan sadece 6 kişi (%40) işlem öncesi kortikosteroid tedavisi almıştır ki bu oran araştırmaya katılan ve kortikosteroid tedavisi alan tüm hastaların sadece %28.5'ini oluşturmaktadır (Tablo 2). Bu sonuç YÜY öncesi kortikosteroid tedavisi kullanımının başarı sonuçlarını etkilemediğini göstermiştir ($p > 0.05$). Çalışmamıza alınan 69 çiftin 53'ünde erkek eşin sigara kullanım öyküsü saptanmıştır. Yardımcı üreme yöntemleri ile gebelik sağlanan

çiftlerden %53.3'ünde (8 kişi) erkek eş sigara kullanmaktayken, gebelik sağlanamayan grupta erkek eşin sigara içme oranı %80 idi (43 kişi). Yardımcı üreme yöntemlerinin başarısı, erkek eşin sigara kullandığı çiftlerde istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p < 0.05$).

TARTIŞMA

Bildiğimiz kadarıyla antisperm antikorlar sperm işlevlerini birkaç farklı seviyede etkileyebilirler. Antikor ile kaplanmış spermilerin servikal mukus penetrasyonu bozulabilir; spermilerin kapasitasyonlarında inhibisyon veya erken akrozomal reaksiyon oluşabilir ve oosit fertilizasyon özellikleri bozulabilir. İÜİ için sperm hazırlanırken yapılan basit yıkama spermilerin üzerinde olan antikorların uzaklaştırılmasını tam olarak sağlayamamaktadır. Bu nedenle şiddetli pozitif MAR testi olan hastalarda İÜİ başarı şansı oldukça düşüktür ve bu yöntemin kullanılmaması önerilir. Ancak MAR %50'nin altında olan ve motil spermilerin en az 5-10 milyon/ml olan hastalarda İÜİ yardımcı üreme yöntemi olarak kullanılabilir. Steroid tedavisinde amaç aşırı derecede aktif bir bağışıklık sisteminin zayıflatarak sperm antikorlarının sayısının düşürülebileceği kavramına dayanır. Yapılan çalışmalar incelendiğinde, 1983'de Alexander ve ark. 60 mg/gün prednizolon ile toplam 19 hastada steroid tedavisi uygulanmış ve 4 aylık tedavi sonrası 14 çiftte kendiliğinden gebelik elde edilerek başarı sonucunu %45 olarak açıklamışlardır¹³. Fakat bu sonuçlar farklı çalışmalarda %9 ile %45 arası olarak değişmektedir ve son zamanlarda immünolojik infertilitede kortikosteroid tedavisi eskisi kadar sık kullanılmamaktadır. Ulcova-Gallova ve ark. tarafından

Tablo 1. Yüksek MAR değeri olan hastaların alt gruplara dağılımı

	Yaş	MAR (%)	Sigara içenler	Kortikosteroid kullanımı
YÜY sonrası fertilizasyon (+) (N=15)	34±3.7	80±0.18	8 (%53.33)	6 (%40)
YÜY sonrası fertilizasyon (-) (N=54)	35.9±4.3	85±0.17	43 (%80)	15 (%27.78)
		Ns	p<0.05	p<0.05

Tablo 2. Kortikosteroid kullanımına göre hasta dağılımı

Kortikosteroid		Yaş	MAR	Gebelik	
Tedavi (+)	Ort.	36.4	95%	6/21	p>0.05
	(±)	4.41	0.07		
Tedavi (-)	Ort.	35.1	79%	9/48	
	(±)	4.19	0.18		

2000 yılında yapılmış çalışmada immünolojik infertilitede uzun dönemli kortikosteroid tedavisi sonrası İVF uygulanması önerilmektedir¹⁴. Günümüzde şiddetli immünolojik infertilitenin tedavisindeki en etkin seçenek, yüksek başarı oranı olan (%30-40) İVF ve İCSİ'dir. Bizim çalışmada İCSİ başarı oranı %50 olarak bildirilmiştir, fakat hasta sayısının artmasıyla bu oranın değişmesi mümkündür. Bu yöntemlerle antisperm antikorların yarattığı sperm transportunda ve penetrasyonunda var olan sorunlar giderilebilmektedir. İCSİ erkek infertilite tedavisinde halen başarılı bir tedavi yöntemi olarak görünmektedir ve bununla birlikte sperm ölçüt bozukluklarıyla İCSİ başarısı arasında istatistiksel fark bulunmamıştır¹⁵. Yüksek MAR değeri olan hastalarda yardımcı üreme yöntemleri ile %22'ye varan gebelik oranlarına ulaşmak mümkün olmaktadır. Yardımcı üreme yöntemlerin kullanımı öncesi kortikosteroid tedavisinin yardımcı üreme yöntemlerine istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisi görülmemektedir. Bizim çalışmamızda ise kortikosteroid tedavisi alan tüm hastaların sadece %28.5'inde yardımcı üreme yöntemlerin kullanılması sonrası gebelik elde edilmiştir. Sigara kullanımının yardımcı üreme yöntemlerine olumsuz etkisi bilinmektedir¹⁶. Çalışmamızda alınan sonuçlar bunu şiddetle desteklemektedir. Yukarıda gösterilenlere dayanarak, şiddetli immünolojik infertilite tanısı alan hastalarda kortikosteroid tedavisi verilmeksizin İVF/İCSİ gibi yardımcı üreme yöntemlerine başvurulmasını tavsiye ediyoruz.

Yayınlarında değişik oranlarda değişik ölçütlerle yüksek MAR değeri olan erkek hastalara yardımcı üreme teknikleri kullanılması öncesi kortikosteroid tedavisinin faydası bildirilmiştir. Fakat tedavinin süresi, yan etki ve maliyeti göz önüne alındığında ve çalışmamızda elde edilmiş sonuçlarla birlikte biz bu grup hastalara altta yatan enfeksiyona ait bulgular tedavi edildiği halde kortikoterapiye önerilmeden yardımcı üreme yöntemlerinin uygulanması için tüp bebek merkezlerine yönlendirilmesini öneriyoruz.

KAYNAKLAR

- 1- **Spira A:** Epidemiology of human reproduction. Hum Reprod; 1: 111-115, 1986.
- 2- **Ansbacher R:** Sperm-agglutinating and sperm-immobilizing antibodies in vasectomized men. Fertil Steril; 22: 629-632, 1971.
- 3- **Fuchs EF, Alexander NJ:** Immunologic considerations before and after vasovasostomy. Fertil Steril; 40: 497-499, 1983.
- 4- **Patrizio P, Silber SJ, Ord T, et al:** Relationship of epididymal sperm antibodies to their in vitro fertilization capacity in men with congenital absence of the vas deferens. Fertil Steril; 58: 1006-1010, 1992.
- 5- **Iqbal PK, Abegbe AJ, Hughes Y, et al:** Clinical characteristics of subfertile men with antisperm antibodies. Br J Obstet Gynecol; 96: 107-110, 1989.
- 6- **Heindenrich A, Bonfig R, Wilbert DM, et al:** Risk factors for antisperm antibodies in infertile men. Am J Reprod Immunol; 31: 69-76, 1994.
- 7- **Urry RL, Carrell DT, Starr NT, et al:** The incidence of antisperm antibodies in infertility patients with a history of cryptorchidism. J Urol; 151: 381-383, 1994.
- 8- **Bozhedomov VA, Teodorovich OV:** Epidemiology and causes of autoimmune male infertility. Urologia; 1: 35-44, 2005.
- 9- **Clarke GN, Lopata A, McBain JC, et al:** Effect of sperm antibodies in males on human in vitro fertilization (IVF). Am J Reprod Immunol Microbiol; 8: 62-66, 1985.
- 10- **Vujisic S, Lepej SZ, Jerkovic L, Emedi I, et al:** Antisperm antibodies in semen sera and follicular fluids of infertile patients: relation to reproductive outcome after in vitro fertilization. Am J Reprod Immunol; 54:13-20,2005.
- 11- **van Weert JM, Repping S, van der Steeg JW, Steures P et al:** IUI in male subfertility: are we able to select the proper patients? Reprod Biomed On Line; 11: 624-631, 2005.
- 12- **Tepla O, Peknicova J, Koci K, Mika J, et al:** Evaluation of reproductive potential after intracytoplasmic sperm injection of varied human semen tested by antiacrosomal antibodies. Fertil Steril; 86: 113-120, 2006.
- 13- **Alexander NJ, Sampson JH, Fulgham DL:** Pregnancy rates in patients treated for antisperm antibodies with prednisone. Int J Fertil; 28: 63-67, 1983.
- 14- **Ulcova-Gallova Z, Bouse V, Rokyta Z, et al:** Effect of corticosteroids on sperm antibody concentration in different biological fluids and on pregnancy outcome in immunologic infertility. Zentralbl Gynakol; 122: 495-499, 2000.
- 15- **Altay B, Apaydın E, Erdoğan Ö ve ark:** Sperm parametrelerin İCSİ başarısındaki rolü. Türk Üroloji Dergisi; 30: 308-312, 2004.
- 16- **Triopon G, Tailland ML, Faillie JL, et al:** In vitro fertilization and smoking: use of urinary cotinine and expired air carbon monoxide measurements. Gynecol Obstet Fertil; 34: 1043-1050, 2006.