

## BEHÇET HASTALIĞINDA İNFERTİLİTE (ÖN RAPOR)

### INFERTILITY IN BEHÇET'S DISEASE (A PRELIMINARY REPORT)

Dr.Turgut ALKIBAY\*, Dr.Meral BOZKURT\*\*, Dr.Meltem ÖNDER\*\*, Dr.İlhan KERSE,  
Dr.Ömer KOCABEYOĞLU\*\*\*\*, Dr.Mehmet Ali GÜRER\*\*, Dr.İbrahim BOZKIRLI\*

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji\*, Dermatoloji\*\* Anabilim Dalları, Gülhane Askeri Tıp  
Fakültesi Üroloji\*\*\*, Mikrobiyoloji\*\*\*\* Anabilim Dalları  
Gazi Tıp Dergisi 2 : 49-52, 1991

**ÖZET :** Behçet hastalığı olgularının bir kısmında görülen infertilitenin nedenlerini ve görülme sıklığını araştırmak üzere, 26 olgu infertilite kriterleri yönünden değerlendirilmiştir. Öykü, fizik muayene, Behçet hastalığı nedeniyle kullanılan farmakolojik tedaviler, spermogram bulguları, immünfloresan antikor tekniği ile antisperm antikor düzeylerinin tayini değerlendirilmede kullanılan kriterlerdir.

Behçet hastalığı olgularında % 34.6 oranında antisperm antikor saptanırken, bu oran kontrol grubunda % 12 olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $P = 0.05$ ).

**Anahtar Kelimeler :** Behçet Hastalığı, Infertilite.

**SUMMARY :** The lack of fertility is occasionally seen in patients with Behçet's disease. In order to find out the pathogenesis of infertility in Behçet's disease, all the available parameters of 26 patients followed during years 1987-1989 were evaluated by an urological team in the Medical Faculty of Gazi University.

A statistically significant elevation of antisperm antibodies was found in patients with Behçet's disease when compared with the healthy controls (34.6 % versus 12 %,  $P = 0.05$ ).

**Key Words :** Behçet's Disease, Infertility.

### GİRİŞ

Multisistemik bir hastalık olan Behçet hastalığında infertilite zaman zaman sözü edilen bir bulgu olmuştur. Bu durum başlangıçta hastaların kullandığı ilaçlara bağlanmışsa da, daha sonraları immünoşüpresif ilaç almayanlarda da infertiliteye rastlandığı görülmüştür. Behçet hastalığında infertilitenin yeri, önemi ve sebepleri konusunda bugüne kadar yapılan az sayıda araştırma yeterli olmamış ve değerlendirme için kesin bir ölçü oluşturamamıştır (Azizerli ve ark. 1984).

Hastalığın seyrinde % 4-12 oranında orşit ve/veya epididim bildirilmiştir (Kaplan ve Ahmet, 1984). Bu inflamatuvar olayların sebep olduğu hücresel değişiklikler, otoimmüniteyi başlatarak infertiliteye neden olabilir. Diğer taraftan Behçet'li olgularda sık rastlanan HLA B5 doku grubu özelliği de otoimmünite için bir zemin oluşturabilmektedir (Sepici ve ark. 1988).

Behçet hastalığı olgularında görülen infertilite ve bunun sebepleri ile sıklığına yönelik bir yorum getirebilmek amacıyla planlanan bu çalışmada,

klasik infertilite tanı yöntemleri yanında olgularda antisperm antikorlar da araştırılarak olası bir otoimmünitenin varlığı incelenmiştir.

### MATERYAL METOD

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesine başvuran ve Behçet hastalığı tanısı alan 26 erkek hasta bu çalışmada değerlendirilmiştir.

Hastaların tümünden detaylı bir anamnez alınarak Behçet hastalığı tanısı konulmadan önce ve sonra geçirdikleri tüm hastalıkların ve kendilerine uygulanan medikal ve cerrahi tedavilerin dökümü çıkarılmıştır. Bunlara ek olarak medeni durumları, koitus alışkanlıkları ve sıklığı, eşlerindeki gebelik, düşük ve doğum sayıları ile ilgili sorular yöneltilmiş ve bu bilgiler kaydedilerek infertilite yönünden değerlendirilmiştir.

Tüm olgular titiz bir ürolojik muayeneden geçirmiştir.

Her olgudan değişik zamanlarda üçer adet spermogram elde edilmiştir. Spermogramlar masturbasyon yoluyla üçer günlük abstinens periodları sonrasında elde edilen ejakülat numunelerinden standart kriterlere göre sperm sayısı, motilite ve morfoloji yönünden değerlendirilmiştir.

Olgulardan kan örnekleri alınarak, serumları antisperm antikorların varlığı yönünden araştırılmıştır. Antisperm antikorların saptanmasında immünfloresan antikor tekniğinden yararlanılmıştır (Hjort ve Hansen, 1971).

Antisperm antikor test sonuçlarının değerlendirilmesinde kontrol grubu olarak ürogenital sistem patolojisi olmayan 25 erkek gönör seçilmiş ve serum örnekleri alınarak saklanmıştır.

İstatistiksel değerlendirmede Fisher'in kesin Ki-kare testinden yararlanılmıştır.

### BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan 26 olgunun yaşları 20-46 arasında değişmekte olup, ortalama 28.30 yıldır.

Olgulardan 20 (%76.92)'si evli, 6 (%23.07)'si ise bekar olarak bulunmuştur.

Öyküye göre 16 (%61.53) olgu fertil, 4 (%15.38) olgu primer infertil, 1 (%3.84) olgu ise sekonder infertil olarak bulunmuştur. 5 (%19.23) olgu ise kontrasepsiyon yöntemi uyguladığını belirtmiştir. Olguların ürogenital sistem hastalıkları

yönünden öyküleri ele alındığında 1 (% 3.84) olgunun epididimit ve/veya orşit, 21 (% 80.76) olgunun ise genital ülser geçirdiği öğrenilmiştir.

Kullanılan ilaçlar sorulduğunda 20 (% 76.92) Kolşisin, 2 (% 7.69) Siklofosfamid ve 1 (% 3.84) Dekametazon kullanımı öyküsü elde edilmiştir.

Fizik incelemede bir olguda epididimit sekeli olarak yorumlanan fibrotik endurasyon, bir diğer olguda ise bilateral atrofik testisler saptanmıştır.

Olguların spermogram parametreleri Tablo 1, 2 ve 3'de sunulmuştur.

SPERM SAYISI	OLGU SAYISI
40 milyon ve üzeri	17 (% 65.38)
20 - 40 milyon	3 (% 11.53)
10 - 20 milyon	3 (% 11.53)
0 - 10 milyon	3 (% 11.53)*

Tablo - 1 : Behçet hastalarında cm<sup>3</sup>'deki sperm sayısı.

\* 2 olgu azo spermiktir.

% MOTİLİTE ORANI	OLGU SAYISI
% 60 ve üzeri	21 (% 80.76)
% 60'ın altı	5 (% 19.23)

Tablo - 2 : Sperm motilite oranları.

NORMAL MORFOLOJİDE SPERM ORANI	OLGU SAYISI
% 60 ve üzeri	24 (% 92,30)
% 60'ın altı	2 (% 7,69)

Tablo - 3 : Normal sperm morfolojisi oranları.

Antisperm antikorlar Behçet'li hastaların serumlarında 9 (%34.6) olguda saptanmıştır. Kontrol grubunda ise 3 (% 12) olguda antikorlar saptanmıştır. İki grup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında aralarındaki farklılık anlamlı olarak bulunmuştur (P = 0.05) (Tablo 4).

	BEHÇET'Lİ	KONTROL
TOPLAM OLGU	26 (% 100)	25 (% 100)
ANTİKOR (-)	17 (% 65.38)	22 (% 88)
ANTİKOR (+)	9 (% 34.6)	3 (% 12)
P = 0,05		

Tablo - 4 : Behçet'li grupta ve kontrol grubunda antisperm antikor oranları.

5 infertilite öyküsü olan hasta daha detaylı incelendiğinde 3 oligospermi ve 2 azospermi ile karşılaşmıştır. 3 oligospermik olgudan 2'si Kolşisin, 1'i Siklofosamid kullanmaktadır ve 2'sinde antisperm antikolar saptanmıştır. 2 azospermik olgudan ise biri Kolşisin, bir diğeri ise Siklofosamid kullanmaktadır. Bu olgulardan birinde ise bilateral atrofik testisler saptanmıştır. Ayrıca her 2 olguda da antisperm antikolar pozitif olarak bulunmuştur.

### TARTIŞMA

Behçet hastalığı multisistemik bir hastalıktır. Sistemik manifestasyonlar içinde deri, göz, eklem, sinir sistemi ve kardiovasküler sistem manifestasyonları ön plana çıkarırken, ürogenital sistem manifestasyonları geri planda kalmış ve yeterince incelenmemiştir. infertiliteye değinen bir çalışmada ise Behçetli olgularda saptanan varikosel, epididimit ve ilaç kullanımı (Siklofosamid) infertilite nedenleri olarak öne sürülmüştür. Ancak bu çalışmada ilaca bağlı infertilite dışında infertilite ile hastalık arasında ne tür bir bağlantı bulunabileceği yönünde bir yorum getirilememiştir (Azizerli ve ark. 1984).

Çalışmamızda da ilaç kullanımına bağlı infertilite gözlenmiştir. Siklofosamid kullanımı % 100 fertilitate potansiyelinde azalmaya yol açmaktadır. Siklofosamid fertilitate üzerine olumsuz etkileri en iyi gösterilmiş ilaçlardan biridir. Total doza ve kullanım süresine göre progressif azospermiye yol açmaktadır. Günde 50-100 mg siklofosamid altı aydan uzun süre kullanıldığında azospermiye yol açtığı gösterilmiştir (Fairley ve ark. 1972). 6-10 gr kümülatif dozda ise siklofosamid'in azospermiye yol açtığı bildirilmiştir (Schilsky ve ark. 1980). Çalışmamızda Kolşisin kullanımı % 15 oranında infertiliteyle birlikte görülmektedir. Ancak bu bulgunun tesadüfi olduğu kanısındayız. Olgularımızda günlük doz (2 mg) bu tür bir etki için düşüktür. Ayrıca Kolşisin'in insanda spermatogenez üzerine olumsuz etkileri olduğu görüşü tartışmalıdır (Buchanan ve Davis, 1984).

Bu çalışmada dikkatleri immünolojik infertilite olasılığına yönelten bulgu Behçet'li olgularda % 34.6 oranında saptanan antisperm antikolardır. Spermatozoalar antijenik özelliğe sahip oldukları halde normal şartlarda antisperm otoantikolar oluşmaz. Bunun nedeni seminifer tübülülerde sertoli hücrelerinin sıkıca yan yana gelerek oluşturdıkları ve "Kan - Testis Bariyeri" olarak tanımla-

nan izolasyon mekanizmasıdır (Ewing, 1978). Bu bariyer organizmanın immün defans sistemlerinin interselüler diffüzyon ile germinal hücrelere ulaşmasını engeller. Eğer kan - testis bariyeri travma, obstrüksiyon, genital anomaliler, genital enflamasyonlar yoluyla devamlılığını yitirirse, immün sistem spermatozoal antijenlerle karşılaşır ve spermatozoal otoimmünizasyon oluşabilir (Beer ve Neaves, 1978). Ancak her antikor oluşan insanda immünolojik infertilite ortaya çıkmaz. Bunun nedenlerinden biri seminal plazmanın immünosüpressif etkileridir. Yapılan araştırmalar seminal plazmanın sperm antijenlerini baskıladığını ve / veya modifiye ettiğini ve böylece immün defans sistemleri tarafından tanınmasını engellediğini göstermektedir. Ayrıca ortamda seminal plazma bulunduğu zaman immün defans hücrelerinin aktivitesi inhibe olmaktadır (James ve Hargrave, 1984). Bundan başka sağlıklı kişilerin epididimlerinde intraepitelyal baskılayıcı T-hücreleri mevcuttur. Bu hücrelerin spermelere karşı otoimmün yanıt oluşmasını baskılayabileceği ileri sürülmektedir (Pavia ve Stites, 1987).

Behçet'li olgularda görülen ve subklinik seyredildiği için gözden kaçabilen vaskülit, eritema nodozum ve enflamatuvar değişiklikler genital organlarda ortaya çıkıp kan - testis bariyeri'ni zedeleyebilir. Ayrıca Behçet'lilerde HLA B5 prevalansının artmış olması (Sepici ve ark. 1988) ve çeşitli mukozal antijenlere karşı antikor saptanması (Pavia ve Stites, 1987) antisperm antikolarında otoimmün mekanizma ile oluşabileceği görüşümüzü kuvvetlendirmektedir.

Behçet'lilerde baskılayıcı T - hücresi fonksiyonlarında azalma saptanmıştır (Sakane ve ark. 1982). Buna paralel olarak epididimal T - hücre fonksiyonlarında azalma olabileceği ve böylece de antisperm antikor oluşmasının engellenemediği fikri akla gelmektedir.

Sonuç olarak bu ön çalışmada elde edilen ilk sonuçlar Behçet hastalığında otoimmün infertilitenin oluşabileceğini düşündürmektedir.

**Yazışma Adresi :** Dr.Turgut ALKIBAY  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji Anabilim Dalı  
06510 Beşevler  
ANKARA - TÜRKİYE  
Tel : 4 - 212 65 65 / 418

9. Pavia CS, Stites DP : Reproductive Immunology, in Basic and Clinical Immunology, eds. DP Stites, JD Stobo, JV Wells (Appleton and Lange, Conneticut). 1987, pp. 619-633
10. Sakane T, Kotari H, Takada S, Tsunematsu T : Functional aberation of T - cell subsets in patients with Behçet's disease. Arth Rheumatism 25 : 1343-1345, 1982
11. Sepici V, Güreç MA, Bozkurt M, Taş N, Keskin N, Baydar İ : Familial cases of Behçet's disease (abstract). Ist Mediteranian symposium on Behçet's Disease, İstanbul, Turkey 29, 1988
12. Schilsky RL, Lewis BJ, Sherins RJ, Young RC : Gonadal disfunction in patients receiving chemotherapy for cancer. Ann Intern Med 93 : 109-114, 1980

#### KAYNAKLAR

1. Azizerli G, Özarmağan G, Övül C : Sterility and Its Causes in Behçet's disease. Proceedings of the annual meeting II. Behçet's Day. (Abstract) İstanbul, Turkey 116-119, 1984
2. Beer AE, Neaves WB : Antigenic status of semen from the view points of the female and male. Fertil Steril 29 : 3-21, 1978
3. Buchanan JF, Davis LJ : Drug induced infertility. Drug Intell Clin Pharm 18 : 122-132, 1984
4. Ewing LL : Physiology of male reproduction, in : Campbell's Urology, eds. JH Harrison, RF Gittes AD Perlmutter, TA Stamey, PC Walsh (WB Saunders Co, Philadelphia, London). 1978, pp. 134-160
5. Fairley KF, Barrie JU, Jonhson W : Sterility and testicular atrophy related to cyclophosphamide therapy. Lancet 1 : 693-694, 1972
6. Hjort T, Hansen KB : Immunofluorescent studies on human spermatozoa. Clin Exp Immunol 8 : 9-23, 1971
7. James K, Hargrave TB : Immunosuppression by seminal plasma and its possible clinical significance. Immunology Today 5 : 357-361, 1984
8. Kaplan R, Ahmet R : Behçet's syndrome, in : Clinical Dermatology, ed. J Demis (Harper and Row Publishers, Philadelphia). 1984, pp. 1-13