

## تشخیص و درمان لوکوسیتواسپرمی در مردان نابارور

هومن صدری اردکانی (M.D.)<sup>۱</sup>، محمدمهدی آخوندی (Ph.D.)<sup>۲</sup>

۱- مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی تولیدمثل، پژوهشکده فناوری‌های نوین علوم پزشکی جهاددانشگاهی ابن‌سینا، تهران، ایران.

۲- مرکز تحقیقات آنتی‌بادی منوکلونال، پژوهشکده فناوری‌های نوین علوم پزشکی جهاددانشگاهی ابن‌سینا، تهران، ایران.

### چکیده

نقش لوکوسیتها در دستگاه تناسلی مردان و مایع منی پیچیده و دینامیک است. لوکوسیتها در هر انزال وجود دارند و در سطوح مختلف فعالیت می‌کنند. وجود تعداد زیاد لوکوسیتها در مایع منی، نشانه مهمی دال بر وجود عفونت یا التهاب دستگاه تناسلی مرد است. از سوی دیگر در بسیاری از مطالعات لوکوسیتواسپرمی با ناباروری مرد همراهی داشته است. کاهش تعداد، میزان حرکت اسپرمها و همچنین افزایش درصد شکل‌های غیرطبیعی آنها و افزایش سلول‌های ژرمینال نابالغ در مردان مبتلا به لوکوسیتواسپرمی گزارش شده است. سازمان بهداشت جهانی، وجود یک میلیون WBC یا بیشتر در هر میلی‌لیتر مایع منی را معادل لوکوسیتواسپرمی تعریف می‌کند. مشکلات تکنیکی در افتراق سلول‌های ژرمینال نابالغ موجود در مایع منی از لوکوسیتها وجود دارد. برای اهداف بالینی، عملی‌ترین روش برای تشخیص لوکوسیت در مایع منی، رنگ‌آمیزی پراکسیداز است.

مطالعات مختلف نشانگر محدوده وسیعی از شیوع لوکوسیتواسپرمی ۲٪ تا حد ۳۵٪ در بیماران نابارور است. عمده بررسیها در گروه‌های جمعیتی با تعداد زیاد بیماران، شیوعی در حد ۲۰-۱۲٪ را در تمام بیماران نابارور نشان می‌دهد.

تصور اینکه لوکوسیتواسپرمی فقط نتیجه عفونت دستگاه تناسلی مرد است، اشتباه است. عوامل محیطی همچون استعمال دخانیات، مصرف الکل و همچنین ماری‌جوانا تعداد لوکوسیتها را در مایع منی افزایش می‌دهد. پرهیز طولانی مدت از مقاربت و برخی روش‌های ارتباط جنسی (مثل مقاربت مقعدی) می‌تواند موجب لوکوسیتواسپرمی شود. امروزه مستندات علمی متعدد، به لوکوسیتها و فرآورده‌های حاصل از آنها اشاره می‌نمایند که اثرات معنی‌داری بر اسپرم و عملکرد آن دارند. از این رو تشخیص لوکوسیتواسپرمی، علل ایجادکننده و درمان آن جایگاه ویژه‌ای در بررسی زوج‌های نابارور دارد.

**کلید واژگان:** لوکوسیتواسپرمی، ناباروری، پراکسیداز، مایع منی، گلبول‌های سفید، عفونت‌های دستگاه تناسلی.

**مسئول مکاتبه:** دکتر محمدمهدی آخوندی، پژوهشکده فناوری‌های نوین علوم پزشکی جهاددانشگاهی- ابن‌سینا، دانشگاه شهید بهشتی،

ولنجک، صندوق پستی: ۱۷۷-۱۹۸۳۵، تهران، ایران.

پست الکترونیکی: [akhondi@avesina.ac.ir](mailto:akhondi@avesina.ac.ir)

## زمینه و هدف

نقش لوکوسیتها در دستگاه تناسلی مردان و مایع منی پیچیده و دینامیک است. لوکوسیتها در هر انزال وجود دارند و در سطوح مختلف فعالیت می‌کنند. به طور معمول لوکوسیتها تأثیر مثبتی در مراقبت ایمنی دستگاه تناسلی مرد و پاک‌سازی اسپرم‌های غیرطبیعی با عمل فاگوسیتوز دارند (۱). وجود تعداد زیاد لوکوسیتها در مایع منی، نشانه مهمی دال بر وجود عفونت یا التهاب دستگاه تناسلی مرد است (۲). حضور غیرطبیعی تعداد زیاد لوکوسیتها در مایع منی «لوکوسیتواسپریمی» گفته می‌شود. سازمان بهداشت جهانی، وجود یک میلیون لکوسیت یا بیشتر در هر میلی‌لیتر مایع منی را معادل لوکوسیتواسپریمی تعریف می‌کند (۳).

لوکوسیتواسپریمی یافته‌ای قابل اعتماد در مردان دارای علامت عفونت دستگاه تناسلی است (۴). لوکوسیتواسپریمی همچنین یافته شایعی در مردانی است که به کلینیک‌های ناباروری مراجعه می‌کنند و هیچ علامتی دال بر عفونت دستگاه ادراری تناسلی ندارند. در بسیاری از مطالعات لوکوسیتواسپریمی با ناباروری مرد همراهی دارد. کاهش تعداد، میزان حرکت اسپرمها و همچنین افزایش درصد شکل‌های غیرطبیعی آنها و افزایش سلول‌های ژرمینال نابالغ<sup>۱</sup> در مردان مبتلا به لوکوسیتواسپریمی گزارش شده است (۵،۶). فرآورده‌های حاصل از لوکوسیتها نیز با کاهش عملکرد اسپرم و ناباروری مرد مرتبط هستند (۷). تمایز لوکوسیت‌های پاتولوژیک از غیر پاتولوژیک در دستگاه تناسلی مرد آسان نیست. استفاده از میکروسکوپ معمولی برای تفکیک گلبول‌های سفید (WBC) از سلول‌های ژرمینال نابالغ در مایع منی مشکل است و در شمارش دقیق لوکوسیتها اختلال ایجاد می‌کند. زیر گروه<sup>۲</sup> لوکوسیت‌های موجود نیز ممکن است به اندازه

تعداد کلی آنها مهم باشد. منشأ و مکان لوکوسیتها در دستگاه تناسلی مرد هم مهم است، چون نشانگر زمان کمتر یا تماس بیشتر آنها با اسپرمها است. نهایتاً، وضعیت فعالیت لوکوسیتها و هر نوع تأثیر حفاظتی مایع منی باید در نظر گرفته شود.

**توزیع لوکوسیتها در دستگاه تناسلی مرد:** لوکوسیتها به طور طبیعی در دستگاه تناسلی مرد ساکن هستند و در هر انزال یافت می‌شوند. اینها شامل گرانولوسیتها، ماکروفاژها و لنفوسیتها هستند که بطور متفاوت در سرتاسر دستگاه تناسلی پراکنده‌اند. سدخونی-بیضه‌ای به طور مؤثر لوکوسیتها را از لوله‌های منی‌ساز دور نگه می‌دارد؛ اما گاهی ماکروفاژها نیز در مایع منی دیده می‌شود (۸). بافت بینابینی بیضه‌ها شامل تعداد زیادی ماکروفاژها و ماست سلها هستند (۹). شبکه بیضه با لنفوسیت‌های T مهاری پوشانده شده که جلوی پاسخ ایمنی به اسپرم را می‌گیرند (۱۰). در اپیدیدیم، تعداد زیادی ماکروفاژ و لنفوسیت وجود دارد (۱۱) که نقش آنها تنظیم ایمنی مایع منی برای جلوگیری از تشکیل آنتی‌بادیها است (۱۲). عمده ماکروفاژهای فاگوسیت‌کننده اسپرمها در منی، از اپیدیدیم منشأ می‌گیرند؛ مکان اولیه‌ای که در آن اسپرم‌های مرده و با شکل غیرطبیعی توسط ماکروفاژها حذف می‌شوند (۱۳). این حقیقت که اپیدیدیم در وضعیت لوکوسیتها نقش اساسی دارد، در نمونه‌های پس از عمل وازکتومی آشکار شده است. به دنبال تحقیقات آندرسون عنوان نمود که تعداد لوکوسیتها در مردان وازکتومی شده فقط ۱۶٪ میانگین این سلولها در مردان وازکتومی نشده است (۱۴). اپی‌تلیوم وازدفران حاوی تعداد زیادی ماکروفاژ و لنفوسیت T است (۱۵). وظیفه اصلی این سلولها جلوگیری از برگشت عفونت به بالا از سمت پروستات و مانعت از باقی ماندن اسپرمها و ایجاد پاسخ آنتی‌بادی است. غیر محتمل است که این لوکوسیتها با لکوسیت‌های منی مرتبط باشند. پروستات همچنین

1- Immature germ cells

2- Subtype

آنها ممکن است به اندازه اثر آنها بر باروری مهم باشد. روش‌های رنگ‌آمیزی معمولی همچون گیمسا یا پاپانیکولا نمی‌توانند به‌طور قابل اعتماد لکوسیتها را از سلول‌های ژرمینال نابالغ افتراق دهند. با ابداع رنگ‌آمیزی برایان لیشمن<sup>۱</sup> (۲۲) امکان افتراق بهتر این سلول‌های گرد فراهم شد. این روش اما میزان گرانولیتها را کمتر از حد و تعداد لنفوسیتها را بیش از مقدار واقعی برآورد می‌کند.

**رنگ‌آمیزی پراکسیداز:** روشی سیتوشیمیایی برای نمایان کردن گرانولوسیت‌های پلی مرفونوکلئار است که روش ساده و دقیقی را برای تعیین لکوسیت‌های مایع منی فراهم می‌کند. این تست هزینه کمی دارد و در ظرف ۵ دقیقه انجام می‌شود. رنگ‌آمیزی پراکسیداز مونوسیتها یا لنفوسیتها را در مایع منی مشخص نمی‌کنند؛ اما چون اغلب لکوسیت‌های مایع منی گرانولوسیت‌های پلی مرفونوکلئار هستند این روش، برای مقاصد بالینی کفایت می‌کند (۲۳، ۲۴).

البته استاندارد طلایی تشخیص لکوسیتها در مایع منی، استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و رنگ‌آمیزی ایمونوسیتوشیمی است. آنتی‌بادی مونوکلونال بر علیه آنتی‌ژن مشترک لکوسیتها، به دقت می‌تواند همه گرانولیتها، ماکروفاژها و لنفوسیتها را در یک نمونه منفرد تشخیص دهد (۲۵، ۲۶). از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال متفاوت می‌توان برای تفکیک زیرگروه‌های لکوسیتی استفاده کرد. اما کاربرد این عوامل برای تشخیص لکوسیتها در مایع منی، خیلی گران قیمت است و روش انجام آنها سخت است؛ به طوری که برای هر نمونه مایع زیادی هزینه داشته و تکمیل مراحل انجام آن حدود ۶ ساعت طول می‌کشد. بنابراین کاربرد آنها تنها در تحقیقات است.

برای اهداف بالینی، عملی‌ترین روشی برای تشخیص لکوسیت در مایع منی، رنگ‌آمیزی پراکسیداز است

حاوی لنفوسیت‌های B و T است. محل تردید است که پیشابراه در غیاب اورتریت، لکوسیت‌های قابل توجهی در مایع منی ایجاد کند. وقتی که درباره توزیع لکوسیتها در دستگاه تناسلی مرد بحث می‌شود، نقش اسپرم‌های باقی‌مانده در پروستات و وزیکول سمینال باید در نظر گرفته شود (۱۶، ۱۷) و درست مثل واکنش سرویکس زن به حضور اسپرمها، اسپرم‌های باقی‌مانده از انزال ممکن است نفوذ لکوسیتی مشابه‌ای را در پروستات ایجاد کنند (۱۸).

**فراوانی لکوسیتواسپریمی:** روش بررسی و جمعیت‌های مطالعه شده، متغیرهای مهمی در تعیین شیوع لکوسیتواسپریمی هستند. مطالعات نشانگر محدوده وسیعی از شیوع لکوسیتواسپریمی از ۲٪ تا حداکثر ۳۵٪ در بیماران نابارور است. عمده بررسیها در گروه‌های جمعیتی با تعداد زیاد بیماران، شیوعی در حد ۲۰-۱۲٪ را در تمام بیماران نابارور نشان می‌دهد (۱۹-۲۱). باید توجه کرد که لکوسیتواسپریمی مشکل خیلی شایعی است که اغلب در آنالیز معمول مایع منی نادیده انگاشته می‌شود.

**شناسایی لکوسیتها در مایع منی:** مشکلات تکنیکی در افتراق سلول‌های ژرمینال نابالغ موجود در مایع منی از لکوسیتها وجود دارد. جمعیت سلول‌های گرد در مایع منی اصولاً شامل لکوسیتها و سلول‌های ژرمینال نابالغ است. اینها معمولاً کمتر از ۵٪ محتوای سلولی مایع منی را تشکیل می‌دهند. تکنیک‌های معمولی رنگ‌آمیزی منی از جهت تفکیک این نوع سلولها مورد اعتماد نیست. اسپریماتوسیتها به راحتی با لنفوسیتها و مونوسیتها و همچنین اسپریماتیدهای چند هسته‌ای با گرانولوسیت‌های پلی مرفونوکلئار (PMNs) اشتباه می‌شوند. مطالعات مربوط به تأثیرات لکوسیتواسپریمی بر باروری مرد بر مبنای توانایی تعین و شناسایی دقیق لکوسیتها در مایع منی انجام می‌شوند. محل منشأ لکوسیت‌های دستگاه تناسلی مرد و وضعیت فعالیت

1- Bryan Leishmann

(۲۷،۲۸). در عین حال، رنگ‌آمیزی برایان لیشمن نیز در کلینیک می‌تواند مفید باشد.

**علل لکوسیتواسپریمی:** تصور اینکه لکوسیتواسپریمی فقط نتیجه عفونت دستگاه تناسلی مرد است، اشتباه است. اغلب مطالعات بر روی عوامل بیماری‌زای باکتریایی، پیوستگی مستقیمی بین وجود ارگاناسم‌های خاص و تعداد زیاد لکوسیت‌های مایع منی را نشان نمی‌دهند (۲۹). عفونت‌هایی که به یک عضو خاص و عملکرد آن صدمه وارد می‌کنند باید از باکتری‌های مضر که در آن عضو تجمع پیدا می‌کنند، تفکیک شود. کلامیدیا تراکوماتیس و اوره پلاسما اوره لیتیکوم می‌توانند هم پروستاتیت و هم اورتریت و همچنین اپیدیدیمیت ایجاد کنند (۳۰). اما این عوامل بیماری‌زا در بیماران نابارور بی‌علامت نادرند. در تعیین درجه التهاب موجود، تعداد میکرو ارگاناسمها از نوع آنها مهم‌تر است. وجود ویروس‌های منتقله از طریق تماس جنسی در دستگاه تناسلی و تأثیر آنها بر لکوسیتواسپریمی چندان مورد مطالعه قرار نگرفته‌اند. Krause و همکاران ضمن بررسی ویروس‌های هرپس سیمپلکس، EBV و CMV در مطالعه محدودی بر روی بیماران نابارور در ۱۰٪ موارد رابطه‌ای بین وجود ویروس هرپس و لکوسیتواسپریمی پیدا کرده‌اند (۳۱).

در کنار عوامل عفونی باید دیگر علل محتمل لکوسیتواسپریمی را نیز در نظر داشت. عوامل محیطی همچون استعمال دخانیات، مصرف الکل و همچنین ماری‌جوآنا (۳۲) تعداد لکوسیتها را در مایع منی افزایش می‌دهد. پرهیز طولانی مدت از مقاربت و برخی روش‌های ارتباط جنسی (مثل مقاربت مقعدی) می‌تواند موجب لکوسیتواسپریمی شود. افزایش تعداد لکوسیتها در مایع منی مردانی که اسپرماتوژنز غیرطبیعی دارند، مکانیسمی برای حذف اسپرم‌های معیوب از انزال است. در نهایت، واریکوسل یا وازوآزوستومی هم می‌توانند موجب افزایش تعداد لکوسیتها در مایع منی شود. البته

صرفنظر از علت، لکوسیتواسپریمی اثرات زیان‌آوری بر اسپرمها و عملکرد آنها دارد و همچنین می‌تواند در ناباروری مرد مؤثر باشد.

**تشخیص عفونت یا التهاب دستگاه تولیدمثل مرد:** بسیاری از مطالعات مؤید ارتباط عفونت یا التهاب دستگاه ادراری تناسلی و ناباروری مرد است. اما در مورد مطالعات بالینی مرتبط با سندرم‌های پروستاتیت و اثر آنها بر باروری اختلاف نظر هست. کاربرد معیارهای تشخیصی متفاوت در مطالعات مختلف امکان تفسیر نتایج درمان را مشکل می‌سازد. اولین گام در تشخیص اخذ یک شرح حال دقیق شامل سابقه مصرف سیگار، الکل و ... و سوابق پزشکی، دارویی و همچنین سوابق فعالیت جنسی<sup>۱</sup> بیمار می‌باشد. سپس معاینه دقیق توسط آندرولوژیست یا اورولوژیست و بررسی از نظر توده، غدد لنفاوی، فیستول و ترشحات غیرعادی ضروری است. با توجه به اپیدمیولوژی و شرایط هر بیمار تست‌های تشخیصی دقیق‌تر پس از اثبات لکوسیتواسپریمی می‌توانند استفاده شوند. از جمله: کشت و کامل ادرار، اسمیر و کشت ترشحات مجرا، کشت مایع منی، بررسی‌های سرولوژی و در نهایت بررسی مولکولی مایع منی یا ادرار از نظر وجود ارگاناسمها و ویروس‌های مختلف از جمله C.Trachomatis, Herpes Simplex, TB است.

در منابع علمی باروری تشخیص پروستاتیت یا عفونت غدد فرعی مردانه معمولاً بستگی به آنالیز التهاب مایع منی در مردان بدون علامت دارد (۳۳،۳۴). وجود لکوسیتواسپریمی در مایع منی بیانگر التهاب دستگاه تناسلی تحتانی یا پروستات است. اورولوژیستها اغلب با این نوع مشکل مواجه می‌باشند، چون این مردان اغلب بدون علامتند و منشأ لکوسیتها در دستگاه تناسلی معین و قابل شناسایی نیست.

1- Sexual history

اگرچه باور اصلی این است که لکوسیتواسپریمی منعکس کننده عفونت بدون علامت است؛ اکثر مطالعات بر روی پاتوژن‌های باکتریایی مایع منی در تعیین ارتباط بین سطوح بالای ارگانسیم‌های خاص و تعداد زیاد لکوسیت‌های مایع منی ناموفق بوده‌اند. بنابراین، رابطه بین عفونت و التهاب مایع منی محل بحث است. در ارتباط با نقش پروستاتیت به عنوان عامل لکوسیتواسپریمی، نشانه‌های پروستاتیت حاد واضح است و کمترین شک را درباره تشخیص از بین می‌برد. با اینحال تنها در درصد اندکی (کمتر از ۱۰٪) از بیماران مبتلا به التهاب پروستات، علائم فاز حاد این بیماری دیده می‌شود. گاهی از اوقات به سابقه سوزش ادرار، تکرر ادرار یا درد مبهم اسکروتوم اشاره می‌شود. دوره کوتاه (کمتر از ۲ هفته) درمان با آنتی‌بیوتیک، اغلب علائم حاد را بهبود می‌بخشد؛ اما عفونت در شکل مزمن ادامه می‌یابد. اکثر بیماران نابارور علائم درگیری حاد را ندارند که این مسئله تشخیص را دچار مشکل می‌کند. بنابراین تشخیص در آنها وابسته به کشف التهاب (لکوسیتواسپریمی) در آنالیز مایع منی خواهد بود. همانطور که قبلاً اشاره شد در ارتباط بین عفونت دستگاه تناسلی و لکوسیت‌های مایع منی مورد بحث است (۳۵).

در اکثر مطالعات بین وجود لکوسیتها و باکتریها در مایع منی همبستگی وجود نداشته است. به علاوه، پژوهشگران، در مایع منی باکتری‌هایی را مرتبط با اولیگواسپریمی، مرفولوژی غیرطبیعی (۳۶،۳۷) یا کاهش حرکت اسپرمها، پیدا نکرده‌اند؛ اما لکوسیت‌ها و محصولات آنها، با این مشکلات مرتبط شناخته شده‌اند.

*اثر لکوسیتواسپریمی بر باروری:* برای تعیین اثرات لکوسیتواسپریمی بر قدرت باروری، نه تنها تعداد لکوسیتها مهم است بلکه باید توجه کرد که چه زیرگروهی از این لکوسیتها وجود دارد، از کدام قسمت دستگاه تناسلی مرد نشأت گرفته‌اند، همچنین وضعیت

فعالیت و وجود عوامل تضعیف کننده ایمنی<sup>۱</sup> هم مهم است. اثرات متقابل و ترکیب این عوامل، تعیین کننده تأثیر کلی آن خواهد بود. امروزه مستندات قابل توجهی، اشاره به لکوسیتها و محصولات آنها می‌نمایند که اثرات معنی داری بر اسپرم و عملکرد آن دارند. Wolff ارتباط مستقیم لکوسیتواسپریمی را با کاهش حرکت و سرعت اسپرم و مقدار کلی حرکت اسپرمها، نشان داده است. به طور کلی افزایش تعداد لکوسیتها در مایع منی، با کیفیت پایین منی مرتبط است (۵). عملکرد ضعیف در تست نفوذ اسپرم به تخمک همستر<sup>۲</sup> با لکوسیتها و تولیدات آنها مرتبط است. Berger ضعف عملکرد معنی دار تست نفوذ اسپرم به تخمک همستر را با افزایش تعداد لکوسیتها در مایع منی نشان داده است (۳۸). درمان مردان مبتلا به لکوسیتواسپریمی با داکسی‌سایکلین بطور قابل ملاحظه‌ای موجب بهبودی عملکرد تست نفوذ اسپرم به تخمک همستر شده است (۳۹).

علاوه بر این، افزودن لکوسیت‌های خون محیطی یا محصولات آنها به مایع منی و اسپرم‌های مردان با سابقه باروری قبلی که در انجام تست نفوذ اسپرم به تخمک همستر نیز امتیاز خوبی کسب کرده‌اند، موجب کاهش امتیاز این تست می‌شود (۴۰). تعداد زیاد لکوسیتها در مایع منی رابطه معکوسی با میزان موفقیت IVF دارد (۴۱،۴۲). در گروه‌های کنترل، مردانی که باروری آنها مسلم است می‌توانند مبتلا به لکوسیتواسپریمی باشند و در خیلی از بیماران نابارور با تعداد زیاد لکوسیت‌های منی، پارامترهای مایع منی طبیعی هستند. مطالعات با استفاده از میکروسکوپ الکترونی انتقالی<sup>۳</sup> (۴۳) اغلب اسپرم و تکه‌های اسپرم را در لکوسیت‌های منی پیدا می‌کنند که مؤید اثر فاگوسیتی این سلولها است؛ اگرچه، فاگوسیتوز تنها تعداد محدودی

1- Immune Suppressive

2- Hamster

3- Transmission

(INF $\gamma$ ) در غلظت بالا اضافه می‌شوند، بطور قابل ملاحظه‌ای حرکت اسپرم و باروری آن در تست نفوذ به تخمک همستر را کاهش می‌دهد (۵۱). Eisermann نشان داده است که سطوح فیزیولوژیک فاکتور TNF $\alpha$  به طور معنی‌داری حرکت اسپرم را مهار می‌کند و افزودن آنتی‌بادی مونوکلونال بر علیه آن به‌طور کامل این اثر را وارونه می‌کند (۵۲).

مطالعات زیادی اشاره دارد که التهاب دستگاه تناسلی مردانه ممکن است تشکیل اتو آنتی‌بادیها بر علیه اسپرم را القا کند. Paschke نشان داد که وجود لکوسیتواسپریمی به‌طور قابل ملاحظه‌ای احتمال تولید اتو آنتی‌بادی‌هایی بر علیه اسپرم را افزایش می‌دهد. این آنتی‌بادیها می‌توانند موجب آگلوتیناسیون و کاهش قدرت باروری اسپرمها شوند (۵۳). اگرچه، سایر مؤلفین این ارتباط را پیدا نکرده‌اند (۵۴، ۵۵). همچنین این فرضیه وجود دارد که اتو آنتی‌بادی در پاسخ به التهاب، ناشی از عدم تعادل زیر مجموعه‌های معینی از لکوسیتها در دستگاه تولیدمثلی مرد است. تولید آنتی‌بادیها ممکن است ثانوی به کاهش نسبت سلول‌های T مھاری به سلول‌های T کمکی باشد. این حالت مجوز تجمع موضعی لنفوسیت‌های B و پلازما سلها را صادر می‌کند که اینها آنتی‌بادیها را تولید می‌کنند. به هر حال، کاملاً مشخص نشده که کدام علت است و کدام معلول. آیا سیستم ایمنی پیش فعال<sup>۱</sup> موجب لکوسیتواسپریمی و تولید آنتی‌بادی می‌شود، یا التهاب تناسلی شکل‌گیری آنتی‌بادی را القاء می‌کند؟ محل التهاب نقش مهمی در این فعل و انفعال ایفا می‌کند. لنفوسیتها در بیضه‌ها و اپیدیدیم مدت خیلی طولانی‌تری نسبت به پروستات و غدد دستگاه فوقانی، در معرض اسپرمها قرار دارند و در نتیجه امکان پاسخ خیلی شدید ایمنی را فراهم می‌کنند. اینکه پلازما سلها در طی تماس لکوسیت با اسپرم وجود دارد یا نه، به جهت خاصیت

اسپرم را تحت تأثیر قرار می‌دهد؛ اما این فرایند نشانگر اثر مثبت و مهم لکوسیت‌های منی است. لکوسیت‌های فعال شده تنوعی از محصولات فرعی ایمونولوژیک را تولید می‌کنند که می‌توانند اثرات سمی بر فعالیت اسپرم داشته باشند. گرانولوسیتها مقادیر زیادی انواع اکسیژن واکنشی (ROS) آزاد می‌کنند که موجب آسیب به اسپرم می‌شود (۴۴).

Aitken (۴۵) و Alvarez (۴۶) نشان داده‌اند که ROS موجب صدمه اکسیداتیو غشاء اسپرم می‌شود، در نتیجه باعث کاهش سیالیت غشاء شده و عمل امتزاجی واکنش آکروزومی را مختل می‌کند. اسپرم‌های صدمه دیده با ROS حرکت خود را، به‌ویژه حرکت پیش‌رونده را، از دست می‌دهند و امکان ادامه حیات آنها کاهش یافته و توانایی باروری آنها در تست نفوذ اسپرم به تخمک همستر و IVF کم می‌شود (۴۷). اغلب انفجارهای اکسیداتیو گرانولوسیتها توسط مواد آنتی‌اکسیدان قوی شناخته شده در پلازما منی قابل مهار هستند (۴۸). این مایع حاوی ویتامین C، روی، آلبومین، اوره، سوپراکسیددیسموتاز و دیگر موادی هستند که اثرات حفاظتی وسیعی دارند. اما تفاوت‌های زیادی در ویژگی‌های حفاظتی پلازما منی مردان مختلف وجود دارد (۴۹). برخی از مردان دچار لکوسیتواسپریمی به جهت ویژگی‌های حفاظتی پلازما منی، حفاظت کاملی در برابر اثرات منفی لکوسیتها دارند. در مقابل، مردان دیگری با تعداد لکوسیت‌های خیلی کمتر، که فعال شده باشند ممکن است مشکلات عملکردی معنی‌داری در اسپرمها داشته باشند که این به علت حفاظت محدود پلازما منی آنها در برابر عوامل مضر است. این مسئله ارتباط بین لکوسیتها و ناباروری مردانه را بیشتر پیچیده می‌کند. سیتوکاین‌ها، مدیاتورهای ایمونولوژیک القایی، تأثیر بالقوه مستقیم یا غیرمستقیم بر عملکرد اسپرم دارند (۵۰). وقتی که در محیط آزمایشگاه، مونوکاین TNF $\alpha$  و لنفوکاین اینترفرون گاما

1- Hyperactive

ضد التهابی و مهارکننده ایمنی آن خیلی اهمیت دارد. پلاسمای منی، همانطور که قبلاً ذکر شد، فقط اسپرم را از محصولات لکوسیت محافظت نمی‌کند، لیکن می‌تواند سلول‌های کشنده طبیعی (NK)، فعالیت سلول‌های T و سیستم کمپلمان را مهار کند. به همان اندازه تغییرپذیری سیستم ایمنی، این اثر حفاظتی خیلی متغیر است. اخیراً نشان داده شده است که کیفیت پایین کروماتین اسپرم ناشی از صدمه DNA موجب کاهش قدرت باروری می‌شود. Alvarez (۵۶) نشان داده که افزایش معنی‌داری در میزان آسیب DNA در نمونه‌های اخذ شده از مردان دچار لکوسیتواسپریمی در مقایسه با نمونه‌های منی اهداکنندگان بارور و بدون لکوسیت وجود دارد. آنها همچنین نشان داده‌اند که میزان لکوسیت در منی به‌طور مستقیم با تعداد سلول‌های ژرمینال نابالغ و اسپرم‌های با مرفولوژی غیرطبیعی مرتبط است (۵۷) و بیانگر این است که لکوسیتواسپریمی با یک روند التهابی در بیضه‌ها همراهی دارد و می‌تواند تغییراتی در تنظیم اسپرماتوژنز، ایجاد کند. آسیب DNA هسته اسپرم با کاهش کیفیت جنین و میزان پایین‌تر بارداری حاصل از IVF ارتباط دارد. این آسیب همچنین می‌تواند موجب کمتر شدن میزان باروری حاصل از تزریق اسپرم به داخل سیتوپلاسم تخمک (ICSI) شود. بنابراین لکوسیتواسپریمی با آسیب کروماتین هسته اسپرم و نهایتاً اختلال قدرت باروری ارتباط دارد.

**درمان لکوسیتواسپریمی:** درمان در این گروه از بیماران ۲ هدف عمده دارد، برطرف سازی عفونت یا التهاب و همچنین بهبود وضعیت باروری بیمار با کاهش لکوسیتها و تولیدات آنها در مایع منی را دنبال می‌کند. به‌منظور حذف عفونت معمولاً اولین قدم استفاده از آنتی‌بیوتیکها می‌باشد. با توجه به طیف وسیع ضد

میکروبی و ضد التهابی، Doxycycline به تنهایی یا همراه با Ceftriaxone بهترین انتخاب است. در این موارد تأکید بر استفاده از آنتی‌بیوتیک به مدت ۳ الی ۴ هفته به جای رژیم معمول ۱۰ الی ۱۴ روزه است (۵۸). در موارد لکوسیتواسپریمی غیرباکتریایی، مطالعات موید استفاده از عوامل ضدالتهابی مهارکننده COX-2 (مثل Celecoxib) (۵۹) و یا کتوتیفن (Ketotifen) (۶۰) به مدت ۴ هفته را در کاهش لکوسیت‌های مایع منی مؤثر دانسته‌اند و ضمناً در بسیاری از موارد نیز بهبودی خودبخودی لکوسیتواسپریمی گزارش شده است. با وجود شناسایی ارتباط ویروس‌هایی همچون HSV و EBV با لکوسیتواسپریمی هنوز شواهد کافی برای شروع درمان ضد ویروسی در این بیماران، مگر در صورت اثبات شواهد بیماری فعال بر حسب مورد، وجود ندارد (۳۱).

اگر با وجود درمان‌های دارویی، لکوسیتواسپریمی رفع نشود، توصیه به جداسازی لکوسیتها از اسپرمها با روش‌های آماده‌سازی اسپرم برای IUI یا IVF می‌شود. استفاده از هر دو روش گرادیان غلظتی<sup>۱</sup> و شنای اسپرمها به سمت بالا<sup>۲</sup> برای این جداسازی مفید خواهد بود. از روش‌های شستشوی اسپرم با سانتریفوژ دور بالا باید اجتناب کرد؛ چرا که موجب آسیب بیشتر اسپرمها در نمونه‌های دچار لکوسیتواسپریمی می‌شود. استفاده از پنتوکسی فیلین - یک مهارکننده فسفودی استراز - قبل از روش‌های آماده سازی اسپرم نیز می‌تواند از اثرات مضر فرآورده‌های ناشی از لکوسیتها بر عملکرد اسپرمها بکاهد (۵۸). همچنین کاربرد ویتامین‌های آنتی‌اکسیدان C و E برای پاکسازی رادیکال‌های آزاد اکسیژن در مردان دارای سطوح بالایی از این رادیکالها نیز مؤثر می‌باشد (۶۱).

1- Density gradient

2- Swim up

## References

- 1- Tomlinson MJ, White A, Barratt CL, Bolton AE, Cooke ID. The removal of morphologically abnormal sperm forms by phagocytes: a positive role for seminal leukocytes? *Hum Reprod.* 1992;7(4):517-522.
- 2- Comhaire F, Verschraegen G, Vermeulen L. Diagnosis of accessory gland infection and its possible role in male infertility. *Int J Androl.* 1980;3:32-45.
- 3- World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. Cambridge University Press, Cambridge, UK. 1992.
- 4- Barratt CL, Robinson A, Spenser RC, Kinghorn GR, White A, Harrison PE, et al. Seminal peroxidase positive cells are not an adequate indicator of asymptomatic urethral genital infection. *Int J Androl.* 1990;13(5):361-8.
- 5- Wolff H, Politch JA, Martinez A, Haimovici F, Hill A, Anderson DJ. Leukocytospermia is associated with poor semen quality. *Fertil Steril.* 1990;53(3):528-36.
- 6- Sigman M, Lopes L. The correlation between round cells and white blood cells in the semen. *J Urol.* 1993; 149:1338-1340.
- 7- Hill JA, Haimovici F, Politch JA, Anderson DJ. Effects of soluble products of activated lymphocytes and macrophages (lymphokines and monokines) on human sperm motion parameters. *Fertil Steril.* 1987;47:460-5.
- 8- Tjioe DY, Steinberger E. Spermiphages in human testes. *Fertil Steril.* 1967;18:807-811.
- 9- Hermo L, Lalli M. Monocytes and mast cells in the limiting membrane of human seminiferous tubules. *Biol Reprod.* 1978;19:92-100.
- 10- Pollanen P, Cooper TG. Immunology of the testicular excurrent ducts. *J Reprod Immunol.* 1994;26:167-216.
- 11- Yeung CH, Nashan D, Sorg C, Oberpenning F, Schulze H, Nieschlag E, et al. Basal cells of the human epididymis-antigenic and ultrastructural similarities to tissue fixed macrophages. *Biol Reprod.* 1994;50(4): 917-26.
- 12- Ritchie AWS, Hargreave TB, James K, Chisholm GD. Intraepitheliallymphocytes in the normal epididymis: a mechanism for tolerance to sperm-autoantigens. *Br J Urol.* 1984;56:79-84.
- 13- Phadke AM. Spermiphage cells in man. *Fertil Steril.* 1975;26:760-764.
- 14- Olsen GP, Shields JW. Seminal lymphocytes, plasma and AIDS. *Nature.* 1984;309:116-7.
- 15- eI-Demiry MI, Hargreave TB, Busuttill A, James K, Ritchie AW, Chisholm GD. Lymphocyte sub-populations in the male genital tract. *Br J Urol.* 1985;57(6): 769-74.
- 16- McClinton S, Eremin O, Miller ID. Inflammatory infiltrate in prostatic hyperplasia evidence of a host response to intraprostatic spermatozoa? *Br J Urol.* 1990;65:606-610.
- 17- Maroni MS, Symon DNK, Wilkinson PC. Chemotaxis of neutrophil leukocytes towards spermatozoa and seminal fluid. *J Reprod Fertil.* 1972; 28:359-68.
- 18- Pandya IJ, Cohen J. The leukocyte reaction of the human uterine cervix to spermatozoa. *Fertil Steril.* 1985;43(3):417-21.
- 19- Wang AW, Politch J, Anderson DJ. Leukocytospermia in male infertility patients in China. *Andrologia.* 1994;26:167-172.
- 20- Kung AWC, Ho PC, Wang C. Seminal leukocytes subpopulations and sperm function in fertile and infertile Chinese men. *Int J Androl.* 1993;16:189-194.
- 21- Barratt CLR, Bolton AE, Cooke ID. Functional significance of white blood cells in the male and female reproductive tract. *Hum Reprod.* 1990;5:433-451.
- 22- Couture M, Ulstein M, Leonard J, Paulsen JA. Improved staining method for differentiating immature germ cells from white blood cells in human seminal fluid. *Andrologia.* 1976;8:61-66.
- 23- Endtz AW. A rapid staining method for differentiating granulocytes from "germinal cells" in Papanicolaou stained semen. *Acta Cytol.* 1974;18:2-7.
- 24- Nahoum CRD, Cardozo D. Staining for volumetric count of leukocytes in semen and prostate vesicular fluid. *Fertil Steril.* 1980;34:68-69.
- 25- Eggert-Kruse W, Bellmann A, Rohr G, Tilgen W, Runnebaum B. Differentiation of round cells by means of monoclonal antibodies and relationship with male infertility. *Fertil Steril.* 1992;25:1046-55.
- 26- Wolff H, Anderson DJ. Immunohistologic characterization and quantitation of leukocyte subpopulations in human semen. *Fertil Steril.* 1988;49:497-504.
- 27- Wolff H, Panhans A, Zebhauser M, Meurer M. Comparison of three methods to detect white blood cells in semen: leukocyte esterase dipstick test, granulocyte elastase enzymeimmunoassay and peroxidase cytochemistry. *Fertil Steril.* 1992;58:1260-1262.
- 28- Politch JA, Wolff H, Hill JA, Anderson DJ. Comparison of methods to enumerate white blood cells in semen. *Fertil Steril.* 1993;60:372-375.
- 29- Hillier SL, Rabe LK, Muller CH, Zarutskie P, Kuzan FB, Stenchever MA. Relationship of bacteriologic



- characteristics to semen indicates in men attending an infertility clinic. *Obstet Gynecol.* 1990;75:800-804.
- 30- Brunner H, Weidner W, Schiefer HG. Studies on the role of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in prostatitis. *J Infect Dis.* 1983;147:807-813.
- 31- Krause W, Herbstreit F, Slenzka W. Are viral infections the cause of leukocytospermia? *Andrologia.* 2002;34(2):87-90.
- 32- Close CE, Roberts PL, Berger RE. Cigarettes, alcohol and marijuana are related to pyospermia in infertile men. *J Urol.* 1990;144:900-903.
- 33- Toth A, Lesser ML. Asymptomatic bacteriospermia in fertile and infertile men. *Fertil Steril.* 1981;36:85-91.
- 34- Aitken RJ, West K, Buckingham D. Leukocyte infiltration into human ejaculate and its association with semen quality, oxidative stress, and sperm function. *J Androl.* 1994;15:343-352.
- 35- Purvis K, Christiansen E. Infection in the male reproductive tract. Impact, diagnosis and treatment in relation to male infertility. *Int J Androl.* 1993;16:1-13.
- 36- Naessens A, Foulon W, Debrucker P, Devroey P, Lauwers S. Recovery of microorganisms in semen and the relationship to semen evaluation. *Fertil Steril.* 1986;45(1):101-5.
- 37- Makler A, Urbach Y, Lefler E, Merzbach D. Factors affecting sperm motility. Sperm viability under the influence of bacterial grown in Human ejaculates. *Fertil Steril.* 1981;35:666-670.
- 38- Berger RE, Karp LE, Williamson RA, Koehler J, Moore DE, Holmes KK. The relationship of pyospermia and seminal fluid bacteriology to sperm function as reflected in the sperm penetration assay. *Fertil Steril.* 1982;37(4):557-64.
- 39- Berger RE, Smith WD, Critchlow CW, Stenchever MA, Moore DE, Spadoni LR, et al. Improvement in the sperm penetration (hamster ova) assay (SPA) result after doxycycline treatment of infertile men. *J Androl.* 1983;4(2):126-30.
- 40- Maruyama DK, Hale RW, Rogers BJ. Effects of white blood cells on the in vitro penetration of zona-free hamster eggs by human spermatozoa. *J Androl.* 1985; 6:127-35.
- 41- Talbert LM, Hammond MG, Halme J, O'Rand M, Fryer JG, Ekstrom RD. Semen parameters and fertilization of human oocytes in-vitro: a multivariable analysis. *Fertil Steril.* 1987;48(2):270-7.
- 42- De Geyter C, De Geyter M, Behre HM, Schneider HP, Nieschlag E. Peroxidase-positive round cells and microorganisms human semen together with antibiotic treatment adversely influence the outcome of in-vitro fertilization and embryo transfer. *Int J Androl.* 1994;17 (3):127-34.
- 43- Smith DC, Barratt CLR, Williams MA. The characterization of non-sperm cells in the ejaculates of fertile men using transmission electron microscopy. *Andrologia.* 1989;21:319-33.
- 44- Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med.* 1989;320:365-76.
- 45- Aitken RJ, Clarkson JS, Fishel S. Generation of reactive oxygen species. Lipid peroxidation and human sperm function. *Biol Reprod.* 1989;40:183-97.
- 46- Alvarez JG, Touchstone JC, Blasco L, Storey BT. Spontaneous lipid peroxidation and production of hydrogen peroxide and superoxide in human spermatozoa. Superoxide dismutase as major enzyme protectant against oxygen toxicity. *J Androl.* 1987;8:338-48.
- 47- Krausz C, Mills C, Rogers S, Tan SL, Aitken RJ. Stimulation of oxidant generation by human sperm suspensions using phorbol esters and formyl peptides: relationships with motility and fertilization in vitro. *Fertil Steril.* 1994;62(3):599-605.
- 48- Schopf RE, Schramm P, Morsches B. Seminal plasma induced suppression of the respiratory burst of polymorphonuclear leukocytes and monocytes. *Andrologia.* 1984;16:124-8.
- 49- Kovalski NN, de Lamirande E, Gagnon C. Reactive oxygen species generated by human neutrophils inhibit sperm motility: protective effect of seminal plasma scavengers. *Fertil Steril.* 1992;58:809-16.
- 50- Comhair F, Bosmans E, Ombelet W, Punjabi U, Schoonjans F. Cytokines in semen of normal men and of patients with andrological diseases. *Am J Reprod Immunol.* 1994;31(2-3):99-103.
- 51- Hill JA, Cohen J, Anderson DJ. The effect of lymphokines and monokines on sperm fertilizing ability in the zona-free hamster egg penetration test. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160:1154-59.
- 52- Eisermann J, Register KB, Strickler RC, Collins JL. The effect of tumor necrosis factor on human sperm motility in vitro. *J Androl.* 1989;10:270-4.
- 53- Paschke R, Schulze-Bertelsbeck D, Bahrs S, Heinecke A, Behre HM. Seminal sperm antibodies exhibit an unstable spontaneous course and an increased incidence of leukocytospermia. *Int J Androl.* 1994;17(3): 135-9.
- 54- Kortebeani G, Gonzales GF, Barrera C, Mazzolli AB. Leukocyte populations in semen and male accessory gland function: relationship with antisperm antibodies and seminal quality. *Andrologia.* 1992;24:197-204.
- 55- Fedder J, Askjaer SA, Hjort T. Nonspermatozoal cells in semen: relationship to other semen parameters and fertility status of the couple. *Arch Androl.* 1993; 31:95-103.

- 56- Alvarez JG, Sharma RK, Ollero M, Saleh RA, Lopez MC, Thomas AJ Jr, et al. Increased DNA damage in sperm from leukocytospermic semen samples as determined by the sperm chromatin assay. *Fertil Steril.* 2002;78:319-29.
- 57- Thomas J, Fishel SB, Hall JA, Green S, Newton TA, Thornton SJ. Increased polymorphonuclear granulocytes in seminal plasma in relation to sperm morphology. *Hum Reprod.* 1997;12(11):2418-21.
- 58- Patton PE, Battaglia DE. *Office Andrology.* 2005 Humana Press Inc. 196-7.
- 59- Lackner JE, Herwig R, Schmidbauer J, Schatzl G, Kratzik C, Marberger M. Correlation of leukocytospermia with clinical infection and the positive effect of anti-inflammatory treatment on semen quality. *Fertil Steril.* 2006;86(3):601-5.
- 60- Oliva A, Multigner L. Ketotifen improves sperm motility and sperm morphology in male patients with leukocytospermia and unexplained infertility. *Fertil Steril.* 2006;85(1):240-3.
- 61- Baker HW, Brindle J, Irvine DS, Aitken RJ. Protective effect of antioxidants on the impairment of sperm motility by activated polymorphonuclear leukocytes. *Fertil Steril.* 1996;65(2):411-9.