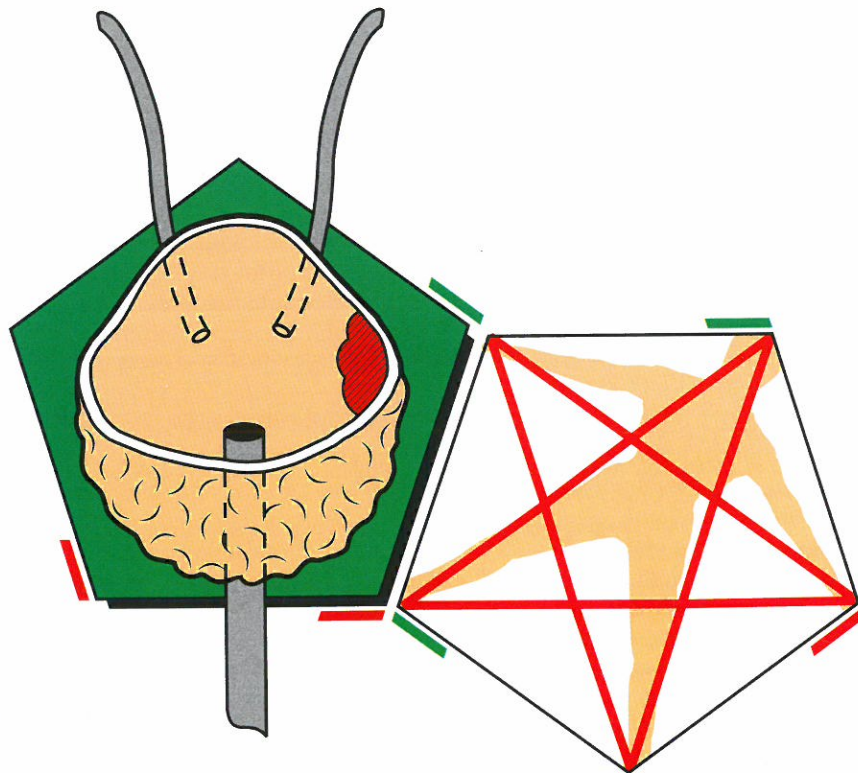


Farmorubicin R.D. inj.

epirubicin 10 mg és 50 mg

EGY LÉPÉS ELŐRE...



Az intravezikális kemoterápia:

- ◆ Megakadályozza a tumor kiújulását és progresszióját.
- ◆ Nyújtja a betegségmentes időszakot.
- ◆ Lokális kezelés, nem okoz szisztémás toxicitást.
- ◆ Chemocystitis ritkán fordul elő.
- ◆ Kedvező haszon/kockázat arány.



Pharmacia & Upjohn

H-1126 Budapest, Istenhegyi út 18.

Magyar Urológia IX. évfolyam, 3. szám (1997)

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest
Urológiai Klinika¹
(igazgató: Romics Imre dr.)
I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika²
(igazgató: Papp Zoltán dr.)
Halász Géza Rendelőintézet, Dabas
Központi Laboratórium³
(osztályvezető főorvos: Bodó Ágnes dr.)

Alfa-glukozidáz-meghatározás ondóból: új lehetőség az obstruktív és secretoros eredetű azoospermiák elkülönítésére

Corradi Gyula dr.¹, Nagy Bálint dr.², Bodó Ágnes dr.³

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerzők az ondó alfa-glukozidáz (AG)-koncentráció meghatározásának jelentőségét vizsgálták az obstruktív és secretoros eredetű azoospermiák elkülönítésében. Háromszázhatvan kilenc beteget vontak be a vizsgálatokba, és közülük 71-nél (19,2%-ban) kaptak kóros AG-értékeket (11 és 20 mU/ml), a többi érték a normális 20 és 105 mU/ml között váltakozott. Öt vasectomizált férfit is megvizsgáltak, akiknek az AG-szintje 11 és 12 mU/ml volt, ami a kétoldali elzáródások diagnosztikus jelének tekinthető. A szerzők a klinikai felhasználás három területét jelölik meg: a mellékhere állapotának pontos megítélése, az obstruktív és secretoros eredetű azoospermiák elkülönítése, végül az AG-teszt jelentősége TESE-ICSI technikában. Az eredmények alapján a szerzők az AG-meghatározás rendszeres használatát javasolják a klinikai andrológiai diagnosztikában.

EVALUATION OF ALFA-GLUCOSIDASE (AG) LEVELS FROM SEMEN, NEW POSSIBILITIES FOR THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF OBSTRUCTIVE AND SECRETORIC AZOOSPERMIA

SUMMARY: The authors have studied the value of alfa-glucosidase evaluation of the semen for differential diagnosis of obstructive and secretoric azoospermia. They have measured the AG levels in 369 patients and found low levels of AG in 71 (19.2%) of patients (11–20 mU/ml), normal levels (20–105 mU/ml) in all of the rest. AG levels were measured in five vasectomised patients with the level of 11–12 mU/ml of AG, which is considered as a sign of bilateral occlusion of the seminal ducts. The authors describe three main application of the AG determination in the clinical practice: evaluation of the accurate status of the epididymis, differential diagnosis in obstructive and secretory type of azoospermia, and the role of AG test in TESE-ICSI procedure. The authors suggest the routine use of the AG measurement in the andrological clinical practice.

KEY WORDS: alfa-glucosidase, semen, azoospermia.

Az andrológiai vizsgálatok fontos része az ún. „szervspecifikus ondómarkerek” csoportja. Ezen ondómarkerek alkalmasak arra, hogy külön-külön jellemezzék az egyes járulékos nemi mirigyek secretoricus aktivitását és ezáltal újabb diagnosztikus következtetések levonására adnak alkalmat.

Comhaire és mtsai javasolták a 70-es évek végén a járulékos nemi mirigyek mű-

kódésének vizsgálatára az ún. szervspecifikus markerek használatát (5, 6). Ezen vizsgálatok eszmei háttere azon felismerésen alapul, hogy az ondóban jelen lévő különböző vegyületek közül egyesek különösen jellegzetesek egy-egy járulékos nemi mirigy működésére. Markerként azon vegyületeket használták, melyek termelésének túlnyomó többsége egy bizonyos járulékos nemi mirigyben történik, és ezért ezen anyag mennyiségének változása jól jelzi az illető járulékos nemi mirigy működését.

Korábbi munkáinkban már foglalkoztunk a prostata és ondóhólyag markereivel, jelen közleményünkben egy új mellékheremarkerral foglalkozunk (1, 7, 8, 9, 11, 12). Ismertetjük magát az új diagnosztikus eljárást, amely mellékheremarkerr meghatározására alkalmas, valamint a vizsgálati eredményekből levonható diagnosztikus következtetéseket.

A mellékhere működésének monitorizálására a glicerofoszfokolin, a karnitin és az alfa-glukozidaze (AG)-szint meghatározása alkalmas (1, 2, 3, 4, 10). A felsoroltak közül az AG-meghatározás a legmegbízhatóbb, ezért Casano és mtsai (2), Cooper és mtsai (3), Guerin és mtsai (10), valamint a WHO is ezt ajánlja a mellékheremarkereként (14).

Az AG egy neutrális és egy acidikus komponensből áll, ezek termelése döntően két járulékos nemi mirigyhez kötődik: a neutrális izoenzim jelenléte az ondóban az epididymis secretorius működésének az eredménye, az acidikus izoenzim a prostatából származik (1). Klinikailag elegendő a teljes AG meghatározása, mert a két izoenzim aktivitásának aránya egy konstans görbével jól ábrázolható, és ezért a gyári kitben mellékelt táblázat segítségével meghatározható a két komponens aránya. Tudományos kutatási igény esetén külön-külön is kimutatható a két komponens. Az AG pontos fiziológiai szerepe nem ismert, de Cooper szerint a három mellékheremarkerr közül ennek diagnosztikai értéke a legjelentősebb az ondóutak obstrukcióiban (3). Azon azoospermiás betegeknek, akiknek bilaterális elzáródása az epididymis pars caudájában vagy attól distalisan volt, nagyon alacsony volt az AG-aktivitás a spermaplazmájukban (2). Újabb vizsgálatok azt mutatják, hogy oligozoospermiás betegeknél a csökkent AG-érték a mellékhere működészavarát, vagy részleges elzáródását jelzi, mely leggyakrabban gyulladás következménye (1, 4). Normozoospermiás férfiaknál a spermaplazma AG-tartalma jó összefüggést mutatott a Shorr-festéssel (11).

Anyag és módszer

Az AG-meghatározást andrológiai vizsgálatra megjelent 369 férfi ondójából végeztük el, akik meddő házasságuk miatt jelentkeztek vizsgálatra. Kontrollként 5 vasectomizált férfi ondóját használtuk.

A vizsgálat 5 nap karencia után leadott ejakulátumból történt. Az andrológiai vizsgálat során fizikális betegevizsgálat, a WHO kézikönyv által javasolt alapvető ondóvizsgálat (sejtszám, motilitás, morfológia), mikrobiológiai vizsgálat (aerob, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Chlamydia trachomatis), továbbá szelektív PMN granulocytaszámlálás, fruktóz- és gamma-GT-meghatározás történt (7, 8, 9, 11, 14).

A vizsgálatokat a kereskedelemben kapható Episcreeen (Alpha-glukozidase test, FertPro N.V., Aalter-Lotenhulle, Belgium) teszttel végeztük a használati utasításban foglaltak szerint. A módszer lényege, hogy az ondóban lévő teljes AG-aktivitást a

lebontott p-nitrofenol glukopuranozid szubsztrátum mennyiségének a meghatározásával fejezzük ki. Gyakorlatban a kivitelezés nagyon egyszerű: 0,125 ml ondót összekeverünk 0,125 ml reagenssel, majd egy diagnosztikus tablettát adunk az elegyhez, ezután 4 órát 37 °C-on inkubáljuk. E lépés után 3 ml „reagens 2”-t pipettázunk hozzá, s keverés után fotométerrel 405 nm-en, a kapott OD-eket leolvassuk. A normál érték >20 mU/ml.

A kapott AG-értékekből a gyártó által megadott táblázat alapján kalkulálhatjuk ki a neutrális glukozidáz értékeket. A két komponens aránya exponenciális jellegű görbével ábrázolható. Normál esetben a teljes AG-aktivitás kb. 40%-a neutrális AG. Mellékhere elzáródás esetén ennek aránya csak néhány százalék. A vizsgálati módszer variációs koefficiensét (c. v.) és a szórást (Q) statisztikai programcsomag segítségével analizáltuk.

Eredmények

A vizsgált 369 betegből 71-nél (19,2%) az AG-érték kórosnak (<20 mU/ml) bizonyult. A normál csoportban az AG-értékek 20 és 105 mU/ml, a kóros csoportban 11 és 20 mU/ml, a vasectomizált beteg csoportban 11 és 12 mU/ml között változtak.

Három azoospermiás betegünkől kettőnél normális értékeket kaptunk, ami az obstruktív eredetű azoospermiát kizárta. Egy esetben „vasectomiás” értéket kaptunk, és a később elvégzett herebiopsia is megerősítette, hogy obstruktív eredetű azoospermiáról van szó.

A 369 vizsgálat alapján a számított variációs koefficiens (c. v.) 5,2%-nak, a szórás (Q) 3,6%-nak bizonyult.

Megbeszélés

A járulékos nemi mirigyek secretorius aktivitásának tanulmányozása új diagnosztikai lehetőséget jelent az andrológiában. A szervspecifikus mellékheremarkerek (glucerofoszfokolin, L-karnitin, AG) közül az L-karnitin vizsgálata terjedt el a legszélesebb körben (1, 2, 3, 4, 6), de újabban az AG vizsgálata került előtérbe. Az újabb szakirodalomban, köztük Casano és mtsai (2), Cooper és mtsai (3), valamint Guerin és mtsai (10), már az AG-meghatározást preferálja a következő okok miatt. Az AG specifikusabb és érzékenyebb marker, mint a korábbiak, vizsgálata technikailag könnyebben kivitelezhető, olcsóbb, kisebb a meghatározás időigénye. Az AG vizsgálata lehetővé teszi a mellékhere működésének pontos megítélését, valamint bizonyos secretorius és egyes obstruktív típusú azoospermiás állapotok elkülönítését (14).

Az AG felhasználásával kapcsolatos információk a következőképpen foglalhatók össze. Normális AG-érték esetén az ondóutakban a passage szabad. Nagyon alacsony AG-érték bilaterális elzáródást jelent az epididymis pars caudájában, vagy attól distalisan. Csökkent érték a mellékhere károsodását vagy részleges elzáródását jelzi, például gyulladások, traumák után. Csökkent érték várható még alacsony androgén-szinttel járó endokrinmegbetegedésekben (1, 3, 4, 9).

A továbbiakban az AG-meghatározás legfontosabb klinikai felhasználási lehetőségeit értékeljük.

A meddő házasság miatt vizsgált andrológiai betegek körében 1–3%-os gyakorisággal tapintható a mellékhere valamilyen kóros elváltozása, pl. tömörség, spermatocele, fejlődési rendellenességek stb. Még a legkritikusabb megítélés esetén sem haladja meg a kóros tapintási leletek gyakorisága az 5–10%-ot, ilyenkor a mellékherében tapintott „teltebb”, hypertrophiás, vagy „soványabb”, hypoplasiás területeket is számba vesszük. Az AG vizsgálatainak során az esetek 19,2%-ában, azaz 71 esetben észleltünk 20 mU/ml alatti értéket, tehát csökkent secretorikus aktivitást. Ez az arány közelebb áll a különféle képkötő eljárásokkal észlelhető vizsgálati adatokhoz (UH, MRI). A prostata és ondóhólyag markereinek vizsgálata során hasonló tendencia figyelhető meg, lényegesen gyakrabban „jeleztek a markerek”, mint a tapintó orvos.

Érdeemes megjegyezni, hogy ha figyelembe vesszük a kórtörténetben szereplő egyéb információkat, mint pl. jelentéktelennek tűnő időszakosan jelentkező heretáji – funikulus – fájdalmakat, diszkomfortérzéseket, vagy a szexuális partnerek adnexitisére utaló adatokat, akkor már közel hasonló arányban prognosztizálhatjuk a mellékhere csökkent secretoros aktivitását, mint amilyen arányban ezt a mellékheremarker jelzi. Összefoglalóan elmondható, hogy különösen normálisnak tűnő tapintási lelet birtokában várhatunk pluszinformációt az AG vizsgálatától.

Alacsonyabb AG-érték várható még a herék hypoplasiája esetén, vagy egyéb hypoandrogén állapottal járó endokrin kórképekben. Ilyenkor hormonvizsgálatokkal érhető el a pontos diagnózis.

Érdekes megállapításokra ad alkalmat, ha az AG-vizsgálatot a szervspecifikus biokémiai markerdiagnosztika és a rectalis ultrahangvizsgálatok tükrében értékeljük. Általánosságban elmondható, hogy az esetek túlnyomó többségében több járulékos nemi mirigy megbetegedése fordul elő egy időben, és ritka a csupán egy járulékos mirigyet érintő elváltozás. Indokolt a „férfi adnexitis” kifejezés szélesebb körű használata (8, 9), amit angol és német nyelvterületen már széles körben elfogadtak, míg a hazai szakirodalomban ez kevéssé használt és elfogadott megjelölés.

Az AG-vizsgálat az obstruktív és secretoros eredetű azoospermiák elkülönítő kóriszmérésében

Az obstruktív és a secretoros eredetű azoospermiák elkülönítésére eddig herebiopsiát, hormonvizsgálatokat, ill. az ondóutak kontrasztanyagot feltöltését (deferento-vesiculographia) használtuk, újabban a transrectalis ultrahangvizsgálat is rendelkezésünkre áll. Utóbbi módszer elsősorban a ondóhólyag és a prostata állapotának megítélésében, valamint a ductus ejaculatorius tágulatának felismeréséhez nyújt segítséget. A páciens számára lényeges könnyebbséget jelent, hogy bilaterális elzáródás esetén ezeket a vizsgálatokat AG-tesztel kiválthatjuk. 11–12 mU/L érték elzáródást jelent a mellékherétől distalisán lévő ondóutakba, ha az endokrin okokat kizártuk. Anyagunkban a vasectomizált betegek ondóját is megvizsgáltuk, és mind az öt esetben a gyári kit-ben megadott határértéket találtuk. Secretoros típusú azoospermiás állapot is előfordult két esetben, amikor az AG-szintje normális volt, így nem volt szükséges az invazív és költséges deferento-vesiculographia elvégzésére ahhoz, hogy az obstruktív eredetet kizárjuk. Később a herebiopsia igazolta, hogy az azoospermia oka a csírahám megbetegedése volt (Sertoli cell only syndrome).

A TESE (testicular sperm extraction)-technika megjelenése az asszisztált reprodukcióban kiszélesítette az ICSI (intracytoplasmatic sperm injection)-módszer felhasználási lehetőségeit, mert heréből nyert spermiumokkal is elvégezhető a mikro-manipulációs technikával történő petesejt-megtermékenyítés. A TESE-technika elterjedése a diagnosztikus célú herebiopsián kívül szélesebb teret adott a terápiás céllal végzett herebiopsiáknak, azonban ez nem jelenti azt, hogy diagnosztikus célból főlegessé vált volna az AG-vizsgálat. A bilaterális obstruktív eredetű és a secretoros típusú azoospermiák elkülönítése még ma is AG-vizsgálattal végezhető el a legegyszerűbben. Ennek klinikai jelentősége az, hogy secretoros azoospermiában (éresi gátlás, részleges germinális sejtplázia, fokális spermatogenesis) bár lehetőség van a TESE-ICSI-technikára, az eredményesség azonban szignifikánsan gyengébb, mint az obstrukciós jellegű azoospermiákban. Ilyen értelemben az AG-szint meghatározása bizonyos értelemben prognosztikus jelentőségű (13).

Vizsgálati eredményeink közreadásával szeretnénk előkészíteni az AG vizsgálatának széles körű hazai bevezetését.

Irodalom

1. Ben, A. H. et al.: Relationship between semen characteristics, alfa-glukozidase and the capacity of spermatozoa to bind to the human zona pellucida. *Int. J. Andrology* 1994; 17: 121–126.
2. Casano, R., Orlando, C., Caldini, A. L.: Simultaneous measurement of seminal L-carnitine, alfa-glukozidase and glycerophosphorylcholine in azoospermic and oligospermic patients. *Fertil. Steril.* 1987; 47: 324.
3. Cooper, T. G. et al.: Epidymal markers in human infertility. *J. Androl.* 1988; 9: 911.
4. Cooper, T. G. et al.: Improvement in the assessment of human epidymal function by the use of inhibitors in the assay of alfa-glukozidase in seminal plasma. *Int. J. Androl.* 1990; 13: 293–297.
5. Comhaire, F. H., Verschraegen, G., Vermuelen, L.: Diagnosis of accessory gland infection and its possible role in male infertility. *Int. J. Androl.* 1980; 3: 32–45.
6. Comhaire, F., Vermuelen, L.: Study of the accuracy of physical and biochemical markers in semen to detect infections dysfunctions of the accessory glands. *J. Androl.* 1989; 1: 50.
7. Corradi Gy.: A genitális infekciók andrológiai jelentősége, a lappangó infekciók és a fertilitás. *Magy. Urol.* 1993; 1: 15–21.
8. Corradi Gy., Jaszovszky S., Hegedüs M.: A prostatovesiculitis diagnosztikája biokémiai módszerekkel. *Magy. Urol.* 1994; 2: 121–125.
9. Corradi Gy., Hegedüs M.: Az aszimptomatikus prostatovesiculitis összehasonlító diagnosztikája hagyományos módszerekkel, WHO kritériumok és rectalis ultrahang vizsgálatokkal. *Magy. Urol.* 1996; 1: 23–31.
10. Guerin, J. F., Ben Ali, H., Rolett, J.: Alpha-glucosidase as a specific epididymal enzyme marker. Its validity for the etiologic diagnosis of azoospermia. *J. Androl.* 1986; 7: 156.
11. Haidl, G. et al.: Disturbances in sperm flagelle due to failure of epididymal maturation and their possible relationship to phospholipids. *Human Reproduction*, 1993; 7: 1070–1073.
12. Jaszovszky S., Corradi Gy.: Polymorpho-nucleaz-elastase meghatározás a genitális infekciók diagnosztikájában. *Magy. Urol.* 1993; 1: 39–44.
13. Tournaye, H. et al.: Correlation between testicular histology and outcome after intracytoplasmatic sperm injection using testicular spermatozoa. *Human Reproduction*, 1996; 11: 127–132.
14. WHO Laboratory manual for the examination of human semen and cervical mucus interaction. 3rd edition, Press Syndicate, Cambridge 1992.