



# BİRÜNİ

## LABORATUVARI

<http://www.biruni.com.tr> e-posta: [info@biruni.com.tr](mailto:info@biruni.com.tr)



## ANTİSPERM ANTİKORLARI

Günümüzde üretken çağdaki çiftlerin beşte birinde infertilite gelişmektedir. Bu olguların %10-20'sinde infertiliteye yol açan neden bulunamamakta ve “açıklanamayan infertilite” olguları olarak sınıflandırılmaktadır. Bu açıklanamayan infertilite olgularının bir grubunda kan ve semen örnekleri ile over, folikül, vajinal ve servikal sıvılarda antisperm antikoru (ASA) saptanmıştır. ASA ile ilişkili infertilite olgularında spermin aglütinasyon ve/veya immobilizasyonu söz konusudur. ASA'ya sahip infertilite olguları “immünolojik infertilite” olguları olarak sınıflandırılır.

ASA erkek ile kadında kan ve lenfatik dolaşım sisteminde ya da seminal veya servikovajinal sıvı gibi lokal vücut salgılarında bulunabilir. Kan ve lenfdeki antikoru çoğunlukla Ig G izotipinde

iken, vücut dışı salgılarda bulunanlar IgA izotipindedir. ASA muhtemelen spermatozoonların fertilizasyon kapasitesini etkilemektedir. Spermatozoonlara karşı oluşan antikoru serumda, seminal plazmada veya spermatozoonların üzerinde bulunabilir. Erkeklerde spermatozoonlara bağlı antikoru seminal sıvı veya serumdaki ASA ile ilişkili olmadığı saptanmıştır.

Spermler immün sistemin etkisinden “kan-testis bariyeri” aracılığıyla göreceli korunurlar. Erkek üreme sisteminin döşeyen epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar immün sistem hücrelerinin spermler ile temasa geçmesini önler. Bu bariyerin herhangi bir şekilde bozulması immün sistemin sperm yüzeyindeki antijenleri tanımasına ve antikor (ASA) gelişimine yol açar.

## **ASA oluşumu açısından risk taşıyan gruplar**

Kan-testis bariyerini bozan durumlar ASA oluşumuna neden olur:

- Vazektominin düzeltilmesi
- Varikosel
- Testiküler torsiyon
- Testiküler biyopsi
- Kriptorşidizm
- Testiküler karsinom
- Testis travması
- Konjenital vas deferens eksikliği
- Enfeksiyon (orşit, prostatit ve genital kanal enfeksiyonları)
- Puberte öncesi ingüinal herninin düzeltilmesi

Tüm infertil erkekler yukarıda belirtilen risk faktörleri bulunmasa dahi ASA açısından potensiyel olarak risk altında kabul edilmelidirler. Bu olgularda infertiliteye yol açan diğer nedenler saptanmadığı takdirde mutlaka ASA yönünden araştırma yapılmalıdır. Vazektomisi düzeltilen olguların yaklaşık %70'inde ASA'ya rastlanmıştır.

Kadınlarda erkeğin semenine karşı alerjik reaksiyon gelişmesi sonucu ASA oluşur. Tam olarak açıklanamayan bu immün reaksiyon sonucu fertilitate etkilenebilir.

## **ASA infertiliteye nasıl yol açar?**

ASA ender olarak fertilitateyi tümüyle engeller. Çoğunlukla subfertilitateye yol açar. ASA'ya bağlı infertilite olgularında neden olarak birçok mekanizma öne sürülmesine rağmen daha çok oosit fertilizasyonu ile embriyo gelişiminde

yer alan proseslerin bozulmasının etkili olduğu düşünülmektedir (Tablo 1). Sperme bağlanan antikorlar sperm hareketliliğini bozabilir ya da servikal mukusa penetrasyonu zorlaştırarak sperm yumurta ile birleşmesini engeller. ASA genel olarak sperm yumurtayı fertilizasyon kabiliyetini etkiler.

Spermler antikorların lokalize olduğu bölgeye bağlı olarak farklı şekilde etkilenebilirler. Kuyrukta bulunan antikorlar spermlerin hareketsizleşerek kümeleşmelerine neden olur iken, baş kısmında bulunanlar sperm yumurta ile uygun şekilde birleşmesini ve fertilizasyonu önlerler.

Bazı olgularda kadının servikal mukusu erkeğin spermine karşı antikor geliştirir. Nedeni açıklanamayan infertilite olgularının yaklaşık %40'ında servikal mukus antikorları sorumlu tutulmaktadır.

Tablo 1. ASA'nın etkilediği in vitro fertilizasyon (IVF) safhaları

IVF safhaları
Zona pellucida'ya sperm bağlanması
Zona pellucida'ya sperm penetrasyonu
Zona reaksiyonu
Gamet füzyonu
Yarıklanma (klivaj)
Embriyo gelişimi

Sperme bağlı ASA'nın IVF sonrası fertilizasyon oranlarına etkisini gösteren çalışmaların sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu çalışmaların

çoğunluğunda sperme bağlı ASA'nın oosit fertilizasyon oranları, embriyo kalitesi veya implantasyon üzerine zararlı etkileri gösterilmiştir. Tablo 2'de görüldüğü üzere üç çalışmada ASA'nın IVF üzerine olumsuz etkileri saptanmamıştır. Bunun olası nedeni

%15 veya %20 üzerinde IgG veya IgA izotipinde ASA tesbit edilmesidir. Bu değerler Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre anlamlı değildir. WHO kriterlerine göre %50 üzerinde IgG veya IgA bağlanması ASA "*anlamlı düzeyde*" kabul edilmektedir.

**Tablo 2.** Sperme bağlı antisperm antikorlarının (ASA) in vitro fertilizasyon üzerine etkileri. □ Parentez içindeki değerler yüzde olarak rapor edilmiştir.

Yazar, yılı	Pozitif kriterler	Metod	Oosit fertilizasyon oranı	
			Pozitif ASA	Kontrol
Clarke, 1985	≥ % 80 G ve A	IBT	18/66 (27)	47/65 (72)
Mandelbaum, 1987	≥ % 20 G veya A	IBT	23/33 (70)	224/350 (64)*
de Almeida, 1989	≥ % 70 G veya A	IBT	6/43 (14)	31/52 (60)
Kato, 1990	≥ % 30 G ve A	IBT	9/50 (18)	39/54 (72)
Witkin, 1992	≥ % 65 G veya A	IBT	6/43 (14)	137/234 (56)
Janssen, 1992	≥ % 50 G ve A	IBT	142/295 (48)	201/344 (58)
Rajah, 1993	≥ % 34 G veya A	IBT	53/105 (51)	93/128 (73)
Lahteenaki, 1993	≥ % 40 G	MAR	68/283 (24)	30/72 (42)
Sukcharoen, 1995	≥ % 20 G veya A	IBT	124/165 (75)	974/1412 (69)*
Ford, 1996	≥ % 25 G veya A	IBT	209/544 (38)	380/555 (68)
Vasquez-Levin 1997	≥ % 20 G	MAR	46/104 (44)	65/77 (84)
Clarke, 1997	≥ % 80 G veya A	IBT	31/156 (20)	428/685 (62)
Culligan, 1998	≥ % 15 G veya A	IBT	82/123 (67)	497/792 (63)*
Kutteh, 1999	≥ % 50 G veya A	IBT	112/145 (77)	186/252 (74)

*IBT: immünobead test; MAR: mixed agglutination reaction;*

*\*: ASA'nın fertilizasyon oranı üzerine ters etkisinin olmadığı vakalar*

### **ASA'ya neden bakılır?**

- Yapılan diğer testler sonucunda açıklanamayan infertilite tanısı konulan olgularda,
- Sperm hareket kusurları ve aglütinasyonlarının saptandığı olgularda,
- Postkoital test sonucu ölü, hasarlı sperm görülmesi veya sperme hiç rastlanmaması durumunda ileri tetkik amacı ile ASA'ya bakılır.

### **Kan ve Vajinal Salgı örnekleri hangi şartlarda alınmalıdır?**

Kan ve vajinal salgı örneklerinin ovulasyon sırasında alınması uygundur. Bazal vücut ısısı ve servikal mukus takibi yapılmalıdır.

Kadından kan ve vajinal sekresyon örnekleri alındıktan sonra erkekten en az iki en fazla beş günlük cinsel perhiz sonrasında semen örneği alınır.

## **Semen örneği hangi şartlarda alınır?**

Geçmiş yıllarda antisperm antikörlerini tesbit etmek amacıyla birçok test geliştirilmiştir. Kadınlarda kan örneğinde ASA tayini servikal mukusdaki antikör ölçümüne göre daha pratik bir yöntemdir. Postkoital test, ASA varlığının gösterilmesinde yardımcı olabilir. Ovulasyon esnasında servikal mukusun incelenmesi ASA'nın saptanması açısından uygun bir yöntem değildir.

## **ASA nasıl tesbit edilir?**

ASA tayininde kullanılan metodlar genelde üç ana kategoride toplanır:

- Spermatozoonların aglütinasyonuna yol açanlar
- Spermatozoonların immobilizasyonuna neden olanlar
- Spermatozoonlara özgü antikörleri tayin edenler

Erkeklerde antikör ile bağlı spermin doğrudan incelenmesi kanda antikör bakılmasına göre daha güvenilir bir yöntemdir. En sık kullanılan testler *Immuobead* ve *MAR (Mixed Agglutination Reaction)* yöntemleridir. Her iki yöntemde de plastik boncuk veya eritrositlere bağlanmış antikörler sperm yüzeyinde bulunan antikörlere bağlanır. Sonuç olarak antikörler tarafından bağlanan sperm yüzdesi rapor edilir.

Spermatozoonların tümü kullanıldığı takdirde sadece sperm yüzeyindeki antijenlere karşı oluşan antikörler tespit edilir. Bozulmuş veya çözündürülmüş spermatozoonlar kullanıldığında ise çok sayıda farklı antijen grubuna karşı oluşan antikörler saptanabilir. Bu "internal

antijenlere" karşı oluşan antikörlerin biyolojik önemi olmayabilir. Bu testlerde dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta da tayin edilen antikörlerin izotipidir (IgG, IgA veya IgM). Bazı testlerde sadece IgM düzeyleri ölçülür. IgM izotipi erkek üreme sisteminde nadir ve düşük konsantrasyonlarda bulunan bir antikördür. IgA düzeyini ölçmeyen yöntemlerin dezavantajı ise vücut salgılarının başlıca antikörü olan IgA izotipini saptamamasıdır. ASA tayini için ideal yöntem antikörün yerleşimini gösteren (baş ve kuyruk kısmında), bütün immunglobulin izotiplerini (IgG, IgM ve IgA) tayin ederek ASA bağlanmasını anlamlı düzeyde tespit edebilen "Immuno bead" testidir.

## **SpermMar (mixed agglutination test) testinin prensibi nedir?**

IgG antikörlerini içeren antiserum test edilecek örnek ile inkübe edilir. IgG tipi antikörler lateks boncuk veya eritrositler üzerine yerleştirilir. Örnekte bulunan sperme IgG antikörleri (ASA) bağlı ise reaktif içerisindeki anti-IgG antikörleri sperm üzerinde birden fazla immobilize IgG antikörüne bağlanarak bir köprü oluştururlar. Bunun sonucunda lateks partikülleri veya eritrositlere yapışmış spermler aglütinasyon oluşturur ve mikroskopta rahatlıkla incelenebilirler. Bu test yıkanmamış semen örneğinde hazırlandığı için ASA'nın saptanmasında basit bir tarama testi olarak kullanılabilir. %10-39 oranında hareketli spermin lateks üzerine yapışması anlamlı olarak kabul edilir. %40'ın üzerinde çok anlamlı, %10'un altında ise anlamsızdır. WHO %10 oranını "cut off" değeri olarak kabul etmektedir.

### **Immunobead testinin prensibi nedir?**

Bu test MAR'a göre oldukça komplekstir. Boncuklar yıkanmış hareketli sperm örneği ile inkübasyon sırasında spesifik olarak IgG, IgM veya IgA izotipleri ile reaksiyona girerler. *Çözeltideki boncuklar özgül antikorları içeren her bir spermi bağlar. Bu testin bir diğer üstünlüğü ise spermın hangi kısmında (baş, kuyruk, orta) antikorların bulunduğunu tesbit etmesidir.* WHO %20 üzerinde spermın bütün immunobead'lere bağlanmasını "anormal" olarak kabul etmektedir. Bu test, sperm örneğindeki antisperm antikorlarının izotipi ve yerleşimi ile ilgili detaylı bilgi verir.

### **ASA testinde yanlış negatif veya yanlış pozitif değerlere yol açan faktörler nelerdir?**

- Vajinal salgının alınmasından önceki 24 saat içerisinde duş veya vajinal kremlerin ya da preparatların kullanılması
- Semen örneğinin cinsel perhizin ilk iki günü veya beş gün sonrasında alınması

- Ovulasyon dışında kan ve vajinal salgı örneklerinin alınması

### **ASA için hangi tedavi yöntemleri uygundur?**

ASA'ya bağlı sperm sonucu oluşan subfertilite olgularında önerilen tedaviler Tablo 3'de gösterilmiştir. İmmün sistemin kortikosteroidler ile baskılanması antikor oluşumunu azaltabilir, fakat yan etkileri vardır. İntrauterin inseminasyon ASA tedavisinde kullanılan diğer bir yöntemdir. Servikal mukusu bypass ederek uterus ve fallop tüplerine spermın doğrudan verilmesi olası ASA etkileşimini önler .

Özellikle çok yüksek ASA varlığında (spermın yaklaşık %100'ü antikorlar ile bağlı olduğunda) in vitro fertilizasyon en etkili tedavi yöntemidir. ICSI (intrazitoplazmik sperm enjeksiyonu) "yumurtanın tek bir sperm ile doğrudan fertilizasyonu" olup ASA tedavisi için gerekliliği tam olarak kanıtlanamamıştır.

Tablo 3. ASA'nın yol açtığı subfertilite olgularında tercih edilen tedavi yaklaşımları

Subfertilite Olguları	Tedavi Yöntemleri
ASA oluşumunun azaltılması	Kondom, kortikosteroidler
ASA etkisini azaltıcı spermatozoo işlemleri	Sperm yıkama, antikorların enzimatik yolla uzaklaştırılması
ASA bağlı spermatozoonların bağlı olmayan spermatozoonlardan ayrılması	Ejakulatı ayırma, antikor bağlı spermatozoonların uzaklaştırılması
Antikor yapımının supresyonu	Steroidler
ASA interferansının önlenmesi	İnseminasyon, IVF, ICSI
Antikora bağlı olmayan spermatozoon miktarının artırılması	

## Kaynaklar

1. Halmerborst FM, Finken MJJ, Erwich JJ. Detection assays for antisperm antibodies: what do they test? *Hum Reprod* 1999; 14: 1669-1673.
2. Skau PA, Folstad I. Does immunity regulate ejaculate quality and fertility in humans? *Behav Ecol* 2004; 16: 410-416.
3. Koide SS, Wang L, Kamada M. Antisperm antibodies associated with infertility: properties and encoding genes of target antigens. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 224: 123-132.
4. Kutteh WH. Do antisperm antibodies bound to spermatozoa alter normal reproductive function? *Hum Reprod* 1999; 14: 2426-2429.
5. Kobl B, Kobl H, Krause W, Deichert U. The clinical significance of antisperm antibodies in infertile couples. *Hum Reprod* 1992; 1: 1384-1387.
6. Devine P, Sedensky BJ, Jordan HS, Friedman AJ, Berger BM. Detecting semen antisperm antibodies in the clinical laboratory. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117: 784-788.
7. Bates CA. Antisperm antibodies and male subfertility. *Br J Urol* 1997; 80: 691-697.
8. Branson RA. Antisperm antibodies: a critical evaluation and clinical guidelines. *J Reprod Immunol* 1999; 45: 159-183.
9. Marshburn PB, Kutteh WH. The role of antisperm antibodies in infertility. *Fertil Steril* 1994; 61 (5): 799-811.
10. Mazumdar S, Levine AS. Antisperm antibodies: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril* 1998; 70 (5): 799-810.
11. Mathur S, Baker ER, Williamson HO, Derrick FC, Teague KJ, Fudenberg HH. Clinical significances of sperm antibodies in infertility. *Fertil Steril* 1981; 36 (4): 486-495.
12. Zeyneloglu HB, Yarali H. Antisperm antibodies: fact or fiction? *Immunol Allergy* 2002; *Clin North Am* 22: 471-501.

### MECİDİYEKÖY

Büyükdere Caddesi  
Gökfiliz İşhanı Kat: 3  
34387 Mecidiyeköy - İstanbul  
Tel. : (0212) 217 41 41  
Faks : (0212) 217 41 10

### KADIKÖY

Cemil Topuzlu Cad. Fazilet Sitesi  
No: 44/1 D: 2 34726  
Çiftahavuzlar - Kadıköy - İstanbul  
Tel. : (0216) 369 17 67  
Faks : (0216) 369 01 61

### BAKIRKÖY

İncirli Caddesi Santral Çıkmaızı  
Toprak Blokları A Blok 1-2  
34147 Bakırköy - İstanbul  
Tel. : (0212) 570 88 60  
Faks : (0212) 570 93 00

### ETİLER

Tepecik Yolu No: 28/A  
34337 Etiler - İstanbul  
Tel. : (0212) 352 02 95  
Faks : (0212) 352 02 98

### NIŞANTAŞI

Valikonağı Caddesi  
Çam Apt. No: 161 D: 10  
34363 Nişantaşı - İstanbul  
Tel. : (0212) 233 22 95  
Faks : (0212) 233 38 42

### ULUS

Etiler Adnan Saygun Cad.  
Uydu Sok. Gündüş Apt. No: 2/B  
34340 Ulus - İstanbul  
Tel. : (0212) 287 43 00  
Faks : (0212) 287 33 83

### ERENKÖY

Şemsettin Günaltay Cad.  
Manolya Apt. No: 214/1  
34738 Erenköy - İstanbul  
Tel. : (0216) 411 31 66  
Faks : (0216) 411 20 61

### FINDIKZADE

Millet Cad. Emir Han  
No: 55 Kat: 2  
34096 Fındıkzade - İstanbul  
Tel. : (0212) 633 41 42  
Faks : (0212) 633 49 05

### ACIBADEM

Acıbadem Cad. Aydın Apt.  
No: 109 Kat: 2 D: 5  
34718 Acıbadem - Kadıköy - İstanbul  
Tel. : (0216) 545 72 72  
Faks : (0216) 545 74 77

### ÜMRANIYE

Alemdağ Cad. No: 67  
34769 Kısıklı - Ümraniye - İstanbul  
Tel. : (0216) 481 06 06  
Faks : (0216) 461 54 45

### YEŞİLKÖY

İstasyon Cad. No: 21 D: 2  
34149 Yeşilköy - İstanbul  
Tel. : (0212) 662 99 77  
Faks : (0212) 662 68 00