Archive of SID

مقاله تحقیقاتی

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ارتش جمهوری اسلامی ایران

سال اول ● شماره ۳ ● صفحات ۱۶۳ تا ۱۶۷ ● پاییز ۱۳۸۲

ارتباط آنتی بادی آنتی اسپرم سرم با میزان آن در موکوس گردن رحم زنان نابارور

*دکتر محمد رضا صفری‌نژاد[۱]، دکتر بیژن رضاخانیها[۱]

خلاصه :

سابقه وهدف: آنتی بادی آنتی اسپرم در ناباروری ۱۲-۸درصد زوجهای کم بارور(subfertile) دخیل است. اطلاعات اندکی در زمینه رابطه میزان آنتی بادی آنتی اسپرم در سرم با میزان آن در موکوس گردن رحم وجود دارد . در برخی مطالعات نشان داده شده که میزان آنتی بادی آنتی اسپرم در سرم نشان دهنده وجود آن در ترشحات دستگاه تولید مثل زنان نمی باشد . این مطالعه با هدف تعیین رابطه آنتی بادی آنتی اسپرم سرم زنان نابارور با میزان آن در موکوس گردن رحم انجام شد .

مواد و روشها: در این مطالعه توصیفی مقطعی تعداد ۱۵۳ زن که تحت ارزیابی جهت ناباروری بودند ، از سرم و موکوس گردن رحم آنها نمونه برداری انجام شد و با روش Indirect Immunobead test (IBT) ، میزان آنتی بادی آنتی اسپرم اندازه گیری شد. داده های حاصله با استفاده از نرم افزار آماری SPSS10 و با شاخص ضریب همبستگی و آزمون آماری رگرسیون تجزیه و تحلیل شد.

یافته ها: بین آنتی بادی های آنتی اسپرم (IgG و IgA) در سرم بیماران با میزان آن درموکوس گردن رحم ارتباط همبستگی مثبت وجود داشت . اما تحلیل ورگرسیون نشان داد که با داشتن آنتی بادی های آنتی اسپرم در سرم نمی توان میزان آنهادر موکوس گردن رحم را پیش بینی کرد .

نتیجه گیری و توصیه ها: نتایج بدست آمده نشان می دهند که اندازه گیری آنتی بادیهای آنتی اسپرم فقط از یک مایع منفرد در بدن، برای ارزیابی زنان ازنظرناباروری ایمونولوژیک کافی نمی باشد . در ایجاد و تظاهر آنتی بادی آنتی اسپرم در زنان ، فاکتورهای پیچیده و متعددی دخیل هستند.

کلمات کلیدی: آنتی بادی آنتی اسپرم سرم، موکوس گردن رحم، ناباروری ایمونولوژیک

مقدمه :

آنتی بادی آنتی اسپرم می تواند در مردان و زنان ایجاد شود و درناباروری ۱۲-۸در صد زوجهای کم بارور(Subfertile) دخیل باشد. آنتی بادی آنتی اسپرم فقط در تعداد کمی از زنان فعال از نظر جنسی یافت می شود . در یک زیر رده از این خانمها که دارای مشکلات ناباروری هستند میزان شیوع آنتی بادی آنتی اسپرم قدری بیشتر است (۱). ما بین ناباروری ناخواسته در مردان و زنان و ایجاد آنتی بادی آنتی اسپرم یک رابطه قوی وجود دارد (۳و۲).

اگر ترشحات واژن ، سرویکس ، رحم و لوله های رحمی ، دارای مقادیر زیادی آنتی بادی آنتی اسپرم باشند ، از نظر تئوری احتمال اختلال باروری وجود دارد ولی در زنان ، اکثراً میزان آنتی بادی آنتی اسپرم در سرم اندازه گیری می شود و اهمیت این اندازه گیری نیز زیاد مشخص نیست. تفسیر سطح معینی از آنتی بادی آنتی اسپرم در سرم مشکل است، چون بررسیهای متعددی وجود دارند که میزان آنتی بادی آنتی اسپرم در سرم نشان دهنده وجود آن در ترشحات دستگاه تولید مثل زنان نمی باشد(۵و۴).

در رابطه بااینکه میزان آنتی بادی آنتی اسپرم با میزان آن درموکوس سرویکس چه رابطه ای دارد مقالات اندکی می توان یافت. هدف این‌مطالعه مشخص ساختن ارتباط میزان آنتی بادی آنتی اسپرم درسرم و موکوس سرویکس می باشد که در این راستا ، میزان

۱-استادیار دانشگاه علوم پزشکی ارتش جمهوری اسلامی ایران، دانشکده پزشکی، گروه اورولوژی، مرکز آموزش درمانی ۵۰۱ آجا . (* نویسنده مسئول)

www.SID.ir

Archive of SID

آنتی بادی آنتی‌اسپرم در زنان نابارور در موکوس سرویکس وسرم، با یکدیگر مقایسه گردید .

مواد و روشها:

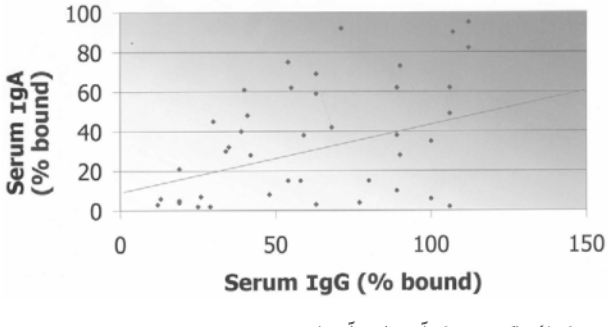
در این مطالعه توصیفی مقطعی کلیه بیمارانی که بعلت ناباروری مراجعه کرده بودند مورد بررسی قرار گرفتند . در این بیماران به عنوان یک قسمت از ارزیابی ، میزان آنتی بادی آنتی اسپرم در موکوس سرویکس و سرم اندازه گیری شده بود . در این بیماران آنتی بادی در سرم و موکوس در عرض ۲ تا ۳ هفته اندازه گیری شده بود واندیکاسیون اندازه گیری ، در تمام موارد درخواست پزشک معالج بود. قبل ازاندازه گیری آنتی بادی در موکوس سرویکس نمونه عاری از خون می‌گردید و هر نمونه ای از موکوس سرویکس که حاوی خون واضح بود، کنار گذاشته می‌شد.

درتعداد ۱۵۳ بیمار نمونه گیری از سرم هنگام مراجعه و نمونه گیری ازسرویکس دروسط سیکل ماهانه انجام شد . آنتی‌بادی‌های‌آنتی‌اسپرم به روش IBT اندازه گیری می شد (۶). درصد اسپرمهای متحرک که به دانه ها (beads) متصل شده بودند، جداگانه برای هر یک از IgG و IgA محاسبه شد، برای هر کدام ۱۰۰ اسپرم متحرک در دو اسلاید اندازه گیری شد. نتایج به صورت درصداسپرمهای متحرک گزارش گردید .

در ارزیابی دیگری که‌انجام شد ، شدت ومحل اتصال به دانه‌ها ، درسر، قسمت میانه و دم اسپرم نیز مورد توجه قرار گرفتند . مقادیر بدست آمده با استفاده از ضریب همبستگی و همچنین آزمون آماری Least Squares regression تجزیه و تحلیل آماری شدند .

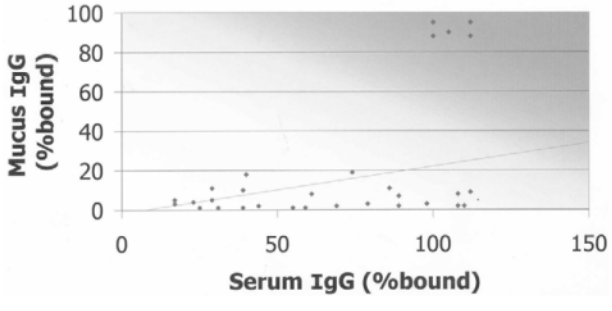
یافته ها:

مقایسه میزان آنتی بادیهای آنتی اسپرم Class - IgG و Class- IgA در نمودار ۱ نشان داده شده است .



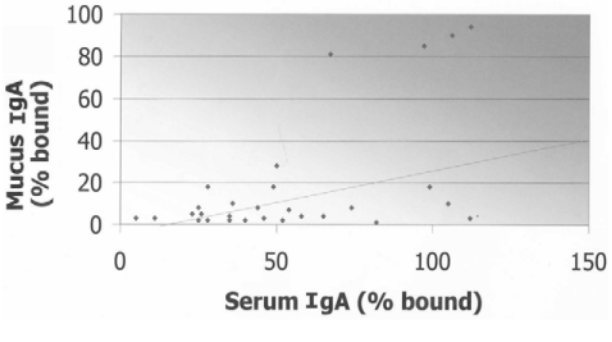
نمودار ۱) پراکنش میزان آنتی‌بادی آنتی‌اسپرم Class- IgG و Class - IgA در جمعیت مورد مطالعه

اگر چه یک رابطه مثبتی مابین میزان این دو نوع آنتی بادی وجود دارد ولی در تمامی موارد صدق نمی کند. در بعضی بیماران ، هر دو نوع آنتی بادی بشدت منفی بودند (کمتر از ۲۰ در صد اتصال) و در بعضی دیگر هر دو بشدت مثبت بودند (بیشتر از ۷۵ در صد اتصال). با این همه بیمارانی نیز بودند که آنتی بادی نوع IgG در آنها مثبت و نوع IgA منفی بود. در نمودارهای ۳ و ۲ یک مقایسه ما بین میزان آنتی بادی در سرم و موکوس صورت گرفته است در نمودار ۲ میزان آنتی بادی IgG در سرم دیده می‌شود که از $\frac{۱۰۰-۰}{۰-۱۰۰}$ در صد پراکنده است.



نمودار ۲) پراکنش میزان آنتی‌بادی IgG در سرم وموکوس گردن رحم در جمعیت مورد مطالعه

ولی میزان آنتی بادی آنتی اسپرم از نوع IgG در موکوس یا خیلی کم بوده است (کمتر از ۲۰ درصد اتصال) و یا خیلی بالا (بیشتر از ۷۵ در صد اتصال). همین طرح برای آنتی بادی از نوع IgA تکرار شده است که در نمودار۳ نشان داده شده است.



نمودار ۳) پراکنش میزان آنتی‌بادی IgA در سرم وموکوس گردن رحم در جمعیت مورد مطالعه

www.SID.ir

Archive of SID

ضریب همبستگی (correlation coefficients) ما بین مقادیر آنتی‌بادیهای سرم و موکوس برای IgG ۵۹٪ و برای IgA ۶۸٪ بود. این اعداد نشان می دهند که رویهم رفته یک رابطه مثبت وجود دارد ، ولی بایستی توجه کرد که خط رگرسیون ، در یک زاویه ۴۵ درجه نمی‌باشد یعنی یک ارتباط به نسبت ۱:۱ وجود ندارد. در بیمارانی که نمونه های سرم و موکوس ، برای آنتی بادی های آنتی اسپرم مثبت بودند، شکل اتصال آنتی بادیها به اسپرم نیز یکسان بودند، یعنی وقتی اکثر آنتی‌بادی‌های سرم به دم اسپرم متصل می‌شوند ، اکثر آنتی بادیهای موکوس نیز به دم اسپرم متصل می گردند.

بحث و نتیجه گیری:

الف) پاسخ ایمنی بر علیه اسپرماتوزوئید : اجزاء لازم برای ایجاد پاسخ ایمنی در دستگاه ژنیتال زنان وجود دارند. آنتی بادیهای آنتی اسپرم موجود در ترشحات دستگاه ژنیتال زنان نابارور بطور اولیه از نوع IgA و IgG هستند. آنتی بادیهای موکوس گردن رحم اگر تجزیه و زیر رده بندی شوند، ۷۰ در صد IgA از نوع IgA_1 است ولی قسمت اعظم IgG از نوع IgG_4 می باشد، که قدری IgG_3 نیز وجود دارد (۷). چون IgA و IgG_4 ، کمپلمان را فیکس نمی کنند، اکثر نمونه ها از موکوس سرویکس که دارای آنتی بادی آنتی اسپرم هستند ، تحرک اسپرم را تحت تاثیر قرار نمی دهند ، ولی اگر IgG_3 وجود داشته باشد کمپلمان فعال شده و اسپرم آسیب خواهد دید. در تعداد قابل ملاحظه‌ای از زنان نابارور، علت عدم تحرک اسپرم‌ها، وجود آنتی‌بادی در موکوس سرویکس است (۷). کمپلمان C_3 در موکوس سرویکس و سایر مایعات دستگاه ژنیتال وجود دارد که با آنتی بادی آنتی اسپرم کمپلکس تشکیل داده و غشاء اسپرمها را مورد حمله قرارمی‌دهد (۸). کمپلمان توسط سلولهای اپی تلیوم آندو متر تولید می شود. علاوه بر آن آنتی ژنهای اسپرم ، سبب تحرک و حساس شدن لنفوسیتها در زنان شده، آنها آنتی بادی آنتی‌اسپرم وسیتوکینها راتولید می‌کنند(۹). در یک گزارش آمده است آنتی بادی های آنتی اسپرم از تشکیل گیرنده های mannose ligand نیز در سطح سلول جلوگیری کرده و در نتیجه گیرنده برای Zona pellucida ساخته نمی شود (۱۰).

ب)اتیولوژی آنتی بادیهای آنتی اسپرم : اگر چه دستگاه ژنیتال زنان، دارای اجزائی هستند که در مقابل آنتی ژنها پاسخ ایمنی ایجاد می کنند، ولی اکثر لنفوسیتهای داخل اپی تلیوم از نوع مهار کننده (CD8+) می باشد (۱۱). این نشان می دهد که پاسخ ایمنی احتمالا نیاز به مقدار معینی از آنتی ژن دارد تا اینکه سلولهای T helper فعال شده و پاسخ ایمنی ایجاد شود. با این همه پلاسمای منی و فاکتورهای متعددی که در اسپرم وجود دارند، در آزمایشگاه فعالیت immuno suppressive از خود نشان می دهند، این احتمال ایجاد پاسخ ایمنی برعلیه سلولهای اسپرم را کاهش می دهد(۱۲). یک فرضیه دیگر اینست که، خانمهائی که آنتی بادی آنتی اسپرم تولید می کنند منی شوهر آنها فاقد فاکتورهای مهارکننده سیستم ایمنی است، ولی تا به امروز شواهد متقاعدکننده‌ای برای اثبات این فرضیه ارائه نشده‌اند. لکوسیتها درمنی طبیعی نیز وجود دارند،ولی تعداد آنها در مردانی که عفونت دستگاه ژنیتال دارند، بیشتر است. در یک بررسی وجود ($TNF-\alpha$)، Tumor Necrosing Factor- α در پلاسمای منی مردان طبیعی و مردان دارای عفونت گزارش شده است(۱۳). در این بررسی تفاوتی درمیزان ($TNF-\alpha$) ما بین مردان طبیعی و مردان مبتلا به عفونت وجود نداشت . ولی میزا ن IL-2 در منی که توسط باکتری عفونی شده بود کمتر از منی مردان طبیعی بود. سلولهای اصلی فرایند ساز آنتی‌ژنها در دستگاه ژنیتال زنان، ماکروفاژها هستند. آنها در بافتهای زیر مخاطی و مجرای دستگاه ژنیتال یافت می شوند و در پاسخ به عفونت و یا آنتی ژنها فعال می شوند ، علاوه بر آن اپیتلیوم واژن حاوی سلولهای Langerhans نیز هست ضمناً سلولهای اپی تلیال آندومتریوم گلاندولرواحتمالا سرویکس و لوله‌های رحمی می توانند توسط سیتوکینهای التهابی تبدیل به سلولهای HLA class II (DR^+) شوند ، این سیتوکینها توسط ماکروفاژها و سایر سلولهای ایمنی آزاد می‌شوند(۱۴) . پاسخهای ایمنی توسط سلولهایی تنظیم می شوند و آنتی بادیها ، اختصاص به مشخصه های آنتی ژنی بخصوص (Idiotypic) دارند ، این تئوری مدولاسیون ایمنی که ازطریق شبکه (Idiotype-anti-idiotype) تنظیم می شود، اولین بار توسط jerne بیان شد(۱۵) و در بررسیهای تجربی نیز به اثبات رسیده است . یک گلیکوپروتئین اختصاصی اسپرم وجود دارد که ایزوله نیز شده است و به آن (Fa-1) Fertilization antigen-1 میگویند، که در باروری انسان دارای نقش است (۱۶) . سرم زنان نابارور واکنشی شدید به Fa-1 نشان می دهد.

آنتی ژنهای اسپرم که دارای نقش در باروری هستند، با استفاده از Bio effective mAbs چندین آنتی ژن اختصاص به اسپرم مشخص شده اند(۱۷).

چندین نوع ازاین آنتی ژنها از نظر بیوشیمیایی و ایمونولوژیکی

www.SID.ir

Archive of SID

مشخص وایزوله شده اندعلاوه برآن DNAS که این آنتی ژنهارا encode می کنند نیز مشخص شده اند. ازآنتی ژنهای اختصاصی می توان از عوامل زیر نام برد :

Lactate dehydro genase C_4(LDH-C_4) و HSA 63 و rabbit SP-10 و rabbit و sperm autoantigen و PH-20 و Fa- 1 و mannouse - ligand receptor و

در طی دو دهه گذشته پیشرفتهای بزرگی در تشخیص ناباروری ایمونولوژیک صورت گرفته است. مشخص شده است که دستگاه تولید مثل زنان یک محیط مساعد برای ایجاد پاسخهای ایمنی نیست ولی سیستم ایمنی می تواند فعال شده و سبب تولید آنتی بادی آنتی اسپرم شود(۱۸). بر اساس نتایجی که از این بررسی بدست آمد یک رابطه مستقیم ما بین آنتی بادی های آنتی اسپرم در سرم و موکوس وجود ندارد. بررسی های قبلی نیز نتوانسته اند یک چنین ارتباطی را نشان‌دهند. shai وهمکارانش آنتی بادی‌های آنتی‌اسپرم را درسرم و موکوس سرویکس باروش reverse enzyme-liked immunosorbent assay مورد بررسی قرار دادند آنها افرادی را پیدا کردند که آنتی بادی در سرم مثبت ولی در موکوس سرویکس منفی بود. آنها همچنین افرادی را یافتند که سرم آنها برای آنتی بادی منفی ولی موکوس سرویکس حاوی آنتی بادی بود(۴). Bronson آنتی بادی آنتی اسپرم را در سرم، ترشحات واژن و مایع رحمی و لوله ای اندازه گیری کرد، او متوجه شد که آنتی بادی آنتی اسپرم از نوع IgA در دستگاه تولید مثل بیش از سرم می باشد (۱۹). آقای Clarke آنتی بادی آنتی اسپرم که در پلاسما پیدا کرده بود با آنتی بادی آنتی اسپرم که در مایع فولیکولی وجود داشت مقایسه کرد ولی بدین نتیجه رسید که میزان آنتی بادی از نوع IgA و IgG در مایع فولیکولی وسرم یکسان هستند ولی آنتی بادی از نوع IgM در مایع فولیکولی خیلی کمتر از سرم بود. توجیه این اختلاف منشاء متفاوت آنتی بادی آنتی اسپرم در مایعات مختلف بدن است (۲۰). سرویکس سرشار از پلاسموسیتها است (۲۱). اگر این پلاسماسل ها وجود داشته باشند. آنتی بادی زیادی ترشح کرده و میزان آنرا در موکوس سرویکس بالا خواهند برد، ولی اگر سرویکس فاقد پلاسماسل ها باشد، آنتی بادی در موکوس سرویکس منفی خواهد بود. بر عکس آنتی بادی آنتی اسپرم در سرم حاصل پلاسموسیتهایی است که در نقاط مختلف بدن وجود دارند. بررسیهای ما نشان می دهند که میزان آنتی بادی آنتی اسپرم موجود در مایعات مختلف بدن رابطه ای با همدیگر ندارند. یک سری بررسیهای دیگر وجود دارند که نشان می دهند میزان آنتی بادی موجود در دستگاه تولید مثل زنان با مرحله ای از سیکل ماهانه که اندازه گیری انجام شده است و تجویز استروئیدهای جنسی خارجی رابطه دارد(۲۲).

موضوع آنتی ژنهای اسپرم و آنتی بادیهای آنتی اسپرم به سرعت در حال پیشرفت است. پیشرفت تکنولوژی ،اطلاعات ما را در مورد مکانیسمهایی که سیستم ایمنی ، دستگاه تولید مثل زنان را فعال می سازند ، بیشتر می کند، بطوریکه امروزه جلوگیری از بارداری با استفاده از سیستم ایمنی (immuno contraception) مطرح است . این اطلاعات در آینده سبب ابداع روشهای بهتر برای تشخیص و درمان ناباروری ایمنی فراهم خواهند ساخت.

Refrences:

1.Check JH, Bollendorf A, Katsoff D, Kozak J. The frequency of antisperm antibodies in the cervical mucus of women with poor postcoital tests and their effect on pregnancy rates. Am J Reprod Immunol. 1994 Aug;32(1):38-42.

2.Kamieniczna M, Domagala A, Kurpisz M. The frequency of antisperm antibodies in infertile couples--a Polish pilot study. Med Sci Monit. 2003 Apr;9 (4): CR142-9.

3.Rogoza A, Lukaszuk K, Mielcarek P. Evaluation of the antisperm antibodies in infertile couples afflicted with a cervical factor. Ginekol Pol. 2002 Feb;73(2):87-92.

4.Kremer J, Jager S. The significance of antisperm antibodies for sperm-cervical mucus interaction. Hum Reprod. 1992 Jul;7(6):781-4.

5.Menge AC, Beitner O. Interrelationships among semen characteristics, antisperm antibodies, and cervical mucus penetration assays in infertile human couples.Fertil Steril. 1989 Mar;51(3):486-92.

www.SID.ir

Archive of SID

6.Dimitrova DK, Kalaidzhiev SK, Nakov LS. Methods for the detection of antisperm antibodies associated with immunologically-mediated human infertility. Akush Ginekol (Sofiia). 2002;41(3):43-8. 7.Szczepanska M, Skrzypczak J, Kamieniczna M, Kurpisz M, Antizona and antisperm antibodies in women with endometriosis and/or infertility. Fertil Steril. 2001 Jan;75(1):97-105.

8.Haas GG Jr, DCruz OJ. A radiolabeld antiglobulin assay to identify human cervical mucus immunoglobulin (Ig) A and IgG antisperm antibodies. Fertil Steril. 1989 Sep;52(3):474-85.

9.Eggert-Kruse W, Bockem-Hellwig S, Doll A, Rohr G, Antisperm antibodies in cervical mucus in an unselected subfertile population. Hum Reprod. 1993 Jul;8(7):1025-31.

10.Bohring C, Krause W. Characterization of spermatozoa surface antigens by antisperm antibodies and its influence on acrosomal exocytosis. Am J Reprod Immunol. 2003 Nov;50(5):411-9.

11.Shibahara H, Tsunoda T, Taneichi A, Hirano Y, Ohno A, Diversity of antisperm antibodies bound to sperm surface in male immunological infertility. Am J Reprod Immunol. 2002 Mar;47(3):146-50.

12. Calamera JC, Doncel GF, Brugo-Olmedo S, Sayago A, Male antisperm antibodies: association with a modified sperm stress test and lipid peroxidation. Andrologia. 2002 Apr;34(2):63-8.

13.Jerzak M, Rechberger T, Baranowski W, Semczuk M, Influence of antisperm antibodies on T cell adhesion to extracellular matrix proteins in women with a history of unexplained infertility. Ginekol Pol. 2001 Dec;72(12A):1305-10.

14.Clayton R, Moore H. Experimental models to investigate the pathology of antisperm antibodies: approaches and problems. Hum Reprod Update. 2001 Sep-Oct;7(5):457-9.

15.Allegrucci C, Ronquist G, Ove Nilsson B, Carlsson L, Circulating human antisperm antibodies recognize prostasomes. Am J Reprod Immunol. 2001 Sep;46(3):211-9.

16.Munuce MJ, Berta CL, Pauluzzi F, Caille AM. Relationship between antisperm antibodies, sperm movement, and semen quality. Urol Int. 2000;65(4):200-3.

17.Jacevic V, Lazarevic M. Antisperm antibodies and their significance in the pathogenesis of female infertility. Vojnosanit Pregl. 2000 May - Jun; 57(3): 331-8.

18.Nikolaeva MA, Krutskikh AY, Korotkova IV,G Golubeva Antisperm antibodies and sterility: insoluble problem or perspective trend of research? Bull Exp Biol Med. 2001 Jan;131(1):24-8.

19.Bronson RA.Immunologic abnormalities of the female reproductive tract. In: Gondos B , Riddick DH, Editors. Pathology of infertility; clinical correlation in the male and female. 3rd edition, Newyork;Theime, 1987:13-28

20. Clarke GN , Heieh C, Koh SH, Cauchi MN . Sperm antibodies , immunoglobulins , and complement in human follicular fluid .Am J Reprod Immunol 1984;5:179-81

21. Koide SS, Wang L, Kamada M. Antisperm antibodies associated with infertility: properties and encoding genes of target antigens. Proc Soc Exp Biol Med. 2000 Jul;224(3):123-32.

22.Borisov I, Nalbanski B. The correlation between the presence of antisperm antibodies.

www.SID.ir

Archive of SID

The relationship of circulating antisperm antibodies and cervical mucus antibodies in infertile women

*Mohamad Reza Safari Nezhad; M.D[1] , Bizhan Rezakhaniha; M.D[2]

Abstract:

Background: Antisperm antibodies are a contributory factor in 8% to 12% of all subfertile couples. There is little information addressing the relationship of serum antisperm antibody level with antibody level in cervical mucus. Some studies showed no relation between serum antisperm antibody and its presence in female reproductive system secretions. This study initiated to find out any relation between antisperm antibody in serum and cervical mucus of infertile women.

Materials and methods: as a cross sectional study, in 153 women who underwent infertility evaluation, serum and cervical mucus samples were obtained and the level of antibody and antisperm were measured by Immunobead test. Datas has been analyzied by statistical software of SPSS10 and regression statistical test.

Results: The antisperm antibody level in serum did not correlate with the antisperm antibody level in cervical mucus. Also, the level of antisperm antibodies in serum didn't correlate with changing in estradiol levels.

Conclusion: The data suggest that measurement of antisperm antibodies from a single fluid is not sufficient when evaluating a woman for immunological infertility. There are numerous and complex factors contribute to the expression of antisperm antibodies in women.

Keywords : Antisperm, antibodies, cervical mucus antibodies, infertile.

1 - Assistant professor Department of Urology, Army university of Medical Sciences (*corresponding author)

2 - Assistant professor Department of Urology, Army university of Medical Sciences

www.SID.ir