

Erkeklerde İmmunolojik İnfertiliteye Genel Bir Bakış

Savaş YILDIZ*

Kutlay GÜRBULAK**

* Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dölerme ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı, Kars-TÜRKİYE

** Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Kars-TÜRKİYE

Yayın Kodu: 2005/09-D

Özet

Döleriminin aksaması olarak tanımlanan infertilite, hayvan ıslahı ve yetiştiriciliğinde amaçlanan ekonomik verimi doğrudan etkilemesi nedeniyle, öteden beri bu sektörün en önemli sorunlarından birisi olmuştur. Bakım ve beslemeye, genital organların doğmasal veya edinsel bozukluklarına, enfeksiyöz faktörlere ve yaş durumuna bağlı olarak ortaya çıkabilen infertilite olgularının elimine edilmesine yönelik araştırmalar hala güncelliğini korumaktadır. Son zamanlarda bu etkenlerin dışında sebebi bilinmeyen ya da açıklanamayan infertilite olguları, immunolojik infertiliteye dikkati çekmektedir. İmmunolojik infertilite, hem erkeklerde infertiliteye neden olan asıl etkenin önceden tespitine gereksinim duyulmasına, hem de buna bağlı olarak tedavide geç kalınması nedeniyle diğer infertilite olgularına göre daha fazla verim kayıplarına neden olabilmektedir. Sunulan derlemede, erkeklerde ortaya çıkan immunolojik infertilite ve teşhis metotları hakkında genel olarak bilgi verilmiştir.

Anahtar sözcükler: İnfertilite, Reprodüktif immunoloji, Erkek, Antisperm antikorları, Sperm aglutinasyonu.

Immunological Infertility in Males

Summary

Fertility disorders, so-called as infertility, have been one of the main problems directly affecting economical benefit aimed at genetic improvement and animal breeding programmes in this sector. The studies to eliminate infertility cases due likely to arise from improper management and feeding, congenital or acquired disorders in genital organs, infectious factors or age status still remain quite popular. Other than the aetiological factors given, infertility cases with unknown origin attract considerable attention recently. Among these, immunological infertility as compared to other infertility cases in males may require both identification of the actual factor causing infertility beforehand and thus lead to more losses in productivity related to late treatment. Therefore In the present review, an attempt has been made to give some information on immunological infertility in males and diagnostic methods.

Keywords: Infertility, Reproductive immunology, Male, Antisperm antibodies, Sperm agglutination.

GİRİŞ

Reprodüktif immunoloji özellikle dişilerde, kimi infertilite ve erken embriyonik ölümleri inceleyen ve yabancı antijen olmasına karşın fötusun, immün sistemden etkilenmeden gelişebilme özelliğinin araştırıldığı bir immunoloji dalıdır.

Reprodüktif immunolojinin ana konusu, spermatozoa ve diğer sperma antijenleri ile gebe hayvanda fetal antijenlerin ortaya çıkarılması, erkeklerde oto-immunizasyon, dişilerde iso-immunizasyon ve buna bağlı infertilite olaylarının incelenmesidir.

İnsan hekimliğinde, immunolojik çalışmalarda kimi infertilite olgularında erkekte oto-aglutinin, dişide iso-aglutininin etkisi açıkça ortaya konulmuştur. Özellikle antisperm antikörlerinin neden olduğu infertilitenin insanlarda oldukça yaygın olduğu yapılan araştırmalar ile açığa çıkarılmıştır^{1,2}.

Antisperm antikörlerinin araştırılmasına, ilk kez 1899'da, bir türün spermasının farklı bir türe enjekte edilmesiyle antijenik özellik gösterdiğinin Landsteiner tarafından ortaya çıkarılmasıyla başlanmıştır. Bundan sonra 1900 yılında Metalnikoff; aynı türün spermasının birbirine enjekte edildiğinde de antijenik özelliğinin ortaya çıktığını bildirmiştir. 1932'de Baskin, fazla miktarda sperma ile intramuskular olarak immunize edilen dişilerin plazmasında spermatozoon -toksik faktörün ortaya çıktığını bildirmiştir. Ayrıca bu dişilerde döl tutma olayının da geciktiğini belirtmiştir. Wilson 1954'de iki infertil erkek üzerinde yaptığı bir araştırmada, sperm aglutinasyonunun spontan olarak da ortaya çıkabileceğini bildirmiştir. Çalışma yapılan erkeklerin, seminal plazma ve serumlarında sperm aglutine edici antikörlere sahip oldukları tespit edilmiştir. Franklin ve Dukes 1964 yılında mikroskopik sperm aglutinasyon testi ile kadınların serumlarında da bilinmeyen infertilite nedeni olarak antisperm antikörlerini tespit etmişlerdir³. Daha sonra erkek hint domuzları üzerinde yapılan araştırmalar oto-antikörlerin akrozom reaksiyonunu bozduğunu ve zona pellusidanın penetrasyonunu engellediğini ortaya koymuştur⁴.

ERKEKLERDE REPRODÜKTİF İMMUNOLOJİ

Erkeklerde oto-antijenik özelliğe sahip yapı spermadır. Sperma, erkeklerde immün tolerans oluşuktan sonra, seksüel olgunluğa erişilen bir yaşta gonadlarda sentezlenen ve salgılanan bir yapıdır. Normal koşullarda sperma ile immün sistem hücreleri arasında bir kar-

şılaşma ve etkileşim olmaz. Sperma organizmanın kendi hücre ve molekül yapılarından meydana gelmesine karşın, immün tolerans oluşmasından sonra, vücutta sentezlenen bir yapı olarak organizma için histokompatibildir (yabancı antijen). İmmün sistem hücreleri B ve T lenfositler, uygun koşullarda, sperm antijenleri ile karşılaştıklarında uyarılabilir ve immün tepki oluşabilir. Bu olay spermanın oto-antijenik özelliği olarak ifade edilmektedir^{1,5,6}.

Sperma antijenleri memelilerde en çok insanlarda incelenmiştir. Bu antijenler; spermatozoon antijenleri ve seminal plazma antijenleri olarak guruplandırılabilir. Spermatozoon antijenleri, spermatozoonun yapısal antijenleri ve spermatozoon üzerine sonradan yapışan antijenik molekülleri içerir. Plazma membranı, akrozom, nükleus ve kuyruk yapısal antijenler arasında yer alır. Bu yapıların her birinde farklı antijenik moleküller saptanmıştır. Spermatozoon kuyruğunun, orta kısmının, ana bölüm ve kuyruk ucunun antijenik özellikleri ayrı ayrı ortaya konulmuştur^{6,7}.

Spermatozoon üzerine yapışan moleküller, epididimis ve akıttıcı kanal kaynaklı antijenlerdir. Eklenti bezlerinde sentezlenip, salgılanan çeşitli komponentler, spermanın kanaldan geçişi sırasında, spermatozoon üzerine yapışırlar. Bu komponentler başlıca glikoprotein, laktoferrin, kan grubu antijenleri ve major histokompatibilite kompleks (MHC) antijenleridir^{5,7}.

Seminal plazma antijenleri, seminal keselerde sentezlenen ve plazmada serbest halde bulunan antijenik komponentlerdir. Bu grupta alfa, beta, gamma globulinler (IgA, IgG), enzimler, komplement komponentleri, transferrin ve bazı glikoproteinler bulunmaktadır^{5,7,8}.

Antijenik komponentler spermatozoonun baş kısmına, akrozomal ve postakrozomal bölgelere, kuyruk kısmına yapışır ve buralarda depolanır. Bu bölgelerde yerleşen komponentlere karşı oluşan spesifik oto-aglutininler, komponentlerle birleştiklerinde, spermatozoonların baş başa ve kuyruk kuyruğa yapışarak aglutine olmalarına neden olmaktadır^{2,5,8}.

Sperma antijenleri türe özgüdür. Bir tür canlıının bütün bireylerinde sperma antijenleri aynıdır. Bir insanda sperma antijenlerine karşı oluşan oto-aglutininler, başka bir insan sperması ile de reaksiyon verebilirler. Bir boğa spermasına karşı oluşan oto-aglutininler, diğer boğa spermatozoonlarını da immobilize ve aglutine edebilir. Araştırmalar kimi infertil erkeklerde saptanan yüksek oto-aglutinin titreleri ile infertilite ara-

sında bir bağlantıyı ortaya koymuştur. Genellikle 1/32 ve daha yüksek titrede oto-aglutinin saptanan erkeklerde, oto-antikörlerin infertiliteye neden olabileceği kabul edilmektedir. Oto-aglutinin titrelerinin düşük olduğu ve döllenmede başarılı ve başarısız olan pek çok boğada oto-antikör görülebildiği, bu nedenle oto-antikörlerin boğa infertilitesi ile bir ilgisi bulunmadığı bildirilmiştir⁵. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise bu durumun tam tersine boğalarda da yüksek titrelere rastlandığı bildirilmiştir¹⁰.

Spermatozoona karşı oluşan otoimmünizasyonun engellenmesi

Vücutta normal koşullar altında kendi doku antijenlerine karşı, genellikle immunolojik yanıt (humoral ve/veya sellüler) meydana gelmez. Çünkü bu antijenik yapılar vücut için yabancı değildir, kendi lenfoid sistem hücreleri tarafından da yabancı olarak algılanmazlar. Vücudun kendi doku ve antijenlerine karşı gösterdiği bu tür toleransa veya dirence ototolerans veya otoimmünite adı verilmektedir⁶. Fötal hayat boyunca antikör oluşturan hücreler ve bunların duyarlı oldukları antijenler ile ilişkileri, otoantijenlere karşı immun toleransın oluşumunu sağlarlar. Bireysel antijenik determinantlara karşı oluşabilecek immunolojik reaksiyonların, fötal hayat boyunca lenfositler tarafından engellendiği düşünülmektedir. Ayrıca fötal hayattan önce, lenfositler embriyogenezis sırasında da immun toleransın gelişmesinde önemli bir rol oynamaktadırlar. Erkeklerde spermatogenezis pubertasta eş zamanlı başladığından, bu döneme kadar spermatozoon kaynaklı hiçbir antijenik determinant özelliği olan bir yapı oluşmaz. Bu nedenle, spermatozoon kaynaklı antijenler erkek immun sistemi için yabancı yapılardır. Spermatogenezisin başlamasıyla birlikte spermatozoon antijenlerine karşı hücrel ve humoral yanıt gelişirse, spermatozoonlar inaktive olur. Bu durumu da infertiliteye neden olan etkenlerden birisi olabilir^{6,12,13}.

Testisteki spesifik oto-antijenler, tubulus seminiferuslarda bulunan spermatozoonların geç pakiten safhasında ortaya çıkmaktadırlar. Daha sonraki aşamada epididimal maturasyonun gerçekleşmesiyle birlikte spermatozoonlara özgü antijenik yapılar şekillenir. Tubulus seminiferuslar içerisinde spermatogenezis devam ederken, gelişimini tamamlayan spermatozoonlara karşı oluşabilecek immun reaksiyonların engellenmesinde, sertoli hücreleri tarafından oluşturulan bir yapı görev almaktadır. Bu yapı spermatozoonlara karşı oluşabilecek otoimmünizasyonu engellemektedir. Sertoli hücreleri, kendi aralarında yaptıkları sıkı intersellü-

ler bağlar (Kan-Testis Bariyeri) sayesinde spermatozoon antijenlerine karşı duyarlı olan antikörlerin tubulus seminiferusa geçişini engelleyerek, olası bir immun reaksiyona izin vermezler^{7,14}.

Kan testis bariyerine benzer bir yapı epididimiste de bulunmaktadır. Böylece spermatozoon antijenlerine karşı şekillenebilecek olası bir oto-immünizasyon normal olarak bloke edilir. Ayrıca bu bariyerler; tubulus seminiferus içerisinde normalde bulunmayan ve kan komplementleri olarak bilinen immunglobulinler, makrofajlar ve diğer lökositlerin girişini de yavaşlatırlar⁷. Bunlara ek olarak, baskılayıcı T-lenfositleri (CD8+) de spermatozoon antijenlerine karşı oluşabilecek oto-immünizasyonun engellenmesinde önemli bir role sahiptirler. Baskılayıcı T-lenfositleri vas deferens ve epididimisin subepithelial dokularında fazla miktarda bulunurken, yardımcı T-lenfositleri (CD4+) ise periferel dolaşımında daha fazladır^{2,15}.

Spermatozoon antijenlerinin bir miktarı duktus efferentis ve rete testisten sistemik olarak dışarıya sızabilirler, böylece baskılayıcı T-lenfositleri aktive olur ve immun tolerans uyarılır. Baskılayıcı T-lenfositlerinin aktivasyonu, olgun B-lenfositlerinin antijenlere karşı duyarlılığını azaltarak spermatozoon antijenlerine karşı oluşabilecek humoral yanıtı engellemektedir^{8,14}.

Kaput epididimisin ilk segmenti ve rete testisin epiteliyal hücrelerinde bulunan Prostaglandin H₂ sentetaz enzimi; T-lenfositlerinin kemotaksisini uyarır. Bu olay da spermatozoon antijenlerine karşı oluşabilecek oto-immünizasyonun önlenmesinde önemlidir⁸.

İmmun toleransın şekillenmesi veya bozulmasında birçok farklı görüş bildirilmiştir. Hass ve Beera¹³ göre, memelilerde spermatozoona karşı oluşabilecek immun yanıtın önlenmesinde iki temel teori vardır. İlk teori, spermatozoonların mekanik olarak immunolojik etkenlerden korunmasıdır. Mekanik koruma, immunolojik reaksiyon oluşturabilecek yapıların seminifer kanallarının içerisine girmesi için sertoli hücrelerinin oluşturduğu sıkı hücre bağları (Tight-Junction) tarafından sağlanır. Böylece tubulus seminiferusun lumeninde bulunan olgun spermatozoonlara antikörlerin ulaşması engellenmiş olur. İkinci teoriye göre ise, sıkı hücreler arası bağların oluşturduğu bariyerler organizmada bulunan çözünebilir spermatozoon antijenlerinin çok az bir miktarda geçişine izin verir. Çözünebilir antijenler, sitotoksik immun cevabı kontrol eden (azaltan) baskılayıcı T-lenfositleri aktive ederler. Bununla birlikte Marshburn ve Kutteh¹⁴, spermatozoona karşı immun

toleransın bozulması ve bunun sonucu olarak antisperm antikörlerinin (ASA) oluşmasının, dört muhtemel nedenden dolayı olabileceğini bildirmişlerdir. Baskılayıcı T-lenfositlerinin sayısının ve aktivitesinin azalması, seminal sıvıda bulunan baskılayıcı T-lenfositlerini çoğaltan faktörlerin azalması, spermatozoon antijenitesinin değişmesi sonucu olarak immün toleransta ortaya çıkan yetersizlik ve spermatozoon antijenlerinin inokulasyonu ile kan-testis bariyerinde görülen bozulmalar bu nedenler arasında sayılabilir.

ANTİSPERM ANTİKORLARININ FERTİLİTE ÜZERİNE ETKİLERİ

Kan-Testis bariyerinde meydana gelen önemli bozukluklar, antisperm antikörlerinin oluşmasında başlıca etken olarak rol oynarlar. Vazektomi spermatozoon antijenlerinin kan-testis bariyerinden sızmasında en genel sebep olmasına rağmen, vas deferensin tıkanması, testiküler travma, testiküler torsiyon, biyopsi çalışmaları, tümörler ve genital kanal enfeksiyonları gibi etkenlerin hepsi antisperm antikörlerinin insidansını artırırlar. Testislerde veya erkek genital kanalının diğer bölgelerinde bulunan doğal bariyerlerde şekillenen hasarlar spermatozoonların ve dolayısıyla antijenlerinin sistemik dolaşımında bulunan antikörlere maruz kalmasına sebep olur. Spermatozoonların yüzeyine bağlanan antikörler da tüm spermatolojik parametreleri ve dolayısıyla fertilitiyi negatif yönde etkilerler^{7,8}.

Spermatozoon plazma membranı antijenik determinant özelliği gösteren bölgelerin bir mozaiğidir. Antisperm antikörleri spermatozoon üzerinde akrozom, postakrozom, ekvatoriyal bölge, orta kısım, kuyruk ve son kısım gibi bölgelerde lokalize olurlar. Bir anlamda, dış akrozomal membran ve plazmadaki membran partiküllerinin yeniden düzenlenmesi olayı olan kapasitasyon antikörlerin varlığında negatif olarak etkilenebilir¹⁷.

Yapılan bazı çalışmalar, kapasitasyondan önce spermatozoonların antisperm antikörlerine maruz kalmasının spermatozoon-yumurta füzyonunu bozduğunu ortaya koymuştur. Antisperm antikörleri aynı zamanda spermatozoonların kumulus tabakasından geçişlerini de engelleyebilirler. Antisperm antikörlerinin; Hyaluronidaz enzimi salınımını, spermatozoon-kumulus karşılaşmasını (tanınmasını) engelleyerek ve spermatozoonun üzerine yapışarak, kumulus tabakasından geçişi engelledikleri düşünülmektedir^{9,17}. Ayrıca antisperm antikörleri spermatozoonun üzerine yapışarak zona pellusidanın penetrasyonunu engelleyebilirler. Spermatozoonun zona pellusidayı penetre edebilmesi için penet-

rasyondan önce zonaya bağlanmalı ve en az 15 dakika bu şekilde kalmalıdır. Antisperm antikörleri spermatozoonların reseptör yapılarına karşı yönlendirilerek zonaya yapışmayı ve spermatozoonun yumurtaya penetrasyonunu bozabilirler^{17,19}.

Yapılan çalışmalar ile, zona pellusida glikoproteinlerinden ZP3'ün spermatozoonun yumurtaya bağlanmasında primer rol oynadığı ortaya konulmuştur. Bu bağlanma spermatozoon plazma membranındaki galktotransferazın zona pellusida üzerindeki N-asetilglukosamine bağlanmasıyla sağlanmaktadır. Akrozom reaksiyonunun indüklenmesinde ise D-mannosidazın rol aldığı düşünülmektedir. Ayrıca protein trozin kinaz ve lektinin de bu interaksyonda rol aldığı bildirilmektedir. Akrozom reaksiyonunu indükleyen yapıların antikörler tarafından kaplanması veya membran mobilitésinin azaltılması yoluyla akrozom reaksiyonu engellenir^{17,21}. Bronson ve ark²¹, zonasız hamster yumurta penetrasyon testini kullanarak, antisperm antikörlerinin in vitro spermatozoon penetrasyonunu kötü bir şekilde etkilediğini göstermiştir. Humoral immuniteden başka diğer immunolojik yanıtlar da fertilitede olumsuz etki oluşturabilir. Spermada bulunan çok sayıda lenfosit ve makrofaj, lenfokin ve monokin salgırlar. Bunlar da spermatozoonların motilitesi ve yaşam sürelerine olumsuz etki yaparlar. Bu durum da fertilitiyi olumsuz olarak etkiler. Son zamanlarda makrofaj ve lenfositlerin implantasyondan önce embriyoyu etkileyecek sitotoksinlere sahip olduğu da gösterilmiştir⁹. Ayrıca Kochetkov ve ark²² testiküler ve epididimal antijenlere karşı oluşan antikörlerin immunize erkeklerin spermaları ile tohumlanan dişilerde embriyonik ölümlere yol açtığını ve özellikle preimplantasyon / implantasyon döneminde etkili olduklarını bildirmişlerdir.

ANTİSPERM ANTİKORLARININ TEŞHİSİNDE KULLANILAN METODLAR

Antisperm antikörlerinin tayininde çeşitli metotlar kullanılır. Her birinin diğerine göre bazı avantajları ve dezavantajları vardır. Hem antisperm antikörlerinin üretimi hem de dişilerde spermatozoonlara karşı oluşabilecek immün yanıt sonucu ortaya çıkacak olan infertilite riskinin azaltılması ve immunolojik olarak gebeliğin önlenmesi gibi manipulasyonların ne derece hayati olduğu bilinmesine rağmen, ne spesifik antijenlerin ne de antikörlerin teşhisinde kullanılabilecek üstün bir teşhis metodu yoktur. İdeal bir teşhis metodu; antisperm antikörlerinin varlığını, lokalize oldukları yerleri ve yüksek hassasiyet özelliğiyle izotoplarını açık bir şekilde ortaya koyabilmelidir².

Şu anda kullanılan yöntemlerle antisperm antikorları (ASA) iki şekilde tespit edilebilmektedir. Antisperm antikorlarının teşhisi, spermatozoonlara bağlı olan antisperm antikorlarının direkt olarak ölçülmesi ve çeşitli vücut sıvılarında bulunan (serum, sperma, vaginal sıvı, servikal sıvı, folliküler sıvı gibi) antisperm antikorlarının indirekt olarak ölçülmesi ile yapılmaktadır. Bu yöntemlerden bazıları şunlardır: İmmuno Bead Test (IBD), Mixed Antiglobulin Reaksiyonu (MAR), ELİSA, Tray Aglutinasyon Test (TAT) ve Sperm İmmobilizasyon Test, Flow Cytometry, Radiolabel Aglutinin Test^{2,23}.

Antisperm antikorları ilişkili infertilitenin tedavisi için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Kortikosteroid tedavisi, spermatozoonların yıkanması, IgA-proteaz tedavisi, prezervatif kullanımı ve yardımcı reproduktif teknikler bu yöntemlerden bazılarıdır. Bu yöntemlerin her biriyle teorik olarak, antisperm antikorlarının üretiminin azaltılması, spermatozoonlara bağlı antisperm antikorlarının üretiminin azaltılması, gametlerin antisperm antikorlarına maruz kalmasının en düşük seviyeye indirilmesi ve böylece gametlerin fonksiyonlarının düzeltilmesi amaçlanmaktadır¹.

IgA-proteaz enziminin kullanılması da tedavi yöntemlerinden birisidir. Bu yöntemin kullanılmasındaki esas amaç, antisperm antikorlarını spermatozoonlar üzerinden enzimatik olarak ayırarak, spermatozoon fonksiyonlarını düzeltmektedir¹⁴.

İmmun sistemi uyarmak (immunostimulasyon) amacıyla kullanılan immunostimulant ilaçlar spermatozoon fonksiyonlarını düzenleyici olarak ve dolayısıyla erkeklerdeki immunolojik infertilitenin tedavisinde de kullanılmaktadır. Çeşitli immunostimulantlarla (levamizol, cimetidine, alpha interferon, isoprinosine, BCG) yapılan bu uyarım, çok belirgin spesifik bir immuniter reaksiyonun artması (humoral ve sellüler bağışıklık) şeklindedir. İmmunostimulant ilaçların fagositik hücreler ve fagositozis, kemotaksis, lenfositler, lenfokinez üretimi ve gecikmiş hipersensitibilite, interferon oluşumu, immunoglobulin seviyesi ve antikor oluşumu, sitotoksiste, yangı ve yara iyileşmesi gibi çeşitli faktörler üzerine etkili oldukları sanılmaktadır. Çeşitli araştırmacılar, immunitiyi düzenleyici bu maddelerin immun cevabı düzenlemesinden yararlanarak immunolojik infertilite olgularında kullanılabileceğini bildirmişlerdir²⁴⁻²⁶.

SONUÇ

Veteriner hekimlikte infertilite sebepleri incelenirken, immunolojik infertilite gözardı edilmemelidir.

Özellikle nedeni açıklanamayan infertilite olgularının üzerine gidilerek esas sebebin ortaya çıkarılmasına gayret edilmelidir. Bunun için de antisperm antikorlarının teşhisinde kullanılan metotlar insan hekimliğinde olduğu gibi veteriner hekimlikte de rutin olarak uygulamaya konulmalıdır. Böylece büyük ekonomik kayıplara neden olan infertilite sorunlarına yeni bir bakış açısı doğacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1 **Mazumdar S, Levine AS:** Antisperm antibodies: Etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril*, 70(5): 799-810, 1998.
- 2 **McLachlan RI:** Basis, diagnosis and treatment immunological infertility in men. *J Reprod Immunol*, 57(1-2): 35-45, 2002.
- 3 **Shun Li T:** Sperm immunology, infertility, and fertility control. *Obstet Gynecol*, 44(4): 607-623, 1974.
- 4 **Peters AJ, Coulam CB:** Sperm antibodies. *Am J Reprod Immunol*, 27: 156-162, 1992.
- 5 **Minbay A:** Reprodüktif İmmunoloji. In, Arda M, Minbay A, Aydın N, Akay Ö, İzgür M, Diker KS (Eds): İmmunoloji. Medisan, Ankara. P: 229-238, 1994.
- 6 **Lombardo F, Gandini L, Lenzi A, Dondero F:** Antisperm immunity in assisted reproduction. *J Reprod Immunol*, 62(1-2): 101-109, 2004.
- 7 **Iammarrone E, Balet R, Lower AM, Gillot C, Grudzinskas JG:** Male infertility. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 17(2): 211-229, 2003.
- 8 **Matt K, Reimand U, Kadastik K, Uibo R:** Immunological aspects of infertility. *Int J Gynaecol Obst*, 70(2): B316, 2000.
- 9 **Alexander NJ:** Reproductive immunology: relevance to infertility practice. *Arch Immun Therap Exper*, 38:23-29, 1990.
- 10 **Kim CA, Parrish JJ, Momont HW, Lunn DP:** Effects of experimentally generated bull antisperm antibodies on in vitro fertilization. *Biol Reprod*, 60(6):1285-91, 1999.
- 11 **Arda M:** Immunoglobulinler. In, Arda M, Minbay A, Aydın N, Akay Ö, İzgür M, Diker KS (Eds): İmmunoloji. Medisan, Ankara. P:47-52, 1994.
- 12 **Oliveiro FG, Goncalves, SP, Andrade M, Abdelmassih R, Oliveira RM:** Immunological abnormalities and infertility. *Fertil Steril*, 82(2): 320-321, 2004.
- 13 **Haas GGJR, Beer A:** Immunologic influences on reproductive biology: sperm gametogenesis and maturation in the male and female genital tracts. *Fertil Steril*, 46(5): 753-765, 1986.
- 14 **Marshburn PB, Kutteh HW:** The role of antisperm antibodies in infertility. *Fertil Steril*, 61(5): 799-811, 1994.
- 15 **El-Demiry MIM, Hargreave TB, Busuttill A, James K, Ritchie AWS, Chisholm GD:** Lymphocyte subpopulation in the male genital tract. *Br J Urol*, 57: 769-74, 1985.
- 16 **Anderson DJ, Hill JA:** Cell-mediated immunity in infertility. *Am J Reprod Immunol Microbiol*, 17: 22-30, 1988.
- 17 **Naz RKI:** Molecular and immunological characteristics of sperm antigens involved in egg binding. *J Reprod Immunol*, 53(1-2): 13-23, 2002.
- 18 **Alexander NJ, Anderson DJ:** Immunology of semen. *Fertil Steril*, 47(2): 192-205, 1987.
- 19 **Kerr EL, Paterson M, Aitken RJ:** Molecular basis of sperm-egg interaction and the prospects for immunocontraception. *J*

- Reprod Immunol*, 40(2): 103-118, 1998.
- 20 **Llanos M, Morales P:** Interaction of human spermatozoa with the zona pellucida of oocyt. development of the acrosome reaction. *Front Biol*, 1: 146-160, 1996.
 - 21 **Bronson R, Cooper G, Rosenfeld D:** Sperm antibodies: their role in infertility. *Fertil Steril*, 42(2): 171-183, 1984.
 - 22 **Kochetkov AA, Abilov AI, Oyvadis RN:** Antisperm antibodies in male and embryonic mortality. Seventh International Symposium on Immunology of Reproduction. *Am J Reprod Immunol Microbiol*, 16(2): 92, 1988.
 - 23 **Cunningham DS, Fulgham DL, Rayl DL, Hansen KA, Alexander NJ:** Antisperm antibodies to sperm surface antigens in women with genital tract infection. *Am J Obstet Gynecol*, 164: 791-6, 1991.
 - 24 **Aydın N:** İmmunostimulasyon ve immunostimulantlar. In, Arda M, Minbay A, Aydın N, Akay Ö, İzgür M, Diker KS (Eds): İmmunoloji. Medisan, Ankara. P:291-294, 1994.
 - 25 **Mulcahy G, Quinn PJ:** A new of immunomodulators and their application in veterinary medicine. *J Vet Pharmacol Therap*, 9: 119-139, 1986.
 - 26 **Gürbulak K:** İmmunostimulant etkili levamizol'ün sığır mastitis, metritis ve fütal ölüm üzerine etkisi. Doktora Tezi. İstanbul Üniv Sağlık Bilimleri Enst İstanbul, 2003.