

## مقاله مروی

مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان  
۲۵۳-۲۷۴، خرداد ۱۳۹۷ دوره ۱۷

# استرس اکسیداتیو و اثرات آن در ناباروری مردان: یک مقاله مروی

مریم اربابیان<sup>۱</sup>، معصومه امیرزادگان<sup>۲،۳</sup>، مرضیه تولائی<sup>۳</sup>، محمدحسین نصراصفهانی<sup>۶</sup>

دریافت مقاله: ۹۶/۷/۲۲ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۹۶/۱۱/۳۰ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۹۷/۱/۲۷ پذیرش مقاله: ۹۷/۲/۲۲

## چکیده

**زمینه و هدف:** گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) برای عملکرد فیزیولوژیکی اسپرم از قبیل ظرفیت‌یابی، واکنش آکروزومی، باروری و غیره ضروری هستند. سلول اسپرم در مقایسه با سایر سلول‌ها به علت سطح بالای اسیدهای چرب اشباع نشده غشاء و حجم کم فضای سیتوپلاسمی، بیشتر مستعد حملات اکسیداتیو می‌باشد. بنابراین، هدف این مقاله مروی، شناخت عوامل تولید کننده استرس اکسیداتیو، مکانیسم‌های درگیر در استرس اکسیداتیو، اثرات آن و استراتژی‌های درمانی برای مردان نابارور بوده است.

**مواد و روش‌ها:** برای این بررسی، تمام اطلاعات مربوطه از طریق پایگاه داده‌هایی مانند PubMed و Google Scholar جمع‌آوری شد که در مجموع، اطلاعات از ۶۰ مقاله استخراج گردید.

**یافته‌ها:** مطالعات متعددی نشان دادند که سطح ROS پاتولوژیک در مردان نابارور نسبت به مردان بارور بالاتر است و در این شرایط، سطح بالایی از آپوپتوز اسپرم، از دست دادن پتانسیل غشای میتوکندری، فعال شدن کاسپاز، قرار گرفتن در معرض فسفاتیدیل اسپرم و کیفیت پایین پارامترهای اسپرم مشاهده می‌شود. آسیب‌های اکسیداتیو می‌تواند بر روی سلامت DNA اسپرم اثر بگذارد و با سقط و اختلالات رشد فرزندان در ارتباط باشد.

**نتیجه‌گیری:** استرس اکسیداتیو به وسیله عوامل مختلفی ایجاد می‌شود و استفاده از یک آنتی‌اکسیدان مؤثر می‌تواند باعث کاهش سطوح استرس اکسیداتیو و افزایش قابلیت باروری در زوج‌ها با عامل ناباروری مردانه شود.

**واژه‌های کلیدی:** ناباروری مردان، استرس اکسیداتیو، آسیب DNA، پارامترهای اسپرمی، آنتی‌اکسیدان

۱- کارشناس پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست فناوری جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، گروه زیست فناوری تولید مثل، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی کارشناس ارشد، پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست فناوری جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، گروه زیست فناوری تولید مثل، اصفهان، ایران

۳- دانشجوی کارشناس ارشد، موسسه آموزش عالی جهاد دانشگاهی، استان اصفهان، اصفهان، ایران

۴- استادیار پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست فناوری جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، گروه زیست فناوری تولید مثل، اصفهان، ایران

۵- استاد پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست فناوری جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، گروه زیست فناوری تولید مثل، اصفهان، ایران

۶- مرکز باروری و ناباروری اصفهان، اصفهان، ایران

تلفن: ۰۳۱-۹۵۰۱۵۶۸۲، دورنگار: ۰۳۱-۹۵۰۱۵۶۸۷، پست الکترونیکی: mh.nasr-esfahani@royaninstitute.org

## مقدمه

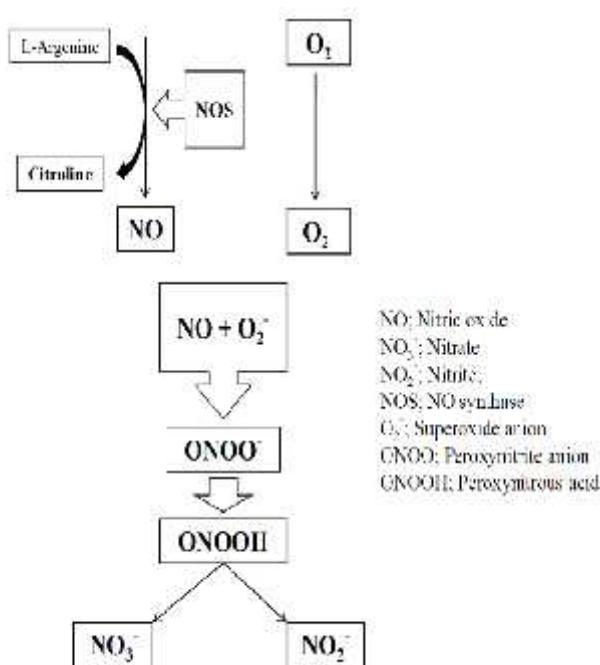
مروری سعی بر آن است که مکانیسم استرس اکسیداتیو در اسپرم، پیامدهای نامطلوب آن بر روی عملکرد اسپرم و راهکارهای درمانی آن به طور کامل شرح داده شود. رادیکال‌های آزاد مولکول‌های بسیار واکنش‌پذیری هستند که در مدار بیرونی خود دارای یک یا چند الکترون جفت نشده می‌باشند. به دلیل وجود این الکترون جفت نشده، رادیکال‌های آزاد وضعیت ناپایداری داشته و با دیگر اتم‌ها و مولکول‌های مجاور خود واکنش داده تا به حالت پایدار در آیند. رادیکال‌های آزاد به وسیله فرآیندهای فیزیولوژیکی طبیعی و متابولیسم‌های بدن تولید می‌شوند و تمایل شدیدی برای به دست آوردن الکترون از ماکرومولکول‌های بیولوژیک همچون اسیدهای چرب، پروتئین‌ها، و اسیدهای نوکلئیک دارند.

رادیکال‌های آزاد به دو صورت در بخش‌های مختلف بدن وجود دارند. دسته اول رادیکال‌های فعال اکسیژن (ROS: Reactive oxygen species) و دسته دوم رادیکال (RNS: Reactive nitrogen species) فعال نیتروژن می‌باشد. در این میان، رادیکال آزاد اکسیژنی، بیشترین مولکول‌های این خانواده را در خود جای داده و به دو گروه مولکول‌های رادیکالی و غیر رادیکالی تقسیم می‌شوند [۳]. رادیکال‌های آزاد اکسیژن مهمترین رادیکال‌های تولید شده در سیستم بیولوژیکی بوده و آنیون سوپر اکسید ( $O_2^-$ ) از مهمترین رادیکال‌ها و اولین ROS تولید شده در اسپرماتوزوا در انسان است.

آنیون سوپر اکسید در نتیجه احیاء ناکامل اکسیژن در مسیر زنجیره انتقال الکترون و یا از طریق واکنش‌های متابولیکی با اضافه شدن یک الکترون به اکسیژن مولکولی تولید می‌شود. ( $O_2^- + O_2 + e^- \rightarrow O_2^{\cdot\cdot}$ ). این رادیکال توسط آنزیم سوپر اکسید دسموتاز (SOD) سریعاً به پراکسید هیدروژن

سلامت DNA اسپرم، یکی از فاکتورهای ضروری جهت لقاح و باروری است که هر گونه عوامل اندوزنی و اگزوژنی می‌تواند منجر به آسیب آن گردد و سلامت جنین را به مخاطره بیندازد. مطالعات بالینی اخیر معتقدند که تقریباً ۶۰ درصد از مردان مراجعه کننده به مراکز کمک باروری و حدود ۸۰ درصد مردان نابارور ایدیوپاتیک، با آسیب شدید یا متوسط DNA اسپرم مواجه هستند [۱-۲]. از مهمترین عوامل آسیب DNA اسپرم که در اکثر انواع ناباروری‌های مردان تأثیرات مضری دارد می‌توان به افزایش سطح استرس اکسیداتیو اشاره نمود [۲]. اولین بار در سال ۱۹۴۳ دکتر جان مک لود نقش استرس اکسیداتیو را در عملکرد ناقص اسپرم نشان داد و گزارش کرد که انکوباسیون اسپرماتوزوا در فشارهای بالای اکسیژن، سبب کاهش حیات و تحرک اسپرم و در نهایت آسیب DNA اسپرم می‌شود. در واقع استرس اکسیداتیو نه تنها باعث از دست رفتن سلامت DNA اسپرم می‌شود، بلکه از طریق آسیب‌های جانبی به پروتئین‌ها و چربی‌ها در غشای پلاسمایی اسپرم، پتانسیل لقاح این سلول‌ها را کاهش می‌دهد [۳]. افزایش استرس اکسیداتیو در می‌منی مردان نابارور، نشان می‌دهد که استرس اکسیداتیو در اختلالات ساختاری و ظرفیت‌های عملکردی اسپرم از طریق مکانیسم‌های مختلف نقش مهمی را ایفاء می‌کند. این واقعیت که سطوح افزایش یافته ROS با اختلال در تعداد، تحرک، شکل و سلامت DNA اسپرم مرتبط است، نشان دهنده نقش مهم آن است. اثر آسیب DNA اسپرم بر تکوین جنینی، بارداری و فرزندان از نگرانی‌های امروزه است، هر چند که شواهد بالینی در این رابطه متنوع است [۴-۵]. با توجه به مطالعه قید شده در بالا در این مقاله

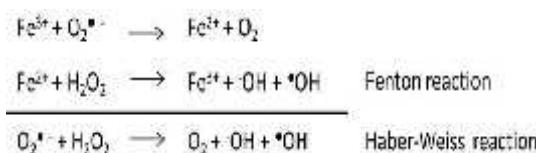
رادیکال‌های آزاد نیتروژن به مولکول‌های دارای مرکز فعال نیتروژن گفته می‌شود که نیتریک اکساید (NO) و پراکسی‌نیتریت (ONOO<sup>-</sup>) از مهمترین این رادیکال‌ها به شمار می‌روند. نیتریک اکساید یک مولکول کوچک و بسیار فعال بوده و توسط آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز (NOS) ساخته می‌شود (شکل ۱).



شکل ۱- انواع مسیرهای تولید رادیکال‌های آزاد نیتروژن در بافت‌های بدن [۷].

نیمه عمر NO چند ثانیه است ولی در شرایط‌های پوکی ثبات بیشتری داشته و به علت محلول بودن در آب و چربی از غشا سلول و سیتوپلاسم به راحتی عبور می‌کند. مولکول NO به تهایی برای سلول خطری ندارد اما می‌تواند با آنیون سوپر اکسید ترکیب شده و ONOO<sup>-</sup> را تولید نماید که ترکیبی به شدت خطرناک می‌باشد [۷]. مطالعات اخیر نشان می‌دهد NO در غلظت کم خاصیت آنتی‌اکسیدانی داشته و آنیون سوپر اکسید را خنثی می‌کند. ولی در غلظت‌های بالا با تشکیل ONOO<sup>-</sup> سبب آزاد سازی سیتوکروم C از غشای میتوکندری شده و با

2O<sub>2</sub><sup>•-</sup> + 2H<sup>+</sup> → H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + O<sub>2</sub>) و اکسیژن (O<sub>2</sub>) تبدیل می‌شود ([۶]). H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ترکیبی فعال است و نسبت به سوپر اکسید دارای ثبات بیشتری بوده و به علت توانایی عبور از غشاء سلول دارای خاصیت سمیت سلولی است. از این رو ممکن است عمل H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> به عنوان یک رابط برای انتقال آسیب ناشی از رادیکال آزاد بین سلول‌ها یا در سراسر سلول باشد. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> توانایی تولید رادیکال هیدروکسیل (OH) در حضور یون‌های آهن و مس را دارد. رادیکال هیدروکسیل قابلیت واکنش‌پذیری بالا و عمری کوتاه دارد و طی دو واکنش‌هاربر- ویس و فنتون که در ادامه توضیح داده می‌شود، رخ می‌دهد [۶].



طبق معادله هاربر، تولید رادیکال هیدروکسیل وابسته به حضور آنیون سوپر اکسید، H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> و یون آهن است. در نخستین گام از تشکیل OH، واکنش آهن و رادیکال اکسیژن سبب احیای آهن فریک (Fe<sup>3+</sup>) به یون فروس (Fe<sup>2+</sup>) می‌شود. در مرحله بعد، یون فروس در برخورد با H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>، دوباره اکسید شده و OH<sup>-</sup> تولید می‌شود. در واکنش فنتون، مولکول آب می‌تواند یک الکترون از گروه هیدروکسیل خود طبق معادله به یون آهن منتقل کند که حاصل این انتقال الکترونی، تشکیل آهن دو ظرفیتی و رادیکال هیدروکسیل است. رادیکال هیدروکسیل قادر به عبور از غشای سلولی نیست ولی بسیار فعال بوده و به دلیل خاصیت اکسید کنندگی شدید به سیستم بیولوژیک و مولکول‌های مجاور خود شدیداً آسیب می‌زند [۷].

آزاد تولید کنند که این رادیکال‌ها حاصل سوخت و ساز طبیعی اسپرم هستند. مقادیر فیزیولوژیک رادیکال‌های آزاد برای بلوغ اسپرم، ظرفیت‌یابی، هایپراکتیواسیون، واکنش آکروزومی، اتصال به زونا پلاسیدا و اتصال اسپرم تخمک ضروری است [۱۰]. در طی فرآیند ظرفیت‌یابی، سطوح داخل سلولی کلسیم، ROS و فعالیت آنزیم تیروزین کیناز افزایش می‌باید که منجر به افزایش آدنوزین منو فسفات حلقوی (cAMP) می‌گردد. افزایش cAMP باعث تسهیل هایپراکتیواسیون اسپرم‌ها می‌شود که در طی آن تحرك آنها افزایش می‌باید. فقط اسپرم‌هایی که فرآیند ظرفیت پذیری در آنها صورت گرفته است، مستعد پذیده هایپراکتیواسیون و پیشبرد واکنش آکروزومی خواهند بود که در نهايٰت اين امر منجر به کسب توانايٰي باروري می‌گردد [۱۱]. به طور تجربى مشخص شده است که القاء اسپرم‌ها با مقادير انداز H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> باعث تحريك ظرفیت پذیری، هایپراکتیواسیون، واکنش اکروزومی و توانایی اتصال به تخمک می‌گردد. پذیده پراکسیداسیون لیپیدی ناشی از مقادیر انداز ROS، منجر به تغيير و تحول در غشای اسپرم می‌گردد که باعث تسهيل اتصال اسپرم - تخمک می‌شود [۱۰-۱۱]. اما به هر حال، در حالت فیزیولوژیک مقادیر ROS باید در سطح پایین بماند؛ در بدن به طور طبیعی از طریق سیستم آنتی‌اکسیدانی، رادیکال‌های آزاد از بین می‌روند.

سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی به دو گروه آنزیمی و غیرآنزیمی تقسیم می‌شوند [۱۳]. سیستم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی آنزیمی شامل: SOD، کاتالاز (CAT)، گلوتاتیون پراکسیداز می‌باشد. SOD یک متالو آنزیم و یکی از کارآمدترین آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در بدن می‌باشد و اولین خط دفاعی بدن در برابر ROS است که

فعال کردن کاسپازها باعث ایجاد آپوپتوز می‌شود [۳]. ONOO<sup>-</sup> در مقایسه با سایر رادیکال‌های آزاد نیمه عمر طولانی‌تر داشته و با انتشار آن در سلول باعث ایجاد آسیب‌رسانی بیشتر می‌شود [۳]. ONOO ممکن است باعث اکسیداسیون LDL و انتشار یون‌های مس از طریق شکستن سروloپلاسمین و حمله به باقی مانده تیروزین در پروتئین‌های مختلف گردد و همچنین در اختلالات التهابی متعددی مشاهده شده است. این ترکیب از طریق نیتراته کردن پروتئین‌ها، شکستن رشته DNA و تغییر در بازهای سازنده آن، تغییر در فرآیند پیام‌رسانی سلول، تغییر عملکرد طبیعی میتوکندری و در نهايٰت تغییر در نسخه برداری و بیان ژن، سبب آسیب به سلول‌های بدن می‌شود [۸]. ROS توسط سیستم‌ها و واکنش‌هایی مانند گرانتین اکسیداز و پراکسیداز، سیستم انتقال الکترون میکروزومال، سیستم نیکوتین آمید آدنین دی نوکلوتئید NADPH (NADPH) اکسید روکتاژی و سیستم NADPH اکسیداز نوتروفیل‌ها تولید می‌شود. این سیستم از شناخته شده ترین اکسیدازها است که نقش مهمی در دفاع در برابر پاتوژن‌ها دارد. اکنون مشخص شده که اکثر سلول‌های حاوی NADPH اکسیداز (خانواده NOX) در غشای پلاسمایی خود، سطوح پایین و کنترل شده ROS را در زمان انجام فرآیندهای فیزیولوژیک تولید می‌کنند [۹]. پس مقادیر انداز ROS فیزیولوژیک تولید می‌شود و جالب اینکه رادیکال‌های آزاد در غلظت‌های انداز به عنوان پیامبر های ثانویه عمل می‌کنند و سبب آپوپتوز، فعل کردن فاکتورهای نسخه برداری و تنظیم بیان ژن‌های مربوط به آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی می‌شوند [۱۰]. مطلبی که حائز اهمیت است، اسپرم‌ها مانند تمامی سلول‌های زنده قادرند در شرایط هوایی، رادیکال

میلیون از  $H_2O_2$ ها را در هر دقیقه به  $H_2O$  و  $O_2$  تبدیل کند. اگر چه CAT در همه بافت‌ها حضور دارد اما فعالیت بالای این آنزیم در کبد و اریتروسیت می‌باشد [۱۳، ۶].

گلوتاتیون پراکسیداز، این آنتی‌اکسیدان آنزیمی‌دارای ایزوفرم‌های متعددی است که این ایزوفرم‌ها در مکان‌های مختلفی از سلول قرار دارند و حاوی سلنیوم در جایگاه فعال خود هستند. گلوتاتیون پراکسیداز کاهش  $H_2O_2$  یا پراکسید آلی را به آب یا الکل کاتالیز می‌کند.



$ROOH + 2GSH \rightarrow ROH + GSSG + H_2O$   
در این واکنش  $GSH$  نشان دهنده گلوتاتیون مونومریک احیاء شده و GS-SG نشان دهنده گلوتاتیون دی سولفید است که GS-SG در طول واکنش کاتالیزوری به GPX تبدیل می‌شود. اگر چه GPX تقریباً در تمام بافت‌های بدن عرضه شده است، اما در داخل سلول‌های کبد این آنزیم دارای بالاترین مقدار است. حضور یک منبع ثابت از  $GSH$  برای فعالیت GPX نیاز است که در نتیجه فعالیت  $GRD$  به دست می‌آید [۶].

$GSSG + NADPH + H^+ \rightarrow NADP^+ + 2GSH$   
حضور NADPH مورد نیاز این واکنش توسط مسیر پنتوز فسفات و عملکرد میتوکندری سالم ارائه می‌شود و هر گونه کاهش در مقدار NADPH به وسیله مسیرهای رقابتی ممکن است به کمبود  $GSH$  منجر گردد. جالب توجه است که یک رقابت بین CAT و GPX برای  $H_2O_2$  به عنوان یک بستر وجود دارد و حفاظت اصلی در برابر سطوح پایین آسیب اکسیداتیو انجام می‌دهد و نقش مهمی در دفاع از اسپرم ایفاء می‌کند [۱۶].

سیستم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی غیر آنزیمی شامل: ویتامین C، ویتامین E، ملاتونین، کوانزیم Q10، پیروات،

تبدیل آنیون سوپر اکسید ( $O_2^-$ ) را به  $H_2O_2$  و اکسیژن ( $O_2$ ) تسريع می‌کند. سپس  $H_2O_2$  تولید شده توسط فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) و یا CAT حذف می‌شود [۱۴]. SOD بر اساس فلزات کاتالیک موجود در جایگاه فعال آنها، به ۳ گروه تقسیم کرد: Zn- SOD (Cu SOD1) در حدود ۳۲ کیلو دالتون است که در سیتووزول و تقریباً تمام اندامک‌های سلول‌های پستانداران وجود دارد. SOD1 یک همودایمر است و حاوی کوفاکتورهای فلزی مانند روی (Zn) و مس (Cu) است.

Mn-SOD (SOD2)، فرم دوم SOD دارای وزن مولکولی در حدود ۹۶ کیلو دالتون است و در میتوکندری تمام سلول‌ها وجود دارد. SOD2 از چهار زیر واحد پروتئینی یکسان تشکیل شده که هر کدام شامل یک یون منگنز می‌باشد. اعتقاد بر این است که SOD2 یکی از آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مؤثر بر فعالیت ضد توموری می‌باشد. SOD3 (Ec-SOD) فرم سوم خارج سلولی می‌باشد که تمایل زیادی برای پیوند با هپارین و هپارین سولفات دارد. از میان این ۳ گروه، ۲ گروه اول مهمترین اشکال SOD هستند. SOD ضمن پالایش رادیکال سوپر اکسید درون و برون سلولی مانع از اکسید شدن لیپیدهای غشاء‌ی می‌شود با این حال برای انجام وظایف خود می‌باشد CAT یا گلوتاتیون پراکسیداز همراه شود تا مانع از فعالیت  $H_2O_2$  شود [۶، ۱۵].

آنزیم CAT در سلول‌های گیاهی، حیوانی و باکتری‌های هوایی یافت می‌شود و در پراکسی زوم سلول جای دارد. این آنزیم  $H_2O_2$  را در دو مرحله به آب و اکسیژن مولکولی تبدیل می‌کند. CAT یکی از بزرگترین Turn over ها در تمام آنزیم‌ها شناخته شده است که قادر است نزدیک به ۶

است و به عنوان یک آنتی اکسیدان قوی، مبارزه منحصر به فردی در برابر اکسیداتیو اعمال می‌کند. شواهد نشان می‌دهد که ملاتونین قادر به حفاظت از غشای سلولی در برابر پراکسیداسیون لیپیدی می‌باشد و اثر آن، دو برابر اثر ویتامین E می‌باشد [۱۶، ۱۹].

## مواد و روش‌ها

جهت انجام این مطالعه مروری، از موتورهای جستجوگر Google Scholar و PubMed استفاده شد. کلید واژه‌های اصلی برای جستجو مقالات «استرس اکسیداتیو»، «آسیب DNA»، «ناباروری مردان»، «پارامترهای اسپرمی» و «آنتی اکسیدان» بود.

در ابتدا ۳۸۴ مقاله یافت شد که در حدود ۱۸۰ مقاله به علت اینکه مربوط به سال‌های ۱۹۴۰-۲۰۰۰ بودند و در مقالات مروری سال‌های بعد عنوان بررسی شده بودند، حذف گردید. به علاوه ۱۲۰ مقاله که هدف اصلی آنها بررسی استرس اکسیداتیو را در اسپرم مدل حیوانی داشتند، حذف شدند و فقط از مهمترین و اصلی‌ترین مقالات حیوانی مرتبط با هدف مطالعه کنونی استفاده شد. این مقاله مروری دستاورد ۸۴ مقاله باقیمانده می‌باشد که برخی از آنها به علت تشابه موضوع، فقط به یکی از آنها اشاره شد و ۶۰ مقاله اصلی در قسمت منابع این مطالعه ذکر شده اند.

## نتایج

مطالعات متعددی از قبل تا اکنون بر روی شناخت منابع تولید ROS در اسپرم و عملکرد و تأثیر آن بر پتانسیل باروری انجام شده است. بر اساس مقالات، دو منبع اصلی تولید ROS درون زاد و برون زاد معروفی شده است. منابع درون زاد ROS‌ها، لکوسیت‌ها و اسپرم‌های

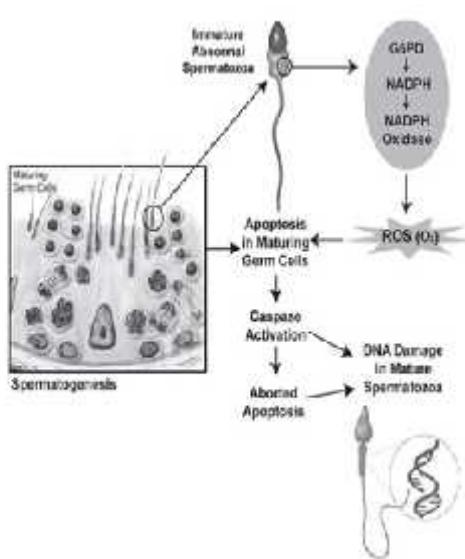
تائورین، هیپوتائورین و تیول آنتی اکسیدانی می‌باشد. آلفا توکوفرول فعال‌ترین شکل ویتامین E در انسان و قوی‌ترین آنتی اکسیدان زیستی یا بیولوژیک است و مهمترین وظیفه آن مقابله با اکسید شدن لیپید توسط رادیکال آزاد است از این رو، به عنوان آنتی اکسیدان شکننده زنجیره شناخته می‌شود. در ساختار این آنتی اکسیدان، گروه هیدروکسیل حلقه آروماتیک، مسئول ویژگی‌های آنتی اکسیدانی است و هیدروژن این گروه به رادیکال آزاد اهدا می‌شود تا رادیکال را به شکل پایدار تبدیل کند [۱۳].

ویتامین C، آنتی اکسیدانی بسیار مهم و قدرتمند است که در محیط‌های آبی بدن کار می‌کند و حدود ۶۵ درصد ظرفیت کل آنتی اکسیدان‌های داخل سلولی و خارج سلولی موجود در مایع منی را تشکیل می‌دهد. ویتامین C رادیکال‌های هیدروکسیل، سوپر اکسید و  $H_2O_2$  را خنثی می‌کند و مانع از رسوب و لخته شدن اسپرم می‌شود، و همچنین مانع از پراکسیداسیون لیپیدها، احیاء ویتامین E و محافظت از آسیب به DNA توسط رادیکال  $H_2O_2$  می‌شود [۱۷].

کوآنزیم Q10، به طور طبیعی در تمام غشاهای سلولی و در مجاورت زنجیره‌های غیر اشباع قرار دارد. کوآنزیم Q10 به عنوان یک آنتی اکسیدان داخل سلولی عمل می‌کند و در بخش میانی اسپرم بوده و باعث احیاء ویتامین E و محافظت از غشاء فسفولیپیدی و ممانعت از فعالیت پراکسیدانی آن می‌شود [۱۸].

ملاتونین از تریپتوفان به دست آمده و عمدتاً توسط غده پینه آل مهره داران تولید می‌شود. ترشح ملاتونین در یک الگوی شب‌به شب روزی رخ می‌دهد و بالاترین انتشار آن در طول شب است. ملاتونین یک مولکول چند منظوره

تنظیم می‌کند. مقادیر بالای NADPH به وسیله آنزیم اکسیداز موجود در غشای اسپرم به رادیکال‌های NADPH آزاد به خصوص  $H_2O_2$ ، اکسید می‌شوند. مقادیر بالای  $H_2O_2$  باعث مهار آنزیم (G6DH) اسپرم‌های طبیعی و در نتیجه کاهش سطح NADPH و در نهایت کاهش فعالیت آنتیاکسیدان گلوتاتیون پراکسیداز می‌گردد. در نهایت تمام این وقایع منجر به افزایش تولید رادیکال اکسیژنی توسط اسپرم ختم خواهد شد (شکل ۲) [۲۱].



شکل ۲- مکانیسم ارتباط بین استرس اکسیداتیو و آسیب DNA  
اسپرم [۲۱]

به طور کلی می‌توان گفت دو سیستم تولید ROS توسط اسپرم‌ها وجود دارد: سیستم NADPH اکسیداز در سطح غشای پلاسمایی که توضیح داده شد و سیستم اکسید ردوكتاز وابسته به NADPH در سطح میتوکندری، که به عنوان منبع اصلی ROS در اسپرماتوزوا مردان نابارور مطرح است. اسپرماتوزوا به دلیل تحرك زیاد نیازمند انرژی است، بنابراین حاوی میتوکندری فراوانی

غیرطبیعی می‌باشد. اهمیت تولید ROS‌ها توسط لکوسیت‌ها، بیش از وجود اسپرم غیرطبیعی می‌باشد، زیرا از نظر فیزیولوژیک، لکوسیت‌ها ۱۰۰۰ برابر بیشتر از اسپرم غیرطبیعی، رادیکال آزاد تولید می‌کند. اما تمام لکوسیت‌ها قابلیت تولید ROS را نداشته و تنها لکوسیت‌های پراکسیداز مثبت چنین توانایی را از خود نشان می‌دهند. تولید ROS‌ها توسط لکوسیت‌ها، یکی از کلیدهای اصلی عملکرد دفاعی سلول در زمان عفونت و التهاب است که به دنبال فعال شدن لکوسیت‌های پراکسیداز مثبت، طی بیماری از طریق سیستم NADPH انجام می‌شود. لکوسیت‌های پراکسیداز مثبت، مقادیر زیادی آنیون سوپر اکسید را درون وزیکول‌های فاگوسیت، رها می‌کنند تا در کشتن عوامل پاتوژن شرکت کنند. علاوه بر این، افزایش سیتوکین‌های پیش التهابی مانند اینتلکوکین ۸ و کاهش میزان آنتیاکسیدان SOD سبب افزایش رادیکال‌های آزاد و تنفس اکسایشی می‌شود. همچنین در شرایط عفونت بر میزان لکوسیت‌ها افزوده شده و به دنبال آن مقادیر بیشتری از رادیکال‌ها تولید می‌شود که تأثیرات زیان باری برای اسپرم به همراه خواهد داشت [۲۰].

اختلال در روند اسپرماتوزنز و تولید اسپرم غیرطبیعی هم می‌تواند منجر به تولید بیش از حد ROS گردد. زیرا طی اسپرمیوزنز طبیعی، سیتوپلاسم اسپرم در مراحل تکوین باید حذف شود و هر گونه نقص در اسپرمیوزنز که مانع حذف کامل سیتوپلاسم شود، سبب ورود اسپرم همراه با سیتوپلاسم اضافه به انزال می‌شود. سیتوپلاسم اضافی مملو از آنزیم گلوكز-۶-فسفات دهیدروژناز (G6DH) است. این آنزیم ورود گلوكز را به مسیر متابولیسمی پنتوز فسفات و در نتیجه تولید NADPH را

یونیزان، بسیاری از سموم محیطی و صنعتی هم باعث افزایش سطح ROS در بیضه و تأثیر روی روند اسپرماتوزنر و عملکرد اسپرم می‌گردد. و به طور خلاصه آفت کش‌ها، Methoxyethanol که در رنگ، روغن ترمز و دیگر مواد شیمیایی صنعتی وجود دارد می‌تواند باعث افزایش سطح ROS گردد [۱۹]. دی‌اکسید گوگرد، یک محصول جانبی سوختن فراورده‌های نفتی و زغال سنگ، دارای یک اثر اکسیداتیو در بیضه است [۱۹]. قرار گرفتن در معرض برخی از فلزات مانند سرب و کادمیوم می‌تواند استرس اکسیداتیو بیضه و تولید ROS اپیدیدیم را بالا ببرد و سبب کاهش تولید اسپرم، تحرک، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و افزایش پراکسیداسیون لیپیدی گردد [۲۵]. در تمام این شرایط تعادل بین اکسیدان و آنتی‌اکسیدان‌ها از بین رفته و مقدار اکسیدان‌ها بیشتر از آنتی‌اکسیدان‌ها شده و این حالتی است که استرس اکسیداتیو آسیب پذیر رخ می‌دهد [۲۶]. محققان بر این باورند که اسپرم بالغ به علت دارا بودن مقدار سیتوپلاسم محدود و سطح آنتی‌اکسیدان پایین نسبت به سایر سلول‌ها و همچنین سطوح بالای اسیدهای چرب اشباع نشده در ساختار غشاء خود، نسبت به سایر سلول‌ها، به استرس اکسیداتیو حساس‌تر است [۲۶-۲۷]. علاوه بر این، با توجه به مورفولوژی خاص اسپرم، آنزیمهای آنتی‌اکسیدانی در اسپرم توانایی محافظت از غشاء پلاسما و اطراف آکروزوم و دم را ندارند. بنابراین، سلامت و باروری اسپرم به شدت وابسته به در دسترس بودن آنتی‌اکسیدان‌ها است و اگر آنتی‌اکسیدان‌ها به هر طریقی از قبیل شستشو از اسپرم جدا شوند، اسپرم حساس به آسیب اکسیداتیو می‌گردد. رادیکال‌های آزاد در غلظت‌های بالا مخرب هستند و می‌توانند به تمام مولکول‌های زیستی موجود در بدن ما از جمله پروتئین‌ها،

است به طوری که هر گونه نقص میتوکندریایی منجر به تولید بیش از حد ROS می‌گردد [۲۱]. انتخاب شیوه زندگی، عوامل محیطی و شغلی از جمله منابع تولید ROS اگزوژنی است. شیوه زندگی، یکی از عوامل اصلی تولید ROS است، به عنوان مثال: در افراد سیگاری سطح ROS در مایع منی افزایش می‌باید. استعمال سیگار یکی از منابع استرس اکسیداتیو است. سیگار شامل بسیاری از ترکیبات می‌باشد که به عنوان گونه‌های فعال اکسیژن یا نیتروژن شناخته شده‌اند. نشان داده شده است که استعمال سیگار باعث افزایش سطح ROS، کاهش سطح آنتی‌اکسیدان‌ها و افزایش سطح هیدروکسی داکسی آدنوزین (8HDG) در مایع سminال می‌شود [۲۲]. الكل تولید ROS را افزایش می‌دهد که با عملکرد دفاع آنتی‌اکسیدانی به ویژه در کبد تداخل دارد و مصرف بیش از اندازه آن باعث استرس اکسیداتیو سیستمیک می‌گردد [۱۹]. فعالیت بدنی بیش از حد یا ورزش شدید نیز می‌تواند باعث القاء استرس اکسیداتیو در محیط بیضه‌ها گردد که این امر ناشی از تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد از ماهیچه‌های به شدت منقبض شده می‌باشد و افزایش نیاز به انرژی در عضلات منجر به تولید ROS می‌شود [۲۳].

چاقی یکی دیگر از عوامل استرس اکسیداتیو در سیستم تولید مثل در سیستم تولید مثل مردان است. تجمع بافت چربی که باعث چاقی می‌شود، می‌تواند سطح ROS‌ها را از طریق انتشار سیتوکین‌های پیش التهابی، افزایش دهد و همچنین تولید ROS در لکوسیت‌ها و گرمایش بیضه را افزایش دهد [۲۴]. عوامل محیطی هم می‌تواند سطح ROS بیضه را تحت تأثیر قرار دهد، این عوامل عبارتند از: قرار گرفتن در معرض مواد سمی، شیمی‌درمانی و اشعه

استرس اکسیداتیو مستعد می‌باشد. میزان بیان ۸-هیدروکسی -۲- دئوکسی گوانوزین (8OHDG) می‌تواند برای ارزیابی آسیب اکسیداتیو اسیدهای نوکلئیک استفاده شود. در واقع ارتباط گستردگی میان تشکیل 8OHDG و آسیب DNA به حدی است که در حضور چنین ترکیبی باید پذیرفت که بیشترین آسیب DNA در اسپرم توسط استرس اکسیداتیو القاء شده است [۳۲-۳۳]. منشاء استرس اکسیداتیو اسپرم، میتوکندری است که تمایل به تولید سطح بالای آنیون سوپر اکسید دارد که منجر به شروع آثار آپوپتوزی می‌گردد. البته تفاوتی بین سلول‌های اسپرم با سایر سلول‌ها در این راستا وجود دارد. در سلول‌های سوماتیک، اندونوکلئازها (اندونوکلئازG) در میتوکندری و کاسپازها در سیتوزول فعال می‌گردند و بر روی هسته اثر می‌گذارند و سبب قطعه قطعه شدن DNA و تخریب آن می‌گردند. در اسپرم میتوکندری در قطعه میانی اسپرم و هسته در سر اسپرم قرار دارد، یعنی میتوکندری از هسته دور است و در نتیجه زمانی که آپوپتوز در سلول‌ها با استفاده از مهار کننده‌های فسفاتیدیل اینوزیتول<sup>۳</sup>- کیناز القاء می‌گردد، این نوکلئازها نمی‌توانند به سر اسپرم رفته و روی هسته اثر بگذارند و در همان قطعه میانی سلول‌گیر می‌افتدند، حتی اگر این امکان فراهم شود که اندونوکلئازها به هسته اسپرم دسترسی پیدا کنند به زمان زیادی نیاز دارند تا از ساختار متراکم هسته عبور کرده و آسیب DNA را القاء کنند [۳۴]. بنابراین ترکیبات ROS است که می‌تواند از میتوکندری و ناحیه میانی اسپرم آزاد شود و به ساختار کروماتینی در سر اسپرم دسترسی پیدا کند. رادیکال‌های آزاد اکسیژنی مانند H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> به لحاظ توانایی نفوذپذیری از خلال غشاء احاطه کننده هسته، قابلیت تحت تأثیر قرار

آنزیم‌ها، اسیدهای آمینه، کربو هیدرات، DNA و چربی آسیب بزند. شدت آسیب ناشی از رادیکال‌های آزاد به میزان آنها، طول دوره مجاورت با آنها و نوع آنها بستگی دارد [۶، ۲۸].

از مهمترین اکسیداسیون در اسپرم می‌توان به پراکسیداسیون لیپید در غشاء سلولی اشاره نمود که می‌تواند سیالیت و نفوذپذیری غشاهای سلولی را مختلف کند و به تمام سلول‌ها آسیب برساند. به عبارت دیگر، وقتی غشاهای سلولی توسط رادیکال‌های آزاد آسیب می‌بینند، سلول‌های محافظتی آنها از بین می‌رونده و بنابراین کل سلول در معرض خطر قرار می‌گیرد [۳۰-۳۹]. طی پراکسیداسیون لیپیدی، مولکول‌های لیپیدی شکسته شده و محصولات حاوی کربونیل پایدار فراونی مانند مالون دی آلدئید (MDA) و ۴-هیدروکسی -۲-آلکنال از اسیدهایی چرب امگا - ۶ تولید می‌شوند. از این دسته اسیدهای چرب می‌توان دو کوزا هگزانوئیک اسید (DHA) را نام برد، که از مهمترین اسیدهای چرب غیر اشباع اسپرم است و نقش اساسی در تنظیم سیالیت آن دارد و از طرفی مهمترین سوبسترانی پراکسیداسیون لیپیدی است. این در حالی است که MDA جهش زا و ۴-هیدروکسی -۲-آلکنال، توکسی ژنیک است. تولید این محصولات علاوه بر سمیت سلولی، خطرات دیگری را مانند شکست اسپرم DNA به همراه دارند. بنابراین، LPO نه تنها به طور مستقیم سبب آسیب غشاء و عملکرد آن می‌شود بلکه به طور غیر مستقیم روی DNA و سلامت آن نیز تأثیر می‌گذارد [۳۱]. در سطوح بالای استرس اکسیداتیو، کروماتین اسپرم شروع به قطعه قطعه شدن می‌کند که این موضوع تأثیرات عمده‌ای را بر سلامت نسل‌های آینده اعمال می‌کند [۳۲]. باز گوانین در برابر

بیشتر است [۳۸]. متاسفانه این سلول‌ها ظرفیت خیلی کمی برای مواجهه و پاسخ به این ROS‌ها دارند، زیرا فقط آنزیم اولیه مسیر BER یعنی ۸-اکسو گوانین گلیکوزیلاز (OGG1) را دارند و فاقد پروتئین‌های پایین دست مسیر BER شامل: APE1، XRc1 و APE1 می‌باشند. اما در مقابل، تخمک‌ها ترمیم DNA مورد نیاز می‌باشند. اما در قابل، تخمک‌ها سطوح بالایی از APE1 و XRc1 دارا می‌باشند. بنابراین ترمیم DNA شامل عمل هماهنگ از هر ۲ گامت نو و ماده است [۳۹]. بعد از لقاح در تخمک در فاز سنتز، APE1 توسط DNA پلی مراز از طریق ۳OH آزاد انتهای رشته DNA، شکاف ایجاد شده را پر می‌کند و سپس آنزیم لیگاز فرآیند اتصال دو رشته را انجام می‌دهد. اگر اشتباهی توسط تخمک در این مرحله صورت گیرد، یک موتاسیون ایجاد می‌شود که در تمامی سلول‌های بدن وارد می‌گردد. این مکانیسم توضیحی برای افزایش سرطان‌های دوران کودکی و سایر بیماری‌های مشاهده شده در دوران نوزادی، در مردانی است که از استرس اکسیداتیو رنج می‌برند [۳۸-۴۰]. در نهایت می‌توان گفت افزایش استرس اکسیداتیو می‌تواند سبب افزایش آسیب DNA میتوکندری و هسته اسپرم شود و همچنین می‌تواند سبب تغییر در بازها، حذف و بازآرایی کروموزومی گردد [۶]. از دیگر اکسیداسیون‌ها می‌توان به اکسیداسیون اسیدهای آمینه اشاره نمود. اسید آمینه‌های دارای گوگرد و یا حلقه آراماتیک، مانند متیونین، سیستین، فنیل آلانین، تریپتوفان و تیروزین را دارند که عمدتاً توسط متابولیت‌های فعال اکسیژن در معرض اکسید شدن هستند. آسیب اکسیداتیو به کربوهیدرات‌ها هم می‌تواند به تغییر عملکرد هر یک از گیرندهای سلولی مانند آن‌هایی که با هورمون‌ها و پاسخ انتقال دهنده‌های عصبی،

دادن هسته اسپرم و آسیب رساندن به آن را دارند. دو عامل می‌تواند اساس منشا آسیب DNA اسپرم باشد: یکی از این عوامل در طی فرآیند اسپرمیوژن، نقص در پروتامین منجر به بسته بندی ضعیف کروماتین و ایجاد یک وضعیت آسیب پذیری در اسپرم می‌گردد و دیگری هنگامی که اسپرم از طریق منابع مختلف از جمله قرار گرفتن در معرض ROS برونو زاد یا ROS درون زاد موجب فعال شدن آبشار آپوپتوز ذاتی و در نهایت آسیب اکسیداتیو DNA می‌گردد. مطالعات متعددی نشان داده اند که کمبود پروتامین می‌تواند با کاهش لقاح و باروری DNA در افراد نابارور مرتبط باشد [۳۵-۳۷]. شکاف‌های DNA هسته ای که در اواخر اسپرماتوژن باقی می‌ماند، توضیحی برای آسیب‌های اکسیداتیو DNA هستند. شکاف‌های DNA به طور فیزیولوژیک در اسپرماتید به منظور کاهش فشار پیچشی مرتبط با تراکم شدن DNA به وجود می‌آیند. تشکیل این شکاف‌ها نیازمند فعالیت نوکلئازهایی است که وظیفه آنها باز و بسته کردن این شکاف‌ها به منظور تسهیل فرآیند پروتامیناسیون است. یکی از این نوکلئازها توبوپایزومراز II است که در ایجاد و بستن این شکاف‌ها طی اسپرمیوژن به ظاهر نقش کلیدی ایفاء می‌کند. که به طور معمول این شکست‌ها توسط H2AX شناسایی و ترمیم می‌شوند. وقتی اسپرمیوژن ناقص است، ترمیم این شکاف‌ها در مراحل انتهایی اسپرماتوژن رخ نداده و در گامت بالغ به صورت تراکم نامناسب، بروز می‌کند [۳۸]. این رابطه بین تراکم کروماتین و قطعه قطعه شدن DNA به علت نقص در پروتامین می‌باشد که به ROS مستعدش می‌کند، یعنی حمله ROS به DNA ای که باز است، راحت تر صورت می‌گیرد. بنابراین هر جایی که در DNA شکاف داشته باشد، شانس آسیب آن

می‌توان نتیجه گرفت که این موضوع می‌تواند قدرت باروری مردان را تحت تأثیر قرار دهد. از این رو ارزیابی محتوای DNA اسپرم ممکن است برای آنالیز مایع منی مفید باشد و پیش‌بینی باروری برای مردان را ممکن سازد. چند فاکتور در اختلال محتوای DNA اسپرم دخیل هستند که از جمله آن‌ها می‌توان به عوامل محیطی و شیوه زندگی، دخانیات، واریکوسل و استرس اکسیداتیو، اشاره نمود [۴۴]. مطالعات نشان می‌دهد که غلظت بالای ROS، با ناباروری در ۴۰ درصد از مردان در ارتباط است و مطالعات جدید، سطح ROS بالا را در ۸۰ - ۳۰ درصد از مردان نابارور نشان داده‌اند [۴۵]. غلظت بیش از حد ROS نابارور نشان داده‌اند [۴۶].

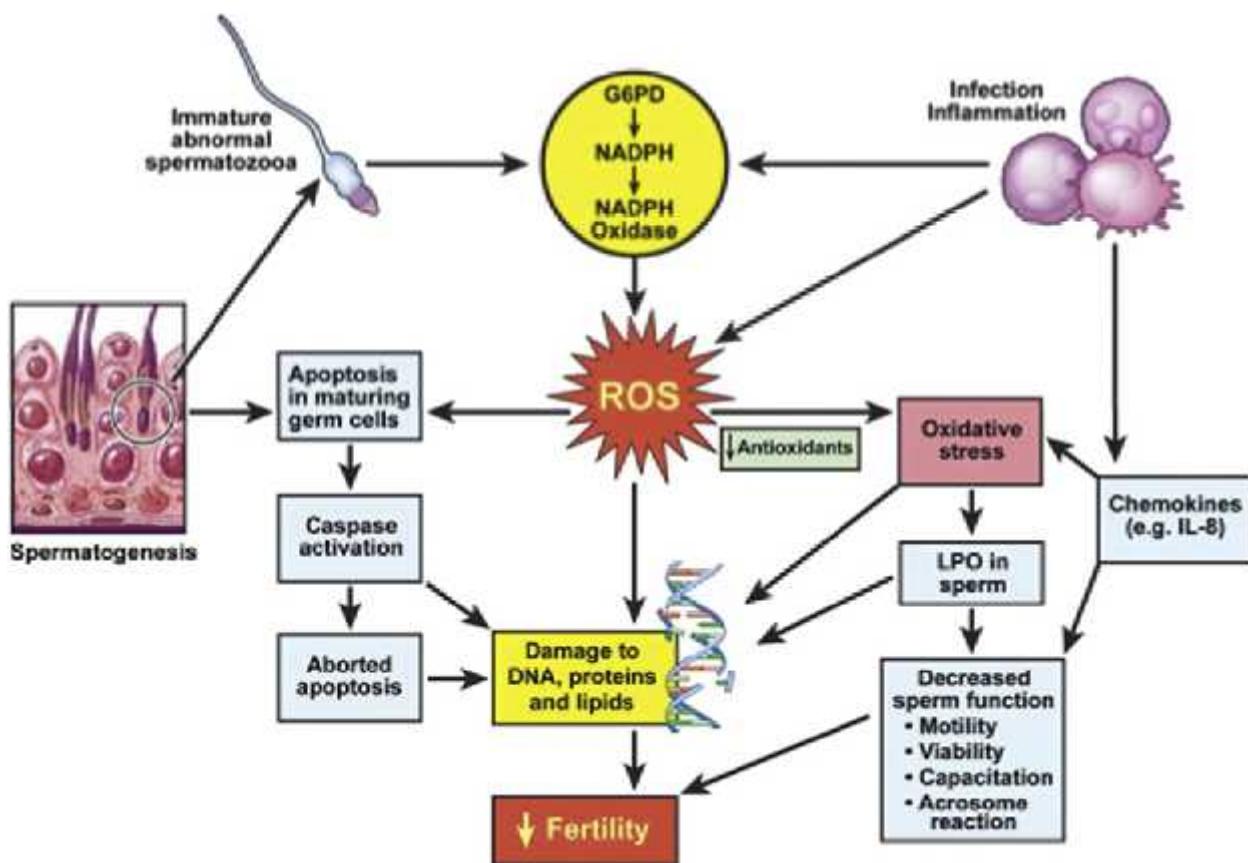
استرس اکسیداتیو اثرات پاتولوژیکی را در دستگاه تناسلی مرد اعمال می‌کند که مخرب اسپرم هستند و ارتباط منفی با تغییر در غلظت، تحرک و مورفولوژی اسپرم دارد و می‌تواند منجر به ضعف اسپرم و در نهایت ناباروری آن شود. اگر چه ROS برای عملکردهای مختلف فیزیولوژیک مهم است اما مقادیر بیش از حد آن به استرس اکسیداتیو کمک می‌کند. مکانیسم عمل ROS شامل پراکسیداسیون لیپیدی غشاء پلاسمایی اسپرم است که به دلیل وجود مقدار زیاد اسیدهای چرب غیر اشباع در غشاء خود، بسیار مستعد ابتلاء به آسیب‌های اکسیداتیو است و این موضوع می‌تواند روی تحرک اسپرم، سیالیت ROS غشا و توانایی لقاح آن اثر منفی گذارد. علاوه بر این می‌تواند به پروتئین‌های اکسونم اسپرم صدمه بزند و باعث تسریع و شتاب مصرف ATP گردد و در عملکرد میتوکندری و DNA اختلال ایجاد کند (شکل ۳) [۴۷-۴۸].

[۴۶]

فعالیتهای اینترلوکین و تشکیل پروستا گلاندین در ارتباط اند، منجر گردد. مطالعات بسیاری نشان داده اند که بیان بیش از حد ROS‌ها در بروز بیماری‌های گوناگون مشارکت دارند از جمله این بیماری‌ها می‌توان: سرطان، بیماری‌های قلبی عروقی، دیابت و حتی فرآیندهایی نظیر پیری و ناباروری را نام برد [۴۱، ۴۰-۳۸].

## بحث

تولید بیش از حد ROS‌ها در علل ناباروری، به خصوص ناباروری مردان در گیرند. ناباروری مشکلی است که در سراسر جهان وجود دارد و جوامع مختلف را درگیر می‌کند و پیامدهای روانی- اجتماعی آن گریبان‌گیر مردان و زنان نابارور است. ناباروری باعت مردانه، حدود نیمی از انواع ناباروری را به خود اختصاص داده است و یکی از معضلات فعلی جامعه بشری است. اولین قدم جهت تشخیص و درمان ناباروری، بررسی پارامترهای اسپرم می‌باشد که مهمترین آنها ارزیابی تعداد، تحرک و مورفولوژی اسپرم است. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که افراد نابارور با کاهش کیفیت پارامترهای اسپرم مواجه هستند. اگر چه، ۱۵ درصد از بیماران نابارور با فاکتور مردانه، آنالیز مایع منی آنها نرمال است [۴۲]. بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که این موضوع به تنها یکی برای ارزیابی پتانسیل باروری مردان کارآمد نیست. لذا علاوه بر ارزیابی‌های معمول، چند آزمون پیشرفته از جمله ارزیابی سطح قطعه قطعه شدن DNA اسپرم و تراکم DNA را می‌توان برای یافتن علل ناباروری انجام داد [۴۳]. با توجه به شواهد، قطعه قطعه شدن DNA اسپرم با تغییر در پارامترهای اسپرمی در ارتباط است. علاوه بر این، با توجه به افزایش آسیب DNA اسپرم در مردان نابارور نسبت به مردان بارور



شکل ۳ - اسپرم‌های غیرطبیعی و تولید بیش از حد لوکوسیت‌ها به علت شرایط عفونت دو عامل اصلی تولید ROS می‌باشند. عفونت‌ها تولید ROS را افزایش می‌دهند و در نتیجه به علت سطح بالای ROS‌ها، تعادل میان ROS و آنتی‌اکسیدان‌ها از بین رفته و این عدم تعادل منجر به تولید استرس اکسیداتیو می‌شود که اثرات پاتولوژیکی را به همراه دارد. ROS ناشی از اسپرم نابالغ باعث فعالیت کاسپازها و در نتیجه القاء آپوپتوز می‌گردد، لوکوسیت‌ها هم می‌توانند بر روی کموکاین‌ها اثر گذاشته و باعث القاء استرس اکسیداتیو شوند که این استرس اکسیداتیو می‌تواند سبب پراکسیداسیون لیپیدی گردد و این موضوع می‌تواند روی تحرک اسپرم، واکنش آکروزومی، ظرفیت یا بی اسپرم تأثیر گذارد. از طرفی این پراکسیداسیون لیپیدی و آپوپتوز القاء شده توسط اسپرم‌های غیرطبیعی می‌تواند منجر به آسیب DNA پروتئین و لیپید گردد و این آسیب در نهایت منجر به کاهش توانایی لفاح و کاهش چشمگیر باروری در مردان گردد.<sup>[۴۷]</sup>.

سطوح بالایی از ROS در مایع سمنینال خود می‌باشند که به طور قابل توجهی باعث آسیب DNA اسپرم می‌گردد [۴۸]. افراد تراتوزواسپرمی یا کسانی که درصد آسیب مورفوولوژی غیرطبیعی اسپرم در آنها از حد آستانه ۹۶ درصد بالاتر است، به علت داشتن سیتوپلاسم اضافی باعث تولید ROS آندوزنی، می‌شوند [۴۹].

علت الیگوزواسپرمی، (غلظت اسپرم پایین‌تر از ۱۵ میلیون در هر سی سی) در اکثر موارد مشخص نیست اما مطالعات بسیاری آن را با نقص در عوامل آناتومیک، افزایش سطح ROS و طول تلومر اسپرم مرتبط دانسته‌اند

به علاوه آسیب به DNA اسپرم می‌تواند کاهش توانایی لفاح، اختلال در رشد نمو جنین، عدم بارداری و نقص در هنگام تولد را به همراه داشته باشد. در واقع استرس اکسیداتیو در چندین آسیب در رابطه با ناباروری مردان از جمله واریکوسل، پیچش بیضه، عفونت دستگاه ادراری تناسلی، لکوسیتواسپرمی، الیگوزواسپرمی، تراتوزواسپرمی و ناباروری ایدیوپاتیک دخیل می‌باشد [۴۶]. واریکوسل به اتساع غیرطبیعی و پیچ خوردن شبکه پامپینی فرم گفته می‌شود و حدود ۳۵ درصد از ناباروری با علل مردانه را شامل می‌شود. مردان نابارور مبتلا به واریکوسل دارای

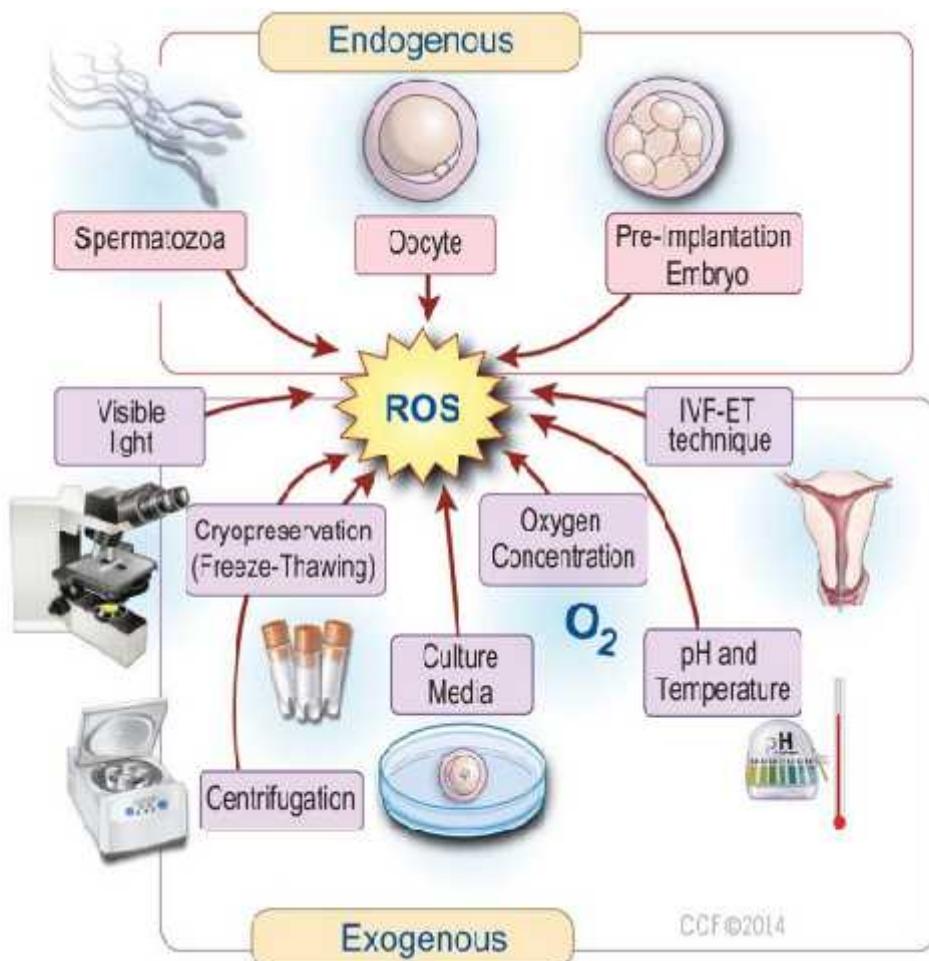
که بدین وسیله می‌توان از برخی نواقص عملکردی گامت نر گذرا کرد [۵۳]. نکته مهمی که باید به آن توجه داشت این است که کیفیت پارامترهای اسپرم در طی آماده سازی جهت استفاده برای این تکنیک‌ها باید حذف شود و اسپرم‌های عملکردی از اسپرم‌های غیرطبیعی که قادر به باروری تخمک نیستند، باید جدا شوند. دو روش معمول آماده سازی اسپرم که بیشتر در مراکز درمانی ناباروری Density Gradient (DGC) استفاده می‌شوند که در طی آن (Centrifugation و up Swim) نام دارد که در طی آن پلاسمای منی که ۹۰ درصد از منی را تشکیل می‌دهد، باید حذف گردد، یکی از این ترکیبات بسیار مهم پلاسما، آنتیاکسیدان‌ها هستند که با حذف پلاسما در حین شستشو از اسپرم حذف می‌شوند، پس حذف این آنتیاکسیدان‌ها و انجام سانتریفوژ در حین شستشو می‌تواند سبب تولید ROS گردد [۵۴]. علاوه بر این فریز-ذوب اسپرم، آسیب مکانیکی، شوک سرد و قرار گرفتن در معرض اتمسفر اکسیژن، به نوبه خود حساسیت به پراکسیداسیون لیپیدی را افزایش و سبب تولید ROS بیشتر می‌شود [۵۵]. همچنین این موضوع را نیز باید در نظر گرفت که نمونه‌های بیمارانی که برای درمان IVF یا ICSI به مرکز درمانی مراجعه می‌کنند، در صورتی که در مدت زمان بیش از یک ساعت بمانند، به دلیل حذف پلاسما که حاوی آنتیاکسیدان است، در معرض ROS تولید شده توسط سلول‌ها قرار گرفته و با افزایش میزان آسیب DNA نسبت به اسپرم افراد بارور رو به رو خواهد شد و در کمک باروری، اسپرم با DNA آسیب دیده، ترخ لقاح و حاملگی را کاهش می‌دهد و در رشد جنین اختلال ایجاد می‌کند و خطر سقط جنین خود به خود، تولد نوزاد

که می‌تواند روی بسیاری از جنبه‌های کیفیت اسپرم تأثیر گذارد [۴۹]. در واقع تلومرها نواحی غیر کد شونده در DNA هستند که در انتهای کروموزوم‌های یوکاریوتی به صورت پشت سر هم تکرار شده‌اند و عملکرد اختصاصی در حفظ تمامیت کروموزوم دارند، با افزایش سطح استرس اکسیداتیو در افراد نابارور، با کوتاه شدن می‌گرددند که این موضوع می‌تواند پیامدهای ناخوشایندی را بر روی لقاح و باروری گذارد. لذا در سطوح بالای استرس اکسیداتیو، کروماتین اسپرم شروع به قطعه قطعه شدن می‌کند و در نهایت آسیب DNA اسپرم را به همراه دارد که این موضوع می‌تواند بر میزان تخریب تلومرها کمک کند و باعث کوتاه شدن طول تلومر در رده سلول‌های زایا گردد. بنابراین این تلومرها کوتاه ممکن است از طریق خطای جداسازی و نقص در همانند سازی، منجر به افزایش آپوپتوز سلول‌ها شود و کاهش تعداد اسپرم‌ها را به دنبال داشته باشد. لذا می‌توان طول تلومر را یکی از دلایل شکست در زمان لقاح این افراد در نظر گرفت [۵۰-۵۱]. همچنین قرار گرفتن در معرض استرس روانی اجتماعی با افزایش استرس اکسیداتیو و التهاب در پلاسمای مایع منی همراه است که در نهایت منجر به کاهش کیفیت اسپرم می‌شود [۵۲]. لذا احتمال کاهش باروری در این افراد بیشتر گزارش شده است و جهت درمان آنها از تکنیک‌های کمک باروری استفاده می‌گردد.

در روش کمک باروری از تکنیک‌هایی مانند: تلقیح داخل رحمی اسپرم (IUI)، لقاح آزمایشگاهی (IVF) و (ICSI) (Intracytoplasmic Sperm-Injection) استفاده می‌شود. در حقیقت هدف از ART افزایش شانس باروری از طریق نزدیک کردن یا حتی وارد کردن اسپرم به تخمک است

افزایش می‌دهد (شکل ۴) [۵۶-۵۷].

ناقص و بیماری‌های دوران کودکی مانند سرطان را



شکل ۴- تأثیر استرس اکسیداتیو (OS) نشات گرفته از فاکتورهای بروون زاد و درون زاد می‌تواند بر روی کارایی اسپرم و باروری شخص تأثیر گذارد. تولید بیش از حد ROS به طور بالقوه در طی مراحل مختلف تکنیک‌های کمک باروری، اتفاق می‌افتد و منجر به استرس اکسیداتیو می‌شود. قرار گرفتن جنین در حال رشد در معرض استرس اکسیداتیو ممکن است سبب توقف جنین دو سلوی، کاهش تعداد بلاستومر و عدم پیشرفت مرحله بلاستوسیت، آبوبیتوز و قطعه قطعه شدن سیتوپلasm جنین شود، که مرگ جنین قبل از لانه گزینی را به همراه دارد. با این حال، مداخلات مناسب در مراحل مختلف درمانی تکنیک‌های کمک باروری می‌تواند در به حداقل رساندن اثرات مضر استرس اکسیداتیو برنتیجه تکنیک‌های کمک باروری راهگشا باشد. این موارد عبارتند از: استفاده از خلاصت پایین اسپرم، دوره‌های کوتاه‌تر ایکوباسیون، استفاده از تکنیک‌های آماده سازی مناسب اسپرم، استفاده از سطوح پایین نور و غلظت اکسیژن و همچنین استفاده از مکمل‌های آنتی اکسیدانی (۵۶).

نابارور رخ می‌دهد، لذا جای تعجب نیست که مکمل‌های غذایی با آنتی‌اکسیدان‌ها در سال‌های اخیر توجه زیادی را به خود جلب کرده است. آنتی‌اکسیدان‌ها نقش گسترده‌ای در درمان ناباروری مردان ایفاء می‌کنند. این ترکیبات باعث محافظت از اسپرماتوزوا، ممانعت از بلوغ اسپرم نایاب و افزایش حرکت اسپرماتوزوا می‌شوند [۲]. مطالعات در

هر چند بررسی استرس اکسیداتیو در بررسی علل ناباروری مردان رایج نمی‌باشد، اما اندازه گیری سطح رادیکال‌های آزاد در مایع سمتیانال یکی از مواردی است که برخی از مطالعات بر آن تاکید دارند. در واقع از آنجایی که در بعضی مطالعات مشاهده شده است که کاهش سطح آنتی‌اکسیدان مایع منی و یا افزایش اکسیدان‌ها در مردان

اجزاء سازنده اصلی آن عبارتند از: کارنوتین، اسید فولیک، لیکوپن، سلنیوم، ویتامین C، ویتامین E و روی، که در این مطالعه، اثر بخشی Fertilix در دو مدل حیوانی استرس اکسیداتیو در دستگاه تناسلی موش نر بررسی شده است و شواهدی از اثر بخشی آن در کاهش آسیب DNA اکسیداتیو اسپرم و بهبود میزان حاملگی در مدل-های موشی را نشان داده است [۲]. در واقع آنتیاکسیدان‌های متعددی جهت درمان افراد نابارور و بهبود پارامترهای اسپرمی، سلامت DNA و قدرت باروری افراد استفاده شده است، تا بتوان از طریق کاهش سطح استرس اکسیداتیو به نتایج رضایت بخشی دست یافت [۵۸-۵۹]. ولی نکته حائز اهمیت این است که نوع ناباروری، شدت ناباروری، نوع آنتیاکسیدان انتخابی، دوز مصرف آنتیاکسیدان و مدت مصرف آن خیلی مهم بوده و تفاوت نتایج مقالات، به این عوامل بستگی دارد. هنوز متأنالیزی که مشخص کند که برای هر گروه افراد نابارور چه آنتیاکسیدانی مفید است، وجود ندارد ولی این نکته را باید مد نظر داشت که بهترین مدت زمان مصرف آنتیاکسیدان بین ۳-۶ ماه است [۶۰]. این امکان وجود دارد که مصرف بیش از حد آنتیاکسیدان‌ها منجر به اثرات مخرب بر روی سطح فیزیولوژیک ROS‌ها شود و لذا اثرات معکوسی رخ دهد و فرآیندهای طبیعی از جمله ظرفیت یابی، واکنش آکروزومی که نیاز به ROS فیزیولوژیک دارند، به علت کاهش سطح ROS، نتوانند لقا و باروری موفقی را کسب کنند [۳۸].

### نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد اگر چه بدن جهت انجام واکنش‌های شیمیایی به اکسیژن نیاز دارد، ولی در برخی از شرایط پاتولوژیک، اکسیداسیون اکسیژن رخ داده

محیط آزمایشگاه نشان داده‌اند که افزودن ویتامین E و C به نمونه اسپرم‌های نرموزواسپرمی باعث کاهش آسیب به DNA ناشی از استرس اکسیداتیو می‌گردد. در مطالعه‌ای مشاهده شده است که تجویز کارنوتین باعث بهبود تعداد و تحرک اسپرم‌ها در مردان نابارور می‌گردد. تجویز کوآنزیم Q10 در مردان نابارور آستنواسپرمی باعث بهبود معنی‌دار تحرک اسپرم می‌شود. همچنین مشخص شده است که کاربرد روی، ویتامین C و ویتامین E در بیماران آستنواسپرمیک، می‌تواند استرس اکسیداتیو، آپوپتوز و معیار قطعه قطعه شدن DNA اسپرم را کم کند و مصرف روی به تنها یا همراه با فولیک اسید، تعداد اسپرم را در مردان نابالغ اما نه در مردان بالغ افزایش می‌دهد. در حالی که مطالعات بالینی با طیف گسترده‌ای از داروهای مختلف آنتیاکسیدانی مفید واقع شده‌اند، اما بسیاری از این تحقیقات ناقص بوده‌اند، زیرا آنها بیماران خود را بر اساس استرس اکسیداتیو انتخاب نکرده‌اند، یعنی به عبارتی می‌توان به جای اینکه برای چنین درمان‌هایی بیماران خود را به طور تصادفی انتخاب کنند، از شاخص‌های غیرمستقیم آسیب اکسیداتیو مانند تحرک ضعیف اسپرم یا آسیب اسپرم استفاده کنند. در واقع اثر بخشی چنین درمانی با توجه به تفکیک استرس اکسیداتیو بر اساس تغییرات در کیفیت مایع منی، آپوپتوز و یا حتی باروری به ندرت مورد بررسی قرار گرفته است. در نتیجه این عدم ارتباط مستقیم با مارکرهای استرس اکسیداتیو، تعیین اثر بخشی درمان آنتیاکسیدانی In vivo را دشوار کرده است. اثر بخشی آنتیاکسیدان‌هایی مانند آلفا توکوفرول یا resveratrol بارها و بارها در In vivo نشان داده شده است. علاوه بر این اخیرا یک مطالعه، یک فرمولاسیون آنتیاکسیدانی جدید به نام Fertilix را ارائه داده است که

شناخت مسیرهای سلولی و مولکولی این فرآیندها منجر به استفاده از راهکارهای درمانی از جمله استفاده از آنتیاکسیدان‌ها جهت درمان افراد نابارور می‌شود که تا حدی می‌تواند از اثرات مضر آن‌ها جلوگیری کند.

#### تشکر و قدردانی

نویسنده‌گان مراتب تقدیر و تشکر خود را از پرسنل محترم پژوهشکده زیست فناوری و مسئولان گرامی‌پژوهشگاه رویان اصفهان ابراز می‌دارند.

و تولید بیش از حد ROS‌ها منجر به آسیب ماکرومولکولهای حیاتی از جمله پروتئین، لیپید، کربوهیدرات‌ها و اسیدهای نوکلئیک می‌شود. این آسیب‌ها در اسپرم می‌تواند علاوه بر آسیب DNA سبب اکسید شدن اسیدهای چرب غیر اشباع غشاء و آسیب غشاء گردد که خود، اتصال اسپرم با تخمک و تمامی فرآیندهای بعدی مرتبط با لقاح را تحت تأثیر قرار می‌دهد و علاوه بر این می‌تواند کاهش حیات و تحرک اسپرم را به همراه داشته باشد و نهایتاً منجر به کاهش باروری طبیعی شود.

## References

- [1] Simon L, Proutski I, Stevenson M, Jennings D, McManus J, Lutton D, et al. Sperm DNA damage has a negative association with live-birth rates after IVF. *Reprod Biomed Online* 2013; 26(1): 68-78.
- [2] Gharagozloo P, Gutiérrez-Adán A, Champroux A, Noblanc A, Kocer A, Calle A, et al. A novel antioxidant formulation designed to treat male infertility associated with oxidative stress: promising preclinical evidence from animal models. *Hum Reprod* 2016; 31(2): 252-62.
- [3] Powers SK, Jackson MJ. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev* 2008; 88(4): 1243-76.
- [4] Esteves SC, Gosálvez J, López-Fernández C, Núñez-Calonge R, Caballero P, Agarwal A, et al. Diagnostic accuracy of sperm DNA degradation index (DDSi) as a potential noninvasive biomarker to identify men with varicocele-associated infertility. *Int Urol Nephrol* 2015; 47(9):1471-7.
- [5] Agarwal A, Sharma RK, Sharma R, Assidi M, Abuzenadah AM, Alshahrani S, et al. Characterizing semen parameters and their association with reactive oxygen species in infertile men. *Reprod Biol Endocrinol* 2014;12(1):1.
- [6] Amir Aslani B, Ghobadi S. Studies on oxidants and antioxidants with a brief glance at their relevance to the immune system. *Life Sci* 2016; 146: 163-73.

- [7] Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39(1): 44-84.
- [8] Nakano T, Katafuchi A, Shimizu R, Terato H, Suzuki T, Tauchi H, et al. Repair activity of base and nucleotide excisionrepair enzymes for guanine lesions induced by nitrosative stress. *Nucleic Acids Res* 2005; 33(7): 2181-91.
- [9] Altenhofer S, Kleikers PW, Radermacher KA, Scheurer P, Rob Hermans JJ, Schiffers P, et al. The NOX toolbox: validating the role of NADPH oxidases in physiology and disease. *Cell Mol Life Sci* 2012; 69(14): 2327-43.
- [10] Bae YS, Oh H, Rhee SG, Yoo YD. Regulation of reactive oxygen species generation in cell signaling. *Mol Cells* 2011; 32(6): 491-509.
- [11] Agarwal A, Virk G, Ong C, du Plessis SS. Effect of oxidative stress on male reproduction. *World J Mens Health* 2014; 32(1): 1-17.
- [12] Abd-Elmoaty MA, Saleh R, Sharma R, Agarwal A. Increased levels of oxidants and reduced antioxidants in semen of infertile men with varicocele. *Fertil Steril* 2010; 94(4):1531-4.
- [13] Li C, Miao X, Li F, Wang S, Liu Q, Wang Y, Sun J. Oxidative Stress-Related Mechanisms and Antioxidant Therapy in Diabetic Retinopathy. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017: 9702820.
- [14] Carocho M, Ferreira IC. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. *Food Chem Toxicol* 2013; 51: 15-25.
- [15] Ekoue DN, He C, Diamond AM, Bonini MG. Manganese superoxide dismutase and glutathione peroxidase-1 contribute to the rise and fall of mitochondrial reactive oxygen species which drive oncogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2017; 1858(8): 628-32.
- [16] Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006; 160(1): 1-40.
- [17] Aitken RJ, Roman SD. Antioxidant systems and oxidative stress in the testes. *Adv Exp Med Biol* 2008; 636: 154-71.
- [18] Lee BJ, Lin YC, Huang YC, Ko YW, Hsia S, Lin PT. The relationship between coenzyme Q10, oxidative stress, and antioxidant enzymes activities and coronary artery disease. *Scientific World Journal* 2012; 2012: 792756.
- [19] Ko EY, Sabanegh ES Jr, Agarwal A. Male infertility testing: reactive oxygen species and

- antioxidant capacity. *Fertil Steril* 2014; 102(6): 1518-27.
- [20] Henkel RR. Leukocyte and oxidative stress: dilemma for sperm function and male fertility. *Asian J Androl* 2011; 13(1): 43-52.
- [21] Agarwal A, Said TM. Oxidative stress, DNA damage and apoptosis in male infertility: a clinical approach. *BJU Int* 2005; 95(4): 503-7.
- [22] Mostafa T, Tawadrous G, Roaia MM, Amer MK, Kader RA, Aziz A. Effect of smoking on seminal plasma ascorbic acid in infertile and fertile males. *Andrologia* 2006; 38(6): 221-4.
- [23] Peake JM, Suzuki K, Coombes JS. The influence of antioxidant supplementation on markers of inflammation and the relationship to oxidative stress after exercise. *J Nutr Biochem* 2007; 18(6): 357-71.
- [24] Perez-Crespo M, Pintado B, Gutierrez-Adan A. Scrotal heat stress effects on sperm viability, sperm DNA integrity, and the offspring sex ratio in mice. *Mol Reprod Dev* 2008; 75(1): 40-7.
- [25] Marchlewicz M, Wiszniewska B, Gonet B, Baranowska-Bosiacka I, Safranow K, Kolasa A, et al. Increased lipid peroxidation and ascorbic acid utilization in testis and epididymis of rats chronically exposed to lead. *Biometals* 2007; 20(1): 13-9.
- [26] Asadi N, Bahmani M, Kheradmand A, Rafieian-Kopaei M. The Impact of Oxidative Stress on Testicular Function and the Role of Antioxidants in Improving it: A Review. *J Clin Diagn Res* 2017; 11(5): IE01-IE05.
- [27] Agarwal A, Makker K, Sharma R. Clinical relevance of oxidative stress in male factor infertility: an update. *Am J Reprod Immunol* 2008; 59(1): 2-11.
- [28] Du Plessis SS, Agarwal A, Halabi J, Tvrda E. Contemporary evidence on the physiological role of reactive oxygen species in human sperm function. *J Assist Reprod Genet* 2015; 32(4): 509-20.
- [29] Shamsi MB, Venkatesh S, Kumar R, Gupta NP, Malhotra N, Singh N, et al. Antioxidant levels in blood and seminal plasma and their impact on sperm parameters in infertile men. *Indian J Biochem Biophys* 2010; 47(1): 38-43.
- [30] Gharagozloo P, Gutiérrez-Adán A, Champroux A, Noblanc A, Kocer A, Calle A, et al. A novel antioxidant formulation designed to treat male infertility associated with oxidative stress: promising preclinical evidence from animal models. *Hum Reprod* 2016; 31(2): 252-62.
- [31] Tsikas D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and

- biological challenges. *Anal Biochem* 2017; 524: 13-30.
- [32] De Iuliis GN, Thomson LK, Mitchell LA, Finnie JM, Koppers AJ, Hedges A, et al. DNA damage in human spermatozoa is highly correlated with the efficiency of chromatin remodeling and the formation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, a marker of oxidative stress. *Biol Reprod* 2009; 81(3): 517-24.
- [33] Santiso R, Tamayo M, Gosálvez J, Meseguer M, Garrido N, Fernández JL. Simultaneous determination in situ of DNA fragmentation and 8-oxoguanine in human sperm. *Fertil Steril* 2010; 93(1): 314-8.
- [34] Koppers AJ, Mitchell LA, Wang P, Lin M, Aitken RJ. Phosphoinositide 3-kinase signalling pathway involvement in a truncated apoptotic cascade associated with motility loss and oxidative DNA damage in human spermatozoa. *Biochem J* 2011; 436(3): 687-98.
- [35] Iranpur FG, Nasr-Esfahani MH, Valojerdi MR, al-Taraihi TM. Chromomycin A3 staining as a useful tool for evaluation of male fertility. *J Assist Reprod Genet* 2000; 17(1): 60-6.
- [36] Nasr-Esfahani MH, Razavi S, Mardani M, Shirazi R, Javanmardi S. Effects of failed oocyte activation and sperm protamine deficiency on fertilization post-ICSI. *Reprod Biomed Online* 2007; 14 (4): 422-9.
- [37] Nasr-Esfahani MH, Razavi S, Tavalaee M. Failed fertilization after ICSI and spermiogenic defects. *Fertil Steril* 2008; 89(4): 892-8.
- [38] Aitken RJ, Smith TB, Jobling MS, Baker MA, De Iuliis GN. Oxidative stress and male reproductive health. *Asian J Androl* 2014; 16(1):31-8.
- [39] Smith TB, Dun MD, Smith ND, Curry BJ, Connaughton HS, Aitken RJ. The presence of a truncated base excision repair pathway in human spermatozoa that is mediated by OGG1. *J Cell Sci* 2013; 126: 1488-1497.
- [40] Gawecka JE, Marh J, Ortega M, Yamauchi Y, Ward MA, Ward WS. Mouse zygotes respond to severe sperm DNA damage by delaying paternal DNA replication and embryonic development. *PLoS One* 2013; 8(2): e56385.
- [41] Chen YF, Liu H, Luo XJ, Zhao Z, Zou ZY, Li J, et al. The roles of reactive oxygen species (ROS) and autophagy in the survival and death of leukemia cells. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017; 112: 21-30.
- [42] Agarwal A, Allamaneni SS. Sperm DNA damage assessment: a test whose time has come. *Fertil Steril*. 2005; 84(4): 850-3.
- [43] Kovac JR, Pastuszak AW, Lamb DJ. The use of genomics, proteomics, and metabolomics in identifying biomarkers of male infertility. *Fertility and sterility*. 2013; 99(4): 998-1007.

- [44] Esteves SC, Roque M, Garrido N. Use of testicular sperm for intracytoplasmic sperm injection in men with high sperm DNA fragmentation: a SWOT analysis. *Asian J Androl* 2018; 20(1): 1-8.
- [45] Tremellen K. Oxidative stress and male infertility: a clinical perspective. *Hum Reprod Update* 2008; 14(3): 243-58.
- [46] Buzadzic B, Vucetic M, Jankovic A, Stancic A, Korac A, Korac B, et al. New insights into male (in) fertility: The importance of NO. *Br J Pharmacol* 2015; 172(6): 1455-67.
- [47] Agarwal A, Sekhon LH. Oxidative stress and antioxidants for idiopathic oligoasthenoterato\_spermia: Is it justified? *Indian J Urol* 2011; 27(1): 74-85.
- [48] Tavalaei M, Bahreinian M, Barekat F, Abbasi H, Nasr-Esfahani MH. Effect of varicocelectomy on sperm functional characteristics and DNA methylation. *Andrologia* 2015; 47(8): 904-9.
- [49] World Health Organization. World Health Organization laboratory manual for the evaluation and processing of human semen. 5th ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2010.
- [50] Thilagavathi J, Venkatesh S, Dada R. Telomere length in reproduction. *Andrologia* 2013; 45(5): 289-304.
- [51] Cariati F, Jaroudi S, Alfarawati S, Raberi A, Alviggi C, Pivonello R, et al. Investigation of sperm telomere length as a potential marker of paternal genome integrity and semen quality. *Reprod Biomed Online*. 2016; 33(3): 404-11.
- [52] Eskiocak S, Gozen A, Taskiran A, Kilic A, Eskiocak M, Gulen S. Effect of psychological stress on the Larginine-nitric oxide pathway and semen quality. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39: 581-8.
- [53] Tournaye H. Male factor infertility and ART. *Asian J Androl* 2012; 14(1): 103-8.
- [54] Bahadur G, Homburg R, Munneer A, Racich P, Alangaden T, Al-Habib A, et al. First line fertility treatment strategies regarding IUI and IVF require clinical evidence. *Hum Reprod* 2016; 31(6): 1141-6.
- [55] Yelumalai S, Kashir J, Jones C, Bagheri H, Oo SL, McLaren L, et al. Clinician-induced (iatrogenic) damage incurred during human infertility treatment: detrimental effects of sperm selection methods and cryopreservation upon the viability, DNA integrity, and function of human sperm. *Asian Pac J Reprod* 2012; 1(1): 69-75.
- [56] Agarwal A, Durairajanayagam D, du Plessis SS. Utility of antioxidants during assisted reproductive techniques: an evidence based review. *Reprod Biol Endocrinol* 2014; 12: 112.

- [57] Tavalaee M, Deemeh MR, Arbabian M, Kiyani A, Nasr-Esfahani MH. Relationship between fertilization rate and early apoptosis in sperm population of infertile individuals. *Andrologia* 2014; 46(1): 36-41.
- [58] Azadi L, Abbasi H, Deemeh MR, Tavalaee M, Arbabian M, Pilevarian AA, et al. Zaditen (Ketotifen), as mast cell blocker, improves sperm quality, chromatin integrity and pregnancy rate after varicocelectomy. *Int J Androl* 2011; 34(5 Pt 1): 446-52.
- [59] Barekat F, Tavalaee M, Deemeh MR, Bahreinian M, Azadi L, Abbasi H, et al. A Preliminary Study: N-acetyl-L-cysteine Improves Semen Quality following Varicocelectomy. *Int J Fertil Steril* 2016; 10(1): 120-6.
- [60] Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (12): CD007411.

## Oxidative Stress and Its Effects on Male Infertility: A Review Study

M. Arbabian<sup>1</sup>, M. Amirzadegan<sup>2,3</sup>, M. Tavalaee<sup>4</sup>, M.H. Nasr-Esfahani<sup>5,6</sup>

Received:14/10/2017 Sent for Revision: 19/02/2018 Received Revised Manuscript: 16/04/2018 Accepted: 12/05/2018

**Background and Objectives:** Reactive oxygen species (ROS) are essential for sperm physiological functions including capacitation, acrosome reaction, fertilization, and etc. Sperm cell in comparison with other cells is highly prone to oxidative attack due to high level of membrane unsaturated fatty acids and low volume of cytoplasmic space. Therefore, the aim of this review article was to understand the causes of oxidative stress production, the mechanisms involved in oxidative stress, its effects and therapeutic strategies for infertile men.

**Materials and Methods:** For this review, all relevant information were collected via databases such as PubMed and Google Scholar, and totally, information were extracted from 60 articles.

**Results:** Several studies showed that level of pathological ROS was significantly higher in infertile men in comparison to fertile men, and under these conditions, high level of sperm apoptotic, loss of mitochondrial membrane potential, caspase activation, sperm phosphatidylserine exposure, oxidative DNA damage, and low quality of sperm parameters were observed. Oxidative damages can affect sperm DNA integrity and are associated to miscarriage and developmental abnormalities in the offspring.

**Conclusion:** Oxidative stress is caused by several variable factors, and the use of an effective antioxidant can decrease the oxidative stress level and improve fertility potential in couples with male infertility factor.

**Key words:** Male infertility, Oxidative stress, DNA damage, Sperm parameters, Antioxidant.

**Funding:** This study was supported by the Royan Institute.

**Conflict of interest:** None of the authors have any conflicts of interest to disclose and all authors support submission of this manuscript to this journal.

**How to cite this article:** Arbabian M, Amirzadegan M, Tavalaee M, Nasr-Esfahani M.H. Oxidative Stress and Its Effects on Male Infertility: A Review Study. *Univ Med Sci* 2018; 17 (3): 253-74. [Farsi]

1- BSc, Department of Reproductive Biotechnology, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Biotechnology, ACECR, Isfahan, Iran, ORCID: 0000-0001-7828-4822

2- MSc Student., Department of Reproductive Biotechnology, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Biotechnology, ACECR, Isfahan, Iran, ORCID: 000-0003-2454-5606

3- MSc Student., ACECR, Institute of Higher Education (Isfahan Branch)

4- Assistant Prof., Department of Reproductive Biotechnology, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Biotechnology, ACECR, Isfahan, Iran, ORCID: 0000-0001-9954-964X

5- Prof., Department of Reproductive Biotechnology, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Biotechnology, ACECR, Isfahan, Iran, ORCID: 0000-0003-1983-3435

6- Isfahan Fertility and Infertility Center, Isfahan, Iran

(Corresponding Author) Tel: (031) 95015682, Fax: (031) 95015687, Email: mh.nasr-esfahani@royaninstitute.org