

مقاله مروری

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

استرس اکسیداتیو و اثرات آن در ناباروری مردان: یک مقاله مروری

مریم اربابیان^۱، معصومه امیر زادگان^۲، مرضیه تولائی^۳، محمدحسین نصر اصفهانی^{۴،۵}

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 مروری، 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 جهاددانشگاهی، 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 جهاددانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، گروه زیست فناوری تولید مثل، اصفهان، ایران

۵- استاد پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست فناوری جهاددانشگاهی، 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

سلامت DNA اسپرم، یکی از فاکتورهای ضروری جهت لقاح و باروری است که هر گونه عوامل اندوژنی 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 مضر 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 مایع منی 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 مطالب قید شده در بالا در این مقاله

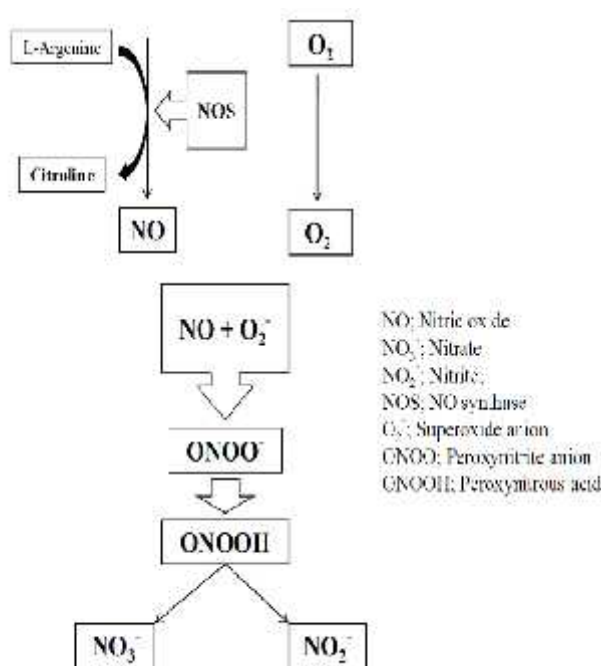
مروری سعی بر آن است که مکانیسم استرس اکسیداتیو در اسپرم، پیامدهای نامطلوب آن بر روی عملکرد اسپرم و راهکارهای درمانی آن به طور کامل شرح داده شود.

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 ماکرو مولکول‌های 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 فعال نیتروژن (RNS: Reactive nitrogen species) 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. ($O_2 + e^- \rightarrow O_2^-$). این رادیکال توسط آنزیم سوپر اکسید دسموتاز (SOD) سریعاً به پراکسید هیدروژن

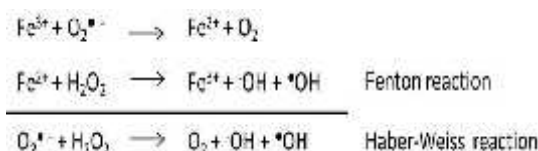
رادیکال‌های آزاد نیتروژن به مولکول‌های دارای مرکز فعال نیتروژن گفته می‌شود که نیتریک اکساید (NO) و پراکسی‌نیتريت (ONOO⁻) از مهمترین این رادیکال‌ها به شمار می‌روند. نیتریک اکساید یک مولکول کوچک و بسیار فعال بوده و توسط آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز (NOS) ساخته می‌شود (شکل ۱).



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

نیمه عمر NO چند ثانیه است ولی در شرایط هاپیوکسی ثبات بیشتری داشته و به علت محلول بودن در آب و چربی از غشا سلول و سیتوپلاسم به راحتی عبور می‌کند. مولکول NO به تنهایی برای سلول خطری ندارد اما می‌تواند با آنیون سوپر اکسید ترکیب شده و ONOO⁻ 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⁻ سبب آزاد سازی سیتوکروم C از غشای میتوکندری شده و با

(H₂O₂) و اکسیژن (O₂) تبدیل می‌شود ($2O_2^{\cdot-} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$). [۶] H₂O₂ + O₂ 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 H₂O₂ به عنوان یک رابط برای انتقال آسیب ناشی از رادیکال آزاد بین سلول‌ها یا در سراسر سلول باشد. H₂O₂ توانایی تولید رادیکال هیدروکسیل (OH) در حضور یون‌های آهن و مس را دارا می‌باشد. رادیکال هیدروکسیل قابلیت واکنش‌پذیری بالا و عمری کوتاه دارد و طی دو واکنش هاربر-ویس و فنتون که در ادامه توضیح داده می‌شود، رخ می‌دهد [۶].



طبق معادله هاربر، تولید رادیکال هیدروکسیل وابسته به حضور آنیون سوپر اکسید، H₂O₂ و یون آهن است. در نخستین گام از تشکیل OH[·] واکنش آهن و رادیکال اکسیژن سبب احیای آهن فریک (Fe³⁺) به یون فروس (Fe²⁺) می‌شود. در مرحله بعد، یون فروس در برخورد با H₂O₂ دوباره اکسید شده و OH[·] 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 شديداً آسیب می‌زند [۷].

فعال کردن کاسپازها باعث ایجاد آپوپتوز می‌شود [۳].

ONOO⁻ در مقایسه با سایر رادیکال‌های آزاد نیمه عمر طولانی‌تری 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 سرلولوپلاسمین و حمله به باقی مانده تیروزین در پروتئین‌های مختلف گردد و همچنین در اختلالات التهابی متعددی مشاهده شده است. این ترکیب از طریق نیترا ته کردن پروتئین‌ها، شکستن رشته DNA و تغییر در بازهای سازنده آن، تغییر در فرآیند پیام‌رسانی سلول، تغییر عملکرد طبیعی میتوکندری و در نهایت تغییر در نسخه برداری و بیان ژن، سبب آسیب به سلول‌های بدن می‌شود [۸]. ROS توسط سیستم‌ها و واکنش‌هایی مانند گزانتین اکسیداز و پراکسیداز، سیستم انتقال الکترون میکروزومال، سیستم نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید فسفات (NADPH) اکسید ردوکتازی و سیستم NADPH اکسیداز نوتروفیل‌ها تولید می‌شود. این سیستم NADPH 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 اندک ROS فیزیولوژیک تولید می‌شود و جالب اینکه رادیکال‌های آزاد در غلظت‌های اندک به عنوان پیامبر های ثانویه عمل می‌کنند و سبب آپوپتوز، فعال کردن فاکتورهای نسخه برداری و تنظیم بیان ژن‌های مربوط به آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی می‌شوند [۱۰].

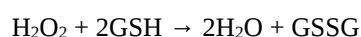
مطلبی که حائز اهمیت است، اسپرم‌ها مانند تمامی سلول‌های زنده قادرند در شرایط هوازی، رادیکال

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 می‌یابد که منجر به افزایش آدنوزین منو فسفات حلقوی (cAMP) می‌گردد. افزایش cAMP باعث تسهیل هایپراکتیواسیون اسپرم‌ها می‌شود که در طی آن تحرک آنها افزایش می‌یابد. فقط اسپرم‌هایی که فرآیند ظرفیت پذیری در آنها صورت گرفته است، مستعد پدیده هایپراکتیواسیون و پیشبرد واکنش آکروزومی خواهند بود که در نهایت این امر منجر به کسب توانایی باروری می‌گردد [۱۱]. به طور تجربی مشخص شده است که القاء اسپرم‌ها با مقادیر اندک H₂O₂ باعث تحریک ظرفیت پذیری، هایپراکتیواسیون، واکنش آکروزومی و توانایی اتصال به تخمک می‌گردد. پدیده پراکسیداسیون لیپیدی ناشی از مقادیر اندک ROS، منجر به تغییر و تحول در غشای اسپرم می‌گردد که باعث تسهیل اتصال اسپرم - تخمک می‌شود [۱۱-۱۰]. 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)، گلوکاتیون 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

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 [۶، ۱۳].

گلوتاتیون پراکسیداز، این آنتی‌اکسیدان آنزیمی دارای ایزوفرم‌های متعددی است که این ایزوفرم‌ها در مکان‌های مختلفی از سلول قرار دارند و حاوی سلیوم 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 GPX و CAT 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، کوآنزیم Q10، پیروات،

تبدیل آنیون سوپر اکسید (O_2^-) را به H_2O_2 و اکسیژن (O_2) تسریع 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: SOD1 (Cu Zn- SOD)، دارای وزن مولکولی در حدود ۳۲ کیلو دالتون است که در سیتوزول و تقریباً تمام اندامک‌های سلول‌های پستانداران وجود دارد. SOD1 یک همودایمر است و حاوی کوفاکتورهای فلزی مانند روی (Zn) و مس (Cu) است.

SOD2 (Mn-SOD)، 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 SOD خارج سلولی می‌باشد که تمایل زیادی برای پیوند با هیپارین و هیپارین 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 غشایی می‌شود با این حال برای انجام وظایف خود می‌بایست با CAT یا گلوتاتیون پراکسیداز همراه شود تا مانع از فعالیت H_2O_2 شود [۶، ۱۵].

آنزیم CAT در سلول‌های گیاهی، حیوانی و باکتری‌های هوازی 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 overها 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 می کند. شواهد نشان می دهد که ملاتونین قادر به حفاظت از غشای سلولی در برابر پراکسیداسیون لیپیدی می باشد و اثر آن، دو برابر اثر ویتامین E می باشد [۶،۱۹].

مواد و روش ها

جهت انجام این مطالعه مروری، از موتورهای جستجوگر PubMed و Google Scholar استفاده شد. کلید واژه های 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 سال های ۲۰۰۰-۱۹۴۰ بودند و در مقالات مروری سال های 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 اصلی ترین مقالات حیوانی مرتبط با هدف مطالعه کنونی استفاده شد. این مقاله مروری دستاورد ۸۴ مقاله باقیمانده می باشد 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 معرفی شده است. منابع درون زاد ROS ها، لکوسیت ها و اسپرم های

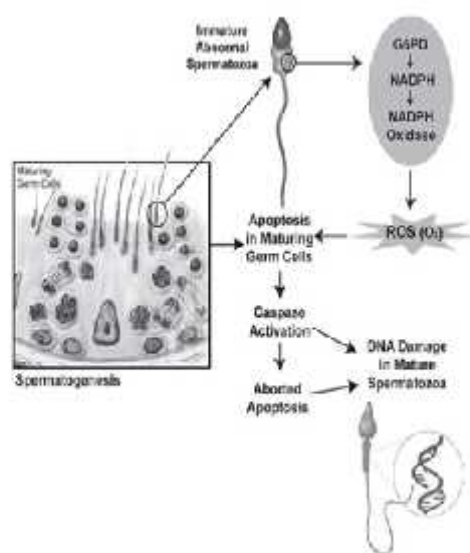
تائورین، هیپوتائورین و تیول آنتی اکسیدانی می باشد. آلفا توکوفرول فعال ترین شکل ویتامین E در انسان و قوی ترین آنتی اکسیدان زیستی یا بیولوژیک است و مهمترین وظیفه آن مقابله با اکسید شدن لیپید توسط رادیکال آزاد است از این رو، به عنوان آنتی اکسیدان شکننده زنجیره شناخته می شود. در ساختار این آنتی اکسیدان،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

ویتامین C، آنتی اکسیدانی بسیار مهم و قدرتمند است که در محیط های آبی بدن کار می کند و حدود ۶۵ درصد ظرفیت کل آنتی اکسیدان های داخل سلولی و خارج سلولی موجود در مایع منی را تشکیل می دهد. ویتامین C رادیکال های هیدروکسیل، سوپر اکسید و H_2O_2 را خنثی می کند و مانع از رسوب و لخته شدن اسپرم می شود، و همچنین مانع از پراکسیداسیون لیپیدها، احیاء ویتامین E و محافظت از آسیب به DNA توسط رادیکال H_2O_2 می شود [۱۷].

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

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

تنظیم می‌کند. مقادیر بالای NADPH به وسیله آنزیم NADPH اکسیداز موجود در غشای اسپرم به رادیکال‌های 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 ردوکتاز وابسته به NADPH در سطح میتوکندری، که به عنوان منبع اصلی ROS در اسپرماتوزوای مردان نابارور مطرح است. اسپرماتوزوا به دلیل تحرک 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 اینترلوکین ۸ و کاهش میزان آنتی‌اکسیدان SOD سبب افزایش رادیکال‌های آزاد و تنش 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 اسپرماتوژنز و تولید اسپرم غیرطبیعی هم می‌تواند منجر به تولید بیش از حد ROS گردد. زیرا طی اسپرمیوژنز طبیعی، سیتوپلاسم اسپرم در مراحل تکوین باید حذف شود و هر گونه نقص در اسپرمیوژنز که مانع حذف کامل سیتوپلاسم شود، سبب ورود اسپرم همراه با سیتوپلاسم اضافه به انزال می‌شود. سیتوپلاسم اضافی مملو از آنزیم گلوکز-۶ - فسفات دهیدروژناز (G6DH) است. این آنزیم ورود گلوکز را به مسیر متابولیسمی پنتوز فسفات و در نتیجه تولید NADPH را

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 می‌یابد. استعمال سیگار یکی از منابع استرس اکسیداتیو است. سیگار شامل بسیاری از ترکیبات می‌باشد که به عنوان گونه‌های فعال اکسیژن یا نیتروژن شناخته شده اند. نشان داده شده است که استعمال سیگار باعث افزایش سطح ROS، کاهش سطح آنتی‌اکسیدان‌ها و افزایش سطح ۸-هیدروکسی داکسی آدنوزین (8HDG) در مایع سمینال می‌شود [۲۲]. الکل 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 ROS ها 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

یونیزان، بسیاری از سموم محیطی و صنعتی هم باعث افزایش سطح ROS در بیضه و تأثیر روی روند اسپرماتوژنز 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]. دی اکسید 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 حساس تر است [۲۶-۲۷]. علاوه بر این، با توجه به مورفولوژی خاص اسپرم، آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در اسپرم توانایی محافظت از غشاء پلازما 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،

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 غشای سلولی اشاره نمود که می‌تواند سیالیت و نفوذپذیری غشاهای سلولی را مختل کند و به تمام سلول‌ها آسیب برساند. به عبارت دیگر، وقتی غشاهای سلولی توسط رادیکال‌های آزاد آسیب می‌بینند، سلول‌های محافظتی آنها از بین می‌روند و بنابراین کل سلول در معرض خطر قرار می‌گیرد [۳۰-۲۹]. طی پراکسیداسیون لیپیدی، مولکول‌های لیپیدی شکسته شده و محصولات حاوی کربونیل پایدار فراوانی مانند مالون دی آلدئید (MDA) و ۴- هیدروکسی - ۲- آلکنال از اسیدهای 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 سوبسترای 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 DNA اسپرم 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 عمده ای را بر سلامت نسل‌های آینده اعمال می‌کند [۳۲]. باز گوانین در برابر

استرس اکسیداتیو مستعد می‌باشد. میزان بیان ۸- هیدروکسی - ۲- دئوکسی گوانوزین (8OHdG) می‌تواند برای ارزیابی آسیب اکسیداتیو اسیدهای نوکلئیک استفاده شود. در واقع ارتباط گسترده 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 [۳۳-۳۲]. منشاء استرس اکسیداتیو اسپرم، میتوکندری است که تمایل به تولید سطح بالای آنیون سوپر اکسید دارد که منجر به شروع آبشار آپوپتوزی می‌گردد. البته تفاوتی بین سلول‌های اسپرم با سایر سلول‌ها در این راستا وجود دارد.

در سلول‌های سوماتیک، اندونوکلازاها (اندونوکلازا) 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 ۳- کیناز القاء می‌گردد، این نوکلئازها نمی‌توانند به سر اسپرم رفته و روی هسته اثر بگذارند و در همان قطعه میانی سلول گیر می‌افتند، حتی اگر این امکان فراهم شود که اندونوکلازاها 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_2O_2 به لحاظ توانایی نفوذپذیری از خلال غشاء احاطه کننده هسته، قابلیت تحت تأثیر قرار

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 برون 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 در افراد نابارور مرتبط باشد [۳۷-۳۵]. 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 متراکم 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 توپوایزومراز 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

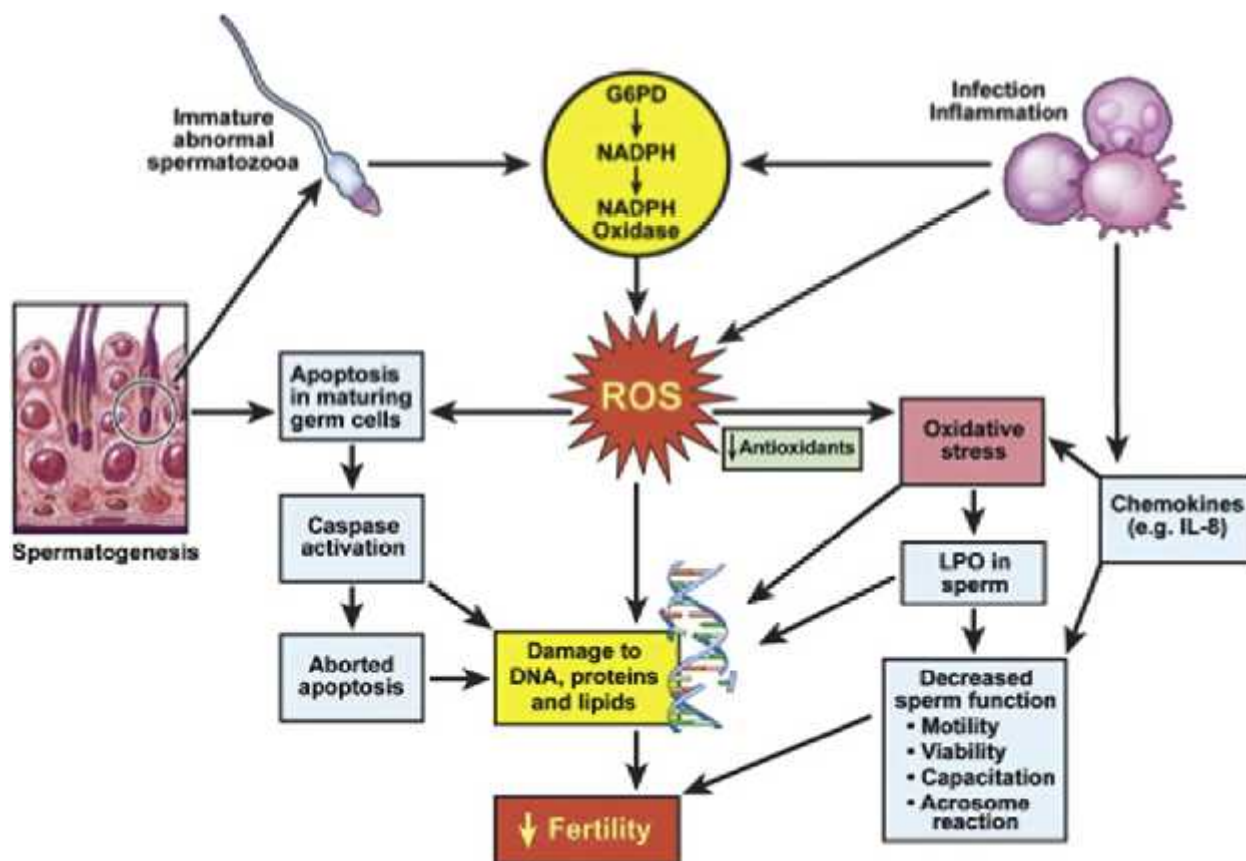
بیشتر است [۳۸]. متأسفانه این سلول‌ها ظرفیت خیلی کمی برای مواجهه و پاسخ به این ROS ها دارند، زیرا فقط آنزیم اولیه مسیر BER یعنی ۸- اکسو گوانین گلیکوزیلاز ۱ (OGG1) را دارند و فاقد پروتئین‌های پایین دست مسیر BER شامل: XRce1 , APE1 هستند، که برای فرایند ترمیم DNA مورد نیاز می‌باشند. اما در مقابل، تخمک‌ها سطوح بالایی از APE1 و XRce1 دارا می‌باشند. بنابراین ترمیم DNA شامل عمل هماهنگ از هر ۲ گامت نر و ماده است [۳۹]. بعد از لقاح در تخمک در فاز سنتز، APE1 توسط DNA پلی مرز از طریق 3OH آزاد انتهایی 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 [۴۰-۳۸]. 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 آروماتیک، مانند متیونین، سیستئین، 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 گیرنده‌های سلولی مانند آن‌هایی که با هورمون‌ها و پاسخ انتقال دهنده‌های عصبی،

فعالیت‌های اینترلوکین و تشکیل پروستا گلاندین در ارتباط اند، منجر گردد. مطالعات بسیاری نشان داده اند که بیان بیش از حد ROS ها 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 ROS ها 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 با علت 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 اسپرمی 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 تنهایی 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

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 پیش بینی 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 و 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 غشا و توانایی لقاح آن اثر منفی گذارد. علاوه بر این ROS 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) [۴۷-۴۶].



شکل ۳- اسپرم‌های غیرطبیعی و تولید بیش از حد لوکوسیت‌ها به علت شرایط عفونت دو عامل اصلی تولید ROS می‌باشند. عفونت‌ها تولید ROS ها را افزایش می‌دهند و در نتیجه به علت سطح بالای ROS ها، تعادل بین 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 یابی 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 لقاح و کاهش چشمگیر باروری در مردان گردد. [۴۷].

سطوح بالایی از ROS در مایع سمینال خود می‌باشند که به طور قابل توجهی باعث آسیب DNA اسپرم می‌گردد [۴۸]. افراد تراتوزواسپرمی یا کسانی که درصد آسیب مورفولوژی 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 لقاح، 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 خوردگی شبکه پامپینی فرم گفته می‌شود و حدود ۳۵ درصد از ناباروری با علل مردانه را شامل می‌شود. مردان نابارور مبتلا به واریکوسل دارای

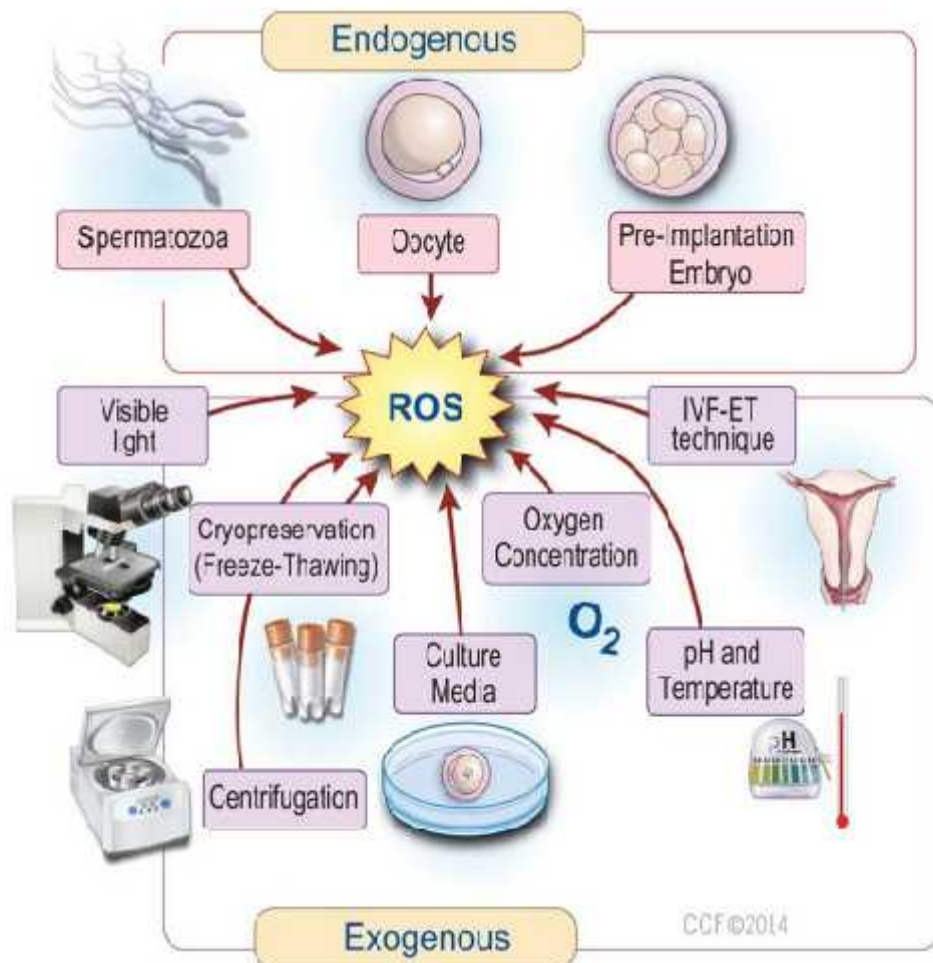
که می‌تواند روی بسیاری از جنبه‌های کیفیت اسپرم تأثیر گذارد [۴۹]. در واقع تلومرها نواحی غیر کد شونده در DNA هستند که در انتهای کروموزوم‌های یوکاریوتی به صورت پشت سر هم تکرار شده‌اند و عملکرد اختصاصی در حفظ تمامیت کروموزوم دارند، با افزایش سطح استرس اکسیداتیو در افراد نابارور، با کوتاه شدگی مواجه می‌گردند 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 شدگی طول تلومر در رده سلول‌های زایا گردد. بنابراین این تلومرهای 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 [۵۱-۵۰].

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 تزریق درون سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI) (IntracytoplasmicSperm-Injection) استفاده می‌شود. در حقیقت هدف از ART افزایش شانس باروری از طریق نزدیک کردن یا حتی وارد کردن اسپرم به تخمک است

که بدین وسیله می‌توان از برخی نواقص عملکردی گامت نر گذر 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 استفاده می‌شوند که DGC (Density Gradient Centrifugation) و Swim up 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 سانتیفریوژ 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 خواهند شد و در کمک باروری، اسپرم با DNA آسیب دیده، نرخ لقاح و حاملگی را کاهش می‌دهد و در رشد جنین اختلال ایجاد می‌کند و خطر سقط جنین خود به خود، تولد نوزاد

ناقص و بیماری‌های دوران کودکی مانند سرطان را افزایش می‌دهد (شکل ۴) (۵۷-۵۶).



شکل ۴- تأثیر استرس اکسیداتیو (OS) ناشت گرفته از فاکتورهای برون 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 تکنیک های 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 سلولی، کاهش تعداد بلاستومر و عدم پیشرفت مرحله بلاستوسیت، آپوپتوز و قطعه قطعه شدن سیتوپلاسم جنین شود، که مرگ جنین قبل از لانه گزینی را به همراه دارد. با این حال، مداخلات مناسب در مراحل مختلف درمانی تکنیک های کمک باروری می‌تواند در به حداقل رساندن اثرات مضر استرس اکسیداتیو بر نتیجه تکنیک های کمک باروری راهگشا باشد. این موارد عبارتند از: استفاده از خلطت پایین اسپرم، دوره های کوتاه‌تر اتکوباسیون، استفاده از تکنیک های آماده سازی مناسب اسپرم، استفاده از سطوح پایین نور و خلطت اکسیژن و همچنین استفاده از مکمل های 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 گسترده ای در درمان ناباروری مردان ایفاء می‌کنند. این ترکیبات باعث محافظت از اسپرماتوزوا، ممانعت از بلوغ اسپرم نابالغ 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 سمینال 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

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 کارنتین 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 تنهایی 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 DNA 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 مارک‌های 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 اخیراً یک مطالعه، یک فرمولاسیون آنتی‌اکسیدانی جدید به نام Fertilix را ارائه داده است که

اجزاء سازنده اصلی آن عبارتند از: کارنتین، 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 متا آنالیزی 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 لقاح 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

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

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

و تولید بیش از حد ROS ها 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 excision repair 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, Schiffrers 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, Tvrdá 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, Gosalvez 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, Tavalae 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] Tavalae M, Bahreinian M, Barekat F, Abbasi H, Nasr-Esfahani MH. Effect of varicocelelectomy 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, Muneer 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] Tavalae 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, Tavalae M, Arbabian M, Pilevarian AA, et al. Zaditen (Ketotifen), as mast cell blocker, improves sperm quality, chromatin integrity and pregnancy rate after varicocelelectomy. *Int J Androl* 2011; 34(5 Pt 1): 446-52.
- [59] Barekat F, Tavalae M, Deemeh MR, Bahreinian M, Azadi L, Abbasi H, et al. A Preliminary Study: N-acetyl-L-cysteine Improves Semen Quality following Varicocelelectomy. *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. Arbabian¹, M. Amirzadegan^{2,3}, M. Tavalaei⁴, M.H. Nasr-Esfahani^{5,6}

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, Tavalaei 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