

The role of oxidative stress in male infertility: A review

Khosrowbeygi A(Ph.D)^{1*}

1- Department of Biochemistry, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

Received: 24 March 2012, Accepted: 18 Jul 2012

Abstract

Background: There is growing evidence that damage to spermatozoa by reactive oxygen species (ROS) plays a key role in male infertility. This study was done to review the role of oxidative stress in male infertility.

Materials and Methods: In this review article, PubMed, Scopus, and EBSCO-CINAHL databases were used for finding the relevant studies.

Results: Under physiological conditions, a certain level of ROS is necessary for normal sperm function. However, an excessive level of ROS produced by leucocytes and immature sperms can cause damages to spermatozoa. Oxidative stress develops when there is an imbalance between ROS production and antioxidant defense system in male reproductive tract. High levels of ROS have been detected in the semen samples of 25-40% of infertile men. Oxidative stress can induce detrimental effects on standard seminal parameters and fertilizing capacity of spermatozoa.

Conclusion: Oxidative stress can induce impaired sperm function that results in poor pregnancy rate in natural conditions and assisted reproduction.

Keywords: Male infertility, oxidative stress, reactive oxygen species, spermatozoa

*Corresponding author:

Address: Department of Biochemistry, School of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

Email: khosrowbeygi@yahoo.com

نقش استرس اکسیداتیو در ناباروری مردان: مقاله مروری

علی خسرویگی^{*1}

1- دانشیار، گروه بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

تاریخ دریافت: 91/1/5 تاریخ پذیرش: 91/4/28

چکیده

زمینه و هدف: آسیب‌های ناشی از استرس اکسیداتیو به عنوان یک عامل مهم در ناباروری مردان مطرح است. هدف این مطالعه مرور نقش استرس اکسیداتیو در ناباروری مردان می باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مروری، جهت جستجوی مقالات از پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus و EBSCO-CINAHL استفاده گردید.

یافته‌ها: تحت شرایط فیزیولوژیک، مقادیر پایینی از رادیکال‌های آزاد برای فعالیت طبیعی اسپرم‌ها ضروری می‌باشد و مقادیر بیش از حد گونه‌های فعال اکسیژن تولید شده به وسیله لکوسیت‌ها و اسپرم‌های نابالغ می‌تواند باعث آسیب به اسپرم‌ها گردد. در شرایط طبیعی بین تولید رادیکال‌های آزاد و فعالیت آنتی‌اکسیدانتی دستگاه تولید مثل مردان تعادلی وجود دارد. تولید بیش از حد گونه‌های فعال اکسیژن در مایع منی می‌تواند بر مکانیسم دفاع آنتی‌اکسیدانتی اسپرم و یا پلاسما سمینال غلبه کرده و باعث استرس اکسیداتیو گردد. مطالعات اخیر سطح بالای رادیکال‌های آزاد را در 25-40 درصد مردان نابارور گزارش داده‌اند. استرس اکسیداتیو بر روی پارامترهای باروری اسپرم و نیز ظرفیت باروری آن تاثیر گذاشته و باعث کاهش احتمال بارداری می‌گردد.

نتیجه‌گیری: استرس اکسیداتیو می‌تواند باعث ایجاد آسیب در اسپرم‌ها و در نتیجه کاهش احتمال بارداری در شرایط طبیعی و نیز در روش‌های کمک باروری گردد.

واژگان کلیدی: ناباروری مردان، استرس اکسیداتیو، گونه‌های فعال اکسیژن، اسپرم

***نویسنده مسئول:** لرستان، خرم آباد، کمالوند، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، مجتمع آموزشی پردیس، دانشکده پزشکی، گروه

بیوشیمی

Email: khosrowbeygi@yahoo.com

مقدمه

با توجه به تعریف های موجود، عدم بارداری پس از یک سال زندگی زناشویی و بدون استفاده از هر نوع روش ضد بارداری به عنوان ناباروری شناخته می‌گردد. در حدود نیمی از علل ناباروری مربوط به مردان است. مکانیسم دقیق نقص در عملکرد اسپرم در بسیاری از موارد به طور واضحی مشخص نمی‌باشد که به آنها علل ایدیوپاتیک اطلاق می‌گردد (1، 2). طی سال‌های اخیر نقش رادیکال‌های آزاد و یا به عبارت دیگر گونه‌های فعال اکسیژن (Reactive oxygen species-ROS) در پاتوژنز بسیاری از بیماری‌ها از جمله اختلالات نورولوژیکی و قلبی عروقی به طور چشم‌گیری مورد توجه و تحقیق قرار گرفته است. بدن انسان دارای یک سیستم دفاعی جهت مقابله با رادیکال‌های آزاد موسوم به سیستم آنتی‌اکسیدانت است. عدم تعادل بین میزان رادیکال آزاد تولید شده و ظرفیت آنتی‌اکسیدانت باعث استرس اکسیداتیو می‌گردد (3-6). اولین بار مک لود حضور رادیکال‌های آزاد را در اسپرم‌ها گزارش داد (7). مهم‌ترین رادیکال‌های آزاد در مایع منی انسان شامل رادیکال آنیون سوپر اکسید، پراکسید هیدروژن و رادیکال هیدروکسیل است. این رادیکال‌های آزاد به طور معمول طی متابولیسم اکسیژن تولید می‌گردد. تحت شرایط فیزیولوژیک، مقادیر پایینی از گونه‌های فعال اکسیژن برای عملکرد طبیعی اسپرم ضروری است. با این وجود تولید مقادیر بیش از حد ROS می‌تواند باعث آسیب جدی در اسپرم‌ها گردد. مطالعات اخیر سطح بالای ROS را در 25-40 درصد مردان نابارور گزارش داده‌اند (8-12).

در این مطالعه، در رابطه با نقش استرس اکسیداتیو به عنوان یک عامل جدی در ناباروری مردان و هم‌چنین روش‌های مطالعه شده جهت مقابله با آن بحث خواهد شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مروری جهت جستجوی مقالات، از پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus و EBSCO و CINAHL طی سال‌های 1999 تا 2012 با تاکید بر

مطالعات 5 سال اخیر استفاده گردید. واژگان کلیدی مورد استفاده شامل استرس اکسیداتیو (oxidative stress) و ناباروری مردان (male infertility) بود. تعداد مقالات یافت شده با این واژگان کلیدی 460 مورد بود که از بین آنها تعداد 57 مقاله انتخاب گردید و نتایج آنها مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها

نقش فیزیولوژیک ROS در سیستم تولید مثل مردان

گونه‌های فعال اکسیژن می‌توانند اثرات مفید و یا مخربی بر روی عملکرد اسپرم داشته باشند که این امر به غلظت آنها و نیز طول مدت مجاورت با آنها بستگی دارد. تحت شرایط فیزیولوژیک، اسپرم‌ها مقادیر اندکی ROS تولید می‌کنند که برای ظرفیت‌پذیری (Capacitation)، بیش فعال سازی (Hyperactivation)، واکنش آکروزومی، قدرت تحرک، قدرت باروری و لقاح ضروری است. ظرفیت‌پذیری فرآیندی است که در دستگاه تولید مثل زن انجام می‌گیرد و در طی آن اسپرم‌ها توانایی برهم کنش با تخک‌ها را کسب می‌کنند. در طی این فرآیند سطوح داخل سلولی کلسیم، ROS و فعالیت آنزیم تیروزین کیناز افزایش می‌یابد که منجر به افزایش آدنوزین منوفسفات حلقوی (cAMP) می‌گردد. افزایش cAMP باعث تسهیل بیش فعال سازی اسپرم‌ها می‌گردد که در طی آن تحرک آنها افزایش می‌یابد. فقط اسپرم‌هایی که فرآیند ظرفیت‌پذیری در آنها صورت گرفته است مستعد پدیده بیش فعال سازی و پیشبرد واکنش آکروزومی خواهند بود که در نهایت این امر منجر به کسب توانایی باروری می‌گردد (13-17). به طور تجربی نشان داده شده است که تیمار اسپرم‌ها با مقادیر اندک پراکسید هیدروژن باعث تحریک ظرفیت‌پذیری، بیش فعال سازی، واکنش آکروزومی و توانایی اتصال به تخمک (Oocyte fusion) در اسپرم‌ها می‌گردد. هم‌چنین تحریک فرآیند ظرفیت‌پذیری و واکنش آکروزومی به وسیله سایر گونه‌های

فعال اکسیژن نظیر اکسید نیتریک و آنیون سوپراکسید نیز گزارش شده است. گونه‌های فعال اکسیژن در برهم کنش بین اسپرم و تخمک دخیل هستند. پدیده پراکسیداسیون لیپیدی ناشی از مقادیر اندک ROS منجر به تغییر و تحول در غشای اسپرم می‌گردد که باعث تسهیل اتصال اسپرم - تخمک می‌شود (2).

مکانیسم پاتولوژیکی آسیب‌های ناشی از استرس اکسیداتیو در اسپرم‌ها

رادیکال‌های آزاد باعث آسیب در اکثر ماکرومولکول‌ها شامل لیپیدها، پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک می‌گردند. شدت آسیب‌های ناشی از رادیکال‌های آزاد به میزان آنها، طول دوره مجاورت با آنها و نوع آنها بستگی دارد. همچنین شرایط محیطی نظیر دما، فشار اکسیژن و ترکیب شیمیایی مایع سمینال شامل یون‌ها، پروتئین‌ها و آنتی‌اکسیدانت‌ها نیز در این آسیب‌ها دارای نقش مهمی هستند. یون‌های فلزی نظیر آهن دارای نقش کاتالیزوری مهمی در عملکرد ROS هستند (18).

غشای اسپرم انسان حاوی مقادیر بالای لیپید، به خصوص اسیدهای چرب غیر اشباع با چند پیوند دوگانه (Polyunsaturated Fatty Acids-PUFA) است. این ساختار غیر معمول غشای اسپرم مسئول سیالیت و عملکرد آن می‌باشد. به علت این که اسیدهای چرب PUFA دارای پیوندهای دوگانه غیر مزدوج می‌باشند، بیشتر از اسیدهای چرب با یک پیوند دوگانه در معرض پراکسیداسیون هستند. با توجه به وجود مقادیر بالای اسیدهای چرب PUFA در غشای اسپرم، این سلول‌ها به میزان بالایی مستعد پراکسیداسیون لیپیدی هستند (19-22). پراکسیداسیون این اسیدهای چرب منجر به از دست دادن سیالیت غشای اسپرم و کاهش فعالیت آنزیم‌های غشایی و همچنین کانال‌های یونی می‌گردد. بنابراین مکانیسم‌های سلولی معمول مورد نیاز جهت قدرت باروری اسپرم دچار نقص می‌گردد. دو کوزاهگزانوئیک اسید (DHA) مهم‌ترین اسید چرب غیر اشباع غشای اسپرم است که نقش اساسی در تنظیم سیالیت آن دارد. از طرفی DHA مهم‌ترین سوبسترای

پراکسیداسیون لیپیدی است و در حدود نود درصد از کل پراکسیداسیون لیپیدی در غشای اسپرم در این اسید چرب اتفاق می‌افتد (23-25). چنین به نظر می‌آید که کاهش محتوای DHA غشای اسپرم در طی فرآیند بلوغ اسپرم باعث کاهش سیالیت غشای اسپرم گردد. اما با توجه به این که همراه با این فرآیند، محتوای اسیدهای چرب اشباع هم کاهش می‌یابد در کل سیالیت غشای اسپرم نمی‌یابد و حتی افزایش پیدا می‌کند. از طرف دیگر این امر باعث می‌شود که اسپرم کمتر در معرض آسیب‌های اکسیداتیو باشد. بنابراین در طی فرآیند بلوغ اسپرم، یک حد بحرانی از محتوای DHA در غشای اسپرم باقی می‌ماند تا سیالیت غشای مورد نیاز جهت تحرک اسپرم‌ها و نیز القای واکنش آکروزومی در حد مطلوب باشد و هم‌زمان آسیب‌های اکسیداتیو اسپرم به حداقل میزان آن تنزل یابد (23).

مولکول DNA اسپرم نیز می‌تواند طی فرآیند استرس اکسیداتیو دچار آسیب گردد. بازها و پیوندهای فسفودی استر در DNA مستعد آسیب پراکسیداسیون ناشی از رادیکال‌های آزاد هستند که می‌تواند منجر به ناهنجاری‌هایی نظیر تغییر بازها، تولید جایگاه‌های دارای بازهای آزاد، حذف بازها، اتصالات عرضی و بازآرایی کروموزومی گردد.

فرآیند آپوپتوز می‌تواند در حذف سلول‌های زایای غیر طبیعی و جلوگیری از تولید بیش از حد آنها کمک نماید. رادیکال‌های آزاد توانایی تحریک شروع واکنش‌های فرآیند آپوپتوز را دارند. ایجاد آسیب در DNA می‌تواند باعث تسریع فرآیند آپوپتوز شود که در نهایت منجر به کاهش تعداد اسپرم‌ها می‌گردد (26-28).

منابع ROS در سیستم تولید مثل مردان

لکوسیت‌ها و اسپرم‌های با مورفولوژی غیر طبیعی مهم‌ترین منابع تولید ROS در سیستم تولید مثل مردان شناخته شده‌اند. در شرایط عفونت و التهاب، لکوسیت‌های فعال شده قادر به تولید ROS تا حد صد برابر لکوسیت‌های غیر فعال هستند. افزایش لکوسیت‌ها در مایع منی ممکن است باعث تحریک تولید ROS به وسیله اسپرم‌ها گردد.

شروع به فعالیت می کنند تا از پیشرفت آسیب های اکسیداتیو جلوگیری نمایند. در شرایط طبیعی بین تولید ROS و فعالیت آنتی اکسیدانتی دستگاه تولید مثل مردان تعادلی وجود دارد. اما تولید بیش از حد ROS در مایع منی می تواند بر مکانیسم دفاع آنتی اکسیدانتی اسپرم و یا پلاسمای سمینال غلبه کرده و باعث استرس اکسیداتیو گردد (1، 2). دستگاه تولید مثل مردان غنی از هر دو آنتی اکسیدانت آنزیمی و غیر آنزیمی است. کاتالاز، سوپراکسید دیس موتاز (SOD) و گلو تاتیون پراکسیداز مهم ترین آنتی اکسیدانت های آنزیمی هستند که از تاثیر ROS بر روی مولکول های زیستی جلوگیری می کنند (35-30). مهم ترین آنتی اکسیدانت های غیر آنزیمی موجود در مایع منی شامل ویتامین C، ویتامین E، کوآنزیم Q₁₀، کارنیتین، اسید اوریک، پیرووات، گلو تاتیون، تورین و هیپو تورین است (40-36). اسپرم ها دارای وضعیت منحصر به فردی از نظر دفاع آنتی اکسیدانتی هستند. سیتوپلاسم اسپرم دارای محتوای پایینی از آنزیم های آنتی اکسیدانت است. علاوه بر این، آنزیم های آنتی اکسیدانت داخل اسپرم نمی توانند از پراکسیداسیون غشای اسپرم در نواحی دم و آکروزوم جلوگیری نمایند، بنابر این اسپرم ها به دفاع آنتی اکسیدانتی پلاسمای سمینال نیز وابسته هستند. به نظر می رسد که آنتی اکسیدانت های پلاسمای سمینال مهم ترین دفاع موجود جهت حفاظت از اسپرم ها در برابر آسیب های ناشی از ROS هستند (41، 42).

نقش شیوه زندگی بر میزان رادیکال آزاد در سیستم تولید مثل مردان

استعمال سیگار یکی از منابع استرس اکسیداتیو است. سیگار شامل بسیاری از ترکیبات می باشد که به عنوان گونه های فعال اکسیژن یا نیتروژن شناخته شده اند. نشان داده شده است که استعمال سیگار باعث افزایش سطح ROS، کاهش آنتی اکسیدانت ها و افزایش سطح 8-هیدروکسی داکسی آدنوزین (شناسگر آسیب DNA) در مایع پلاسمای سمینال می گردد (43، 44). از دیگر عوامل فلزات سنگین نظیر سرب و کادمیم است که می توانند باعث القای

این امر ممکن است با واسطه مستقیم سلولی-سلولی یا به وسیله محصولات محلول آزاد شده از لکوسیت ها صورت پذیرد (2). ارتباط مستقیم بین میزان ROS تولید شده به وسیله اسپرم ها و درصد اسپرم های دارای مورفولوژی غیر طبیعی نشان داده شده است. هر چقدر درصد اسپرم های دارای مورفولوژی غیر طبیعی در جمعیت اسپرم ها بیشتر باشد، میزان ROS تولید شده بالاتر بوده و در نتیجه اسپرم ها بیشتر در معرض آسیب های ناشی از پراکسیداسیون لیپیدی قرار می گیرند. اسپرم های نابالغ دارای مقدار زیادی سیتوپلاسم در قسمت میانی هستند که مملو از آنزیم گلوکز-6-فسفات دهیدروژناز است. این آنزیم ورود گلوکز به مسیر متابولیسمی پنتوز فسفات و در نتیجه تولید نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید فسفات (NADPH) را تنظیم می کند. مقادیر بالای NADPH به وسیله آنزیم NADPH اکسیداز موجود در غشای اسپرم به رادیکال های ROS به خصوص پراکسید هیدروژن اکسید می گردند. مقادیر بالای پراکسید هیدروژن باعث مهار آنزیم گلوکز-6-فسفات دهیدروژناز اسپرم های طبیعی و در نتیجه کاهش سطح NADPH و در نهایت کاهش فعالیت آنزیم گلو تاتیون پراکسیداز این اسپرم ها می گردد. اسپرم ها در لوله های سمینفر و نیز اپیدیدیم به صورت بسیار تجمع یافته هستند (24، 29)، بنابر این حضور توأم اسپرم های تولید کننده ROS (اسپرم های با مورفولوژی غیر طبیعی) و اسپرم های با مورفولوژی طبیعی، باعث آسیب های اکسیداتیو در اسپرم های طبیعی و در نتیجه نقص در قدرت تحرک و نیز آسیب DNA در آنها می گردد. تیمار اسپرم های بالغ با اسپرم های نابالغ تولید کننده ROS در محیط آزمایشگاه باعث کاهش معنی داری در قدرت تحرک اسپرم های بالغ می گردد (29).

دفاع آنتی اکسیدانتی علیه رادیکال های آزاد

به دلیل این که ROS دارای هم عملکرد فیزیولوژیکی و هم عملکرد پاتولوژیکی می باشد، بدن انسان دارای یک سیستم علیه ROS است تا سطح آن در یک محدوده معینی نگه داشته شود. زمانی که سطح رادیکال های آزاد به طور پاتولوژیکی افزایش می یابد، آنتی اکسیدانت ها

استرس اکسیداتیو گردند. در مطالعات حیوانی مشخص شده است که فلز سرب باعث افزایش سطح 8-هیدروکسی داکسی آدنوزین مایع پلاسمای سمینال می شود. فعالیت بدنی بیش از حد نیز می تواند باعث القای استرس اکسیداتیو در محیط بیضه ها گردد که این امر ناشی از تولید بیش از حد رادیکال های آزاد از ماهیچه های به شدت منقبض شده است. چاقی نیز یکی دیگر از عوامل استرس اکسیداتیو در سیستم تولید مثل مردان است. این امر ناشی از تولید سایتوکاین های تولید شده از بافت چربی و هم چنین افزایش گرمای محیط بیضه می باشد (1).

اهمیت رادیکال های آزاد در فن آوری کمک باروری

آسیب های وارد شده به DNA به علت استرس اکسیداتیو دارای اهمیت بالینی مهمی در فن آوری کمک باروری (assisted reproduction technology-ART) است. اکثر اسپرم های انتخاب شده در روش های ART از محیط هایی منشأ می گیرند که تحت تأثیر استرس اکسیداتیو هستند. بنابراین درصد بالایی از این اسپرم ها ممکن است دارای DNA آسیب دیده باشند. در جریان بارداری طبیعی، پراکسیداسیون لیپیدی در غشای اسپرم باعث می شود که اسپرم های دارای DNA آسیب دیده توانایی باروری تخمک را از دست بدهند. در روش باروری ICSI (Intacytoplasmic Sperm Injection) اسپرم های دارای DNA آسیب دیده می توانند به داخل تخمک تزریق شوند که این امر خطر سقط جنین و یا تولد نوزادی با ناهنجاری های ژنتیکی را افزایش می دهد. بررسی میزان ROS ممکن است در پیش بینی احتمال موفقیت روش های کمک باروری مفید باشد (18).

نقش آنتی اکسیدانت ها در درمان ناباروری مردان

مطالعات در محیط آزمایشگاه نشان داده اند که افزودن ویتامین های E و C به نمونه اسپرم های نرمواسپرمیک و استنواسپرمیک باعث کاهش آسیب به DNA ناشی از استرس اکسیداتیو می گردد (45-47). تجویز ویتامین E به مدت 6 ماه در نمونه استنواسپرمیک منجر به کاهش

پراکسیداسیون لیپیدی، افزایش قدرت تحرکت اسپرم ها و افزایش معنی داری در احتمال بارداری می گردد. افزایش قدرت تحرکت اسپرم ها در نتیجه مصرف همزمان ویتامین E و سلنیوم در مردان نابارور در مطالعه دیگری گزارش شده است (48). تجویز همزمان روی و ویتامین های E و C در مردان استنواسپرمیک باعث کاهش استرس اکسیداتیو، آپوپتوز اسپرم ها و شاخص قطعه قطعه شدن DNA می گردد (49). در مطالعه ای مشاهده شده است که تجویز کارنتین باعث بهبود تعداد و قدرت تحرکت اسپرم ها در مردان نابارور الیگو استنوتراواتواسپرمیک می گردد (50). مصرف همزمان و یا به تنهایی سولفات روی و اسید فولیک منجر به افزایش تعداد اسپرم ها در مردان نابارور می گردد در صورتی که در مردان بارور بهبودی معنی داری در پارامترهای باروری اسپرم به خصوص تعداد اسپرم ها به وجود نمی آید (51). تجویز کوآنزیم Q10 در مردان نابارور استنواسپرمیک ایدئوپاتیک باعث بهبود معنی داری در قدرت تحرک اسپرم ها می گردد (52).

همان طوری که قبلا اشاره شد، مقادیر پایینی از ROS جهت ظرفیت پذیری و واکنش آکروزومی ضروری است. بنابراین کاهش بیش از حد غلظت ROS به علت مصرف آنتی اکسیدانت ها ممکن است دارای اثرات معکوس بر روی قدرت باروری داشته باشد. از طرف دیگر، بهبود پارامترهای باروری اسپرم نمی تواند مشخص کننده افزایش قدرت باروری باشد. همان طور که یک فرد با تعداد، قدرت تحرک و مورفولوژی طبیعی اسپرم ها ممکن است با قدرت باروری کمتر از حد معمول تشخیص داده شود. هدف نهایی درمان با آنتی اکسیدانت ها، افزایش احتمال بارداری است در صورتی که اکثر مطالعات به بهبود کیفیت پارامترهای باروری اسپرم محدود شده است. تعداد معدودی از مطالعات در رابطه با نقش آنتی اکسیدانت ها در افزایش احتمال بارداری انجام شده است که هم تعداد نمونه ها محدود بوده است و هم نتایج ضد و نقیضی به دست آمده است. برخی از مطالعات حتی کاهش احتمال بارداری

avoidance learning with Nitric Oxide and Ferric reduction/antioxidant power in rats. Arak University of Medical Sciences Journal. 2006; 9 (4):1-8.[persian]

4. Faraji F, Ranjbar A, Eshtrati B, Talaie A, Shafie N, Pirasteh S. Comparing the oxidative stress indexes of CVA patients with control group. Arak Medical University Journal. 2008;11(3):109-16.[persian]

5. Baghy Nia N, Oryan S, Fani A, MalekyRad A. The effect of Cardamom- tea watery extract on oxidative stress. Arak University of Medical Sciences Journal. 2008; 11(4): 1-7.[persian]

6. Ansarihadipour H, Alhoseini M, Rostami S, Farahani N, Hashemi M. Antioxidant and prooxidant effects of ascorbate during iron-induced carbonyl formation in serum albumin. Arak University of Medical Sciences Journal. 2012; 15 (2): 17-26.[persian]

7. MacLeod J. The role of oxygen in the metabolism and motility of human spermatozoa. American Journal of Physiology-Legacy Content. 1943;138(3):512-8.

8. Gharagozloo P, Aitken RJ. The role of sperm oxidative stress in male infertility and the significance of oral antioxidant therapy. Human Reproduction. 2011;26(7):1628-40.

9. Chen H, Zhao HX, Huang XF, Chen GW, Yang ZX, Sun WJ, et al. Does high load of oxidants in human semen contribute to male factor infertility? Antioxidants & redox signaling. 2012;16(8):754-9.

10. Turner TT, Lysiak JJ. Oxidative stress: a common factor in testicular dysfunction. Journal of andrology. 2008;29(5):488-98.

11. Kao SH, Chao HT, Chen HW, Hwang T, Liao TL, Wei YH. Increase of oxidative stress in human sperm with lower motility. Fertility and sterility. 2008;89(5):1183-90.

12. Esteves SC, Agarwal A. Novel concepts in male infertility. International braz j urol. 2011; 37(1): 5-15.

13. Agarwal A, Prabakaran SA. Oxidative stress and antioxidants in male infertility: a difficult balance. Iranian Journal of reproductive medicine. 2005;3(1):1-8.

14. Venkatesh S, Riyaz A, Shamsi M, Kumar R, Gupta N, Mittal S, et al. Clinical significance of reactive oxygen species in semen of infertile Indian men. Andrologia. 2009;41(4):251-6.

در نتیجه مصرف آنتی اکسیدانت‌ها را گزارش داده‌اند(57-53).

بحث

شواهد فراوانی بر نقش جدی استرس اکسیداتیو در ناباروری مردان دلالت دارند که این امر باید در بررسی علل ناباروری مردان و مراحل درمان آنها مورد توجه بیشتری قرار گیرد. مطالعات، سطح بالای رادیکال‌های آزاد را در 25-40 درصد مردان نابارور گزارش داده‌اند(8). هر چند که بررسی استرس اکسیداتیو در بررسی ناباروری مردان رایج نمی‌باشد، اندازه‌گیری سطح رادیکال‌های آزاد در مایع پلاسمای سمینال یکی از مواردی است که برخی از مطالعات بر آن تاکید دارند(18). بر همین اساس، استفاده از آنتی اکسیدانت‌ها جهت درمان ناباروری در مردان مطرح می‌باشد. در حال حاضر یک اجماع عمومی در رابطه با نوع، مدت زمان استفاده و دوز مصرفی آنتی اکسیدانت‌ها جهت درمان مردان نابارور وجود ندارد. این امر نیازمند مطالعات بیشتر می‌باشد(57). هم‌چنین با توجه به توسعه روزافزون روش‌های کمک باروری، نگرانی‌ها از اثرات مخرب استرس اکسیداتیو در نتیجه بخشی آنها وجود دارد. یکی از موارد مطرح در این زمینه افزودن آنتی اکسیدانت به محیط آماده سازی اسپرم‌ها می‌باشد که ممکن است بتواند از آسیب‌های ناشی از استرس اکسیداتیو بر روی آنها بکاهد(18).

نتیجه گیری

استرس اکسیداتیو می‌تواند باعث ایجاد آسیب در اسپرم‌ها و در نتیجه کاهش احتمال بارداری در شرایط طبیعی و نیز در روش‌های کمک باروری گردد.

منابع

1. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility-a clinical perspective. Human reproduction update. 2008;14(3):243-58.
2. Makker K, Agarwal A, Sharma R. Oxidative stress & male infertility. 2009; 129: 357-67.
3. Palizvzn M, Khademi S, Ghazavi A, Mosayebi G. Correlation of two way active

15. Tvrdá E, Kňazická Z, Bárδος L, Massányi P, Lukáč N. Impact of oxidative stress on male fertility-A review. *Acta Veterinaria Hungarica*. 2011; 59(4):465-84.
16. Visioli F, Hagen TM. Antioxidants to enhance fertility: Role of eNOS and potential benefits. *Pharmacological Research*. 2011;64(5):431-7.
17. Abd-Elmoaty MA, Saleh R, Sharma R, Agarwal A. Increased levels of oxidants and reduced antioxidants in semen of infertile men with varicocele. *Fertility and sterility*. 2010; 94(4): 1531-4.
18. Agarwal A, Allamaneni S. Free radicals and male reproduction. *J Indian Med Assoc*. 2011; 109:184-7.
19. Zarghami N, Khosrowbeygi A. Evaluation of lipid peroxidation as an indirect measure of oxidative stress in seminal plasma. *Iranian Journal of reproductive medicine*. 2004;2(1):34-9.
20. Khosrowbeygi A, Zarghami N, Nouroozzadeh J, Ghaffari M. Relationship between level of lipid peroxidation markers in seminal plasma and sperm motility. *Journal of Reproduction and Infertility*. 2004; 5: 129-38.
21. Khosrowbeygi A, Zarghami N. Fatty acid composition of human spermatozoa and seminal plasma levels of oxidative stress biomarkers in subfertile males. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2007;77(2):117-21.
22. Khosrowbeygi A, Nosratollah Zarghami M, Farzadi L. Fatty acid composition in normozoospermic, asthenozoospermic, asthenoteratozoospermic and oligoasthenoteratozoospermic ejaculates. *Iranian Journal of reproductive medicine*. 2008; 6(1): 39-43.
23. Ollero M, Powers RD, Alvarez JG. Variation of docosahexaenoic acid content in subsets of human spermatozoa at different stages of maturation: implications for sperm lipoperoxidative damage. *Molecular reproduction and development*. 2000;55(3):326-34.
24. Ollero M, Gil-Guzman E, Lopez MC, Sharma RK, Agarwal A, Larson K, et al. Characterization of subsets of human spermatozoa at different stages of maturation: implications in the diagnosis and treatment of male infertility. *Human Reproduction*. 2001; 16(9): 1912-21.
25. Oborna I, Wojewodka G, De Sanctis J, Fingerova H, Svobodova M, Brezinova J, et al. Increased lipid peroxidation and abnormal fatty acid profiles in seminal and blood plasma of normozoospermic males from infertile couples. *Human Reproduction*. 2010;25(2):308-16.
26. Zribi N, Chakroun NF, Elleuch H, Abdallah FB, Hamida ASB, Gargouri J, et al. Sperm DNA fragmentation and oxidation are independent of malondialdehyde. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011;9:47.
27. Mahfouz R, Sharma R, Thiyagarajan A, Kale V, Gupta S, Sabanegh E, et al. Semen characteristics and sperm DNA fragmentation in infertile men with low and high levels of seminal reactive oxygen species. *Fertility and sterility*. 2010;94(6):2141-6.
28. Zini A, San Gabriel M, Baazeem A. Antioxidants and sperm DNA damage: a clinical perspective. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2009;26(8):427-32.
29. Gil-Guzman E, Ollero M, Lopez M, Sharma R, Alvarez J, Thomas A, et al. Differential production of reactive oxygen species by subsets of human spermatozoa at different stages of maturation. *Human Reproduction*. 2001; 16(9):1922-30.
30. Khosrowbeygi A, Zarghami N, Deldar Y. Correlation between sperm quality parameters and seminal plasma antioxidants status. *Iranian Journal of reproductive medicine*. 2004;2(2):58-64.
31. Zarghami N, Khosrowbeygi A. Seminal plasma levels of 15-F2 α -isoprostane, malondialdehyde and total homocysteine in normozoospermic and asthenozoospermic males. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2005; 20(2):86-91.
32. Khosrowbeygi A, Zarghami N. Levels of oxidative stress biomarkers in seminal plasma and their relationship with seminal parameters. *BMC clinical pathology*. 2007;7(1):6.
33. Khosrowbeygi A, Zarghami N. Seminal plasma levels of free 8-isoprostane and its relationship with sperm quality parameters. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2008; 23(1): 49-52.

34. Ben Abdallah F, Dammak I, Attia H, Hentati B, Ammar-Keskes L. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in infertile men: correlation with semen parameter. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2009;23(2):99-104.
35. Shiva M, Gautam AK, Verma Y, Shivgotra V, Doshi H, Kumar S. Association between sperm quality, oxidative stress, and seminal antioxidant activity. *Clinical biochemistry*. 2011; 44(4): 319-24.
36. Mancini A, Balercia G. Coenzyme Q10 in male infertility: Physiopathology and therapy. *Biofactors*. 2011; 37: 374-80.
37. Agarwal A, Sekhon LH. The role of antioxidant therapy in the treatment of male infertility. *Human Fertility*. 2010;13(4):217-25.
38. Lombardo F, Sansone A, Romanelli F, Paoli D, Gandini L, Lenzi A. The role of antioxidant therapy in the treatment of male infertility: an overview. *Asian journal of andrology*. 2011; 13(5): 690-7.
39. Shamsi M, Venkatesh S, Kumar R, Gupta N, Malhotra N, Singh N, et al. Antioxidant levels in blood and seminal plasma and their impact on sperm parameters in infertile men. 2010; 47: 38-43.
40. Nadjarzadeh A, Sadeghi M, Amirjannati N, Vafa M, Motevalian S, Gohari M, et al. Coenzyme Q10 improves seminal oxidative defense but does not affect on semen parameters in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: a randomized double-blind, placebo controlled trial. *Journal of endocrinological investigation*. 2011; 34(8): e224-8.
41. Lenzi A, Gandini L, Picardo M, Tramer F, Sandri G, Panfili E. Lipoperoxidation damage of spermatozoa polyunsaturated fatty acids (PUFA): scavenger mechanisms and possible scavenger therapies. *Front Biosci*. 2000;5(1):1-15.
42. Lenzi A, Gandini L, Lombardo F, Picardo M, Maresca V, Panfili E, et al. Polyunsaturated fatty acids of germ cell membranes, glutathione and blutathione-dependent enzyme-PHGPx: from basic to clinic. *Contraception*. 2002; 65(4): 301-4.
43. Mostafa T, Tawadrous G, Roaia M, Amer M, Kader R, Aziz A. Effect of smoking on seminal plasma ascorbic acid in infertile and fertile males. *Andrologia*. 2006;38(6):221-4.
44. Soares SR, Melo MA. Cigarette smoking and reproductive function. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2008;20(3):281-91.
45. Donnelly ET, McClure N, Lewis SEM. Antioxidant supplementation in vitro does not improve human sperm motility. *Fertility and sterility*. 1999; 72(3):484-95.
46. Donnelly ET, McClure N, Lewis SEM. Glutathione and hypotaurine in vitro: effects on human sperm motility, DNA integrity and production of reactive oxygen species. *Mutagenesis*. 2000; 15(1):61-8.
47. Sierens J, Hartley J, Campbell M, Leatham A, Woodside J. In vitro isoflavone supplementation reduces hydrogen peroxide-induced DNA damage in sperm. *Teratogenesis, carcinogenesis, and mutagenesis*. 2002; 22(3): 227-34.
48. Keskes-Ammar L, Feki-Chakroun N, Rebai T, Sahnoun Z, Ghazzi H, Hammami S, et al. Sperm oxidative stress and the effect of an oral vitamin E and selenium supplement on semen quality in infertile men. *Systems Biology in Reproductive Medicine*. 2003;49(2):83-94.
49. Omu A, Al-Azemi M, Kehinde E, Anim J, Oriowo M, Mathew T. Indications of the mechanisms involved in improved sperm parameters by zinc therapy. *Medical Principles and Practice*. 2008;17(2):108-16.
50. Lenzi A, Lombardo F, Sgrò P, Salacone P, Caponecchia L, Dondero F, et al. Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double-blind crossover trial. *Fertility and sterility*. 2003;79(2):292-300.
51. Wong WY, Merkus HMWM, Thomas CMG, Menkveld R, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RPM. Effects of folic acid and zinc sulfate on male factor subfertility: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Fertility and sterility*. 2002;77(3):491-8.
52. Balercia G, Regoli F, Armeni T, Koverech A, Mantero F, Boscaro M. Placebo-controlled double-blind randomized trial on the use of L-carnitine, L-acetylcarnitine, or combined L-carnitine and L-acetylcarnitine in men with idiopathic asthenozoospermia. *Fertility and sterility*. 2005;84(3):662-71.

53. Greco E, Iacobelli M, Rienzi L, Ubaldi F, Ferrero S, Tesarik J. Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment. *Journal of andrology*. 2005; 26(3):349-53.
54. Sigman M, Glass S, Campagnone J, Pryor JL. Carnitine for the treatment of idiopathic asthenospermia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertility and sterility*. 2006; 85(5):1409-14.
55. Patel SR, Sigman M. Antioxidant therapy in male infertility. *Urologic Clinics of North America*. 2008;35(2):319-30.
56. Lanzafame FM, La Vignera S, Vicari E, Calogero AE. Oxidative stress and medical antioxidant treatment in male infertility. *Reproductive biomedicine online*. 2009; 19(5): 638-59.
57. Zini A, Al-Hathal N. Antioxidant therapy in male infertility: fact or fiction? *Asian journal of andrology*. 2011;13(3):374-81.