

## **Effect of N-acetyl cysteine supplementation on sperm quality parameters and biochemical markers on the infertile people: A systematic review on clinical trials**

**Shirani M<sup>1</sup>, Nouri M<sup>1\*</sup>, Askari Gh<sup>2</sup>**

1- Faculty of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R. Iran.  
2- Department of Community Nutrition, Faculty of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R. Iran.

Received: 2018/12/9 | Accepted: 2019/06/24

### **Abstract:**

**Background:** One of the most important factors in the development of infertility is oxidative damage which is mentioned by free radicals. N-acetylcysteine (NAC) is an antioxidant compound that is able to recover free radicals preventing tissue damage as well as protecting the sperm. This study aimed to summarize the data from the clinical trials in relation to the effects of NAC on oxidative stress parameters, sperm count, motility, and morphology of the sperms in the infertile men.

**Materials and Methods:** By searching in the scientific databases of PubMed, Google Scholar, Science Direct, Scopus, and Web of Science using the N-Acetyl-L-cysteine, NAC, Infertility, Sterility, Sub-fertility keywords, articles released between in 1990-2018 were extracted. Only clinical trials were studied and other types including cross-sectional, prospective, retrospective, overview, etc were excluded. Therefore, the inclusion criteria for this study were considered N-acetylcysteine supplementation.

**Result:** NAC, as part of glutathione plays a role in restoring reserves and increasing antioxidant activity and due to its sulfidyl group it has the ability to clear free radicals by reacting with reactive oxygen species. On the other hand, increasing the production of active oxygen species due to the imbalance between peroxide and antioxidant substances on the sperm plasma membrane could have a negative effect on sperm performance.

**Conclusion:** In most studies, the positive effects of NAC supplementation on sperm parameters, antioxidant capacity, and antioxidant enzymes have been proven, but due to the shortage of studies, more trials are needed.

**Keywords:** Infertility, Fertility, Sperm quality parameters, N-acetylcysteine, NAC

**\*Corresponding Author:**

**Email:** mehran\_nouri71@yahoo.com

**Tel:** 0098 912 035 9878

**Fax:** 0098 313 668 1378

**Conflict of Interests: No**

*Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, August, 2019; Vol. 23, No 4, Pages 361-370*

**Please cite this article as:** Shirani M, Nouri M, Askari Gh. Effect of N-acetyl cysteine supplementation on sperm quality parameters and biochemical markers on infertile people: A systematic review on clinical trials. *Feyz* 2019; 23(4): 361-70.

# تأثیر مکمل یاری N-استیل سیستئین بر پارامترهای کیفیت اسپرم و مارکرهای بیوشیمیایی افراد نابارور: یک مرور سیستماتیک بر روی مطالعات کارآزمایی بالینی

مهران نوری<sup>۱</sup> ، غلامرضا عسگری<sup>۲\*</sup> ، مهسا شیرانی<sup>۳</sup>

خلاصه:

**سابقه و هدف:** یکی از مهم‌ترین عوامل مؤثر در ایجاد ناباروری آسیب اکسیداتیو به سلول‌های بیضه توسط رادیکال‌های آزاد می‌باشد. N-استیل سیستئین (NAC) از جمله ترکیبات آنتی‌اکسیدان است که قادر به بازیافت رادیکال‌های آزاد، جلوگیری از آسیب بافتی و همچنین محافظت از اسپرم می‌باشد. هدف از انجام این مطالعه خلاصه‌کردن اطلاعات کارآزمایی‌های بالینی انجام شده در رابطه با بررسی اثر NAC بر روی پارامترهای استرس اکسیداتیو، تعداد، حرکت و مرفلوژی اسپرم در مردان نابارور است.

**مواد و روش‌ها:** با جست‌وجو در پایگاه‌های علمی Web of Science Direct، Google Scholar، PubMed، Science Direct و N-Acetyl-L-cysteine، NAC، Infertility، Sterility مطالعات منتشرشده در بین سال‌های ۱۹۹۰–۲۰۱۸ استخراج شدند. از میان انواع مطالعات استخراج شده، فقط کارآزمایی‌های بالینی به مطالعه، وارد و انواع دیگر از جمله: مطالعات مقطعی، آینده‌نگر، گذشته‌نگر، مروری و خارج شدند. بنابراین معیار ورود به مطالعه، مکمل یاری N-استیل سیستئین در نظر گرفته شد.

**نتایج:** NAC به عنوان بخشی از گلوتاتیون، در بازسازی ذخایر و افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدانی نقش دارد و بدليل وجود گروه سولفیدریل در آن، توانایی پاکسازی رادیکال‌های آزاد از طریق واکنش با گونه‌های فعال اکسیژن‌دار را دارا می‌باشد. از سوی دیگر، افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن در اثر عدم تعادل بین مواد پراکسید و آنتی‌اکسیدان، بر روی غشای پلاسمایی اسپرم، می‌تواند اثر منفی بر عملکرد اسپرم داشته باشد.

**نتیجه‌گیری:** در بیشتر مطالعات تأثیر مثبت مکمل NAC بر روی پارامترهای اسپرمی، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی اثبات شده‌است، اما به دلیل کمبودن مطالعات، نیاز به کارآزمایی‌های بیشتری می‌باشد.

**واژگان کلیدی:** نابارو، باروری، پارامترهای کیفیت اسپرم، N-استیل سیستئین،

دو ماهنامه علمی-پژوهشی فیض، دوره بیست و سوم، شماره ۴، مهر و آبان ۹۸، صفحات ۳۷۰-۳۶۱

## مقدمه

مطالعات نشان می‌دهند که ۲۲ درصد از زوجین ایرانی از اختلالات اولیه ناباروری رنج می‌برند [۳] و به طور میانگین میزان ناباروری در ایران ۱۰/۹ درصد جمعیت تخمین زده شده است [۴]. امروزه ناباروری، یک معضل مهم پزشکی و اجتماعی است که در اثر مواجهه با آلاینده‌های محیطی و استرس فیزیکی، بی‌تحرکی و تغذیه نامناسب رو به افزایش است [۵]. مطالعاتی که در طی ده سال اخیر روی ناباروری انسان انجام شده، به پیشرفت‌هایی در این زمینه دست یافته‌است؛ از جمله این که آسیب اکسیداتیو به DNA اسپرم دارای نقش بحرانی بر علت‌شناسی و کیفیت ضعیف مایع سمنیال و ناباروری مردان است [۲]. اخیراً مشاهده شده است که گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) از طریق ایجاد استرس اکسیداتیو روی سلول‌های بیضه می‌تواند سبب اختلال در عملکرد بیضه‌ها شود. از آنجا که بیضه‌ها سرشار از اسیدهای چرب هستند نیز در معرض خطر بالای آسیب توسط این رادیکال‌های آزاد هستند [۶]. استرس اکسیداتیو هنگامی اتفاق می‌افتد که تولید گونه‌های فعال اکسیژن فراتر از توان سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن باشد که باعث آسیب به ماکرومولکول‌ها مثل: DNA، پروتئین و لبیدها

براساس تعریف سازمان بهداشت جهانی، ناباروری از جمله اختلالات تولیدمثلى است که فرد بعد از ۱۲ ماه و یا حتی مدت‌زمان بیشتر با رابطه جنسی بدون پوشش و محافظت، باروری نداشته باشد. به طور معمول تخمین زده می‌شود حدود ۱۰–۱۵ درصد زوجین دچار مشکل ناباروری هستند [۱]. حدود نیمی از دلایل ناباروری مربوط به مردان بوده، شامل مشکلاتی از قبیل: الیگو اسپرمی، واریکوسی و یا پیچ خوردنگی اسپرم‌ها می‌شود [۲].

۱. کارشناسی ارشد علوم تغذیه، دانشکده علوم تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲. کارشناسی ارشد علوم بهداشتی در تغذیه، دانشکده علوم تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳. دانشیار، گروه تغذیه جامعه، دانشکده علوم تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

\*<sup>\*</sup>نشانی نهاده مسئول، اصفهان، خیابان هزارجریب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده تغذیه

تلفن: ۰۹۱۲۰۳۵۹۸۷۸، دوره‌پیشنهاد: ۳۱۳۶۸۱۳۷۸

پست الکترونیک: mehran\_nouri71@yahoo.com  
تاریخ پذیرش نهایی: ۱۳۹۸/۹/۱۸  
تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۴/۳

اکسیداتیو، مورفوولوژی، حرکت، تعداد و همچنین آسیب DNA در مردان نابارور می‌باشد.

### مواد و روش‌ها

با جست‌وجو در پایگاه‌های علمی Google PubMed، Web of Science، Scopus، Science Direct، Scholar با استفاده از کلیدواژه‌های N-Acetyl-L-cysteine، N-Acetylcysteine، NAC، Infertility، Sterility، Sub-fertility، fertility، fertility، fertility استخراج شدند. در کل، ۴۰۹ مقاله یافت شد که پس از مقایسه آن‌ها ۲۵۸ مقاله به علت تکراری بودن (Duplication) کنار گذاشته شدند. سپس با بررسی عنوان ۱۵۱ مقاله باقی‌مانده و یا چکیده آن‌ها، ارتباط موضوعی‌شان مورد ارزیابی قرار گرفت و مطالعات غیرمربوط خارج شدند. از میان انواع مطالعات استخراج شده، فقط کارآزمایی‌های بالینی به مطالعه وارد و انواع دیگر از جمله: مطالعات مقطعی، آینده‌نگر، گذشته‌نگر، مروری و ... خارج شدند. بنابراین معیار ورود به مطالعه مکمل یاری با N-استیل-سیستئین در نظر گرفته شد. از آنجایی که هدف مطالعه حاضر بررسی تأثیر مکمل یاری با N-استیل سیستئین بر ناباروری در مردان است، بنابراین مطالعاتی که ناباروری را در زنان مورد بررسی قرار داده بودند، از مطالعه خارج شدند. معیار دیگری که منجر به کنار گذاشتن تعداد دیگری از مطالعات شد، انجام گرفتن مطالعات در محیط آزمایشگاهی و خارج از بدن موجودات زنده بود؛ از ۱۵۱ مقاله باقی‌مانده، ۱۲۳ مقاله به علت عدم تطابق عنوان یا چکیده با موضوع موردنظر کنار گذاشته شدند. از مجموع ۲۸ مقاله باقی‌مانده که به طور دقیق مورد مطالعه قرار گرفتند، ۱۱ مقاله به علت داشتن معیارهای خروج از مطالعه خارج شدند و درنهایت ۱۷ مقاله که دارای طراحی مناسب و اطلاعات موردنظر بودند، انتخاب شده، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و در جدول زیر به صورت خلاصه گردآوری شدند.

جدول شماره ۱ - فلوچارت مقالات جست‌وجو شده	
مقالات خارج شده به‌دلیل داشتن معیار خروج (N=۲۵۸)	
مجموع مقالات جست‌وجو شده (N=۴۰۹)	
مقالات واردشده به این مرور سیستماتیک (N=۱۷)	

می‌شود [۷]. سلول‌ها برای مقابله با ROS حاوی مکانیسم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی هستند که شامل آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان مثل: سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT) و گلوتاتیون، پراکسیداز و یا مولکول‌های آنتی‌اکسیدان مثل گلوتاتیون، آسکوربیک اسید و α-توکوفرولی باشد [۸]. ویتامین C - N-استیل سیستئین (NAC) دو آنتی‌اکسیدان شناخته شده هستند که قادر به بازیافت رادیکال‌های آزاد و بنابراین جلوگیری از آسیب بافتی هستند؛ این دو آنتی‌اکسیدان در محافظت اسپرم‌اتریوتز در مدل‌های حیوانی مؤثر بوده‌اند و به علاوه در درمان ناباروری مردان مؤثر بوده‌اند [۹،۱۰]. در حالت معمول سلول‌های تخم، قادر به خشی کردن استرس اکسیداتیو خفیف هستند و اوّلین سیستم دفاعی سلول شامل آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز و ردوکتاز می‌باشد [۱۱]. N-استیل سیستئین مولکول کوچکی حاوی گروه یوول است که مشتقی از اسید‌آمینه L-سیستئین می‌باشد. این ماده به راحتی در غشاء سلول نفوذ می‌کند و برخلاف سیستئین سمتیت کمتری دارد. مکانیسم فرضی که برای نقش آنتی‌اکسیدانی NAC در نظر گرفته شده نیز به این صورت است که حاوی گروه سولفیدریل آزاد بوده و توانایی سنتز و حفظ سطوح بین‌سلولی گلوتاتیون را داشته، درنتیجه به خشی‌سازی گونه‌های فعال اکسیژن و فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز کمک می‌کند. به علاوه مزیت دیگر آن خاصیت اتصال به فلزات سمی مثل کادمیم و یا سرب است [۱۳،۱۲]. NAC می‌تواند در تنظیم سطح استرس اکسیداتیو از طریق تأثیر بر بیان ژن مؤثر باشد، گزارش شده که این ماده از طریق خشی کردن استرس اکسیداتیو می‌تواند از آسیب ایجادشده ناشی از سموم خارجی بر قدرت باروری مردان پیشگیری کند [۱۴]. در مطالعات انجام گرفته مشاهده شد که NAC می‌تواند به‌طور معناداری در مقایسه با گروه شاهد سبب بهبود محتوای پروتامین و کیفیت DNA شود و میزان بارداری را افزایش دهد [۱۵]. همچنین در مطالعه دیگری مشاهده شد تزریق داخل صفاقی NAC در موش‌هایی که در معرض آرسنیک قرار گرفته بودند، باعث افزایش چشمگیری در وزن ارگان‌های تولید‌مثلی و کاهش استرس اکسیداتیو القا شده توسط آرسنیک شد [۱۶]. همچنین نتایج یک کارآزمایی بالینی در سال ۲۰۰۹ نشان داد NAC می‌تواند سبب بهبود پارامترهای اسپرم شود و وضعیت اکسیدان/ آنتی‌اکسیدانی را در مردان نابارور بهبود دهد [۱۷]. با توجه به نتایج متناقض از مطالعات مختلف، هدف از انجام این مطالعه خلاصه کردن اطلاعات حاصل از مقالات کارآزمایی بالینی انجام شده در رابطه با بررسی اثر NAC بر روی پارامترهای استرس

## جدول شماره ۲ - یافته‌ها

مطالعات انسانی						نام نویسنده	سال چاپ
نتیجه گیری	مدت مداخله	مداخله	گروه مطالعه				
NAC می‌تواند به طور معناداری در مقایسه با گروه شاهد سبب بهبود محتوای بروتامین و کیفیت DNA شود و میزان بارداری را افزایش دهد.	سه ماه	به گروه مداخله پس از عمل واریکوسل روزانه یک قرص میلی گرم NAC داده شد و گروه شاهد هیچ دارویی نگرفتند.	۱۵ نفر گروه مداخله ۲۰ نفر گروه شاهد	۲۰۱۶	و Barekat همکاران [۱۵]		
NAC می‌تواند سبب بهبود پارامترهای اسperm شود و وضعیت اکسیدان/ آتنی- اکسیدانی را در مردان نابارور بهبود دهد.	سه ماه	NAC ۶۰۰ mg	۱۲۰ مرد مبتلا به ناباروری که به دو گروه مورد و شاهد طبقه‌بندی شدند.	۲۰۰۹	Halil و همکاران [۱۷]		
مکمل یاری با این دو ماده سبب بهبود کیفیت مایع سمن، پارامترهای کیفیت اسperm، کاهش FSH، افزایش سطح تستوسترون شد.	۲۶ هفته	۲۰۰ mcg سلتیوم و NAC ۶۰۰ mg	۴۶۸ مرد مبتلا به الیکوآستنوزو اسpermی که به چهار گروه تقسیم‌بندی شدند.	۲۰۰۸	Safarinejad و همکاران [۲]		
مطالعات حیوانی							
مقایسه NAC و عصاره نارگیل تشابه بسیاری در فعالیت آن‌ها برای بهبود پارامترهای اسperm و سطح هورمون‌های جنسی در مردان نشان داد که می‌تواند ناشی از محتوای سیستین موجود در نارگیل باشد. هر دو منجر به کاهش استرس اکسیداتیو و افزایش سطح گلوتاتیون موجود در بیضه‌ها شدند.	۶ هفته	NAC ۱۰۰ mg/kg	۷ گروه پنج تایی رت بالغ	۲۰۱۶	Olufadekemi و همکاران [۱۸]		
استفاده از NAC محتوای فلوراید را در بیضه‌ها کاهش نداد، ولی به طور چشمگیری پراکسیداسیون لبیدها را کاهش داد و می‌تواند تأثیر آنتاگونیستی بر آسیب تولیدمثلى القاشه ناشی از NAF ایجاد کند.	۷ هفته	NAC ۱۵۰ mg/kg	۶۰ رت بالغ که به چهار گروه تقسیم‌بندی شدند. (۱) سالین NAC (۲) (۳) NAF (سدیم فلوراید) NAF+NAC (۴)	۲۰۱۵	DeminFeng و همکاران [۱۹]		
آرسنیک برای سیستم تناسلی موش نر سمعی است و کیفیت و کمیت اسperm‌ها را در چار اختلال می‌کند. استفاده همزمان از NAC تأثیرات ناشی از آرسنیک بر سیستم تناسلی را تا حدودی بهبود بخشد.	۵ روز درمان و پیشگیری	NAC ۴۰ mlMol	۳ گروه ده تایی موش نر بالغ	۲۰۱۵	Silva و همکاران [۲۰]		
می‌تواند سلول‌های بیضه را از تخریب و مرگ سلولی را از طریق پیشگیری از آسیب اکسیداتیو در شبکه آندوپلاسمی بیضه‌ها جلوگیری کند.	۲۴ ساعت	NAC ۱۰۰ mg/kg هر ۸ ساعت یکبار	۴ گروه ۱۲ تایی موش	۲۰۱۳	Yan-Li Ji و همکاران [۲۱]		

## تأثیر مکمل یاری N-استیل سیستئین بر پارامترهای کیفیت اسپرم، ...

نام نویسنده	سال چاپ	گروه مطالعه	مداخله	مدت مداخله	نتیجه گیری	مطالعات حیوانی
Kumar و همکاران [۲۲]	۲۰۱۳	۸ گروه شش تابی رت بالغ	NAC ۳۰۰ mg/kg	سه ماه	استفاده از NAC اثرات سمي ناشی از کادمیوم و سرب را به طور چشمگیری معکوس می کند که نشان دهنده پتانسیل بالقوه آتنی - اکسیدانی است و توانایی جایگزین کردن ذخایر گلوتاتیون را دارد. به علاوه این ماده میزان تجمع کادمیوم و سرب را در بافت های مختلف کاهش داد.	درمجموع این مطالعه نشان داد که بعنوان یک آتنی اکسیدان EJE پتانسیل بالقوه بیشتری نسبت به NAC برای تسکین اثرات مضر داروهای ضدسرطان مثل سیس پلاتین بر عملکرد و فعالیت پیشنهاد دارد.
Anand و همکاران [۲۳]	۲۰۱۳	۶ گروه ده تابی رت بالغ NAC+CIS	NAC ۱۵۰ mg/kg	۷ روز	NAC برای تسکین اثرات مضر داروهای ضدسرطان مثل سیس پلاتین بر عملکرد و فعالیت پیشنهاد دارد.	در این بررسی کاهش معنی داری در وزن بیضه، اپیدیدیم، شمارش کل اسپرم، تحرک و قدرت زنده ماندن اسپرم در گروه دوم مشاهده شد. در گروه سوم و چهارم افزایش معنی داری در تحرک و قدرت زنده ماندن اسپرم مشاهده شد. در گروه دوم افزایش معناداری در غلظت MDA و کاهش معناداری در فعالیت سپری اکسید دیسموتاز مشاهده شد. در گروه چهارم: استات سرب همراه با ویتامین E گروه پنجم: استات سرب به همراه NAC دیده شد. با توجه به نتایج این مطالعه به نظر می رسد ویتامین E و به میزان کمتر عصاره آبی سیر اثرات آتنی - اکسیدانی خوبی روى استرس اکسیدانیو ایجاد شده توسط سرب دارد.
Asadpour و همکاران [۲۴]	۲۰۱۲	۲۵ رت نایالغ در پنج گروه گروه چهارم: استات سرب همراه با ویتامین E گروه پنجم: استات سرب به همراه NAC	عصاره سیر	۳۵ روز	گروه اول: کنترل گروه دوم: استات سرب گروه سوم: استات سرب به همراه	در این بررسی کاهش معنی داری در وزن بیضه، اپیدیدیم، شمارش کل اسپرم، تحرک و قدرت زنده ماندن اسپرم در گروه دوم مشاهده شد. در گروه سوم و چهارم افزایش معنی داری در تحرک و قدرت زنده ماندن اسپرم مشاهده شد. در گروه دوم افزایش معناداری در غلظت MDA و کاهش معناداری در فعالیت سپری اکسید دیسموتاز مشاهده شد. در گروه چهارم: استات سرب همراه با ویتامین E گروه پنجم: استات سرب به همراه NAC دیده شد. با توجه به نتایج این مطالعه به نظر می رسد ویتامین E و به میزان کمتر عصاره آبی سیر اثرات آتنی - اکسیدانی خوبی روى استرس اکسیدانیو ایجاد شده توسط سرب دارد.
Ankur و همکاران [۲۵]	۲۰۱۲	۶ گروه هشت تابی رت ن زیاد آلبینو	NAC ۶۰۰ mg/kg دوبار در هفت	۳۰ روز	تجویز همزمان NAC می تواند کاهش اندازه بیضه و توقف اسپرمatoژن ناشی از تجویز HCG را جبران و بازسازی کند.	تجویز همزمان NAC می تواند کاهش اندازه بیضه و توقف اسپرمatoژن ناشی از تجویز HCG را جبران و بازسازی کند.

## مطالعات حیوانی

نام نویسنده	سال چاپ	گروه مطالعه	مدخله	مدت مداخله	نتیجه گیری
Oksay و همکاران [۲۶]	۲۰۱۲	۳۶ رت نر بالغ که در چهار گروه طبقه‌بندی شدند.	NAC ۱۵۰ mg/kg	۴ هفته	فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز و غلاظت ویتامین A در بیضه‌ها در بین ۴ گروه تفاوتی نداشت، اما توانت آسیب اکسیداتیو NAC ناشی از دیازیتون را در بیضه‌ها تبدیل کند. درنتیجه استفاده از NAC می‌تواند در کاهش آسیب اکسیداتیو ایجاد شده ناشی از حشره‌کش‌های حاوی ارگانوفسفات سودمند باشد.
Reddy و همکاران [۱۶]	۲۰۱۱	۴ گروه هشت تابی رت نر نژاد آلبینو	ترزیق NAC در روز دوم، چهارم، ششم و هشتم و دهم پس از قرارگرفتن در معرض آرسنیک تویلدمثی، کاهش استرس اکسیداتیو القا شده توسط آرسنیک شد.	۳۵ روز	ترزیق داخل صفاقی NAC در موش‌هایی که در معرض آرسنیک قرار گرفته بودند باعث افزایش چشمگیری در وزن ارگان‌های تویلدمثی، کاهش استرس اکسیداتیو مصرف NAC تأثیری بر بهبود وضعیت ایجاد شده در اثر عمل جراحی واپریکوس آزمایشی در رت‌ها نداشت.
Duarte و همکاران [۲۷]	۲۰۰۹	۲۵ رت که به طور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند.	۵۰ mg/kg/day	دو ماه	استفاده از این دو ماده می‌تواند به طور چشمگیری اثرات سمی و آسیب سلولی ناشی از تراسیکلین را بر روی آنزیم‌های شاخص آنتی-اکسیدانی در سلول‌های بیضه کاهش دهد و میزان استرس اکسیداتیو و آسیب سلولی را بهبود دهد.
Farombia و همکاران [۲۸]	۲۰۰۷	۴۰ رت بالغ که به ۴ گروه تصادفی تقسیم شدند.	NAC ۵۰ mg/kg و ویتامین C ۲۰۰ mg/kg	۱۴ روز	گروه یک گروه کنترل، گروه دوم تحت عمل جراحی، گروه سوم، دریافت ۱۵۰ میلی گرم NAC قبل و بعد از عمل پیج- خوردگی سبب بهبود تعادل چهارم و پنجم نیز به ترتیب ۱۵۰ NAC حدود ۳۰ دقیقه اکسیدانی/ آنتی اکسیدانی شد، قبل از عمل پیج خوردگی، در حالی که در گروه پنجم مصرف NAC روی شاخص‌های پیوشیمایی سلول‌های نطفه هیچ تغییر چشمگیری ایجاد نکرد.
Payabvash و همکاران [۲۹]	۲۰۰۶	۵ گروه ۱۴ تابی رت	گروه یک گروه کنترل، گروه دوم پیج خوردگی، بعد از عمل پیج- خوردگی و بعد از عمل رفع پیج خوردگی بیضه‌ها دریافت کردند.	در گروه سوم و چهارم تجویز NAC قبل و بعد از عمل پیج- خوردگی سبب بهبود تعادل چهارم و پنجم نیز به ترتیب ۱۵۰ NAC حدود ۳۰ دقیقه اکسیدانی/ آنتی اکسیدانی شد، قبل از عمل پیج خوردگی، در حالی که در گروه پنجم مصرف NAC روی شاخص‌های پیوشیمایی سلول‌های نطفه هیچ تغییر چشمگیری ایجاد نکرد.	
Ali Cay و همکاران [۳۰]	۲۰۰۵	۲۵ رت که به طور تصادفی در چهار گروه طبقه‌بندی شدند.	NAC ۲۰ mg/kg	۵ ساعت پس از عمل Torsion و detorsion	مصرف NAC می‌تواند یک عامل محافظتی در برابر تغییرات بیوشیمیایی ایجاد شده ناشی از استرس اکسیداتیو در سلول‌های بیضه به سبب پیج خوردگی در آن- ها باشد.

تأثیر مکمل N-استیل سیستئین بر ناباروری مردان در چند زمینه قابل بررسی است.

NAC منبع گروه سولفیدریل در سلول‌ها می‌باشد که

اسپرماتوزوآ نشان داده‌اند. سلنیوم و سایر سلنیوپروتئین‌های موجود در پوشش کپسولی اسپرم نقش آنتی‌اکسیدانی خود را از طریق افزایش فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز، کاهش رادیکال‌های آزاد و حفظ ساختار DNA اسپرم ایفا می‌کنند [۲]. NAC مشتملی از اسید آمینه L-سیستئین است و می‌تواند به عنوان پیش‌ساز گلوتاتیون، سبب بازسازی ذخایر آن و افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدانی شود. در کارآزمایی بالینی انجام گرفته توسط محتمدرضا صفری‌نژاد و همکاران تأثیر مکمل یاری همزمان این دو ماده نشان داد که ارتباط مستقیم و معناداری میان غلظت سلنیوم و NAC مایع سمن و پارامترهای کیفیت از جمله میانگین غلظت اسپرم‌ها، حرکت و مورفولوژی نرمال آن‌ها وجود دارد. این مطالعه نشان می‌دهد مکمل یاری با NAC سبب افزایش اثرات سودمند سلنیوم بر اسپرم‌های اسپرم می‌شود. به علاوه این که نتایج کاهش FSH و افزایش سطح تستوسترون را نشان می‌دهد [۲]. داروی تتراسیکلین به عنوان یکی از رایج‌ترین آنتی‌بیوتیک‌های مصرفی برای درمان عفونت‌های باکتریایی، می‌تواند منجر به اختلالات بیوشیمیایی از جمله آسیب به بیضه‌ها در انسان و یا حیوان شود. در مطالعه انجام شده توسط Farombia و همکاران نشان داده شد که استفاده از NAC در کنار ویتامین C می‌تواند به طور چشمگیری اثرات سمی و آسیب سلولی ناشی از تتراسیکلین را بر روی آنزیم‌های شاخص آنتی‌اکسیدانی در سلول‌های بیضه کاهش دهد و میزان استرس اکسیداتیو و آسیب سلولی را بهبود بخشد [۲۸]. تأثیر NAC بر پاکسازی تأثیر فلزات سمی مثل کادمیوم و یا داروها

تجمع برخی فلزات در سلول، تأثیر مخربی بر عملکرد بیضه‌ها دارد، به طور مثال تجمع کادمیوم باعث افزایش استرس اکسیداتیو در اثر اتصال به گروه سولفیدریل پروتئین‌ها و به دام انداختن گلوتاتیون خواهد شد. در ادامه این استرس اکسیداتیو مکانیسم‌های تصحیح DNA را چهار اختلال کرده، منجر به القای تکثیر سلولی و تشکیل تومور می‌شود. از طرفی تجمع فرآورده‌های حاصل از پراکسیداسیون لپیدها (LPP) سبب آسیب به محتابات سلول در بافت‌های مختلف و بروز مشکل می‌شود [۳۵]. NAC به عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی با خاصیت جایگزین کردن ذخایر گلوتاتیون سلول می‌تواند به عنوان پاک‌کننده رادیکال‌های آزاد در سطح سلول و یک عامل شلاته‌شونده با فلزات سنگین عمل کند [۳۶]. این تأثیر در مطالعه انجام گرفته توسط Kumar و همکاران قابل مشاهده است؛ به طوری که استفاده از NAC اثرات سمی ناشی از کادمیوم و سرب را به طور چشمگیری معکوس می‌کند که نشان‌دهنده پتانسیل بالقوه آنتی‌اکسیدانی و جایگزین کردن ذخایر

توانایی پاکسازی رادیکال‌های آزاد را از طریق واکنش با گونه‌های فعال اکسیژن، مثل رادیکال هیدروکسیل دارد [۳۱]. این ماده توانایی عبور از غشای پلاسمایی سلول را داشته، به عنوان یک منبع جایگزین برای تأمین ذخایر سلولی گلوتاتیون عمل می‌کند [۳۲]. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> در گذشته به عنوان یک پیام‌رسان داخلی محرك فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF) در سلول‌های عضله صاف ماهیچه عروق شناخته شده است. اتصال PDGF با گیرنده‌اش سبب شکل-گیری رادیکال پراکسید می‌شود و این فرآیند توسط بیان آنزیم کاتالاز داخل سلولی مهار می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که آنتی-اکسیدان‌ها به ویژه ترکیبات حاوی گروه تیول مثل NAC قادر به تقیید تأثیر مهارکننده‌گی کاتالاز بوده، می‌تواند سبب توقف واکنش‌های آبشاری پروتئین کیناز شوند [۳۳]. از سویی دیگر افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن در اثر عدم تعادل بین مواد پراکسیدان و آنتی‌اکسیدان بر روی غشای پلاسمایی اسپرم تأثیر سمی می‌گذارد و بنابراین می‌تواند بر عملکرد اسپرم تأثیر مخرب داشته باشد. به عنوان مثال مطالعه انجام گرفته توسط HailCiftci و همکاران روی مردان نایارور نشان داد NAC سبب بهبود پارامترهای اسپرم، وضعیت اکسیدان و آنتی‌اکسیدانی در مردان نایارور می‌شود [۱۷]. دارایی پتانسیل بالقوه برای خشی‌سازی رادیکال‌های آزاد است و حاوی تعداد زیادی گروه تیول (مثل گلوتاتیون) بوده، می‌تواند سبب افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدان‌هایی مانند گلوتاتیون پراکسیداز شود [۳۴]. به علاوه NAC می‌تواند سبب کاهش پراکسیداسیون لپیدها در بافت بیضه و کاهش سطوح MDA و کاهش آسیب هیستوپاتولیک به بیضه‌ها شود. در مطالعه Yan-Li و همکاران مشخص شد که NAC می‌تواند از تخریب و مرگ سلول‌های بیضه از طریق پیشگیری از آسیب اکسیداتیو در شبکه آندوپلاسمی بیضه‌ها جلوگیری کند [۲۱]. مطالعه Payabvash و همکاران نشان داد که مصرف NAC می‌تواند یک عامل محافظتی در برابر تغییرات بیوشیمیایی ایجاد شده ناشی از استرس اکسیداتیو در سلول‌های بیضه به سبب پیچ خوردگی در آن‌ها باشد، در حالی که مطالعه انجام شده توسط سید مهدی پایابوش نشان داد که مصرف NAC بعد از عمل جراحی رفع پیچ خوردگی، روی شاخص‌های بیوشیمیایی سلول‌های نطفه هیچ تغییر چشمگیری ایجاد نکرد [۲۹].

تأثیر سینرژیک NAC و سلنیوم بر بهبود پارامترهای کیفیت اسپرم طی سال‌های اخیر آسیب اکسیداتیو به DNA اسپرم به عنوان یک عامل حیاتی در کاهش کیفیت مایع سمن و عامل مؤثر بر نایاروری مردان شناخته شده است. تاکنون مطالعات متعددی تأثیر سلنیوم را بر بهبود پارامترهای اسپرم، اسپرماتوژن و عملکرد

به واریکوسل انجام شد، نیز نتایج نشان داد درصد کمبود پروتامین و میزان شکنندگی DNA در گروه دریافت‌کننده NAC پس از جراحی واریکوسل به طور معناداری کاهش می‌یابد، همچنین این ماده سبب حفظ سلامت کروماتین، بهبود پارامترهای اسپرم به ویژه غلظت و حرکت اسپرم و افزایش میزان بارداری می‌شود [۱۵]. با این حال در مطالعه‌ای دیگر Fernando Duarte و همکاران، مصرف NAC تأثیری بر بهبود وضعیت ایجادشده در اثر عمل جراحی واریکوسل آزمایشی در رت‌ها نداشت [۲۷].

### نتیجه‌گیری

با بررسی کارآزمایی‌های بالینی انجام گرفته در رابطه با تأثیر مکمل NAC بر روی پارامترهای کیفیت اسپرم و مارکرهای بیوشمیایی گاهی اوقات به نتایج متناقضی برخورد می‌کنیم. در میان مطالعات انسانی هر سه مطالعه تأثیر آنتی‌اکسیدانی این مکمل و پتانسیل بالقوه آن برای بهبود میزان باروری مردان را تأیید کردند. در میان مطالعات حیوانی نیز ده مطالعه تأثیر آنتی‌اکسیدانی این مکمل را تأیید کردند و بهبود در پارامترهای اسپرم و یا شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی را نشان دادند؛ در حالی که در چهار مطالعه تأثیر چشمگیری پس از مصرف این مکمل مشاهده نشد. از سویی اکثر مطالعات انسانی بیشتر برای بی‌بردن به عملکرد دقیق‌تر این نیاز به مطالعات انسانی داشتند که این مطالعات مطرح کننده تأثیر آنتی‌اکسیدانی قوی این مکمل بودند. مکمل NAC داروی بی‌خطر و ارزان‌قیمتی است و تأثیر مطلوبی بر پیشگیری از بروز آسیب اکسیداتیو و حفظ عملکرد تولیدمثلی بیضه‌ها نشان داده است و تاکنون عارضه‌ای از مصرف این مکمل در هیچ مطالعه‌ای گزارش نشده است. از این‌رو مصرف آن می‌تواند با مکائیسم‌های مختلفی برای بهبود وضعیت مردان نابارور توصیه شود، هرچند به مطالعات بیشتری از نوع کارآزمایی بالینی در این زمینه مورد نیاز است.

### تشکر و قدردانی

این پژوهش با مساعدت کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به انجام رسیده است، از این‌رو تویستندگان نهایت قدردانی و تشکر را دارا می‌باشند.

### References:

- [1] Gnoth C, Godehardt E, Frank-Hermann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence

گلوتاتیون می‌باشد. به علاوه این ماده میزان تجمع کادمیوم و سرب را در بافت‌های مختلف کاهش داد [۲۲]. در مطالعه انجام‌شده توسط Oksay و همکاران NAC توانست آسیب اکسیداتیو ناشی از دیازینون را در بیضه‌ها تعییل کند. در نتیجه استفاده از NAC می‌تواند در کاهش آسیب اکسیداتیو ایجادشده ناشی از حشره‌کش‌های حاوی ارگانوفسفات سودمند باشد [۲۶]. آرسنیک برای سیستم تناسلی موش نر سمی است و کیفیت و کمیت اسپرم-ها را دچار اختلال می‌کند. مطالعه Silva و همکاران نشان داد این تأثیرات بعد از استفاده از محلول درمانی هنوز پایدار می‌ماند؛ هرچند که استفاده همزمان از NAC تأثیرات ناشی از آرسنیک بر سیستم تناسلی را تا حدودی بهبود می‌بخشد [۲۰]. این در حالی است که مطالعه Anand و همکاران نشان داد که (EJE) پاتنسیل بالقوه بیشتری نسبت به NAC برای تسکین اثرات مضری داروهای ضدسرطان مثل سیسپلاتین بر عملکرد و فعالیت بیضه‌ها دارد [۲۳].

تأثیر NAC بر بهبود واریکوسل در حال حاضر واریکوسل یکی از شایع‌ترین دلایل ناباروری در مردان جوان است. در این اختلال در بیضه‌های سیاهرگ بیضه‌ها دچار مشکل شده، سبب گشادی رگ‌ها و اختلال در خونرسانی و کاهش تعداد و حرکت اسپرم‌ها و افزایش اشکال غیرطبیعی اسپرم‌ها می‌شود. این فرضیه مطرح است که واریکوسل سبب تغییر وضعیت اسپرماتوژن می‌شود. به علاوه این که واریکوسل می‌تواند سبب تخرب سلول‌های تخم در حین میوز شود. از طرفی افزایش غلظت گونه‌های فعل اکسیژن در مایع سeminال افراد مبتلا به واریکوسل سبب آسیب به DNA و تخرب ساختار سلول‌های تخم خواهد شد. اتفاق دیگر این است که طی واریکوسل تولید گونه‌های فعل اکسیژن (ROS) و میزان پراکسیداسیون لپیدها فراتر از توان آنتی‌اکسیدان‌های داخل سلول است [۳۷-۳۹]. به عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی می‌تواند با پاکسازی رادیکال‌های آزاد، افزایش تولید گلوتاتیون، کاهش باندهای دی‌سولفید و کاهش ویسکوزیته و الاستیسیته مایع سeminال نیز احتمالاً سبب بهبود وضعیت در واریکوسل شود. در کارآزمایی بالینی که توسط فروغ برکت و همکاران روی مردان نابارور مبتلا

of subfertility and infertility. *Hum Reprod* 2005; 20(5): 1144-7.

- [2] Safarinejad MR, Safarinejad S. Efficacy of selenium and/or N-acetyl-cysteine for improving semen parameters in infertile men: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol* 2009; 181(2): 741-51.
- [3] Aflakseir A, Mahdiyar M. The Role of Religious Coping Strategies in Predicting Depression among a Sample of Women with Fertility Problems in Shiraz. *J Reprod Infertil* 2016; 17(2): 117-22.
- [4] Parsanezhad ME, Jahromi BN, Zare N, Keramati P, Khalili A, Parsa-Nezhad M. Epidemiology and etiology of infertility in Iran, systematic review and meta-analysis. *Womens Health Issues* 2013; 2:6.
- [5] Mendiola J, Torres-Cantero AM, Vioque J, Moreno-Grau JM, Ten J, Roca M, et al. A low intake of antioxidant nutrients is associated with poor semen quality in patients attending fertility clinics. *Fertil sterl* 2010; 93(4): 1128-33.
- [6] Nakae D, Akai H, Kishida H, Kusuoka O, Tsutsumi M, Konishi Y. Age and Organ Dependent Spontaneous Generation of Nuclear 8-Hydroxydeoxyguanosine in Male Fischer 344 Rats. *Lab Invest* 2000; 80(2): 249-61.
- [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* 2007; 39(1): 44-84.
- [8] Manna SK, Zhang HJ, Yan T, Oberley LW, Aggarwal BB. Overexpression of manganese superoxide dismutase suppresses tumor necrosis factor-induced apoptosis and activation of nuclear transcription factor-kappaB and activated protein-1. *J Biol Chem* 1998; 273(21): 13245-54.
- [9] Irvine DS. Glutathione as a treatment for male infertility. *Rev Reprod* 1996; 1(1): 6-12.
- [10] Costabile RA, Spevak M. Cancer and male factor infertility. *Oncology (Williston Park)* 1998; 12(4): 557-62.
- [11] Filho DW, Torres MA, Bordin AL, Creczynski-Pasa TB, Boveris A. Spermatic cord torsion, reactive oxygen and nitrogen species and ischemia-reperfusion injury. *Mol Aspects Med* 2004; 25(1-2): 199-210.
- [12] De Flora S, Grassi C, Carati L. Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment. *Eur Respir J* 1997; 10(7): 1535-41.
- [13] Clement SL, Hellier BC, Elberson LR, Staska RT, Evans MA. Flies (Diptera: Muscidae: Calliphoridae) are efficient pollinators of Allium ampeloprasum L. (Alliaceae) in field cages. *J Econ Entomol* 2007; 100(1): 131-5.
- [14] Cobo J, Castiñeira M. Oxidative stress, mitochondrial respiration, and glycemic control: clues from chronic supplementation with Cr<sup>3+</sup> or As<sup>3+</sup> to male Wistar rats. *Nutrition* 1997; 13(11-12): 965-70.
- [15] 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 Varicocelectomy. *Int J Fertil* 2016; 10(1): 120-6.
- [16] Reddy PS, Rani GP, Sainath SB, Meena R, Supriya C. Protective effects of N-acetylcysteine against arsenic-induced oxidative stress and reprotoxicity in male mice. *J Trace Elem Med Biol* 2011; 25(4): 247-53.
- [17] Ciftci H, Verit A, Savas M, Yeni E, Erel O. Effects of N-acetylcysteine on semen parameters and oxidative/antioxidant status. *J Urolo* 2009; 74(1): 73-6.
- [18] Kunle-Alabi OT, Akindele OO, Odoh MI, Oghenetega BO, Raji Y. Comparative effects of coconut water and N-Acetyl cysteine on the hypothalamo-pituitary-gonadal axis of male rats. *Songklanakarin J Sci Technol* 2017; 39(6).
- [19] Feng D, Huang H, Yang Y, Yan T, Jin Y, Cheng X, et al. Ameliorative effects of N-acetylcysteine on fluoride-induced oxidative stress and DNA damage in male rats' testis. *Mutation Research* 2015; 792: 35-45.
- [20] da Silva RF, Borges CdS, Villela e Silva P, Missassi G, Kiguti LRA, Pupo AS, et al. The coadministration of N-acetylcysteine ameliorates the effects of arsenic trioxide on the male mouse genital system. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016(6).
- [21] Ji YL, Wang H, Zhang C, Zhang Y, Zhao M, Chen YH, et al. N-acetylcysteine protects against cadmium-induced germ cell apoptosis by inhibiting endoplasmic reticulum stress in testes. *Asian J Androl* 2013; 15(2): 290-6.
- [22] Kumar BA, ReddyAG, Kumar PR, Reddy YR, Rao TM, Haritha C. Protective role of N-Acetyl L-Cysteine against reproductive toxicity due to interaction of lead and cadmium in male Wistar rats. *J Nat Sci Biol Med* 2013; 4(2): 414-9.
- [23] Anand H, Misro M, Sharma S, Prakash S. Protective effects of Eugenia jambolana extract versus N-acetyl cysteine against cisplatin-induced damage in rat testis. *Andrologia* 2015; 47(2): 194-208.
- [24] Asadpour R, Azari M, Hejazi M, Tayefi H, Zaboli N, editors. Protective effects of garlic aqueous extract (*Allium sativum*), vitamin E, and N-acetylcysteine on reproductive quality of male rats exposed to lead. *Vet Res Forum* 2013; 4(4): 251-7.
- [25] Maheshwari A, Misro M, Aggarwal A, Sharma RK. N-acetyl-L-cysteine modulates multiple signaling pathways to rescue male germ cells from apoptosis induced by chronic hCG administration to rats. *Apoptosis* 2012; 17(6): 551-65.
- [26] Oksay T, Naziroğlu M, Ergün O, Doğan S, Özatik O, Armağan A, et al. N-acetyl cysteine attenuates diazinon exposure-induced oxidative stress in rat testis. *Andrologia* 2013; 45(3): 171-7.

- [27] Duarte F, Blaya R, Telöken PE, Becker D, Fernandes M, Rhoden EL. The effects of N-acetylcysteine on spermatogenesis and degree of testicular germ cell apoptosis in an experimental model of varicocele in rats. *Int Urol Nephrol* 2010; 42(3): 603-8.
- [28] Farombi EO, Ugwuezunmba MC, Ezenwadi TT, Oyeyemi MO, Ekor M. Tetracycline-induced reproductive toxicity in male rats: effects of vitamin C and N-acetylcysteine. *Exp Toxicol Pathol* 2008; 60(1): 77-85.
- [29] Payabvash S, Salmasi AH, Kiumehr S, Tavangar SM, Nourbakhsh B, Faghihi SH, et al. Salutary effects of N-acetylcysteine on apoptotic damage in a rat model of testicular torsion. *Urol Int* 2007; 79(3): 248-54.
- [30] Çay A, Alver A, Küçük M, İşık O, Eminagaoglu MS, Karahan SC, et al. The effects of N-acetylcysteine on antioxidant enzymeactivities in experimental testicular torsion. *J Surg Res* 2006; 131(2): 199-203.
- [31] Zafarullah M, Li W, Sylvester J, Ahmad M. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60(1): 6-20.
- [32] Roberfroid M, Calderon P. Free radicals and oxidation phenomena in biological systems. 1995. New York: Marcel Dekker, Inc.
- [33] Sundaresan M, Yu ZX, Ferrans VJ, Irani K, Finkel T. Requirement for generation of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> for platelet-derived growth factor signal transduction. *Science* 1995; 270(5234): 296-9.
- [34] Braga PC. Drugs in bronchial mucology: Raven Press (ID); 1989.
- [35] Stohs SJ, Bagchi D, Hassoun E, Bagchi M. Oxidative mechanisms in the toxicity of chromium and cadmium ions. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2001; 20(2).
- [36] Clement SL, Hellier BC, Elberson LR, Staska RT, Evans MA. Flies (Diptera: Muscidae: Calliphoridae) are efficient pollinators of Allium ampeloprasum L.(Alliaceae) in field cages. *J Economic Entomol* 2007; 100(1): 131-5.
- [37] Sakamoto H, Ogawa Y, Yoshida H. Relationship between testicular volume and varicocele in patients with infertility. *J Urol* 2008; 71(1): 104-9.
- [38] Jung A, Schuppe HC. Influence of genital heat stress on semen quality in human. *Andrologia* 2007; 39(6): 203-15.
- [39] Cam K, Simsek F, Yuksel M, Turker L, Haklar G, Yalcin S, et al. The role of reactive oxygen species and apoptosis in the pathogenesis of varicocele in a rat model and efficiency of vitamin E treatment. *Int J Androl* 2004; 27(4): 228-33.