

The effect of chemotherapy drugs on male germ cells and fertility in men

ARTICLE INFO

Article Type

Review Article

Authors

Nasrin Pashootan, Parisa Derogar, Samaneh Mohammadi, Seyede Razie Sadat Shirazi, Tamouchin Moharram*
Sarem Gynecology, Obstetrics and Infertility Research Center, Sarem Women's Hospital, Iran University of Medical Sciences (IUMS), Tehran, Iran.

*Corresponding Author

Tamouchin Moharrami Ph.D., Sarem Fertility and Infertility Research Center (SAFIR), Sarem Women's Hospital, Iran University of Medical Sciences (IUMS), Tehran, Iran. Tel: +98 (21) 44670888. Fax: +98 (21) 44670432. Postal code: 1396956111. E-mail addresses: tamochinmoh@gmail.com.

ABSTRACT

Introduction: During the past few decades, as a result of progress in the diagnosis and treatment, the number of cancer survivors has increased. Cancer treatments often have many side effects, depending on the patient's age, type of cancer, treatment regimen, and dose of medication. One of the most important complications following treatment, especially in testicular and prostate cancers in men, is infertility. Testicular tissue is very sensitive to chemotherapy and radiotherapy. The harmful effects of chemotherapy on germ cells depend on many factors, including the initial parameters of semen, method of drug administration, the type and dose of chemotherapy regimens, and the stage of spermatogenesis at the time of drug administration. Unfortunately, clinical researches in humans are difficult because cancer treatments are often a combination of chemotherapy and radiotherapy.

Conclusion: Hence, experimental studies in animal models are important in order to define the mechanism involved in the toxicity effects on gonads and the drugs used. This would help the evaluation of the effects of drug administration alone or in combination on mature and immature testes. These data will provide cancer patients with better information, after recovery, regarding the risks of chemotherapy for their future fertility. It would also offer fertility options for the preservation of their fertility. The aim of this study was to evaluate the effects and side complications of some chemotherapy drugs on fertility in men.

Keywords: Cancer; Infertility; Chemotherapy; Radiotherapy; Semen.

Received: 4 June, 2022

Accepted: 17 June, 2022

e Published: 19 February, 2023

Article History

اثر داروهای شیمی درمانی بر سلول های زایای مردانه و باروری در مردان

نسرین پشوتن، پریسا دروگر، سمانه محمدی، سیده راضیه سادات شیرازی، تموچین محرمی*

مرکز تحقیقات زنان، زایمان و ناباروری صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

چکیده

مقدمه: در طول چند دهه ی گذشته، به لطف پیشرفت در تشخیص و درمان، تعداد بازماندگان سرطان افزایش یافته است. درمان های سرطان بسته به سن بیمار، نوع سرطان، رژیم درمانی و دوز داروها اغلب با عوارض جانبی بسیاری همراه می باشد. یکی از مهمترین عوارض بخصوص در سرطان های بیضه و پروستات در مردان، مشکلات ناباروری بعد از درمان سرطان است. بافت بیضه به شیمی درمانی و رادیوتراپی بسیار حساس است. اثرات مضر شیمی درمانی بر روی سلول های زایا به عوامل بسیاری از جمله پارامترهای اولیه ی مایع منی، نحوه ی تجویز دارو، نوع و دوز رژیم های شیمی درمانی و مرحله اسپرم زایی در طول زمان تجویز دارو بستگی دارد. متاسفانه مطالعات بالینی در انسان دشوار هستند زیرا درمان های سرطان اغلب ترکیبی از شیمی درمانی و رادیوتراپی می باشند.

نتیجه گیری: بنابراین، انجام مطالعات تجربی در مدل های حیوانی به منظور تعریف مکانیسم دخیل در سمیت گناد و دارو مهم است تا اثرات تجویز آن ها به تنهایی یا به صورت ترکیبی بر روی بیضه های بالغ و نابالغ ارزیابی گردد. این داده ها به اطلاع بهتر بیماران سرطانی پس از بهبودی در مورد خطرات شیمی درمانی برای باروری آینده آن ها و پیشنهاد گزینه های حفظ باروری کمک می کند. در این بررسی، ما به مرور نحوه ی اثر و عوارض جانبی برخی از داروهای شیمی درمانی بر باروری در مردان می پردازیم.

کلید واژه ها: سرطان؛ ناباروری؛ شیمی درمانی؛ رادیو تراپی؛ مایع منی.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۳/۱۴

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۳/۲۷

***نویسنده مسئول:** تموچین محرمی؛ دکتری تخصصی؛ مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم، بخش ژنتیک مولکولی بیمارستان فوق تخصصی صارم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱۴۴۶۷۰۸۸۸، فکس: ۰۲۱۴۴۶۷۰۴۳۲، کد پستی: ۱۳۹۶۹۵۶۱۱۱، ایمیل: tamochinmoh@gmail.com

مقدمه

امروزه ناباروری به یکی از مشکلات مهم در جوامع تبدیل شده است. ناباروری در مردان می تواند در اثر عوامل متعددی ایجاد شود که یکی از مهمترین عوامل بیماری سرطان و روش های درمانی آن است. روش های درمان سرطان که شامل پرتو درمانی و شیمی درمانی است می توانند به سلول های زایای جنسی مردان آسیب زده و باعث ناباروری به صورت دائم

یا موقت شوند^[۱]. سلول های زایای نر، مجموعه های از سلول های تمایز نیافته ای هستند که در مجموع، اسپرماتوگونی ها را شامل می شوند. این سلول ها در انسان به دو رده سلولی اسپرماتوگونی نوع A و B وجود دارد که رده A به دو گروه سلول های تیره (Adark) و سلول های رنگ پریده (Apale) تقسیم می شود. بر طبق بررسی های صورت گرفته، مشخص شده است که Adark همان سلول های بنیادی اسپرماتوگونی^۱ با تقسیم میتوزی اندک است که پایداری ژنتیکی بالا و جهش کمتری در آن ها رخ می دهد^[۲،۳].

علاوه بر خود بیماری سرطان که می تواند بر اسپرماتوزوئید آسیب وارد کند، روش های درمانی مانند پرتو تراپی، شیمی تراپی، هورمون تراپی، ایمونوتراپی و همچنین میزان دوز دارویی نیز در ایجاد ناباروری دخیل هستند. روش های درمانی، با هدف قراردادن سلول های پر تکثیر، اثر درمانی خود را بر سلول های سرطانی می گذارند^[۴]. در این میان سلول های سرطانی با توجه به میزان تکثیر بالای آن ها دچار آسیب و مرگ شده و نهایتاً باعث کاهش یا از بین رفتن باروری فرد می شوند^[۵]. همچنین، در سرطان هایی مانند پروستات، بیضه و مثانه ممکن است اندام های تولید مثلی نیز دچار آسیب گردیده و باعث تولید اسپرم غیر طبیعی و نهایتاً ناباروری شود^[۳،۵]. تاثیر مخرب داروهای شیمی درمانی، بر غدد جنسی به عوامل زیادی از جمله پارامترهای اولیه ی منی، میزان دوز تجویزی دارو، نوع رژیم های شیمی درمانی، راه تجویز دارو و چگونگی مرحله اسپرماتوزن در زمان تجویز دارو بستگی دارد^[۱]. از سوی دیگر، اثرات مخرب داروها بر روی سلول های زایا در افرادی که در کودکی دچار سرطان شده اند حتی قبل از زمان بلوغ ثابت شده است^[۶].

مطالعات اخیر نشان داده اند که بیضه ها در تمام مراحل زندگی و رشدی فرد می تواند تحت تاثیر درمان های دارویی قرار گیرد و درصد الیگوزوسپرمی و آروسپرمی با میزان دارو و رژیم درمانی افراد در ارتباط است^[۷، ۸]. همچنین، میزان آسیب به سلول های زایا به شدت درمان بستگی دارد به گونه ای که در شیمی تراپی و پرتوتراپی با دوز پائین تنها سلول های اسپرماتوگونی B و Apale از بین رفته و سلول های Adark باقی می ماند و بدین گونه باروری فرد حفظ می شود^[۷]. اما، در شیمی تراپی با دوز بالا سندرم SCO^۲ ایجاد شده که در این حالت تمام سلول های اسپرماتوگونی از بین رفته و تنها سلول های سرتولی باقی می ماند و فرد نابارور می گردد^[۵]. امروزه، به منظور اثر بخشی بهتر شیمی درمانی در افراد، از ترکیباتی مانند MOPP (مکلورتامین، وینکریستین، پروکاربازین و پردنیزون) و ABVD (آدریامایسین، بلنومایسین، وینبلاستین و داکاربازین) در درمان لنفوم هوکچین و برای موارد دیگر از جمله سیکلوفسفامید، دوکسوروبیسین، وینکریستین و پردنیزولون به طور مکرر استفاده می شود که به دلیل دارا بودن مواد الکیله کننده خطر ناباروری را افزایش می دهند^[۹، ۱۰]. بیشتر مولکول های شیمی درمانی بر اساس خطر

Spermatogonial stem cells^۱
Sertoli cell-only syndrome^۲

تعملات نزدیک با SSCs هستند و یک محیط کوچک مناسب که اصطلاحاً به آن طاقچه می‌گویند را تشکیل می‌دهند که این برای تجدید و تمایز اسپرم ضروری است^[۱۶]. دوران کودکی اغلب به عنوان دوران رشد بیضه‌ها در نظر گرفته می‌شوند که این عامل از بیضه‌ها در برابر اثرات نامطلوب شیمی‌درمانی محافظت می‌کند^[۱۷]. با این حال، بیضه‌ی انسان قبل از بلوغ با افزایش حجم بیضه، تکثیر سلول‌های نابالغ سرتولی و افزایش تعداد سلول‌های لیدیک فعال است. ایجاد موفقیت آمیز این تغییرات فیزیولوژیکی بر رشد و بلوغ بیضه و در نتیجه باروری بزرگسالان تأثیر می‌گذارد. بنابراین، شیمی‌درمانی ممکن است آن‌ها را مختل کند^[۱۸]. قرار گرفتن در معرض مواد آلكيله كننده به ویژه در دوران کودکی می‌تواند باعث آسیب به بیضه‌ها شده که با علائمی مانند کاهش قطر لوله و فیبروز بینابینی و آسیب به توبول‌های سلول‌های سرتولی مشخص می‌شود^[۱۶].

اثرات شیمی‌درمانی بر اسپرم

داروهای به کار رفته برای درمان سرطان معمولاً حاوی مواد آلكيله‌كننده هستند. طی مطالعه‌ای که در بین سال‌های ۱۹۷۰ تا ۲۰۰۲ بر روی ۲۱۴ کودک بیمار سرطانی صورت گرفت، مشخص شد که حدود ۲۵ درصد این افراد در بزرگسالی دچار آژوسپرمی شده‌اند. علاوه بر این، ۴۸ درصد این افراد دچار نوزواسپرم و اختلال در مورفولوژی و حرکت اسپرم را نشان دادند^[۹]. در واقع اختلال در باروری نه تنها به نوع سرطان و مرحله بیماری، بلکه بیشتر به رژیم درمانی بیمار بستگی دارد^[۱۹]. به گونه‌ای که در مطالعه‌ای دیگر که در طی همان دوره قبلی انجام شد، مشخص گردید که ۵۰ درصد مبتلایان به لنفوم هوکچین و ۱۲ درصد از مبتلایان به لوسمی و ۱۷ درصد از افرادی که بیماری غیر از لنفوم هوکچین داشتند، دچار آژوسپرمی شدند^[۲۰].

همچنین در بررسی‌های صورت گرفته بر روی مایع منی بیماران سرطانی، کیفیت آن قبل و بعد از شیمی‌درمانی مورد ارزیابی قرار گرفت که کاهش غلظت، تحرک و حجم اسپرم و افزایش اشکال غیر طبیعی آن گزارش شده است^[۲۱]. علاوه بر این، مبتلایان به لوسمی، لنفوم یا سرطان بیضه تحت درمان درجات مختلفی از آژوسپرمی یا اولیگوزواسپرمی را نشان دادند که تقریباً ۶۳ درصد از آن‌ها به آژوسپرمی برگشت ناپذیر مبتلا شدند^[۲۰]. از سویی دیگر، علیرغم اختلالات عمده باروری پس از درمان، در چندین مطالعه بهبودی تعدادی از افراد تحت درمان را گزارش کرده‌اند که این ممکن است بین افراد بسته به مرحله‌ی توسعه‌ی بیماری و رژیم درمانی متفاوت باشد^[۲۲]. دوره‌ی بهبود و بازگشت باروری در افراد به میزان عامل آلكيله‌كننده و رژیم درمانی آن‌ها بستگی دارد^[۲۳]. به طور معمول دو رژیم شیمی‌درمانی MOPP و ABVD در افراد تحت درمان مورد استفاده قرار می‌گیرد. در رژیم درمانی MOPP، اولین نشانه‌های بازگشت باروری و بهبود اسپرم ۱۵ ماه بعد از درمان اتفاق می‌افتد و قبل از آن افراد در سنین باروری آژوسپرمی را نشان می‌دهند. اگرچه در این بیماران اسپرم زایی بهبود می‌یابد، اما اکثر آن‌ها تعداد کم اسپرم را نشان می‌دهند. متأسفانه گاهی در برخی از این افراد، آژوسپرمی تا سال‌ها باقی می‌ماند^[۲۴]. در رژیم درمانی ABVD که

گنادوتوکسیک یعنی بر اساس میزان اختلال اسپرماتوژنز از اولیگوزواسپرمی تا آژوسپرمی غیرانسدادی پس از درمان طبقه‌بندی شده‌اند (جدول ۱، در انتهای مقاله). بر این اساس داروهای مانند، بوسولفان، کربوپلاتین، کارماسین، لوکران، سیس پلاتین سیکلوفسفامید، سیتارابین، سیتوزین آرابینوزید، داکتینوماسین، دوکسوروبیسین خطر ناباروری را در افراد بالا می‌برند^[۱۱]. همچنین، عوامل مداخله‌گر با DNA (به عنوان مثال، ایرینوتکان، دانوروبیسین، دوکسوروبیسین، اتوپوزید، بلثومایسین) که باعث ایجاد یا تثبیت پارگی رشته‌های DNA می‌شوند، آنتی‌متابولیت‌ها (مانند متوترکسات، سیتارابین) که بر بیوسنتز DNA تأثیر می‌گذارند و همچنین عوامل متوقف‌کننده دوک میتوزی (مانند وینکریستین، وینبلیستین) که در ارتباط با توبولین هستند به عنوان داروهای کم‌خطر برای باروری در نظر گرفته می‌شوند^[۱۲].

بر طبق بررسی‌های انجام شده، مشخص شد که سیکلوفسفامید و سیس پلاتین باعث افزایش شکست کاسپاز ۳ و فعال شدن مسیرهای آپوپتوز در SSCs می‌شوند^[۱۳]. این دو دارو جز پرخطرترین داروهای سرطان محسوب می‌گردند. از سوی دیگر عوامل شیمی‌درمانی ممکن است بر مورفولوژی یا عملکرد سلول‌های سرتولی نیز اثر داشته باشند که تأثیر آن‌ها بر سلول‌های زایا می‌تواند به طور غیر مستقیم منجر به آسیب سلول‌های سرتولی شود^[۱۴]. این طبقه‌بندی خطرات ناباروری پس از قرار گرفتن در معرض شیمی‌درمانی در دوران کودکی یا بزرگسالی را نشان می‌دهد و به پزشکان کمک می‌کند تا بیماران را برای گزینه حفظ باروری بهتر ارجاع دهند. با این حال، این طبقه‌بندی همچنان بحث برانگیز است و به نظر می‌رسد شناسایی خطر هر دارو که معمولاً به صورت ترکیبی تجویز می‌شود، دشوار باشد. در مطالعه‌ی حاضر، اثرات داروهای شیمی‌درمانی مانند سیس پلاتین، دوکسوروبیسین، پاکلیتاکسل، ۵-فلوروراسیل و سیکلوفسفامید بر باروری مردان توصیف می‌شود.

فرآیند تولید اسپرم و اثرات شیمی‌درمانی بر آن

بیضه‌ها عملکرد دوگانه‌ای دارند: یک عملکرد برون‌ریز که از طریق تولید اسپرم در لوله‌های اسپرم‌ساز صورت می‌گیرد و یک عملکرد غدد درون‌ریز که از طریق ترشح تستوسترون توسط سلول‌های لیدیک در بخش بینابینی انجام می‌شود. بنابراین، بیضه به دو بخش وابسته به هم تقسیم می‌شود که شامل: ۱- لوله‌های منی‌ساز (محل اسپرم‌زایی)، ۲- بافت بینابینی (حاوی سلول‌های لیدیک و مویرگ‌های خونی)^[۱۵]. اسپرماتوژنز فرآیند تقسیم و تمایز سلولی است که منجر به تولید اسپرم از بلوغ تا پیری می‌گردد. این مراحل در داخل لوله‌های منی‌ساز در بیضه که از سلول‌های سرتولی و سلول‌های زایا تشکیل شده‌اند، اتفاق می‌افتد. اسپرماتوژنز را می‌توان به سه مرحله پس از بلوغ تقسیم کرد: ۱) تکثیر اسپرماتوگونیا، ۲) میوز اسپرماتوسیت که منجر به تولید اسپرماتیدهای هاپلوئید می‌شود و ۳) اسپرم‌زایی که طی آن اسپرماتیدها به اسپرم تمایز می‌یابند^[۱۶]. SSCs اجازه تولید مداوم اسپرم را می‌دهند و از اسپرم‌سازی حمایت می‌کنند. سلول‌های سرتولی در لوله‌های منی‌ساز دارای

Seminiferous Tubules^۲

در رشته ی DNA در دریافت کنندگان آن شد. تمام داده ها نشانگر آسیب های جدی به هسته اسپرم و ایجاد نابرابری بودند^[۳۵].

اثرات شیمی درمانی بر سلول های سوماتیک

نابرابری که پس از قرار گرفتن در معرض شیمی درمانی ایجاد می شود می تواند در نتیجه آسیب مستقیم به سلول های زایای یا آسیب غیرمستقیم در کنترل غدد درون ریز و پاراکرین سلول های سوماتیک باشد. در واقع، در دوران نوزادی، سلول های سرتولی به طور فعال تکثیر می شوند که آن ها را به یک هدف بالقوه برای درمان سرطان در دوران کودکی تبدیل می کند^[۳۶]. علاوه بر این، بررسی بر روی مردان بهبود یافته از سرطان به ویژه افرادی که در کودکی مبتلا به سرطان بودند نشان داد که کاهش تعداد اسپرم های یافت شده به طور سیستماتیک با افزایش سطح هورمون محرک فولیکول (FSH) مرتبط بود که به طور غیرمستقیم منعکس کننده ی تغییر سلول های سرتولی می باشد^[۷]. بر طبق بررسی های انجام شده مشاهده شد که عملکرد سلول لیدینگ در افراد بهبود یافته از سرطان مختل می شود^[۳۷]. برخی از بیماران به دلیل پاسخ تقویت شده ی هورمون لوتئینیزه کننده (LH) به هورمون آزاد کننده گنادوتروپین برای جبران اختلال عملکرد سلول لیدینگ، افت کمی از سطح پلاسمایی تستوسترون و افزایش مهم سطح پلاسمایی LH را نشان می دهند^[۳۸]. بسیاری از مطالعات تأثیر منفی شیمی درمانی بر عملکرد غدد درون ریز گناد را گزارش کرده اند. در واقع، در بهبود یافتگان سرطان، خطر ابتلا به هیپوگنادیسم افزایش می یابد^[۳۹]. بر طبق مطالعات اخیر، بر روی بیضه موش مشاهده شد که سلول های سرتولی نسبت به سلول های زایا مقاومت بیشتری به داروهای دوکسوروبیسین، سیس پلاتین و سیکلوفسفامید نشان می دهند به گونه ای که این سلول ها بعد از ۴۸ ساعت از در معرض قرار گرفتن با داروها آسیبی ندیدند^[۴۰].

همچنین، در مطالعه ی دیگری به نحوه ی مقاومت سلول های سرتولی که در معرض داروهای سیس پلاتین و اتوپوزید بودند، پرداختند. در طی این بررسی، بقای سلول سرتولی را با مکانیسم آپوپتوز و مهار اتوفازای در ارتباط دانسته اند. از سوی دیگر، سلول های نابالغ سرتولی با قرار گرفتن در معرض دوکسوروبیسین دچار افزایش استرس اکسیداتیو و اختلال می گردند^[۴۱]. علاوه بر این، تجویز مهارکننده ی DNA توپوایزومراز II منجر به تغییرات مورفولوژیکی و هسته ای در سلول های سرتولی شد که به ترتیب منجر به واکوئله شدن سیتوپلاسمی و تراکم غیر طبیعی کروماتین گردید^[۴۲، ۴۳]. همچنین، اختلال عملکرد سلول های سرتولی پس از قرار گرفتن در شرایط *In Vivo* با مولکول های شیمی درمانی منجر به کاهش تولید ABP^۴ و ترانسفرین (نقش این دو پروتئین در تنظیم اسپرماتوزن) شدند^[۴۴].

بیشتر برای درمان لنفوم هوکچین پیشنهاد شده و کمتر گنادوتوکسیک است، بعد از گذشت یک سال از درمان در ۹۰ درصد مردان هیچ تغییری در غلظت اسپرم مشاهده نشده است. این نتایج نشان می دهد که دوره ی زمانی بازیابی و بهبود اسپرم زایی و باروری در بیماران حداقل یک سال یا بیشتر می باشد^[۲۵].

از سویی دیگر، علاوه بر اختلال در تولید اسپرم، عوامل شیمی درمانی نیز ممکن است بر کیفیت مایع منی تأثیر بگذارند. در مطالعه ای که بر روی اسپرم انسان تازه انزال شده صورت گرفت، مشاهده شد داروهای دوکسوروبیسین و وین کریستین که به ترتیب به عنوان مولکول هایی با خطر متوسط و کم خطر برای سلول های گناد در نظر گرفته می شوند، می تواند حرکت اسپرم را کم کند. همچنین مشاهده شد در لوسمی لنفوسیتی مزمن، لنفوم هوکچین و غیر هوکچین درمان با کلرامبوسیل باعث افزایش غلظت فروکتوز و اسید سیتریک در مایع منی در زمان درمان و حتی تا یک سال پس از درمان شد^[۲۶]. علاوه بر این، داروهای مانند آدریامایسین، CHOP^۵ و BEP^۶ می تواند باعث کاهش کیفیت مایع منی (غلظت و تحرک اسپرم) شوند^[۲۸، ۲۷]. با این حال، متاسفانه پس اتمام شیمی درمانی، بازیابی تعداد طبیعی اسپرم بهبود می یابد؛ اما، آسیب های هسته ای در اسپرم های اکثر بهبود شونده گناد سرطان مشاهده می شود^[۲۹].^{۳۰} به عبارتی دیگر سطح قابل توجهی از آسیب DNA اسپرم و کروماتین در نمونه های مایع منی بیماران سرطانی حتی پس از یک دوره بهبودی ۲۴ ماهه مشاهده شده است^[۳۱]. به نظر می رسد ناهنجاری های هسته ای مشاهده شده در اسپرم این افراد بسته به مرحله تمایز (اسپرماٹوگونی، اسپرماتوسیت ها یا اسپرماتیدها) در زمان قرار گرفتن در معرض شیمی درمانی و عامل ضد سرطانی مورد استفاده متفاوت است^[۳۲].

ناهنجاری های هسته ای اسپرم

متاسفانه تاکنون مطالعات بسیار کمی بر روی ناهنجاری های هسته ای اسپرم صورت گرفته است. تحقیقاتی در سال های ۲۰۰۲ تا ۲۰۱۰ به بررسی یکپارچگی DNA اسپرم در بهبودیافتگان سرطان پرداختند. در طی این مطالعات مشاهده شد که DNA اسپرم و یکپارچگی کروماتین تحت تأثیر داروهای شیمی درمانی قرار نمی گیرند (۵،۲۱). با این حال، به نظر می رسد قرار گرفتن در معرض داروهای شیمی درمانی به خصوص در دوران نوجوانی باعث افزایش اپی موتاسیون و تغییر متیلاسیون DNA در اسپرم می شود^[۳۳].

همچنین در مطالعه ای که توسط Nayak و همکاران (۲۰۱۶) انجام شد از مدل های حیوانی به منظور بررسی بیشتر تأثیر داروهای شیمی درمانی بر DNA استفاده شد که در طی این بررسی مشاهده گردید در موش های بالغی که در ۱۴ روزگی درمان با سیکلوفسفامید را دریافت نمودند، ۵۰ درصد از اسپرم ها دچار ناهنجاری های سر همراه با فشردگی در کروماتین شدند^[۳۴]. از سوی دیگر دوکسوروبیسین باعث ایجاد شکستگی

^۴ نام اختصاری برای ترکیبی از داروهای است که معمولاً به عنوان شیمی درمانی برای سرطان های خاص استفاده می شود.

^۵ BEP یا (PEB): بلنومایسین، اتوپوزید و سیس پلاتین

^۱ پروتئین های اتصال دهنده ی آندروژن

لیپیدی و کاهش آپوپتوز با تغییر بیان Bcl2 و Casp3 در نتیجه کاهش آسیب های هیستوپاتولوژیک و بازبانی اسپرمتوژنز حذف کرد^[۵۰]. اثرات گنادوتوکسیک سیس پلاتین در چندین مطالعه بررسی شده است. در طی بررسی که Smart و همکاران (۲۰۱۸) انجام دادند کاهش سریع و قابل توجهی در جمعیت سلول های زایا از جمله سلول های زایای بنیادی در بیضه قبل از بلوغ و پس از درمان با سیس پلاتین را نشان داده اند. این عامل شیمی درمانی حتی در صورت تجویز در غلظت های کمتر نیز مقدار سلول های زایا را کاهش می دهد^[۵۱]. از سوی دیگر در بررسی که Yadav و همکاران (۲۰۱۹) بر روی بیضه های موش انجام دادند، افزایش قابل توجهی در پراکسیداسیون چربی و کاهش گلوپاتین (GSH)، سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و کاتالاز (CAT) در بیضه های موش پس از درمان با سیس پلاتین گزارش کردند. همچنین، تغییرات دژنراتیو در چندین تومور و تخلیه ی سلول های زایا در مواجهه با دارو گزارش شده است که نشان دهنده ی تأثیر مضر این عامل بر سلول های بیضه از طریق ایجاد استرس اکسیداتیو مرتبط با رادیکال های آزاد می باشد^[۵۲]. به طور کلی، شیمی درمانی مبتنی بر سیس پلاتین می تواند با فعال شدن استرس اکسیداتیو و التهاب در سلول های بیضه مانند سلول های زایا و سلول های لیدیک همراه باشد که به نوبه خود منجر به ایجاد اسپرم های نابالغ و ناباروری مردان می گردد. درمان آنتی اکسیدانی می تواند این عوارض جانبی را کاهش داده و نقش موثری در حفظ سطح پایین استرس اکسیداتیو در مایع منی داشته باشد. در نتیجه اجازه می دهد تا آبشارهای عادی سیگنال سلولی و عملکرد اسپرم و جلوگیری از آسیب سلولی ناشی از ROS جلوگیری شود^[۴۹].

۲. دوکسوروبیسین (DOX یا Doxorubicin)

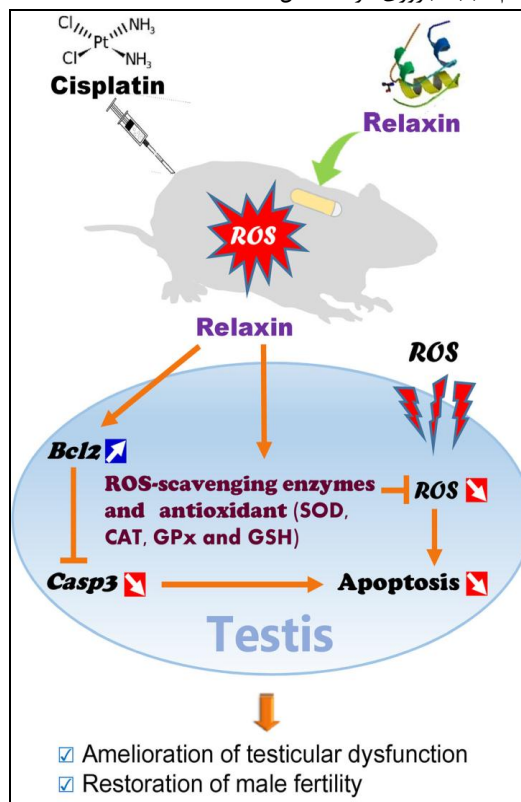
دوکسوروبیسین یک داروی آنتراسایکلین است که برای درمان بدخیمی های ناشی از سینه، ریه، معده، تیروئید و تخمدان تجویز می شود. به علاوه، این یک گزینه ی درمانی برای لنفوم، میلوم متعدد و سارکوم است^[۵۳]. اثرات ضد سرطانی DOX از طریق تداخل آن با DNA و قطع ترمیم آن مرتبط با توپوایزومراز II و تولید رادیکال های آزاد و تخریب غشای سلولی، DNA و مولکول های پروتئین ایجاد می شود^[۵۴]. علاوه بر این، DOX می تواند تغییرات متیلاسیون رونویسی در DNA و miRNA ایجاد کند که باعث نقص در آبشارهای شرکت کننده در استرس/آپوپتوز، بقا و فعالیت سلول های زایا شده و منجر به آسیب باروری شود^[۵۵]. این عامل شیمی درمانی از طریق القاء آپوپتوز سلولی و همچنین استرس اکسیداتیو بر توانایی باروری مردان تأثیر می گذارد و می تواند پارامترهای اسپرم را کاهش دهد^[۵۶] و سبب ایجاد ناهنجاری در سطح هورمون ها (LH، FSH، و تستوسترون) شود (شکل ۲)^[۵۷].

عوارض جانبی داروهای شیمی درمانی

متاسفانه داروهای شیمی درمانی دارای عوارض جانبی متعددی هستند. در ادامه به بررسی برخی داروهای شیمی درمانی و عوارض جانبی آن ها پرداخته می شود:

۱. سیس پلاتین (Cisplatin یا CIS)

سیس پلاتین یک ماده شیمی درمانی متمایز است که برای درمان بیماری های مختلف نئوپلاستی مانند سرطان های مثانه، سر و گردن، ریه و سرطان های ناشی از غدد جنسی تجویز می شود. اثربخشی سیس پلاتین در سرطان، تومورهای سلول های زایای بیضه، لنفوم و سارکوم تأیید شده است^[۴۵]. سیس پلاتین می تواند تأثیرات و عوارض متعددی را ایجاد کند که می توان به چند مورد از آن ها اشاره کرد. این دارو می تواند با ایجاد کردن پیوندهای متقاطع پورین ها روی رشته ی DNA و مسدود کردن سیستم ترمیم DNA، منجر به آسیب DNA شده و سبب القاء مسیرهای آپوپتوز در سلول های سرطانی شود^[۴۶]. از سوی دیگر، سیس پلاتین می تواند از طریق القاء آپوپتوز سلولی بر توانایی باروری مردان تأثیر گذاشته، پارامترهای اسپرم و قطر لوله های منی را کاهش داده و باعث ایجاد ناهنجاری در هورمون ها (LH، FSH، و تستوسترون) گردد^[۴۷]، همچنین، سیس پلاتین می تواند با افزایش تولید اسیژن فعال (ROS) باعث مرگ سلول^[۴۸] و اختلال عملکرد تومر شود. بنابراین، ممکن است از طریق این مکانیسم سبب ناباروری گردد (شکل ۱)^[۴۹].



شکل ۱: شکل شماتیک اثر ریلکسین بر اختلال عملکرد بیضه ناشی از سیس پلاتین. تزریق ریلکسین (Relaxin) به طور موثر ROS را از طریق فعال سازی SOD، CAT و GPx و بیان بالای GSH برای جلوگیری از پراکسیداسیون

ریز لوله و ظرفیت پلیمریزاسیون توبولین بدون نیاز به کوفاکتورها است [۶۱].

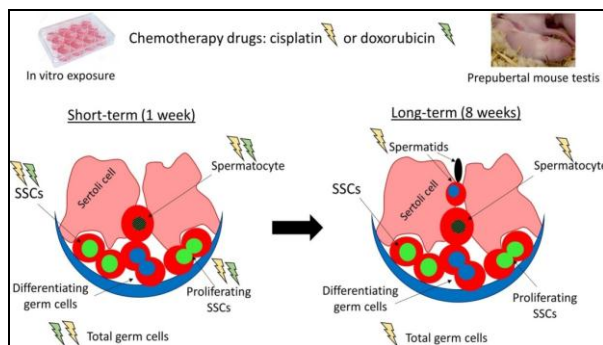
Chatzidarellis و همکاران (۲۰۱۰) اثرات این نوع درمان را در تعدادی از بیماران مرد که شیمی درمانی بر اساس تاکسان دریافت کرده اند، ارزیابی کردند. آن ها پس از انجام شیمی درمانی مبتنی بر تاکسان، کاهش مهار اینبینین B و افزایش FSH سرم را در همه افراد نشان دادند. به علاوه، این محققان کاهش حجم بیضه را در تعداد قابل توجهی از بیماران پس از اتمام شیمی درمانی گزارش کردند. بنابراین، شیمی درمانی مبتنی بر تاکسان با آسیب جدی غدد جنسی در مراحل اولیه پس از انجام شیمی درمانی همراه است [۶۲].

۵.۴- فلوروراسیل (5-Fluorouracil)

۵-فلوروراسیل یک ضد متابولیت است که با تخریب اپیتلیال و القای مرگ سلولی باعث آسیب بیضه می شود. آزمایشی بر روی مدل های موش، اثرات این عامل را در القای ناهنجاری های لوله ها و آتروفی لوله ای نشان داده است. قابل توجه است که سلول های زایای لایه برداری شده در اپیدیدیم به صورت وابسته به دوز شناسایی شده اند. بنابراین، ۵-فلوروراسیل باعث کوچک شدن و آتروفی لوله در موش صحرایی می شود [۶۴]. علاوه بر این، تزریق ۵-فلوروراسیل منجر به کاهش تدریجی تعداد اسپرماتوسیت ها/اسپرمتیدها در لوله های منی موش شده است. چنین اثراتی با تورم و شل شدن ظاهری این لوله ها همراه بوده است [۶۵]. مطالعه دیگری بر روی موش های آلبینو اثرات ۵-فلوروراسیل را در القای تخریب لایه اپیتلیوم لوله منی ساز و ایجاد سلول های غول پیکر نشان داده است [۶۶]. این عامل، تغییرات هیستوپاتولوژیک از جمله انحطاط اپیتلیوم لوله های منی ساز، کاهش غلظت تستوسترون سرم و کاهش وزن وزیکول منی و پروستات را بدون تأثیر بر سطح LH یا FSH یا مورفولوژی سلول های لیدیک ایجاد کرده است [۶۷]. در واقع، ۵-فلوروراسیل می تواند تشکیل سلول های غول پیکر را به عنوان تغییر بافت شناسی و کاهش غلظت تستوسترون سرم را به عنوان تغییر بیوشیمیایی القا نماید.

۵.۵. سیکلوفسفامید (Cyclophosphamide یا CP)

در یک مطالعه مشخص شد که سیکلوفسفامید (به عنوان یک عامل آلكيله کننده) بیشترین اثرات گنادوتوکسیک را در بین سایر داروها اعمال می کند و میزان آسیب غدد جنسی با دوز این عامل تجویز شده مرتبط است [۶۸]. سیکلوفسفامید باعث کاهش وزن بیضه، کاهش پارامترهای اسپرم (زنده ماندن، تحرک و شمارش)، افزایش ناهنجاری اسپرم (سر، گردن و دم) و در نهایت بر سطح هورمون های جنسی تأثیر می گذارد [۶۹]. آزمایش بر روی موش های نژاد ویستار نشان داد که این دارو سبب کاهش وزن بیضه ها و تغییرات پاتولوژیک مانند فیبروز در این اندام پس از درمان با سیکلوفسفامید می شود [۷۰]. سیکلوفسفامید حتی در مرحله ی قبل از تولد نیز بر سیستم تولید مثل مردان اثرات مخربی دارد. این دارو باعث کاهش وزن بدن و بیضه ها شده و همچنین کاهش تعداد اسپرم، زنده ماندن و تحرک آن را به دنبال دارد. علاوه بر این، قرار گرفتن در معرض این دارو قبل از تولد باعث افزایش ناهنجاری در سر، گردن و دم اسپرم می شود [۷۱]. آزمایش دیگری روی موش های آلبینو، اثرات مضر



شکل ۲: آسیب ناشی از داروهای شیمی درمانی از قبیل سیس پلاتین و دوکسوروبیسین به سلول های بنیادی اسپرماتوگونیال در موش های قبل از بلوغ در شرایط آزمایشگاهی باعث اختلال در اسپرماتوزن طولانی مدت می شود [۵۰].

Tremblay و همکاران در سال ۲۰۱۹ اثرات DOX در القای استرس اکسیداتیو در اسپرماتوگونی موش صحرایی و رده های سلولی نارس سرتولی را مطالعه کرده اند. در این بررسی مشاهده شد که این دارو باعث ایجاد اثرات سمی در هر دو رده سلولی به صورت وابسته به زمان و دوز می شود. علاوه بر این، DOX می تواند استرس اکسیداتیو را در رده ی سلولی نابالغ سرتولی ایجاد کند. از آنجا که هیچ یک از چهار آنتی اکسیدان (ویتامین C، کورکومین، کارنیتین و آمیفوستین) نمی توانند اثرات سمیت سلولی DOX در سلول های سرتولی را کاهش دهند. این محققان پیشنهاد کردند که استرس اکسیداتیو ممکن است آبخار اصلی اثرات DOX بر روی این سلول ها نباشد [۴۱]. در بررسی که بر روی بیضه های موش صورت گرفت، اثرات DOX برای از بین رفتن بافت بیضه، افزایش شاخص آپوپتوز، سطوح کاسپاز ۳، HSP90 و کاهش غلظت تستوسترون سرم نشان داده شد. با این حال، مشاهده شد تجویز همزمان تیموکینون باعث کاهش اثرات سمی DOX در مدل های حیوانی شده که نشان دهنده ی یک اثر محافظتی برای این ماده در برابر آسیب بیضه با واسطه DOX است [۵۸]. علاوه بر این، در بررسی دیگری مشخص گردید که تجویز همزمان ویتامین C با DOX باعث کاهش آسیب اپیتلیال منی ساز ناشی از DOX در مدل حیوانی می شود [۵۹]. همچنین، در مطالعه دیگری اثرات مفید کارنیتین در کاهش آسیب های بیضه و اسپرم ناشی از تجویز DOX گزارش شد. کارنیتین احتمالاً محافظت سلولی نسبی را در برابر اثرات مضر این عامل شیمی درمانی در موش های پیش از بلوغ ایجاد می کند [۶۰].

۳. پاکلی-تاکسول (PTX)

پاکلی-تاکسول (PTX) یک داروی ضد سرطان است که توبولین را پلیمری کرده و به میکروتوبول های پایدار تبدیل می کند. همچنین، به طور مستقیم به ریز لوله ها متصل شده، ثبات آن ها را افزایش می دهد و از پلیمریزاسیون آن ها توسط سرما و کلسیم جلوگیری می کند [۶۱]. این دارو می تواند وزن تمامی اندام های تناسلی را کاهش دهد، بر پارامترهای اسپرم و سطح تستوسترون تأثیر بگذارد و تعداد سلول های زایای آپوپتوز و تکه تکه شدن (فرگمنته شدن) DNA اسپرم را افزایش دهد [۶۲]. این دارو دارای دو ویژگی خاص یعنی داشتن محل اتصال خاص بر روی پلیمر

باروری شود. تفاوت در مراحل سلول‌های زایا و سطح هورمون‌های جنسی بین بافت‌های بیضه قبل و هنگام بلوغ، ارزیابی اثرات این داروها را در هر نوع نمونه به طور جداگانه ضروری می‌سازد. تحقیقات متعددی تأثیر این داروها را بر بیضه موش قبل از بلوغ ارزیابی کرده‌اند که بخش‌های بیضه را در معرض دوزهای بالینی مربوط به این عوامل قرار می‌دهد. در این مطالعات القاء آپوپتوز در سلول‌های زایا در پی قرار گرفتن در معرض این داروها نشان داده شده است. با این حال، نمو سلول‌های اسپرم به طور قابل توجهی بین گونه‌های جوندگان و پستانداران متفاوت است. بنابراین، نمی‌توان این نتایج را به انسان تعمیم داد. قابل توجه است که برخی مطالعات اثرات خاص این داروها را بر روی سلول‌های زایا بدون تأثیر مضر بر سلول‌های سوماتیک، سرتولی و بینابینی پیشنهاد کرده‌اند. با این حال، تعدادی از تحقیقات، اثرات مضر عوامل شیمی‌درمانی بر سلول‌های سرتولی و لیدیگ را گزارش کرده‌اند. تفاوت در مرحله اسپرماتوژنز مدل‌های حیوانی ممکن است اختلاف بین نتایج این مطالعات را توضیح دهد.^[۷۸]

تعداد مطالعات انسانی که مشخص شود عوامل شیمی‌درمانی بر هورمون‌های جنسی، مورفولوژی بیضه و پارامترهای مایع منی اثرات مخرب دارند، کم است. با این حال، این مطالعات اثرات مکانیکی این عوامل را در انسان ارزیابی نکرده‌اند. پژوهش‌های حیوانی برخی از اهداف و مسیرهای سیگنال دهی را که در این اثرات دخیل هستند، مورد شناسایی قرار داده‌اند. علاوه بر اثرات مستقیم عوامل شیمی‌درمانی بر القاء آپوپتوز سلولی، آن‌ها می‌توانند پاسخ‌های استرس اکسیداتیو در این بافت را تحت تأثیر قرار دهند.^[۷۹]

مکانیسم‌های مشترکی بین داروهای ضد نئوپلاستیک در القای آپوپتوز سلولی، فرگمنته شدن DNA و تولید ROS وجود دارد. بنابراین، تقریباً همه این داروها بر وزن بیضه، قطر لوله‌های منی، پارامترهای اسپرم و سطح هورمون‌های جنسی تأثیر می‌گذارد. اثرات CP، PTX، CIS، 5-Fluorouracil و DOX بر کاهش وزن بیضه‌ها توسط مطالعات متعددی به اثبات رسیده است. این عوامل همچنین باعث ایجاد تغییرات دژنراتیو در لوله‌های منی و از بین رفتن سلول‌های زایا همراه با تغییراتی در ساختار بافتی لوله می‌شوند. حجم مایع منی، غلظت، تحرک و زنده ماندن اسپرم پارامترهای مایع منی هستند که تحت تأثیر عوامل شیمی‌درمانی قرار می‌گیرند. علاوه بر این، فاکتورهای شیمی‌درمانی می‌توانند سطح هورمون‌های تستوسترون، LH و FSH را کاهش داده و باعث آسیب در سلول‌های سرتولی، لیدیگ و زایا شوند. با این حال، تعدادی از مطالعات انسانی گزارش کرده‌اند که چنین اثراتی گذرا هستند و مهمترین عامل تعیین‌کننده برای بازیابی سطوح طبیعی، دوز تجمعی عامل است.^[۸۰]

همچنین، تجویز سیس پلاتین همزمان با اتوپوزید و بلتومایسین با آسیب سلول، استرس اکسیداتیو، اختلال متابولیک و نقص ایمنی مرتبط است.^[۸۱] مطالعات انسان و حیوان نتایج ارزشمندی در مورد تأثیر عوامل شیمی‌درمانی بر باروری مردان ارائه کرده‌اند. تحقیقات بر روی حیوانات به محققان این امکان را داده است که این عوامل را به صورت منظم تری

سیکلوفسفامید بر تعداد، تحرک و مورفولوژی اسپرم و تأثیرات آن بر القای آسیب DNA در اسپرم‌ها را نشان داده است. همچنین، این عامل باعث کاهش سطح اینهیبین B و تستوسترون و افزایش سطح FSH می‌شود. علاوه بر این، سیکلوفسفامید باعث کاهش بیان *Abp* و افزایش سطح ترانسفرین، *Fshr* و *Gata4* در بیضه‌ها می‌شود.^[۷۲]

۶. مطالعات انسانی

گرچه اکثر مطالعات تأثیر داروهای ضد سرطان را بر پارامترهای باروری در حیوانات ارزیابی کرده‌اند، اما، چندین مطالعه هم‌چنین تأثیراتی را در انسان مورد ارزیابی قرار داده‌اند. اکثر این پژوهش‌ها تأثیر رژیم‌های ترکیبی بر باروری مردان را ارزیابی کرده‌اند؛ بنابراین، نمی‌توان اثرات عوامل فردی را پیدا کرد. به عنوان مثال، Meistrich و همکاران (۱۹۹۱) پارامترهای مایع منی را در بیماران مبتلا به سارکوم اوینگ و انواع دیگر سارکوم قبل، حین و بعد از درمان با دو رژیم شیمی‌درمانی (ترکیبی از سیکلوفسفامید، DOX و داکارباژین با یا بدون وینکریستین) تجزیه و تحلیل کرده‌اند. اگرچه پارامترهای مایع منی با گروه‌های قبل از شیمی‌درمانی قابل مقایسه بودند، ولی در افراد آزواسپرمی در مدت ۴ ماه پس از درمان ظاهر شد. با این حال، تولید اسپرم پس از درمان مجدداً در تعدادی از موارد از سر گرفته شد. پارامترهای طبیعی اسپرم در ۴۰ درصد موارد تا ۵ سال پس از انجام شیمی‌درمانی قابل تشخیص بود. تعداد کمی از بیماران پس از آن مدت، تولید اسپرم را به طور مداوم به دست آوردند. به طور قابل توجهی، دوز تجمعی سیکلوفسفامید مهمترین عامل تعیین‌کننده برای بازیابی سطوح نرموسپرمیک بوده است.^[۳۳]

تجویز رژیم شیمی‌درمانی متشکل از سیکلوفسفامید، DOX، وینکریستین، پردنیزون و بلتومایسین در لنفوم نیز با القای آزواسپرمی در تمام بیماران تحت درمان مرتبط می‌باشد. در این زمان، دو سوم بیماران به نرموسپرمی دچار شده‌اند. از سوی دیگر، تجویز داروهای بیشتر و IFN- α تأثیری در بازیابی تعداد طبیعی اسپرم نداشته است.^[۳۳] در گروه کوچکی از بیماران، Baumgartner و همکاران (۲۰۰۴) پارامترهای اسپرم بیماران تحت درمان با سیکلوفسفامید را مورد ارزیابی قرار دادند. این محققان بازگشت اسپرم را در کمتر از نیمی از بیماران طی مدت ۱۵ تا ۴۹ ماه پس از اتمام شیمی‌درمانی نشان دادند. اما، ارتباط قابل توجهی بین بازیابی اسپرم و عواملی مانند سن، مدت شیمی‌درمانی یا میزان دوز دارو گزارش نکردند.^[۷۴] ضمناً، مطالعات آزمایشگاهی بر روی اسپرم‌های انسانی، القای آسیب DNA را توسط عوامل شیمی‌درمانی مانند DOX نشان داده‌اند.^[۷۵] درمان با سیکلوفسفامید با آسیب بیضه به دوز و زمان ارتباط دارد. مطالعات مستقل اثرات این عامل را در کاهش جمعیت سلول‌های زایا نشان داده‌اند که منجر به ظهور لوله‌ای تنها در سلول سرتولی، ایجاد فیبروز در فضاهای بینابینی و ضخیم شدن غشاهای پایه می‌شود.^[۷۶] تجویز دوز بالای سیکلوفسفامید با آسیب وسیع بیضه در لوله‌های سرتولی تا ۹ سال پس از درمان همراه بوده است.^[۷۷]

بحث

عوامل شیمی‌درمانی اثرات مخربی بر فرآیندهای اسپرماتوژنز دارند. تجویز این داروها برای سرطان‌های دوران کودکی می‌تواند منجر به مشکلات

درمان ناباروری ایجاد شده کمک شایانی نماید. مطالعه هر چه بیشتر در این زمینه می تواند جنبه های بیشتری از علل ایجاد ناباروری در افراد بهبود یافته از سرطان را مشخص نماید و در نحوه انتخاب داروهای موثر جهت درمان به پزشکان یاری رساند.

تضاد منافع

نویسندگان اعلام می کنند که هیچ تضاد منافی در مورد این مقاله ندارند.

مشارکت نویسندگان

تموچین محرمی؛ نظارت بر مطالعه، مشارکت در طراحی مطالعه و تایید پیش نویس نهایی. **نسرین پشوتن**؛ طراحی موضوع، نگارش پیش نویس و اصلاح مقاله. **پریسا دروگر**؛ نوشتن مقاله. **سمانه محمدی و راضیه سادات شیرازی**؛ جمع آوری مطالب و جمع بندی نهایی. تمامی نویسندگان نسخه ارسالی را مطالعه و تأیید نمودند.

تشکر و قدردانی

در پایان از مساعدت و همکاری تمامی پرسنل بخش ژنتیک مولکولی بیمارستان صارم کمال سپاس را داریم.

منابع

1. Vakalopoulos I, et al., Impact of cancer and cancer treatment on male fertility. *Hormones*. 2015;14(4):579–89.
2. Simorangkir DR, et al., Prepubertal expansion of dark and pale type A spermatogonia in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*) results from proliferation during infantile and juvenile development in a relatively gonadotropin independent manner. *Biol Reprod*. 2005;73(6):1109–15.
3. Van Alphen MMA, Van de Kant HJG, De Rooij DG. Repopulation of the seminiferous epithelium of the rhesus monkey after X irradiation. *Radiat Res*. 1988;113(3):487–500.
4. Craft I, Bennett V, Nicholson N. Fertilising ability of testicular spermatozoa. *Lancet*. 1993; 342(8875): 864.
5. Thomson AB, et al., Semen quality and spermatozoal DNA integrity in survivors of childhood cancer: a case-control study. *Lancet*. 2002; 360(9330): 361–7.
6. Steliarova-Foucher E, et al., International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based

تجویز کرده و اثرات آن ها را نه تنها در کل حیوانات بلکه در سلول ها و بافت های خاص نیز ارزیابی کنند. این مدل ها همچنین تعیین دوره های تکاملی را که نسبت به این عوامل حساس تر هستند و همچنین مکانیسم های زیرین اثرات مخرب داروهای شیمی درمانی را تسهیل کرده اند. از سوی دیگر، مطالعات انسانی به سبب تعداد کم آن ها در این زمینه دقت کمتری دارند. از آنجا که بیماران معمولاً ترکیبی از عوامل شیمی درمانی را دریافت می کنند، نمی توان مشارکت نسبی هر ماده شیمی درمانی در آسیب های غدد تناسلی را مشخص کرد. نتایج به دست آمده از مطالعات انسانی ممکن است تحت تأثیر سن بیماران یا مرحله رشد غدد جنسی و حساسیت شخصی به عوامل شیمی درمانی قرار گیرند^[۱۱].

مکانیسم های اپی ژنتیک به واسطه اثرات سمی عوامل شیمی درمانی، بر روی سلول های زایا نقش دارند. تغییرات اساسی در رونویسی سلول های تحت درمان با دوکسوروبیسین نشان دهنده ی میزان اثرات مضر این عامل است. به طور کلی، عوامل شیمی درمانی از طریق مکانیسم های مختلف از جمله القای آسیب DNA، چندین اثر مضر بر روی اسپرماتوژنز دارند. بعضی از این اثرات مضر را می توان پس از اتمام شیمی درمانی برطرف کرد که با بهبود اسپرم در نقاط مختلف زمانی پس از شیمی درمانی مشهود می باشد. دوز تجمعی تجویز شده ی عوامل شیمی درمانی احتمالاً مهمترین عامل تعیین کننده برای بازیابی اسپرم است^[۸۱]. موضوع دیگری که باید در مطالعات بیشتر مورد توجه قرار گیرد، تأثیر درمان های ضد سرطان بر ناهنجاری های مادرزادی در فرزندان بیمارانی است که این عوامل را دریافت کرده اند. در یک مطالعه سراسری بر روی بیماران مبتلا به سرطان سلول های زایای بیضه، هیچ گونه افزایش خطرناکی از ناهنجاری های مادرزادی در کودکان مردانی که تحت رادیوتراپی یا شیمی درمانی قرار گرفته اند، گزارش نشده است. با این حال، تومور سلول های زایای بیضه ی پدری به خودی خود با احتمال نسبتاً بالایی از ناهنجاری در فرزندان همراه است^[۸۲، ۸۳]. برای ارزیابی اینکه آیا درمان ضد سرطان باعث افزایش ناهنجاری ها می شود، مطالعات بیشتری در مورد انواع دیگر سرطان ها مورد نیاز است. علاوه بر این، مطالعات انسانی نشان داده اند که عوامل آلیکله کننده و پرتودرمانی باعث ایجاد جهش در اسپرماتوژنیدهای تولید شده در دوره ی یک تا دو هفته پس از شروع درمان می شوند. این زمان برای مهارکننده های توپوایزومراز II در هفته های پنجم تا هفتم و برای آنالوگ های نوکلئوزیدی، آنتی متابولیت ها و بلنومایسین هفته های هفتم تا دهم تخمین زده شده است^[۸۴]. این نقاط زمانی باید برای بازیابی اسپرم در نظر گرفته شود. در کل، کمیابی مطالعات انسانی و نبود داده های کافی در مورد مکانیسم اثرات مخرب عوامل شیمی درمانی در افراد، از جمله محدودیت های مطالعاتی در این زمینه است.

نتیجه گیری

متأسفانه درمان های شیمی تراپی و پرتوتراپی عوارض بسیار گسترده ای بر روی سلول های افراد بیمار ایجاد می کند. یکی از این عوارض که گاهاً بسته به میزان دوز دریافتی دارد آسیب به سلول های زایا و سرتولی در مردان است که این آسیب می تواند موقت و یا دائم باشد. شناخت هر چه بیشتر داروها و نحوه ی اثر آن ها بر روی سلول های باروری می تواند به

- 1972;52(1):198–236.
17. Kanatsu-Shinohara M, Shinohara T. Spermatogonial stem cell self-renewal and development. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2013;29:163–87.
 18. Chemes HE. Infancy is not a quiescent period of testicular development. *Int J Androl.* 2001;24(1):2–7.
 19. Green DM, et al., The cyclophosphamide equivalent dose as an approach for quantifying alkylating agent exposure: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(1):53–67.
 20. Romerius P, et al., High risk of azoospermia in men treated for childhood cancer. *Int J Androl.* 2011;34(1):69–76.
 21. Romerius P, et al., Sperm DNA integrity in men treated for childhood cancer. *Clin Cancer Res.* 2010;16(15):3843–50.
 22. Paoli D, et al., Spermatogenesis in Hodgkin's lymphoma patients: a retrospective study of semen quality before and after different chemotherapy regimens. *Hum Reprod.* 2016;31(2):263–72.
 23. Meistrich ML, et al., Impact of cyclophosphamide on long-term reduction in sperm count in men treated with combination chemotherapy for Ewing and soft tissue sarcomas. *Cancer.* 1992;70(11):2703–12.
 24. Marmor D, Duyck F. Male reproductive potential after MOPP therapy for Hodgkin's disease: a long-term survey. *Andrologia.* 1995;27(2):99–106.
 25. Tal R, et al., Follow-up of sperm concentration and motility in patients with lymphoma. *Hum Reprod.* 2000;15(9):1985–8.
 26. Calamera JC, et al., Biochemical changes of the human semen produced by chlorambucil, testosterone propionate and human chorionic gonadotropin administration. *Andrologia.* 1979;11(1):43–50.
 27. Bieber AM, et al., Effects of chemotherapeutic registry study. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):719–31.
 7. van Casteren NJ, et al., Effect of childhood cancer treatment on fertility markers in adult male long-term survivors. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52(1):108–12.
 8. Kenney LB, et al., High risk of infertility and long term gonadal damage in males treated with high dose cyclophosphamide for sarcoma during childhood. *Cancer.* 2001;91(3):613–21.
 9. Green DM, et al., Cumulative alkylating agent exposure and semen parameters in adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1215–23.
 10. Poganitsch-Korhonen M, et al., Decreased spermatogonial quantity in prepubertal boys with leukaemia treated with alkylating agents. *Leukemia.* 2017;31(6):1460–3.
 11. Allen CM, et al., How does chemotherapy treatment damage the prepubertal testis? *Reproduction.* 2018;156(6):R209–33.
 12. Jahnukainen K, et al., Testicular function and fertility preservation in male cancer patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(2):287–302.
 13. Lirdi LC, et al., Amifostine protective effect on cisplatin-treated rat testis. *Anat Rec Adv Integr Anat Evol Biol Adv Integr Anat Evol Biol.* 2008;291(7):797–808.
 14. Favareto APA, et al., Persistent impairment of testicular histology and sperm motility in adult rats treated with cisplatin at peri-puberty. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2011;109(2):85–96.
 15. Heinrich A, DeFalco T. Essential roles of interstitial cells in testicular development and function. *Andrology.* 2020;8(4):903–14.
 16. Clermont Y. Kinetics of spermatogenesis in mammals: seminiferous epithelium cycle and spermatogonial renewal. *Physiol Rev.*

36. Stukenborg J-B, et al., Cancer treatment in childhood and testicular function: the importance of the somatic environment. *Endocr Connect.* 2018;7(2):R69–87.
37. Heikens J, et al., Irreversible gonadal damage in male survivors of pediatric Hodgkin's disease. *Cancer Interdiscip Int J Am Cancer Soc.* 1996;78(9):2020–4.
38. Talbot JA, et al., Luteinizing hormone pulsatility in men with damage to the germinal epithelium. *Int J Androl.* 1990;13(3):223–31.
39. Isaksson S, et al., High risk of hypogonadism in young male cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;88(3):432–41.
40. Aslani F, et al., Resistance to apoptosis and autophagy leads to enhanced survival in Sertoli cells. *MHR Basic Sci Reprod Med.* 2017;23(6):370–80.
41. Tremblay AR, Delbes G. In vitro study of doxorubicin-induced oxidative stress in spermatogonia and immature Sertoli cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2018;348:32–42.
42. Brilhante O, et al., Late morfofunctional alterations of the Sertoli cell caused by doxorubicin administered to prepubertal rats. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012;10(1):1–16.
43. Stumpp T, Freymüller E, Miraglia SM. Sertoli cell morphological alterations in albino rats treated with etoposide during prepubertal phase. *Microsc Microanal.* 2008;14(3):225–35.
44. Stumpp T, Freymüller E, Miraglia SM. Sertoli cell function in albino rats treated with etoposide during prepubertal phase. *Histochem Cell Biol.* 2006;126(3):353–61.
45. Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol.* 2014;740:364–78.
46. Shokri V, et al., Evaluating the effects of acacetin versus a low dose of cisplatin drug on male agents for testicular cancer on the male rat reproductive system, spermatozoa, and fertility. *J Androl.* 2006;27(2):189–200.
28. Bieber A. Effects of chemotherapeutic agents for testicular cancer on male rat reproductive organs and spermatozoal numbers, motility, and morphology. 2005;
29. Vaisheva F, et al., Effects of the chemotherapeutic Agents for Non-Hodgkin Lymphoma, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (CHOP), on the male rat reproductive system and progeny outcome. *J Androl.* 2007;28(4):578–87.
30. Kato M, et al., Sperm motion analysis in rats treated with adriamycin and its applicability to male reproductive toxicity studies. *J Toxicol Sci.* 2001;26(1):51–9.
31. O'Flaherty C, et al., Impact of chemotherapeutics and advanced testicular cancer or Hodgkin lymphoma on sperm deoxyribonucleic acid integrity. *Fertil Steril.* 2010;94(4):1374–9.
32. O'flaherty CM, et al., Sperm chromatin structure components are differentially repaired in cancer survivors. *J Androl.* 2012;33(4):629–36.
33. Shnorhavorian M, et al., Differential DNA methylation regions in adult human sperm following adolescent chemotherapy: potential for epigenetic inheritance. *PLoS One.* 2017;12(2):e0170085.
34. Nayak G, et al., Sperm abnormalities induced by pre-pubertal exposure to cyclophosphamide are effectively mitigated by *Moringa oleifera* leaf extract. *Andrologia.* 2016;48(2):125–36.
35. Vendramini V, Robaire B, Miraglia SM. Amifostine–doxorubicin association causes long-term prepubertal spermatogonia DNA damage and early developmental arrest. *Hum Reprod.* 2012;27(8):2457–66.

56. Sakai K, et al., Effects of doxorubicin on sperm DNA methylation in mouse models of testicular toxicity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;498(3):674–9.
57. Ahmed ZA, et al., Effects of quercetin, sitagliptin alone or in combination in testicular toxicity induced by doxorubicin in rats. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:3321.
58. Özyilmaz Yay N, Şener G, Ercan F. Resveratrol treatment reduces apoptosis and morphological alterations in cisplatin induced testis damage. *J Res Pharm*. 2019;23(4).
59. Haq AA, Nigar S, Rehman D. Potential of ascorbic acid as antioxidant on chemotherapeutic agent induced change in morphology of testes. *J Pak Med Assoc*. 2017;67(4):586–9.
60. Cabral REL, et al., Carnitine partially protects the rat testis against the late damage produced by doxorubicin administered during pre-puberty. *Andrology*. 2014;2(6):931–42.
61. Horwitz SB. Taxol (paclitaxel): mechanisms of action. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1994;5:S3-6.
62. Sariözkan S, et al., Effects of Cinnamon (*C. zeylanicum*) Bark oil against taxanes-induced damages in sperm quality, testicular and epididymal oxidant/antioxidant balance, testicular apoptosis, and sperm DNA integrity. *Nutr Cancer*. 2016;68(3):481–94.
63. Chatzidarellis E, et al., Effects of taxane-based chemotherapy on inhibin B and gonadotropins as biomarkers of spermatogenesis. *Fertil Steril*. 2010;94(2):558–63.
64. D'souza UJ, Narayana K. Induction of seminiferous tubular atrophy by single dose of 5-fluorouracil (5-FU) in Wistar rats. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2001;45(1):87–94.
- reproductive system and kidney in mice: with emphasis on inflammation process. *Andrologia*. 2020;52(1):e13444.
47. Kata FS. Effect of Cisplatin drug on sperm characterizes, spermatogenesis and sex hormones levels of male mice *Mus musculus L*. *J Basrah Res*. 2013;39(2A):112–24.
48. Brozovic A, Ambriović-Ristov A, Osmak M. The relationship between cisplatin-induced reactive oxygen species, glutathione, and BCL-2 and resistance to cisplatin. *Crit Rev Toxicol*. 2010;40(4):347–59.
49. Liu M, Hales BF, Robaire B. Effects of four chemotherapeutic agents, bleomycin, etoposide, cisplatin, and cyclophosphamide, on DNA damage and telomeres in a mouse spermatogonial cell line. *Biol Reprod*. 2014;90(4):71–2.
50. Kohsaka T, et al., Efficacy of relaxin for cisplatin-induced testicular dysfunction and epididymal spermatotoxicity. *Basic Clin Androl*. 2020;30(1):1–13.
51. Smart E, et al., Chemotherapy drugs cyclophosphamide, cisplatin and doxorubicin induce germ cell loss in an in vitro model of the prepubertal testis. *Sci Rep*. 2018;8(1):1–15.
52. Yadav YC. Effect of cisplatin on pancreas and testes in Wistar rats: biochemical parameters and histology. *Heliyon*. 2019;5(8):e02247.
53. Thorn CF, et al., Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(7):440.
54. Gewirtz D. A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. *Biochem Pharmacol*. 1999;57(7):727–41.
55. Akinjo OO, Gant TW, Marczylo EL. Perturbation of epigenetic processes by doxorubicin in the mouse testis. *Toxicol Res (Camb)*. 2016;5(4):1229–43.

- doxorubicin-induced genetic damage in human lymphocytes and sperm using the comet assay and spectral karyotyping. *Mutagenesis*. 2004;19(4):313–8.
76. Uderzo C, et al., Correlation of gonadal function with histology of testicular biopsies at treatment discontinuation in childhood acute leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 1984;12(2):97–100.
77. Aubier F, et al., Male gonadal function after chemotherapy for solid tumors in childhood. *J Clin Oncol*. 1989;7(3):304–9.
78. Amin A, Hamza AA. Effects of Roselle and Ginger on cisplatin-induced reproductive toxicity in rats. *Asian J Androl*. 2006;8(5):607–12.
79. Hamzeh M, et al., Cerium oxide nanoparticles protect cyclophosphamide-induced testicular toxicity in mice. *Int J Prev Med*. 2019;10.
80. Karmakar PC, et al., Chemotherapeutic drugs alter functional properties and proteome of mouse testicular germ cells in vitro. *Toxicol Sci*. 2018;164(2):465–76.
81. Yang H, et al., The role of cellular reactive oxygen species in cancer chemotherapy. *J Exp Clin Cancer Res*. 2018;37(1):1–10.
82. Al-Jebari Y, et al., Cancer therapy and risk of congenital malformations in children fathered by men treated for testicular germ-cell cancer: A nationwide register study. *PLoS Med*. 2019;16(6):e1002816.
83. Nord CB, et al., Cancer therapy and risk of congenital malformations in children fathered by men treated for testicular germ-cell cancer: A nationwide register study. 2019;
84. Meistrich ML. Risks of genetic damage in offspring conceived using spermatozoa produced during chemotherapy or radiotherapy. *Andrology*. 2020;8(3):545–58.
85. Mao W-W, et al., Early morphological changes in the mouse testis induced by 5-fluorouracil. *Zhonghua nan ke xue= Natl J Androl*. 2009;15(12):1064–7.
86. Rao KS. 5-Fluorouracil (5-FU) induces the formation of giant cells and sloughing of seminiferous epithelium in the rat testis. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2000;44(3):317–22.
87. Takizawa S, Horii I. Endocrinological assessment of toxic effects on the male reproductive system in rats treated with 5-fluorouracil for 2 or 4 weeks. *J Toxicol Sci*. 2002;27(1):49–56.
88. Hall AG, Tilby MJ. Mechanisms of action of, and modes of resistance to, alkylating agents used in the treatment of haematological malignancies. *Blood Rev*. 1992;6(3):163–73.
89. Oyagbemi AA, et al., Gallic acid protects against cyclophosphamide-induced toxicity in testis and epididymis of rats. *Andrologia*. 2016;48(4):393–401.
90. Al-Salih HA, et al., The Pathological Features of Cyclophosphamide Induced Multi-Organ Toxicity in Male Wistar Rats. *Sys Rev Pharm*. 2020;11(6):45–9.
91. Al-Niwehee NA. Effect of Cyclophosphamide Treatment During the Embryonic Period on Fertility of Adult Male Mice. *Iraqi J Sci*. 2019;60(4):706–14.
92. Nayak G, et al., Ethanolic extract of *Moringa oleifera* leaves alleviate cyclophosphamide-induced testicular toxicity by improving endocrine function and modulating cell specific gene expression in mouse testis. *J Ethnopharmacol*. 2020;259:112922.
93. Pryzant RM, et al., Long-term reduction in sperm count after chemotherapy with and without radiation therapy for non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol*. 1993;11(2):239–47.
94. Buchanan JD, Fairley KF, Barrie JU. Return of spermatogenesis after stopping cyclophosphamide therapy. *Lancet*. 1975;306(7926):156–7.
95. Baumgartner A, et al., Parallel evaluation of

جدول ۱: میزان خطر داروهای شیمی درمانی بر باروری مردان

عوامل (دوز موثر)	دسته بندی داروهای ضدسرطان	خطر در باروری پس از در معرض قرار گرفتن در بزرگسالی	خطر در باروری پس از در معرض قرار گرفتن در دوران کودکی
کلرامبوسیل (1.4 g/m ²) سیکلوفسامید (19 g/m ²) پروکاربازین (4 g/m ²) ملفالن (140 mg/m ²) سیس پلاتین (500 mg/m ²)	عامل آلکیله کننده	زیاد (آزواسپرمی طولانی مدت)	زیاد زیاد (7.5 g/m ²) زیاد زیاد
بوسولفان (600 mg/kg) ایفوسفامید (42 g/m ²) کارموستین (300 mg/m ²) داکتینومایسین	عامل آلکیله کننده عامل درگیر کننده DNA	احتمال آزواسپرمی در حد متوسط	زیاد زیاد (4 g/m ²) کم کم
کربوپلاتین (2 g/m ²) تیوتیا (400 mg/m ²) دوکسوروبیسین (770 mg/m ²) سیتارابین (1 g/m ²) وین بلاستین (50 g/m ²) وین کریستین (8 g/m ²)	عامل آلکیله کننده عامل درگیر کننده DNA آنتی متابولیت از بین بردن دوک تقسیم	کم	متوسط متوسط متوسط متوسط کم کم
داکاربازین دانوروبیسین میتوکسانترون بلنومایسین انپوزید فلودارابین فلوراوراسیل مرکاپتوپورین متوترکسات تیوگوانین	عامل آلکیله کننده عامل درگیر کننده DNA الفا کننده شکست رشته DNA بازدارنده توپوایزومراز II آنتی متابولیت	کاهش موقت تعداد اسپرم	متوسط متوسط متوسط کم کم نامعلوم کم کم کم کم نامعلوم