

دراسة لتحديد العوامل المحددة للعقم غير المفسر في منطقة الفرات الاطوسط

العلوم / علوم حياة / ماجستير / ٢٠٠٧

الباحثة هالة محي ناجي

الدكتور المشرف فارس ناجي عبود الهادي

اقرار لجنة المناقشة

نشهد نحن أعضاء لجنة المناقشة بإطلاعنا على هذه الرسالة الموسومة (دراسة لتحديد العوامل المحددة للعقم غير المفسر في منطقة الفرات الاوسط) وقد ناقشنا الطالبة في محتوياتها وكل ما يتعلق بها وذلك بتاريخ / / ٢٠٠٧ ووجدنا انها جديرة بالقبول بتقدير () لنيل درجة الماجستير علوم في علوم الحياة/ الحيوان.

التوقيع:

رئيس اللجنة: د. حيدر كامل زيدان

المرتبة العلمية: استاذ مساعد

العنوان: كلية العلوم-جامعة بابل

التاريخ: / / ٢٠٠٧

التوقيع:

العضو: د. ابراهيم عبيد ساجت

المرتبة العلمية: استاذ مساعد

العنوان: كلية التربية-جامعة القادسية

التاريخ: / / ٢٠٠٧

التوقيع:

العضو: د. نصير جواد حمد

المرتبة العلمية: استاذ مساعد

العنوان: كلية الطب-جامعة بابل

التاريخ: / / ٢٠٠٧

مصادقة مجلس كلية العلوم/ جامعة بابل

التوقيع:

الاسم: د. عودة مزعل ياسر

المرتبة العلمية: استاذ

العنوان: كلية العلوم- العميد

التاريخ: / / ٢٠٠٧

شكر وتقدير

الحمد لله رب العالمين، والصلاة والسلام على الرسول الامين محمد واله الطيبين الطاهرين.

يطيب لي وانا على مشارف انهاء دراستي ان اتقدم بالشكر الجزيل الى استاذي الدكتور فارس ناجي عبود الهادي لاقتراحه موضوع البحث ومتابعة خطواته.

كما اتقدم بالشكر الى رئاسة قسم علوم الحياة في كلية العلوم لما قدمته لي من مساعدة خلال مدة الدراسة. واتقدم بالشكر الى مستشفى بابل للولادة والاطفال لما ابدوه من مساعدة في جمع عينات مرضى عدم الخصوبة.

كما اتقدم بالشكر الجزيل الى كل من السيد محمود حسين هدوان والسيد عبد السميع حسن لما ابدوه من مساعدة في الحصول على المواد الكيميائية والست عنان الجريان لجهودها المبذولة في تزويدي بعينات مرضى عدم الخصوبة. وشكري الجزيل الى الدكتور علي حمزة لما قدمه لي من مساعدة في الحصول على بعض المصادر. واخيراً اتقدم بشكري وامتناني الى والدي واخواني والى زوجي العزيز ابي مصطفى داعياً لهم العلي القدير بالنجاح والموفقية.

والله ولي التوفيق

هالة

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿لِلَّهِ مُلْكُ السَّمَاوَاتِ وَالْأَرْضِ يَخْلُقُ مَا يَشَاءُ يُهَبِّ لِمَنْ يَشَاءُ إِنَآءَ
وَيُهَبِّ لِمَنْ يَشَاءُ الدُّكُورَ ﴿٥٠﴾ أَوْ إِزْوَءِ جِهْرٍ ذُكْرَآءَ وَإِنَآءَ وَيَجْعَلُ مَنْ
يَشَاءُ عَقِيمًا إِنَّهُ عَلِيمٌ قَدِيرٌ﴾

صدق الله العلي العظيم

سورة الشورى (الآية ٤٩-٥٠)

توصية الاستاذ المشرف

أشهد ان اعداد هذه الرسالة جرى تحت اشرافي في قسم علوم الحياة/ كلية العلوم/ جامعة بابل وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة.

اسم المشرف: د. فارس ناجي عبود الهادي

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

العنوان: كلية العلوم- جامعة بابل

التوقيع:

التاريخ: / / ٢٠٠٦

توصية رئيس القسم

أشارة الى التوصية اعلاه المقدمة من الاستاذ المشرف احيل هذه الرسالة الى لجنة المناقشة لدراستها وبيان الرأي فيها.

الاسم: د. كريم حميد رشيد

المرتبة العلمية: استاذ

العنوان: كلية العلوم- جامعة بابل

التوقيع:

التاريخ: / / ٢٠٠٦

الخلاصة

تهدف الدراسة الى محاولة معرفة بعض مسببات عدم الخصوبة غير المفسر وكذلك بعض العوامل التي من شأنها ان تؤدي الى وهن النطف.

شملت دراسة تحديد العوامل المحددة لعدم الخصوبة غير المفسر ووهن النطف استعمال عينات منى جمعت من مرضى العقم غير المفسر بواقع ٤٣ عينة وعينات من مرضى وهن النطف بواقع ٢٢ عينة من المراجعين الى وحدة العقم في مستشفى بابل للولادة والاطفال، بالاضافة الى عينات اشخاص خصيين (١٣ عينة). وقد تم قياس مستوى الجذور الحرة التي تحدث في نطف تلك المجاميع باستخدام طريقة اختبار اكسدة الدهون Lipid peroxidation test.

اظهرت نتائج الدراسة بأن لا يوجد فروق معنوية ($P > 0.05$) في حجم الدفق بين الاشخاص الخصيين ومرضى عدم الخصوبة غير المفسر ومرضى وهن النطف، في حين وجد ان النسبة المئوية للنطف المتحركة ودرجة نشاط النطف تنخفض انخفاضاً معنوياً ($P < 0.05$) لدى مرضى وهن النطف بالمقارنة مع الاشخاص الخصيين، وان هذا الانخفاض المعنوي غير موجود بين الاشخاص الخصيين ومرضى عدم الخصوبة غير المفسر.

اما بالنسبة لعيوشية النطف فقد بينت النتائج وجود انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في قيمتها لدى مرضى العقم غير المفسر ومرضى وهن النطف عند مقارنتهم بالاشخاص الخصيين. كما لوحظ بان هناك زيادة معنوية ($P < 0.05$) في النسبة المئوية للنطف المشوهة لدى مرضى عدم الخصوبة غير المفسر ومرضى وهن النطف مقارنة بالاشخاص الخصيين.

اشارت نتائج الدراسة الحالية الى وجود زيادة معنوية ($P < 0.05$) في تركيز المالنوندي الديهايد لدى مرضى العقم غير المفسر ومرضى وهن النطف بالمقارنة مع الاشخاص الخصيين.

عند ايجاد معامل الارتباط بين تركيز المالنوندي الديهايد ومعايير النطف في مرضى العقم غير المفسر ومرضى وهن النطف، لوحظ وجود علاقة سلبية غير معنوية بين تركيز المالنوندي الديهايد والنسبة المئوية لعيوشية النطف وكذلك تركيز

النطف والنسبة المئوية للنطف المتحركة ودرجة نشاط النطف لدى مرضى عدم الخصوبة غير المفسر ومرضى وهن النطف. اما النسبة المئوية للنطف المشوهة وكذلك عدد كريات الدم البيض فقد كان هناك ارتباط ايجابي معنوي ($P < 0.05$) مع تركيز المالونداي الديهايد في مرضى عدم الخصوبة غير المفسر ومرضى وهن النطف.

وقد لوحظ عدم وجود فروق معنوية في قيم تركيز المالونداي الديهايد بين مجموعتي الاشخاص المصابين بعدم الخصوبة الاولي وعدم الخصوبة الثانوي غير المفسر.

اما عند مقارنة قيم تركيز المالونداي الديهايد لدى الاشخاص المدخنين وغير المدخنين المصابين بوهن النطف وكذلك الاشخاص الذين يعانون من عدم الخصوبة غير المفسر فقد لوحظ عدم وجود فروق معنوية في تلك القيم بين تلك المجاميع.

Summary

This study aimed to determine some causes of unexplained infertility and other factors caused Asthenozoospermia.

This study include 43 semen specimens collected from unexplained infertility, 22 asthenospermic semen and 13 semen specimens collected from fertile men. Seminal fluid analysis and estimated of free radical in semen by TBA-TCA test were performed.

The results revealed insignificant differences ($P > 0.05$) in semen volume in fertile men compared to asthenospermic and unexplained infertility patients. While there are a significant decrease ($P < 0.05$) in sperm motility percent and grade activity in asthenospermic patients compared to fertile men, and insignificant differences between fertile men and unexplained infertile patients.

The results showed a significant decrease ($P < 0.05$) in sperm viability percent in specimens of unexplained infertility and asthenospermic compared to fertile men. Also it was noticed a significant increase ($P < 0.05$) in abnormal sperm morphology percent in asthenospermic and unexplained infertility compared to fertile men.

The results of present study revealed, a significant increase ($P < 0.05$) in malondialdehyde (MDA) concentration in asthenospermic and unexplained infertility compared to fertile men.

The correlation (r) between MDA concentration and sperm parameters of unexplained infertility and asthenospermic patients showed negative correlation between MDA concentration and sperm viability percent in both infertile groups. Also sperm concentration was affected negatively with increasing of MDA concentration in asthenospermic and unexplained infertility. Abnormal sperm morphology percent was positively related with MDA concentration in both groups of infertile patients.

It was showed in significant differences of malondi aldehyde concentration between primary infertile and secondary infertile patients. Also there were in significant differences of malondialdehyde between the smokers and no smokers in both asthenospermic patients and unexplained infertility patients.

قائمة المختصرات

ABP	Androgen Binding Protein
AR	Acrosom reaction
ART	Assisted Reproductive Technology
ASA	Antisperm antibody
AZF	Azoospermia factors region
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate
CDY ₁	Chromodomain Y ₁
DAZ	Deleted Azoospermia
DHT	Dihydrotestosterone
FSH	Follicle Stimulating Hormone
Gn-RH	Gonadotrophin Releasing Hormone
GSH	Glutathione Peroxidase
ICSI	Intracytoplasmic sperm injection
IgA	Immunoglobulin A
IgG	Immunoglobulin G
IgM	Immunoglobulin M
IUI	Intrauterine insemination
IVF-ET	In vitro Fertilization & Embryo Transfer
LH	Luteinizing Hormone
LH-RH	Luteinizing Hormone Releasing Hormone
MDA	Malondialdehyde
OAT	Oligo-asthenoteratozoospermia
OS	Oxidative stress
PMN	Polymorphonuclear
PUFA	Polyunsaturated Fatty acids
RBM	RNA Binding motif
ROS	Reactive Oxygen Species
SOD	Superoxide dismutase

TAC	Total antioxidant capacity
ZP	Zona Pellucida
TCA	Trichloro acetic acid
TBA	Thiobarbutric acid

قائمة المحتويات

رقم الصفحة	الموضوع
I	الخلاصة بالعربية
III	المحتويات
VII	قائمة بالاشكال
الفصل الاول: المقدمة Introduction	
١	١-١: المقدمة Introduction
٣	٢-١: الهدف من الدراسة
الفصل الثاني: استعراض المراجع Literature review	
٤	استعراض المراجع Literature review
٤	١-٢: دور الهرمونات والعوامل الاخرى في عملية نشأة النطفة hormones and other factors in spermatogenesis
	١-١-٢: بعض العوامل الوراثية في عملية نشأة النطفة
	٢-١-٢: بعض العوامل المنظمة لعملية نشأة النطفة
	٣-١-٢: عوامل اخرى في عملية نشأة النطفة
	٤-١-٢: تأثير درجة الحرارة في عملية نشأة النطفة
	٥-١-٢: تأثير بعض المواد السامة في عملية نشأة النطفة
١٥	٢-٢: عوامل عدم الخصوبة في الذكور Male infertility factors
١٥	١-٢-٢: اللانطفية Azoospermia
١٧	٢-٢-٢: قلة النطف Oligozoospermia
٢٠	٣-٢-٢: وهن النطف Asthenozoospermia
٢٢	٤-٢-٢: تشوه النطف Teratozoospermia
٢٤	٥-٢-٢: ابيضاض المنى Leukocytospermia
٢٦	٦-٢-٢: الاضداد النطفية Antisperm antibody (AsA)
٢٨	٣-٢: عدم الخصوبة غير المفسر Unexplained infertility

قائمة المحتويات

رقم الصفحة	الموضوع
٣١	٤-٢: اكسدة الدهون والجذور الحرة Lipid peroxidation & free

	radicals
	الفصل الثالث: المواد وطرائق العمل Materials & Methods
	المواد وطرائق العمل Materials & Methods
٣٧	١-٣: جمع السائل المنوي البشري Human Seminal Fluids Collection
٣٧	٢-٣: تحليل السائل المنوي Seminal fluid analysis
٣٨	٣-٣: تحليل السائل المنوي
٣٨	١-٣-٣: الفحص العياني Macroscopic examination
٣٨	١-١-٣-٣: الحجم Volume
٣٨	٢-١-٣-٣: اللون Colour
٣٩	٣-١-٣-٣: الاماعة Liquefaction
٣٩	٤-١-٣-٣: الاس الهيدروجيني (الباء هاء) pH
٣٩	٢-٣-٣: الفحص المجهرى Microscopic examination
٤٠	١-٢-٣-٣: تركيز النطف Sperm concentration
٤٠	٢-٢-٣-٣: النسبة المئوية للنطف المتحركة ودرجة نشاط النطف Percent of sperm motility & grade activity
٤١	٣-٢-٣-٣: النسبة المئوية لحيوية النطف Sperm viability percent
٤١	٤-٢-٣-٣: النسبة المئوية للنطف غير السوية Abnormal sperm morphology percent
٤٢	٥-٢-٣-٣: تركيز الخلايا البيض والخلايا البلعمية Leukocytes & Phagocytes concentration
٤٣	٤-٣: اختبار اكسدة الدهون Lipid peroxidation test
٤٥	٥-٣: التحليل الإحصائي Statistical analysis
٦٣-٤٦	الفصل الرابع: النتائج Results

قائمة المحتويات

رقم الصفحة	الموضوع
	١-٤: العلاقة بين المجاميع المستخدمة في الدراسة ومعايير النطف المختلفة
	٢-٤: العلاقات الخطية بين مستويات تركيز المألونداي الديهايد ومعايير النطف المختلفة
٧٣-٦٤	الفصل الخامس: المناقشة Discussion
	١-٥: العلاقة بين المجاميع المستخدمة في الدراسة ومعايير النطف المختلفة
	٢-٥: العلاقات الخطية بين مستويات تركيز المألونداي الديهايد ومعايير النطف المختلفة
٧٤	الاستنتاجات Conclusions
٧٥	التوصيات Recommendations
٧٧-٧٦	المصادر العربية
٧٨	المصادر الاجنبية
A-B	الخلاصة باللغة الانكليزية

قائمة الجداول

رقم الصفحة	العنوان	رقم الجدول
٤٣	مكونات المحلول (TBA-TCA-HCl) المستخدم لقياس تركيز المالونداي الديهايد.	١-٣

قائمة الاشكال

رقم الصفحة	العنوان	رقم الشكل
٣٦	مخطط يوضح كيفية تداخل اليات عمل مضادات الاكسدة والجهود التأكسدي وتأثيرها على وظائف النطف وبالتالي على عدم الخصوبة	١-٢
٤٨	مقارنة حجم الدفق في الاشخاص الخصيين ومرضى عدم الخصوبة المصابين بوهن النطف وعدم الخصوبة غير المفسر	١-٤
٤٨	مقارنة تركيز النطف في الاشخاص الخصيين ومرضى عدم الخصوبة المصابين بوهن النطف وعدم الخصوبة غير المفسر.	٢-٤
٤٩	مقارنة النسبة المئوية للنطف المتحركة في الاشخاص الخصيين ومرضى عدم الخصوبة المصابين بوهن النطف وعدم الخصوبة غير المفسر.	٣-٤
٤٩	مقارنة درجة نشاط النطف المتحركة في الاشخاص الخصيين ومرضى عدم الخصوبة المصابين بوهن النطف وعدم الخصوبة غير المفسر.	٤-٤
٥٠	مقارنة النسبة المئوية لعيوشية النطف المتحركة في الاشخاص الخصيين ومرضى عدم الخصوبة المصابين بوهن النطف وعدم الخصوبة غير المفسر.	٥-٤
٥٠	مقارنة النسبة المئوية للنطف المشوهة في الاشخاص الخصيين ومرضى عدم الخصوبة المصابين بوهن النطف وعدم الخصوبة غير المفسر.	٦-٤
٥١	مقارنة تركيز خلايا الدم البيض في الاشخاص الخصيين ومرضى عدم الخصوبة المصابين بوهن النطف وعدم الخصوبة غير المفسر.	٧-٤

قائمة الاشكال

رقم الصفحة	العنوان	رقم الشكل
٥١	مقارنة تركيز المالونداي الديهايد (مايكرومول/لتر) وحجم الدفق في الاشخاص الخصبين ومرضى عدم الخصوبة المصابين بوهن النطف وعدم الخصوبة غير المفسر.	٨-٤
٥٤	العلاقة بين تركيز المالونداي الديهايد (مايكرومول/لتر) وحجم الدفق (ملييلتر) في الاشخاص: (أ)- الخصبين (ب)- وهن النطف (ج): عدم الخصوبة غير المفسر	٩-٤
٥٥	العلاقة بين تركيز المالونداي الديهايد (مايكرومول/لتر) وتركيز النطف في الاشخاص: (أ)- الخصبين (ب)- وهن النطف (ج): عدم الخصوبة غير المفسر	١٠-٤
٥٦	العلاقة بين تركيز المالونداي الديهايد (مايكرومول/لتر) والنسبة المئوية للنطف المتحركة في الاشخاص: (أ)- الخصبين (ب)- وهن النطف (ج): عدم الخصوبة غير المفسر	١١-٤
٥٧	العلاقة بين تركيز المالونداي الديهايد (مايكرومول/لتر) ودرجة نشاط النطف في الاشخاص: (أ)- الخصبين (ب)- وهن النطف (ج): عدم الخصوبة غير المفسر	١٢-٤
٥٨	العلاقة بين تركيز المالونداي الديهايد (مايكرومول/لتر) والنسبة المئوية لعيوشية النطف (%) في الاشخاص: (أ)- الخصبين (ب)- وهن النطف (ج): عدم الخصوبة غير المفسر	١٣-٤

قائمة الاشكال

رقم الصفحة	العنوان	رقم الشكل
٥٩	العلاقة بين تركيز المالونداي الديهايد (مايكرومول/لتر) والنسبة المئوية للنطف المشوهة في الاشخاص: (أ)- الخصبين (ب)- وهن النطف (ج): عدم الخصوبة غير المفسر	١٤-٤
٦٠	العلاقة بين تركيز المالونداي الديهايد (مايكرومول/لتر) وتركيز	١٥-٤

	كريات الدم البيض في الاشخاص: (أ)- الخصيين (ب)- وهن النطف (ج): عدم الخصوبة غير المفسر	
٦٢	مقارنة تركيز المالونداي الديهايد (مايكرومول/لتر) لدى الاشخاص الذين يعانون من عدم الخصوبة الاولي وعدم الخصوبة الثانوي غير المفسر.	١٦-٤
٦٣	المقارنة بين تركيز المالونداي الديهايد (مايكرومول/لتر) لدى الاشخاص المدخنين والمصابين بوهن النطف والاشخاص غير المدخنين والمصابين بوهن النطف.	١٧-٤
٦٣	المقارنة بين قيم تركيز المالونداي الديهايد (مايكرومول/لتر) لدى الاشخاص المدخنين والمصابين بعدم الخصوبة غير المفسر والاشخاص غير المدخنين والمصابين بعدم الخصوبة غير المفسر.	١٨-٤

Chapter One الفصل الاول

المقدمة Introduction

تكاثر اللبائن عملية كفوءة تحدث داخل اجسام الزوجين-الذكر والانثى- ولا تحتاج الى تدخل او مساعدة من طرف ثالث لكي تنجح (Barbiri, ١٩٩٩). وجوهر هذه العملية هو اتحاد النطفة مع البويضة لتكوين الجنين، الذي ينمو ويتميز فيما بعد الى كائن جديد.

عرف Rowe وجماعته (١٩٩٣) عدم حصول الخصوبة بأنه الفشل في احداث الحمل بعد ١٢ شهراً من الزواج غير المنقطع. تعد عدم الخصوبة من المشاكل الكبيرة التي يعاني منها ٦/١ من الازواج في حين ان الدراسات الحديثة تشير الى ان النسبة تتراوح من ١٤-٢٦% من الازواج الذين يعانون من عدم الخصوبة (Templeton et al., ١٩٩٠).

تقدر فرصة الازواج الطبيعيين للحمل تقريباً بـ ٢٥% في الثلاثة اشهر الاولى من الزواج و ٧٥% في الستة اشهر الاولى و ٩٠% خلال السنة الاولى من الزواج، بالاضافة الى ان معدلات الخصوبة في النساء والرجال تكون في ذروتها عند سن الـ ٢٤ من العمر، وتبدأ معدلات الخصوبة بالانخفاض بعد هذا السن من العمر (Martin, ١٩٩٤).

على الرغم من اغلب الزوجات يحدث لديهن الحمل خلال السنة الاولى الا ان ١٠-١٥% منهن لم يحدث لديهن الحمل خلال السنة الاولى (Greenhall et al., ١٩٩٠). ان اسباب عدم الخصوبة في ١٠-٢٠% تعود الى عوامل ذكرية و ٣٠% تعود الى عوامل ذكرية وانثوية (Mosher, ١٩٩١). لذا فإن نصف الزواج غير الخصب تقريباً يتضمن عوامل عقم ذكرية (Bernea et al., ١٩٨٥; Hull et al., ١٩٩٦). وتصنف اسباب عدم الخصوبة في الذكر الى ما يلي:-

-الاختلال الهرموني: تشتمل على الاضطرابات في الغدد الصم، حيث تؤدي الاضطرابات في تحت المهاد Hypothalamus او الاضطرابات في الغدة النخامية Pituitary gland وهي الاكثر شيوعاً، الى العجز الجنسي عندما ينقص انتاج

الهرمونات الموجهة للاقتاد Gonadotrophic Releasing Hormones (GnRH).

- اضطرابات الخصية:- قد تكون القيلة الدواليية Varicocele او الرضوض Injuries او الاخماج Infection او الادوية Drugs او السموم Toxins أو شنوذ الصبغيات Chromosomes المسؤولة عن عدم خصوبة الذكور.

- الاضطرابات الحاصلة في عملية نقل النطف:- تتمثل المشكلة بعد الخصية-Post-Testicular الاكثر شيوعاً هي انسداد مجرى النطف بالجانبين Bilateral obstruction of the vas deference، مما يؤدي الى غياب النطف في المنى Azoospermia. اما الاسباب الاخرى التي تؤدي الى عدم الخصوبة بعد الخصية تشمل الدفق الرجعي Retrograde ejaculation وانعدام المنى Aspermia واضداد النطف Antisperm antibodies، وخلل الوظيفة الجنسية وسوء الجماع (كايتون، ١٩٩٧).

اشارت احدى الدراسات الى ان الضغط التنافذي للسائل المنوي البشري السوي ما بين ٣٦٠-٣٨٠ ملي اوزمول وحصول تغيرات في الضغط التنافذي يؤدي الى عدم الخصوبة الذي قد يعزى الى خمج الغدد الجنسية الملحقة مثل الحويصلات المنوية وغدة البروستات وكوير او الى الافرازات اللاسوية لهذه الغدد التي ينتج عنها عدم توازن الشوارد Electrolytes، فمن المعروف ان تعرض النطف البشرية الى السوائل ذات الضغط التنافذي المنخفض ينتج عنه انتفاخ الغشاء البلازمي للنطف (Gopalkrishnan et al., ١٩٨٩).

تشمل مظاهر عدم الخصوبة لدى الذكور انعدام المنى Aspermia واللانطفية Azoospermia وقلّة النطف Oligozoospermia ووهن النطف Asthenozoospermia وموات النطف Necrozoospermia وتشوه النطف Teratozoospermia وايضا المنى Leukocytospermia والعوامل المناعية Immunological factors (برنوطي، ١٩٩٣؛ Cohen et al., ١٩٨٥).

يعد عدم الخصوبة غير المفسر واحداً من اكثر اسباب عدم الخصوبة اهمية وهذا المصطلح يستخدم لوصف الحالات التي تكون فيها الفحوصات الاولية والاساسية لكلا الزوجين طبيعية (Cook, ١٩٩٩). وقد بينت احدى الدراسات بأن عدم الخصوبة غير المفسر يشكل نسبة حوالي ٤.٠% (الحسيني، ٢٠٠٣). على الرغم من ان اسباب عدم الخصوبة غير المفسر قد اعزيت الى وجود مستويات عالية من الجذور الحرة

القدرة على اكمال عملية الاتحاد (النطفة والبويضة) والتي تؤول الى تكوين الجنين (Sharma, ٢٠٠١). الاحتمالية الاخرى لعدم الخصوبة غير المفسر قد تستحث بواسطة احد او كلا الزوجين بواسطة تشفير جينات العوامل المناعية وتنظيم الميكانيكيات المسيطرة على التعبير الجيني الا انها من الممكن ان تكون درست بدقة ووضوح اكبر في مجال الدراسات الوراثة-المناعية (Choudhury & Knapp, ٢٠٠١).

الهدف من الدراسة

بناءً على تعدد اسباب عدم الخصوبة ومحاولة لتحديدها اجريت هذه الدراسة على عينة مرضى عدم الخصوبة الذين يعانون من عدم الخصوبة غير المفسر ووهن النطف لمحاولة تحديد هذه الاسباب وذلك لاقتنار المختبرات لعمل الكثير من الفحوصات التي تخص هكذا نوع من عدم الخصوبة، حيث ان هذه المختبرات تنجز فحص السائل المنوي بالدرجة الاساس اضافة الى اجراء بعض الفحوصات الهرمونية.

Chapter Two الفصل الثاني

Literature Review استعراض المراجع

٢-١: دور الهرمونات والعوامل الاخرى في عملية نشأة النطفة

The role of hormones and other factors in spermatogenesis

تتضمن عملية نشأة النطفة كل المراحل التي تشمل تحول خلايا سليفات النطف او سليفات الخلايا الجذعية الى نطف ناضجة وتجري خلال تلك العملية تغيرات تركيبية وكيموحيوية واضحة (Sadler, ١٩٩٣; Nakai et al., ٢٠٠٠). وتحدث عملية نشأة النطفة في جميع النيببات ناقلة المنى خلال العمر الجنسي الفعال نتيجة لتحفيز الهرمونات الموجهة للاقناد من الفص الامامي للغدة النخامية في عمر ١٣ سنة تقريباً وتستمر حتى نهاية العمر (Ganong, ٢٠٠١).

كما تتضمن عملية نشأة النطفة تحول الخلايا الجرثومية الى خلايا جنسية غاية في التخصص والتي بإمكانها الاتحاد مع البيضة و انتاج الذرية الجديدة (Carlson, ١٩٨٨). لكي تتم عملية نشأة النطفة بشكلها الطبيعي لا بد من اشتراك عدد من الهرمونات مثل الهرمون محفز الجريبات Follicle Stimulating Hormone (FSH) والهرمون اللوتيني (LH) Luteinizing hormone والاندروجينات Androgenes، ويتم التنسيق الهرموني من خلال الية التغذية الاسترجاعية Feedback mechanism، حيث يعمل الهرمون اللوتيني على تحفيز خلايا ليديك Leydig cells، لافراز هرمون الشحمون الخصوي Testosterone (Ganong, ١٩٨٩).

يعد هرمون الشحمون الخصوي من اهم انواع الاندروجينات التي تفرز من الخصية اذ بالاضافة الى دوره في عملية نشأة النطفة فان له الاثر في تطور الصفات الجنسية الذكرية الثانوية بعد تأيضه الى شكله الفعال المعروف Dihydrotestosterone (DHT) بتأثير انزيم α -reductase في النسيج الهدف ويتم تثبيط افراز هرمون الشحمون الخصوي بواسطة تثبيط افراز الهرمونات المحررة لمغذيات القند المفرزة من تحت المهاد (Gn-RH) (كايتون، ١٩٩٧). اشارت احدي الدراسات بأن معاملة القرده بهرمون DHT لمدة ٧٠ يوماً سبب ارتفاعاً في عدد النطف الميئة وزيادة في نسبة النطف ذات الذيل الملفوف وتغير في مكونات النطف، كما اشارت الدراسة الى ان ظهور الخلايا البلعية Macrophage في السائل المنوي يؤكد حدوث خلل في وظيفة البربخ مما ينتج عنه عدم نضج النطف (Rajalakhmi et al., ١٩٩٠).

اما الهرمون المحفز للجريبات المفرز من الفص الامامي للغدة النخامية فانه يحفز خلايا سرتولي Sertoli cells لتحويل طلائع النطف (Spermatid) الى نطف ناضجة Sperm (Raff, ١٩٩٩). كما اشارت دراسة اخرى الى ان الانقسامات الواقعة بين اسلاف النطف A₁ الى B_٢ تكون حساسة لنقص هرمون محفز الجريبات (Kilgour et al., ١٩٩٨). كما ان المستوى الطبيعي للاندروجينات في السائل المنوي يسببه هرمون محفز الجريبات، الذي ينيه خلايا سرتولي على افراز الاستروجينات (عند حصول اورام لهذه الخلايا) والبروتينات الرابطة للاندروجين (ABP) (Ganong, ١٩٨٩).

ان التراكيز العالية لهرمون محفز الجريبات تسبب تلف اسلاف النطف وبالتالي اختزال في عملية نشأة النطف (Aulitzky et al., ١٩٨٨; Gross et al., ١٩٨٦).

كما لوحظ بأن مرضى اللانطفية وقلة النطف غير المفسر -Idiopathic azoo- oligospermia يعانون من خلل في تحت المهاد ينتج عنه نقصان في الهرمون المحرر للهرمون اللوتيني LH-RH وارتفاع في مستوى الهرمون المحفز للجريبات. وهؤلاء المرضى يمكن علاجهم بتكرار الحقن بالهرمون LH-RH الذي يعمل على تغيير افراز الهرمون اللوتيني والهرمون محفز الجريبات من قبل الغدة النخامية. في حين اشارت دراسة اخرى قام بها Foresta وجماعته (١٩٩٨) الى ان استخدام الهرمون المحفز للجريبات كعلاج لمرضى عدم الخصوبة الذين يعانون من قلة النطف الناتج من ضعف عملية نشأة النطفة Hypospermatogenesis يؤدي الى زيادة معنوية في اعداد اسلاف النطف والخلايا النطفية الاولى ومن ثم الى تحسن في عملية نشأة النطفة. ليس بالضرورة دائماً ان يكون انعدام النطف او نقص تركيزها مرتبط بفعالية الهرمون محفز الجريبات الحيوية، فقد يكون ناتجاً عن خلل في وظيفة الظهارة الجرثومية (Foresta et al., ١٩٩٨; Matzkin et al., ١٩٩٠)، او بسبب متلازمة خلايا سرتولي Sertoli cell syndrome التي تعد سبباً لانعدام النطف في السائل المنوي حيث يحدث عدم التنسج Aplasia نتيجة موت الخلايا الجرثومية الابتدائية او عدم حدوث الانقسام (Rothman et al., ١٩٨٢).

ان التركيز العالي لهرمون الاستراديول Estradiol يسبب اضطراب عملية نشأة النطفة اذ يؤثر في الغدة النخامية بتثبيطه طرح الهرمون اللوتيني او الهرمون المحفز للجريبات كما انه يعمل مباشرة على خلايا لايدك مؤدياً الى انخفاض في انتاج الاندروجينات (Krause, ١٩٨٨).

يشارك كلاً من هرمون الحليب Prolactin وهرمون النمو Growth hormone في عملية نشأة النطفة، فقد اشارت دراسة قام بها Shoham وجماعته (١٩٩٢) بأن هرمون الحليب يحفز تصنيع هرمون الشحمون الخصوي من خلال زيادة عدد مستلمات الهرمون اللوتيني في خلايا لايدك. ان المستوى العالي لهرمون الحليب في البلازما المنوية يرافقه اختزال في عملية نشأة النطفة فقد اشارت دراسات بأن الخزعة الخصوية Testicular biopsy لمرضى عدم الخصوبة الذين يعانون من ارتفاع مستوى هرمون الحليب حصول نقص معنوي في عدد اسلاف وارومات النطف (Aiman et al., ١٩٨٨). اما نقص مستوى هرمون النمو فإنه يسبب تأخر في النضج الجنسي اضافة الى تأثيره في عملية نشأة النطفة، فمن خلال مقارنة مستوى افراز هرمون النمو عند الاشخاص المصابين بعدم الخصوبة الذين يعانون من كبح في عملية نشأة النطفة Spermatogenic arrest بشكل كامل او جزئي والاشخاص الخصيين، لوحظ ان

مستوى هرمون النمو كان واطناً في المجموعتين الاولى والثانية مقارنة مع المجموعة الثالثة (Awad et al., ١٩٩٩). كما ان استخدام هرمون النمو كعلاج للاشخاص الذين يعانون من التقزم الناتج عن خلل في المحور النخامي-المهادي يؤدي الى رفع مستوى هرمون الشحمون الخصوي ومن ثم زيادة في عملية نشأة النطفة (Soham et al., ١٩٩٢). وأشارت دراسة اخرى الى ان غياب هرمون النمو في المرضى المصابين بالتقزم يرافقه خلل في عملية نشأة النطفة (Bernea & Levy, ١٩٩٣).

يفرز هرمونا الانهيبين Inhibin والاكثفين Activin وهما من الهرمونات البروتينية تحت تأثير هرمون الشحمون الخصوي وهرمون محفز الجريبات في خلايا سرتولي. يكون عمل الانهيبين والاكثفين مضاد للاخر، ففي الوقت الذي يقوم به الانهيبين على كبح فعل هرمون محفز الجريبات يقوم الاكثفين بتحفيز افراز الهرمون محفز الجريبات (Lin et al., ١٩٨٩). لوحظ ان كلاً من خلايا سرتولي وخلايا ليديك تقوم بانتاج الانهيبين والاكثفين على التوالي في دراسات خارج الجسم الحي In vitro (Robert et al., ١٩٩٥).

٢-١-١: بعض العوامل الوراثية في عملية نشأة النطفة

ان العجز في عملية نشأة النطفة قد يكون نتيجة العوامل الوراثية المختلفة (Chandley, ١٩٩٨) حيث تسيطر الجينات الموجودة على الكروموسوم Y على عملية نشأة النطفة، اذ تقوم ببناء البروتينات الضرورية لمراحل هذه العملية، ويعد جين Chromodomain Y₁ (CDY₁) مسؤولاً عن تكوين البروتينات الضرورية لنضج ارومات النطف. اما الجينان RNA binding motif (RBM) و Deleted (DAZ) azoospermia فهما مسؤولان عن عملية تمايز سليفة النطفة Spermatogonia وتحولها الى خلية نطفية Spermatoocyte (Kleiman et al., ٢٠٠١). وان حذف او انحراف احد هذه الجينات يؤدي الى اضطراب المرحلة المسؤول عنها ذلك الجين، فقد يحدث هذا الحذف

او الانحراف للجين المسؤول عن الانقسام الخيطي Mitotic division الذي يؤدي الى عدم ثبوتية الانقسام الخيطي مما يسبب اضطراب الانقسام الخلوي (Gazvani *et al.*, ٢٠٠٠ a; Gazvani *et al.*, ٢٠٠٠ b; Simoni *et al.*, ١٩٩٧). كما ان الخلل الحاصل في الانقسام الانقراضي نتيجة العجز في اقتران الكروماتيدات اثناء هذا الانقسام يقود الى اختزال عملية نشأة النطفة (Yogev *et al.*, ٢٠٠٠). كذلك فان الخلل الحاصل في تنظيم المادة الوراثية داخل الخلية النطفية يجعل الـDNA اكثر حساسية للمسح Denaturation الناتج عن انخفاض الاس الهيدروجيني مسبباً اختزلاً في القابلية الاخصابية للنطف (Spano *et al.*, ٢٠٠٠).

تؤدي الطفرات الجينية والتشوهات الكروموسومية الى اضطراب كبير في العمليات الكيموحيوية التي تحدث خلال عملية نشأة النطفة (Evenson *et al.*, ٢٠٠٢). قد تحدث تشوهات كروماتين نواة النطفة او تلف الـDNA في وقت رزم الـDNA خلال عملية نشأة النطفة (Sailer *et al.*, ١٩٩٥). تلعب التشوهات في كروماتين النطفة دوراً هاماً في الاضطرابات الحاصلة خلال عملية نشأة النطفة ككبح النضج (Tesarik *et al.*, ١٩٩٨)، وقد يكون تلف الـDNA ناتج من حث الجذور الحرة (Aitken *et al.*, ١٩٩٨).

٢-١-٢: بعض العوامل المنظمة لعملية نشأة النطفة

تحتوي النبيبات ناقلة المني التي تظهر عملية نشأة نطفة طبيعية على منظمات عناصر الاستجابة Responsive element modulator مثل احادي الفوسفات الحلقي Cyclic Adino Monophosphate (cAMP)، الذي يعمل منظماً لعملية نشأة النطفة البشرية من خلال سيطرته على استنساخ الجينات المشتركة في نضج الخلية النطفية بعد الانقسام الانقراضي وان غيابه يؤدي الى كبح عملية نضج الخلية النطفية الاولية وزيادة موت الخلايا الجرثومية المبرمج Apoptosis مسبباً فشل خصوي (Lin *et al.*, ١٩٩٨). كما تفرز الخلايا النطفية عوامل نمو متعدد الببتيد منظمة للمناعة تسمى الساييتوكاينيز منها Interlukin-١ الذي يلعب دوراً في تنظيم المرحلة المبكرة من عملية نشأة النطفة من خلال تنظيم بناء الستيرويدات واشتراكها في عمليات التمايز في الخصية، وبالرغم من ان مستوى تلك الساييتوكاينيز متشابه في الخصيين وغير الخصيين الا ان مستقبلاتها تكون مختلفة وهذا الاختلاف ينعكس على وظائف النطف (Huleihel *et al.*, ٢٠٠٠; Huleihel *et al.*, ١٩٩٦).

يعزى اختزال عملية نشأة النطفة لدى بعض مرضى عدم الخصوبة الى الجهد التأكسدي Oxidative stress للنطف والتركيز العالي لخلايا الدم البيض، الذي يؤدي الى تلف الـ DNA خلال المراحل المبكرة لعملية نشأة النطفة، كذلك تتأثر عملية نشأة النطفة بالكميات الفائقة من الانواع الاوكسجينية الفعالة Reactive Oxygen Species (ROS) المتكونة حيث ان تلك الكميات الكبيرة من الانواع الاوكسجينية الفعالة تعمل على اتلاف عملية نشأة النطفة في حالات تلف عملية نشأة النطفة مما يجعل النطف المتحررة من النسيج الطلائي الجرثومي حاملة معها كميات فائضة من السايوتوبلازم المتبقي، وفي هذه الحالة فإن النطف المتكونة خلال عملية نشأة النطفة هذه تكون غير ناضجة وعاجزة وظيفياً لذا يعتقد بوجود علاقة ايجابية بين المستوى العالي للانواع الاوكسجينية الفعالة ونتاج النطف الحاوية على القطيرة السايوتوبلازمية (Aitken, Cytoplasmic droplet, 1999). بينت الدراسات الحديثة بأن ظاهرة موت الخلايا المبرمج Apoptosis هي المفتاح المنظم لعملية نشأة النطفة في الحالات الطبيعية والمرضية وتعرف ظاهرة Apoptosis على انها ظاهرة فسيولوجية تمتاز بحصول تغيرات خلوية، مظهرية وكيموحيوية تجعل الخلية تسلم الى الموت في نهاية الامر (Agrawal et al., 2003). موت الخلايا الجرثومية التلقائي يكون مشخفاً في سليفات النطف والخلايا النطفية وطلائع النطف في خصى كل من الرجال الخصيبين والمصابين باللانطفية غير الانسدادية (Agrawal et al., 2003).

٢-١-٣: تأثير عوامل اخرى في عملية نشأة النطفة

يؤدي تمزق الحواجز الدموية-الخصوية التي تكونها خلايا سرتولي الى تكوين الاضداد النطفية (Hass & Beer, 1986)، وللمناعة الذاتية Autoimmunity دور في التأثير على النسيج الخصوي مؤدية الى تلفه في بعض مرضى قلة النطف Oligospermia (Zhong et al., 1989). تلعب الخلايا العدلة Neutrophil cells دوراً مهماً في تطور الاستجابة المناعية في خصى المرضى الذين يعانون من الذوى الخصوي Testicular ischemia ونتيجة لالتصاق هذه الخلايا داخل الاوردة الواقعة تحت الغلالة تتولد كميات كبيرة من الانواع الاوكسجينية الفعالة ROS ويمكن تثبيط هذا الالتصاق عن طريق حقن القشريات الكلوكوزية المصنعة Synthetic

glucocorticoids بالوريد مثل الديكساميثازون (Yazawa Dexamethasone *et al.*, ٢٠٠١).

تسبب القيلة الدواليية Varicocele انخفاضاً في عملية نشأة النطفة وان القيلة الدواليية في جانب واحد قد تسبب عجزاً في عملية نشأة النطفة لكلا الخصيتين بسبب اتساع اوردة الظفيرة السلكية Pampiniform plexus في خصى المرضى (Sigman *et al.*, ١٩٩٧) نتيجة لجريان الدم بالاتجاه المعاكس كنتاج ثانوي لعدم كفاءة صمامات الاوردة المنوية او انعدامها (McClure, ١٩٩٢). ويصاحبها اختزال في حجم الخصى ورداءة في نوعية النطف وانخفاض مستوى هرمون الشحمون الخصوي (WHO, ١٩٩٢). هنالك علاقة بين وجود القيلة الدواليية والعجز الحاصل في تنظيم طرح بقايا الساييتوبلازم اثناء تحرر النطف من خلايا سرتولي او اثناء انتقال النطف المبكر في البربخ مؤدية الى زيادة نسبة النطف غير السوية (Zini *et al.*, ٢٠٠٠). لقد لوحظ حدوث تحسناً في معايير النطف بعد اجراء التداخل الجراحي لحالات القيلة الدواليية في المرضى الذين عانوا من حالات اللانطفية وقلة ووهن النطف الحاد (Mattews *et al.*, ١٩٩٨).

١-٢-٤: تأثير درجة الحرارة في عملية نشأة النطفة

يسبب التعرض للحرارة نتائج سلبية في عملية نشأة النطفة ويحدث ذلك بصورة رئيسة من خلال الاختزال في نوعية المنى وزيادة حدوث التشوهات الولادية وكذلك زيادة حدوث سرطان الخصية (Mieusset & Bujan, ١٩٩٥). كذلك فان ارتفاع درجة حرارة الخصية قد يتسبب عن طريق اخذ حمام حار او الساونا او بوساطة ارتداء الملابس الداخلية الضيقة وهذه الاسباب قد تلحق الاذى والضرر بعملية نشأة النطفة (Lynch *et al.*, ١٩٨٦). وقد اشارت احدى الدراسات بأن هناك العديد من المحاولات لمعرفة العلاقة بين تنكس Degenerated الخلايا الجرثومية وارتفاع درجة الحرارة Hyperthermia، وقد وجد بأن الخلايا النطفية الاولية هي الاكثر حساسية للحرارة (Nakai *et al.*, ٢٠٠٠). وشارت دراسة اخرى بأن التعرض الى جهد حراري ولو لمرة واحدة سوف يؤدي الى تنكس الخلايا الجرثومية والذي يكون مصحوب بظاهرة موت الخلايا وخصوصاً في الخلايا النطفية الاولية (Lue *et al.*, ١٩٩٩; Yin *et al.*, ١٩٩٧; Henriksen *et al.*, ١٩٩٥). وهناك العديد من الاليات المحتملة لتفسير كيفية موت الخلايا الجرثومية بوساطة الضرر الحراري وهي حصول نقصان في

تصنيع الـ DNA و RNA والبروتينات في الخلايا الجرثومية او نقصان في تدفق الدم خلال الاوعية الشعرية المغذية للخلايا الجرثومية والاحتمالية الاخيرة هي التأثير غير المباشر على تصنيع البروتينات بوساطة خلايا سرتولي وخلايا ليدك (Nakai et al., ٢٠٠٠).

يسبب سرطان الخصية Testicular cancer في بعض الاحيان تلفاً حاداً غير راجع لظاهرة النبيبات ناقلة المنى فتكون متلازمة خلايا سرتولي ويحدث تثبيط كامل لعملية نشأة النطفة، وفي هذه الحالة تكون الوراثة والعوامل البيئية هي المسؤولة عن الاستعداد لتطور السرطان وفي احيان اخرى يسبب السرطان اختزلاً في نشأة النطفة حتى قبل العلاج بالاشعاع او العلاج الكيميائي (Berthelsen & Skakkebaek, ١٩٨٣). يسبب التعرض للاشعاع انخفاض في عملية نشأة النطفة من خلال تسريع موت الخلايا الجرثومية ومن ثم اختزال عدد اسلاف النطفة مؤدياً الى نقصان عدد النطف (Takagi et al., ١٩٩٨; Henriksen & Parvinen, ٢٠٠١).

يؤثر التدخين في عملية نشأة النطفة اذ يسبب اختزلاً في تركيز هرمون الشحمون الخصوي في نسيج الخصية من خلال تأثيره المباشر على خلايا ليدك (Zavos et al., ١٩٩٩)، او من خلال تحول الشحمون الخصوي الى الاستراديول حيث يعمل المستوى العالي منه على اختزال عدد النطف (Klaiber & Broverman, ١٩٨٨). في حين اشار اخرون الى ان التدخين يؤثر في عملية نضج النطف مسبباً زيادة في نسبة اشكال النطف غير السوية دون التأثير في عدد او حركة النطف (Wong et al., ٢٠٠٠ a; Wong et al., ٢٠٠٠ b). وقد لوحظ في دراسات اخرى عدم وجود أي نقص معنوي في كل من حجم الدفق وتركيز النطف والعدد الكلي للنطف والنسبة المئوية للنطف المتحركة في الاشخاص المدخنين (Dikshit et al., ١٩٨٧). بينما اشار اخرون الى ان التدخين يختزل حجم الدفق بصورة معنوية ويعود هذا الاختزال الى عجز في ميكانيكية القذف (Nakagawa et al., ١٩٩٠).

٢-١-٥: تأثير بعض المواد السامة في عملية نشأة النطفة

اشارت احدى الدراسات التي قام بها العلوحي وبلاش (Alwachi & Balash, ١٩٨٨) الى ان الكافئين يسبب نقصاً ملحوظاً في عدد

الخلايا النطفية الاولية وارومات النطف بعد معاملة مجاميع الفئران بجرعات مختلفة من الكافئين، في حين اشارت دراسة اخرى الى ان شرب القهوة سبب زيادة في تركيز النطف والنسبة المئوية لاشكال النطف غير السوية (Marshburn *et al.*, ١٩٨٩). وفي الزجاج فقد بينت دراسة قام بها الهادي وجماعته (Al-Hady *et al.*, ٢٠٠٥) بأن اضافة الكافئين بتركيز ٠.٠٤٣ مولاري الى كل من المستنبت ايرل والمحلول الفسيولوجي السكري سببت حدوث زيادة معنوية في كل من النسبة المئوية للنطف المتحركة ودرجة نشاط النطف مقارنة مع مجموعة السيطرة (استخدام المستنبت ايرل لوحده او المحلول الفسيولوجي السكري لوحده) ولفترة حضان ٣٠ دقيقة. كما ان الادمان المزمن على الكوكائين يسبب نضوب للناقلات العصبية في تحت المهاد وبالتالي تثبيط انتاج مغذيات القند (Bracken *et al.*, ١٩٩٠).

ان المواد البيئية السامة (Environmental toxic substance) لها تأثيراً ضاراً على نوعية السائل المنوي، حيث لوحظ حدوث تلف في عملية نشأة النطف لدى الاشخاص المعرضين للمركبات الهيدروكاربونية مقارنة مع الاشخاص غير المعرضين، كذلك فإن النقص المعنوي في تركيز النطف ودرجة نشاط النطف يتناسب طردياً مع طول فترة التعرض، وحدثت زيادة في نسبة النطف غير السوية (Celis *et al.*, ٢٠٠٠). كذلك وجد بأن التعرض المهني للمعادن الثقيلة مثل الكاديوم والرصاص والزنك والزرنيخ يكون متلف لعملية نشأة النطف (Coste *et al.*, ١٩٩١).

يؤدي التعرض الفموي للكاديوم (بالجرع المقاربة للجرع المميتة لمدة ١٠ ايام) الى حدوث تنخر في انسجة خصى الجرذان والفئران (Bench *et al.*, ١٩٩٩)، ويؤدي الى احداث تغييرات في جدران الشعيرات الدموية في الخصى وتلف الاوعية الدموية وانحلال الخلايا الظهارية للنبيبات ناقلة المنى وحدثت تنخر كامل وموت الخلايا المولدة، كما لوحظ تقلص الخلايا الظهارية واحتواء النبيبات ناقلة المنى فقط على الخلايا المتنخرة وحطام الخلايا (Tomon *et al.*, ٢٠٠٠). اما العلوجي والعزاوي (Alawch & Azawi, ١٩٩٢) فقد بينا ان حقن الفئران بالكاديوم ادى الى اختزال اعداد الخلايا ذات الصلة بعملية نشأة النطفة مثل خلايا سرتولي وسليفات النطف والخلايا النطفية الابتدائية والثانوية وطلائع النطف. اما الطائي (٢٠٠٥) فقد اشارت الى ان معاملة الارانب ب ٦ و ٩ جزء بالمليون من كلوريد الكاديوم سبب نقص معنوي في تركيز النطف والنسبة المئوية للنطف المتحركة ودرجة نشاط النطف

مقارنة بمجموعة السيطرة كذلك لوحظ وجود زيادة معنوية في النسبة المئوية للنطف المشوهة للمجاميع المعاملة مقارنة مع مجموعة السيطرة.

ان لتقدم العمر في الذكور الاثر في اختزال العدد الكلي للنطف والنسبة المئوية للنطف المتحركة بالاضافة الى حجم القذفة، فقد اشارت دراسات عديدة الى ان الاختزال في المعايير المذكورة يبدأ من عمر ٢٥ سنة ولكن هذا الاختزال غير معنوي (Kidd *et al.*, ٢٠٠١; Centola & Eberly, ١٩٩٩).

ان لاختلاف فصول السنة تأثيراً في معالم النطف الذي يعود الى اختلاف طول الفترة الضوئية، فقد لوحظ انخفاض معنوي في القيم السوية لمعالم النطف خلال اشهر الصيف تموز واب وايلول وتشرين الاول (Levin *et al.*, ١٩٩٢). كما ان للتوتر الانفعالي الاثر في اختزال الوظائف الخصوية مما يؤدي الى اختزال انتاج الاندروجينات (Giblin *et al.*, ١٩٨٨). اما اخلال مستوى الجزيئات الغذائية الدقيقة Micronutrients فيعتقد بأنها احدى المسببات في احداث عدم الخصوبة وخاصة حالة عدم الخصوبة مجهول الاسباب Idiopathic infertility، وقد لوحظ بأن الزنك يؤدي دوراً هاماً في التطور الجنسي وعملية نشأة النطف وحركة النطفة ويدخل في تركيب الجزيئات العملاقة Macromolecules مثل الـ DNA و RNA ويشترك في تصنيع البروتين وانقسام الخلايا وقد لوحظ ان نقص الزنك يسبب انخفاضاً في وظيفة المناسل (Wong *et al.*, ٢٠٠٠ b; Carreras & Mendoza, ١٩٩٠).

٢-٢ : مظاهر عدم الخصوبة لدى الذكور Male infertility factors

١-٢-٢ : اللانطفية Azoospermia

تعرف اللانطفية على انها غياب او انعدام النطف في عينة السائل المنوي اما عدم وجود دفق بشكل كلي فيطلق عليه مصطلح انعدام المنوي (Aspermia). تشكل حالة اللانطفية نسبة ١٠-٢٠% من الاشخاص المصابين بعوامل عدم الخصوبة الذكري (Sharif, ٢٠٠٠). تصنف اللانطفية الى صنفين هما اللانطفية الانسدادية Obstructive azoospermia وتشكل نسبتها حوالي ٤٠% من حالات اللانطفية ويكون سببها الانسداد في القناة التناسلية الذكرية الناتج من الاصابة ببعض الاخماج

مثل السل Tuberculosis، والسيلان Gonorrhoea، وفقدان الاسهر الولادي (تقدر نسبته بحوالي ١٠-٢٥% من هذا الصنف) او حدوث خطأ في بعض العمليات الجراحية مثل الفتق (Hernia) او الجراحة التي تجرى لكيس الصفن او البربخ وكذلك الجروح والالتهابات والتضييق الوراثي وتكيس قناتي ولف او ملورين Wolffian or Mollerian ducts. اما الصنف الاخر من اللانطفية فهي اللانطفية غير الانسدادية Non-obstructive azoospermia (NOA) وتشكل نسبتها حوالي ٦٠% من حالات اللانطفية وهي عموماً من اهم اسباب اللانطفية وسببها هو العجز في عملية نشأة النطفة. تشخص اللانطفية الانسدادية بوساطة الخزعة الخصوية (Testicular biopsy) لتقييم كفاءة عملية نشأة النطفة وكذلك ملاحظة الانسدادات الفيزيائية للقنوات التناسلية البعيدة عن الخصية التي من شأنها ان تمنع النطف من الدخول الى السائل المنوي، اما تشخيص اللانطفية غير الانسدادية (NOA) فأنها تنتج من نقص حاد في انتاج النطف الذي يسبب انعدام النطف في السائل المنوي (Von-Eckardstein et al., ٢٠٠٠; Matsuda et al., ١٩٩٨; Sheynkin et al., ١٩٩٥; Sigman et al., ١٩٩٧; Goluboff et al., ١٩٩٨). وقد اشارت دراسة بأن القيلة الدوالي قد تكون سبباً عرضياً لحصول اللانطفية لدى الرجال (Kim et al., ١٩٩٧; Pryor et al., ١٩٩٨; Matthews et al., ١٩٩٩).

ان السبب الرئيسي لحالة اللانطفية اللانسدادية غير معروف وتشكل حالة اللانطفية مجهولة الاسباب Idiopathic azoospermia نسبة تقدر بـ ٤٨-٥٠% من حالات اللانطفية غير الانسدادية ويعتقد بأن هذه الحالة لها ارتباط وراثي وهي تصنف ضمن الاضطرابات في عملية نشأة النطفة (Jarrow, ١٩٩٨). وقد لوحظ في الاونة الاخيرة الى ان الكثير من حالات عدم الخصوبة لدى الذكور تعود الى العوامل الوراثية خصوصاً الاضطراب والفسل في عملية نشأة النطفة، حيث وجد بأن اكثر من ١٣-٢٠% من الاشخاص المصابين باللانطفية لديهم حذف في الجينات الموجودة على النهاية البعيدة لذراع الكروموسوم Y الذي يسمى بمنطقة عوامل اللانطفية (AZF) Azoospermia factors region التي تقسم على ثلاث مناطق رئيسية هي AZFa و AZFb و AZFc، تكون منطقة AZFc من اكثر المناطق شيوعاً التي يحدث فيها الحذف (Kupker et al., ١٩٩٩). كذلك فإن اللانطفية ممكن ان تحدث بسبب التشوهات التركيبية في الكروموسومات مثل استبدال او اعادة الترتيب في الكروموسومات اذ يتم استبدال بعض المقاطع الكروموسومية مكان الاخرى وقد اشارت دراسة اخرى الى ان التشوه في كل خصائص نواة الخلية موجود في ١٣.٧% من مرضى اللانطفية (Van Assche et al., ١٩٩٦). كذلك قد

تعود اللانطفية مجهولة الاسباب الى العجز الحاصل في تحت المهاد الذي يؤدي الى انخفاض التذبذب المتواتر للهرمون المحرر للهرمون اللوتيني LH-RH الذي يؤدي الى ارتفاع مستوى هرمون محفز الجريبات بشكل كبير الذي يؤدي دوراً في احداث خلل في وظيفة انتاج النطف والفشل الخصوي (Reijo et al., ١٩٩٥; Gross et al., ١٩٨٦).

يمكن استخدام معدل استهلاك الفركتوز من قبل النطف كدلالة جيدة للتمييز بين انواع اللانطفية حيث ان عدم وجود او استهلاك الفركتوز يدل على حدوث اللانطفية الانسدادية (Jarow, ١٩٩٢). ينخفض مستوى فيتامين E لدى الاشخاص المصابين باللانطفية بالمقارنة مع الخصيين ولكنه متشابه مع مجموعة قلة النطف Oligospermia، بينما يكون مستوى الكلوتاثيون المختزل Reduced glutathione منخفض لدى الاشخاص المصابين باللانطفية مقارنة مع مجموعة قلة النطف (Bhardwaj et al., ٢٠٠٠).

ان نسبة النطف غير محطمة الـ DNA الموجودة في الخصية لدى مرضى اللانطفية الانسدادية كانت اعلى من تلك الموجودة في البربخ لذا فعند اجراء تقنية الحقن داخل سايتوبلازم البيضة (ICSI) Intracytoplasmic sperm injection يجب استخدام النطف الخصوية لاجراء تلك التقنية لمرضى اللانطفية الانسدادية (Steele et al., ١٩٩٩).

٢-٢-٢: قلة النطف Oligozoospermia

يعد تركيز النطف سوياً عندما يبلغ 20×10^6 فأكثر لكل مليلتر من السائل المنوي ويطلق على النقص الحاصل في تركيز النطف مصطلح قلة النطف Oligozoospermia (Vermeulen & Comhair, ١٩٧٨). ان اسباب قلة النطف كثيرة ومنها القيلة الدوالية الناتجة من ركود الدم الوريدي الذي يسبب ارتفاع درجة الحرارة في الخصى، التي قد تؤدي الى تلف الحواجز الخصوية-الدموية، مما يسبب عبور الاضداد النطفية Immunoglobulin A (IgA) و (IgG) بصورة رئيسة في كل من المصل والسائل المنوي ومما تسببه هذه الاضداد من تأثير على تركيز النطف وخصوبة الذكور وللمناعة الذاتية Autoimmunity دور في تأثيرها على النسيج الخصوي مؤدية الى تلفه وبذلك تكون مسؤولة عن قلة النطف في بعض الحالات (Zhong et al., ١٩٨٩).

ان من اسباب حدوث قلة النطف الشديد هو الاصابة بالتهاب الخصى النكافي Mumps orchitis بعد البلوغ، حيث تؤدي هذه الاصابة الى تلف النبيبات ناقلة المنى في خصية واحدة او كلتا الخصيتين حسب شدة الاصابة (Shulman et al., ١٩٩٢).

لقد وجد بأن الخلل الهرموني قد يسبب حالة قلة النطف، وان المستوى العالي من هرمون الحليب في الذكور يرافقه نقصاً معنوياً في كل من تركيز النطف وحركتها (Aiman et al., ١٩٨٨). كذلك فإن الخلل الوظيفي في قناة القذف فشل عملية القذف أي الحالة المسماة انعدام المنى Aspermia او قلة في حجم القذفة ومن ثم الى قلة النطف (Jarraw, ١٩٩٨).

يعد الخلل الوراثي سبباً هاماً لحدوث عدم الخصوبة، فالخلل الوراثي يؤدي الى حصول القيلة الدوالية بنسبة %٢٤.٥٦، حيث تشكل نسبة الخلل الكروموسومي في مرضى القيلة الدوالية %١٩.٣ تقريباً ونسبة الحذف في كروموسوم Y %٥.٢٦ تقريباً. اما نسبة الحذف والتشوه الكروموسومي فتمثل %١١.٥ تقريباً مما يؤكد وجود ارتباط وثيق بين الخلل الوراثي والقيلة الدوالية. كذلك فإن حالة قلة النطف ووهنها وتشوهها Oligo-asthenoteratozoospermia تكون مرافقة لحدوث القيلة الدوالية ويرجع السبب الى خلل وراثي اكثر من الاشخاص الذين لديهم نقص متوسط في عدد النطف والاشخاص الذين يعانون من اللانطفية (Rao et al., ٢٠٠٤).

يسبب الجهد التأكسدي (OS) Oxidative stress تلف لـ DNA نواة النطفة وهذا التلف يسرع من حصول ظاهرة الموت المبرمج للخلايا الجرثومية مما يؤدي الى الاضمحلال في عدد النطف مسبباً حالة قلة النطف لدى الذكور (Agarwal & Said, ١٩٩٧; Sun et al., ٢٠٠٣). كما وجد Gandini وجماعته (٢٠٠٠) بأن نسبة حدوث ظاهرة موت الخلايا المبرمج في الاشخاص الخصيين يكون اقل بشكل معنوي مما هو موجود لدى الاشخاص المصابين بقلة النطف ووهنها وتشوهها والاشخاص المصابون بسرطان الخصية. كما وجد بأن الاشخاص المصابين بالقيلة الدوالية يكون مستوى الـ (ROS) عالي وانخفاض مستوى السعة الكلية لمضادات الاكسدة Total antioxidant capacity (TAC) بالمقارنة مع الاشخاص الخصيين (Sharma et al., ١٩٩٩). ان التداخل الجراحي لازالة دوالي الخصية تزيد من معدلات الحمل ومعدلات نجاح عمليات التلقيح في جوف الرحم Intrauterine insemination (IUI) على الرغم من ان معايير النطف لم تتحسن في جميع المرضى (Daitch et

(*al.*, ٢٠٠١). تلك الملاحظة تقودنا الى الاستنتاج بأن الزيادة في معدلات الحمل بعد ازالة دوالي الخصية قد يكون عائداً الى عوامل وظيفية لم تفحص خلال اجراء فحص السائل المنوي الروتيني مثل الجهد التأكسدي الموجود في البلازما المنوية. لذا فمن الممكن ان تكون مضادات الاكسدة مفيدة في حالة الاشخاص المصابين بالقيلة الدالية (*Hendin et al.*, ١٩٩٩).

ان التدخين ذو خاصية تطفيرية مرتبطة باختزال نوعية المنى لاسيما الاختزال في عدد النطف وحركتها وزيادة عدد النطف المشوهة (*Kunzle et al.*, ٢٠٠٣; *Sofikitis et al.*, ١٩٩٥). اما المركبات الهيدروكاربونية السامة فعند وصولها الى طبقة النسيج الظهاري الجرثومي فأنها تسبب اختزلاً في عدد الخلايا الجرثومية النامية لعدة دورات في النسيج الظهاري للنبيبات المنوية او تدمير لكل الخلايا الجذعية (Stem cells)، كذلك فأن تحت الظروف السمية المتوسطة هناك نقص في كفاءة عملية تحول طلائع النطف الى نطف ناضجة. لذا فأن المركبات الهيدروكاربونية السامة تسبب اختزلاً معنوياً في عدد النطف في السائل المنوي (*Celis et al.*, ٢٠٠٠).

يسبب العلاج الكيميائي مثل الفلودارابين Fludarabine والسايكلو فوسفاميد Cyclophosphamide، والبيوسولفان Busulphan تلفاً للخصية متمثلاً باختزال حجم الخصية وقلة النطف (*Kunzle et al.*, ٢٠٠٣; *Sofikitis et al.*, ١٩٩٥). وقد اشارت دراسة بأن مستويات فيتامين E والكلوتاثيون المختزل في مرضى قلة النطف تكون منخفضة بالمقارنة مع الاشخاص الخصيين (*Bhardwaj et al.*, ٢٠٠٠).

٢-٢-٣: وهن النطف Asthenozoospermia

يعد السائل المنوي لاسويماً عندما تبدي اقل من ٥٠٪ من النطف الموجودة فيه، وفي ظرف ساعة واحدة من القذف تضاولاً في حركة النطف (*Ridha-Albarazanchi et al.*, ١٩٩٢).

اشارت احدى الدراسات الى وجود اختلافات تركيبية في ذنب النطفة غير المتحركة مقارنة بالنطف المتحركة وتدعى بمتلازمة عسر الحركة الهدبي Immotile cilia syndrome (*Schaller et al.*, ٢٠٠٠). وقد لوحظ من خلال الفحوصات الدقيقة لنطف المرضى الذين يعانون من وهن النطف وجود تغيرات في التراكيب

الدقيقة لذيل النطفة وشملت هذه التغيرات فقدان ذراع الدائنين او فقدان احدى الانابيب الدقيقة. (Ryder et al., ١٩٩٠)

قد يعزى العجز الحاصل في حركة النطف الى فشل الخلايا الظهارية المبطننة للقناة التناسلية على تجهيزها بالمواد الضرورية التي تدعم حركة النطف حيث اشارت احدى الدراسات الى وجود علاقة طردية معنوية بين فعالية انزيم α -Glucosidase وحركة النطف والنسبة المئوية للنطف ذات الحركة التقدمية الامامية الجيدة ويكون مستوى هذا الانزيم ثابتاً عندما تكون النسبة المئوية للنطف المتحركة اقل من ٥٠% بينما يرتفع مستوى الانزيم مع زيادة النسبة المئوية للنطف المتحركة وبخاصة عندما تصبح بين ٦٠% و ٧٠% . (Viljoen et al., ١٩٩٠)

ان للاضداد النطفية الموجودة في بلازما الدم والبلازما المنوية للرجال غير الخصيين تأثيراً في اختزال حركة النطف وفترة بقائها في القناة التناسلية الانثوية (Mathur et al., ١٩٨٤)، كذلك فأن لوجود كريات الدم البيض في السائل المنوي ارتباطاً معنويّاً مع العديد من معالم النطف المهمة ومن ضمنها حركة النطف حيث يسبب وجود هذه الخلايا اختزلاً في النسبة المئوية للنطف المتحركة بنسبة ٢٢% . (Wolff et al., ١٩٩٠)

تودي القناة التناسلية الانثوية دوراً هاماً في نجاح اختراق النطف لمخاط عنق الرحم، وقد اشارت الدراسات الى ان تحضير النطف في الزجاج مع مخاط عنق الرحم يزيد من حركة النطف (Eriksen et al., ١٩٩٨)، وتعمل قناة البيض البشرية على تنشيط حركة النطف من خلالها افرازها لعامل معين يدعى عامل (S) وان هذا العامل عبارة عن سلسلة ببتيدية من اللايسين والارجنين (Yao et al., ٢٠٠٠).

ان حالة وهن النطف شائعة في العاملين المعرضين للمواد الهيدروكاربونية اكثر من غير المعرضين، حيث وجد بأن نسبة الاشخاص الذين تكون لديهم درجة نشاط النطف ٢ و ٣ تقل بزيادة فترة التعرض للهيدروكاربونات (Celis et al., ٢٠٠٠). ومن ناحية اخرى، يمكن ملاحظة النقصان في حركة النطف في الاشخاص المعرضين للمواد السامة بيئياً كالرصاص وبعض المذيبات العضوية والهيدروكربونات الاروماتية حيث من الممكن ان تكون تلك المواد موجودة في البلازما المنوية. وقد تسبب هذه المواد تغييرات في الخصائص الفسيولوجية للنطف مسببة زيادة في اللزوجة و/او عدم القدرة على الاماعة وتنشيط الحركة التقدمية الامامية

السريعة للنطف، حيث ان هناك علاقة عكسية بين لزوجة السائل المنوي وحركة النطف (Mendeluk et al., ١٩٩٧). بالاضافة الى ذلك فإن المواد السامة قد تسبب عدم استقرارية غشاء الخلية النطفية التي قد تتداخل مع الميكانيكية التي تسمح بحركة السوط.

يعد التلقيح داخل الرحم (IUI) علاجاً فعالاً لحالاتي قلة ووهن النطف حيث يزداد معدل الحمل بنسبة ٣٥% (Kobyashi et al., ١٩٩٢)، واصبح بالامكان احداث الحمل عند استعمال برنامج التلقيح المجهري داخل سايتوبلازم البويضة (ICSI) للأشخاص الذين يعانون من انعدام الحركة الكلي (Kamal et al., ١٩٩٩).

٢-٢-٤: تشوه النطف Teratozoospermia

تمتلك النطف سوية الشكل رأساً بيضوياً بحدود ملساء منتظمة، يبلغ طوله ٦-٥ مايكروميتر وقطره ٢.٥-٣.٥ مايكروميتر، ويشغل الجسم الطرفي ٤٠-٧٠% من مساحته، تتميز القطعة الوسطية بكونها هلامية. اما ذيل النطف فإسطواني الشكل غير ملتف ذو طول ٤٥ مايكروميتر (Kruger et al., ١٩٨٨).

يؤدي العجز الحاصل في عملية نشأة النطفة الى تشوهات النطف وتعرف بالتشوهات الاولية Primary abnormalities التي قد تحدث في رأس النطف وتشمل الرأس الضخم Macrocephalic، والرأس الصغير Microcephalic والرأس المستدق Tapered head وثنائية الرأس Double head ومستديرة الرأس Round head والرأس الدبوسي. اما شذوذ القطعة الوسطية فتشمل وجود القطيرات الهيولية والقطعة الوسطية غير منتظمة الحدود والقطعة الوسطية غير المستقيمة. اما شذوذ الذيل فتشمل النطف ذات الذيل القصير Short tail وذات الذيل الملتف Coiled tail وذات الذيل المنحني Bent tail وعديمة الذيل وثنائية الذيل double tail. اما التشوهات الثانوية Secondary abnormalities فقد تنتج من التغيرات في التراكيب الدقيقة للنطف التي تحدث بعد عملية نشأة النطفة، وعادة تحدث بعد عملية نضج النطف في البربخ وتشمل: تحطم الجسم الطرفي، او المقدرات او تحلل التركيب الدقيق للذيل وتدعى هذه الحالة بتحطم او تلف النطف اكثر مما تعرف بتشوه النطف (برنوطي، ١٩٩٣).

تتميز النطف ذات الرؤوس الدائرية بعدم قدرتها على الاندماج والمرور خلال طبقات البيضة وذلك بسبب غياب الانزيمات اللازمة لحدوث تفاعلات الجسيم الطرفي Acrosome reaction (Von-Bernhardi *et al.*, ١٩٩٠). كما اشارت احدي الدراسات الى ان التوتر الانفعالي Emotional stress يرتبط بصورة معنوية مع ارتفاع نسبة النطف ذات الرؤوس المستدقة، ووجد ان هذا النوع من التشوه يزداد بصورة معنوية في فصل الصيف مقارنة بفصل الشتاء (Levine *et al.*, ١٩٩٢). ولوحظ ايضاً زيادة معنوية عالية في النسبة المئوية للنطف ذات الاشكال غير السوية بالخاص، التفاف الذيل وصغر رأس النطف في الذكور الذين تتراوح اعمارهم بين ٤١-٥٠ سنة (Centola & Eberly, ١٩٩٩). اما الاصابة بالقبيلة الدوائية فقد تسبب زيادة معنوية في عدد النطف ذات الرؤوس المستدقة والرؤوس غير منتظمة الشكل فضلاً عن العجز في تنظيم طرح بقايا السائتوبلازم الذي يؤدي الى بقاء القطيرة الهيولية (Zini *et al.*, ٢٠٠٠).

ان لتشوه النطف علاقة طردية مع قابلية النطف على اختراق اغلفة البيضة وذلك لان للنطف السوية حركة وسرعة اعلى بدلالة معنوية احصائياً من النطف غير السوية لذا فليس لهذه الاخيرة اية اهمية في الانتقال عبر القناة التناسلية للانثى، فقد لوحظ اختزال معنوي في نسبة النطف التي تخترق البيضة في المرضى الذين يعانون من تشوه النطف عند اجراء اختبار اختراق النطف Sperm Penetration assay (SPA) (Youssef *et al.*, ١٩٩٦; Morales *et al.*, ١٩٨٨). وقد اشار Francavilla وجماعته (١٩٩٠) الى ان قلة النطف الحاد ووهنها يرتبطان في الغالب بمسوخ النطف.

٢-٢-٥: ابيضاض المنى Leukocytospermia

يعد خمج السائل المنوي احد الاسباب التي تساهم في احداث عدم الخصوبة، ويتم التأكد من وجود الخمج عند الكشف عن كريات الدم البيض في المنى (Shimoya *et al.*, ١٩٩٣).

توجد خلايا الدم البيض في اغلب قذفات المنى البشري، لكن التركيز العالي غير الطبيعي لخلايا الدم البيض في المنى يعكس وجود حالة مرضية. ان وجود اكثر من مليون كرية/مل يعرف بابيضاض المنى Leukocytospermia (السلطاني، ١٩٩٧؛ Aird *et al.*, ١٩٩٩; Yanushpolsky *et al.*, ١٩٩٦). تسبب الاصابة

بالانواع الفطرية مثل *Mycoplasma hominis* و *Ureaplasma urealyticum* و *Chlamydia trichomatis* حدوث التهاب القناة التناسلية وأشارت دراسات اخرى الى ان الاصابة بـ *Mycoplasma hominis* و *Ureaplasma* هي الاكثر تكراراً في الذكور الذين يعانون من مشاكل في الخصوبة ووجدت اصابات بأنواع بكتيرية مثل Gonorrhoea و Syphilis (Trum et al., ١٩٩٨).

وقد اشار Wolff وجماعته (١٩٩٠) الى حصول نقص معنوي في معالم النطف كالحركة والسرعة والعدد الكلي للنطف المتحركة عند وجود خلايا الدم البيض في السائل المنوي لمرضى عدم الخصوبة وعندما يتراوح عدد الخلايا البيض بين ١-٢ مليون/مل فإن ابيضاض المنى يعد متوسطاً (mild). بينما يعد ذلك الابيضاض ملحوظاً (Marked) عندما يبلغ عدد تلك الخلايا (٢-٥) مليون/مل من المنى ويصاحب ذلك وجود عناقيد Clusters من الخلايا البلعمية التي تقوم بالتهام النطف، ويعاني المريض من حالة ابيضاض المنى الملحوظ جداً (Very marked) عندما يبلغ عدد الكريات البيض اكثر من (٥) مليون/مل (Al-Tae, ١٩٩٤).

ان زيادة عدد كريات الدم البيض في المنى عن المستوى الطبيعي ناتج من الالتهابات في القناة التناسلية الذكرية التي تعطي نتائج موجبة عند عملية الزرع في الاوساط (Wolff et al., ١٩٩٠). كما اشارت نفس الدراسة الى حصول انخفاض في حجم القذفة نتيجة لزيادة عدد كريات الدم البيض في السائل المنوي. ان وجود كريات الدم البيض في السائل المنوي بتركيز $10^6 \times 5$ كرية/مل قد يسبب اختزالاً في تركيز النطف بينما يحدث الاختزال المعنوي في نسبة النطف السوية عندما يكون تركيز كريات الدم البيض $10^6 \times 2$ كرية/مل من السائل المنوي (Yanushpolsky et al., ١٩٩٦).

اشارت احدى الدراسات الى ان لوجود الخلايا ذات الانوية متعددة الاشكال Polymorphonuclear (PMN) تأثيراً خطيراً على النطف، حيث ان انتاج الجذور الحرة ومنها Hydroxyl و Hydrogen peroxide مسؤولة عن اختزال حركة النطف، ويمنح السائل المنوي طرق حماية تعود الى الجزيئات ذات الاوزان الجزيئية العالية والواطة الموجودة فيه التي تعرف بمضادات الاكسدة Antioxidants (Pausqualotto et al., ٢٠٠٠). كما وجد ان ارتفاع الانواع الاوكسجينية الفعالة في الذكور غير الخصيين مقارنة بالاسوياء ينتج عنه اختزال معنوي في الاسكوربيت Ascorbate وهو من مضادات الاكسدة الرئيسية التي تمنح السائل المنوي حماية ضد

الجنور الحرة (Ermilov *et al.*, ١٩٩٩; Momen *et al.*, ١٩٩٩; Lewis *et al.*, ١٩٩٧).

يمكن معالجة الخمج البكتيري في السائل المنوي لدى المرضى المصابين بإبيضاض المنى والاختراق غير السوي للنفط بتعاطي المضاد الحيوي Doxycyclin بواقع ١٠٠ ملغم يومياً ولمدة ٢-٣ اسابيع والمضاد الحيوي Erythromycin (٢٥٠ ملغم) لاربع مرات يومياً لمدة اسبوعين ويؤدي هذا العلاج الى نقصان معنوي للكريات البيض في المنى واختراق سوي للنفط والى زيادة معدل الحمل خلال السنة التي تعقب العلاج (Magdid *et al.*, ١٩٩٦).

٢-٢-٦: الاضداد النطفية (AsA) Antisperm antibody

يعد وجود الاضداد النطفية بصورة طبيعية لدى الرجال التي تؤدي الى عدم الخصوبة لديهم امراً قليلاً الحصول نسبياً. تتناسب درجة المناعة الذاتية للنفط تناسباً عكسياً مع درجة الخصوبة حيث كلما كانت المناعة الذاتية للنفط عالية كلما قلت معها نسب الخصوبة. تتداخل الاضداد النطفية الموجودة في المصل و/أو في البلازما المنوية مع قدرة النفط وقابليتها على عبور القناة التناسلية الانثوية وذلك بسبب تلازن النفط وشل حركتها. تؤثر الاضداد النطفية على الخصوبة من خلال اضعاف قابلية النفط على اختراق مخاط عنق الرحم التي تعد افضل ميكانيكية مسلم بها لفهم كيفية تداخل او تأثير الاضداد النطفية على الخصوبة، وكذلك تؤثر في فترة بقاء النفط داخل القناة التناسلية الانثوية ومنع التفاعل بين النطفة والبيضة وقد تسبب منع الانغراس Implantation و/أو توقف تطور الجنين (Francavilla *et al.*, ١٩٩٩). اما الاحتمالية الاخرى لتفسير كيفية تأثير الاضداد النطفية على الخصوبة هي ان تلك الاضداد المرتبطة مع النطفة قد تؤثر على وظائف النطفة التي تتطلبها عملية الاخصاب بصورة رئيسة مثل تفاعل او اتحاد النطفة مع منطقة النطاق الشفاف Zona Pellucida (ZP) للبيضة (Francavilla *et al.*, ١٩٩٩).

وقد اشارت دراسة الى ان الصنف IgG هو الصنف الاكثر شيوعاً لدى الاشخاص العقيمين ويتبعه الصنف IgM و IgA (Kappor *et al.*, ١٩٩٩)، بينما اشار اخرون الى ان الاضداد النطفية المسببة لتلازن النفط التي تظهر اكثر تكراراً هي صنف IgG و IgA (Uleova-Gallova *et al.*, ١٩٩٩).

يرتبط الصنفان IgG و IgM برأس النطفة مما يؤدي الى حدوث ظاهرة الحركة الاهتزازية لرأس النطفة Shaky head motion وكذلك يظهران تداخلاً سلبياً مع تكيف النطفة وتفاعل الجسيم الطرفي (Wang et al., ١٩٨٥). بينما يؤدي ارتباط الصنف (IgA) بذيل النطفة الى شل حركتها والتأثير في اختراق النطف مخاط عنق الرحم (Parslow et al., ١٩٨٥).

هنالك علاقة بين وجود الاضداد النطفية والحالات الالتهابية، وأن التهاب الاحليل نتيجة الاصابة بالبكتريا الكروية الثنائية *Neisseria gonorrhoeae* يسبب وجود الاضداد النطفية في السائل المنوي لهؤلاء المرضى، وقد لوحظ وجود الاضداد النطفية في عينات السائل المنوي لـ ٥٠% من المرضى المصابين بإبيضاض المنى (Gonzales et al., ١٩٩٢).

تؤدي اعاقه الايض الخلوي وارتفاع درجة حرارة الخصية في القيلة الدوائية الى تحطم الحواجز الدموية-الخصوية ومن ثم تكون الاضداد النطفية وعدم الخصوبة لدى الذكور (Golomb et al., ١٩٨٦). ان معدلات الاخصاب خارج الجسم ونقل الاجنة (IVF-ET) تنخفض بشكل معنوي مع وجود الاضداد النطفية المرتبطة بالنطف، ووجد ان تقنية الاخصاب داخل جوف الرحم هي العلاج الفعال عندما تكون المناعة الذاتية للنطف واطئة او متوسطة خصوصاً عندما يرافقها علاج بالستيرويدات القشرية (Francavilla et al., ١٩٩٩). اما الهادي، (١٩٩٧) فقد بين ان تقنية الغسل والنبد المزوج باستخدام التقنية التطبيقية المزدوجة الترسيبية اعطت افضل النتائج المعنوية في اختزال النسبة المئوية للنطف ذات حركة الرأس الاهتزازية، لذا يفضل استخدام هذه التقنية لتنشيط النطف لمرضى عدم الخصوبة الذين يعانون من المشاكل المناعية.

٢-٣: عدم الخصوبة غير المفسر Unexplained infertility

يعرف عدم الخصوبة غير المفسر او مجهول الاسباب Idiopathic infertility على انه عدم قدرة الزوج Couples على الحمل على الرغم من عدم وجود سبب مشخص لعدم الخصوبة (Surrey, E.S. ١٩٩٧)، حيث ان جميع الفحوصات القياسية لهؤلاء الأزواج لا تشير الى وجود أي خلل مشخص فيها (Moghissi & Wällach, ١٩٨٣). وقد اشارت احدى الدراسات بأن الاشخاص المصابين بعدم الخصوبة غير المفسر تكون لديهم جميع معايير النطف القياسية سليمة

وطبيعية كذلك فحص القناة التناسلية سليم كذلك تكون فحوصات الزوجة سليمة ايضاً (Saleh et al., ٢٠٠٣).

يحتاج الرجل الى نشأة سوية للنطف في جهاز تناسلي سليم من ناحيتي التشريح والوظيفة الجنسية كي يتمكن من وضع عدد كافٍ من النطف المتحركة السليمة ذات الشكل الطبيعي في اعلى مهبل الانثى. اما الانثى فتحتاج بدورها الى محور مبيضي-نخامي سليم لتنظيم دورة الحيض ونتاج جريبات طبيعية واباضة سوية ووجود بيئة هرمونية مناسبة عند الطور المصفر (Jewelewicz & Jaffe, ١٩٩١).

هنالك ٢٥% من كل مرضى عدم الخصوبة يصنفون على انهم مرضى بعدم الخصوبة غير المفسر برغم ان المعايير القياسية للنطف طبيعية لديهم. يحاول العلماء والباحثون الى فهم سمات عدم خصوبة الذكور كي يتوصلوا الى معرفة بعض اسباب قدرة النطف ذات المعايير السوية لبعض الذكور على احداث الحمل بينما لا تستطيع نطف ذكور اخرى بنفس المعايير السوية ان تخصب البويضة، حيث ان هناك حلقة مفقودة لفهم ماهية العوامل التي تجعل النطفة سليمة وظيفياً او غير سليمة مما يؤدي الى عدم الخصوبة (Evenson et al., ٢٠٠٢; Wong et al., ٢٠٠٠b; Kessopoulou, ١٩٩٥).

يؤدي الخلل الوراثي دوراً هاماً في احداث عدم الخصوبة، فالخلل الوراثي يؤدي الى حصول عدم الخصوبة غير المفسر بنسبة ١٢.٣٧%، اما نسبة الخلل الكروموسومي في مرضى عدم الخصوبة غير المفسر فهي ٨.٧٦% ونسبة الحذف في كروموسوم Y فهي ٣.٦٠% مما يدل على ان هناك ارتباطاً بين الخلل الوراثي وعدم الخصوبة غير المفسر (Rao et al., ٢٠٠٤). سلامة DNA النطفة ضروري لدقة انتقال المعلومات الوراثية ان اية تشوهات في كروماتين النطفة او أي تلف في الـ DNA قد يسبب عدم الخصوبة غير معروف الاسباب (Agrawal & Said, ٢٠٠٣). فقد تساعد معرفة العلاقة بين سلامة DNA النطفة ووظائف النطفة في تشخيص بعض اسباب عدم الخصوبة مجهول الاسباب، كذلك فأن تحليل الـ DNA التالف في النطف لدى هؤلاء الاشخاص يوحي عادةً الى التشوهات المخفية في النطف رغم المعايير الطبيعية للنطف عند اجراء الفحوصات الروتينية للسائل المنوي (Saleh et al., ٢٠٠٣).

اشارت احدى الدراسات بأن النطف ذات المعايير القياسية الطبيعية يمكن عدّها نطف غير مخصبة وذلك لوجود زيادة في معدل تلف الـ DNA فيها بينما يمكن عد

النطف غير سوية الشكل والحركة نطفاً خصبة وذلك لانخفاض مستويات تلف الـDNA فيها. كذلك بينت الدراسة بأن الاشخاص المصابين بعدم الخصوبة غير المفسر يكون لديهم ارتفاع معنوي في مؤشر او علاقة تهشم وتجزئة الـDNA وكذلك لديهم ارتفاع معنوي في الجهد التأكسدي بالمقارنة مع الاشخاص الخصيين. حيث ان مؤشر تهشم الـDNA يرتبط بعلاقة ايجابية مع الجهد التأكسدي وعلاقة سلبية مع الاخصاب وتطور الجنين لذا استنتج بأن تلف الـDNA النطفة والجهد التأكسدي للبلازما المنوية يزداد لدى الاشخاص المصابين بعدم الخصوبة غير المفسر مقارنة بالاشخاص الخصيين (Saleh et al., ٢٠٠٣).

تكون قيمة الانواع الاوكسجينية الفعالة عالية في البلازما المنوية لدى مرضى عدم الخصوبة غير المفسر بالمقارنة مع الاشخاص الخصيين في حين تكون قيمة السعة الكلية لمضادات الاكسدة واطئة في البلازما المنوية لمجموعة عدم الخصوبة غير المفسر بالمقارنة مع مجموعة السيطرة (Pasqualotto et al., ٢٠٠٠ a; Pasqualotto et al., ٢٠٠١ b). كذلك فإن مستوى الانواع الاوكسجينية الفعالة عالي في السائل البريتوني للنساء اللواتي يعانين من عدم الخصوبة غير المفسر بالمقارنة مع مجموعة السيطرة (Bedaiwy et al., ٢٠٠٢).

ويعتقد بأن تناول اليومي لمجموعة من الفيتامينات وبعض المواد المسموح بها والفعالة سريرياً وغير المرضية مثل L-كارنتين والاسثيل كارنتين وفيتامين E وفيتامين C والفركتوز وحامض الستريك والسيلينيوم والزنك تعطي البديل الدوائي الذي يدعم ويرفع نسب نجاح التقنيات المساعدة للانجاب Assisted Reproductive Technology (ART) (Wong et al., ٢٠٠٠b; Kessopoulou, ١٩٩٥). كذلك وجد بأن بعض مضادات الاكسدة تلك تكون فعالة ومفيدة وتوفر حماية اكبر للنطف مما لو انها اخذت لوحدها (Sikka, ٢٠٠٤).

بينت احدى الدراسات بأن هناك علاقة او ارتباطاً بين وجود الاضداد النطفية وحالات عدم الخصوبة غير المفسر وتعكس هذه العلاقة دور الاجسام المضادة في افسال عملية الاخصاب، حيث يعتقد بأن الاضداد النطفية تضعف الخصوبة من خلال تثبيطها لحركة النطف واختراق النطف لمخاط عنق الرحم والتمكين Capacitation وتفاعل الجسم الطرفي (Shetty et al., ١٩٩٩). تتباين نسب وجود الاضداد النطفية، فقد اشار بعض الباحثين الى ان نسبة الاضداد النطفية ٨-١٣% في الذكور غير الخصيين، بينما توجد بنسبة ٢% في الذكور الخصيين. وقد اثبتت دراسة اخرى

بأن الأزواج المصابين بحالات عدم الخصوبة غير المفسر يعانون من وجود الاضداد النطفية بنسبة ١٠% في الذكور و ٢٥% في الاناث (Kapoor et al., ١٩٩٩).

٢-٤: اكسدة الدهون والجذور الحرة

Lipid Peroxidation & Free radicals (ROS)

تعد سمية الاوكسجين من اكثر العوامل البيئية التي تمثل تحدياً لاشكال الحياة الهوائية ومن ضمنها النطف. ان زيادة التلف التأكسدي لاغشية النطف والبروتينات والـ DNA يرتبط مع التغيير في ميكانيكيات تحول الطاقة التي تؤثر على الخصوبة (Sikka, ١٩٩٦).

تحتوي الخلايا النطفية في اللبائن على كميات كبيرة من المكونات الدهنية النوعية Specific lipidic composition وكذلك على محتوى عالي من متعدد الاحماض الدهنية غير المشبعة Polyunsaturated Fatty Acid (PUFA)، هذا التركيب غير العادي لغشاء النطفة مسؤول عن مرونتها والقابلية الوظيفية للخلايا النطفية في حين ان دهون النطفة تمثل المادة الرئيسية للاكسدة الذي من الممكن ان يؤدي الى خلل وظيفي حاد للنطف، من جهة اخرى فان المستوى الفسيولوجي المنخفض من اكسدة الدهون يعكس تأثير الانواع الاوكسجينية الفعالة في ايض النطفة ومن ثم على قدرة نطفة الانسان للارتباط مع النطاق الشفاف للبيضة Zona pellucida (ZP) (Sanocka & Kurpisz, ٢٠٠٤). تعرف اكسدة الدهون على انها تأكسد متلف للحوامض الدهنية غير المشبعة وهي ظاهرة فسيولوجية تحدث في كل الخلايا الغنية بالدهون خصوصاً متعدد الاحماض الدهنية غير المشبعة (Dandekar & Parkar, ١٩٩٩).

تعرف الجذور الحرة على انها مواد وسطية كيميائية متفاعلة ذات عمر قصير تحتوي على واحد او اكثر من الالكترونات غير المرتبطة (القلقة)، تتفاعل هذه الجذور وتؤكسد كل من الدهون والاحماض الامينية والكاربوهيدرات بنسبة عالية وكذلك تسبب طفرة في الـ DNA لذلك فان الانواع الاوكسجينية الفعالة تمثل عاملاً منطقياً لمدى واسع جداً من الامراض، حيث تتولد الانواع الاوكسجينية الفعالة الامراضية بعدة ميكانيكيات منها الاشعاع الايوني والخلايا الالتهابية وزيادة الايض الخلوي وفقدان قابلية مضادات الاكسدة (Sanocka & Kurpisz, ٢٠٠٤).

وفي دراسة اخرى فقد عرفت الانواع الاوكسجينية الفعالة على انها مواد متفاعلة عالية التأكسد تعود الى صنف الجذور الحرة والجذور الحرة هي أي مركب (ليس من الضروري ان يكون مشتق من الاوكسجين)، يحتوي على واحد او اكثر من الايونات غير المرتبطة، ومن اكثر الانواع الاوكسجينية الفعالة شيوعاً التي لها دور كبير في اختزال فعالية النسيج التكاثري هي انيون السوبر اوكسايد $\text{Superoxide anion (O}_2^-)$ وبيروكسيد الهيدروجين $\text{Hydrogen peroxide (H}_2\text{O}_2)$ ، وجذور البيروكسيل $\text{Peroxyl radicals (ROO}^\cdot)$ وجذور الهيدروكسيل $\text{(OH}^\cdot)$. اما الجذور الحرة المشتقة من النايتروجين مثل اوكسيد النتريك Nitric oxide (NO) وايون البيروكسي نتريك $\text{Peroxynitric anion (ONOO}^-)$ ، وقد وجد بأن لها دور معنوياً في التأثير على التكاثر والاحصاب (Koppenol *et al.*, ١٩٩٢).

لبيروكسيد الهيدروجين $\text{(H}_2\text{O}_2)$ تأثيرات مدمرة ومفيدة في نفس الوقت على النطف مما يحث عمليات الاحصاب لذا فان الانواع الاوكسجينية الفعالة ترتبط مع حالات الجهد التأكسدي وبالعكس فأنها تؤدي ادوراً هاماً وضرورية في عمليات التكاثر (Aitken & Clarkson, ١٩٨٧). حيث لوحظ بأن الكميات الاقل من المسموح بها من الجذور الحرة في دفق الانسان يقلل من قابلية النطفة على الارتباط مع منطقة النطاق الشفاف (ZP)، اضافة الى ذلك فان تحضين الخلايا النطفية مع تراكيز مسموح بها من بيروكسيد الهيدروجين $\text{(H}_2\text{O}_2)$ ادى الى تحفيز عملية تمكين النطفة وتحفيز الحركة المفرطة لها Hyperactivation وتفاعل الجسيم الطرفي واخيراً الاتحاد بالبيضة (Sanocka & Kurpisz, ٢٠٠٤).

ومن اهم مضادات الاكسدة الموجود في مني الانسان أ- مضادات الاكسدة الانزيمية $\text{Enzymic antioxidant}$ ومنها السوبر اوكسايد دسميونيز $\text{Super oxide dismutase (SOD)}$ والكاتاليز Catalase والكلوتاثيون بيروكسديز $\text{Glutathione peroxidase (GSH)}$.

ب- مضادات الاكسدة ذات الوزن الجزيئي الواطئ $\text{Low molecular weight antioxidants}$ ومنها الالف-توكافيرول $\alpha\text{-tocopherol}$ والبيتاكاروتين $\beta\text{-carotene}$ والاسكوربيت Ascorbate واليوريت Urate (Lewis *et al.*, ١٩٩٥). وقد اشارت احدى الدراسات بأن هناك انخفاضاً او اختزلاً في مستويات مضادات الاكسدة في البلازما المنوية لدى الاشخاص الذين يعانون من مشاكل في الخصوبة (Pasqualotto *et al.*, ٢٠٠٠; Thiele *et al.*, ١٩٩٥).

ان فعل التدمير التأكسدي لوظائف النطف لا يحدث فقط عن طريق الكميات الفائقة من الانواع الاوكسجينية الفعالة الناتجة من كريات الدم البيض او من الخلايا النطفية نفسها بل يحدث ايضاً من عدم وجود كميات كافية من مضادات الاكسدة في القنوات التناسلية الذكرية الحاوية على البلازما المنوية وكذلك في القنوات التناسلية الانثوية (Atiken & West, ٢٠٠١).

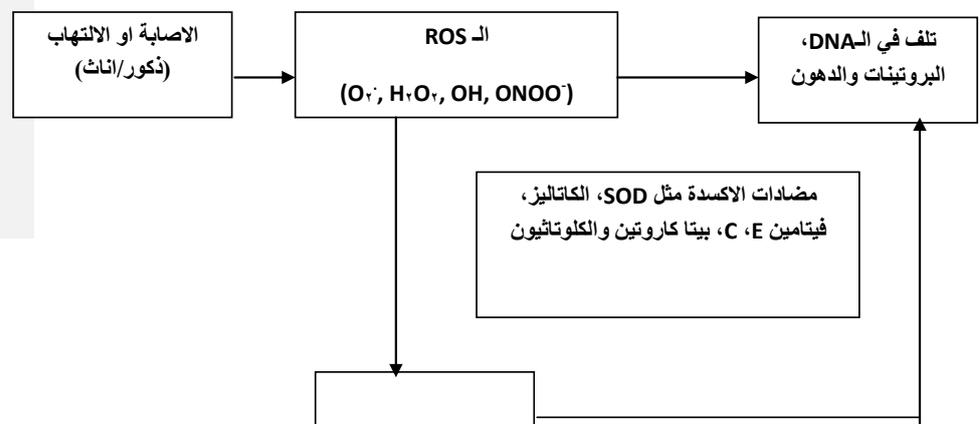
لقد لوحظ بأن الاشخاص الذين يعانون من قلة الخصوبة لديهم مستوى عالٍ من الانواع الاوكسجينية الفعالة وانخفاض معنوي في نسبة النطف سوية المظهر لاسيما نسبة النطف الفاقدة او محطمة الجسيم الطرفي والنطف التي تحتوي على القطيرة الساييتوبلازمية Cytoplasmic droplet والنطف التي تعاني من خلل في القطعة الوسطية والذيل (Aziz et al., ٢٠٠٤).

يسبب الخلل في تسلسل مراحل نشأة النطفة انتاج نطف غير ناضجة في الدفق، وان هذه النطف المشوهة او غير الناضجة تحوي على DNA محطم مما ينتج عنه تحرر كمية كبيرة من الانواع الاوكسجينية الفعالة التي بدورها تؤثر سلباً على عملية الاخصاب (Mohamed et al., ٢٠٠٤).

وفي دراسة اخرى وجد بأن معدل انتاج الانواع الاوكسجينية الفعالة في النطف غير الناضجة التي تعاني من تشوهات في الرأس او وجود القطيرة الساييتوبلازمية يكون اعلى مما هو عليه في النطف الناضجة والخلايا الجرثومية غير الناضجة. كذلك يكون معدل انتاج الانواع الاوكسجينية الفعالة عالٍ في النطف غير الناضجة من الذكور الذين يعانون اصلاً من خلل في معايير النطف في السائل المنوي مقارنة مع الاشخاص الخصيين. لقد استنتج بأن هناك تغييراً معنوياً في معدل انتاج الانواع الاوكسجينية الفعالة من خلية الى اخرى وكذلك في مناطق النطفة المختلفة وعند المراحل المختلفة للنضج وأن فعل التدمير التأكسدي للنطف الناضجة بوساطة انتاج الانواع الاوكسجينية الفعالة من النطف غير الناضجة خلال هجرة النطف من النبيبات المنوية الى البربخ يكون سبباً هاماً من اسباب عدم الخصوبة لدى الذكور (Gil-Guzman et al., ٢٠٠٤).

على الرغم من الانخفاض في اداء الاليات المضادة للاكسدة اثناء الالتهابات الحاصلة في القناة التناسلية التي تولد بذلك حالة تدعى بالجهد التأكسدي، فإن التقدم بالعمر والملوثات البيئية تكون عوامل اضافية تحث الجهد التأكسدي. وهذا قد يساعد على قياس حالة الجهد التأكسدي في العلاج الطبي للمرضى الذين يعانون من هذا العامل المسبب للعقم بوساطة مضاد الاكسدة المناسب. ان التلف الخلوي في المنى

الناتج من عدم التوازن بين توليد الانواع الاوكسجينية الفعالة وفعاليات الكاسحات، إن فعالية الكسح في الاقناد والسائل المنوي يحافظ عليها بواسطة مستويات ملائمة من مضادات الاكسدة انفة الذكر (Sikka et al., ١٩٩٥).



(١-٢) مخطط يوضح كيفية تداخل اليات عمل مضادات الاكسدة والجهد التأكسدي وتأثيرها على وظائف النطف وبالتالي على الخصوبة (Sikka et al., ١٩٩٥).

Chapter Three الفصل الثالث

المواد وطرائق العمل Materials & Methods

٣-١: جمع السائل المنوي البشري

Human Seminal Fluids Collection

تم جمع عينات السائل المنوي من المرضى الذين راجعوا وحدة عدم الخصوبة في مستشفى بابل للولادة والاطفال بالاضافة الى عينات الاشخاص الخصيين. شملت الدراسة ٤٣ عينة مني جمعت من مرضى عدم الخصوبة غير المفسر و ٢٢ عينة مني جمعت من مرضى وهن النطف و ١٣ عينة جمعت من الاشخاص الخصيين. وتم جمع هذه العينات بطريقة الاستمناء باليد بعد فترة انقطاع جنسي تراوحت من ٣-٥ ايام. ثم وضعت العينات في الحاضنة بدرجـة ٣٧° م للسماح لها بالاماعة الطبيعية.

٣-٢: فحص السائل المنوي البشري

Human Seminal Fluids Analysis

بعد حدوث الاماعة سجل زمنها ومن ثم فحصت كل عينة وسجلت بيانات كل من الفحص العياني والمجهري وحسب الاستمارة المبينة ادناه:-

اسم المريض:-

العمر:- التدخين:-

فترة عدم الخصوبة:- مدة الامتناع الجنسي:-

نوع عدم الخصوبة:-

الفحص العياني Macroscopic examination

حجم العينة:- Volume

اللون:- Color

مدة الاماعة:- Liquefaction Time

الاس الهيدروجيني:- pH

الفحص المجهرى Microscopic Examination

تركيز النطف (١٠^٦/مل) Sperm concentration

النسبة المئوية للنطف المتحركة Sperm motility percent

درجة نشاط النطف Grade activity

النسبة المئوية للنطف غير السوية Abnormal sperm morphology percent

النسبة المئوية لعيوشية النطف Sperm viability percent

تركيز خلايا الدم البيض Leukocytes concentration

٣-٣: فحص السائل المنوي (SFA) Seminal Fluid Analysis

١-٣-٣: الفحص العياني Macroscopic Examination

١-١-٣-٣: الحجم Volume

تم قياس حجم السائل المنوي بصورة دقيقة بواسطة انابيب مختبرية مدرجة. ان الحجم السوي لدفق الرجل يكون من ١.٥-٦ مل. عدت العينة ناقصة الحجم Hypovolumic اذا قل حجمها عن (١.٥) مليلتر في حين عدت مفرطة الحجم Hypervolumic اذا زاد حجمها عن ٦ مليلتر (WHO, ١٩٩٩).

٢-١-٣-٣: اللون Colour

يبدو السائل المنوي السوي متجانساً ذا لون رصاصي مبيض Whitish-gray، ويدل اللون الاحمر البني على وجود خلايا الدم الحمر. بينما يشير وجود الخطوط المخاطية Mucus streaks مع اللون الاصفر الى الاصابة بالخمج (Acosta et al., ١٩٨٦).

٣-١-٣-٣: الاماعة Liquefaction

تتم الاماعة التامة لعينة السائل المنوي السوي في مدة لا تزيد عن ٣٠ دقيقة. تم تقدير قوام (لزوجة) السائل المنوي المتميع من خلال ملاحظة الخيط المخاطي وذلك بسحب العينة بماصة باستور. وان قوام المنوي يعد سوياً عند تدفقه قطرة بعد اخرى من الماصة بينما يعد القوام شاذاً عند ما تكون العينة خيطاً اكثر من ٣ سم. استعملت

المصطلحات التالية لوصف درجة اللزوجة للمني وهي: Normal، لزج Viscid او لزج جداً Highly viscid (WHO, ١٩٩٩).

٣-٣-٤: الاس الهيدروجيني (الباء هاء) pH

تم قياس الاس الهيدروجيني للسائل المنوي بعد الاماعة مباشرة بواسطة اشرطة خاصة لهذا الغرض وكان الاس الهيدروجيني للسائل المنوي نوعاً ما قاعدياً يتراوح بين ٧.٢-٧.٨ (WHO, ١٩٩٩).

٣-٣-٢: الفحص المجهرى Microscopic examination

اخذت قطرة واحدة من كل عينة ممزوجة جيداً بعد الاماعة التامة، ووضعت القطرة على الشريحة الزجاجية Slide دائئة وغطيت بغطاء الشريحة الزجاجية القياسية Cover slip فحصت اولاً تحت القوة X ١٠ ومن ثم تحت القوة العليا X ٤٠. وتم قياس معالم النطف التالية:-

٣-٣-٢-١: تركيز النطف Sperm concentration

تم تقدير تركيز النطف من معدل عدد النطف في عشرة مجالات Fields عشوائية وضرب معدل العدد بالعامل 10^6 (Hinting, ١٩٨٩). ويمكن الحصول على التركيز الكلي Total count للدفق بضرب تركيز النطف بحجم الدفق.

يعد المريض مصاباً بقلّة النطف Oligozoospermia عندما يكون تركيز نطفه اقل من ٢٠ مليون نطفة في كل مليلتر واحد من السائل المنوي.

٣-٣-٢-٢: النسبة المئوية للنطف المتحركة ودرجة نشاط النطف

Sperm motility percent & Grade activity

تم حساب مئتي نطفة في كل عينة، ثم سجل معدل عدد النطف ذات الحركة التقدمية Forward-progression movement والنسبة المئوية للنطف المتحركة Sperm motility percent من خلال الحركة التقدمية في حيز محدود. وتقدر درجة نشاط النطف كما يلي:-

• نطف غير متحركة

١ نطف ذات حركة موضعية

٢ نطف ذات حركة دائرية او تقدمية ولكنها لا تعبر المجال.

٣ نطف ذات حركة تقدمية جيدة، حركة خطية مستقيمة

٤ نطف ذات حركة تقدمية جيدة جداً، حركة خطية مستقيمة

٥ نطف ذات حركة تقدمية ممتازة، حركة خطية مستقيمة (عادة بعد اجراء عمليات التنشيط في الزجاج).

ويعد المريض مصاباً بوهن النطف Asthenozoospermia عندما تكون النسبة المئوية للنطف المتحركة اقل من ٥٠% ودرجة نشاطها اقل من ٣ لعينة السائل المنوي (Hinting, ١٩٨٩).

٣-٢-٣: النسبة المئوية لحيوية النطف Sperm viability percent

تحسب النسبة المئوية لحيوية النطف باستعمال صبغة الايوسين Eosin بتركيز ٠.٥%. ان اساس عمل هذه الصبغة هو وضع قطرة من هذه الصبغة على شريحة زجاجية ثم توضع قطرة من السائل المنوي وتمزج القطرتان على الشريحة الزجاجية ثم تغطى بغطاء الشريحة. ان النطف الميتة سوف يصطبغ رأسها بالكامل بالصبغة كون ان الغشاء الخلوي للنطف الميتة فقد القابلية على نفاذية الصبغة الى داخل الخلية وجعلتها ذات لون احمر، اما النطف الحية فيصطبغ غشاؤها الخارجي فقط بالصبغة دون ان تدخل الصبغة الى داخل الخلية كون ان الغشاء يمنع مرورها.

تم حساب مائتي نطفة على الاقل في كل شريحة ومن ثم حسبت النسبة المئوية لحيوية النطف حسب المعادلة التالية:-

$$\text{النسبة المئوية لحيوية النطف} = \frac{\text{عدد النطف الحية}}{\text{عدد النطف الكلي}} \times 100$$

(Acosta et al., ١٩٨٨).

٣-٢-٤: النسبة المئوية للنطف غير السوية

Abnormal sperm morphology percent

تعد النطف مشوهة عند ملاحظة أي انحراف في تركيبها او شكلها السوي. ويكون رأس النطفة السوي ببيضياً ومحدداً بشكل منتظم مع وجود قلنسوة الجسيم الطرفي Acrosomal cap الذي يغطي ثلثي السطح الخارجي للرأس تقريباً، اما القطعة الوسطية فتكون اسطوانية الشكل ومستقيمة وذات حدود منتظمة ويكون الذيل اسطواني الشكل وغير ملتف وذا حدود منتظمة. وتشمل التشوهات التي تحدث في رأس النطفة الحالات التالية وهي الرأس الضخم Macrocephalic والرأس الصغير Microcephalic، الرأس المستدق Tapred head، ثنائية الرأس Double head ومستديرة الرأس Round head، غير منتظمة الرأس Amorphous head او الرأس ذو الجسيم الطرفي المحطم Acrosome damage (Globospermia) head. اما تشوهات ذيل النطفة فتشمل الذيل الثنائي Double tail، الذيل المنحني Bent tail، الذيل المكسور وعديمة الذيل وقد يحدث تشوه في القطعة الوسطية وهو وجود القطيرة الهولوية حولها التي تصنف على انها تشوه ثانوي (Acosta et al., ١٩٨٨). تم حساب مائتي نطفة على الاقل في كل عينة ومن ثم حسبت النسبة المئوية للنطف غير السوية وحسب المعادلة التالية:-

النسبة المئوية للنطف غير السوية = عدد النطف غير السوية / عدد النطف الكلي $\times 100$

يعد المريض مصاباً بتشوه النطف اذا كانت النسبة المئوية للنطف غير السوية اكثر من ٤٠%.

٣-٢-٥: تركيز الخلايا البيض والخلايا البلعمية

Leukocytes & Phagocytes concentration

تم حساب تركيز خلايا الدم البيض والخلايا البلعمية عن طريق عد هذه الخلايا في عشرة مجالات مختلفة وضرب المعدل بالعامل 10^6 . فالعدد السوي للخلايا البيض في

عينة السائل المنوي اقل من مليون/مل. بينما يكون هذا العدد اقل من نصف مليون/مل بالنسبة للخلايا البلعمية (WHO, ١٩٩٩).

٤-٣: اختبار اكسدة الدهون Lipid peroxidation test

تقاس عملية اكسدة الدهون من خلال قياس تركيز المالونداي الديهايد Malondialdehyde (MDA) باعتباره الناتج النهائي لعملية اكسدة لدهون التي تحدث لغشاء خلية النطف بسبب هجوم الجذور الحرة عليه.

يسمى المركب الذي يستخدم لقياس تركيز المالونداي الديهايد بـ

Thiobarbutric acid-Trichloro acetic acid-Hydrochloric acid (TBA-TCA-HCl)، ويمكن تلخيص مكوناته بالجدول التالي (١-٣).

جدول (١-٣): مكونات المركب (TBA-TCA) المستخدم لقياس تركيز المالونداي الديهايد.

الكمية	المكونات
١٥% W/V	ثراي كلورو استيك اسد TCA
٠.٣٧٥% W/V	ثايوباربيوترك اسد TBA
٢% V/V	حامض الهيدروكلوريك المركز HCl

مزجت كل المكونات المذكورة اعلاه مع بعضها ووضعت في دورق زجاجي مخروطي مدرج وكمل الحجم النهائي الى (١٠٠ ml) ورج الخليط جيداً حتى اصبح خليطاً متجانساً ووضع الدورق في حمام مائي بدرجة ٦٠ م° ومزج جيداً لمدة ربع ساعة لاذابة الـTBA.

تم فصل النطف عن البلازما المنوية بواسطة عملية نبذ العينات باستخدام المنبذة Centrifuge للعينات بقوة ٣٠٠٠ دورة/دقيقة ولمدة ١٥ دقيقة اذ تم استخدام البلازما المنوية في تقدير كمية المألونداي الديهايد وذلك حسب الخطوات التالية:-

١. مزج (١ مل) من العينة (البلازما المنوية) مع (١ مل) من محلول TBA-TCA-HCl.
٢. وضعت في حمام مائي مغلي لمدة ١٥ دقيقة (رجت العينات كل ٥ دقائق من وضعها في الحمام المائي).
٣. بردت العينات بعد استخراجها من الحمام المائي.
٤. طردت العينات مركزياً بقوة ٣٠٠٠ دورة/دقيقة ولمدة ١٠ دقائق، اذ تم استخدام الراشح من تلك العينات.
٥. ضبط امتصاصية جهاز المطياف الضوئي Visible Spectrophotometer على الطول الموجي (٥٣٥) نانومتر من خلال استخدام البلانك الذي هو محلول TCA-TBA-HCl (استخدم الماء المقطر بدلاً من البلازما المنوية).
٦. بعد تصفير الجهاز على الطول الموجي (٥٣٥) نانومتر تم قياس امتصاصية العينات (مع كل عينة جديدة يصفر الجهاز من جديد).
٧. بعد استخراج امتصاصية كل عينة طبقت المعادلة التالية لاستخراج تركيز المألونداي الديهايد لكل عينة.

$$\text{MDA } (\mu\text{mol/Liter}) = \frac{\text{تمثل الامتصاصية } \Delta A}{0.156} \times \text{Delution factor (2)}$$

(Roberts *et al.*, ١٩٩٠; Guidet *et al.*, ١٩٨٩).

٥-٣: التحليل الإحصائي Statistical analysis

تم استخدام اختبار F-test و t-test للاستدلال على الدلالة المعنوية وتحليل التباين (ANOVA) Analysis of Variance، وتم استعمال المعامل المعنوي الأصغري (LSD) Least Significance Difference في المقارنة بين النتائج، واختبار معامل الارتباط Correlation Coefficient بالإضافة الى الطرق الاحصائية العيادية المستخدمة في تحديد المتوسط Mean والانحراف المعياري Standard Deviation (SD) (الراوي، ٢٠٠٠).

الفصل الرابع Chapter Four

النتائج Results

٤-١: العلاقة بين المجاميع المستخدمة في الدراسة ومعايير النطف المختلفة

اظهرت نتائج الدراسة الحالية عدم وجود فروق معنوية ($P > 0.05$) في حجم الدفق لدى مرضى عدم الخصوبة غير المفسر ومرضى عدم الخصوبة الذين يعانون من وهن النطف بالمقارنة مع الاشخاص الخصيين (شكل ٤-١).

في حين لوحظ وجود زيادة معنوية ($P < 0.05$) في تركيز النطف لدى مرضى عدم الخصوبة غير المفسر مقارنة بعينات منى مرضى وهن النطف، ولم يلاحظ أي فرق معنوي ($P > 0.05$) في تركيز النطف بين مرضى عدم الخصوبة غير المفسر والاشخاص الخصيين وكذلك بين مرضى وهن النطف والاشخاص الخصيين (شكل ٤-٢).

اما فيما يخص النسبة المئوية للنطف المتحركة ودرجة نشاط النطف فقد لوحظ انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في هذين المعلمين لدى مرضى وهن النطف مقارنة مع مجموعة مرضى عدم الخصوبة غير المفسر ومجموعة الاشخاص الخصيين (شكل ٤-٣)، (شكل ٤-٤).

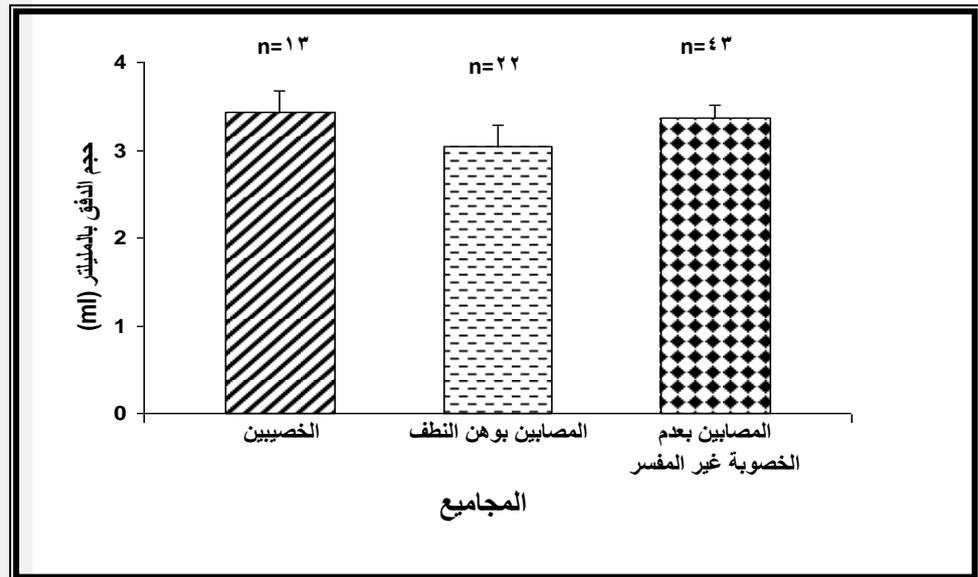
عند مقارنة النسبة المئوية لعيوشية النطف في المجاميع الثلاثة، لوحظ وجود نقص معنوي ($P < 0.05$) في نسبتها لدى مرضى عدم الخصوبة غير المفسر ومرضى عدم الخصوبة الذين يعانون من وهن النطف بالمقارنة مع الاشخاص الخصيين (شكل ٤-٥).

كما لوحظت زيادة معنوية ($P < 0.05$) في النسبة المئوية للنطف المشوهة في مجموعة مرضى عدم الخصوبة غير المفسر ومجموعة مرضى وهن النطف مقارنة

مع مجموعة السيطرة، ولوحظت الزيادة المعنوية نفسها ($P < 0.05$) في عينات منى مرضى وهن النطف مقارنة مع عينات مرضى عدم الخصوبة غير المفسر (شكل ٤-٦).

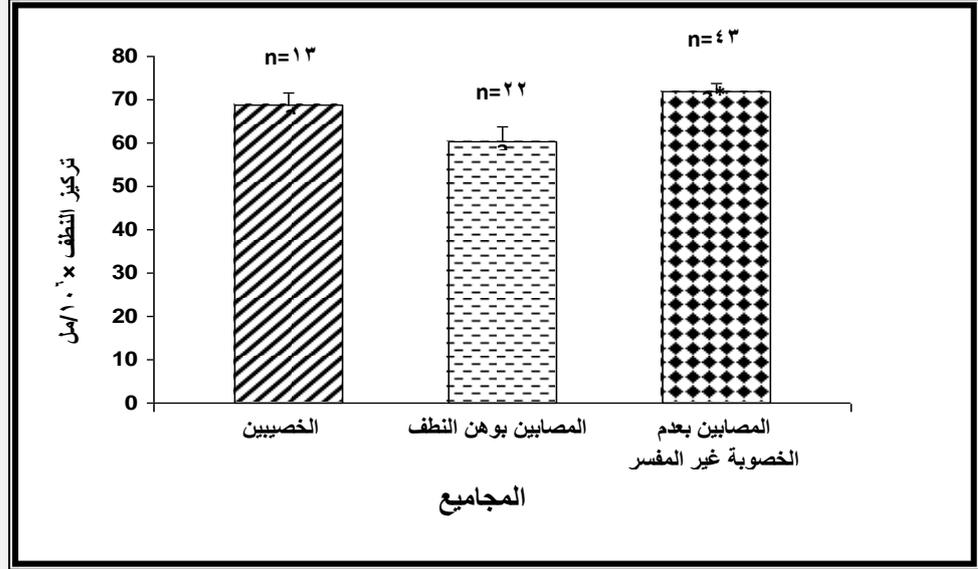
يبين الشكل (٧-٤) وجود زيادة معنوية ($P < 0.05$) في عدد خلايا الدم البيض لدى مرضى عدم الخصوبة غير المفسر ومرضى عدم الخصوبة الذين يعانون من وهن النطف عند مقارنتهم بالأشخاص الخصيين.

اظهرت النتائج وجود زيادة معنوية ($P < 0.05$) في تركيز المالونداي الديهايد لدى مرضى عدم الخصوبة غير المفسر ومرضى عدم الخصوبة الذين يعانون من وهن النطف عند مقارنتهم بالأشخاص الخصيين (شكل ٤-٨).



الحروف المتباينة دلالة على المعنوية ($P < 0.05$).

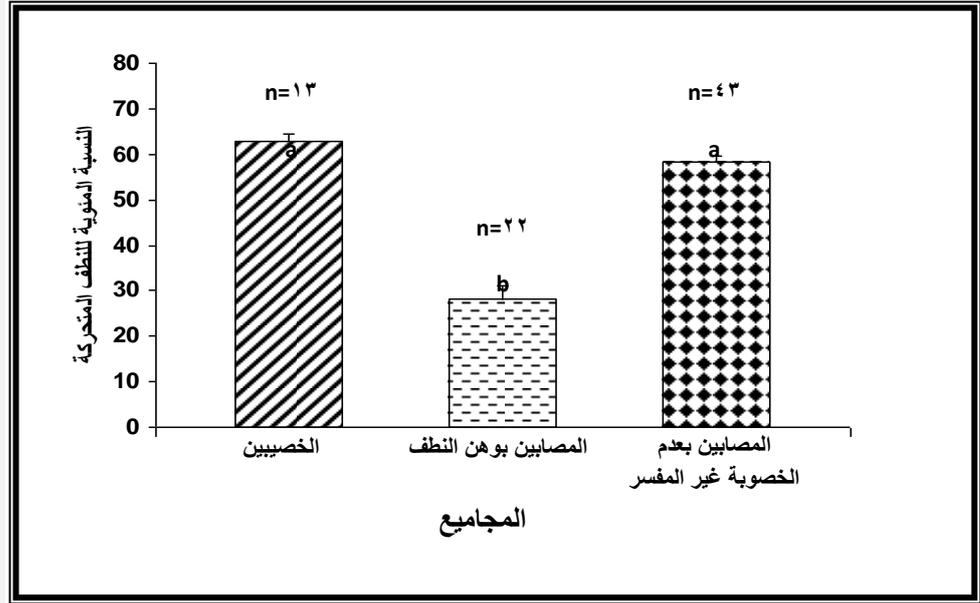
شكل (٤-١): مقارنة حجم الدفق في الأشخاص الخصيبين ومرضى عدم الخصوبة المصابين بوهن النطف وعدم الخصوبة غير المفسر.



الحروف المتباينة دلالة على المعنوية ($P < 0.05$).

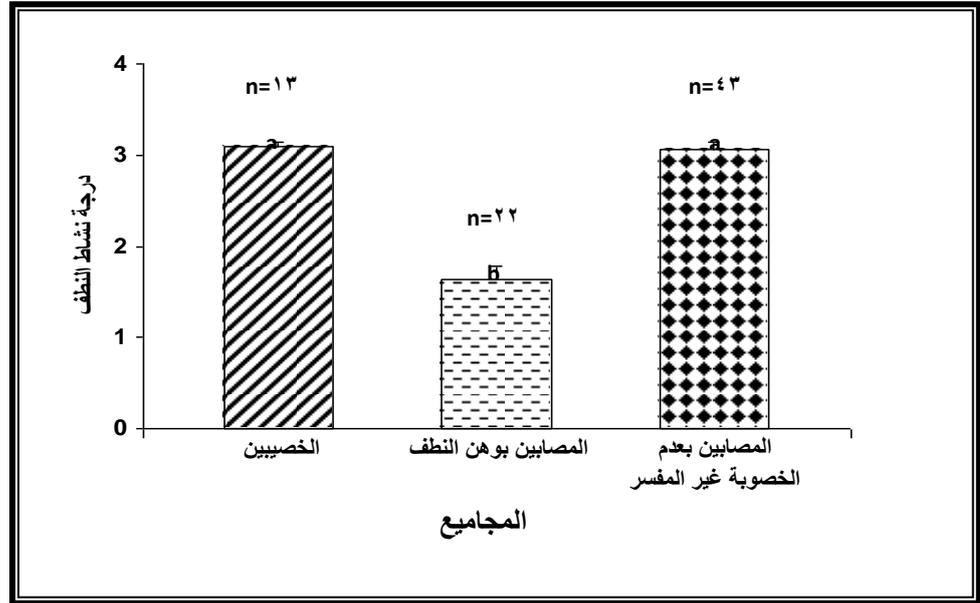
شكل (٤-٢): مقارنة تركيز النطف في الأشخاص الخصيبين ومرضى عدم الخصوبة المصابين بوهن النطف وعدم الخصوبة غير المفسر.

* ($P < 0.05$) فرق معنوي مقارنة بالمرضى المصابين بوهن النطف فقط.



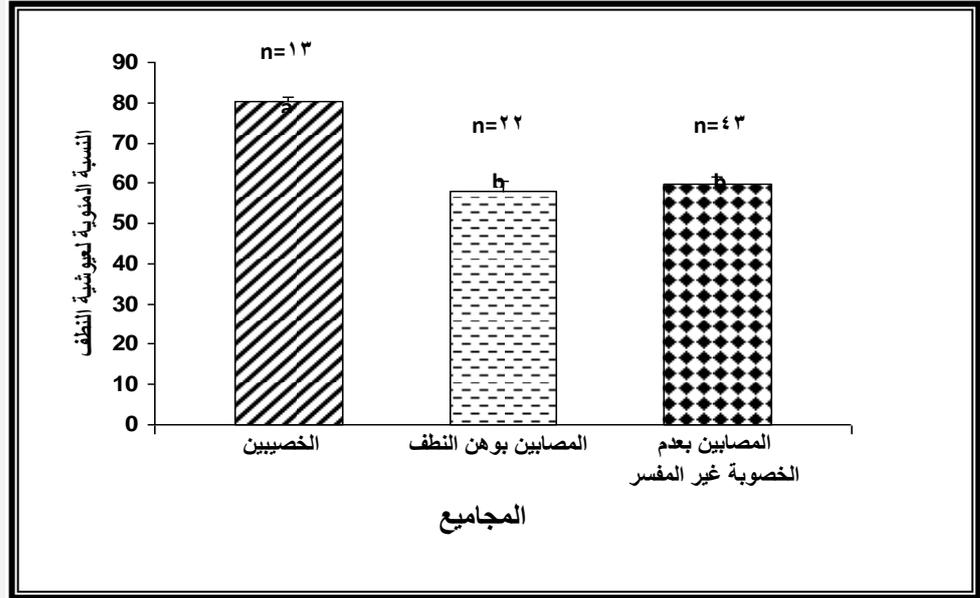
الحروف المتباينة دلالة على المعنوية ($P < 0.05$).

شكل (٣-٤): مقارنة النسبة المئوية للنظف المتحركة في الأشخاص الخصيبيين ومرضى عدم الخصوبة المصابين بوهن النطف وعدم الخصوبة غير المفسر.



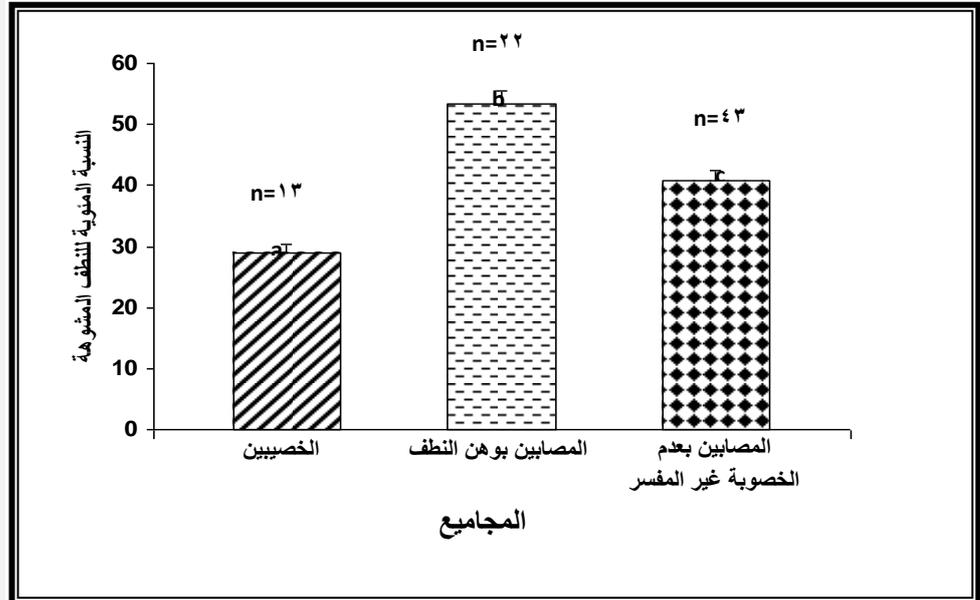
الحروف المتباينة دلالة على المعنوية ($P < 0.05$).

شكل (٤-٤): مقارنة درجة نشاط النطف المتحركة في الأشخاص الخصيبيين ومرضى عدم الخصوبة المصابين بوهن النطف وعدم الخصوبة غير المفسر.



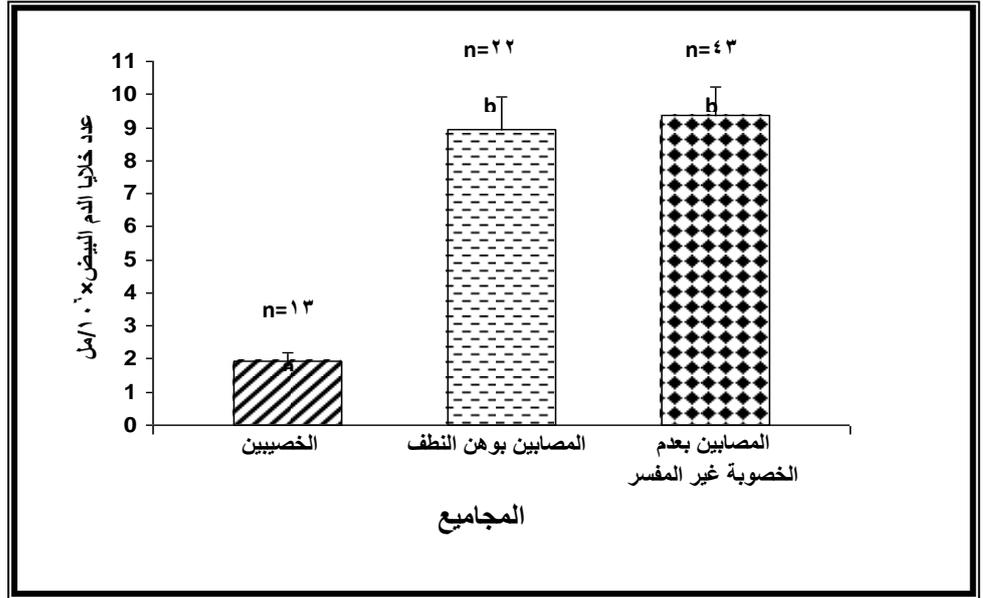
الحروف المتباينة دلالة على المعنوية ($P < 0.05$).

شكل (٤-٥): مقارنة النسبة المئوية لعيوشية النطف المتحركة في الاشخاص الخصييين ومرضى عدم الخصوبة المصابين بوهن النطف وعدم الخصوبة غير المفسر.



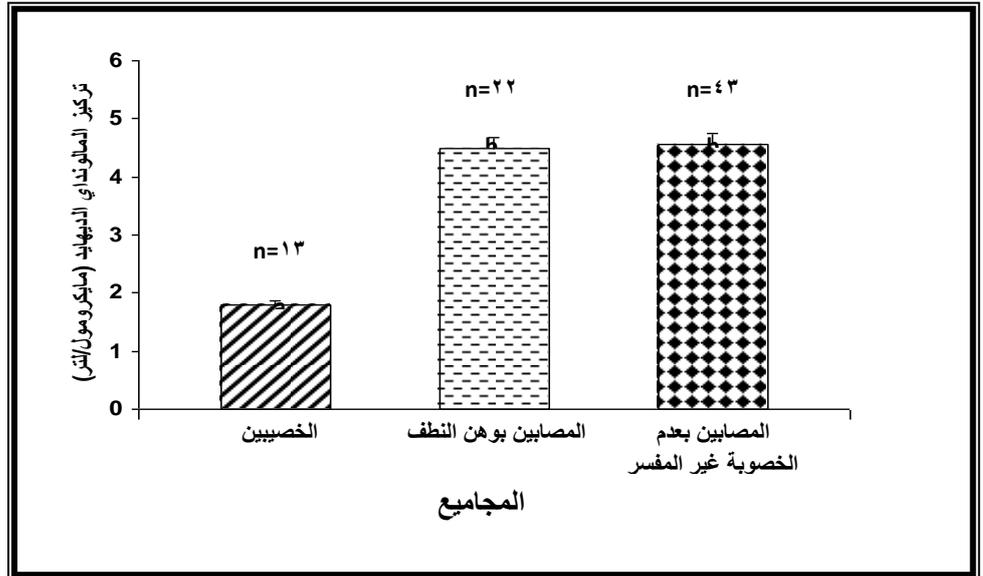
الحروف المتباينة دلالة على المعنوية ($P < 0.05$).

شكل (٤-٦): مقارنة النسبة المئوية للنطف المشوهة في الاشخاص الخصييين ومرضى عدم الخصوبة المصابين بوهن النطف وعدم الخصوبة غير المفسر.



الحروف المتباينة دلالة على المعنوية ($P < 0.05$).

شكل (٧-٤): مقارنة تركيز كريات الدم البيض في الأشخاص الخصيين ومرضى عدم الخصوبة المصابين بوهن النطف وعدم الخصوبة غير المفسر.



الحروف المتباينة دلالة على المعنوية ($P < 0.05$).

شكل (٨-٤): مقارنة تركيز المالونالديهايد (ميكرومول/لتر) في الأشخاص الخصيين ومرضى عدم الخصوبة المصابين بوهن النطف وعدم الخصوبة غير المفسر.

٢-٤: العلاقات الخطية بين مستويات تركيز المالونداي الديهايد ومعايير النطف المختلفة

عند حساب معامل الارتباط (r) بين تركيز المألونداي الديقهايد و عدد من معاير النطف لمعرفة نوع العلاقة بينها، لوحظ عدم وجود علاقة معنوية ($P < 0.05$) بين تركيز المألونداي الديقهايد (مايكرومول/لتر) وحجم الدفق (مل) في الاشخاص الخصيبين ومرضى وهن النطف ومرضى عدم الخصوبة غير المفسر حيث كان معامل الارتباط هو ($r = -0.005$)، ($r = -0.060$)، ($r = 0.030$) على التوالي (شكل ٤-٩) أ، ب، ج.

اما العلاقة بين تركيز المألونداي الديقهايد (مايكرومول/لتر) وتركيز النطف (مل) فقد وجد بانها علاقة ايجابية معنوية ($P > 0.05$) لدى الاشخاص الخصيبين، ولكنها علاقة سلبية غير معنوية ($P < 0.05$) لدى مرضى وهن النطف ومرضى عدم الخصوبة غير المفسر، حيث كان معامل الارتباط هو ($r = 0.377$)، ($r = -0.262$)، ($r = -0.516$) على التوالي (شكل ٤-١٠) أ، ب، ج.

كما لوحظ عدم وجود علاقة معنوية ($P > 0.05$) بين كل من النسبة المئوية للنطف المتحركة وتركيز المألونداي الديقهايد (مايكرومول/لتر) لدى الاشخاص الخصيبين ومرضى عدم الخصوبة غير المفسر، حيث كان معامل الارتباط هو ($r = -0.024$)، ($r = -0.026$) على التوالي، لكن لوحظ وجود علاقة سلبية غير معنوية ($P > 0.05$) بين تركيز المألونداي الديقهايد (مايكرومول/لتر) والنسبة المئوية للنطف المتحركة لدى مرضى وهن النطف، حيث كان معامل الارتباط هو ($r = -0.225$) (شكل ٤-١١) أ، ج، ب.

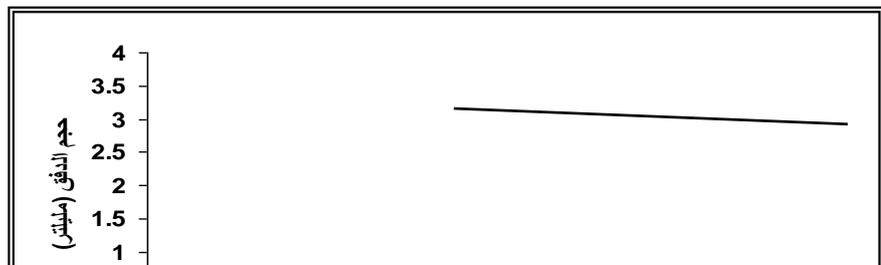
في حين وجد بأن هنالك علاقة سلبية غير معنوية ($P > 0.05$) بين تركيز المألونداي الديقهايد (مايكرومول/لتر) ودرجة نشاط النطف لدى الاشخاص الخصيبين ومرضى عدم الخصوبة غير المفسر، حيث ان معامل الارتباط هو ($r = -0.100$)، ($r = -0.262$) على التوالي، كما تبين عدم وجود علاقة معنوية ($P > 0.05$) بين تركيز المألونداي الديقهايد (مايكرومول/لتر) ودرجة نشاط النطف لدى مرضى وهن النطف، حيث ان قيمة معامل الارتباط هي ($r = -0.042$) (شكل ٤-١٢) أ، ج، ب.

اظهرت نتائج الدراسة وجود علاقة سلبية غير معنوية ($P > 0.05$) بين تركيز المألونداي الديقهايد (مايكرومول/لتر) والنسبة المئوية لعبوشية النطف في الاشخاص الخصيبين ومرضى وهن النطف ومرضى عدم الخصوبة غير المفسر، حيث كان

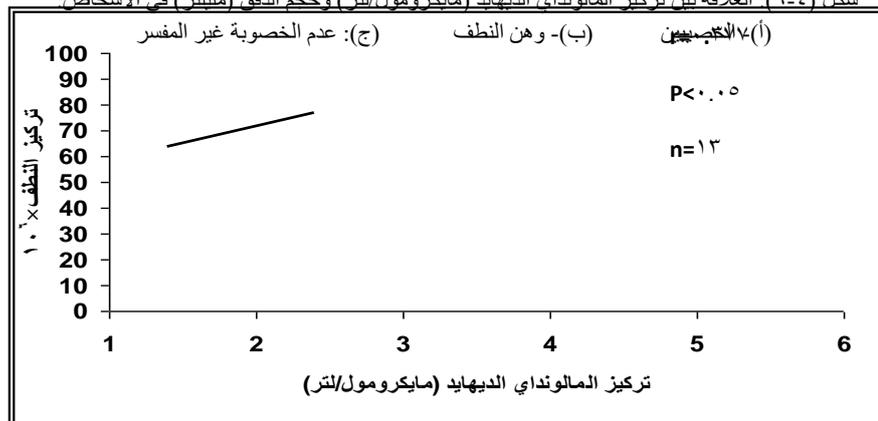
معامل الارتباط هو $(r=-0.262)$ ، $(r=-0.370)$ ، $(r=-0.220)$ على التوالي (شكل ٤-١٣) أ، ب، ج.

لقد اثبتت نتائج دراستنا الحالية وجود علاقة ايجابية معنوية ($P<0.05$) بين تركيز المالونداي الديهايد (مايكرومول/لتر) مع النسبة المئوية للنطف المشوهة لدى الاشخاص الخصيين ومرضى وهن النطف ومرضى عدم الخصوبة غير المفسر، حيث كانت قيم معامل الارتباط هي $(r=0.403)$ ، $(r=0.305)$ ، $(r=0.322)$ على التوالي (شكل ٤-١٤) أ، ب، ج.

كما وجد بان هناك علاقة ايجابية معنوية ($P<0.05$) بين عدد خلايا الدم البيض وتركيز المالونداي الديهايد (مايكرومول/لتر) لدى الاشخاص الخصيين ومرضى وهن النطف ومرضى عدم الخصوبة غير المفسر، حيث كانت قيم معامل الارتباط هي $(r=0.285)$ ، $(r=0.539)$ ، $(r=0.500)$ على التوالي (شكل ٤-١٥) أ، ب، ج.



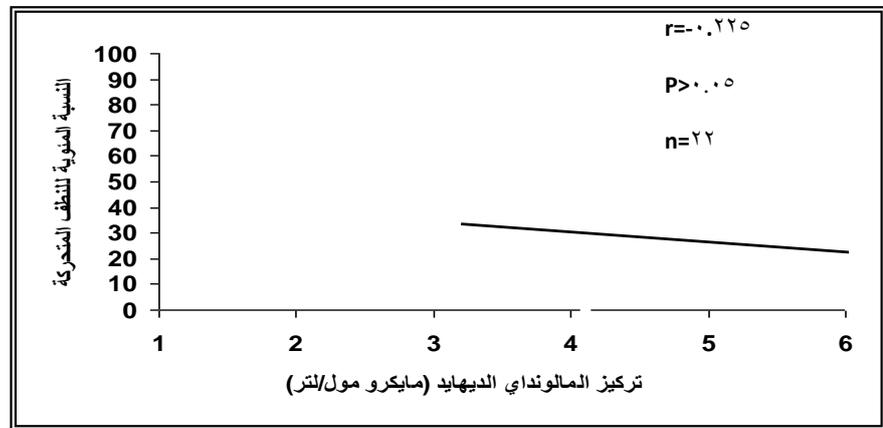
شكل (٤-٩): العلاقة بين تركيز المألونداي الديهايد (مايكر ومول/لتر) وحجم الدفق (مليالتر) في الأشخاص:



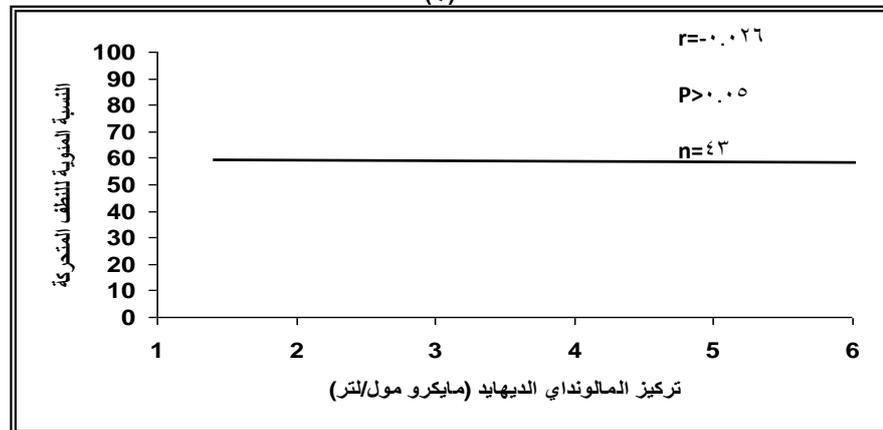
شكل (١٠-٤): العلاقة بين تركيز المالونداي الديهايد (مايكرومول/لتر) وتركيز النفط (مليون/مل) في الأشخاص:
(أ)- الخصيين (ب)- وهن النفط (ج): عدم الخصوبة غير المفسر



(أ)

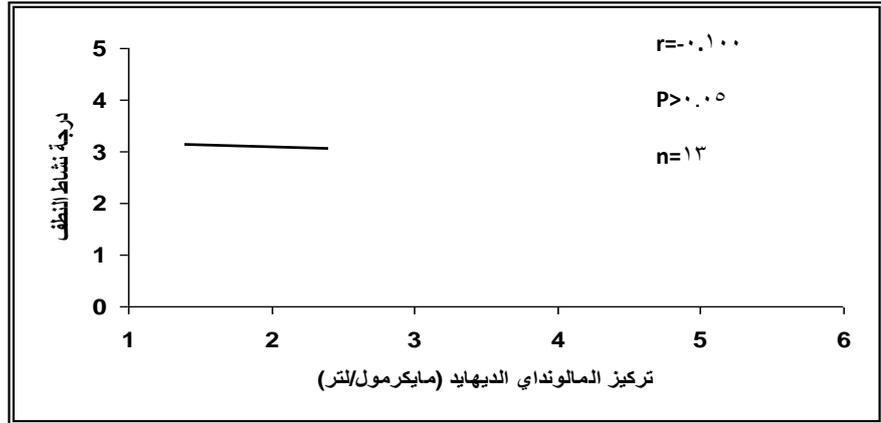


(ب)

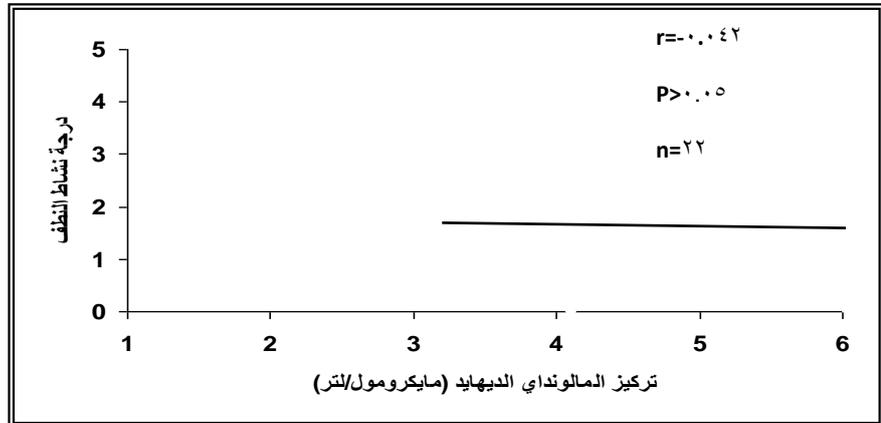


(ج)

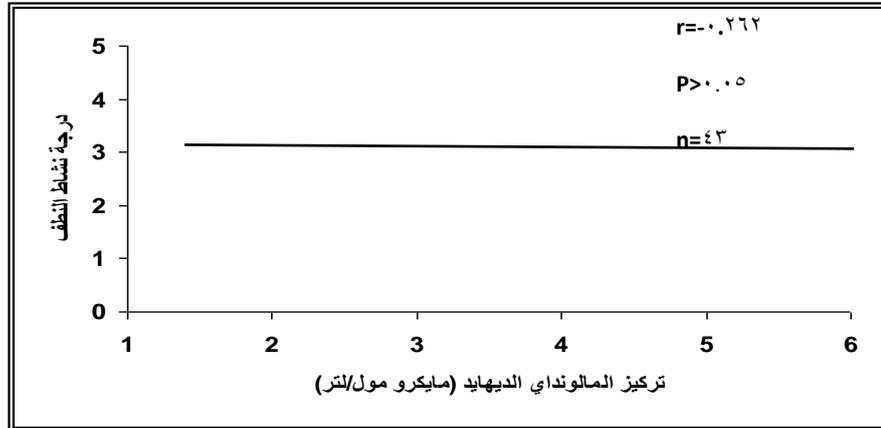
شكل (٤-١١): العلاقة بين تركيز المالونداي الديهايد (مايكرومول/لتر) والنسبة المئوية للنظف المتحركة في الأشخاص:
(أ)- الخصبيين (ب)- وهن النظف (ج): عدم الخصوبة غير المفسر



(أ)



(ب)

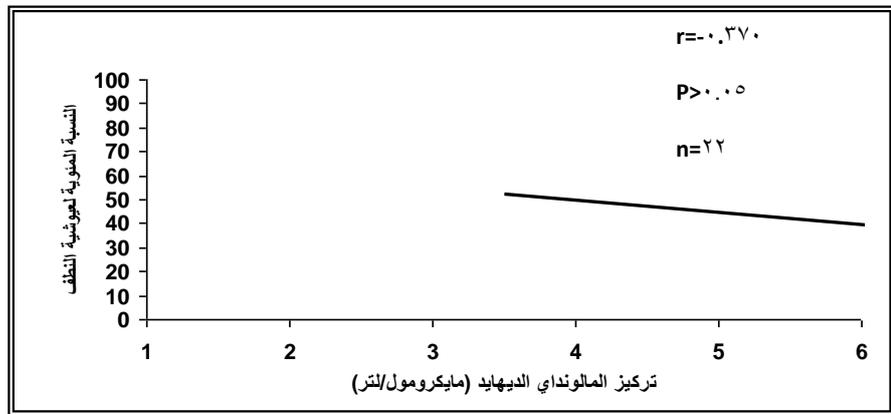


(ج)

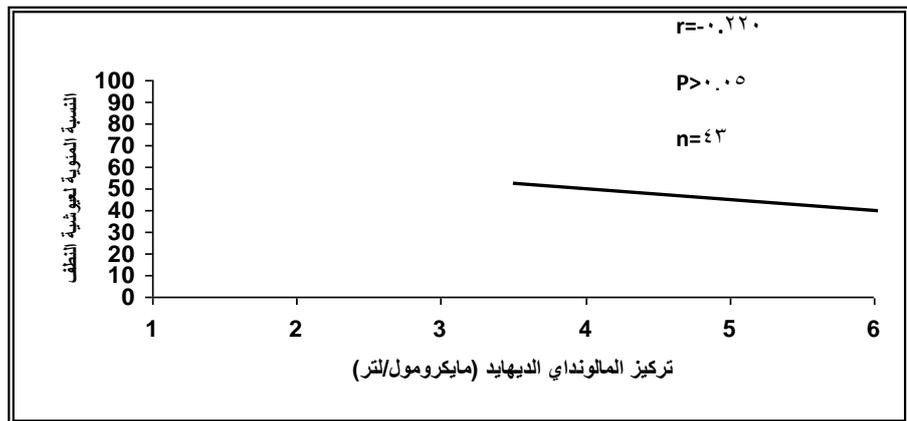
شكل (٤-١٢): العلاقة بين تركيز المالونداي الديهايد (مايكرومول/لتر) ودرجة نشاط النطف في الأشخاص:



(أ)

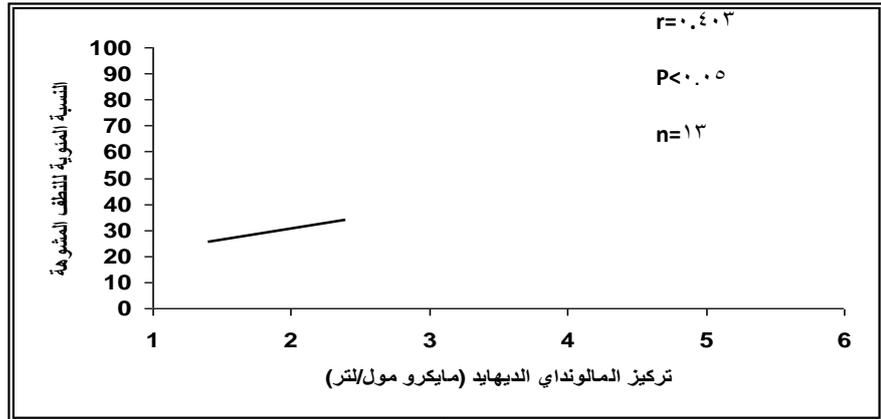


(ب)

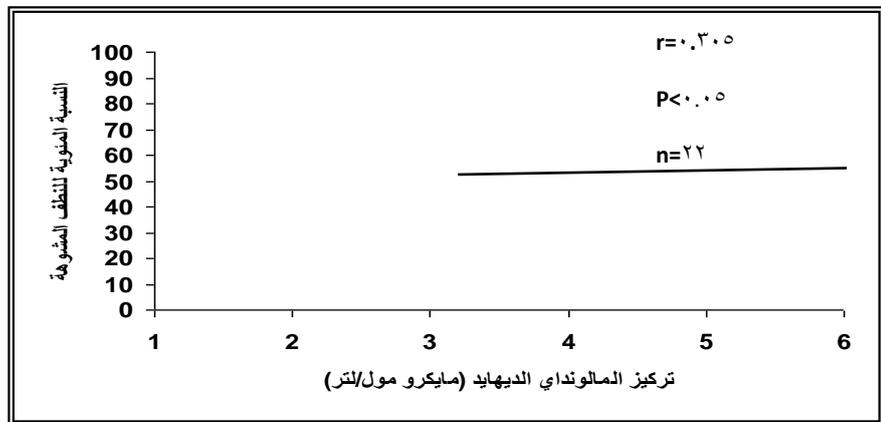


(ج)

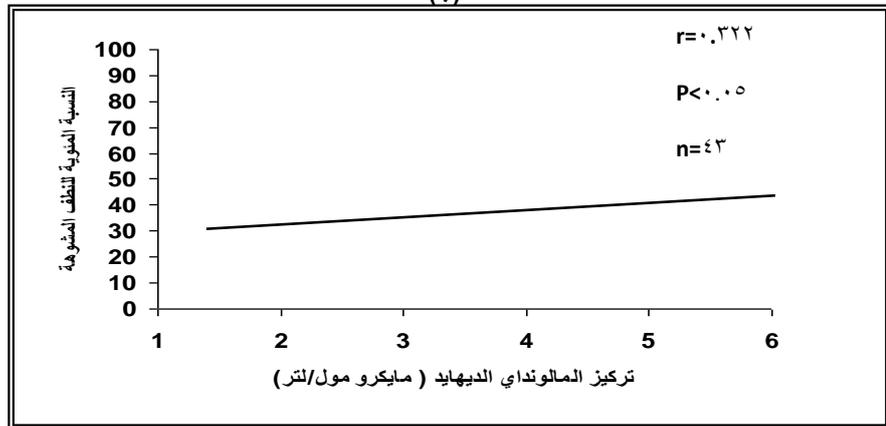
شكل (٤-١٣): العلاقة بين تركيز المالونداي الديهايد (مايكرومول/لتر) والنسبة المئوية لعيشوية النطف في الاشخاص: (أ)-
الخصيين (ب)- وهن النطف (ج): عدم الخصوية غير المفسر



(أ)

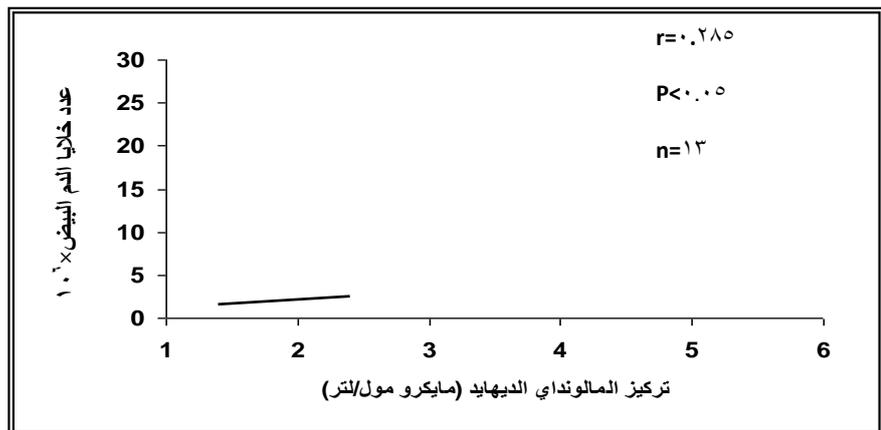


(ب)



(ج)

شكل (٤-٤): العلاقة بين تركيز المالونداي الديهايد (مايكرو مول/لتر) والنسبة المئوية للمنظف المشوهة في الأشخاص: (أ)- الخصيبين (ب)- وهن المنظف (ج): عدم الخصوبة غير المفسر



$r=0.039$

$P<0.05$

$n=22$

$r=0.000$

$P<0.05$

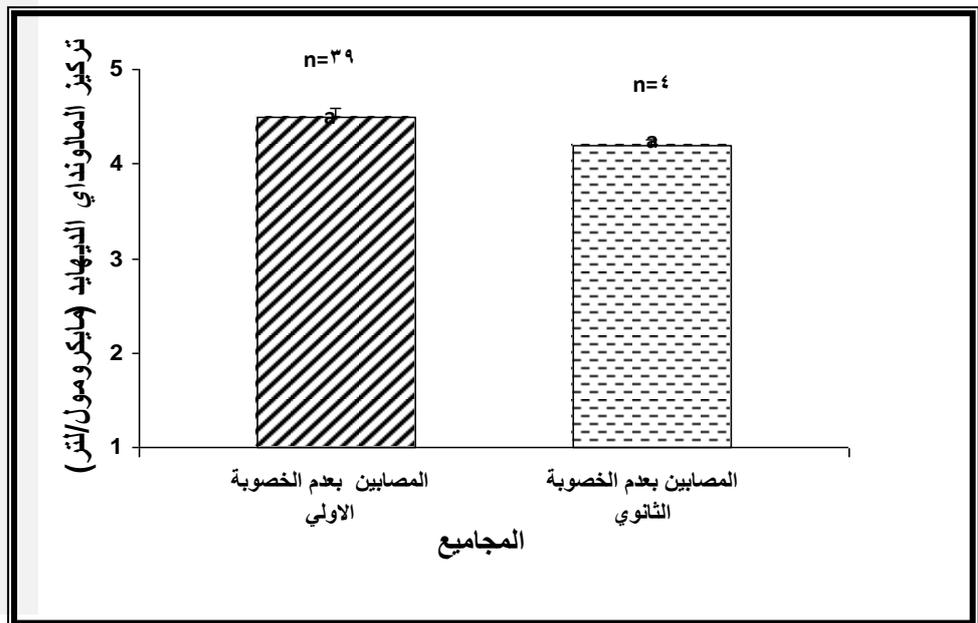
$n=43$

شكل (١٥-٤): العلاقة بين تركيز المالونداي الديهايد (مايكرومول/لتر) وتركيز كريات الدم البيض في الاشخاص: (أ)-
الخصييين (ب)- وهن النطف (ج): عدم الخصوبة غير المفسر

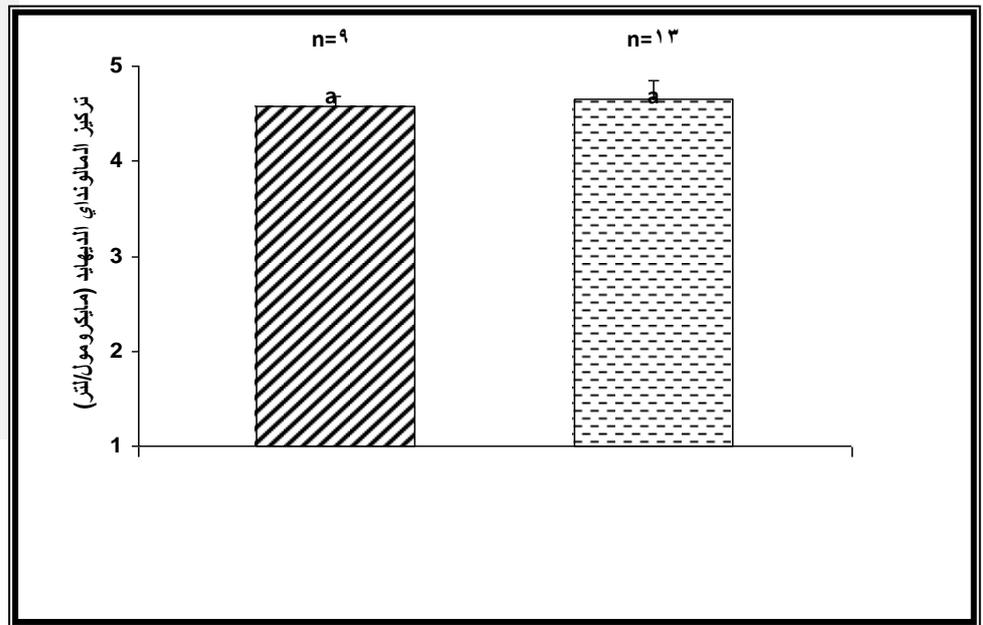
يبين الشكل (١٦-٤) عدم وجود فرق معنوي ($P > 0.05$) في تركيز المالونداي
الديهايد لدى مرضى عدم الخصوبة الذين يعانون من عدم الخصوبة الاولي وعدم
الخصوبة الثانوي غير المفسر.

وعند مقارنة قيم تركيز المالونداي الديهايد بين الاشخاص المدخنين المصابين
بوهن النطف والاشخاص غير المدخنين المصابين بوهن النطف لوحظ عدم وجود
فروق معنوية ($P > 0.05$) في قيم تركيز المالونداي الديهايد بين المجموعتين (شكل ٤-
١٧).

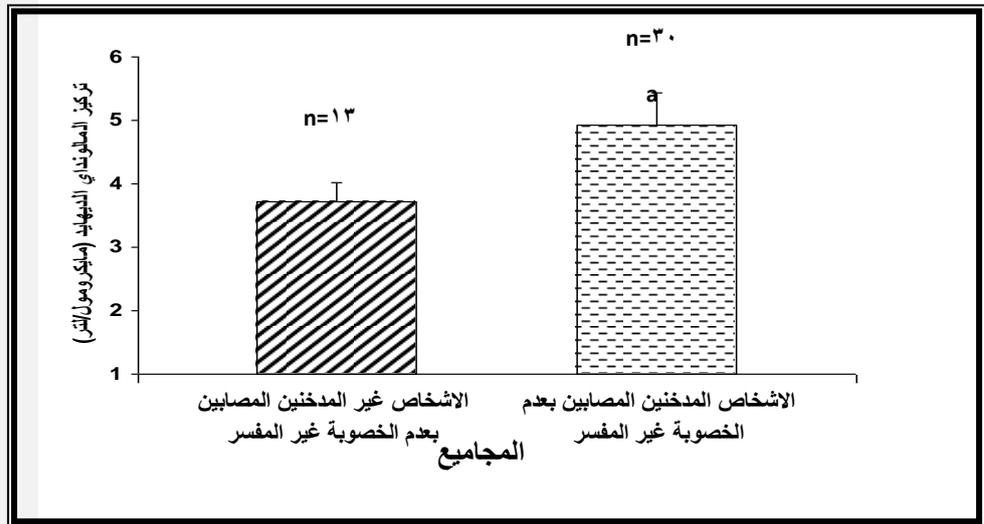
ويشير الشكل (١٨-٤) الى عدم وجود فرق معنوي بين قيم تركيز المالونداي
الديهايد لدى الاشخاص المدخنين والمصابين بعدم الخصوبة غير المفسر والاشخاص
غير المدخنين المصابين بعدم الخصوبة غير المفسر.



شكل (٤-١٦): مقارنة تركيز المألونداي الذهبيد (مايكرومول/لتر) لدى الاشخاص الذين يعانون من عدم الخصوبة الاولوي وعدم الخصوبة الثانوي غير المفسر.



شكل (٤- ١٧): المقارنة بين تركيز المالونداي الديهايد (مايكرومول/لتر) لدى الأشخاص المدخنين والمصابين بوهن النطف والأشخاص غير المدخنين والمصابين بوهن النطف.



شكل (٤- ١٨): المقارنة بين قيم تركيز المألونداي الديهايد (مايكرومول/لتر) لدى الاشخاص المدخنين والمصابين بعدم الخصوبة غير المفسر والاشخاص غير المدخنين والمصابين بعدم الخصوبة غير المفسر.

Chapter Five الفصل الخامس

Discussion المناقشة

٥-١: العلاقة بين المجاميع المستخدمة في الدراسة ومعايير النطف

بينت نتائج الدراسة الحالية عدم وجود فروق معنوية في حجم الدفق بين مرضى عدم الخصوبة المصابين بوهن النطف ومرضى عدم الخصوبة غير المفسر بالمقارنة مع الاشخاص الخصيين وهذه النتيجة تدل على عدم وجود خلل او قصور في عمل الحويصلات المنوية والغدد الجنسية الملحقة الاخرى، حيث تشكل افرازات الحويصلات المنوية حوالي (٦٠%) من حجم المنى بينما تشكل افرازات البروستات والغدد الاخرى (٤٠%) منه.

كما اظهرت نتائج الدراسة بان تركيز النطف في الاشخاص المصابين بعدم الخصوبة غير المفسر لا يختلف معنوياً عن الاشخاص الخصيين وهذا يتفق مع ما توصل اليه (Saleh *et al.*, ٢٠٠٣)، حيث اشاروا بعدم وجود فروق معنوية في تركيز النطف بين مرضى عدم الخصوبة غير المفسر والاشخاص الخصيين، كذلك لوحظ عدم وجود فروق معنوية في تركيز النطف بين مرضى عدم الخصوبة الذين يعانون من وهن النطف والاشخاص الخصيين وتدل تلك النتيجة على ان سلسلة احداث عملية نشأة النطفة وجميع العوامل والهormونات المؤثرة عليها تجري بصورة سليمة، لكن الفرق المعنوي في تركيز النطف يكون اعلى في الاشخاص المصابين بعدم الخصوبة غير المفسر بالمقارنة مع مرضى وهن النطف وربما يكون السبب هو ان عملية نشأة النطفة قد تحدث بصورة اكفاً لدى مرضى عدم الخصوبة غير المفسر حيث قد تكون بعض العوامل المؤثرة على حركة النطف في مرضى وهن النطف لها تأثير سلبي في عملية نشأة النطفة مؤدياً الى حصول نقصان في عدد النطف.

اما النسبة المئوية للنطف المتحركة ودرجة نشاط النطف فلم يكن هناك فرق معنوي فيها بين مرضى عدم الخصوبة غير المفسر والاشخاص الخصيين وهذه النتيجة تتفق مع ما جاء به Saleh وجماعته (٢٠٠٣) الذين اشاروا بعدم وجود فروق معنوية في النسبة المئوية للنطف المتحركة ودرجة نشاط النطف بين مرضى عدم الخصوبة غير المفسر والاشخاص الخصيين وهذا يعني عدم وجود أي خلل او شذوذ في تركيب النطفة الداخلي او في التراكيب الدقيقة لذيل النطفة كذلك سلامة الخلايا الظهارية المبطنه للقناة التناسلية الذكرية التي تجهزها بالمواد الضرورية التي تدعم حركة النطف. بينما اشارت النتائج الى وجود فرق معنوي في النسبة المئوية للنطف المتحركة ودرجة نشاط النطف في مرضى وهن النطف بالمقارنة مع الاشخاص الخصيين. وتعد هذه النتيجة منطقية وحتمية كون هؤلاء المرضى يعانون من وهن النطف، وربما يرجع السبب في ذلك الى وجود تغييرات في التراكيب الدقيقة لذيل النطف وشملت هذه التغييرات فقدان ذراع الداينين او فقدان احدى الاناييب الدقيقة (Ryder et al., ١٩٩٠) او اسباب اخرى. ان التغييرات الحاصلة في محور السوط لا تكون وحدها كافية لاضعاف حركة النطف بل ترتبط مع التغييرات او حالات الشذوذ التي تحدث في كل من رأس النطفة والقطعة الوسطية Mid piece، اذ وجد ان المرضى الذين يعانون من وهن النطف يمتلك ٥٠% منهم غشاء مايتوكوندريا غير طبيعي، او قد يكون سبب حصول وهن النطف لدى هؤلاء الاشخاص بسبب وجود خلل مـ

في وظيفة البريخ وذلك لان حركة النطف وقابليتها الاخصابية تتطور اثناء مرورها على طول البريخ اذ يؤدي البريخ دوراً هاماً في تطور حركة النطف (Yeung et al., ١٩٩٣). او قد تكون بسبب قلة نشاط جهد الغشاء البلازمي للمتقدرات، فقد وجد بأن هناك ارتباطاً موجباً بين وظيفة المتقدرات لتكوين الـ ATP والنسبة المئوية للنطف المتحركة ودرجة نشاط النطف (Kasai et al., ٢٠٠٢).

اما عيوشية النطف فقد وجد بان هناك انخفاضاً معنوياً في نسبتها لدى مرضى وهن النطف بالمقارنة مع الاشخاص الخصيين وقد يرجع سبب ذلك الى انخفاض مصادر الطاقة اللازمة لتكوين ATP، اذ وجد بأن العديد من مصادر الطاقة وهي البيروفيت Pyruvate ومساعد الانزيم Coenzyme A والكلوكوز لها دور هام في المحافظة على عيوشية النطف (Lahnsteiner et al., ١٩٩٩)، او قد يكون السبب في ذلك هو زيادة عملية الاكسدة الذاتية للدهون اذ وجد انه كلما انخفضت حركة النطف اصبحت حساسة اكثر لعملية الاكسدة الذاتية للدهون وتكوين الجذور الحرة والتي لها تأثير سلبي على عيوشية النطف (Engel et al., ١٩٩٩). اما في مرضى عدم

الخصوبة غير المفسر فقد لوحظ انخفاض معنوي في النسبة المئوية لعيوشية النطف لديهم مقارنة بالاشخاص الخصيين وربما يعود السبب في ذلك هو وجود جهد تأكسدي عالٍ وزيادة في تكوين الانواع الاوكسجينية الفعالة التي تؤدي الى تغير في تركيب الغشاء الخلوي للنطف ومن ثم زيادة في اماعية Fluidity غشاء النطف التي تقود في النهاية الى تأثير عيوشية النطف تأثيراً سلبياً.

بينت نتائج دراستنا الحالية بان هناك زيادة معنوية في النسبة المئوية للنطف المشوهة لدى مرضى عدم الخصوبة غير المفسر مقارنة مع الاشخاص الخصيين وهذا يتفق مع ما اشارت اليه زيدان (٢٠٠٤) حيث بينت بأن لدى مرضى عدم الخصوبة غير المفسر تكون نسبة النطف غير السوية او المشوهة عالية بالمقارنة مع الاشخاص الخصيين، كذلك وجود زيادة معنوية في النسبة المئوية للنطف المشوهة لدى مرضى وهن النطف بالمقارنة مع الاشخاص الخصيين وقد يعود السبب في ذلك الى العجز الحاصل في عملية نشأة النطفة الذي يؤدي الى التشوهات الاولية التي تحدث في رأس النطفة، او قد يكون السبب في تشوهات النطف ناتج من التغيرات في التراكم الدقيقة للنطف التي تحدث بعد عملية نشأة النطفة، وعادةً تحدث بعد عملية نضج النطف او النقل او فترة الخزن في البربخ (برنوطي، ١٩٩٣؛ Gilezerman & Bartoove, ١٩٩٣)، حيث ان تراكم اعداد كبيرة من النطف قد يكون له تأثير سلبي على شكل او مظهر النطف الذي يكون بسبب نواتج الايض العالية (Dumulin et al., ١٩٩٢). ان الزيادة في حصول التشوهات النطفية يمكن ان يعزى الى شذوذ في وظيفة البربخ الطبيعية المتمثلة بافراز المواد الضرورية لوقاية النطف وانضاجها وزيادة كفاءتها التخصيلية وتنظيم هذه الوظائف بواسطة الاندروجينات المفترزة من خلايا ليدك (محي الدين وجماعته، ١٩٩٠)، او قد يكون بسبب انخفاض مستوى الاندروجينات القادمة من الخصى وقلة محتوى البربخ من الخارصين الذي يكون ضرورياً في عملية نضج وتكامل النطف في البربخ (Orisakwa et al., ٢٠٠١).

اشارت النتائج الى وجود زيادة معنوية في تركيز خلايا الدم البيض لدى مرضى عدم الخصوبة غير المفسر ومرضى عدم الخصوبة الذين يعانون من وهن النطف عند مقارنتهم بالاشخاص الخصيين. ان زيادة تركيز خلايا الدم البيض في مني مرضى عدم الخصوبة غير المفسر عن المستوى الطبيعي ناتج من التهابات في القناة التناسلية الذكرية كالتهاب الاحليل (Wolff et al., ١٩٩٠)، وفي مرضى عدم الخصوبة الذين يعانون من وهن النطف قد يعزى اختزال حركة النطف في عينات سائلهم المنوي الى وجود اعداد مفرطة من خلايا الدم البيض التي تكون اوكسيد النتريك الذي يؤثر بصورة سلبية في وظيفة النطف من خلال تقليل حركتها (Perera

(Wolff *et al.*, ١٩٩٥; Weinberg *et al.*, ١٩٩٦). اما الدراسة التي قام بها Wolff وجماعته (١٩٩٠) فقد اشارت بان المستوى العالي لخلايا الدم البيض في السائل المنوي يسبب انخفاضاً معنوياً في النسبة المئوية للنطف المتحركة، وذلك لان الخلايا البيض تقوم بانتاج كميات كبيرة من الانواع الاوكسجينية الفعالة كاستجابة للسموم الداخلية Endotoxin للبكتريا (Urata *et al.*, ٢٠٠١).

واهم النتائج التي تم التوصل اليها في الدراسة الحالية هي وجود زيادة معنوية في تركيز المألونداي الدهياد لدى مرضى عدم الخصوبة الذين يعانون من وهن النطف عند مقارنتهم بالاشخاص الخصيين الذي يعد الناتج النهائي لعملية اكسدة الدهون التي تحدث للنطفة عند هجوم الجذور الحرة عليها وتنفق تلك النتيجة مع ما توصل اليه Suleiman وجماعته (١٩٩٦) و Sikka وجماعته (١٩٩٥) حيث اوضحت الدراسات التي قاموا بها بأن عينة السائل المنوي للاشخاص المصابين بوهن النطف تحتوي على نسب عالية من المألونداي الدهياد وهو المركب النهائي لأكسدة الدهون الذي يعد مؤشراً لتكوين الجذور الحرة مقارنة بعينات السائل المنوي للاشخاص الخصيين، وكذلك وجد بأن هناك زيادة معنوية في تركيز المألونداي الدهياد لدى مرضى عدم الخصوبة غير المفسر لدى مقارنتهم بالاشخاص الخصيين وهذه النتيجة تتطابق مع ما توصل اليه (Saleh *et al.*, ٢٠٠٣; Aitken *et al.*, ١٩٨٩)، اذ اثبتوا بأن مستويات الانواع الاوكسجينية الفعالة والجهد التأكسدي تكون مرتفعة معنوياً لدى مرضى عدم الخصوبة غير المفسر بالمقارنة مع الاشخاص الخصيين. وان الكميات الامراضية من الانواع الاوكسجينية الفعالة تتولد بعدة اليات منها الالتهابات والخلايا الالتهابية، زيادة الايض الخلوي وفقدان قابلية مضادات الاكسدة (Sanoka & Kurpisz, ٢٠٠٥). وقد يعزى زيادة الانواع الاوكسجينية الفعالة لدى مرضى عدم الخصوبة غير المفسر ومرضى عدم الخصوبة الذين يعانون من وهن النطف في الدراسة الحالية هو وجود تراكم عالية من خلايا الدم البيض ونسبة مئوية عالية للنطف المشوهة اذ تتولد الكميات الكبيرة من الانواع الاوكسجينية الفعالة بواسطة النطف المشوهة وخلايا الدم البيض (Aziz *et al.*, ٢٠٠٤; Huzar *et al.*, ١٩٩٧; Irvine, ١٩٩٦; Sikka, ١٩٩٦; Kovalski *et al.*, ١٩٩٢; Aitken & West, ١٩٩٠).

تنشط خلايا الدم البيض كاستجابة لمختلف المؤثرات مثل الاخماج والالتهابات (Pasqualotto *et al.*, ٢٠٠٠). اما الخلايا النطفية المشوهة فقد يعزى سبب تكونها الى خلل في عملية نشأة النطفة التي تسبب طرح نطف غير ناضجة ونطف ذات اشكال

مشوهة، تلك النطف المشوهة لها القدرة على توليد مستويات عالية من الانواع الاوكسجينية الفعالة التي- عند مستويات حرجة- قد تسبب الجهد التأكسدي (Huzar et al., ١٩٩٧).

٥-٢: العلاقات الخطية بين مستويات تركيز المألونداي الديهايد ومعايير النطف المختلفة

عند احتساب معامل الارتباط بين تركيز المألونداي الديهايد وحجم الدفق فقد لوحظ عدم وجود علاقة ارتباط معنوية بين تركيزه وحجم الدفق لدى مرضى وهن النطف وقد يعود السبب في ذلك الى ان تلك الترايز العالية من المألونداي الديهايد يكون المنتج الرئيس لها لدى مرضى وهن النطف هي الخلايا النطفية المشوهة بالدرجة الاساس اذ ان خلايا الدم البيض المنتجة كذلك للانواع الاوكسجينية الفعالة والمتسببة عن التهاب في احد الغدد الجنسية الملحقة لم تكن كافية او لم تكن ناتجة من التهاب في تلك الغدد كان كفيلاً بالحاق الاذى والضرر بفعالية تلك الغدد الجنسية وادائها ومن ثم على حجم الدفق لدى هؤلاء المرضى. اما مرضى عدم الخصوبة غير المفسر فقد لوحظ كذلك عدم وجود علاقة ارتباط معنوية بين حجم الدفق وتركيز المألونداي الديهايد وربما يعود السبب في ذلك الى ان خلايا الدم البيض المنتجة للانواع الاوكسجينية الفعالة لم تكن ناتجة من خمج او التهاب الغدد الجنسية المختلفة وانما قد يكون ذلك الالتهاب موجوداً في القناة التناسلية الذكرية كالتهاب الاحليل مثلاً وبذلك فإنه لم يؤثر على الغدد الجنسية الثانوية.

اما تركيز النطف فقد وجد بأنه يرتبط بعلاقة سلبية غير معنوية ($P > 0.05$) مع تركيز المألونداي الديهايد لدى مرضى وهن النطف ومرضى عدم الخصوبة غير المفسر. وتتفق هذه النتيجة مع ما توصل اليه Agarwal وجماعته (١٩٩٤) اذ اشارت الدراسة الى وجود كميات فائقة من الانواع الاوكسجينية الفعالة في المنى يرتبط مع الانخفاض في تركيز النطف، والسبب هو وجود جهد تأكسدي حاصل خلال عملية نشأة النطفة ضمن الخصية (Irvine, ١٩٩٦) لوجود مستوى عالٍ من الانواع الاوكسجينية الفعالة لدى هؤلاء المرضى. ويسبب الجهد التأكسدي هذا الحاق الضرر بسلامة DNA الموجود في نواة النطفة (Agarwal & Said, ٢٠٠٣; Evenson et al., ٢٠٠٢) وهذا قد يؤدي الى تسريع عملية موت الخلايا الجرثومية المبرمج Apoptosis في الخصى (Sinha-Hikim & Swerdloff, ١٩٩٩)، مما يؤدي الى اضمحلال في عدد النطف

وتركيزها (Agarwal et al., ٢٠٠٣; Sun et al., ١٩٩٧). ولوحظ وجود علاقة سلبية غير معنوية ($P > ٠.٠٥$) تربط النسبة المئوية للنطف المتحركة وتركيز المألونداي الديهايد لدى مرضى وهن النطف وتتفق هذه النتيجة مع ما جاء به (Saleh et al., ٢٠٠٣; Bhardwaj et al., ٢٠٠٠; Pausqualotto et al., ٢٠٠٠; Kurpysz et al., ١٩٩٦; Sikka et al., ١٩٩٥ & Iwasaki & Gagnon, ١٩٩٢)، اذ بينوا ان انخفاض النسبة المئوية للنطف المتحركة قد يرجع الى زيادة معدل انتاج الانواع الاوكسجينية الفعالة، وتؤدي هذه الزيادة في مستويات الانواع الاوكسجينية الفعالة الى قلة نشاط جهد الغشاء البلازمي للمايتوكوندريا Mitochondrial membrane potential ووجد بان هناك علاقة بين وظيفة المايتوكوندريا لتكوين الـ ATP والنسبة المئوية للنطف المتحركة (Kasai et al., ٢٠٠٢).

اما درجة نشاط النطف لدى مرضى وهن النطف فقد لوحظ عدم وجود علاقة معنوية مع تركيز المألونداي الديهايد وربما يكون السبب في ذلك هو ان الانواع الاوكسجينية الفعالة كان لها تأثير اكبر على النسبة المئوية للنطف المتحركة بشكل عام للأسباب انفة الذكر مؤدياً الى تثبيط نشاط كل النطف الموجودة في عينة مني هؤلاء المرضى لذا لا يوجد ارتباط بين تركيز المألونداي الديهايد ودرجة نشاط النطف مثبتة النسبة المئوية للحركة اصلاً. والامر معكوس بالنسبة لمرضى عدم الخصوبة غير المفسر اذ لوحظ عدم وجود علاقة ارتباط معنوية بين النسبة المئوية للنطف المتحركة وتركيز المألونداي الديهايد، في حين ان علاقة الارتباط كانت سلبية غير معنوية ($P > ٠.٠٥$) بين درجة نشاط النطف وتركيز المألونداي الديهايد لدى هؤلاء المرضى. وتعد هذه النتيجة منطقية لان من اهم سمات مني مرضى عدم الخصوبة غير المفسر هي كون النسبة المئوية للنطف المتحركة هي نسبة طبيعية، حيث ان الانواع الاوكسجينية الفعالة لو كان لها تأثير سلبي على حركة النطف لصنف هؤلاء المرضى ضمن مرضى وهن النطف، في هذه الحالة ربما لا يكون للانواع الاوكسجينية الفعالة تأثير على النسبة المئوية لحركة النطف بشكل عام ولكنه اثر فقط على درجة نشاط النطف.

سبب قلة جهد الغشاء البلازمي للمايتوكوندريا هي تحسس جينوم المايتوكوندريا الى الهجوم من قبل الانواع الاوكسجينية الفعالة وذلك لان جينوم المايتوكوندريا ذو حساسية ١٠٠ مرة اكثر من حساسية جينوم النواة حيث يكون الاخير محمي من قبل بروتين الهستون (John et al., ٢٠٠٠). وقد يكون الاختزال في حركة النطف بسبب زيادة تكوين الانواع الاوكسجينية الفعالة ناتج من النقصان الذي يحصل في فسفرة

البروتين المحوري Axonemal protein (deLamirand & Gagnon, ١٩٩٥; deLamirand & Gagnon, ١٩٩٢).

اما العلاقة التي تربط النسبة المئوية لعيوشية النطف وتركيز المألونداي الديوهايد فقد وجد انها علاقة سلبية غير معنوية ($P > ٠.٠٥$) لدى مرضى عدم الخصوبة غير المفسر ومرضى وهن النطف وتتطابق هذه النتيجة مع ما جاء به (Pausqualotto et al., ٢٠٠٠; Sikka et al., ١٩٩٥; Hellstrom et al., ١٩٩٤; Iwasaki & Gagnon, ١٩٩٢) اذ اشاروا الى ان زيادة مستوى الانواع الاوكسجينية الفعالة له علاقة في اختزال عيوشية النطف. وتعزى تلك النتيجة الى كون الغشاء البلازمي لنطف الانسان غني بمتعدد الاحماض الدهنية المشبعة التي يجعلها ملائمة جداً لهجوم الانواع الاوكسجينية الفعالة عليها (deLamirand & Gagnon, ١٩٩٢). تخلق الاحماض الدهنية غير المشبعة السيولة او الاماعية الضرورية التي تحتاجها النطف للقيام بوظائفها الفسيولوجية (Bell et al., ١٩٩٣)، لكن هذه الطبيعة تجعل النطف عرضة للجهد التأكسدي. يحتوي غشاء النطف على مضخة الـATPase التي تعمل كمضخة للايونات لكي تحافظ على التركيز الصحيح داخل خلوي من المغذيات والايونات كالصوديوم والكالسيوم. وظيفياً هذه المضخة تعتمد على سيولة غشاء النطف لذا فان الضرر الذي يلحق بغشاء النطف يلحق كذلك بتلك المضخة مما يؤدي الى توقفها وظيفياً ومن ثم الى تراكم تلك الايونات داخل الخلية ثم الى هلاكها (Ernster, ١٩٩٣).

اظهرت النتائج وجود علاقة ايجابية معنوية ($P < ٠.٠٥$) بين النسبة المئوية للنطف المشوهة مع تركيز المألونداي الديوهايد لدى مرضى عدم الخصوبة غير المفسر وكذلك مرضى وهن النطف وتتفق هذه النتيجة مع ما توصل اليه (Agarwal et al., ١٩٩٤؛ ٢٠٠١؛ Ollero et al., زيدان، ٢٠٠٤)، اذ بينوا بأن انتاج الانواع الاوكسجينية الفعالة يرتبط بعلاقة ايجابية مع النسبة المئوية للنطف المشوهة، وذلك لان النطف المشوهة لها القدرة على انتاج كميات فائقة من الانواع الاوكسجينية الفعالة وذلك لانها من المصادر المهمة المنتجة للانواع الاوكسجينية الفعالة (Irvine, ١٩٩٦) Sikka, والاحتمالية الاخرى ١٩٩٦ هي ان الجهد التأكسدي قد سبب تشوهاً او خللاً لخلايا سرتولي ومن ثم الى خلل في عملية نشأة النطف مما يؤدي الى انتاج نطف مشوهة (Huszar & Vigue, ١٩٩٤)، او قد يكون الجهد التأكسدي قد اثر في وظيفة البربخ مؤدياً الى قلة محتواه من الخارصين الذي يعد ضرورياً في عملية نضج النطف وتكاملها في البربخ (Orisakwa et al., ٢٠٠١).

هناك علاقة ايجابية معنوية ($P < 0.05$) بين تركيز خلايا الدم البيض وتركيز المالونداي الديهايد لدى مرضى وهن النطف ومرضى عدم الخصوبة غير المفسر وتتفق هذه النتيجة مع ما توصل اليه (Aitken & West, 1990) اذ اشار الى ان مستويات الانواع الاوكسجينية الفعالة المتكونة في المنى ترتبط ارتباطاً ايجابياً مع تركيز خلايا الدم البيض ويرجع السبب في ذلك الى كون كريات الدم هي المصدر الرئيس لانتاج الانواع الاوكسجينية الفعالة لذا فمن الطبيعي ان تزداد مستويات الانواع الاوكسجينية الفعالة بزيادة تركيز خلايا الدم البيض المنتجة لها (Gil-Guzman et al., 2001; Gomez et al., 1996; Irvine, 1996).

اشارت النتائج الى عدم وجود فرق معنوي في قيم تركيز المالونداي الديهايد لدى مرضى عدم الخصوبة الذين يعانون من عدم الخصوبة الاولي وعدم الخصوبة الثانوي غير المفسر وقد تعزى هذه النتيجة الى ان اسباب عدم الخصوبة غير المفسر التي من اهمها ارتفاع مستويات الانواع الاوكسجينية الفعالة وزيادة الجهد التأكسدي اصبحت اكثر تأثيراً على نوعية السائل المنوي لدى مرضى عدم الخصوبة الثانوي غير المفسر كنتيجة لزيادة الملوثات البيئية في المنطقة حيث اشارت (الطائي، 1999) الى زيادة مستويات املاح العناصر النزرة مثل عنصر الزئبق السام في مياه نهر شط الحلة وبتركيز كبيرة مقارنة بما موجود في مناطق اخرى من العالم. تلك الملوثات قد تحث عملية تكون الانواع الاوكسجينية الفعالة التي تزيد من الجهد التأكسدي ومن ثم على خصوبة الرجال الخصيبين والمنجبين اصلاً.

كما لوحظ عدم وجود فروق معنوية في قيم تركيز المالونداي الديهايد لدى الاشخاص المدخنين وغير المدخنين المصابين بوهن النطف، والمدخنين وغير المدخنين المصابين بعدم الخصوبة غير المفسر وربما يعود السبب الى حالة التلوث الموجودة في بيئتنا سواء أكان بدخان عوادم السيارات ام التلوث ببعض العناصر مثل الكادميوم او الزئبق تلك الملوثات قد يكون لها تأثير موازي لتأثير التدخين على رفع حالة الجهد التأكسدي لدى الاشخاص غير المدخنين المصابين بوهن النطف والمصابين بعدم الخصوبة غير المفسر.

المصادر العربية

- البعلبكي، منير (2005). المورد. دار العلم للملايين، بيروت.

- الجليلي، محمود (١٩٧٨). المعجم الطبي الموحد، الطبعة الثانية. مطبعة المجمع العلمي العراقي. بغداد.
- الحسيني، بتول ابراهيم حسين (٢٠٠٣). دراسة تأثير بعض المواد في تنشيط النطف البشرية. رسالة ماجستير، كلية العلوم. جامعة بابل.
- الراوي، خاشع محمود (٢٠٠٠). مدخل الى الاحصاء، الطبعة الثانية، كلية الزراعة والغابات، جامعة الموصل.
- السلطاني، يحيى كاظم (٢٠٠٥). قاموس الغدد الصم والتناسل. الطبعة الاولى، مطبعة الضياء، النجف.
- السلطاني، يحيى كاظم محمد (١٩٩٧). تنشيط النطف خارج الجسم لمرضى العقم المصابين بقلة النطف وايضا المنى باستخدام المستنبتات الزراعية والهرمونات المحرزة للقتد. رسالة دكتوراه، كلية العلوم. جامعة بغداد.
- الطائي، ميسون مهدي صالح (١٩٩٩). بعض العناصر النزرة في مياه ورواسي واسماك ونباتات نهر شط الحلة. رسالة دكتوراه، كلية العلوم- جامعة بابل.
- الطائي، ندى سعد ناجي (٢٠٠٥). تأثير الكاديوم في خصوبة ذكور الارانب المحلية. رسالة ماجستير، كلية العلوم. جامعة بابل.
- الهادي، فارس ناجي عبود (١٩٩٧). تنشيط النطف البشرية لمرضى العقم باستخدام التقنية الطبقيّة المزدوجة الترسيبية. رسالة دكتوراه، كلية العلوم. جامعة بغداد.
- برنوطي، رمزي. (١٩٩٣). المنى البشري والعقم. الشركة الوطنية للتوزيع والنشر، بغداد.
- زيدان، ابتسام فاضل (٢٠٠٤). دور الفحوصات الحيوية في تشخيص العقم الذكري. رسالة دبلوم عالي. المعهد العالي لبحاث الاجنة وعلاج العقم.
- كايون. (١٩٩٧). الفيزيولوجيا الطبية والفيزيولوجيا المرضية، الجزء الثالث. ترجمة حسان احمد قمحية. المركز التقني المعاصر، ابن النفيس.
- محي الدين، خير الله؛ يوسف، وليد حميد وتوحلة، سعد حسين (١٩٩٠). فسلجة الغدد الصم والتكاثر في الثدييات والطيور. دار الحكمة للطباعة والنشر، جامعة الموصل.

References

- Acosta, A.A.; Vem, J.V.; Mayer, J.F.; Stercker, J.F.; Swanson, R.J.; Pleban, P.; Yuan, J.; Chillick, C. & Brugos, S. (1986). Estimation of male infertility by examination and testing of spermatozoa in: In vitro fertilization. Jones, H.W.; Jones, G.S.; Hodeng, G.D. & Rosenwaks, Z. (eds). Williams & Wilkins. Los Angeles, p: 126-156.
- Agarwal, A. & Said, T.M. (2003). Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility. Hum. Reprod. Update., 9: 1-10.
- Agarwal, A.; Ikemoto, I. & Loughlin, K.R. (1994). Relationship of sperm parameters with levels of reactive oxygen species in semen specimens. J. Urol., 152: 107-110.
- Agarwal, A.; Ramadan, AQ.; Saleh, M.D.; Mohamed, A. & Bedaiwy, M.D. (2003). Role of reactive oxygen species in the patho-physiology of human reproduction. Fertile. Steril., 79: 829-843.

- Aiman, J.; McAsey, M. & Harms, L. (1988). Serum and seminal plasma prolactin concentration in men with normospermia, oligospermia, or azospermia. *Fertile. Steril.*, 49: 133-137.
- Aird, I.A.; Vince, G.S.; Bates, M.D.; Johnson, P.M. & Jones, I.D.L. (1999). Leukocytes in semen from men with spinal cord injuries. *Fertile. Steril.*, 72: 97-103.
- Aitken, J.R.; Clarkson, J.S.; Hargreave, T.B. & Irvine, D.S. (1989). Analysis of the relationship between defective sperm function and the generation of reactive oxygen species in cases of oligozoospermia. *J. Androl.*, 10: 214-220.
- Aitken, R.J. & Clarkson, J.S. (1987). Cellular basis of defective sperm function and its association with the genesis of reactive oxygen species by human spermatozoa. *J. Reprod. Fertil.*, 41: 69-80.
- Aitken, R.J. & West, K.M. (1990). Analysis of the relationship between reactive oxygen species and leukocyte infiltration in fractions of human sperm separated on percoll gradients. *Int. J. Androl.*, 13: 51-53.
- Aitken, R.J. (1999). The Amoroso Lecture. The human spermatozoon-a cell in crisis. *J. Reprod. Fertil.*, 119: 1-7.
- Aitken, R.J.; Gordon, E. & Harkiss, D. (1998). Relative impact of oxidative stress on the functional competence and genomic integrity of human spermatozoa. *Boil. Reprod.*, 59: 1037-1046.
- Aitken, R.J. & West, K.M. (2001). Analysis of the relationship between reactive oxygen species-production and leukocyte infiltration in fractions of human semen separated on percoll gradients. *Reprod.*, 122: 497-502.

- Al-Hady, F.N.; AL-Hussayne, B.I. & AL-Robahyi, B.G. (٢٠٠٥). Effect of different caffeine concentration on sperm parameters of asthenospermia patients. Medical J. Babylon, ٢: ١٠-١٨.
- AL-Taee, H.A.J. (١٩٩٤). Sperm activation and intrauterine insemination; The effect of serum concentrations and culture media on sperm activation potential in vitro. M. Sc. Thesis. College of Medicine, University of Baghdad.
- Alwachi, S.N. & Azawi, I.W. (١٩٩٢). Effect of cadmium on spermatogenesis of albino mice. Iraqi. J. Sci., ٢٢: ٣٣٠-٣٤١.
- Alwachi, S.N. & Balash, K.J. (١٩٨٨). Induced alteration in spermatogenesis of mature albino mice injected with caffeine. J. Biol. Sci. Res., ١٩: ٤٥٧-٤٦٨.
- Aultizky, W.; Frick, J.; Galvan, G. (١٩٨٨). Pulsatile luteinizing hormone-releasing-hormone treatment of male hypogonadotropic hypogonadism. Fertile. Steril., ٥٠: ٤٨٠-٤٨٦.
- Awad, A.H.; Salem, A.M.; EL-Rewany, A.A. & Abdelazeez, A.M. (١٩٩٩). Impaired growth hormone secretion in subfertile males with spermatogenic arrest. Fertile. Steril., ٤: ١٢٣-١٢٨.
- Aziz, N.; Ramadan, A.; Saleh, A.; Rakesh, K.; Sharma, R.; Estafandiari, D.V.M.; Thomas, J.R. & Ashok, A. (٢٠٠٤). Noval association between sperm reactive oxygen species production, sperm morphological defects, and the sperm deformity index. Fertile. Steril., ٢(٨١): ٥٤-٣٤٩.
- Barberi, R.L. (١٩٩٩). Gametogenesis. In Stadler, W.B (ed) Initial Laboratory Approach. Sanders company. Philadelphia.

- Bench, G.; Corzett, M.H.; Martinelli, R. & Balhorn, R. (1999). Cadmium concentration in the testes, sperm and spermatids of mice subjected to long-term cadmium chloride exposure. Lawrence Livermore National Laboratory & Livermore Cytometry., 7: 30-36.
- Bedaiwy, M.A.; Falcone, T.; Sharma, R.K.; Goldberg, J.M.; Attaran, M. & Nelson, D.R. (2002). Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: A prospective controlled trial. Hum. Reprod., 17: 31-42.
- Bell, M.; Wang, R.; Hellstrom, W.J.G. & Sikka, S.C. (1993). Effect of cryopreservation protocol on sperm membrane lipid peroxidation and recovery of motile human sperm. J. Androl., 14: 472-478.
- Bernea, R.M. & Levy, M.N. (1993). The reproductive glands. In Mosby, R.M. & Berneand, M.N.L. (eds) Reproductive Physiology. Yearbook. Baltimore, USA.
- Bernea, R.M.; Levy, G.; Boyers, S.T. & Barrette, G. (1980). Hyaluronidase removal of cumulus oophorus increase in vitro fertilization. In vitro. Fert. Embryo. Transfer., 7: 207-210.
- Berthelsen, J.G. & Skakkebaek, N.E. (1983). Gonadal function in men with testis cancer. Fertile. Steril., 39: 68-70.
- Bhardwaj, A.; Verma, S. & Majumadar, K.L. (2000). Status of vitamin E and reduced glutathione in semen of oligozoospermic and azoospermic patients. J. Androl., 21: 220-228.
- Bracken, M.B.; Eskenazi, B.; Sachse, K.; McSharry, J.; Hellenbrand, K. & Leo-Summers, L. (1990). Association of

cocaine use with sperm concentration, motility and morphology. *Fertile. Steril.*, ๑๕: ๓๑๐-๓๒๒.

- Carlson, B.M. (๑๙๗๗). Gametogenesis and fertilization. In Carlson, B.M. (ed) *Patterns Foundation of Embryology*, ๑th ed., McGraw Hill, Inc. New York. Pp. ๗๓-๙๒.
- Carreras, A. & Mendoza, C. (๑๙๙๐). Zinc level in seminal plasma of fertile and infertile men. *Andrologia*, ๒๒: ๒๗๙-๒๘๓.
- Celis, R.D.; Velasco, P.F.; Unzage, M.G.; Calleja, J.T. & Nuervo, N.P. (๒๐๐๐). Semen quality of worker occupation exposed to hydrocarbons. *Fertile. Steril.*, ๗๕: ๒๒๑-๒๒๘.
- Centola, G.M. & Eberly, S. (๑๙๙๙). Seasonal variation and age-related changes in human sperm count, motility, motion parameters, morphology, and white blood cell concentration. *Fertile. Steril.*, ๗๒: ๗๐๓-๗๐๘.
- Chandley, A.C. (๑๙๙๗). Genetic contribution to male infertility. *Hum. Rep.*, ๑๕: ๗๖-๘๓.
- Choudhury, S.R. & Knapp, L.A. (๒๐๐๑). Immunogenetic and interacting factors, in human reproductive failure part II. *Hum. Reprod. Update.*, ๗(๒): ๖๐-๑๓๐.
- Cohen, J.; Edward, R.C.; Fehilly, C.; Fished, C.S.; Hewitt, J.; Purdy, J.; Roland, G.; Steptoe, P. & Webster, J. (๑๙๗๐). *In vitro* fertilization: A treatment for male infertility. *Fertile. Steril.*, ๕๒: ๕๒๒-๕๓๒.
- Cook, I.D. (๑๙๙๙). Journal clup of American Institus of Andrology. P. ๒๓ (Internet).

- Coste, J.; Mandereau, L. & Pessione, F. (1991). Lead-exposed workman and fertility: A cohort study on 304 subjects. *Eur. J. Epidemiol.*, 1: 104-108.
- Daitch, J.A.; Bedaiway, M.A.; Pasqualotto, F.F.; Hendin, B.; Hallak, J. & Falcone, T. (2001). Varicocelectomy improves intrauterine insemination success rates among men with varicocele. *J. Urol.*, 170: 3-1010.
- Dandekar, S.P. & Parkar, G.M. (1999). Correlation between creatine kinase activity, lipid peroxidation and water test in male infertility. *J. Medicus & EMBASE*, 40: 8-42.
- de Lamirande, E. & Gangnon, C. (1992). Reactive oxygen species and human spermatozoa. II. Depletion of adenosine triphosphate (ATP) plays an important role in the inhibition of sperm motility. *J. Androl.*, 13: 86-379.
- deLamirande, E. & Gangnon, C. (1990). Impact of reactive oxygen species on spermatozoa: A balancing act between beneficial and detrimental effects. *Hum. Reprod.*, 10: 10-21.
- Dikshit, P.K.; Buch, J.G. & Mansuri, S.M. (1987). Effect of tobacco consumption on semen quality of a population of hypofertile males. *Fertile. Steril.*, 48: 334-336.
- Dumulin, J.; Bars, M.; Land, J.; Picters, H.; Enginsu, M.; Gereteds, J. & Evers, I. (1992). Effects of the number of inseminated spermatozoa on subsequent human and mouse embryonic development in vitro. *Hum. Reprod.*, 1: 1010-1013.
- Engel, S.; Schreiner, I.H. & Petzoldt, R. (1999). Lipid peroxidation in human spermatozoa and maintenance of progression sperm motility. *Andrologia*, 31 (1): 17-20.

- Eriksen, G.N.; Carlstedt, I.; Vldjerg, N. & Ernst, E. (1998). Cervical mucus affect the motility of human spermatozoa in vitro. *Fertil. Steril.*, 70: 300-304.
- Ermilov, A.; Diamond, M.P.; Sacco, A.G. & Dozortsev, D.D. (1999). Culture media and their components. Differ in their ability to scavenger reactive oxygen species in the plasma relaxation assay. *Fertile. Steril.*, 72: 104-107.
- Ernster, L. (1993). Lipid peroxidation in biological membrane: Mechanisms and implication. In Yagi, K. (ed) *Active oxygen, lipid peroxides and antioxidants*. Boca Raton, FL:CRC., 1-38.
- Evenson, D.P.; Larson, K.L. & Jost, L.K. (2002). Sperm chromatin structure assay: its clinical use for detecting sperm DNA fragmentation in male infertility and comparisons with the other techniques. *J. Androl.*, 23: 20-43.
- Foresta, C.; Bettella, A. & Rossato, M. (1998). Evidence for a stimulatory role of follicle-stimulating hormone on the spermatogonial population in adult males. *Fertile. Steril.*, 79: 636-642.
- Francavilla, F.; Romano, R.; Santucci, R. & Poccia, G. (1990). Effect of sperm morphology and motile sperm count on the outcome of intrauterine insemination in oligospermia and asthenospermia. *Fertile. Steril.*, 53: 892-897.
- Francavilla, F.; Romano, R.; Santucci, R.; Verghetta, G.L.; Abrizio, P. & Francavilla, S. (1999). Naturally occurring antisperm

antibody in men: Interference with fertility and implications for treatment. *Frontiers in Bioscience*, 4: 9-20.

-Gandini, L.; Lombardo, F.; Paoli, D.; Caponecchia, L.; Familiari, G. & Verlengia, C. (2000). Study of apoptotic DNA fragmentation in human spermatozoa. *Hum. Reprod.*, 15: 9-13.

-Ganong, W.F. (1989). The gonads: development & function of the reproductive system in Ganong, W.F.; Joes & Deloris. (eds) *Review of Medical Physiology*. Middle East Edition. California.

-Ganong, W.F. (2001). The gonads: development and function of the reproductive system. In Ganony, W.F.(ed) *Review of Medical Physiology*, 14th ed., Appelton & Lange. California.

-Gazvani, M.R.; Wilson, E.A.; Richmond, D.H.; Howard, P.J.; Kingsland, C.R. & Lewis-Jones, D. (2000 a). Evaluation of the role of mitotic instability in karyotypically normal men with oligospermia. *Fertile. Steril.*, 73: 51-55.

-Gazvani, M.R.; Wilson, E.A.; Richmond, D.H.; Howard, P.J.; Kingsland, C.R. & Lewis-Jones, D. (2000 b). Role of mitotic control in spermatogenesis. *Fertile. Steril.*, 73: 251-256.

-Giblin, P.T.; Poland, M.L.; Moghissi, K.S.; Ager, J.W. & Olson, J.M. (1988). Effects of stress and characteristic adaptability on semen quality in healthy men. *Fertile. Steril.*, 49: 127-131.

- Gil-Guzman, E.; Ollero, M.; Lopez, M.C.; Sharma, J.G.; Alvarez, A.J.; Thomas, A.J. & Agarwal, A. (2004). Differential production of reactive oxygen species by subsets of human spermatozoa at different stages of maturation. *Hum. Reprod.*, 17: 1922-1930.
- Gil-Guzman, E.; Ollero, M.; Lopez, M.C.; Sharma, R.K.; Alvarez, J.G.; Thomas, G. & Agarwal, A.J. (2001). Differential production of reactive oxygen species by subset of human spermatozoa at different stages of maturation. *Hum. Reprod.*, 17: 30-1922.
- Glezerman, M. & Bartoove, B. (1993). Semen analysis. In: *Infertility Male and Female*. V.Insler and B. gh, London, Madride, Melbourn, New York and Tokyo. Pp. 280-310.
- Golomb, J.; Vardinon, N.; Homonnai, Z.T.; Braf, Z. & Yust, I. (1986). Demonstration of antispermatozoal antibodies in varicocele related infertility with an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Fertile. Steril.*, 45: 397-402.
- Goluboff, E.T.; Stifelman, M.D. & Fisch, H. (1990). Ejaculatory duct obstruction in the infertile male. *Urology.*, 45: 920-931.
- Gomez, E.; Bukingham, D.W.; Brindle, J.; Lanzafame, F.; Irvine, D.S. & Atken, R.J. (1996). Development of an image analysis system to monitor the retention of residual cytoplasm by human spermatozoa: Correlation with biochemical markers of the cytoplasmic space, oxidative stress and sperm function. *J. Androl.*, 17: 87-276.
- Gonzales, G.F.; Korteabani, G. & Mazzolli, A.B. (1992). Leukocytospermia and function of the seminal vesicles on seminal quality. *Fertile. Steril.*, 57: 1058-1060.

- Gopalkrishnan, K.; Hinduja, I.N. & Kumar, T.C.A. (1989). Determining the osmolality of seminal fluids acids in the rapid diagnosis of the fertilizing potential of spermatozoa. *J. in vitro. Fert. Embryo. Transfer*, 7: 119-121.
- Greenhall, G.S.; Grunfeld, L. & Bergur, R. (1990). Analysis of superovulation in the adult hamster. *Endocrine*, 14: 378-388.
- Gross, K.M.; Matsumoto, A.M.; Berger, R.E. & Bremner, W.J. (1986). Increased frequency of pulsatile luteinizing hormone-releasing hormone administration selectively decreases follicle-stimulating hormone level in men with idiopathic azoospermia. *Fertile. Steril.*, 45: 392-396.
- Guidet, B. & Shah, S.V. (1989). Dual effects of dichloroacetate on cardiac ischemic precondition in the rat isolated perfused heart. *J. Physiol.*, 207(26): 441.
- Hass, G.G. & Beer, A.E. (1986). Immunological influences on male and female genital tracts. *Fertile. Steril.*, 47: 703-766.
- Hellstrom, W.J.G.; Bell, M.; Wang, R. & Sikk, S.C. (1994). Effect of sodium nitroprusside on sperm motility, viability and lipid peroxidation. *Fertile. Steril.*, 61: 1117-1122.
- Hendin, B.; Kolettis, P.; Sharma, R.K.; Thomas, A.J. & Agarwal, A. (1999). Varicocele is associated with elevated spermatozoal reactive oxygen species production and diminished seminal plasma antioxidant capacity. *J. Urol.*, 161: 4-1831.
- Henriksen, K.; Hakovirta, H. & Parvonen, M. (1990). In-situ quantification of stage-specific apoptosis in the rat seminiferous epithelium: effects of short-term experimental cryptorchidism. *J. Androl.*, 11: 206-262.

- Henrisken, K. & Parvinen, M. (1998). Stage-specific apoptosis of male germ cells in the rat: Mechanisms of cell death cell studied by supravital squash preparation. *Tissue & Cell*, 30: 692-701.
- Hinting, A. (1989). Method of semen analysis In: Assessment of human sperm fertilizing ability. Ph. D. thesis, University of Michigan.
- Huleihel, M.; Lunefeld, E.; Horowitz, S.; Levy, A.; Potashnik, G. & Glezerman, M. (2000). Production of interleukin-1-like molecules by human sperm cell. *Fertile. Steril.*, 73: 1132-1137.
- Huleihel, M.; Lunefeld, E.; Levy, A.; Potashnik, G. & Glezerman, M. (1996). Distinct expression levels of cytokines and soluble cytokine receptors in seminal plasma of fertile and infertile men. *Fertile. Steril.*, 66: 130-139.
- Hull, M.G.R.; Fleming, C.F.; Hughes, A.O. & Acdermot, A. (1996). The age related decline in female fecundity: A qualitative controlled study of implanting capacity and survival of individual embryos after in vitro fertilization. *Fertil. Steril.*, 65: 783-90.
- Hussar, G.; Sbracia, M.; Vigue, L.; Miller, D.J. & Shur, B.D. (1997). Sperm plasma membrane remodeling during spermiogenic maturation in men: Relationship among plasma membrane beta 1,4-galactosyltransferase, cytoplasmic creatine phosphokinase and creatine phosphokinase isoformation. *Boil. Reprod.*, 57: 1020-4.
- Husza, G. & Vigue, L. (1994). Correlation between the rate of lipid peroxidation and cellular maturity as measured by

creatine kinase activity in human spermatozoa. J. androl., 15: 71-77.

-Irvine, D.S. (1996). Glutathione as a treatment for male infertility. J. Reprod. & Fertil., 1: 6-12.

-Iwasaki, A. & Gagnon, C. (1992). Formation of reactive oxygen species in spermatozoa of infertile patients. Fertile. Steril., 57: 409-416.

-Jarow, J.P. (1992). Evaluation and treatment of the azoospermic patient. Curr. Probl. Urol., 147: 30-4.

-Jarow, J.P.; Espeland, M.A. & Lipshultz, L.I. (1998). Evaluation of azoospermic patient. J. Urol., 142: 62-65.

-Jewelewicz, R. & Jaffe, S.B. (1991). The basic infertility investigation. Fertile. Steril., 56: 599-613.

-John, J.C.S.; Sakkas, D. & Barratt, C.Z.R. (2000). Role of mitochondrial DNA and sperm survival. J. androl., 21: 109-118.

-Kamal, A.; Rhodes, C.A. & Fahmy, I. (1999). Intracytoplasmic sperm injection in men with totally immotile ejaculated sperm. Fertile. Steril., 51: 104-111.

-Kappor, A.; Talib, V.H. & Verma, S.K. (1999). Immunological assessment of infertility by estimation of antisperm antibodies in infertile couples. Indian J. Pathol. Microbiol., 42: 37-43.

-Kasai, T.J.; Ogawa, K.; Mizuno, K.; Nagea, S.; Uchida, Y.; Ohta, S.; Fujie, M.; Suzuki, K.; Hirata, S. & Hoshi, K. (2002). Relationship between mitochondrial membrane potential,

sperm motility and fertility potential. *Asian J. Androl.*, 4: 97-103.

- Kessopoulou, E.A. (1990). Double-blind randomized placebo cross-over controlled trial using the antioxidant vitamin E to treat ROS associated with male infertility. *Fertile. Steril.*, 74:820-831.
- Kidd, S.A.; Eskenazi, B. & Wyrobek, A.J. (2001). Effects of male age on semen quality and fertility: A review of the literature. *Fertile. Steril.*, 76: 237-248.
- Kilglour, R.J.; Pisselet, C. & Dubois, M.P. (1998). Ram lamb need FSH for normal testicular growth, sertoli cell number and onset of spermatogenesis. *Reprod. Nutr. Dev.*, 28: 039-050.
- Kim, E.D.; Leibman, B.B.; Grinblat, P.M. & Lipshultz, L.I. (1999). Varicocele repair improves semen parameters in azoospermic men with spermatogenic failure. *J. Urol.*, 162: 737-740.
- Klaiber, E.L. & Broverman, D.M. (1988). Dynamic of estradiol and testosterone and seminal fluid index in smoker and nonsmokers., *Fertil. Steril.*, 50: 630-634.
- Kleiman, S.E.; Lagziel, A.; Yogev, L.; Botchan, A.; Paz, G. & Yavetz, H. (2001). Expression of CDY1, may identify complete spermatogenesis. *Fertile. Steril.*, 76: 166-173.
- Kobyashi, T.; Sato, H.; Kaneko, S.; Aoki, R.; Ohno, T. & Nozawa, S. (1992). Intrauterine insemination with semen of oligospermic men: Effectiveness of the continuous step of density gradient centrifugation technique. In Paulsen, J.D. & Lobo, R.A. (eds) *The year book of infertility. yearbook*, Baltimore, Saint Louis.

- Kodama, H.; Yamaguchi, R.; Fukuda, J.; Kasai, H. & Tanaka, T. (1997). Increased oxidative deoxyribonucleic acid damage in the spermatozoa of infertile male patients. *Fertile. Steril.*, 71: 519-524.
- Koppenol, W.; Moreno, J.; Pryor, W.; Ischiropoulos, H. & Beckman, J.S. (1992). Peroxynitrite, a cloaked oxidant formed by nitric oxide and superoxide. *Chemical Res. in Toxicol.*, 15: 834-42.
- Kovalski, N.N.; deLamirande, E. & Gagnon, C. (1992). Reactive oxygen species generated by human Neutrophils inhibit sperm motility: Protective effect of seminal plasma and scavengers. *Fertile. Steril.*, 57: 809-816.
- Krause, W. (1988). Concentration of estradiol in serum and testis tissue in patients with fertility disorders. *Fertile. Steril.*, 49: 926-927.
- Kruger, T.F.; Acosta, A.A.; Simmonsk, F.; Swanson, R.J.; Matta, J.F. & Oehninger, S. (1988). Predictive value of abnormal sperm morphology in vitro fertilization. *Fertile steril.*, 49: 112-117.
- Kunzle, R.; Muller, M.D.; Hanggi, W.; Brikahuser, M.H.; Drescher, H. & Bersinger, N.A. (2003). Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. *Fertile. Steril.*, 79: 287-291.
- Kupker, W.; Schwinger, E. & Hiort, A. (1999). Genetics of male infertility: Consequences for clinical work-up. *Hum. Reprod.*, 14: 24-27.

- Kurpisz, M.; Miesel, R.; Sanocka, D. & Jedrzejc, Z. (1996). Seminal plasma can be predictive factor for male infertility. *Hum. Reprod.*, 11: 223-226.
- Lahnsteiner, F.; Berger, B. & Weismann, T. (1999). Sperm metabolism of the teleost fishes *Chalcaburnus chalcaoides* and *Oncarhynchus mykiss* and its relation to motility and viability. *J. Exper. Zoology*, 284(4): 404-460.
- Levin, R.J.; Brown, M.H.; Bell, M.; Shue, F.; Greenberg, G.N. & Borsdson, B.L. (1992). Air condition environments do not prevent deterioration of human semen quality during the summer. *Fertil. Steril.*, 57: 1070-1083.
- Lewis, S.E.; Steriling, E.S.L.; Yong, I.S. & Thompson, W. (1997). Comparison of individual antioxidants of sperm and seminal plasma in fertile and infertile men. *Fertile. Steril.*, 67: 142-147.
- Lin, T.; Galkins, J. & Morris, P. (1989). Regulation of leydig cells function in primary culture by inhibin and activin. *Endocrinol.*, 120: 2134-2140.
- Lin, W.W.; Lamb, D.J.; Lipshultz, L.I. & Kim, E.D. (1998). Absence of cyclic adenosine 3':5' monophosphate responsive element modulator expression at the spermatocyte arrest stage. *Fertile. Steril.*, 69: 533-538.
- Lue, Y.H.; Hikim, A.P.; Sowerdloff, R.S.; Im, P.; Taing, K.S.; Bui, T.; Leung, A. & Wang, C. (1999). Single exposure to heat induces stage-specific germ cell apoptosis in rats: Role of intratesticular testosterone on stage specificity. *Endrocri.*, 140: 1709-1717.

- Lynch, R.; Lewis-Jones, D.I.; Machin, D.G. & Desmond, A.D. (1986). Improved seminal characteristics in infertile men after a conservative treatment regimen based on the avoidance of testicular hyperthermia. *Fertile. Steril.*, 47: 476-479.
- Magdid, D.; Douglas, J.M. & Schwartz, J.S. (1996). Azithromycin was cost effective for genital *Chlamydia trachomatis* infection. *Hum. Reprod.*, 11: 389-399.
- Marshburn, P.B.; Sloan, C.S. & Hammond, M.G. (1989). Semen quality and association with coffee drinking, cigarette smoking and ethanol consumption. *Fertile. Steril.*, 52: 162-165.
- Martin, M.C. (1994). Infertility In: De-Cherney, A.H. & Percoll, M.L. (eds) *Current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment*. Prentice-Hall international, Inc, USA.
- Mathews, G.J.; Mathews, E.D. & Goldstein, M. (1998). Induction of spermatogenesis and achievement of pregnancy after microsurgical varicocelelectomy in men with azoospermia and severe oligoasthenospermia. *Fertile. Steril.*, 70: 71-75.
- Mathur, S.; Williamsom, H.O.; Baker, M.E.; Rust, P.F.; Holtz, G.L. & Fudenberg, H.H. (1984). Sperm motility on postcoital testing correlates with male autoimmunity to sperm. *Fertile. Steril.*, 41: 81-87.
- Matsuda, T.; Muguruma, K.; Hiura, Y.; Okuno, H.; Shichiri, Y. & Yoshida, O. (1998). Seminal tract obstruction caused by childhood inguinal herniorrhaphy: Results of microsurgical reanastomosis. *J. Urol.*, 159: 837-841.

- Matthews, G.J.; Matthews, E.D. & Goldstein, M. (1998). Induction of spermatogenesis and achievement of pregnancy after microsurgical varicocelectomy in men with azoospermia and severe oligoasthenospermia. *Fertile. Steril.*, 70: 71-76.
- Matzkin, H.; Homonnai, Z.T.; Galiani, D.; Paz, G. & Dekel, N. (1990). Serum bioactive and immunoreactive follicle-stimulating hormone in oligospermic and azoospermic men: Application of modified granulosa cell bioassay. *Fertile. Steril.*, 53: 709-714.
- McClure, R.D. (1992). Male infertility. In: Tanagho, E.A. & McAninch, J.W. (eds) *Smith's General Urology*, Alange Medical Book, California.
- Mendelik, G.R.; Munuce, M.J.; Carizza, C.; Sardi, M. & Bregni, C. (1997). Sperm motility and ATP content in seminal hyperviscosity. *Arch. Androl.*, 39: 223-7.
- Mieusset, R. & Bujan, L. (1990). Testicular heating and its possible contribution to male infertility: a review *Int. J. androl.*, 14: 169-184.
- Moghissi, K.S. & Wallach, E.E. (1983). Unexplained infertility. *Fertile. Steril.*, 39: 21-6.
- Mohammed, H.; Moustafa, M.; Rakesh, K.; Sharma, R.K.; Thornyton, J.; Edward, M.; Mohammed, A.A.; Anthony, J.; Thomas, A.R. & Agarwal, A. (2004). Relationship between ROS production, apoptosis and DNA denaturation in spermatozoa from patient examined for infertility. *Hum. Reprod.*, 19(1): 129-138.

- Momen, M.N.; EL-Khodary, M.; Mostafa, T. & Abu-Yossef, H. (1999). Total antioxidant status in infertile males with leukospermia. Middle East Fertility Society J., 4: 210-221.
- Morales, P.; Katz, D.F.; Overstreet, J.W.; Samneles, S.J. & Chang, R.J. (1988). The relationship between the spermatogenesis and spermatozoa during in vitro fertilization in mice. J. In Vitro Fertil. Embryo Transf., 5: 61-66.
- Mosher, W.D. (1991). Why business is booming. In: Demograph, A.M. (ed) Reproductive Endocrinology and Infertility. Penetrak and Tru-Trax.
- Nakagawa, S.; Watanabe, H.; Ohe, H. & Nakao, M. (1990). Sexual behavior in Japanese males relating to area occupation, smoking, drinking and eating habits. Andrologia, 22: 21-28.
- Nakai, A.; Suzuki, M. & Tanabe, M. (2000). Arrest of spermatogenesis in mice expressing an active heat shock transcription factor 1. J. EMBO., 19: 1040-1004.
- Ollero, M.; Gil-Guzman, E.; Lopez, M.C.; Sharma, R.K.; Agarwal, A. & Larson, K.L. (2001). Characterization of subset of human spermatozoa at different stages of maturation: Implications in the diagnosis and treatment of male infertility. Hum. Reprod., 16: 1912-21.
- Orisakwa, O.E.; Affonne, O.J.; Nwobodo, E.; Asomugha, L. & Dioka, C. (2001). Low dose mercury induces testicular

damage protected by zinc in mice. *European Journal of Obstetrics and Gynecology Reproductive Biology*, 90: 92-96.

-Parslow, J.M.; Poulton, T.A.; Besser, G.M. & Hendry, W.F. (1980). The clinical relevance of classes of immunoglobulins on spermatozoa from infertile and vasotomized males. *Fertile. Steril.*, 43: 621-627.

-Pasqualotto, F.F.; Sharma, R.K.; Agarwal, A.; Nelson, D.R.; Thomas, A.J. & Potts, J.M. (2000). Seminal oxidative stress in chronic prostatitis patients. *Urol.*, 55: 881-5.

-Pasqualotto, F.F.; Sharma, R.K.; Kobayashi, H.; Nelson, D.R.; Thomas, A.J. & Agarwal, A. (2001b). oxidative stress in normospermic men undergoing infertility evaluation. *J. Androl.*, 23: 409-64.

-Pasqualotto, F.F.; Sharma, R.K.; Nelson, D.R.; Thomas, A.J. & Agarwal, A. (2000). Relationship between oxidative stress semen characteristics, and clinical diagnosis in men undergoing infertility investigation. *Fertile. Steril.*, 73: 409-464.

-Perera, D.M.; Katz, M.; Heenband, S.R. & Marchant, S. (1996). Nitric oxide synthase inhibitor N-G monoethyl-L-Arginine preserves sperm motility after swim-up. *Fertile. Steril.*, 77: 830-833.

-Pryor, J.L.; Kent-First, M.; Muallem, A.; Van Bergen, A.H.; Nolten, W.F.; Meisner, L. & Roberts, K.P. (1997). Microdeletion in the Y chromosome of infertile men. *N. Engl. J. Med.*, 337: 534-539.

- Raff, H. (1999). Endocrine physiology. In: Physiology secrets. Hanley and Belfast, Inc. Philadelphia Medical publisher., pp. 210-219.
- Rajalakhmi, M.; Sukanya, V.; Ramakishnam, P.R. & Kaur, J. (1990). Effect of dihydrotestosterone on ultrastructural changes in Rhesus monkey spermatozoa. *Andrologia*, 22: 144-104.
- Rao, L.; Babu, A.; Kanakavall, M.; Padmalatha, V. & Singh, A. (2004). Chromosomal abnormalities and Y chromosome microdeletions in infertile men with varicocele and idiopathic infertility of south Indian origin. *J. Androl.*, 25: 1-2.
- Reijo, R.; Lee, T. & Salo, P. (1990). Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. *Nat. Genet.*, 10: 383-393.
- Ridha-Albarazanchi, M.; Khund, S.S.; Zakaria, M.R.; Alfayad, R.S.F.; Alanssari, S.A.M. & Jassim, M.M. (1992). Human pregnancy following sperm antibodies separation technique and sperm intrauterine transfer. *J. comm. Med. Baghdad*, 2: 37-43.
- Robert, O.K.; Junqueira, L.C. & Kelly, R.O. (1990). Cervical mucus evaluation. In: William & Wilkins (eds) *Basic Histology*. Langmans. 8th ed. Baltimore.
- Roberts, M.J.; Yong, T.S. & Trenton, T.G. (1990). Function studies with the octameric and dimeric form of mitochondrial creatine kinase. *Lancet.*, 336: 143-146.
- Rothman, C.M.; Sims, C.A. & Stotts, C.L. (1982). Sertoli cell only syndrome. *Fertile. Steril.*, 38: 388-390.

- Rowe, P.J.; Comhaire, F.H.; Hargreave, T.B. & Mellows, H.J. (1993). Who manual for the standardized Investigation and Diagnosis of the infertile couple. Cambridge university press, Cambridge.

- Ryder, T.A.; Mobberley, M.A.; Hughes, L. & Hendry, W.F. (1990). A survey of the ultrastructural defect associated with absent or impaired human sperm motility. Fertile. Steril., 53: 556-560.

- Sadler T.W. (1993). Spermatogenesis, Gametogenesis, In: Sadler T.W. (ed) Medical Embryology. Baltimore, London. Sydney.

- Sailer, B.L.; Jost, L.K. & Evenson, D.P. (1990). Mammalian sperm DNA susceptibility to in-situ denaturation associated with the presence of DNA strand breaks measured by the terminal deoxynucleotidyl transferase assay. J. Androl., 11: 80-87.

- Saleh, R.A.; Agarwal, A.; Nada, E.A.; EL-Tonsy, M.H.; Sharma, R.K.; Meyer, A.B.S.; Nelson, D.R. & Thomas, A.J. (2003). Negative effects of increased sperm DNA damage in relation to seminal oxidative stress in men with idiopathic and male factor infertility. Fertile. Steril., 79: 1097-1100.

- Sanocka, D. & Kurpysz, M. (2004). Reactive oxygen species and sperm cell. Reprod. Boil. & Endrol., 2: 2-12.

- Schaller, M.; Grob, A.P.; Bezold, G.; Korting, H.C. & Wolff, H. (2000). Ultrastructural defects in aquired immotile sperm flagella. Fertile. Steril., 73: 301-302.

- Sharif, K. (۲۰۰۰). Reclassification of azoospermia: The tome has come. *Hum. Reprod.*, ۱۵: ۲۳۷-۲۳۸.
- Sharma, R.K. (۲۰۰۱). Seminal oxidative stress in patients with chronic prostatitis. *Urol.*, ۵۵:۸۱-۵.
- Sharma, R.K.; Pasqualotto, F.F.; Nelson, D.R.; Thomas, A.J. & Agarwal, A. (۱۹۹۹). The reactive oxygen species-total antioxidant capacity score in a new measure of oxidative stress to predict male infertility. *Hum. Reprod.*, ۱۴:۲۸۰۱-۷.
- Shetty, J.; Naaby-Hansen, S.; Shibahara, H.; Bronson, R.; Flickinger, C.J. & Herr, J.C. (۱۹۹۹). Human sperm proteome: Immunodominant sperm surface antigens identified with sera from infertile men and women. *Boil. Reprod.*, ۶۱:۶۱-۶۹.
- Shimoya, K.; Matsuzaki, N.; Tsutsui, T.; Taniguchi, T.; Saji, F. & Tanizawa, O. (۱۹۹۳). Detection of interleukin-۸ (۸-۱۱) in seminal plasma and elevated IL-۸ in seminal plasma of infertile patients with leukospermia. *Ferti. Steril.*, ۵۹: ۸۸۵-۸۸۸.
- Shoham, Z.; Gonway, G.; Ostergaard, H. & Lashlav, N. (۱۹۹۲). Co-treatment with growth hormone for induction of spermatogenesis in patients with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertile. Steril.*, ۵۷: ۱۰۴۴-۱۰۵۱.
- Shulman, A.; Shohat, B.; Gillis, D.; Yavetz, H.; Homounai, Z.T. & Paz, G. (۱۹۹۲). Mumps orchitis among soldiers: Frequency, effect on sperm quality, and sperm antibodies. *Fertile. Steril.*, ۵۷: ۱۳۴۴-۱۳۴۶.
- Sigman, M.; Lipshultz, L.I. & Howards, S.S. (۱۹۹۷). Evaluation of the subfertile male. In: Lipshultz, L.I. & Howards, S.S. (eds).

Infertility in the male.^{3rd} ed. The Mosby company, Sant Louis.

- Sikka, S.C.; Rajasekaran, M. & Hellstrom, W.J. (1990). Role of oxidative stress and antioxidants in male infertility. *Androl.*, 17: 464-8.
- Sikka, S.C. (1996). Oxidative stress and role of antioxidants in normal and abnormal sperm function. *Frontiers in Bioscience.*, 1: 78-86.
- Sikka, S.C. (2004). Role of oxidative stress and antioxidants in Andrology and assisted reproductive technology. *J. Androl.*, 25: 5-17.
- Simoni, M.; Gromoll, J.; Dworniczak, B.; Rolf, C.; Abshagen, K.; Kamischke, A.; Carani, C.; Meschede, D.; Behre, H.; Horst, J. & Neischlag, E. (1997). Screening for deletion of the Y chromosome involving the DAZ (deleted in azoospermia) gene in azoospermia and severe oligospermia. *Fertile. Steril.*, 71: 542-547.
- Sinha-Hikim, A.P. & Swerdloff, R.S. (1999). Hormonal and genetic control of germ cell apoptosis in the testis. *Rev. Reprod.*, 4: 38-47.
- Skeynkin, Y.R.; Ye, Z.; Menedez, S.; Liotta, D.; Veeck, L.L. & Schlegel, P.N. (1998). Controlled comparison of percutaneous and microsurgical sperm retrieval in men with obstructive azoospermia. *Hum. Reprod.*, 13: 3086-3089.
- Sofikitis, N.; Miyagawa, I.; Dimitriadis, D.; Zavos, P.; Sikka, S. & Hellstrom, W. (1990). Effects of smoking on testicular function, semen quality and sperm fertilizing capacity. *J. Urol.*, 104: 1030-1034.

- Spano, M.; Bond, J.P.; Hijollund, H.I.; Kolstad, H.A.; Cordelli, E. & Leter, G. (۲۰۰۰). Sperm chromatin damage impairs human fertility. *Fertile. Steril.*, ۷۳: ۴۳-۵۰.
- Steele, E.K.; McClure, N.; Maxwell, R.J. & Lewis, S.E. (۱۹۹۹). A comparison of DNA damage in testicular and proximal epididymal spermatozoa in obstructive azoospermia. *Mol. Hum. Reprod.*, ۵: ۸۳۱-۸۳۵.
- Suleiman, S.A.; Ali, M.E.; Zak, Z.M. & Nasr, , M.A. (۱۹۹۶). Lipid peroxidation and human sperm motility: Protective role of vitamin E. *J. Androl.*, ۱۷: ۵۳۰-۵۳۷.
- Sun, J.G.; Jurisicova, A. & Casper, R.F. (۱۹۹۷). Detection of deoxyribonucleic acid fragmentation in human sperm: Correlation with fertilization in vitro. *Boil. Reprod.*, ۵۶: ۶۰۲-۶۰۷.
- Surrey, E.S. (۱۹۹۷). Infertility and reproduction medicine. Unexplained infertility. W.B. Saunders company, ۴-۸.
- Takagi, S.; Itoh, N.; Kimura, M.; Sasao, T. & Tsukamoto, T.L. (۲۰۰۱). Spermatogonial proliferation and apoptosis in hypospermatogenesis associated with nonobstructive azoospermia. *Fertil. Steril.*, ۷۶: ۹۰۱-۹۰۷.
- Templeton, A.; Fraser, C. & Thompson, B. (۱۹۹۰). The epidemiology of infertility in Aberdeen. *Br. Med.J.*, ۳۰۱, ۱۴۸-۱۵۲.
- Tesarik, J.; Greco, E.; Cohen-Bacrine, P. & Mendoza, C. (۱۹۹۸). Germ cell apoptosis in men with complete and incomplete spermatogenesis failure. *Mol. Hum. Reprod.*, ۴: ۷۵۷-۷۶۲.

- Thiele, J.J.; Freisleben, H.J.; Fuchs, J. & Ochsendorf, F.R. (1995). Ascorbic acid and urate in human seminal plasma: Determination and interrelationships with chemiluminescence in washed semen. *Hum. Reprod.*, 10:110-115.
- Tomon, R.; Massanyi, P. & Lukac, N. (2000). Reproduction toxicology of cadmium: A scanning electron microscopy study. 6th ed. Internet world congress for biomedical sciences. Slovakia. Pp: 1-3.
- Trum, J.W.; Mol, B.W.J.; Pannekoek, Y.; Spanjaard, L.; Wertheim, P.; Bleker, O.P. & Vander-Veen, F. (1998). Value of detecting leukocytospermia in the diagnosis of genital tract infection in subfertile men. *Fertil. Steril.*, 70: 315-319.
- Uleova-Gallova, Z.; Krauz, V.; Mohamed, A.M. & Rokyta, Z. (1999). Immunity to spermatozoa and male infertility. *Andrologia.*, 31: 318-319.
- Urata, K.; Narahara, H.; Tanaka, Y.; Egashira, T.; Takayama, F. & Miyakawa, I. (2001). Effect of endotoxine-induced reactive oxygen species on sperm motility. *Fertile. Steril.*, 76: 163-166.
- Van Assche, E.; Bonduelle, M.; Tournaye, H.; Joris, H.; Verheyen, G.; Devroey, P.; Van Steriteghem, A.C. & Liebars, I. (1996). Cytogenetics of infertile men. *Hum. Reprod.*, 11: 1-26.
- Vermeulen, A. & Comhaire, F. (1978). Hormonal effects of an antiestrogen, tamoxifen, in normal and oligospermic men. *Fertile. Steril.*, 29: 320-327.

- Viljoen, M.H.; Bronman, M.S.; Vander-Merwe, A.; Merwe, M.P. & Plessis, D.J.D. (1990). Alpha-glucosidase activity and sperm motility. *Andrologia*, 22: 200-208.
- Von-Bernhardi, R.; De-loannes, A.E.; Blanco, L.P.; Herreva, E.; Obregon, E.B. & Vigil, P. (1990). Round head spermatozoa: A model to study the role of the acrosome in early events of gametes interaction. *Andrologia*, 22: 12-20.
- Von-Eckardstein, S.; Cooper, T.G.; Rutsch, K.; Meshede, D.; Horst, J. & Nieschlage, E. (2000). Seminal plasma characteristics as indicator of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (cFTR) gene mutations in men with obstructive azoospermia. *Fertile. Steril.*, 73: 1226-1231.
- Wang, C.; Baker, H.W.G.; Jennings, M.G.; Burger, H.G. & Lutjen, P. (1980). Interaction between human cervical mucus and sperm surface antibodies. *Fertile. Steril.*, 33: 484-488.
- Weinberg, J.B.; Doty, E.; Bonzvetura, J. & Haney, A.F. (1990). Nitric oxide inhibition of human sperm motility. *Fertile. Steril.*, 73: 408-413.
- WHO, (1999). World Health Organization, laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 4th ed. Cambridge university press.
- Wolff, H.; Politch, J.A.; Martinez, A.; Haimovici, F.; Hill, J.A. & Anderson, D.J. (1990). Leukocytospermia is associated with poor semen quality. *Fertile. Steril.*, 53: 528-536.
- Wong, W.Y.; Thomas, C.M.G.; Merkus, H.M.; Zielhuis, G.A. & Theunissen, R.M.S. (2000 b). Male factor subfertility: Possible cause and the impact of nutritional factors. *Fertile. Steril.*, 73: 430-441.

- Wong, W.Y.; Thomas, C.M.G.; Merkus, H.M.; Zielhuis, G.A.; Doesburg, W.H. & Theunissen, R.P.M. (2000 a). Cigarette smoking and the risk of male factor subfertility: Minor association between continine in seminal plasma and semen morphology. *Fertile. Steril.*, 74: 930-935.
- World Health Organization (WHO). (1992). The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. *Fertile. Steril.*, 57: 1289-1293.
- Yanushpolsky, E.H.; Politch, J.A.; Hill, J.A. & Anderson, D.J. (1996). Is leukocytospermia clinically relevant?. *Fertile. Steril.*, 66: 822-825.
- Yao, Y.Q.; Ho, P.C. & Yeung, W.S.B. (2000). Human oviductal cell produce a factor (S) that maintains the motility of human spermatozoa in vitro. *Fertil. Steril.*, 73: 479-486.
- Yazawa, H.; Sasagawa, I.; Suzuki, Y. & Nakada, T. (2001). Glucocorticoid hormone can suppress apoptosis of rat testicular germ cells induced by testicular ischemia. *Fertile. Steril.*, 75: 430-431.
- Yeung, C.H.; Cooper, J.G.; Oberpenning, F.; Schuize, H. & Nischinag, E. (1993). Change in movement characterization of human spermatozoa along the length of the epididymus. *Biology of Reproduction*, 49: 274-280.
- Yin, Y.; Hawkins, K.L.; Dewolf, W.C. & Morgentaler, A. (1997). Heat stress causes testicular germ cell apoptosis in adult mice. *J. Androl.*, 18: 109-115.
- Yogev, L.; Gamzu, R. & Kleiman, S. (2000). Evaluation of meiotic impairment of azoospermic by fluorescence in situ hybridization. *Fertile. Steril.*, 74: 228-233.

- Youssef, H.M.; Doncel, G.F.; Bassionni, B.A. & Acosta, A.A. (1996). Mannose-binding sites on human spermatozoa and sperm morphology. *Fertile. Steril.*, 77: 640-645.
- Zavos, P.M.; Zarmakoupis, C.N. & Zavos, P.N.Z. (1999). The impact of cigarette smoking on human reproduction: its effects on female and male fecundity. *Middle East Fertility Society Journal*, 4: 94-101.
- Zhong, C.Q.; Chung, P.; Fan, M.C.; Chan, S.Y.W.; So, W.W.K. & Wang, C. (1989). Immunological studies in patients with oligospermia. *Fertil. steril.*, 52: 667-669.
- Zini, A.; Defreitas, G.; Freeman, M.; Hechter, S. & Jarvi, K. (2000). Varicocele is associated with abnormal retention of cytoplasmic droplets by human spermatozoa. *Fertile. Steril.*, 74: 461-463.

الاستنتاجات

1. زيادة معنوية في النسبة المئوية للنطف المشوهة لدى مرضى عدم الخصوبة غير المفسر ومرضى وهن النطف مقارنة بالأشخاص الخصيين.
2. نقصان معنوي في النسبة المئوية لعيوشية النطف لدى مرضى عدم الخصوبة غير المفسر ومرضى وهن النطف عند مقارنتهم بالأشخاص الخصيين.
3. زيادة معنوية في تركيز المالونداي الديهايد لدى مرضى عدم الخصوبة غير المفسر ومرضى وهن النطف بالمقارنة مع الأشخاص الخصيين.
4. وجود علاقة ارتباط سلبية غير معنوية بين تركيز المالونداي الديهايد والنسبة المئوية لعيوشية النطف لدى مرضى عدم الخصوبة غير المفسر ومرضى وهن النطف.
5. وجود علاقة ارتباط ايجابية معنوية بين تركيز المالونداي الديهايد والنسبة المئوية للنطف المشوهة لدى مرضى عدم الخصوبة غير المفسر ومرضى وهن النطف.

التوصيات

١. اجراء فحص مستوى الجذور الحرة في مراكز عدم الخصوبة وبالاخص مرضى عدم الخصوبة غير المفسر.
٢. استخدام مضادات الاكسدة كعلاج افتراضي لمرضى عدم الخصوبة غير المفسر.
٣. اجراء تقنية Endtz لعزل الخلايا القيحية عن الخلايا النطفية غير الناضجة لاسيما لمرضى عدم الخصوبة غير المفسر.
٤. قياس مستوى الجذور الحرة في مني الحيوانات المعاملة بمضادات الاكسدة قبل وبعد المعاملة.

Acosta, A.A.; Vem, J.V.; Mayer, J.F.; Stercker, J.F.; Swanson, R.J.; Pleban, P.; Yuan, J.; Chillick, C. & Brugos, S. (١٩٨٦). Estimation of male infertility by examination and testing of spermatozoa in: In vitro fertilization. Jones, H.W.; Jones, G.S.; Hodeng, G.D. & Rosenwaks, Z. (eds). Williams & Wilkins. Los Angeles, p: ١٢٦-١٥٦.

- Agarwal, A. & Said, T.M. (۲۰۰۳). Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility. *Hum. Reprod. Update.*, ۹: ۱-۱۰.
- Agarwal, A. & Said, T.M.(۲۰۰۳). Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility. *Hum. Reprod.*, ۹: ۳۳۱-۳۴۰.
- Agarwal, A.; Ikemoto, I. & Loughlin, K.R. (۱۹۹۴). Relationship of sperm parameters with levels of reactive oxygen species in semen specimens. *J. Urol.*, ۱۵۳: ۱۰۷-۱۱۰.
- Agarwal, A.; Ramadan, AQ.; Saleh, M.D.; Mohamed, A. & Bedaiwy, M.D. (۲۰۰۳). Role of reactive oxygen species in the patho-physiology of human reproduction. *Fertile. Steril.*, ۷۹: ۸۲۹-۸۴۳.
- Aiman, J.; McAsey, M. & Harms, L. (۱۹۸۸). Serum and seminal plasma prolactin concentration in men with normospermia, oligospermia, or azospermia. *Fertile. Steril.*, ۴۹: ۱۳۳-۱۳۷.
- Aird, I.A.; Vince, G.S.; Bates, M.D.; Johnson, P.M. & Jones, I.D.L. (۱۹۹۹). Leukocytes in semen from men with spinal cord injuries. *Fertile. Steril.*, ۷۲: ۹۷-۱۰۳.
- Aitken, J.R.; Clarkson, J.S.; Hargreave, T.B. & Irvine, D.S. (۱۹۸۹). Analysis of the relationship between defective sperm function and the generation of reactive oxygen species in cases of oligozoospermia. *J. Androl.*, ۱۰: ۲۱۴-۲۲۰.
- Aitken, R.J. & Clarkson, J.S. (۱۹۸۷). Cellular basis of defective sperm function and its association with the genesis of reactive oxygen species by human spermatozoa. *J. Reprod. Fertil.*, ۸۱: ۶۹-۴۰۹.

- Aitken, R.J. & West, K.M. (1990). Analysis of the relationship between reactive oxygen species and leukocyte infiltration in fractions of human sperm separated on percoll gradients. *Int. J. Androl.*, 3: 51-53.
- Aitken, R.J. (1999). The Amoroso Lecture. The human spermatozoon-a cell in crisis. *J. Reprod. Fertil.*, 115:1-7.
- Aitken, R.J.; Gordon, E. & Harkiss, D. (1998). Relative impact of oxidative stress on the functional competence and genomic integrity of human spermatozoa. *Boil. Reprod.*, 59: 1037-1046.
- Alawch, S.N. & Azawi, I.W. (1992). Effect of cadmium on spermatogenesis of albino mice. *Iraqi. J. Sci.*, 33: 330-331.
- Al-Hady, F.N.; AL-Hussayne, B.I. & AL-Robahyi, B.G. (2005). Effect of different caffeine concentration on sperm parameters of asthenospermia patients. *Medical J. Babylon*, 2: 10-18.
- AL-Taee, H.A.J. (1994). Sperm activation and intrauterine insemination; The effect of serum concentrations and culture media on sperm activation potential in vitro. M. Sch. Thesis. College of Medicine, University of Baghdad, 41: 99-100.
- Alwachi, S.N. & Balash, K.J. (1988). Induced alteration in spermatogenesis of mature albino mice injected with caffeine. *J. Biol. Sci. Res.*, 19: 407-468.
- Atiken, R.J. & West, K.M. (2001). Analysis of the relationship between reactive oxygen species-production and leukocyte infiltration in fractions of human semen separated on percoll gradients. *Reprod.*, 122: 497-502.

- Aultizky, W.; Frick, J.; Galvan, G. (1988). Pulsatile luteinizing hormone-releasing-hormone treatment of male hypogonadotropic hypogonadism. *Fertile. Steril.*, 50: 480-486.
- Awad, A.H.; Salem, A.M.; EL-Rewany, A.A. & Abdelazeez, A.M. (1999). Impaired growth hormone secretion in subfertile males with spermatogenic arrest. *Fertile. Steril.*, 71: 123-128.
- Aziz, N.; Ramadan, A.; Saleh, A.; Rakesh, K.; Sharma, R.; Estafandiari, D.V.M.; Thomas, J.R. & Ashok, A. (2004). Noval association between sperm reactive oxygen species production, sperm morphological defects, and the sperm deformity index. *Fertile. Steril.*, 81(1): 54-59.
- Barberi, R.L. (1999). Gametogenesis. In: *Initial Laboratory Approach*. W.B.Stadler (ed) Sanders company. Philadelphia, p. 562.
- Bech, G.; Corzett, M.H.; Martinelli, R. & Balhorn, R. (1999). Cadmium concentration in the testes, sperm and spermatids of mice subjected to long-term cadmium chloride exposure. *Lauarence Livermore National Laboratory & Livermore Cytometry.*, 30: 30-36.
- Bedaiwy, M.A.; Falcone, T.; Sharma, R.K.; Goldberg, J.M.; Attaran, M. & Nelson, D.R. (2002). Predication of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: A prospective controlled trial. *Hum. Rerod.*, 17: 31-46.
- Bell, M.; Wang, R.; Hellstrom, W.J.G. & Sikka, S.C. (1993). Effect of cryopreservation protocol on sperm membrane lipid peroxidation and recovery of motile human sperm. *J. Androl.*, 14: 472-478.

- Berne, R.M. & Levy, M.N. (1993). The reproductive glands. In: Mosby (Reproductive Physiology) R.M. & M.N.L. Berne and (eds). Yearbook. Baltimore, USA. Pp. 980-1032.
- Berne, R.M.; Levy, G.; Boyers, S.T. & Barrette, G. (1980). Hyaluronidase removal of cumulus oophorus increase in vitro fertilization. *In vitro. Fert. Embryo. Transfer.*, 6: 207-260.
- Berthelsen, J.G. & Skakkebaek, N.E. (1983). Gonadal function in men with testis cancer. *Fertile. Steril.*, 39: 68-70.
- Bhardwaj, A.; Verma, S. & Majumdar, K.L. (2000). Status of vitamin E and reduced glutathione in semen of oligozoospermic and azoospermic patients. *J. Androl.*, 2: 220-228.
- Bracken, M.B.; Eskenazi, B.; Sachse, K.; McSharry, J.; Hellenbrand, K. & Leo-Summers, L. (1990). Association of cocaine use with sperm concentration, motility and morphology. *Fertile. Steril.*, 53: 310-322.
- Carlson, B.M. (1988). Gametogenesis and fertilization. In: *Patterns Foundaton of Embryology*. B.M. Carison (ed). 5th ed., McGraw Hill, Inc. New York. Pp. 73-92.
- Carreras, A. & Mendoza, C. (1990). Zinc level in seminal plasma of fertile and infertile men. *Andrologia*, 22: 279-283.
- Celis, R.D.; Velasco, P.F.; Unzage, M.G.; Calleja, J.T. & Nuervo, N.P. (2000). Semen quality of worker occupation exposed to hydrocarbons. *Fertile. Steril.*, 73: 221-228.
- Centola, G.M. & Eberly, S. (1999). Seasonal variation and age-related changes in human sperm count, motility, motion

parameters, morphology, and white blood cell concentration. *Fertile. Steril.*, 72: 803-808.

Chandley, A.C. (1998). Genetic contribution to male infertility. *Hum. Rep.*, 13: 76-83.

Choudhury, S.R. & Knapp, L.A. (2001). Immunogenetic and interacting factors, in human reproductive failure part II. *Hum. Reprod. Update.*, 7 (2): 60-130.

Cohen, J.; Edward, R.C.; Fehilly, C.; Fished, C.S.; Hewitt, J.; Purdy, J.; Roland, G.; Steptoe, P. & Webster, J. (1980). *In vitro* fertilization: A treatment for male infertility. *Fertile. Steril.*, 33: 422-432.

Cook, I.D. (1999). Journal clup of American Institus of Andrology. P. 23 (Internet).

Coste, J.; Mandereau, L. & Pessione, F. (1991). Lead-exposed workman and fertility: A cohort study on 304 subjects. *Eur. J. Epidemiol.*, 7: 104-108.

Daitch, J.A.; Bedaiway, M.A.; Pasqualotto, F.F.; Hendin, B.; Hallak, J. & Falcone, T. (2001). Varicocelectomy improves intrauterine insemination success rates among men with varicocele. *J. Urol.*, 165: 3-1010.

Dandekar, S.P. & Parkar, G.M. (1999). Correlation between creatine kinase activity, lipid peroxidation and water test in male infertility. *J. Medicus & EMBASE*, 40: 8-42.

de Lamirande, E. & Gangnon, C. (1992). Reactive oxygen species and human spermatozoa. II. Depletion of adenosine triphosphate (ATP) plays an important role in the inhibition of sperm motility. *J. Androl.*, 13: 86-379.

- deLamirande, E. & Gangnon, C. (1990). Impact of reactive oxygen species on spermatozoa: A balancing act between beneficial and detrimental effects. *Hum. Reprod.*, 10: 10-21.
- Dikshit, P.K.; Buch, J.G. & Mansuri, S.M. (1987). Effect of tobacco consumption on semen quality of a population of hypofertile males. *Fertile. Steril.*, 48: 334-336.
- Dumulin, J.; Bars, M.; Land, J.; Picters, H.; Enginsu, M.; Gereteds, J. & Evers, I. (1992). Effects of the number of inseminated spermatozoa on subsequent human and mouse embryonic development in vitro. *Hum. Reprod.*, 7: 1010-1013.
- Engel, S.; Schreiner, I.H. & Petzoldt, R. (1999). Lipid peroxidation in human spermatozoa and maintenance of progression sperm motility. *Andrologia*, 31 (1): 17-20.
- Eriksen, G.N.; Carlstedt, I.; Vldjerg, N. & Ernst, E. (1998). Cervical mucus affect the motility of human spermatozoa in vitro. *Fertil. Steril.*, 70: 300-304.
- Ermilov, A.; Diamond, M.P.; Sacco, A.G. & Dozortsev, D.D. (1999). Culture media and their components. Differ in their ability to scavenger reactive oxygen species in the plasma relaxation assay. *Fertile. Steril.*, 72: 104-107.
- Ernster, L. (1993). Lipid peroxidation in biological membrane: Mechanisms and implication. In: Yagi, K. ed. *Active oxygen, lipid peroxides and antioxidants*. Boca Raton, FL: CRC., 1-38.
- Evenson, D.P.; Larson, K.J. & Jost, L.K. (2002). Sperm chromatin structure assay: its clinical use for detecting sperm DNA fragmentation in male infertility and comparisons with other techniques. *J. Androl.*, 23: 20-43.

- Evenson, D.P.; Larson, K.L. & Jost, L.K. (۲۰۰۲). Sperm chromatin structure assay: its clinical use for detecting sperm DNA fragmentation in male infertility and comparisons with the other techniques. *J. Androl.*, ۲۳: ۲۰-۴۳.
- Foresta, C.; Bettella, A. & Rossato, M. (۱۹۹۸). Evidence for a stimulatory role of follicle-stimulating hormone on the spermatogonial population in adult males. *Fertile. Steril.*, ۶۹: ۶۳۶-۶۴۲.
- Francavilla, F.; Romano, R.; Santucci, R. & Poccia, G. (۱۹۹۰). Effect of sperm morphology and motile sperm count on the outcome of intrauterine insemination in oligospermia and asthenospermia. *Fertile. Steril.*, ۵۳: ۸۹۲-۸۹۷.
- Francavilla, F.; Romano, R.; Santucci, R.; Verghetta, G.L.; Abrizio, P. & Francavilla, S. (۱۹۹۹). Naturally occurring antisperm antibody in men: Interference with fertility and implications for treatment. *Frontiers in Bioscience*, ۴: ۹-۲۰.
- Gandini, L.; Lombardo, F.; Paoli, D.; Caponecchia, L.; Familiari, G. & Verlengia, C. (۲۰۰۰). Study of apoptotic DNA fragmentation in human spermatozoa. *Hum. Reprod.*, ۱۵: ۹-۸۳۰.
- Ganong, W.F. (۱۹۸۹). *The gonads: Development & function of the reproductive system in: Review of Physiology.* Ganong, W.F.; Joes & Deloris. (ds.). Middle East Edition. California.
- Ganong, W.F. (۲۰۰۱). *The gonads: Development and function of the reproductive system.* In: *Review of Medical Physiology* W.F. Ganony ۱۴th d., Appelton & Lange. California p. ۳۷۰.
- Gazvani, M.R.; Wilson, E.A.; Richmond, D.H.; Howard, P.J.; Kingsland, C.R. & Lewis-Jones, D. (۲۰۰۰ a). Evaluation of the

role of mitotic instability in karyotypically normal men with oligospermia. *Fertile. Steril.*, 73: 51-55.

Gazvani, M.R.; Wilson, E.A.; Richmond, D.H.; Howard, P.J.; Kingsland, C.R. & Lewis-Jones, D. (2000 b). Role of mitotic control in spermatogenesis. *Fertile. Steril.*, 74: 251-256.

Giblin, P.T.; Poland, M.L.; Moghissi, K.S.; Ager, J.W. & Olson, J.M. (1988). Effects of stress and characteristic adaptability on semen quality in healthy men. *Fertile. Steril.*, 49: 127-131.

Gil-Guzman, E.; Ollero, M.; Lopez, M.C.; Sharma, J.G.; Alvarez, A.J.; Thomas, A.J. & Agarwal, A. (2004). Differential production of reactive oxygen species by subsets of human spermatozoa at different stages of maturation. *Hum. Reprod.*, 16: 1922-1930.

Gil-Guzman, E.; Ollero, M.; Lopez, M.C.; Sharma, R.K.; Alvarez, J.G.; Thomas, G. & Agarwal, A.J. (2001). Differential production of reactive oxygen species by subset of human spermatozoa at different stages of maturation. *Hum. Reprod.*, 16: 30-1922.

Glezerman, M. & Bartoove, B. (1993). Semen analysis. In: *Infertility Male and Female*. V. Insler and B. Gh, London, Madride, Melbourn, New York and Tokyo. Pp. 280-310.

Golomb, J.; Vardinon, N.; Homonnai, Z.T.; Braf, Z. & Yust, I. (1986). Demonstration of antispermatozoal antibodies in varicocele related infertility with an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Fertile. Steril.*, 45: 397-402.

Goluboff, E.T.; Stifelman, M.D. & Fisch, H. (1990). Ejaculatory duct obstruction in the infertile male. *Urology.*, 45: 920-931.

- Gomez, E.; Bukingham, D.W.; Brindle, J.; Lanzafame, F.; Irvine, D.S. & Atken, R.J. (1996). Development of an image analysis system to monitor the retention of residual cytoplasm by human spermatozoa: Correlation with biochemical markers of the cytoplasmic space, oxidative stress and sperm function. *J. Androl.*, 17: 87-96.
- Gonzales, G.F.; Kortebani, G. & Mazzolli, A.B. (1992). Leukocytospermia and function of the seminal vesicles on seminal quality. *Fertile. Steril.*, 57: 1058-1060.
- Gopalkrishnan, K.; Hinduja, I.N. & Kumar, T.C.A. (1989). Determining the osmolality of seminal fluids acids in the rapid diagnosis of the fertilizing potential of spermatozoa. *J. in vitro. Fert. Embryo. Transfer*, 6: 119-121.
- Greenhall, G.S.; Grunfeld, L. & Bergur, R. (1990). Analysis of superovulation in the adult hamster. *Endocrine*, 17: 378-388.
- Gross, K.M.; Matsumoto, A.M.; Berger, R.E. & Bremner, W.J. (1986). Increased frequency of pulsatile luteinizing hormone-releasing hormone administration selectively decreases follicle-stimulating hormone level in men with idiopathic azoospermia. *Fertile. Steril.*, 45: 392-396.
- Guidet, B. & Shah, S.V. (1989). Dual effects of dichloroacetate on cardiac ischemic precondition in the rat isolated perfused heart. *J. Physiol.*, 207 (26): 440.
- Hass, G.G. & Beer, A.E. (1986). Immunological influences on male and female genital tracts. *Fertile. Steril.*, 46: 703-766.
- Hellstrom, W.J.G.; Bell, M.; Wang, R. & Sikk, S.C. (1994). Effect of sodium nitroprusside on sperm motility, viability and lipid peroxidation. *Fertile. Steril.*, 61: 1117-1122.

- Hendin, B.; Kolettis, P.; Sharma, R.K.; Thomas, A.J. & Agarwal, A. (1999). Varicocele is associated with elevated spermatozoal reactive oxygen species production and diminished seminal plasma antioxidant capacity. *J. Urol.*, 161: 4-1831.
- Henriksen, K.; Hakovirta, H. & Parvinen, M. (1990). In-situ quantification of stage-specific apoptosis in the rat seminiferous epithelium: effects of short-term experimental cryptorchidism. *J. Androl.*, 18: 206-262.
- Henriksen, K. & Parvinen, M. (1998). Stage-specific apoptosis of male germ cells in the rat: Mechanisms of cell death cell studied by supravital squash preparation. *Tissue & Cell*, 30: 692-701.
- Hinting, A. (1989). Method of semen analysis In: Assessment of human sperm fertilizing ability. Ph. D. thesis, University of Michigan.
- Huleihel, M.; Lunefeld, E.; Horowitz, S.; Levy, A.; Potashnik, G. & Glezerman, M. (2000). Production of interleukin-1-like molecules by human sperm cell. *Fertile. Steril.*, 73: 1132-1137.
- Huleihel, M.; Lunefeld, E.; Levy, A.; Potashnik, G. & Glezerman, M. (1996). Distinct expression levels of cytokines and soluble cytokine receptors in seminal plasma of fertile and infertile men. *Fertile. Steril.*, 66: 130-139.
- Hull, M.G.R.; Fleming, C.F.; Hughes, A.O. & Acdermot, A. (1996). The age related decline in female fecundity: A qualitative controlled study of implanting capacity and survival of individual embryos after in vitro fertilization. *Fertil. Steril.*, 65: 90-783.

- Hussar, G.; Sbracia, M.; Vigue, L.; Miller, D.J. & Shur, B.D. (1997). Sperm plasma membrane remodeling during spermiogenic maturation in men: Relationship among plasma membrane beta 1,4-galactosyltransferase, cytoplasmic creatine phosphokinase and creatine phosphokinase isoformation. *Boil. Reprod.*, 56: 4-1020.
- Husza, G. & Vigue, L. (1994). Correlation between the rate of lipid peroxidation and cellular maturity as measured by creatine kinase activity in human spermatozoa. *J. androl.*, 15: 71-77.
- Irvine, D.S. (1996). Glutathione as a treatment for male infertility. *J. Reprod. & Fertil.*, 1: 6-12.
- Iwasaki, A. & Gagnon, C. (1992). Formation of reactive oxygen species in spermatozoa of infertile patients. *Fertile. Steril.*, 57: 409-416.
- Jarrow, J.P. (1992). Evaluation and treatment of the a zoospermic patient. *Curr. Probl. Urol.*, 146: 4-30.
- Jarrow, J.P.; Espeland, M.A. & Lipshultz, L.I. (1998). Evaluation of azoospermic patient. *J. Urol.*, 142: 62-60.
- Jewelewicz, R. & Jaffe, S.B. (1991). The basic infertility investigation. *Fertile. Steril.*, 56: 599-613.
- John, J.C.S.; Sakkas, D. & Barratt, C.Z.R. (2000). Role of mitochondrial DNA and sperm survival. *J. androl.*, 21: 109-198.
- Kamal, A.; Rhodes, C.A. & Fahmy, I. (1999). Intracytoplasmic sperm injection in men with totally immotile ejaculated sperm. *Fertile. Steril.*, 4: 104-161.

- Kappor, A.; Talib, V.H. & Verma, S.K. (1999). Immunological assessment of infertility by estimation of antisperm antibodies in infertile couples. *Indian J. Pathol. Microbiol.*, 42: 37-43.
- Kasai, T.J.; Ogawa, K.; Mizuno, K.; Nagea, S.; Uchida, Y.; Ohta, S.; Fujie, M.; Suzuki, K.; Hirata, S. & Hoshi, K. (2002). Relationship between mitochondrial membrane potential, sperm motility and fertility potential. *Asian J. Androl.*, 4: 97-103.
- Kessopoulou, E.A. (1990). Double-blind randomized placebo cross-over controlled trial using the antioxidant vitamin E to treat ROS associated with male infertility. *Fertile. Steril.*, 74: 820-831.
- Kidd, S.A.; Eskenazi, B. & Wyrobek, A.J. (2001). Effects of male age on semen quality and fertility: A review of the literature. *Fertile. Steril.*, 70: 237-248.
- Kilgour, R.J.; Pisselet, C. & Dubois, M.P. (1998). Ram lamb need FSH for normal testicular growth, sertoli cell number and onset of spermatogenesis. *Reprod. Nutr. Dev.*, 38: 539-550.
- Kim, E.D.; Leibman, B.B.; Grinblat, P.M. & Lipshultz, L.I. (1999). Varicocele repair improves semen parameters in azoospermic men with spermatogenic failure. *J. Urol.*, 162: 737-740.
- Klaiber, E.L. & Broverman, D.M. (1988). Dynamic of estradiol and testosterone and seminal fluid index in smoker and nonsmokers., *Fertil. Steril.*, 50: 630-634.

- Kleiman, S.E.; Lagziel, A.; Yogev, L.; Botchan, A.; Paz, G. & Yavetz, H. (2001). Expression of CDY1, may identify complete spermatogenesis. *Fertile. Steril.*, 75: 166-173.
- Kobyashi, T.; Sato, H.; Kaneko, S.; Aoki, R.; Ohno, T. & Nozawa, S. (1992). Intrauterine insemination with semen of oligospermic men: Effectiveness of the continuous step of density gradient centrifugation technique. In: *The year book of infertility*. Paulsen, J.D. & Lobo, R.A. (eds). The C.V. Mosby, yearbook, Saint Louis, Baltimore: 122-123.
- Kodama, H.; Yamaguchi, R.; Fukuda, J.; Kasai, H. & Tanaka, T. (1997). Increased oxidative deoxyribonucleic acid damage in the spermatozoa of infertile male patients. *Fertile. Steril.*, 68: 519-524.
- Koppenol, W.; Moreno, J.; Pryor, W.; Ischiropoulos, H. & Beckman, J.S. (1992). Peroxynitrite, a cloaked oxidant formed by nitric oxide and superoxide. *Chemical Res. in Toxicol.*, 10: 82-83.
- Kovalski, N.N.; deLamirande, E. & Gagnon, C. (1992). Reactive oxygen species generated by human Neutrophils inhibit sperm motility: Protective effect of seminal plasma and scavengers. *Fertile. Steril.*, 58: 809-816.
- Krause, W. (1988). Concentration of estradiol in serum and testis tissue in patients with fertility disorders. *Fertile. Steril.*, 49: 926-927.
- Kruger, T.F.; Acosta, A.A.; Simmonsk, F.; Swanson, R.J.; Matta, J.F. & Oehninger, S. (1988). Predictive value of abnormal sperm morphology in vitro fertilization. *Fertile steril.*, 49: 112-117.

- Kunzle, R.; Muller, M.D.; Hanggi, W.; Brikahuser, M.H.; Drescher, H. & Bersinger, N.A. (۲۰۰۳). Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. *Fertile. Steril.*, ۷۹: ۲۸۷-۲۹۱.
- Kupker, W.; Schwinger, E. & Hiort, A. (۱۹۹۹). Genetics of male infertility: Consequences for clinical work-up. *Hum. Reprod.*, ۱۴: ۲۴-۲۷.
- Kurpisz, M.; Miesel, R.; Sanocka, D. & Jedrzejc, Z. (۱۹۹۶). Seminal plasma can be predictive factor for male infertility. *Hum. Reprod.*, ۱۱: ۲۲۳-۱۲۲۶.
- Lahnsteiner, F.; Berger, B. & Weismann, T. (۱۹۹۹). Sperm metabolism of the telost fishes *Chalcaburnus chalcaoides* and *Oncarhynchus mykiss* and its relation to motility and viability. *J. Exper. Zoology*, ۲۸۴ (۴): ۴۰۴-۴۶۰.
- Levin, R.J.; Brown, M.H.; Bell, M.; Shue, F.; Greenberg, G.N. & Borsdson, B.L. (۱۹۹۲). Air condition environments do not prevent deterioration of human semen quality during the summer. *Fertil. Steril.*, ۵۷: ۱۰۷۵-۱۰۸۳.
- Lewis, S.E.; Steriling, E.S.L.; Yong, I.S. & Thompson, W. (۱۹۹۷). Comparison of individual antioxidants of sperm and seminal plasma in fertile and infertile men. *Fertile. Steril.*, ۶۷: ۱۴۲-۱۴۷.
- Lin, T.; Galkins, J. & Morris, P. (۱۹۸۹). Regulation of leydig cells function in primary culture by inhibin and activin. *Endocrinol.*, ۱۲۵: ۲۱۳۴-۲۱۴۰.
- Lin, W.W.; Lamb, D.J.; Lipshultz, L.I. & Kim, E.D. (۱۹۹۸). Absence of cyclic adenosine $3':5'$ monophosphate responsive element

modulator expression at the spermatocyte arrest stage. Fertile. Steril., 69: 533-538.

Lue, Y.H.; Hikim, A.P.; Sowerdloff, R.S.; Im, P.; Taing, K.S.; Bui, T.; Leung, A. & Wang, C. (1999). Single exposure to heat induces stage-specific germ cell apoptosis in rats: Role of intratesticular testosterone on stage specificity. Endocri., 140: 1709-1717.

Lynch, R.; Lewis-Jones, D.I.; Machin, D.G. & Desmond, A.D. (1986). Improved seminal characteristics in infertile men after a conservative treatment regimen based on the avoidance of testicular hyperthermia. Fertile. Steril., 46: 476-479.

Magdid, D.; Douglas, J.M. & Schwartz, J.S. (1996). Azithromycin was cost effective for genital *Chlamydia trachomatis* infection. Hum. Reprod., 12: 389-399.

Marshburn, P.B.; Sloan, C.S. & Hammond, M.G. (1989). Semen quality and association with coffee drinking, cigarette smoking and ethanol consumption. Fertile. Steril., 52: 162-165.

Martin, M.C. (1994). Infertility in: Current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment, A.H. De-Cherney. & M.L. Percoll, (eds), Prentice-Hall international, Inc, USA, pp. 996-1006.

Mathews, G.J.; Mathews, E.D. & Goldstein, M. (1998). Induction of spermatogenesis and achievement of pregnancy after microsurgical varicocelelectomy in men with azoospermia and sever oligoasthenospermia. Fertile. Steril., 70: 71-75.

- Mathur, S.; Williamsom, H.O.; Baker, M.E.; Rust, P.F.; Holtz, G.L. & Fudenberg, H.H. (1984). Sperm motility on postcoital testing correlates with male autoimmunity to sperm. *Fertile. Steril.*, 41: 81-87.
- Matsuda, T.; Muguruma, K.; Hiura, Y.; Okuno, H.; Shichiri, Y. & Yoshida, O. (1998). Seminal tract obstruction caused by childhood inguinal herniorrhaphy: Results of microsurgical reanastomosis. *J. Urol.*, 159: 837-841.
- Matthews, G.J.; Matthews, E.D. & Goldstein, M. (1998). Induction of spermatogenesis and achievement of pregnancy after microsurgical varicocelectomy in men with azoospermia and sever oligoasthenospermia. *Fertile. Steril.*, 70: 71-75.
- McClure, R.D. (1992). Male infertility. In: Smith's General Urology. Tanagho, E.A. & McAninch, J.W. (eds), Alange Medical Book, California: 669-690- World Health Organization (WHO); (1984). Workshop on the standrized investigation of the infertile couple. In: Proceedings of the 11th world congress on fertility and sterility., Boston: 427-431.
- Mendelik, G.R.; Munuce, M.J.; Carizza, C.; Sardi, M. & Bregni, C. (1997). Sperm motlity and ATP content in seminal hyperviscosity. *Arch. Androl.*, 39: 7-223.
- Mieusset, R. & Bujan, L. (1990). Testicular heating and its possible contribution to male infertility: a review *Int. J. androl.*, 18: 169-184.
- Moghissi, K.S. & Wallach, E.E. (1983). Unexplained infertility. *Fertile. Steril.*, 39: 5-21.

- Mohammed, H.; Moustafa, M.; Rakesh, K.; Sharma, R.K.; Thornynton, J.; Edward, M.; Mohammed, A.A.; Anthony, J.; Thomas, A.R. & Agarwal, A. (۲۰۰۴). Relationship between ROS production, apoptosis and DNA denaturation in spermatozoa from patient examined for infertility. *Hum. Reprod.*, ۱۹ (۱): ۱۲۹-۱۳۸.
- Momen, M.N.; EL-Khodary, M.; Mostafa, T. & Abu-Yossef, H. (۱۹۹۹). Total antioxidant status in infertile males with leukospermia. *Middle East Fertility Society J.*, ۴: ۲۱۰-۲۲۱.
- Morales, P.; Katz, D.F.; Overstreet, J.W.; Samneles, S.J. & Chang, R.J. (۱۹۸۸). The relationship between the spermatogenesis and spermatozoa during in vitro fertilization in mice. *J. In Vitro Fertil. Embryo Transf.*, ۵: ۶۱-۶۶.
- Mosher, W.D. (۱۹۹۱). Why business is booming. In: *Reproductive Endocrinology and Infertility. A.M. Demograph.* (ed):- Penetrak and Tru-Trax., chapter ۲۰: ۵۶۲.
- Mtzkin, H.; Homonnai, Z.T.; Galiani, D.; Paz, G. & Dekel, N. (۱۹۹۰). Serum bioactive and immunoreactive follicle-stimulating hormone in oligospermic and a zoospermic men: Application of modified granulosa cell bioassay. *Fertile. Steril.*, ۵۳: ۷۰۹-۷۱۴.
- Nakagawa, S.; Watanabe, H.; Ohe, H. & Nakao, M. (۱۹۹۰). Sexual behavior in Japanese males relating to area occupation, smoking, drinking and eating habits. *Andrologia*, ۲۲: ۲۱-۲۸.
- Nakai, A.; Suzuki, M. & Tanabe, M. (۲۰۰۰). Arrest of spermatogenesis in mice expressing an active heat shock transcription factor ۱. *J. EMBO.*, ۱۹: ۱۰۴۰-۱۰۰۴.

- Ollero, M.; Gil-Guzman, E.; Lopez, M.C.; Sharma, R.K.; Agarwal, A. & Larson, K.L. (2001). Characterization of subset of human spermatozoa at different stages of maturation: Implications in the diagnosis and treatment of male infertility. *Hum. Reprod.*, 16: 21-1912.
- Orisakwa, O.E.; Affonne, O.J.; Nwobodo, E.; Asomugha, L. & Dioka, C. (2001). Low dose mercury induces testicular damage protected by zinc in mice. *European Journal of Obstetrics and Gynecology Reproductive Biology*, 90: 92-96.
- Parslow, J.M.; Poulton, T.A.; Besser, G.M. & Hendry, W.F. (1980). The clinical relevance of classes of immunoglobulins on spermatozoa from infertile and vasotomized males. *Fertile. Steril.*, 43: 621-627.
- Pasqualotto, F.F.; Sharma, R.K.; Agarwal, A.; Nelson, D.R.; Thomas, A.J. & Potts, J.M. (2000). Seminal oxidative stress in chronic prostatitis patients. *Urol.*, 55: 881.
- Pasqualotto, F.F.; Sharma, R.K.; Kobayashi, H.; Nelson, D.R.; Thomas, A.J. & Agarwal, A. (2001b). oxidative stress in normospermic men undergoing infertility evaluation. *J. Androl.*, 23: 64-809.
- Pasqualotto, F.F.; Sharma, R.K.; Nelson, D.R.; Thomas, A.J. & Agarwal, A. (2000). Relationship between oxidative stress semen characteristics, and clinical diagnosis in men undergoing infertility investigation. *Fertile. Steril.*, 23: 809-864.
- Perera, D.M.; Katz, M.; Heenband, S.R. & Marchant, S. (1996). Nitric oxide synthase inhibitor N-G monoethyl-L-Arginine

preserves sperm motility after swim-up. *Fertile. Steril.*, ٦٦: ٨٣٠-٨٣٣.

Pryor, J.L.; Kent-First, M.; Muallem, A.; Van Bergen, A.H.; Nolten, W.F.; Meisner, L. & Roberts, K.P. (١٩٩٧). Microdeletion in the Y chromosome of infertile men. *N. Engl. J. Med.*, ٣٣٦: ٥٣٤-٥٣٩.

Raff, H. (١٩٩٩). Endocrine physiology. In: *Physiology secrets*. Hanley and Belfast, Inc. Philadelphia Medical publisher., pp. ٢١٥-٢١٩.

Rajalakhmi, M.; Sukanya, V.; Ramakishnam, P.R. & Kaur, J. (١٩٩٠). Effect of dihydrotestosterone on ultrastructural changes in Rhesus monkey spermatozoa. *Andrologia*, ٢٢: ١٤٤-١٥٤.

Rao, L.; Babu, A.; Kanakavall, M.; Padmalatha, V. & Singh, A. (٢٠٠٤). Chromosomal abnormalities and Y chromosome microdeletions in infertile men with varicocele and idiopathic infertility of south Indian origin. *J. Androl.*, ٢٥: ١-٢.

Reijo, R.; Lee, T. & Salo, P. (١٩٩٥). Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. *Nat. Genet.*, ١٠: ٣٨٣-٣٩٣.

Ridha-Albarazanchi, M.; Khund, S.S.; Zakaria, M.R.; Alfyad, R.S.F.; Alanssari, S.A.M. & Jassim, M.M. (١٩٩٢). Human pregnancy following sperm antibodies separation technique and sperm intrauterine transfer. *J. comm. Med. Baghdad*, ٥: ٣٧-٤٣.

Robert, O.K.; Junqueira, L.C. & Kelly, R.O. (١٩٩٥). Cervical mucus evaluation. In: *Basic Histology*. Langmans. ٨th ed. William & Wilkins. Baltimore. Chapter ٢٢, p. ٤٠٧.

- Roberts, M.J.; Yong, T.S. & Trenton, T.G. (1990). Function studies with the octameric and dimeric form of mitochondrial creatine kinase. *Lancet.*, 336:143.
- Rothman, C.M.; Sims, C.A. & Stotts, C.L. (1982). Sertoli cell only syndrome. *Fertile. Steril.*, 38: 388-390.
- Rowe, P.J.; Comhaire, F.H.; Hargreave, T.B. & Mellows, H.J. (1993). *Who manual for the standardized Investigation and Diagnosis of the infertile couple.* Cambridge university press, Cambridge.
- Ryder, T.A.; Mobberley, M.A.; Hughes, L. & Hendry, W.F. (1990). A survey of the ultrastructural defect associated with absent or impaired human sperm motility. *Fertile. Steril.*, 53: 506-560.
- Ryder, T.A.; Mobberley, M.A.; Hughes, L. & Hendry, W.F. (1990). A survey of the ultrastructural defect associated with absent or impaired human sperm motility. *Fertile. Steril.*, 53: 506-560.
- Sadler T.W. (1993). Spermatogenesis, Gametogenesis, In: *Medical Embryology.* T.W. Sadler (ed). William & Wilkins. Baltimore London. Sydney. P. 16.
- Sailer, B.L.; Jost, L.K. & Evenson, D.P. (1990). Mammalian sperm DNA susceptibility to in-situ denaturation associated with the presence of DNA strand breaks measured by the terminal deoxynucleotidyl transferase assay. *J. Androl.*, 11: 80-87.
- Saleh, R.A.; Agarwal, A.; Nada, E.A.; EL-Tonsy, M.H.; Sharma, R.K.; Meyer, A.B.S.; Nelson, D.R. & Thomas, A.J. (2003). Negative effects of increased sperm DNA damage in relation to

seminal oxidative stress in men with idiopathic and male factor infertility. *Fertile. Steril.*, 79: 1097-1100.

Sanocka, D. & Kurpisz, M. (2004). Reactive oxygen species and sperm cell. *Reprod. Boil. & Endrol.*, 2: 2-12.

Schaller, M.; Grob, A.P.; Bezold, G.; Korting, H.C. & Wolff, H. (2000). Ultrastructural defects in aquired immotile sperm flagella. *Fertile. Steril.*, 73: 301-302.

Schmidt, L.; Munster, K. & Helm, P. (1990). Infertility and the seeking of infertility treatment in a representative population.

Sharif, K. (2000). Reclassification of azoospermia: The tome has come. *Hum. Reprod.*, 15: 237-238.

Sharma, R.K. (2001). Seminal oxidative stress in patients with chronic prostatitis. *Urol.*, 55: 5-11.

Sharma, R.K.; Pasqualotto, F.F.; Nelson, D.R.; Thomas, A.J. & Agarwal, A. (1999). The reactive oxygen species-total antioxidant capacity score in a new measure of oxidative stress to predict male infertility. *Hum. Reprod.*, 14: 7-28, 1.

Shetty, J.; Naaby-Hansen, S.; Shibahara, H.; Bronson, R.; Flickinger, C.J. & Herr, J.C. (1999). Human sperm proteome: Immunodominant sperm surface antigens identified with sera from infertile men and women. *Boil. Reprod.*, 61: 61-69.

Shimoya, K.; Matsuzaki, N.; Tsutsui, T.; Taniguchi, T.; Saji, F. & Tanizawa, O. (1993). Detection of interleukin-8 (IL-8) in seminal plasma and elevated IL-8 in seminal plasma of infertile patients with leukospermia. *Ferti. Steril.*, 59: 880-888.

- Shoham, Z.; Gonway, G.; Ostergaard, H. & Lashlav, N. (1992). Co-treatment with growth hormone for induction of spermatogenesis in patients with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertile. Steril.*, 57: 1044-1051.
- Shulman, A.; Shohat, B.; Gillis, D.; Yavetz, H.; Homounai, Z.T. & Paz, G. (1992). Mumps orchitis among soldiers: Frequency, effect on sperm quality, and sperm antibodies. *Fertile. Steril.*, 57: 1344-1346.
- Sigman, M.; Lipshultz, L.I. & Howards, S.S. (1997). Evaluation of the subfertile male. In: Lipshultz, L.I.; Howards, S.S. (eds). *The C.V. Mosby company, Saint Louis: 173-193.*
- Sigman, M.; Lipshultz, L.I. & Howards, S.S. (1997). Evaluation of the subfertile male. In: Lipshultz, L.I.; Howards, S.S. (eds). *Infertility in the male.* 3rd ed. stLouis, Mo: Mosby., 173-193.
- Sikk, S.C.; Rajasekaran, M. & Hellstrom, W.J. (1990). Role of oxidative stress and antioxidants in male infertility. *Androl.*, 16: 8-14.
- Sikka, S.C. (1996). Oxidative stress and role of antioxidants in normal and abnormal sperm function. *Frontiers in Bioscience.*, 1: 78-86.
- Sikka, S.C. (2004). Role of oxidative stress and antioxidants in Andrology and assisted reproductive technology. *J. Androl.*, 25: 5-17.
- Simony, M.; Gromoll, J.; Dworniczak, B.; Rolf, C.; Abshagen, K.; Kamischke, A.; Carani, C.; Meschede, D.; Behre, H.; Horst, J. & Neischlag, E. (1997). Screening for deletion of the Y chromosome involving the DAZ (deleted in azoospermia)

gene in azoospermia and sever oligospermia. Fertile. Steril., 67: 042-047.

Sinha-Hikim, A.P. & Swerdloff, R.S. (1999). Hormonal and genetic control of germ cell apoptosis in the testis. Rev. Reprod., 4: 38-47.

Skeynkin, Y.R.; Ye, Z.; Menedez, S.; Liotta, D.; Veeck, L.L. & Schlegel, P.N. (1998). Controlled comparison of percutaneous and microsurgical sperm retrieval in men with obstructive azoospermia. Hum. Reprod., 13: 3086-3089.

Sofikitis, N.; Miyagawa, I.; Dimitriadis, D.; Zavos, P.; Sikka, S. & Hellstrom, W. (1990). Effects of smoking on testicular function, semen quality and sperm fertilizing capacity. J. Urol., 104: 1030-1034.

Spano, M.; Bond, J.P.; Hijollund, H.I.; Kolstad, H.A.; Cordelli, E. & Leter, G. (2000). Sperm chromatin damage impairs human fertility. Fertile. Steril., 73: 43-50.

Steele, E.K.; McClure, N.; Maxwell, R.J. & Lewis, S.E. (1999). A comparison of DNA damage in testicular and proximal epididymal spermatozoa in obstructive azoospermia. Mol. Hum. Reprod., 5: 831-835.

Suleiman, S.A.; Ali, M.E.; Zak, Z.M. & Nasr, M.A. (1996). Lipid peroxidation and human sperm motility: Protective role of vitamin E. J. Androl., 17: 030-037.

Sun, J.G.; Jurisicova, A. & Casper, R.F. (1997). Detection of deoxyribonucleic acid fragmentation in human sperm: Correlation with fertilization in vitro. Boil. Reprod., 56: 602-607.

- Surrey, E.S. (1997). Infertility and reproduction medicine. Unexplained infertility. W.B. Saunders company, 4-8.
- Takagi, S.; Itoh, N.; Kimura, M.; Sasao, T. & Tsukamoto, T.L. (2001). Spermatogonial proliferation and apoptosis in hypospermatogenesis associated with nonobstructive azoospermia. *Fertil. Steril.*, 76: 901-907.
- Templeton, A.; Fraser, C. & Thompson, B. (1990). The epidemiology of infertility in Aberdeen. *Br. Med.J.*, 301, 148-152.
- Tesarik, J.; Greco, E.; Cohen-Bacrine, P. & Mendoza, C. (1998). Germ cell apoptosis in men with complete and incomplete spermatogenesis failure. *Mol. Hum. Reprod.*, 4: 707-712.
- Thiele, J.J.; Freisleben, H.J.; Fuchs, J. & Ochsendorf, F.R. (1990). Ascorbic acid and urate in human seminal plasma: Determination and interrelationships with chemiluminescence in washed semen. *Hum. Reprod.*, 10: 110-115.
- Tomon, R.; Massanyi, P. & Lukac, N. (2000). Reproduction toxicology of cadmium: A scanning electron microscopy study. 7th internet world congress for biomedical sciences. Slovakia. Pp: 1-3.
- Trum, J.W.; Mol, B.W.J.; Pannekoek, Y.; Spanjaard, L.; Wertheim, P.; Bleker, O.P. & Vander-Veen, F. (1998). Value of detecting leukocytospermia in the diagnosis of genital tract infection in subfertile men. *Fertil. Steril.*, 70: 310-319.
- Uleova-Gallova, Z.; Krauz, V.; Mohamed, A.M. & Rokyta, Z. (1999). Immunity to spermatozoa and male infertility. *Andrologia.*, 31: 318-319.

- Urata, K.; Narahara, H.; Tanaka, Y.; Egashira, T.; Takayama, F. & Miyakawa, I. (2001). Effect of endotoxine-induced reactive oxygen species on sperm motility. *Fertile. Steril.*, 76: 163-166.
- Van Assche, E.; Bonduelle, M.; Tournaye, H.; Joris, H.; Verheyen, G.; Devroey, P.; Van Steriteghem, A.C. & Liebars, I. (1996). Cytogenetics of infertile men. *Hum. Reprod.*, 11: 1-26.
- Vermeulen, A. & Comhaire, F. (1978). Hormonal effects of an antiestrogen, tamoxifen, in normal and oligospermic men. *Fertile. Steril.*, 29: 320-327.
- Viljoen, M.H.; Bronman, M.S.; Vander-Merwe, A.; Merwe, M.P. & Plessis, D.J.D. (1990). Alpha-glucosidase activity and sperm motility. *Andrologia*, 22: 200-208.
- Von-Bernhardi, R.; De-loannes, A.E.; Blanco, L.P.; Herreva, E.; Obregon, E.B. & Vigil, P. (1990). Round head spermatozoa: A model to study the role of the acrosome in early events of gametes interaction. *Andrologia*, 22: 12-20.
- Von-Eckardstein, S.; Cooper, T.G.; Rutsch, K.; Meshede, D.; Horst, J. & Nieschlage, E. (2000). Seminal plasma characteristics as indicator of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (cFTR) gene mutations in men with obstructive azoospermia. *Fertile. Steril.*, 73: 1226-1231.
- Wang, C.; Baker, H.W.G.; Jennings, M.G.; Burger, H.G. & Lutjen, P. (1980). Interaction between human cervical mucus and sperm surface antibodies. *Fertile. Steril.*, 33: 484-488.
- Weinberg, J.B.; Doty, E.; Bonzvetura, J. & Haney, A.F. (1990). Nitric oxide inhibition of human sperm motility. *Fertile. Steril.*, 73: 408-413.

- WHO, (1999). World Health Organization, laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 4th ed. Cambridge university press.
- Wolff, H.; Politch, J.A.; Martinez, A.; Haimovici, F.; Hill, J.A. & Anderson, D.J. (1990). Leukocytospermia is associated with poor semen quality. *Fertile. Steril.*, 53: 528-536.
- Wong, W.Y.; Thomas, C.M.G.; Merkus, H.M.; Zielhuis, G.A. & Theunissen, R.M.S. (2000 b). Male factor subfertility: Possible cause and the impact of nutritional factors. *Fertile. Steril.*, 73: 430-441.
- Wong, W.Y.; Thomas, C.M.G.; Merkus, H.M.; Zielhuis, G.A.; Doesburg, W.H. & Theunissen, R.P.M. (2000 a). Cigarette smoking and the risk of male factor subfertility: Minor association between continine in seminal plasma and semen morphology. *Fertile. Steril.*, 74: 930-935.
- World Health Organization (WHO). (1992). The influence of varicocel on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. *Fertile. Steril.*, 57: 1289-1293.
- Yanushpolsky, E.H.; Politch, J.A.; Hill, J.A. & Anderson, D.J. (1996). Is leukocytospermia clinically relevant?. *Fertile. Steril.*, 66: 822-825.
- Yao, Y.Q.; Ho, P.C. & Yeung, W.S.B. (2000). Human oviductal cell produce a factor (S) that maintains the motility of human spermatozoa in vitro. *Feril. Steril.*, 73: 479-486.
- Yazawa, H.; Sasagawa, I.; Suzuki, Y. & Nakada, T. (2001). Glucocorticoid hormone can suppress apoptosis of rat testicular germ cells induced by testicular ischemia. *Fertile. Steril.*, 75: 430-441.

- Yeung, C.H.; Cooper, J.G.; Oberpenning, F.; Schuize, H. & Nischinag, E. (1993). Change in movement characterization of human spermatozoa along the length of the epididymus. *Biology of Reproduction*, 49: 274-281.
- Yin, Y.; Hawkins, K.L.; Dewolf, W.C. & Morgentaler, A. (1997). Heat stress causes testicular germ cell apoptosis in adult mice. *J. Androl.*, 18: 109-110.
- Yogev, L.; Gamzu, R. & Kleiman, S. (2000). Evaluation of meiotic impairment of azoospermic by fluorescence in situ hybridization. *Fertile. Steril.*, 74: 228-233.
- Youssef, H.M.; Doncel, G.F.; Bassionni, B.A. & Acosta, A.A. (1996). Mannose-binding sites on human spermatozoa and sperm morphology. *Fertile. Steril.*, 66: 640-640.
- Zavos, P.M.; Zarmakoupis, C.N. & Zavos, P.N.Z. (1999). The impact of cigarette smoking on human reproduction: its effects on female and male fecundity. *Middle East Fertility Society Journal*, 4: 94-101.
- Zhaong, C.; Ho, P.; Fan, M.; Chan, S.Y.W.; So, W.W.K. & Wong, C. (1989). Immunological studies in patients with oligospermia. *Fertile. Steril.*, 52: 667-669.
- Zhong, C.Q.; Chung, P.; Fan, M.C.; Chan, S.Y.W.; So, W.W.K. & Wang, C. (1989). Immunological studies in patients with oligospermia. *Fertil. steril.*, 52: 667-669.
- Zini, A.; Defreitas, G.; Freeman, M.; Hechter, S. & Jarvi, K. (2000). Varicocele is associated with abnormal retention of cytoplasmic droplets by human spermatozoa. *Fertile. Steril.*, 74: 461-463.

