

اثر تری بوتیل هیدروکینون بر پارامترهای مرتبط با عملکرد تولیدمثلی و استرس اکسیداتیو در جوندگان نر: یک مرور نظام‌مند

فاطمه حبیب الهی^۱، دکتر غزاله اسلامیان^{۲*}، کیانا حسینی^۱

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد علوم و صنایع غذایی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. استادیار گروه تغذیه سلولی مولکولی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۲/۰۹

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۱۱/۰۱

خلاصه

مقدمه: استرس اکسیداتیو به عنوان یکی از مکانیسم‌های اصلی آسیب به اسپرم و بافت بیضه شناخته می‌شود. تری بوتیل هیدروکینون (tBHQ) به طور گسترده در صنایع غذایی مورد استفاده قرار می‌گیرد و شواهدی مبنی بر اثرات زیستی آن بر سیستم تولیدمثل وجود دارد. هدف از این مطالعه، مرور نظام‌مند شواهد موجود درباره اثر tBHQ بر پارامترهای مرتبط با عملکرد تولیدمثلی و استرس اکسیداتیو در جوندگان نر بود.

روش کار: این مطالعه بر اساس دستورالعمل PRISMA انجام شد. جستجوی مقالات، بدون محدودیت زمانی، در پایگاه‌های PubMed، Scopus و ScienceDirect با استفاده از کلیدواژه‌های مرتبط انجام گرفت. مطالعات تجربی حیوانی که اثر tBHQ را بر کیفیت اسپرم، بافت بیضه، پروفایل هورمونی و شاخص‌های استرس اکسیداتیو بررسی کرده بودند، وارد مطالعه شدند.

یافته‌ها: نتایج ۶ مطالعه واجد شرایط نشان داد که مصرف tBHQ در اغلب مدل‌های حیوانی با بهبود معنادار پارامترهای اسپرم، از جمله افزایش تعداد، تحرک و زنده‌مانی اسپرم و کاهش ناهنجاری‌های مورفولوژیک اسپرم همراه بوده است. همچنین، tBHQ موجب کاهش آسیب‌های بافتی بیضه، افزایش قطر و ارتفاع اپی‌تلیوم لوله‌های منی‌ساز و حفظ سلول‌های زایا شد. از نظر بیوشیمیایی، مصرف tBHQ با افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، از جمله سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوکاتایون پراکسیداز و کاهش سطح مالون‌دی‌آلدئید، به تعدیل استرس اکسیداتیو کمک کرد. بیشتر مطالعات افزایش سطح تستوسترون و بهبود عملکرد محور هیپوفیز - گناد را گزارش کردند؛ با این حال، نتایج مربوط به تغییرات غلظت تستوسترون در مطالعات مختلف همسو نبود.

نتیجه‌گیری: بر اساس شواهد موجود، مصرف tBHQ با کاهش شاخص‌های استرس اکسیداتیو، بهبود ساختار بافت بیضه و ارتقای کیفیت اسپرم در جوندگان نر همراه است. اگرچه این یافته‌ها بیانگر ارتباط مثبت بین مصرف tBHQ و بهبود پارامترهای باروری هستند، به دلیل محدود بودن تعداد مطالعات، ناهمگونی در طراحی پژوهش‌ها و ناهمسو بودن برخی نتایج، به ویژه در شاخص‌های هورمونی، نمی‌توان درباره وجود رابطه علی نتیجه‌گیری قطعی کرد. انجام مطالعات بیشتر با طراحی استاندارد، ارزیابی اثر دوز-پاسخ و بررسی مکانیسم‌های مولکولی، برای تبیین دقیق‌تر اثرات tBHQ ضروری به نظر می‌رسد.

کلمات کلیدی: اسپرم، استرس اکسیداتیو، بیضه، تری بوتیل هیدروکینون، جونده، ناباروری مردان

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر غزاله اسلامیان؛ دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۲۲۳۵۷۴۸۳، پست الکترونیک: gh.eslamian@sbmu.ac.ir

مقدمه

ناباروری به معنای عدم ایجاد بارداری بالینی پس از ۱۲ ماه رابطه جنسی منظم و محافظت نشده تعریف می‌شود. برآوردها نشان می‌دهد که حدود ۱۲-۸٪ از زوج‌های در سن باروری در سراسر جهان با ناباروری مواجه هستند (۱). از مجموع موارد ناباروری، حدود ۵۰-۴۰٪ به عوامل مردانه نسبت داده می‌شود و تقریباً ۲٪ از مردان، یک یا چند مورد از پارامترهای اسپرمی کمتر از حد طبیعی، از جمله کاهش غلظت اسپرم، تحرک پایین یا مورفولوژی غیرطبیعی اسپرم را نشان می‌دهند (۲). بر اساس گزارش جدید سازمان جهانی بهداشت، حدود ۱۷/۵٪ از جمعیت بزرگسال جهان، معادل تقریباً یک نفر از هر ۶ نفر، در طول زندگی خود ناباروری را تجربه می‌کنند. این میزان در کشورهای با درآمد بالا ۱۷/۸٪ و در کشورهای با درآمد کم و متوسط ۱۶/۵٪ گزارش شده است. دریافت تشخیص ناباروری می‌تواند تجربه‌ای آسیب‌زا برای زوج‌ها باشد و با افزایش بار مشکلات روان‌شناختی همراه است (۳). ناباروری مردان می‌تواند ناشی از عوامل متعددی از جمله واریکوسل، اختلالات ژنتیکی، سبک زندگی نامناسب، افزایش تکه‌تکه شدن DNA اسپرم و به‌ویژه استرس اکسیداتیو باشد (۴، ۵). استرس اکسیداتیو از طریق افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن و برهم‌زدن تعادل سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی، نقش مهمی در کاهش کیفیت اسپرم و آسیب به بافت بیضه ایفا می‌کند (۶).

آنتی‌اکسیدان‌ها با مهار و خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد، از آسیب‌های اکسیداتیو سلولی جلوگیری می‌کنند و به دو دسته طبیعی و مصنوعی تقسیم می‌شوند (۷). آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی مانند ویتامین‌های A، C و E و ترکیبات پلی‌فنلی، عمدتاً از منابع گیاهی به‌دست می‌آیند؛ با این حال، محدودیت‌هایی نظیر پایداری پایین و دشواری استخراج، استفاده گسترده از آن‌ها را در صنایع غذایی محدود کرده است (۸). برخلاف آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی، آنتی‌اکسیدان‌های مصنوعی به‌طور گسترده‌ای در صنایع غذایی مورد استفاده قرار می‌گیرند (۸). این ترکیبات به‌دلیل دسترسی به منابع

متنوع مواد اولیه، هزینه تولید کمتر، پایداری شیمیایی بالاتر، سهولت در فرآیند تولید و در دوزهای مجاز، عوارض جانبی محدود، کاربرد وسیعی در سیستم‌های غذایی یافته‌اند. در حال حاضر، رایج‌ترین آنتی‌اکسیدان‌های مصنوعی مورد استفاده در مواد غذایی، ترکیبات فنولی هستند؛ از جمله هیدروکسی‌آنیزول بوتیل (BHA)^۱، هیدروکسی‌تولون بوتیل (BHT)^۲، تری‌بوتیل‌هیدروکینون (tBHQ)^۳ و پروپیل‌گالات (PG)^۴ که عمدتاً برای جلوگیری از اکسیداسیون و افزایش پایداری چربی‌ها و روغن‌های غذایی به‌کار می‌روند (۹). این ترکیبات نقش مهمی در بهبود پایداری اکسیداتیو مواد غذایی و افزایش عمر ماندگاری آن‌ها ایفا می‌کنند و استفاده صحیح از آن‌ها می‌تواند ضمن ایجاد منافع اقتصادی برای تولیدکنندگان، ایمنی و کیفیت مواد غذایی مصرفی را نیز ارتقاء دهد (۱۰).

از سوی دیگر، شواهد علمی نشان می‌دهد که استرس اکسیداتیو با کاهش کیفیت اسپرم و بروز ناباروری مردان ارتباط نزدیکی دارد (۱۱). افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن می‌تواند منجر به آسیب غشای اسپرم، اختلال در عملکرد میتوکندری، افزایش تکه‌تکه شدن DNA اسپرم و در نهایت کاهش توان باروری شود. بر این اساس، یکی از رویکردهای درمانی و پیشگیرانه مطرح برای کاهش آسیب‌های ناشی از استرس اکسیداتیو، استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها، چه از منابع طبیعی و چه از ترکیبات مصنوعی، عنوان شده است (۱۲). از منظر بالینی، نگرانی فزاینده‌ای در مورد اثرات طولانی‌مدت آنتی‌اکسیدان‌های مصنوعی موجود در مواد غذایی بر سلامت انسان، از جمله سیستم تولیدمثل، وجود دارد. tBHQ به‌عنوان یکی از پرمصرف‌ترین آنتی‌اکسیدان‌های سنتتیک، در طیف گسترده‌ای از محصولات غذایی مانند روغن‌ها، تنقلات فرآوری شده، فست‌فودها و مواد چرب به‌کار می‌رود. با توجه به اینکه جمعیت انسانی به‌طور روزانه و مزمن در

¹ Butylated hydroxyanisole

² Butylated hydroxytoluene

³ tert-Butylhydroquinone

⁴ Propyl gallate

معرض مقادیر مشخصی از tBHQ از طریق رژیم غذایی قرار دارد، ارزیابی اثرات بالقوه این ترکیب بر باروری مردان از اولویت‌های پژوهشی در حوزه بهداشت عمومی و سم‌شناسی تولیدمثل محسوب می‌شود. با این حال، مطالعات موجود به دلیل پراکندگی، تفاوت در طراحی و گاه نتایج متناقض، امکان نتیجه‌گیری قطعی را نمی‌دهند.

در این راستا، برخی مطالعات پیشین به بررسی اثر آنتی‌اکسیدان مصنوعی tBHQ بر پارامترهای مرتبط با باروری در مدل‌های حیوانی پرداخته‌اند. نتایج این مطالعات نشان می‌دهد که tBHQ می‌تواند بر ویژگی‌های مختلف اسپرم از جمله تعداد، تحرک، زنده‌مانی و مورفولوژی اسپرم اثرگذار باشد (۱۳-۱۶). افزون بر این، شواهدی وجود دارد که tBHQ از طریق تعدیل استرس اکسیداتیو و تأثیر بر هورمون‌های مرتبط با محور هیپوفیز-گناد، نظیر تستوسترون، هورمون لوتئینه‌کننده (LH)^۱ و هورمون محرک فولیکول (FSH)^۲ می‌تواند عملکرد تولیدمثلی موش‌های نر را تحت تأثیر قرار دهد (۱۴، ۱۵). با وجود این شواهد پراکنده، تاکنون هیچ مطالعه مروری نظام‌مندی که به‌طور جامع اثرات tBHQ را بر هم‌روند پارامترهای اسپرم، بافت‌شناسی بیضه، شاخص‌های استرس اکسیداتیو و پروفایل هورمونی در مدل‌های حیوانی نر یکپارچه کرده باشد، انجام نشده است. از سوی دیگر، نتایج مطالعات موجود از نظر دوز، مدت مداخله، مسیر تجویز و نوع مدل آسیب‌زا ناهمگون است و در برخی موارد مانند تغییرات سطح تستوسترون، تناقضاتی مشاهده می‌شود که تفسیر قطعی اثرات tBHQ را دشوار می‌سازد. همچنین، مشخص نیست که آیا اثرات محافظتی tBHQ در مدل‌های مختلف آسیب بیضه‌ای (سموم شیمیایی، داروهای شیمی‌درمانی و استرس گرمایی) از الگوی یکسانی پیروی می‌کند یا خیر؟ بنابراین، جمع‌آوری، ارزیابی انتقادی و تلخیص نظام‌مند شواهد موجود برای روشن شدن جایگاه tBHQ به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان مصنوعی با کاربرد غذایی و

اثرات بالقوه بر باروری، یک خلأ تحقیقاتی آشکار محسوب می‌شود. بر این اساس، مطالعه حاضر با هدف مرور نظام‌مند شواهد موجود درباره اثرات tBHQ بر پارامترهای مرتبط با باروری و استرس اکسیداتیو در جوندگان نر انجام شد تا ضمن شناسایی شکاف‌های دانشی، مسیر پژوهش‌های آینده را هدایت کند.

روش کار

طراحی مطالعه

این مطالعه به‌صورت مرور نظام‌مند بر اساس دستورالعمل PRISMA 2020 و توصیه‌های راهنمای Cochrane برای مرورهای نظام‌مند انجام شد. هدف، شناسایی و تلخیص شواهد مربوط به اثر tBHQ بر شاخص‌های مرتبط با باروری (پارامترهای اسپرم، بافت بیضه، هورمون‌ها و نشانگرهای استرس اکسیداتیو) در مدل‌های حیوانی نر بود.

منابع اطلاعاتی و راهبرد جستجو

جستجوی نظام‌مند در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، ScienceDirect، Web of Science و Scopus، به زبان انگلیسی انجام شد. بازه زمانی جستجو تا اکتبر ۲۰۲۵ در نظر گرفته شد. علاوه بر این، فهرست منابع مقالات واجد شرایط و نیز مقالات استنادکننده به آن‌ها در Google Scholar (جستجوی دستی/بررسی ارجاعات) بررسی شد تا مطالعات مرتبط احتمالی از قلم نیفتد.

راهبرد جستجو با ترکیب کلیدواژه‌های مربوط به tBHQ و ناباروری/باروری در حیوانات انجام شد. نمونه‌ای از عبارت جستجو به صورت زیر بود:

(2-tertiary-butylhydroquinone OR OR tert-butylhydroquinone OR MTBHQ OR tert-butylhydroquinone OR "monotertiary butyl hydroquinone") AND (mouse OR mice OR rat OR rats OR rodent*) AND (infertil* OR fertil* OR spermat* OR testis OR testicular)

مطالعات واجد شرایط ورود شامل پژوهش‌های تجربی حیوانی (in vivo) بودند که بر روی جوندگان نر بالغ (با محدوده سنی ۱۳-۶ هفته) انجام شده، دارای گروه

^۱ Luteinizing hormone

^۲ Follicle-stimulating hormone

ارزیابی خطر سوگیری مطالعات

ارزیابی خطر سوگیری مطالعات وارد شده توسط دو نویسنده به صورت مستقل با استفاده از ابزار SYRCLE's Risk of Bias Tool انجام شد و در موارد اختلاف، با توافق یا نظر نویسنده سوم حل گردید.

روش تلخیص و تحلیل داده‌ها

با توجه به ناهمگونی در طراحی مطالعات، دوز و مسیر تجویز tBHQ، مدت مداخله و نوع پیامدها، نتایج به صورت تلخیص روایی گزارش شد و مقایسه مطالعات در قالب دسته‌بندی پیامدها (اسپرم، بافت بیضه، استرس اکسیداتیو، هورمون‌ها) انجام گرفت.

با توجه به ماهیت مطالعات حیوانی و ناهمگونی بالا، ارزیابی قطعیت شواهد با استفاده از رویکرد GRADE انجام نشد و نتایج به صورت توصیفی گزارش شدند. به دلیل تعداد کم مطالعات، ارزیابی سوگیری انتشار به صورت گرافیکی امکان‌پذیر نبود. با این حال، جستجوی محدود به مقالات انگلیسی ممکن است باعث سوگیری انتشار شده باشد.

یافته‌ها

بر اساس جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی تا اکتبر سال ۲۰۲۵ میلادی، ۱۶۸ مقاله به دست آمد که توسط محققین بررسی شدند و در نهایت ۶ مقاله، انتخاب و وارد این مرور نظام‌مند شدند (نمودار ۱). خلاصه‌ای از اطلاعات استخراج شده از مقالات در جدول ۱ به طور خلاصه گزارش شده است.

کنترل (شاهد) بوده و در آن‌ها tBHQ به صورت تنها یا همراه با یک عامل آسیب‌زا (سم، داروی شیمی‌درمانی یا استرس گرمایی) تجویز شده بود. همچنین، مطالعات می‌بایست حداقل یکی از پیامدهای مرتبط با عملکرد تولیدمثلی یا استرس اکسیداتیو را اندازه‌گیری کرده باشند. این پیامدها شامل: پارامترهای اسپرم (از جمله تعداد یا غلظت، تحرک، مورفولوژی و زنده‌مانی)، شاخص‌های بافت‌شناسی بیضه، هورمون‌های محور تولیدمثلی (مانند تستوسترون، LH و FSH) و یا نشانگرهای استرس اکسیداتیو و سیستم آنتی‌اکسیدانی (نظیر مالون‌دی‌آلدهید (MDA)^۱، سوپراکسید دیسموتاز (SOD)^۲، کاتالاز (CAT)^۳، گلوکاتایون پراکسیداز (GPx)^۴ و گلوکاتایون احیاء شده (GSH)^۵ بودند. در مقابل، مقالات مروری، نامه به سردبیر، پروتکل‌ها، پایان‌نامه‌ها، چکیده‌های کنفرانس و پوسترها، کتاب‌ها و فصول کتاب از مطالعه خارج شدند. همچنین، مطالعات انسانی یا *in vitro* که با هدف این مرور همخوانی نداشتند، مقالات منتشر شده خارج از بازه زمانی تعریف شده و نیز مقالاتی که متن کامل آن‌ها در دسترس نبود یا داده‌های مرتبط با پیامدهای مورد نظر را گزارش نکرده بودند، از فرآیند بررسی حذف شدند.

غربالگری عناوین و چکیده‌ها توسط دو نویسنده به صورت مستقل انجام شد. در موارد اختلاف، نظر نویسنده سوم به عنوان رأی‌گیرنده نهایی لحاظ گردید. متن کامل مقالات باقی‌مانده نیز توسط دو نویسنده به صورت مستقل بررسی شد. استخراج داده‌ها توسط دو نویسنده به صورت مستقل با استفاده از فرم‌های از پیش طراحی شده انجام شد و در موارد اختلاف، با توافق یا نظر نویسنده سوم حل گردید. علاوه بر پیامدهای اصلی، مشخصات حیوانات (گونه، نژاد، سن، وزن)، دوز و مسیر تجویز tBHQ، مدت مداخله، نوع و دوز عامل آسیب‌زا از هر مطالعه استخراج شد.

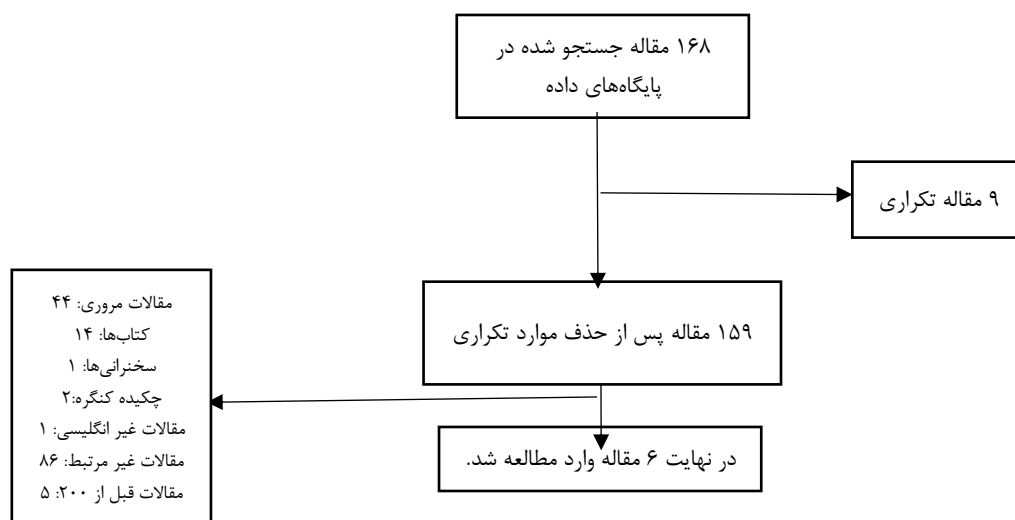
¹ Malondialdehyde

² Superoxide dismutase

³ Catalase

⁴ Glutathione peroxidase

⁵ Glutathione



نمودار ۱- نمایش روند ورود مقالات به مرور نظام‌مند

جدول ۱- خلاصه مطالعات وارد شده به مرور نظام‌مند درباره اثر تری‌بوتیل‌هیدروکینون بر پارامترهای باروری و استرس اکسیداتیو در مدل‌های حیوانی نر

نویسنده/ سال / رفرنس	مدل حیوانی (گونه، نژاد، سن/وزن)	مدل آزمایشی / عامل آسیب‌زا	مداخله tBHQ (دوز/مسیر/ مدت)	پیامدهای اندازه‌گیری شده	نتیجه آماری	نتایج اصلی
عبدالوهاب (۲۰۰۳) (۱۳)	۱۸ سر، موش نر آلبینو (وزن ۲۰-۱۸ گرم)	دی‌برومو استونتریل (۵۰ میلی گرم/کیلوگرم، تک‌دوز داخل صفاقی)	۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم/روز، خوراکی، ۵ روز	یافت‌شناسی بیضه، تستوسترون، آنزیم سنتز تستوسترون	افزایش ۵۶۴ درصدی تعداد، ۳۷۲ درصدی تحرک و ۱۳۰ درصدی آنزیم لاکتات دهیدروژناز- ایکس؛ بازگشت گلوکوتایون و مالون‌دی‌آلدئید به سطح کنترل ($p < 0.05$)	کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و بهبود شاخص‌های اسپرم
لی و همکاران (۲۰۱۳) (۱۷)	۱۸ سر، موش نر آی‌سی‌آر ۸ (هفته)	گرمای اسکروئال (۴۲ درجه، ۲۵ دقیقه)	خوراکی (۱۰ میلی گرم/گرم)، داخل صفاقی (۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم)، داخل بیضه‌ای (۱۲/۵ میلی گرم/کیلوگرم) - ۱ هفته	آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، مسیر آن‌آر‌اف-۲، یافت‌شناسی، تستوسترون	کاهش آسیب بافتی در خوراکی و داخل صفاقی؛ کاهش ۹۴، ۹۵ و ۸۱ درصدی تستوسترون (خوراکی، داخل صفاقی، داخل بیضه‌ای) ($p < 0.05$)	حفظ ساختار لوله‌ها؛ کاهش تستوسترون و آنزیم سنتز آن
لی و همکاران (۲۰۱۴) (۱۸)	۵ سر در هر گروه، موش نر آی‌سی‌آر ۸ (هفته)	گرمای اسکروئال (۴۲ درجه، ۲۵ دقیقه)	۱٪ وزنی/وزنی در غذا، خوراکی، ۱ هفته	اسپرم، هورمون‌ها، یافت‌شناسی، استرس اکسیداتیو، التهاب، آپوپتوز	افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و گلوکوتایون؛ افزایش مالون‌دی‌آلدئید پیش از گرما و کاهش آن پس از گرما؛ کاهش تستوسترون ($p < 0.05$)	فعال‌سازی آن‌آر‌اف-۲ و افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی؛ کاهش تستوسترون ناشی از استرس میتوکندریایی
ننا و همکاران (۲۰۲۰) (۱۵)	۲۴ سر، موش صحرایی ویستار (۱۲-۱۳ هفته، وزن ۲۲۰-۲۴۰ گرم)	سیس‌پلاتین (۷ میلی گرم/کیلوگرم، روز ۸)	۵۰ میلی گرم/کیلوگرم/روز، خوراکی، ۱۴ روز	اسپرم، هورمون‌ها، یافت‌شناسی، استرس اکسیداتیو، التهاب، آپوپتوز	بهبود ۱۱۷-۵۹ درصدی اسپرم؛ افزایش ۲۴۸-۶۶ درصدی هورمون‌ها؛ افزایش ۶۳-۴۶ درصدی آنزیم‌ها؛ کاهش ۵۰-۴۶ درصدی پراکسید هیدروژن و مالون‌دی‌آلدئید؛ کاهش ۶۷-۶۲ درصدی آپوپتوز ($p < 0.05$)	کاهش استرس اکسیداتیو، التهاب و آپوپتوز از طریق آن‌آر‌اف-۲
اوجا و همکاران (۲۰۲۱) (۱۶)	۲۴ سر، موش صحرایی آلبینو ویستار (۱۲ هفته، وزن)	دوکسوروبیسین (۷ میلی گرم/کیلوگرم، روز ۸)	۵۰ میلی گرم/کیلوگرم/روز، خوراکی، ۱۴ روز	اسپرم، هورمون‌ها، یافت‌شناسی، استرس اکسیداتیو، التهاب، آپوپتوز	بهبود ۷۶-۵۰ درصدی اسپرم؛ افزایش ۲۳۲-۹۷ درصدی هورمون‌ها؛ کاهش ۶۰-۳۹ درصدی پراکسید هیدروژن و مالون‌دی‌آلدئید؛ کاهش	مهار استرس اکسیداتیو، التهاب و آپوپتوز؛ بهبود کیفیت اسپرم

۲۴۰-۲۲۰ گرم)				۶۲-۵۶ درصدی آپوتوز ($p < 0.05$)			
چن و همکاران (۲۰۲۴) (۱۴)	موش صحرایی اسپراگ - داوی (۶ هفته، 150 ± 10 گرم)	سم تی-۲۰ (0.05) میلی گرم/کیلوگرم/روز، ۷ روز پایانی)	۵۰ میلی گرم/کیلوگرم، خوراکی یا داخل صفاقی، ۲۱ روز	اسپریم، بافت شناسی، استرس اکسیداتیو، آپوتوز، التهاب، هورمون ها	افزایش ۱۹-۱۸ درصدی وزن بیضه و ۱۰۷-۸۶ درصدی تحرک؛ کاهش ۴۷-۴۱ درصدی مالون دی آلدئید؛ افزایش ۴۳-۶ درصدی آنزیم ها؛ کاهش ۷۰-۴۹ درصدی آپوتوز و ۶۷-۶۳ درصدی التهاب؛ بازگشت تستوسترون	افزایش آنزیم های آنتی اکسیدانی، کاهش التهاب و آپوتوز، تعدیل تستوسترون	
				$(p < 0.05)$ ($p < 0.01$)			

نتایج ارزیابی خطر سوگیری با ابزار SYRCLE در جدول ۲ خلاصه شده است. به طور کلی، خطر سوگیری در حوزه های تصادفی سازی، پنهان سازی تخصیص و کورسازی در اکثر مطالعات در سطح نامشخص یا پایین ارزیابی شد که عمدتاً به علت عدم گزارش دهی کامل این موارد در مقالات اولیه بود. با این حال، خطر سوگیری ناشی از داده های ناقص و گزارش دهی انتخابی در همه مطالعات پایین بود که نشان دهنده شفافیت

نسبی در ارائه پیامدهاست. ۳ مطالعه جدیدتر (۱۴-۱۶) از نظر سایر سوگیری ها (تعارض منافع و منابع مالی) در سطح پایین تری قرار داشتند، در حالی که ۳ مطالعه قدیمی تر (۱۳، ۱۷، ۱۸) در این حوزه نامشخص بودند. این یافته ها نشان می دهد که اگرچه اغلب مطالعات از نظر روش شناسی قابل قبول هستند، اما نبود اطلاعات کافی در مورد پنهان سازی تخصیص و کورسازی، تعمیم پذیری نتایج را با احتیاط مواجه می سازد.

جدول ۲- ارزیابی خطر سوگیری مطالعات وارد شده بر اساس ابزار SYRCLE

نویسنده / سال / رفرنس	تصادفی سازی	پنهان سازی تخصیص	کورسازی	داده های ناقص	گزارش دهی انتخابی	سایر سوگیری ها
عبدالوهاب (۲۰۰۳) (۱۳)	نامشخص	نامشخص	نامشخص	پایین	پایین	نامشخص
لی و همکاران (۲۰۱۳) (۱۷)	پایین	نامشخص	نامشخص	پایین	پایین	نامشخص
لی و همکاران (۲۰۱۴) (۱۸)	نامشخص	نامشخص	نامشخص	پایین	پایین	نامشخص
ننا و همکاران (۲۰۲۰) (۱۵)	پایین	نامشخص	نامشخص	پایین	پایین	پایین
اوجا و همکاران (۲۰۲۱) (۱۶)	پایین	نامشخص	نامشخص	پایین	پایین	پایین
چن و همکاران (۲۰۲۴) (۱۴)	پایین	نامشخص	نامشخص	پایین	پایین	پایین

تحلیل پارامترهای اسپریم

از میان مطالعات وارد شده به این مرور نظام مند، ۴ مطالعه به بررسی پارامترهای اسپریم پرداختند. در مطالعه اوجا و همکاران (۲۰۲۱)، ۲۴ موش صحرایی نر نژاد آلبینو و یستار با سن ۱۲ هفته و وزن تقریبی ۲۴۰-۲۲۰ گرم مورد بررسی قرار گرفتند. حیوانات به طور تصادفی در ۴ گروه شش تایی تقسیم شدند. گروه کنترل نرمال دی متیل سولفوکساید ۱٪ را به صورت خوراکی به مدت ۱۴ روز دریافت کرد و در روز هشتم مطالعه، محلول نرمال سالین به صورت داخل صفاقی تزریق شد. گروه دوم tBHQ را با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت خوراکی در دی متیل سولفوکساید ۱٪ به مدت ۱۴ روز دریافت کرد.

گروه سوم در روز هشتم دوکسوروبیسین را با دوز ۷ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی دریافت نمود و گروه چهارم ترکیبی از دوکسوروبیسین و tBHQ را دریافت کرد. بر اساس یافته ها، مواجهه با دوکسوروبیسین باعث کاهش معنی دار تعداد اسپریم، تحرک، زنده ماندن اسپریم و نمره جانسن و در مقابل، افزایش درصد اسپریم های دارای مورفولوژی غیرطبیعی نسبت به گروه کنترل شد. با این حال، تجویز همزمان tBHQ توانست اثرات نامطلوب دوکسوروبیسین را به طور قابل توجهی تعدیل کند؛ به گونه ای که تعداد، تحرک و زنده ماندن اسپریم افزایش یافت و تغییرات نامطلوب مورفولوژیک اسپریم کاهش پیدا کرد (۱۶). در مطالعه چن و همکاران (۲۰۲۴)، ۴۰ موش صحرایی نر

بدون پاتوژن خاص با سن ۶ هفته به ۴ گروه تقسیم شدند. گروه کنترل تنها محلول رقیق را به مدت ۲۱ روز دریافت کرد. گروه دوم در معرض سم T-2 قرار گرفت. گروه سوم به عنوان گروه پیشگیرانه، tBHQ را با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن دریافت کرد و سپس در معرض T-2 قرار گرفت و گروه چهارم به صورت همزمان tBHQ و T-2 را در مرحله درمان دریافت نمود. بر اساس نتایج، مواجهه با T-2 موجب کاهش معنی دار تحرک اسپرم نسبت به گروه کنترل شد، در حالی که در هر دو گروه دریافت کننده tBHQ، تحرک اسپرم پس از مواجهه با T-2 به طور قابل توجهی افزایش یافت (۱۴). در مطالعه ننا و همکاران (۲۰۲۰)، ۲۴ موش صحرایی نر نژاد آلبینو ویستار با سن ۱۳-۱۲ هفته و وزن ۲۴۰-۲۲۰ گرم بررسی شدند. مواجهه با سیس پلاتین باعث اختلال در اسپرماتوژنز و کاهش معنی دار تعداد اسپرم، تحرک، زنده ماندن اسپرم و نمره جانسن شد و در مقابل، درصد اسپرم های دارای مورفولوژی غیرطبیعی افزایش یافت. مداخله با tBHQ این تغییرات را به طور قابل توجهی معکوس کرد و موجب بهبود تعداد، تحرک و زنده ماندن اسپرم و کاهش مورفولوژی غیرطبیعی شد (۱۵). در مطالعه عبدالوهاب (۲۰۰۳)، ۱۸ موش نر آلبینو با وزن ۲۰-۱۸ گرم بررسی شدند. تزریق تک دوز دی برومو استونیتریل (DBAN) با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن موجب کاهش شدید تعداد و تحرک اسپرم در مقایسه با گروه کنترل شد. پیش درمانی با tBHQ به مدت ۵ روز متوالی با دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن توانست این کاهش را به طور معنی داری تعدیل کند و اثر محافظتی قابل توجهی بر پارامترهای اسپرم نشان دهد (۱۳).

یافته های بافت شناسی بیضه

تمامی مطالعات وارد شده تغییرات بافت بیضه را بررسی کردند. در مطالعه اوجا و همکاران (۲۰۲۱)، مواجهه با دوکسوروبیسین باعث کوچک شدن لوله های منی ساز، کاهش قطر آن ها و افزایش از دست رفتن سلول های زایا شد. همچنین ارتفاع اپی تلیوم لوله های منی ساز و تعداد سلول های لیدیک در مقایسه با گروه کنترل

کاهش یافت. مصرف همزمان tBHQ شدت این آسیب ها را کاهش داد و موجب افزایش قطر لوله ها، ارتفاع اپی تلیوم و تعداد سلول های لیدیک نسبت به گروه دریافت کننده دوکسوروبیسین شد (۱۶). در مطالعه چن و همکاران (۲۰۲۴)، در گروه کنترل آرایش سلول های زایا منظم و دیواره لوله های منی ساز ضخیم و سالم بود، در حالی که در گروه مواجهه با T-2، بی نظمی سلول های زایا، نازک شدن دیواره لوله ها و کاهش اسپرم بالغ در لومن مشاهده شد. تجویز tBHQ به صورت پیشگیرانه یا درمانی باعث افزایش معنی دار سطح مقطع و ارتفاع لوله های منی ساز و کاهش شدت آسیب بافتی شد (۱۴). در مطالعه ننا و همکاران (۲۰۲۰)، سیس پلاتین موجب کاهش قطر لوله های منی ساز، کاهش ارتفاع اپی تلیوم و کاهش تعداد سلول های لیدیک و افزایش از دست رفتن سلول های زایا شد. درمان با tBHQ به طور معنی داری این تغییرات را بهبود بخشید (۱۵). در مطالعه عبدالوهاب (۲۰۰۳)، مواجهه با DBAN باعث ادم، نکروز، اختلال غشای پایه، مهار اسپرماتوژنز، ظهور سلول های چندهسته ای بزرگ و خونریزی بافت بینابینی شد. پیش درمانی با tBHQ شدت این تغییرات آسیب شناختی را کاهش داد (۱۳). در مطالعه لی و همکاران (۲۰۱۳)، مواجهه با گرمای اسکروتال موجب افزایش از دست رفتن سلول های زایا شد، در حالی که در گروه های دریافت کننده tBHQ به ویژه از طریق رژیم غذایی و تزریق داخل صفاقی، حفظ بهتر ساختار لوله های منی ساز و کاهش آسیب سلولی مشاهده شد (۱۷).

شاخص های استرس اکسیداتیو

مطالعات نشان دادند مواجهه با عوامل سمی یا گرمایی باعث افزایش مالون دی آلدید و کاهش فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی می شود. در تمام مطالعات، tBHQ با کاهش سطح مالون دی آلدید و افزایش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز و گلوتاتیون احیاء شده همراه بود و نقش محافظتی خود را در برابر استرس اکسیداتیو نشان داد (۱۳-۱۸).

هورمون‌های تولیدمثل

در مطالعات مرتبط با سموم دوکسوروبیسین، سیس‌پلاتین و T-2 کاهش معنی‌دار تستوسترون سرم مشاهده شد، در حالی که مداخله با tBHQ باعث بهبود سطح تستوسترون و افزایش بیان ژن‌های مرتبط با سنتز آن گردید (۱۴-۱۶). در مدل گرمای اسکروتال، اگرچه tBHQ به حفظ ساختار بیضه کمک کرد، اما در برخی گروه‌ها با کاهش سطح تستوسترون همراه بود که نشان‌دهنده نقش تنظیمی tBHQ بر محور هورمونی در شرایط استرس گرمایی است (۱۷، ۱۸). با توجه به تعداد محدود مطالعات (۶ مطالعه)، ناهمگونی بالا در طراحی و دوز مصرفی و عدم امکان متاآنالیز، قطعیت شواهد برای تمام پیامدها در سطح پایین تا بسیار پایین ارزیابی می‌شود.

بحث

یافته‌های حاصل از ۶ مطالعه وارد شده نشان‌دهنده الگوی نسبتاً همسو از اثرات محافظتی tBHQ بر پارامترهای اسپرم، ساختار بافت بیضه و شاخص‌های استرس اکسیداتیو است؛ به‌گونه‌ای که در اکثر مطالعات، بهبود آماری معنادار در تعداد، تحرک و زنده‌مانی اسپرم و کاهش مورفولوژی غیرطبیعی گزارش شده است (۱۳-۱۶). با این حال، تفسیر این یافته‌ها باید با احتیاط صورت پذیرد، زیرا ناهمگونی قابل‌توجهی در طراحی مطالعات از نظر دوز مصرفی tBHQ (۱۰۰-۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم)، مسیر تجویز (خوراکی، داخل‌صفاقی، داخل‌بیضه‌ای)، مدت مداخله (۲۱-۵ روز)، نوع عامل آسیب‌زا (سموم شیمیایی، داروهای شیمی‌درمانی، استرس گرمایی) و گونه/نژاد حیوانات (موش معمولی، موش صحرایی ویستار، آلبینو) وجود دارد که مقایسه مستقیم نتایج و تعمیم‌پذیری آن‌ها را محدود می‌سازد. این تنوع چشم‌گیر، یکی از مهم‌ترین محدودیت‌های شواهد کنونی محسوب می‌شود و انجام پژوهش‌های استاندارد شده با دوز و مدت یکسان را برای تأیید قطعی اثرات محافظتی tBHQ ضروری می‌سازد. بر اساس شواهد تجمیع شده، محورهای مکانیسمی اصلی شامل: (۱) کاهش استرس اکسیداتیو از

طریق فعال‌سازی مسیر Nrf2 و افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، (۲) مهار التهاب و آپوپتوز در بافت بیضه و (۳) حفظ استروئیدوژنز از طریق بهبود بیان ژن‌های سنتز تستوسترون هستند.

نقش استرس اکسیداتیو در آسیب بیضه و جایگاه tBHQ

استرس اکسیداتیو، یکی از مکانیسم‌های محوری در پاتوژنز اختلالات تولیدمثلی مردان محسوب می‌شود. بیضه به دلیل میزان بالای تقسیم سلولی، غنای اسیدهای چرب غیراشباع در غشای سلول‌های زایا و مصرف بالای اکسیژن، به‌طور ویژه در برابر گونه‌های فعال اکسیژن آسیب‌پذیر است. افزایش تولید رادیکال‌های آزاد در اثر مواجهه با عواملی نظیر دوکسوروبیسین، سیس‌پلاتین، سم T-2 و DBAN منجر به پراکسیداسیون لیپیدها، تخریب غشای سلولی، آسیب DNA و اختلال در آنزیم‌های دخیل در اسپرماتوژنز می‌شود (۱۳-۱۶).

در تمامی مطالعات وارد شده، افزایش مالون‌دی‌آلدهید به‌عنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی و کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی از جمله سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز و گلوتاتیون احیاء شده به‌طور همسو گزارش شده است که مؤید القای استرس اکسیداتیو شدید در بافت بیضه است (۱۳-۱۸). به‌عنوان مثال، در مطالعه ننا و همکاران (۲۰۲۰)، سیس‌پلاتین سطح مالون‌دی‌آلدهید را تا حدود ۳ برابر کنترل افزایش داد و فعالیت سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز را به ترتیب ۴۵ و ۵۰ درصد کاهش داد؛ در حالی که tBHQ این تغییرات را به سطح نزدیک به کنترل بازگرداند (۱۵). همچنین در مطالعه اوجا و همکاران (۲۰۲۱)، دوکسوروبیسین سطح H₂O₂ را ۲/۵ برابر و مالون‌دی‌آلدهید را ۳/۲ برابر افزایش داد و tBHQ به ترتیب آن‌ها را ۴۰ و ۶۰ درصد کاهش داد (۱۶). مداخله با tBHQ در تمام این مدل‌ها با کاهش سطح مالون‌دی‌آلدهید و بازگرداندن ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بیضه همراه بوده و نشان می‌دهد که tBHQ می‌تواند تعادل اکسیدان - آنتی‌اکسیدان را به‌نفع وضعیت محافظتی سلولی تغییر دهد.

از منظر مکانیزمی، tBHQ به عنوان یکی از فعال کننده های شناخته شده مسیر Nrf2 عمل می کند. Nrf2 یک فاکتور رونویسی کلیدی است که پس از فعال سازی به هسته منتقل شده و به عناصر پاسخ آنتی اکسیدانی متصل می شود. این فرآیند منجر به افزایش بیان ژن های فاز دوم سم زدایی مانند دهیدروژناز کوئینون ۱ (NQO1)^۱، هم اکسیژناز ۱ (HO-1)^۲ و آنزیم های آنتی اکسیدانی شامل گلوکاتیون-S-ترانسفراز (GST)^۳ و گلوکاتیون ردوکتاز (GR)^۴ می شود (۱۸). فعال سازی Nrf2 موجب افزایش بیان ژن های کدکننده آنزیم های آنتی اکسیدانی و سیتوپروتکتیو می شود و از این طریق، سلول های بیضه را در برابر آسیب های ناشی از استرس اکسیداتیو محافظت می کند. شواهد حاصل از مطالعات مرتبط با گرمای اسکروتال نیز نشان می دهد که tBHQ با افزایش بیان Nrf2 و ژن های وابسته به آن (مانند NQO1، HO-1، و γ-GCS)، توان آنتی اکسیدانی سلول های بیضه را پیش از مواجهه با استرس افزایش داده و نوعی پیش شرط سازی تطابقی ایجاد می کند (۱۷، ۱۸). علاوه بر این، مطالعه لی و همکاران (۲۰۱۴) نشان داد که مهار Nrf2 با siRNA اثرات محافظتی tBHQ را حذف می کند که اثبات می کند این مسیر، واسطه اثرات tBHQ است (۱۸).

ارتباط استرس اکسیداتیو با عملکرد هورمونی بیضه

اختلال در استروئیدوژنز بیضه ای، یکی از پیامدهای مستقیم استرس اکسیداتیو است. سلول های لیدیگ به ویژه نسبت به آسیب های اکسیداتیو حساس هستند و افزایش رادیکال های آزاد می تواند با کاهش بیان و فعالیت آنزیم های کلیدی سنتز تستوسترون، از جمله StAR (پروتئین انتقال دهنده کلسترول)، CYP11A1 (آنزیم شکافنده زنجیره جانبی)، 17β-HSD (۱۷-بتا-هیدروکسی استروئید دهیدروژناز) و CYP17 (۱۷-آلفا-هیدروکسیلاز)، منجر به افت سطح تستوسترون شود. مطالعه ننا و همکاران (۲۰۲۰) با

استفاده از RT-qPCR نشان داد که سیس پلاتین بیان ژن های StAR، CYP11A1، و 17β-HSD را به ترتیب ۷۰، ۶۵، ۶۰ و ۵۵ درصد کاهش می دهد، در حالی که tBHQ این کاهش را به ۳۰-۲۰٪ محدود کرد (۱۵). مطالعه اوجا و همکاران (۲۰۲۱) نیز مؤید این یافته ها با نتایج مشابه در مدل دوکسوروبیسین است (۱۶). یافته های این مرور نشان می دهد که در مدل های مواجهه با سموم شیمیایی نظیر دوکسوروبیسین، سیس پلاتین و T-2، کاهش معنی دار تستوسترون سرم همزمان با افزایش استرس اکسیداتیو رخ می دهد (۱۴-۱۶). در این شرایط، تجویز tBHQ نه تنها باعث کاهش شاخص های استرس اکسیداتیو شده، بلکه با افزایش بیان ژن های استروئیدوژنیک و بهبود سطح تستوسترون همراه بوده است. به طور مشخص، در مطالعه چن و همکاران (۲۰۲۴)، tBHQ سطح تستوسترون را از ۱/۲ نانوگرم/میلی لیتر (در گروه T-2) به ۳/۸ نانوگرم/میلی لیتر (نزدیک به کنترل با مقدار ۴/۱) بازگرداند (۱۴). این همزمانی نشان می دهد که اثرات سودمند tBHQ بر محور هورمونی بیضه احتمالاً ثانویه به حفاظت آنتی اکسیدانی از سلول های لیدیگ و حفظ یکپارچگی مسیرهای مولکولی سنتز تستوسترون است (۱۴-۱۶).

تفسیر نتایج متناقض هورمونی در مدل گرمای اسکروتال

در مقابل، یافته های مربوط به مدل گرمای اسکروتال تصویر پیچیده تری از اثر tBHQ بر هورمون های تولیدمثلی ارائه می دهد. اگرچه در این مدل، tBHQ به طور واضح موجب حفظ ساختار بافت بیضه، کاهش از دست رفتن سلول های زایا و افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی شده است، اما در برخی گروه ها کاهش سطح تستوسترون گزارش شده است (۱۷، ۱۸). به طور مشخص، در مطالعه لی و همکاران (۲۰۱۳)، سطح تستوسترون در گروه دریافت کننده tBHQ خوراکی به میزان ۲۵٪ و در گروه تزریق داخل صفاقی به میزان ۳۵٪ نسبت به گروه کنترل گرمایی کاهش یافت، در حالی که آسیب بافتی به طور همزمان کاهش

¹ NAD(P)H dehydrogenase [quinone] 1

² Heme oxygenase-1

³ Glutathione S-transferases

⁴ Glutathione reductase

چشمگیری داشت (۱۷). این پدیده در نگاه نخست ممکن است متناقض به نظر برسد، اما می توان آن را به صورت محتاطانه و در قالب یک فرضیه تفسیر کرد.

از نظر مکانیسمی، گرمای اسکروتال باعث افزایش بیان پروتئین های شوک حرارتی و فعال سازی مسیرهای آپوپتوز میتوکندریایی می شود. tBHQ از طریق فعال سازی مسیر Nrf2، ضمن کاهش تولید ROS، ممکن است مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با هیپوتالاموس را نیز تعدیل کند (۱۸). شواهدی وجود دارد که گونه های فعال اکسیژن می توانند محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گناد را مختل کرده و بر تنظیم هورمون های تولیدمثلی از جمله تستوسترون تأثیر منفی بگذارند (۱۹، ۲۰). به طور مشخص، دربندی و همکاران (۲۰۱۸) نشان دادند که استرس اکسیداتیو از طریق تأثیر بر ترشح GnRH از هیپوتالاموس و کاهش حساسیت هیپوفیز به آن، منجر به کاهش ترشح LH و FSH و در نتیجه کاهش سنتز تستوسترون در سلول های لیدیگ می شود (۱۹). بر اساس این شواهد، کاهش تستوسترون در مدل گرمای اسکروتال می تواند در نتیجه اختلال در محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گناد ناشی از استرس اکسیداتیو باشد. در این شرایط، کاهش تستوسترون می تواند به صورت بالقوه به عنوان یک مکانیسم حفاظتی فیزیولوژیک عمل کند، هرچند تأیید این فرضیه نیازمند مطالعات پژوهشی بیشتری است.

آنچه مشخص است، همزمانی کاهش تستوسترون با کاهش آسیب بافتی در گروه های دریافت کننده tBHQ در مطالعه لی و همکاران (۲۰۱۳) نشان دهنده یک ارتباط همراهی است، نه لزوماً رابطه علی (۱۷). فعال سازی مسیر Nrf2 توسط tBHQ در مطالعه لی و همکاران (۲۰۱۴) با کاهش بیان ژن های استروئیدوژن همراه بود (۱۸). با این حال، برای تفسیر کاهش تستوسترون به عنوان یک مکانیسم حفاظتی، شواهد مستقیم کافی وجود ندارد و این تفسیر در حد یک فرضیه پژوهشی باقی می ماند که باید در مطالعات آینده با طراحی مناسب آزمون شود. بنابراین، کاهش تستوسترون مشاهده شده در برخی گروه های گرمایی

لزوماً نشانه اثر منفی tBHQ نیست، بلکه می تواند بیانگر تنظیم مجدد عملکرد هورمونی در پاسخ به استرس شدید باشد؛ تنظیمی که در نهایت به حفظ بافت بیضه و پیشگیری از آسیب های برگشتناپذیر کمک می کند.

نقش ضدالتهابی و ضدآپوپتوتیک tBHQ

علاوه بر استرس اکسیداتیو، التهاب و آپوپتوز نیز به عنوان مکانیسم های مشارکت کننده در آسیب بیضه شناسایی شده اند. در مطالعه چن و همکاران (۲۰۲۴)، سم T-2 باعث افزایش سیتوکین های التهابی TNF- α و IL-1 β به ترتیب به میزان ۴/۲ و ۳/۸ برابر کنترل شد، در حالی که tBHQ این افزایش را به ۱/۵ و ۱/۳ برابر کاهش داد (۱۴). همچنین، بیان پروتئین Bax (پروآپوپتوتیک) در گروه T-2 به ۳ برابر کنترل رسید و tBHQ آن را به ۱/۴ برابر کاهش داد؛ در مقابل، Bcl-2 (ضدآپوپتوتیک) که به نصف کاهش یافته بود، به ۹۰٪ کنترل بازگردانده شد. این یافته ها نشان می دهد که tBHQ از طریق مهار مسیرهای التهاب (NF-kB) و آپوپتوز میتوکندریایی نیز اثر محافظتی اعمال می کند (۱۴). مطالعه ننا و همکاران (۲۰۲۰) نیز کاهش معنادار بیان کاسپاز-۳ را در گروه دریافت کننده tBHQ گزارش کرد (۱۵).

نقاط قوت و محدودیت ها

بر اساس دانش موجود، این مرور نظام مند یکی از معدود مطالعاتی است که به صورت جامع و یکپارچه به بررسی اثرات tBHQ بر پیامدهای مرتبط با عملکرد بیضه، از جمله پارامترهای اسپرم، ساختار بافت بیضه، شاخص های استرس اکسیداتیو و هورمون های تولیدمثلی در مدل های حیوانی پرداخته است. در حالی که بسیاری از مطالعات پیشین، نقش tBHQ را به طور مجزا و محدود در چارچوب استرس اکسیداتیو یا مسیر Nrf2 بررسی کرده اند، این مطالعه با تلفیق شواهد حاصل از مدل های مختلف آسیب بیضه ای شامل مواجهه با سموم شیمیایی، داروهای شیمی درمانی و استرس گرمایی، دیدگاهی چندبعدی و مقایسه ای نسبت به اثرات محافظتی tBHQ ارائه می دهد. از مهم ترین نقاط قوت این پژوهش می توان به جستجوی

گسترده و نظام‌مند در پایگاه‌های معتبر علمی بدون محدودیت زمانی، استفاده از معیارهای ورود و خروج شفاف و از پیش تعریف‌شده و تمرکز بر مطالعات تجربی *in vivo* با طراحی کنترل شده اشاره کرد که امکان ارزیابی دقیق اثرات بیولوژیک tBHQ را فراهم ساخته است. همچنین، بررسی همزمان پیامدهای عملکردی (مانند کیفیت اسپرم)، ساختاری (یافته‌های بافت‌شناسی بیضه)، بیوشیمیایی (شاخص‌های استرس اکسیداتیو) و هورمونی، از دیگر نقاط قوت این مرور محسوب می‌شود که به درک جامع‌تری از مکانیسم‌های احتمالی اثر tBHQ کمک می‌کند. علیرغم تلاش برای انجام یک مرور نظام‌مند جامع بر اساس دستورالعمل PRISMA 2020، مطالعه حاضر با محدودیت‌های متعددی مواجه بود. مهم‌ترین محدودیت، ناهمگونی قابل توجه در طراحی مطالعات اولیه شامل تفاوت در گونه حیوانی (موش معمولی، موش صحرایی و یستار، آلبینو و موش صحرایی نر عاری از پاتوژن‌های خاص)، سن حیوانات (از ۱۳-۶ هفته)، وزن (از ۱۸-۲۴۰ گرم)، نوع و شدت عامل آسیب‌زا (دی‌برومواستونیت‌ریل، گرمای اسکروتال، سیس‌پلاتین، دوکسوروبیسین، سم T-2)، دوز tBHQ (از ۱۰۰-۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم و نیز ۱٪ وزنی)، مسیر تجویز (خوراکی، داخل‌صفافی، داخل‌بیضه‌ای) و مدت مداخله (از ۲۱-۵ روز) بود که انجام متاآنالیز و ارائه نتایج کمی یکپارچه را به‌طور کامل منتفی ساخته است. از نظر روش‌شناختی، اگرچه ارزیابی ریسک سوگیری با استفاده از SYRCLE's Risk of Bias Tool انجام شد، در برخی مطالعات اولیه اطلاعات کافی برای قضاوت دقیق درباره تصادفی‌سازی، پنهان‌سازی تخصیص، کورسازی و گزارش‌دهی انتخابی وجود نداشت؛ همچنین جستجوی مطالعات خاکستری (مانند پایان‌نامه‌ها و مقالات کنفرانسی) انجام نشد که می‌تواند منجر به سوگیری انتشار شود، جستجو فقط به مقالات انگلیسی زبان محدود گردید و پروتکل این مرور در پایگاه PROSPERO ثبت نشده بود. از نظر پیامدها، اندازه‌گیری شاخص‌های مولکولی و ژنی به‌صورت یکنواخت در همه مطالعات انجام نشده بود؛ به‌طور

مشخص بیان ژن Nrf2 تنها در ۲ مطالعه، ژن‌های استروئیدوژنز تنها در ۲ مطالعه، هورمون‌های LH و FSH تنها در ۲ مطالعه و شاخص‌های آپوپتوز تنها در ۲ مطالعه اندازه‌گیری شده بودند و در برخی مطالعات نیز داده‌های کامل هورمونی یا بافت‌شناسی با جزئیات کافی گزارش نشده بود. در نهایت، از نظر تعمیم‌پذیری، تمامی مطالعات وارد شده حیوانی بودند و تفاوت‌های بین‌گونه‌ای قابلیت تعمیم مستقیم نتایج به انسان را محدود می‌کند؛ همچنین تفاوت نتایج هورمونی به‌ویژه در مدل‌های گرمای اسکروتال (که هر دو مطالعه آن توسط یک گروه تحقیقاتی انجام شده) نشان می‌دهد که پاسخ به tBHQ وابسته به نوع و شدت استرس و شرایط فیزیولوژیک زمینه‌ای است و نیازمند تفسیر محتاطانه می‌باشد. با توجه به محدودیت‌های ذکر شده، یافته‌های این مرور باید به‌عنوان شواهد اولیه و مقدماتی در نظر گرفته شوند که نیازمند تأیید توسط مطالعات بیشتر با طراحی استاندارد و هماهنگ هستند.

پیشنهادهات

با توجه به یافته‌های این مرور نظام‌مند، انجام مطالعات آینده با طراحی دقیق‌تر ضروری به‌نظر می‌رسد. پیشنهاد می‌شود پژوهش‌های آتی بر استانداردسازی دوز، مسیر تجویز و مدت مداخله tBHQ در مدل‌های حیوانی تمرکز کنند تا امکان مقایسه مستقیم نتایج و انجام متاآنالیز در آینده فراهم شود. همچنین، استفاده از مدل‌های حیوانی متنوع‌تر و بررسی اثر tBHQ در مراحل مختلف چرخه اسپرماتوژنز می‌تواند به روشن‌تر شدن دامنه اثرات این ترکیب کمک کند. از منظر مکانیزمی، انجام مطالعاتی که به‌طور همزمان مسیرهای مولکولی مرتبط با Nrf2، التهاب، آپوپتوز و استروئیدوژنز را بررسی کنند، می‌تواند درک عمیق‌تری از نحوه عملکرد tBHQ در شرایط استرس‌زا فراهم آورد. بررسی تعامل tBHQ با سایر مسیرهای تنظیم‌کننده تعادل اکسیدان - آنتی‌اکسیدان و نیز نقش احتمالی آن در تنظیم اپی‌ژنتیک ژن‌های مرتبط با باروری، از دیگر حوزه‌های پژوهشی ارزشمند در آینده خواهد بود. علاوه بر این، پیشنهاد می‌شود مطالعات آینده به بررسی اثر هم‌افزای tBHQ با سایر ترکیبات

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از طرح تحقیقاتی مصوب شورای پژوهشی کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی (به شماره ثبت ۴۴۰۲۲ / ص ۱۴۰۳) می باشد. بدین وسیله از کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی و معاونت تحقیقات و فن آوری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی بابت حمایت مالی از این مطالعه، تشکر و قدردانی می شود.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می کنند که هیچ گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد، این پژوهش تضاد منافع نداشت.

ملاحظات اخلاقی

پژوهش حاضر مورد تأیید کمیته اخلاق در پژوهش معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با شناسه IR.SBMU.RETECH.REC.1403.408 قرار گرفت.

حمایت مالی

حمایت مالی این پژوهش، توسط کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی و معاونت تحقیقات و فن آوری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام شده است.

مشارکت نویسندگان

دکتر غزاله اسلامیان در طراحی مطالعه، طراحی استراتژی جستجو مقالات و نگارش مقاله، فاطمه حبیب الهی در جستجوی مقالات، استخراج داده ها و نگارش مقاله، کیانا حسینی در جستجوی مقالات و نگارش مقاله مشارکت داشته اند. همچنین متن کامل مقاله توسط تمام نویسندگان مورد تأیید است.

آنتی اکسیدانی یا مداخلات محافظتی بپردازند تا امکان طراحی راهبردهای ترکیبی برای کاهش آسیب های بیضه ای ناشی از سموم محیطی یا داروهای شیمی درمانی فراهم شود. در گام های بعدی، انجام مطالعات پیش بالینی انتقالی و در نهایت کارآزمایی های بالینی کنترل شده، می تواند نقش بالقوه tBHQ یا ترکیبات مشابه آن را در پیشگیری یا کاهش ناباروری مردانه روشن تر سازد. در مجموع، یافته های این مطالعه نشان می دهد که tBHQ می تواند به عنوان یک عامل محافظتی امیدوار کننده در برابر آسیب های اکسیداتیو بیضه مطرح باشد؛ با این حال، برای ترجمه این شواهد به کاربردهای بالینی، انجام پژوهش های نظام مندتر، استاندارد شده و مبتنی بر انسان ضروری است.

نتیجه گیری

در مجموع، شواهد موجود حاکی از آن است که در مدل های مختلف آسیب بیضه ای، مصرف tBHQ با کاهش استرس اکسیداتیو، افزایش فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی و تغییر در بیان مسیرهای مولکولی مرتبط با Nrf2 همراه بوده است. همچنین، بین مصرف tBHQ و بهبود پارامترهای اسپرم و ساختار بافت بیضه در اکثر مطالعات ارتباط مثبت مشاهده شده است. با این حال، به دلیل وجود ناهمگونی در دوز، مسیر تجویز و مدل های آسیب و نیز مشاهده نتایج غیرهمسو به ویژه در سطح تستوسترون در مدل های گرمایی، نمی توان با قطعیت از رابطه علی و معلولی بین tBHQ و اثرات محافظتی باروری سخن گفت. پاسخ های هورمونی متفاوت در مدل های مختلف نشان می دهد که نوع استرس، شدت آن و مسیر تجویز ممکن است در نتایج مؤثر باشند. بنابراین، تفسیر یافته ها باید با احتیاط و در بستر فیزیولوژیک هر مدل انجام شود و انجام پژوهش های استانداردتر برای تعیین ماهیت این ارتباط ضروری است.

منابع

1. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical biochemistry* 2018; 62:2-10.
2. Kumar N, Singh AK. Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: A review of literature. *Journal of human reproductive sciences* 2015; 8(4):191-6.
3. Laraib S, Asad A, Nathaniel S. Psychological Effects of Infertility in Males and Females. *Asian Journal of Research in Medicine and Medical Science* 2024; 6(1):31-7.
4. Esteves SC, Hamada A, Kondray V, Pitchika A, Agarwal A. What every gynecologist should know about male infertility: an update. *Archives of gynecology and obstetrics* 2012; 286(1):217-29.
5. Ganji M, Eslamian G, Amirjannati N, Noormohammadi M, Amirjannati N. Relationship between Food Group Intake and Sperm DNA Fragmentation Index in Idiopathic Infertile Men. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2025; 28(6):36-50.
6. Asadi N, Bahmani M, Kheradmand A, Rafieian-Kopaei M. The impact of oxidative stress on testicular function and the role of antioxidants in improving it: a review. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 2017; 11(5):IE01.
7. Sharma GN, Gupta G, Sharma P. A comprehensive review of free radicals, antioxidants, and their relationship with human ailments. *Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression* 2018; 28(2):139-54.
8. Lourenço SC, Moldão-Martins M, Alves VD. Antioxidants of natural plant origins: From sources to food industry applications. *Molecules* 2019; 24(22):4132.
9. Xiu-Qin L, Chao J, Yan-Yan S, Min-Li Y, Xiao-Gang C. Analysis of synthetic antioxidants and preservatives in edible vegetable oil by HPLC/TOF-MS. *Food Chemistry* 2009; 113(2):692-700.
10. Xu X, Liu A, Hu S, Ares I, Martínez-Larrañaga MR, Wang X, et al. Synthetic phenolic antioxidants: Metabolism, hazards and mechanism of action. *Food Chemistry* 2021; 353:129488.
11. Mannucci A, Argento FR, Fini E, Coccia ME, Taddei N, Becatti M, et al. The impact of oxidative stress in male infertility. *Frontiers in Molecular Biosciences* 2022; 8:799294.
12. Silva R, Carrageta DF, Alves MG, Silva BM, Oliveira PF. Antioxidants and male infertility. *Antioxidants* 2022; 11(6):1152.
13. Abdel-Wahab MH. Testicular toxicity of dibromoacetonitrile and possible protection by tertiary butylhydroquinone. *Pharmacological research* 2003; 47(6):509-15.
14. Chen Y, Zhang X, Lan S, Liang S, Zhang M, Zhang S, et al. Tert-butylhydroquinone mitigates t-2-toxin-induced testicular dysfunction by targeting oxidative stress, inflammation, and apoptosis in rats. *Toxics* 2024; 12(5):335.
15. Nna VU, Ujah GA, Suleiman JB, Mohamed M, Nwokocha C, Akpan TJ, et al. Tert-butylhydroquinone preserve testicular steroidogenesis and spermatogenesis in cisplatin-intoxicated rats by targeting oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Toxicology* 2020; 441:152528.
16. Ujah GA, Nna VU, Suleiman JB, Eleazu C, Nwokocha C, Rebene JA, et al. Tert-butylhydroquinone attenuates doxorubicin-induced dysregulation of testicular cytoprotective and steroidogenic genes, and improves spermatogenesis in rats. *Scientific Reports* 2021; 11(1):5522.
17. Li YS, Piao YG, Nagaoka K, Watanabe G, Taya K, Li CM. Preventive effect of tert-butylhydroquinone on scrotal heat-induced damage in mouse testes. *Genet Mol Res* 2013; 12(4):5433-41.
18. Li Y, Cao Y, Wang F, Pu S, Zhang Y, Li C. Tert-butylhydroquinone attenuates scrotal heat-induced damage by regulating Nrf2-antioxidant system in the mouse testis. *General and Comparative Endocrinology* 2014; 208:12-20.
19. Darbandi M, Darbandi S, Agarwal A, Sengupta P, Durairajanayagam D, Henkel R, et al. Reactive oxygen species and male reproductive hormones. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2018; 16(1):87.
20. Ko SH. Effects of heat stress-induced sex hormone dysregulation on reproduction and growth in male adolescents and beneficial foods. *Nutrients* 2024; 16(17):3032.

The Effects of tert-Butylhydroquinone on Parameters Related to Reproductive Performance and Oxidative Stress in Rodent Models: A Systematic Review

Fatemeh Habibollahi¹, Ghazaleh Eslamian^{2*}, Kiana Hasibi¹

1. M.Sc. Student of Food Science and Technology, Student Research Committee, School of Nutrition and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Assistant Professor, Department of Cellular and Molecular Nutrition, School of Nutrition and Food Technology, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Abstract

Received: Jan 21, 2026 Accepted: Apr 29, 2026

Introduction: Oxidative stress is recognized as one of the key mechanisms in damage to sperm and testicular tissue. Tert-butylhydroquinone (tBHQ) is widely used in the food industry. There is evidence regarding its biological effects on the reproductive system. The objective of this study was to systematically review the available evidence on the effect of tBHQ on fertility-related parameters and oxidative stress in male rodents.

Methods: This study was conducted based on the PRISMA guidelines. A time-unlimited literature search was performed in PubMed, Scopus, and ScienceDirect databases using relevant keywords. Experimental animal studies investigating the effect of tBHQ on sperm quality, testicular tissue, hormonal profiles, and oxidative stress indices were included.

Results: The results of six eligible studies indicated that tBHQ consumption in most animal models was associated with a significant improvement in sperm parameters, including increased sperm count, motility, viability, and decreased abnormal morphology. tBHQ also reduced testicular tissue damage, increased the diameter and epithelial height of seminiferous tubules, and preserved germ cells. Biochemically, tBHQ helped modulate oxidative stress by increasing the activity of antioxidant enzymes such as superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase, and by decreasing malondialdehyde levels. Most studies reported increased testosterone levels and improved pituitary-gonadal axis function, although the results regarding changes in testosterone concentration were not consistent.

Conclusion: According to the available evidence, tBHQ consumption associates with reduced oxidative stress markers, improved testicular structure, and enhanced sperm quality in male rodents. Although these findings suggest a positive association with fertility parameters, definitive causal conclusions are precluded by the limited number of studies, heterogeneity in designs, and inconsistent results, particularly regarding hormonal changes. Conducting more studies with standard design, evaluating the dose-response effect and investigating the molecular mechanisms, seems necessary to explain the effects of tBHQ more precisely.

Keywords: Male Infertility, Oxidative Stress, Rodent, Sperm, tBHQ, Testis

Please cite this article as:

Habibollahi F, Eslamian Gh, Hasibi K. The Effects of tert-Butylhydroquinone on Parameters Related to Reproductive Performance and Oxidative Stress in Rodent Models: A Systematic Review. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2026; 29(2):84-97. DOI: 10.22038/ijogi.2026.94440.6674