

HUBUNGAN ANTARA SITOKIN DAN INFERTILITAS PADA PRIA



Disusun Oleh:

Benedikta Diah Saraswati (199704162024062001)

FAKULTAS KEDOKTERAN
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2024

DAFTAR ISI

Halaman Depan

Daftar Isi	2
BAB I PENDAHULUAN.....	3
1. Pendahuluan	3
BAB II ISI.....	4
2.1. Infertilitas	4
2.2. Struktur dan Fungsi Testis.....	6
2.3. Sitokin pada Sistem Reproduksi Pria	7
BAB III PENUTUP.....	11
DAFTAR PUSTAKA.....	12

BAB I

PENDAHULUAN

1. Pendahuluan

Diperkirakan sebanyak 15% pasangan di dunia mengalami kesulitan dalam memperoleh keturunan, dan sekitar 30-50% kasus disebabkan oleh infertilitas pada pria. Infertilitas pada pria dapat terjadi karena kelainan bawaan (congenital), kelainan endokrin/hipogonadisme, kelainan genetik, ataupun bersifat idiopatik atau tidak diketahui penyebabnya. Gaya hidup tidak sehat seperti merokok dan minum alkohol, penggunaan sejumlah obat-obatan tertentu, keberadaan tumor dan kanker, serta ketidakseimbangan antara *oxygen reactive species* (ROS) dan antioksidan pada organ sistem reproduksi meningkatkan risiko infertilitas pada pria. Infeksi dan inflamasi pada saluran reproduksi pria juga dilaporkan sebagai salah satu faktor risiko pada infertilitas pria.¹⁻³

Sitokin merupakan sekelompok peptida kecil yang memiliki aktivitas imun yang beragam dan dapat disekresi oleh beragam sel. Suatu sitokin yang berikatan pada reseptor sel target akan menstimulasi transduksi sinyal, meregulasi pertumbuhan sel, memicu proliferasi dan diferensiasi sel. Pada keadaan tertentu, sitokin diproduksi oleh sel imun testis, sel interstitial, sel Sertoli, dan sel spermatogonia, berfungsi sebagai sinyal intrasel yang meregulasi pertumbuhan dan diferensiasi sel germinal, reproduksi neuroendokrin, serta ikut serta berperan dalam proses spermatogenesis.⁴

Sejumlah penelitian melaporkan bahwa cairan semen mengandung IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, TNF- α , IFN- γ , dan beberapa jenis sitokin lainnya. Dalam keadaan normal keberadaan sitokin dilaporkan berperan dalam proses spermatogenesis maupun fungsi sperma, sehingga dinilai dapat mempengaruhi fertilitas pada pria. Naz dan Kaplan. melaporkan bahwa konsentrasi interleukin – 6 (IL-6) pada pria infertile dilaporkan lebih tinggi dibandingkan pada pria sehat/fertile. Qian et al. menyebutkan bahwa IL-6 dan IL-8 dapat mempengaruhi motilitas sperma. Sejumlah penelitian menyebutkan bahwa infertilitas pada pasien varikokel berasosiasi dengan sitokin. Infeksi bakteri *Chlamydia* pada pria infertile dilaporkan menimbulkan reaksi inflamasi pada saluran genital pria yang memicu peningkatan konsentrasi IL-6. Selain itu sitokin juga diduga menjadi mediator bagi stress oksidatif dan berpotensi merubah keseimbangan redoks.⁵⁻⁸

Dalam makalah ini akan dibahas mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi infertilitas pria, jenis dan peran sitokin pada saluran genital pria, serta keberadaan sitokin pada sejumlah faktor yang mempengaruhi infertilitas pria.

BAB II

ISI

2.1. Infertilitas

Infertilitas didefinisikan sebagai suatu kelainan pada sistem reproduksi yang ditentukan dengan kegagalan dalam mencapai suatu kehamilan atau mendapatkan keturunan setelah 12 bulan atau lebih hubungan seksual secara rutin tanpa kontrasepsi.⁹ Sekitar 8 – 12% pasangan di usia reproduktif atau sekitar 1 dari 7 pasangan didunia mengalami kesulitan dalam memperoleh keturunan. Di Amerika Serikat, infertilitas mempengaruhi kurang lebih 15% pasangan. Di tahun 2010, setidaknya terdapat 180 juta orang mengalami infertilitas. Penyebab kasus infertilitas terjadi sebesar 20 – 30% karena pria, sekitar 20 – 35% karena wanita, sedangkan sekitar 10% kasus tidak diketahui penyebabnya.^{2,9}

Infertilitas pada pria dapat didefinisikan sebagai ketidak mampuan seorang pria untuk membuat seorang wanita mengandung, dengan minimum satu tahun tanpa kontrasepsi. Diperkirakan terdapat sekitar tujuh persen pria di dunia menderita infertilitas. Infertilitas pada pria dapat ditandai dengan adanya kegagalan dalam produksi sperma maupun kegagalan fungsi sperma dalam proses fertilisasi.¹⁰ Infertilitas dapat bersifat permanen atau subfertil, yang berarti kemungkinan terjadinya kehamilan spontan akan menurun. Terdapat beragam penyebab dan faktor risiko yang berkontribusi pada meningkatnya insiden infertilitas pria. Penyebab dan faktor risiko infertilitas pada pria dapat dikelompokkan sebagai bawaan (*congenital*), adaptif (*acquired*), dan idiopatik (Tabel 1).

Tabel 1. Penyebab dan faktor risiko infertilitas pada pria

Faktor Kongenital	Faktor Adaptif	Faktor Risiko Idiopatik
Anorchia	Varikokel	Merokok
Cryptorkidisme	Trauma testikel	Alkohol
Mikrodelesi kromosom Y	Tumor sel germinal	Obesitas
Sindroma Klinefelter	Infeksi urogenital	Stress fisiologis
Sindroma Kallman	Hipogonadisme hipogonadotropik	Faktor makanan
Translokasi Robertsonian	Penyakit sistemik	Paparan lingkungan dan toksin

Infertilitas pada pria dapat disebabkan karena adanya kelainan endokrin (hipogonadisme) sekitar 2-5%, gangguan transportasi sperma (vasektomi) sekitar 5%, gangguan testikel primer sekitar 65-80%, dan penyebab idiopatik (parameter semen normal, tetapi infertil) sekitar 10-20%. Beberapa sindroma dapat menyebabkan infertilitas pada pria akibat adanya kelainan genetik bawaan. Sindroma tersebut di antaranya sindrom Kallman, sindrom Klinefelter, abnormalitas kromosom yang menyebabkan kemunduran fungsi testikel, mikrodelesi pada kromosom Y, mutasi gen *cystic fibrosis* yang berasosiasi dengan absennya vas deferens, sindrom sel Sertoli, kelainan pada gen-gen reseptor hormone, dan delesi gr/gr.¹⁰

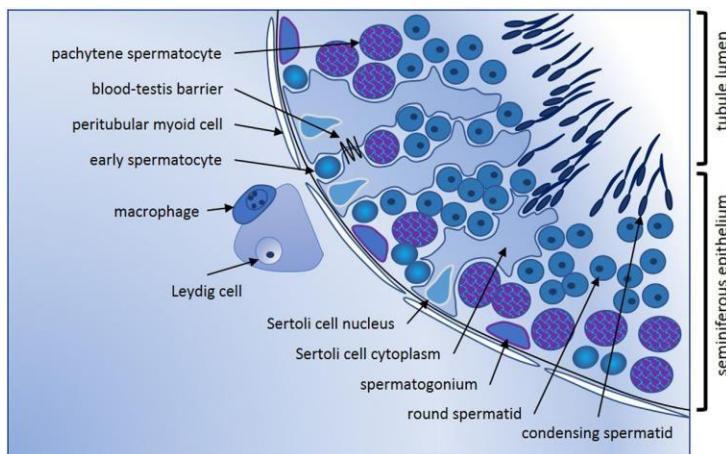
Varicocele merupakan salah satu faktor utama infertilitas pria di antara faktor-faktor adaptif, dengan persentase sekitar 40%. Varikokel ditandai dengan keadaan dilatasi pada vena flexus pampiniformus yang membawa darah dari testis. Mayoritas pria infertile dengan varikokel memiliki karakteristik sperma yang abnormal. Sekitar 30 – 50% kasus infertilitas pada pria bersifat idiopatik, tidak dapat terlihat atau dikontribusi oleh infertilitas wanita. Sebesar 37 juta pria dengan infertilitas idiopatik memiliki karakteristik semen yang berubah dan ditandai dengan adanya peningkatan *reactive oxygen species* (ROS). Gaya hidup merokok, minum-minuman alkohol, paparan radiasi dan toksin, infeksi, serta inflamasi dilaporkan berhubungan dengan peningkatan ROS pada manusia. ROS berperan penting dan sangat berpengaruh dalam sistem reproduksi pria. Tingginya kadar ROS pada semen mungkin dapat merusak membran seluler dan mengoksidasi lipid, sehingga berkorelasi secara negative dengan parameter fungsi sperma. Secara klinis, peningkatan kadar ROS teramati pada pasien dengan motilitas dan morfologi sperma yang abnormal, dan oksidatif stress memerankan peran penting dalam faktor infertilitas pria ditandai dengan tingginya kadar ROS.^{2,10,11}

Infertilitas pada pria juga dapat diklasifikasikan sebagai kelainan *pre-testicular*, kelainan testicular dan kelainan *post-testicular*. Penyebab kelainan *pre-testicular* termasuk diantaranya hipogonadisme hipogonadotropik, disfungsi ereksi atau kelainan coital seperti ejakulasi *retrograde*, tidak ejakulasi, faktor genetik, dan kelainan kromosom. Kelainan testicular termasuk tumor testicular, disfungsi testicular primitive, kriptodisme, dan testis atropik. Varikokel berasosiasi dengan infertilitas pria, melalui gangguan termoregulasi testikel karena adanya kelainan mekanisme regulasi panas pada vena pampiniformus flexus. Disfungsi epididymis dapat disebabkan oleh adanya paparan fetal intrauterine pada estrogen, obat-obatan dan toksin kimia, kista epididymis, spermatoseles dengan atau tanpa operasi, maupun epididymitis.¹⁰

2.2. Struktur dan Fungsi Testis

a. Struktur dan fungsi testis

Testis merupakan organ penting dalam sistem reproduksi pria yang berperan dalam menghasilkan sperma dan testosterone. Produk tersebut disintesis pada dua kompartemen yang berbeda, yaitu pada tubulus seminiferous dan ruang interstitial (Gambar 1). Sel Sertoli membentuk struktur dasar tubulus seminiferous dimana setiap tahap spermatogenesis terjadi. Tubulus dikelilingi oleh sel myoid peritubular, yang menyatu dengan sel Sertoli membangun membran basal tempat sel-sel precursor sperma, dimana mitosis spermatogonia terjadi. Sejumlah sel imun seperti sel makrofag dan sel mast dapat ditemukan dekat dengan batas tubulus. Testosterone dihasilkan oleh sel Leydig, yang terletak di interstitium, dekat dengan keberadaan sel-sel imun, termasuk makrofag, fibroblast, dan pembuluh darah serta pembuluh limfatis.⁴



Gambar 1. Struktur Testis

b. Sistem imun pada testis

Sel germinal testis mengekspresikan protein penting yang tidak secara langsung diekspresikan, melainkan pada suatu waktu tertentu selama proses perkembangan. Ekspresi protein tersebut dapat menimbulkan suatu respon imun yang secara fisiologis harus dapat dicegah. Mekanisme '*immune privilege*' pada jaringan testis tersebut diperlukan untuk mencegah terjadinya autoimunitas patogenik. Regulasi sistem imun untuk mencegah timbulnya reaksi imun terjadi dengan cara segregasi fisik sel-sel germinal, yang berkembang hanya setelah pubertas, menjauh dari kontak langsung dengan sistem imun, dan akan terposisi secara lebih apikal dalam epitelium tubulus seminiferous. Sel Sertoli secara aktif memfagositosis sitoplasma sel germinal haploid sisa saat spermatozoa lepas dari lumen tubulus. Sel Leydig dan sel Sertoli mendukung

regulasi sistem imun dengan memproduksi molekul imunsupresif seperti actin A, testosterone, PDL-1, Gas6, ProS, dan TGF β .⁴

Jenis sel imun pada testis sehat yang paling banyak adalah makrofag, yang merupakan kontributor bagi suasana imunosupresif dengan memproduksi sejumlah sitokin anti-inflamasi, seperti IL-10 dan TGF β . Selain makrofag juga dapat ditemukan sel mast, sel dendritic, dan limfosit T. Tanpa adanya kontrol regulasi imun, presentasi antigen spesifik permukaan sel makrofag dan dendritic testis akan menyebab aktivasi respon limfosit T dan reaksi imun humoral maupun seluler. Pada jaringan testis yang sehat, perkembangan sel germinal normal tidak terganggu oleh keberadaan sel imun dan sitokinya. Sebaliknya, perubahan homeostasis imun, berasosiasi dengan infeksi dan inflamasi, yang dapat mengarah pada infertilitas pria.⁴

2.3. Sitokin pada Sistem Reproduksi Pria

Sitokin merupakan suatu polipeptida faktor regulator yang terlibat dan berperan dalam respon imun, pertumbuhan dan diferensiasi seluler, inflamasi dan perbaikan. Sitokin merupakan bagian atau komponen dari respon imun bawaan. Produksi sitokin bergantung pada respon terhadap adanya antigen asing, pathogen, dan inflamasi. Pada saluran genital pria, sitokin diproduksi oleh testis (sel-sel imun dan sel Sertoli), dan berperan dalam mengatur proliferasi sel germinal dan diferensiasi sel mesenkimal, serta mengambil peran dalam proses anabolisme steroid. Sejumlah sitokin seperti interleukin 1 (IL-1), IL-6, TNF, dan activin A, diproduksi oleh sel Sertoli atau sel spermatogenic selama siklus pematangan tubulus seminiferous.¹⁰ Sejumlah sitokin pada plasma semen dilaporkan berkorelasi dengan sejumlah parameter kualitas semen seperti konsentrasi sperma, motilitas sperma, viabilitas dan morfologi sperma (Tabel 2).

Tabel 2. Jenis-jenis sitokin yang ditemukan pada cairan semen dan saluran reproduksi pria¹⁰

Jenis	Efek dalam sistem reproduksi
Interleukin- 1 α (IL – 1 α)	Regulasi spermatogenesis melalui rekonstruksi <i>blood – testis barrier</i>
IL – 1	Regulasi spermatogenesis
IL – 2	Regulasi spermatogenesis Meningkat pada kasus dispermia Berkorelasi negative dengan produksi testosterone Melipatgandakan umpan balik negative testosterone pada produksi LH oleh hipofisis

IL – 4	Meningkat pada kasus infertilitas yang tidak dapat dijelaskan
IL – 6	Regulasi spermatogenesis
	Meningkat pada kasus dispermia
	Berhubungan negative dengan parameter spermogram
IL – 8	Meningkat pada kasus dispermia
	Berhubungan negative dengan parameter spermogram
IL – 10	Regulasi spermatogenesis
IL – 17	Berkorelasi negative dengan motilitas sperma
IL – 18	Terlibat dalam spermatogenesis
	Berkorelasi negative dengan konsentrasi dan motilitas sperma
IL – 21	Berkorelasi positif dengan produksi auto-antibodi yang bertanggungjawab terhadap infertilitas
TNF – α	Regulasi spermatogenesis
	Berkorelasi negative dengan serum testosterone dengan menghambat steroidogenesis
	Meningkat pada kasus infertilitas yang tidak dapat dijelaskan
IFN – γ	Meningkat pada kasus infertilitas yang tidak dapat dijelaskan

Pada sistem reproduksi pria, aktivitas sitokin memodulasi perkembangan dan fungsi testis. Pada testis sitokin juga berperan dalam melindungi dan membantu memproduksi sperma. Sel Sertoli dan sel Leydig dapat distimulasi untuk memproduksi sitokin dalam jumlah besar sehingga nantinya akan membantu meregulasi perkembangan sel Sertoli dan sel spermatogenik. Sel spermatogenik memproduksi TNF, yang dapat berperan sebagai suatu molekul sinyal yang akan meregulasi fungsi sel Sertoli dan kematian sel dalam merespon adanya zat toksik.¹⁰ Tetapi di sisi lain, TNF- α yang merupakan suatu mediator reaksi inflamasi terhadap infeksi mikroba, diduga dapat mengganggu fungsi reproduksi, dengan cara menginduksi kaskade imun dan aktivitas kemotaktik pada neutrophil, sitotilik dan efek sitostatik pada sel tumor, menginduksi pertumbuhan sel fibroblast, menstimulasi kolagenisasi dan sintesis prostaglandin, dan juga berpotensi mempengaruhi motilitas sperma dan kapasitas fungsional sperma.¹¹

Cairan semen mengandung sejumlah sitokin di antaranya IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, TNF-alfa, dan IFN-gamma, yang berperan baik secara langsung dan tidak

langsung pada fungsi sperma dan spermatogenesis, yang dapat mempengaruhi kesuburan pria. Resistin, suatu sitokin yang disekresi oleh sel adiposit dilaporkan berkorelasi dengan kualitas sperma, dikarakterisasi dengan apoptosis dan nekrosis sel sperma. Selain itu resistin juga berkorelasi dengan konsentrasi TNF-alfa dan IL-6. Moretti et al.¹² melaporkan bahwa konsentrasi sitokin (resistin, TNF- α , IL-6) secara signifikan lebih tinggi pada kelompok pasien infertile dibandingkan dengan subjek kontrol. Faktor leukositospermia dan kebiasaan merokok meningkatkan konsentrasi resistin, sehingga resistin dinilai berperan dalam regulasi inflamasi pada sistem reproduksi pria.

Nallella et al.¹³ melaporkan bahwa pasien infertile dengan varikokel menunjukkan adanya abnormalitas pada sejumlah parameter semen, yang juga berasosiasi dengan sitokin. Pasien-pasien infertile dengan varikokel tersebut juga dilaporkan memiliki konsentrasi IL-6 dan ROS yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan kelompok fertile. Nitrit oxide merupakan suatu radikal bebas yang terlibat dalam proses fisiologis maupun patologis fungsi sperma. Sitokin dilaporkan mampu meningkatkan regulasi ekspresi enzim NO sintase pada sel Sertoli sehingga menghasilkan kadar NO yang tinggi. Produksi NO diduga mempengaruhi produksi sperma, motilitas, maupun morfologi sperma pasien dengan varikokel.¹³

Peningkatan produksi sitokin dapat menginduksi produksi ROS pada saluran genital pria. Sitokin pada semen dapat terlibat dalam sejumlah kondisi patologis yang berhubungan dengan infertilitas pria, dan saling bekerja dengan stress oksidatif dan ROS, sehingga menyebabkan terjadinya gangguan fungsi sperma. Selama inflamasi, kadar sitokin dan oksigen reaktif meningkat, menyebabkan proses spermatogenic terganggu. Konsentrasi IL-6 dan IL-8 yang tinggi dapat memicu terjadinya proses peroxidase yang dapat mempengaruhi fungsi sperma dan menyebabkan infertilitas selama inflamasi saluran genital pria. Pasien infertile dengan varikokel mengalami peningkatan konsentrasi IL-6 dan ROS, yang diduga menurunkan kapasitas total antioksidan. Pria dengan prostatitis kronis dan tinggi kadar TNF- α pada semen meningkatkan konsentrasi produk stress oksidatif pada cairan semen, yang dapat merusak fungsi sperma.^{9,14,15}

Infeksi urogenital menjadi salah satu penyebab sekitar 15% infertilitas pada pria ditandai dengan berkurangnya jumlah, densitas dan motilitas spermatozoa. Infeksi kelenjar aksesoris pria dinilai menyebabkan peningkatan pelepasan sitokin proinflamasi oleh sel-sel imunokompeten. Sejumlah laporan menyebutkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara infeksi kelenjar

aksesori pria dan peningkatan kadar IL-6 pada semen. Pria infertilitas dengan infeksi bakteri *Chlamydia* dilaporkan memiliki konsentrasi IL-1 dan IL-6 yang meningkat pada cairan semen.^{3,9}

Sindroma disgenesis testis merupakan suatu kelainan tumor sel germinal testis dan berasosiasi dengan meningkatnya risiko infertilitas. Salah satu hipotesis menyebutkan bahwa kontribusi kegagalan pensinyalan ligan kemokin-12 (CXCL12) menyebabkan terjadinya dediferensiasi sel primodial germinal menjadi sel tumor germinal. Ligan CXCL12 diketahui berperan dalam memediasi migrasi sel normal dan dilaporkan berimplikasi pada banyak kasus neoplasia. Abnormalitas pensinyalan TGF β juga dilaporkan berimplikasi pada tumor sel germinal testis.⁴

BAB III

PENUTUP

Pria bertanggungjawab terhadap infertilitas sekitar 20-50% pasangan infertile. Selain faktor hormonal, faktor pertumbuhan dan sitokin terlibat dalam mekanisme kontrol lokal fungsi testis. Sitokin pada dasarnya berfungsi dalam regulasi inflamasi dan respon imun. Sitokin diproduksi untuk merespon adanya antigen asing, pathogen atau infeksi, dan inflamasi kronis. Pada sistem reproduksi khususnya pria, sitokin diproduksi oleh sel-sel imun pada testis dan sel-sel Sertoli, serta dapat mempengaruhi fungsi sel sperma dan proses reproduksi. Hubungan antara sitokin dan infertilitas pria belum sepenuhnya dapat diketahui, tetapi sejumlah kelainan yang berhubungan dengan infertilitas pria dan infeksi pada saluran reproduksi pria, dinilai berasosiasi dengan sekresi sejumlah sitokin. Sitokin yang disekresi dalam cairan semen di antaranya IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, TNF- α , dan IFN- γ . Pada pria infertil dengan kondisi patologis tertentu peningkatan konsentrasi sitokin dapat terjadi. Pria infertile dengan varikokel atau infeksi saluran genital dilaporkan berasosiasi dengan keberadaan sitokin pada cairan semen. Peningkatan konsentrasi IL-6, IL-7, dan IL-8, diikuti dengan peningkatan ROS dapat ditemukan pada pria infertile dengan varikokel dan infeksi saluran genital. Kelainan tumor pada sel germinal juga dilaporkan disebabkan karena adanya kegagalan pensinyalan sitokin dan reseptornya. Mutasi dan polimorfisme pada reseptor molekul kemokin berasosiasi dengan kejadian tumor pada sistem reproduksi pria.

DAFTAR PUSTAKA

1. Babakhanzadeh E, Nazari M, Ghasemifar S, Khodadadian A. Some of the factors involved in male infertility: A prospective review. *Intl J Gener Med.* 2020; 13: 29-41.
2. Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, Cho CL, et al. Male infertility. *Lancet.* 2020; 10: 1-15.
3. Perez-Soto E, Oros-Pantoja R, Fernandez-Martinez E, Carbonell-Campos JM, Monroy VS. Seminal pro-inflammatory cytokines and pH are affected by Clamydia infection in asymptomatic patients with teratozoospermia. *Clin Immunol.* 2021; 46(1) :76-81.
4. Loveland KL, Klein B, Pueschl D, Indumathy S, Bergmann M, et al. Cytokine in male fertility and reproductive pathologies: Immunoregulation and beyond. *Frontier in Endocr.* 2017; 8: 1-16.
5. Nandipati KC, Pasqualotto FF, Thomas Jr AJ, Agarwal A. Relation of interleukin-6 with semen characteristics and oxidative stress in vasectomy reversal patients. *Andrologia.* 2005; 7: 131-134.
6. Naz RK, Kaplan P. Increased levels of interleukin-6 in seminal plasma of infertile men. *J Androl.* 1994; 15(3): 220-27.
7. Leslie SW, Siref LE, Soon-Sutton TL, Khan MAB. *Male Infertility.* StatPearls Publishing. 2021.
8. Qian L, Shi Q, Gu Y, Song J. The relationship between IL-17 and male infertility: Semen analysis. *Afr. J. Microbiol. Res.* 2012; 6(27):5672-77.
9. Tawfik TM, El-Aal AMA, Shaheen IM, El-Aal EBA, et al. Interleukin-6 expression in seminal plasma of infertile males. *Egypt. J. Fertil. Steril.* 2004; 8(2): 1-10
10. Syriou V, Papanikolaou D, Kozyraki A, Goulis DG. Cytokines and male infertility. *Eur. Cytokine. Netw.* 2018; 29(3): 73-82.
11. Eggert-Kruse W, Kiefer I, Beck C, Demirakca T, Strowitzki T. Role for tumor necrosis factor alpha and interleukin 1-beta determination in seminal plasma during infertility investigation. *Am Soc Reprod Med.* 2007; 87(4): 810-23.
12. Moretti E, Collodel G, Mazzi L, Campagna M, Iacoponi F, Figura N. Resistin, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and human semen parameters in the presence of leukocytospermia, smoking habit, and varicocele. *Am Soc Reprod Med.* 2014; 102(2): 354-360.

13. Nallella NP, Allamaneni SSR, Pasqualotto FF, Sharma RK, et al. Relationship of interleukin-6 with semen characteristics and oxidative stress in patients with varicocele. *Urology*. 2004; 64(5): 1010-13.
14. Eggert-Kruse W, Boit R, Rohr G, Aufenanger J, Hund M, Strowitzki T. Relationship of seminal plasma interleukin – 8 and IL-6 with semen quality. *Hum Reprod*. 2001; 16(3): 571-528.
15. Jiang L, Zheng T, Huang J, Mo J, Zhou H, Liu M, Gao X, Yu B. Association of semen cytokines with reactive oxygen species and histone transition abnormalities. *J Assist Reprod Genet*. 2016; 33: 1239-1246.