تاثیر مکمل چندگانه رژیم غذایی بر کیفیت پارامترهای اسپرمی

فرزانه بصیری[۲،۱]، محمدحسین نصر اصفهانی[۴،۳*]، محسن فروزانفر[۲،۱]، مرضیه تولائی[۳]

۱- گروه زیست شناسی، پردیس علوم تحقیقات فارس، دانشگاه آزاد اسلامی، فارس، ایران

۲- گروه زیست شناسی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

۳- پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست فناوری جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولیدمثل، گروه زیست فناوری تولیدمثل، اصفهان، ایران

٤- مرکز باروری و ناباروری اصفهان، اصفهان، ایران

*مسئول مکاتبات: mh.nasr-esfahani@royaninstitute.org

تاریخ دریافت: ۱۳۹٦/۱۲/۲٦ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۷/۰۷

چکیده

استرس اکسیداتیو به عنوان یک ریسک فاکتور برای تولیدمثل در نظر گرفته شده است. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که سطح بالایی از تولیدات گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) می‌تواند بر روی پروسه اسپرمیوژنزیز و پتانسیل باروری مردان اثر گذار باشد. برای درمان این افراد، درمان آنتی اکسیدانتی پیشنهاد شده است. لذا هدف از این مطالعه ارزیابی اثر یک مکمل چندگانه رژیم غذائی حاوی ویتامین B، زینک و N-استیل سیستین بر روی پارامترهای اسپرمی در مردان نابارور است. این مطالعه بر روی ۳۰ مرد نابارور مراجعه کننده به مرکز باروری و ناباروری اصفهان انجام شد. پارامترهای اسپرمی مانند تحرک، غلظت و مورفولوژی قبل و بعد از سه ماه درمان با مکمل چندگانه رژیم غذائی (۲ قرص در روز: ٦۰۰ میلی‌گرم) مورد ارزیابی قرار گرفتند. نتایج ابن مطالعه بهبود معنی‌داری در تحرک و موروفولوژی اسپرم بعد از درمان نسبت به قبل درمان نشان داد (p<۰/۰۵). علاوه بر این غلظت اسپرم بعد از درمان به صورت غیر معنی داری افزایش یافت (p>۰/۰۵). با توجه به اینکه، مکمل چندگانه رژیم غذائی شامل تمام ویتامین ها و اجزاء ضروری چرخه یک کربنی است، بنابراین بهبود پارامترهای اسپرم می‌تواند از طریق کاهش استرس اکسیداتیو رخ دهد.

کلمات کلیدی: گونه‌های فعال اکسیژن، مکمل چندگانه رژیم غذائی، چرخه تک کربنی، پارامترهای اسپرمی.

مقدمه

بررسی فاکتورهای مردانه دخیل در ایجاد ناباروری زوجین بسیار پیچیده می‌باشد، زیرا ممکن است متغیرهای مربوط به باروری همسر آنها مانع از دیده شدن فاکتورهای وابسته به مردان گردد. اما بر اساس داده‌های سازمان بهداشت جهانی، ۵۰ درصد از ناباروری مربوط به فاکتورهای مردانه است (۲۲).

یکی از اولین روش‌های ارزیابی توانایی باروری مردان، آنالیز مایع منی می‌باشد که اطلاعاتی راجع به تعداد، تحرک، مورفولوژی سلول اسپرم گزارش می-شود و از این طریق می توان پتانسیل باروری مردان را ارزیابی کرد. مطالعات مختلف عوامل متعددی را علت آسیب عملکردی اسپرم گزارش کرده‌اند، از جمله این

Archive of SID

www.SID.ir

عوامل می‌توان به تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد اشاره نمود که از طریق تغییر در ساختار و عملکرد اسپرم می‌تواند قدرت باروری را در زوجین کاهش دهد و باعث ایجاد پاتوژن ناباروری مردان می‌شود (۱۸). سطح فیزیولوژیکی گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) برای عملکردهای حیاتی اسپرم از جمله بلوغ، واکنش آکروزمی و لقاح با تخمک از اهمیت بسزایی برخوردار است (۱٤)، در صورت افزایش سطح ROS از سطح فیزیولوژیک، بطور طبیعی توسط آنتی‌اکسیدانت‌های موجود در پلاسمای منی غیرفعال می‌شود. ولی زمانی که سطح ROS بر ظرفیت آنتی-اکسیدانتی دستگاه تناسلی غالب شود با ایجاد استرس اکسیداتیو (OS) باعث آسیب رسیدن به سلول اسپرم می‌شود (۱٦، ۲۹). نتایج مطالعات بیان‌کننده این موضوع است که استرس اکسایشی رابطه معکوسی با تعداد، تحرک و لقاح تخمک دارد (۲، ۳، ۲۹، ۳۰)، در این راستا برخی مطالعات یکی از دلایل اصلی شکست لقاح و باروری در زوجین را افزایش سطح ROS نمونه اسپرمی مردان نابارور بیان کرده‌اند (۱۵).

یکی از پرکاربردترین استراتژدی درمانی در کاهش سطح ROS موجود در مایع منی، انتخاب و مصرف آنتی‌اکسیدانت مناسب معرفی شده است. پتانسیل برخی مکمل‌های آنتی‌اکسیدانتی در درمان ناباروری با فاکتورهای مردانه بررسی شده است. هزینه اندک و خطر نسبتا پایین این نوع درمان، این روش را به عنوان یکی از روش‌های مطلوب و پر استفاده برای کاهش آسیب‌های حاصل از افزایش ROS مطرح نموده است. با توجه به اثرات مثبت درمان آنتی-اکسیدانتی در درمان مردان نابارور، همچنان نگرانی-های در مورد کاهش بیش از حد سطح ROS که منجر به ایجاد فشار کاهنده می‌گردد، وجود دارد (۱۲). زیرا کاهش بیش از حد ROS می‌تواند تاثیر بسزایی در فرایندهای حیاتی از جمله تراکم کروماتین اسپرم به علت وجود پیوند دی سولفیدی بین گروه‌های –SH پروتامین‌هایی غنی شده با سیستئین گذارد (۱۱)، در همین زمینه در مطالعه‌ای اخیرا بیان شد، درمان مردان نابارور با آنتی‌اکسیدانت ویتامین C منجر به اثرات نامطلوبی بر تراکم هسته اسپرم شده است (۱۳). بنابراین نیاز به یک رویکرد جدید بر مبنای هموستازی بدن در جهت کاهش عملکرد نامطلوب و بهبود عملکرد مطلوب آنتی اکسیدانت لازم و ضروری می-باشد. اسید آمینه هموسیستئین (hcy)، در دو مسیر متابولیکی مهم نقش دارد: مسیرسنتز GSH که مسئول تنظیم تعادل اکسایشی-کاهشی بوده و مسیر ترانس متیلاسیون که نشان گذاری ژنی و رشد سلول را تنظیم می‌کند. از طرفی افزایش بیش از حد این ماده می‌تواند اثرات منفی بر روی کیفیت اسپرماتوژنز داشته باشد و تجمع آن در مایع انزالی قدرت باروری را تحت تاثیر قرار می‌دهد. مسیر تک کربنی به عنوان یک مسیر مهم که بروز نقص در آن باعث افزایش سطح گلوتاتیون آندوژن و افزایش هموسیستئین آزاد و اثر بر فرایند متیلاسیون می‌گردد. بنابراین مکمل غذایی با فعال-سازی این مسیر، عوامل آنتی‌اکسیدانتی را تقویت کرده و به طور همزمان با حفاظت از رشد بافت‌ها، منجر به انجام هر چه بهتر تمایز و بلوغ اسپرم می‌گردد (۳۱).

مکمل غذایی مناسب جهت فعال سازی چرخه تک کربنی و مسیر ترانس سولفوراسیون باید حاوی دامنه وسیعی از ویتامین‌های گروه B (B_2، B_3، B_6، B_9، B_{12}) برای انجام فرایند بازیابی هموسیستئین و عنصر روی (ZINC) به عنوان یک کوفاکتور ضروری باشد. از طرفی شامل N استیل سیستئین به عنوان تنها پیش ساز خوراکی با جذب قوی برای سنتز گلوتاتیون و بهبود پارامترهای اسپرم و اکسیداتیو باشد که در داخل سلول به آسانی به سیستئین تبدیل می‌شود (۹). مکمل چندگانه رژیم غذائی به عنوان یک مکمل قوی حمایت کننده چرخه تک کربنی جهت درمان و بهبود

Archive of SID

www.SID.ir

باروری مردان معرفی شده است، این مکمل علاوه بر این که حاوی مقادیر مشخص از موارد ذکر شده جهت حفظ چرخه تک کربنی است، از طرفی شامل ویتامین E، میوه انجیر هندی, quercetin , betalain با منشاء طبیعی بوده که از غشا سلولی در مقابل پراکسیداسیون محافظت می‌کند.

بنابراین هدف از این مطالعه بررسی اثر و توانایی یک مکمل چندگانه رژیم غذائی جهت بهبود پارامترهای اسپرمی مردان نابارور مردان مراجعه کننده به مرکز باروری ناباروری اصفهان می باشد.

مواد و روش کار

این مطالعه به صورت یک مطالعه مداخله‌ای بر روی مردان نابارور مراجعه‌کننده به مرکز باروری و ناباروری اصفهان انجام گرفت، بعد از تهیه فرم حاوی اطلاعات شخصی افراد، نوع ناباروری، مدت زمان ناباروری و همچنین رضایت نامه شرکت در طرح از مراجعه‌کنندگان کسب شد.

با در نظر گرفتن فاکتورهای ورودی از جمله عدم استعمال دخانیات، مشروبات الکلی، سن، عدم وجود بیماری (واریکوسل، هیدروسل...) و مواجهات شغلی، ۳۰ نفر معیارهای ورود به مطالعه را داشتند. مردان مورد مطالعه دارای ناباروری اولیه و با سن کمتر از ۵۰ سال می باشند. در این مطالعه افراد به صورت کاملا تصادفی انتخاب شده و تحت درمان با مکمل به صورت روزانه دو قرص ۶۰۰ میلی‌گرمی (Condensyl®; Parthenogen SAGL, Lugano, Switzerland and Nurilia SARL, Lyon, Franc) به مدت سه ماه قرار گرفته‌اند (۱۴).

در طی این مطالعه افراد قبل از مصرف دارو مورد ارزیابی پارامترهای اسپرمی قرار گرفتند و به مدت سه ماه تحت درمان روزانه دو قرص با داروی مکمل چندگانه رژیم غذائی قرار گرفته اند و بعد از اتمام دوره درمان مجدداً مورد ارزیابی پارامترهای اسپرمی قرار گرفتند. نمونه مایع منی بیماران در دو مرحله قبل و بعد مصرف دارو با رعایت ۴-۳ روز جلوگیری از مقاربت جمع‌آوری شد. نیم ساعت پس از جمع‌آوری نمونه و مایع شدن، آنالیز پارامترهای منی (غلظت، تحرک و مورفولوژی) انجام گرفت.حجم دقیق نمونه منی توسط ترازوی دیجیتالی اندازه گیری شد. شمارش اسپرم توسط لام شمارشگر اسپرم (sperm counter) به وسیله میکروسکوپ نوری انجام گرفت، به این صورت که در طی شمارش ستون‌ها شمارش و میانگین اعداد گزارش شد. میزان تحرک اسپرم بر اساس معیار WHO-2010 توسط نرم افزار CASA بررسی شد، تحرک شامل ۳ نوع حرکت پیشرونده، حرکت غیرپیشرونده و اسپرم‌های غیرمتحرک بود که در این مطالعه تحرک بصورت مجموع درصد پیشرونده و غیرپیشرونده گزارش شد.

پس از آنالیز اولیه مایع منی، ارزیابی مورفولوژی اسپرم توسط رنگ‌آمیزی دیف کویک و با استفاده از میکروسکوپ نوری و نرم افزار CASA بر اساس استاندارد سازمان بهداشت جهانی WHO انجام گرفت (۲۲). جهت بررسی مورفولوژی در این روش نمونه اسپرمی یک تا دو مرتبه توسط سرم فیزیولوژی شستشو داده شد و بعد از تهیه و خشک شدن اسمیر در دمای اتاق، اسلایدها به ترتیب در سه محلول متانول (جهت تثبیت بر روی لام)، ائوزین (جهت رنگ‌آمیزی سیتوپلاسم) و Thiazine (جهت رنگ آمیزی هسته اسپرم) در هر مرحله به مدت ۳۰ ثانیه قرار گرفتند در هر اسلاید حدود ۲۰۰ اسپرم با استفاده از نرم‌افزار CASA از لحاظ مورفولوژی مورد بررسی قرار گرفته است. در این معیار اسپرم‌هایی طبیعی در نظر گرفته می‌شد که شکل سر بیضی با یک محیط صاف بوده و آکروزوم حدود ۴۰ تا ۷۰ درصد سر اسپرم را در بر گرفته باشد و همچنین ناحیه گردن و دم اسپرم نیز طبیعی باشد.

Archive of SID
www.SID.ir

تجزیه و تحلیل آماری: پس از جمع‌آوری داده‌ها آنالیز آماری با استفاده از نرم‌افزار (SPSS ورژن ۲۲) انجام گرفت، با استفاده از آنالیز توصیفی میانگین ± خطای استاندارد معیار تمام پارامترهای مورد مطالعه تعیین گردید. مقایسه پارامترهای اسپرمی قبل و بعد از مصرف دارو با استفاده از آزمون Paired t-test انجام گرفت در صورتی که $p\leq ۰/۰۵$ بود نتایج از لحاظ آماری معنی‌دار است.

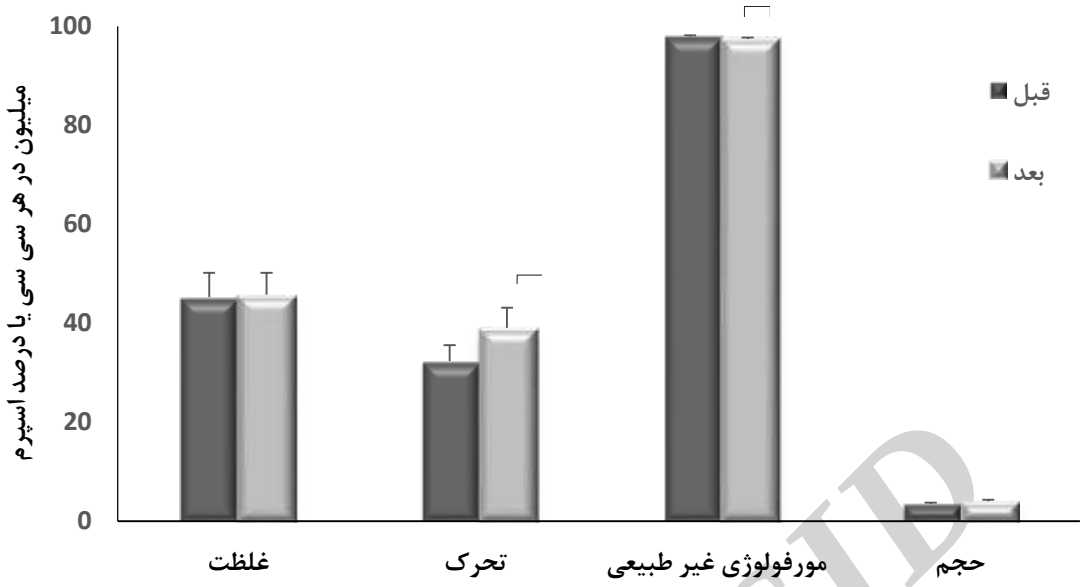
نتایج

این مطالعه بر روی ۳۰ مرد ناباروری که معیارهای ورود به مطالعه (افراد با سن بیشتر ۵۰ سال، مردان در معرض مواجهات شغلی از جمله دما و ماده شیمیایی، افرادی که سیگار، مشروب مصرف می کنند از مطالعه حذف شده‌اند) را دارا بودند انجام گرفت. افراد مورد مطالعه مردانی با میانگین سن (۱/۱ ± ۳۷/۵) و رنج بین ۲۷ تا ۵۰ می باشند.

نمودار ۱، مقایسه میانگین پارامترهای اسپرمی شامل غلظت، درصد تحرک و مورفولوژی غیرطبیعی قبل و سه ماه بعد از مصرف مکمل نشان داده شده است. با توجه به نمودار ۱، غلظت اسپرم که توسط لام شمارشگر ارزیابی شد، بعد از درمان با مکمل غذایی افزایش یافته اما این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد ($p>۰/۰۵$). درصد تحرک اسپرم که توسط CASA بررسی شد، به طور معنی داری پس از درمان با مکمل خوراکی (٤/١ ± ٤٠/٦) نسبت به قبل از درمان (٣/٢ ± ٣١/٠٤) افزایش یافته است ($p=۰/۰۲$). در این مطالعه درصد تحرک از مجموع درصد حرکت پیشرونده و غیرپیشرونده محاسبه شد، این دو نوع تحرک مورد اهمیت است زیرا به اسپرم توانایی رسیدن به تخمک را می‌دهد و به عنوان یکی فاکتورهای اصلی پتانسیل باروری مردان در نظر گرفته می‌شود، با این وجود بعد از درمان دارویی به صورت معنی‌داری درصد تحرک افزایش یافته یا به عبارتی سطح اسپرم‌های بی‌تحرک کاهش می‌یابد. وضعیت مورفولوژی توسط رنگ آمیزی دیف کویک بر اساس استاندارد سازمان بهداشت جهانی WHO توسط نرم افزار CASA بررسی شد، نتایج به دست آمده در این مطالعه نشان می‌دهد که درصد مورفولوژی غیر طبیعی (۰/۲ ± ۹۷/۵) بعد از درمان سه ماهه با مکمل خوراکی بطور معنی‌داری در مقایسه با قبل (۰/۲ ± ۹۷/۰) از درمان کاهش یافته است به عبارت دیگر درصد اسپرم‌ها با مورفولوژی طبیعی بطور معنی‌داری پس از درمان افزایش یافته است ($p= ۰/۰۱$). شایان ذکر است که، تفاوت معنی‌داری بین حجم نمونه قبل و بعد درمان مشاهده نشد ($p=۰/۰۷$).

Archive of SID

www.SID.ir



نمودار ۱- مقایسه حجم نمونه اسپرمی و پارامترهای اسپرمی (غلظت، تحرک، مورفولوژی اسپرم) قبل و سه ماه بعد از مصرف مکمل

بحث

درمان آنتی‌اکسیدانتی یکی از راهکارهای درمانی جهت درمان افراد نابارور با کیفیت پایین پارامترهای اسپرمی و افزایش سطح استرس اکسیداتیو شناخته شده است. آنتی‌اکسیدان‌ها موادی هستند که زنجیره واکنش‌های اکسایشی را شکسته و در نتیجه، استرس اکسایشی را کاهش می‌دهند. هزینه اندک و خطر نسبتا پائین این آنتی اکسیدان‌ها هم برای بیماران و هم برای پزشکان، مطلوب می‌باشد. از این رو مطالعات متعدد و متناقضی از اثر بخشی این روش درمانی وجود دارد از طرفی برای اینکه یک دارو را به عنوان روش موثر قلمداد گردد، لازم است ابتدا توانایی اثر آن در بهبود پارامترهای اسپرمی مورد ارزیابی قرار گیرد و در مرحله بعد در یک تست کنترل شده توانایی دارو درمان جهت بررسی کلینیکی نتایج لقاح و باروری در زوجین بکار رود. بررسی‌های انجام شده در این مطالعه بر روی اثر درمان سه ماهه مردان نابارور توسط مکمل خوراکی نشان داد که با مصرف روزانه دو قرص مکمل چندگانه رژیم غذائی به مدت سه ماه، به طور معنی‌داری درصد مورفولوژی طبیعی اسپرم نسبت به قبل بهبود می‌یابد. بهبود مورفولوژی اسپرم توسط این مکمل مشابه مطالعات گذشته بر روی مکمل‌ها و آنتی‌اکسیدانت‌های متفاوت از جمله استفاده از ال-کارنیتین همراه با CoQ10، ویتامین E و C، زینک، سلنیوم (۱، ۷)، CoQ10 به تنهایی (۲۶، ۲۸)، پنتوکسی فیلین (۲۵)، ان- استیل سیستئین همراه با سلنیوم (۲۷)، ویتامین C به تنهایی (٤)، ترکیب پاپایا، بتا گلیکان، لاکتافورین، ویتامین C و E (۲۳) و ترکیب سلنیوم و ویتامین E (۲۰) که نشان دادند به صورت معنی‌داری مورفولوژی اسپرم بعد از درمان بهبود می‌یابد.

در همین راستا، مطالعه محمدی و همکاران حاکی از بهبود مورفولوژی اسپرم موش های مبتلا به وریکوسل بعد از جراحی و مصرف دو ماهه آنتی اکسیدانت‌ها است (۱۹)

Archive of SID
www.SID.ir

همانطور که در مطالعات متعدد بیان شده است اسپرماتوزوئیدها به وسیله آنتی‌اکسیدان‌ها آنزیمی و غیر آنزیمی موجود در پلاسمای مایع منی و یا از خود اسپرماتوزوئید، محافظت می‌شوند و از رسیدن آسیب-های اکسایشی به آنها جلوگیری بعمل می‌آید. با کاهش این توانایی استفاده از آنتی اکسیدانت‌ها به صورت مکمل غذایی که می‌تواند فشار اکسایشی را کاهش و میزان سلامت اسپرم را افزایش دهد، در کنترل و بهبود ناباروری مردان موثر خواهد بود. نتایج بیشتر مطالعات گذشته حاکی از بهبود تحرک اسپرم بعد از استفاده تنها یا همزمان آنتی‌اکسیدان‌ها از جمله ویتامین E همراه با سلنیوم و یا CoQ10 می‌باشد، در همین راستا نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که تحرک اسپرم به صورت معنی‌داری بعد از مصرف مکمل افزایش یافته است (٦، ١٧، ٢٠، ٢٤، ٢٦، ٢٨).

ترکیبات مکمل چندگانه رژیم غذائی دارای پتانسیل تاثیرگذاری بر ارتقاء سطح دفاعی و فرایند بلوغ اسپرم بوده که شامل مداخلات تغذیه ای چرخه تک کربنی می‌باشد. ویتامین‌های گروه B، کوفاکتورهایی برای آنزیم‌های متابولیکی اصلی اسپرم هستند و مقدارشان بستگی به جذب روزانه آنها دارد. این موضوع در مورد روی نیز صدق می‌کند. علاوه بر این ثابت شده که روی و ویتامینB9 (اسید فولیک) چه به صورت تنها و چه در ترکیب با یکدیگر (به صورت خوراکی) دارای اثر مثبتی بر هسته و اکروزوم اسپرم می‌باشد (۵).

فولات همراه با Hcy و متیونین به انجام فرایند بلوغ طبیعی اسپرم و تراکم کروماتین کمک می‌کند و از اسپرم در برابر ROS، محافظت می‌نماید (۱۱). متابولیسم Hcy، فولات و گروه‌های متیلی، فرایندهایی مرتبط به هم هستند. کمبود فولات و به دنبال آن، تجمع Hcy منجر به افزایش میزان هموسیستئین می-شود. تورم سیتوکین‌ها، که نتیجه افزایش سطح هموسیستئین است، باعث افزایش احتمال اختلال در پارامترهای اسپرمی و ناباروری مردان می‌شود.

هموسیستئین توسط چرخه تک کربنی بازیابی می‌شود که این بازیابی نیازمند عملکرد صحیح آنزیم‌ها و کوفاکتورای اصلی مسیر است. همانطور که بیان شد این مکمل خوراکی شامل ویتامین‌های گروه B و کوفاکتورهای مهم چرخه تک کربنی است (۱۰).

ان–استیل سیستئین قابل حل در آب به آسانی جذب شده و با واکنش داستیلاسیون به سیستئین موجود در سلول منتقل شده و با خاصیت آنتی‌اکسیدانتی باعث ارتقاع سطح پارامترهای اسپرمی مردان نابارور می‌شود (۸).

ویتامین E همراه با دوز مشخصی از فلز روی باعث افزایش تحرک اسپرم شده و در نتیجه پتانسیل باروری را بهبود می‌بخشد (۲۱). از طرفی کوئرستین و بتالین با کاهش فشار اکسایشی از فرایند پراکسید شدن لیپیدها جلوگیری بعمل می‌آورد (۱۰). بنابراین می‌توان اینگونه بیان کرد ترکیب مکمل غذایی مورد استفاده در این مطالعه مواردی بوده است که در مطالعات گذشته ثابت شده که دارای تاثیر مثبتی در ایجاد تعادل فرایند اکسایش- کاهش می‌باشد. با توجه به اینکه مکمل مورد استفاده در این مطالعه شامل تمام ویتامین‌ها و اجزاء ضروری چرخه تک کربنی است، باعث بهبود پارامترهای اسپرم می‌شود.

نتیجه‌گیری

آنالیز پارامترهای اسپرمی اولین قدم تشخیص توانایی باروری در مردان است، با توجه به نتایج بررسی انجام شده می‌توان اینگونه بیان کرد که درمان سه ماهه با داروی مکمل چندگانه رژیم غذائی باعث بهبود پارامترهای اسپرمی در مردان نابارور می‌گردد.

Archive of SID
www.SID.ir

منابع

1. Abad C., Amengual M.J., Gosálvez J., Coward K., Hannaoui N., Benet J., García-Peiró A., Prats J., 2013.Effects of oral antioxidant treatment upon the dynamics of human sperm DNA fragmentation and subpopulations of sperm with highly degraded DNA. *Andrologia*, 45(3): 211-216.

2. 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. *Journal of Reproduction and Fertility*, 81: 459-469.

3. Aitken R.J., Clarkson J.S., Fishel S., 1989. Generation of reactive oxygen species, lipid peroxidation, and human sperm function. *Biology of Reproduction*, 41: 183-197.

4. Akmal M., Qadri J.Q., Al-Waili N.S., Thangal S., Haq A., Saloom K. Y., 2006. Improvement in human semen quality after oral supplementation of vitamin C. *Journal of Medicinal Food*, 9(3): 440-442.

5. Azizollahi G., Azizollahi S., Babaei H., Kianinejad M., Baneshi M.R., Nematollahi-mahani S.N., 2013. Effects of supplement therapy on sperm parameters, protamine content and acrosomal integrity of varicocelectomized subjects. *J Assist Reprod Genet*, 30: 593-599.

6. Balercia G., Mosca F., Mantero F., Boscaro M., Mancini A., Ricciardo-Lamonica G., Littarru G., 2004. Coenzyme Q10 supplementation in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: an open, uncontrolled pilot study. *Fertility and Sterility*, 81(1): 93-98.

7. Cavallini G., Magli M.C., Crippa A., Ferraretti A.P., Gianaroli L., 2012. Reduction in sperm aneuploidy levels in severe oligoasthenoteratospermic patients after medical therapy: a preliminary report, *Asian Journal of Andrology*. 14(4): 591–598.

8. Ciftci H., Verit A., Savas M., Yeni E., Erel O., 2009. Effects of N-acetylcysteine on semen parameters and oxidative/antioxidant status. *Urology*, 74(1): 73-76.

9. Dattilo M., Cohen M., Menezo Y., 2015. The role of sperm chromatin structure in couple's infertility and its sensitivity to dietary manipulation. *giornale italiano di ostetricia e ginecologia*. 37: 7-10

10. Dattilo M., Cornet D., Amar E., Cohen M., Menezo Y., 2014. The importance of the one carbon cycle nutritional support in human male fertility: a preliminary clinical report. *Reproductive Biology Endocrinology*, 29; 12:71.

11. Fujii J., Tsunoda S., 2011. Redox regulation of fertilization and the spermatogenic process. *Asian Journal Andrology*, 13(3): 420-423.

12. Gharagozloo P., Aitken R.J., 2011. The role of sperm oxidative stress in male infertility and the significance of oral antioxidant therapy. *Hum Reproduction*, 26(7): 1628-1640.

13. Giustarini D., Dalle-Donne I., Colombo R., Milzani A., Rossi R., 2008. Is ascorbate able to reduce disulfide bridges? A cautionary note. *Nitric Oxide*. 19(3): 252-258.

14. Griveau J.F., Lannou D.Le., 1997. Reactive oxygen species and human spermatozoa: physiology and pathology," *International Journal of Andrology*, 20(2): 61-69.

15. Imamovic Kumalic S., Pinter B., 2014. Review of clinical trials on effects of oral antioxidants on basic semen and other parameters in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *BioMed Research International*, pp.11.

16. Kemal Duru N., Morshedi M., Oehninger S., 2000. Effects of hydrogen peroxide on DNA and plasma membrane integrity of human spermatozoa. *Fertility and Sterility*, 74, 1200-1207.

17. Keskes-Ammar L., Feki-Chakroun N., Rebai T., Sahnoun Z., Ghozzi H., Hammami S., Zghal K., Fki H., Damak J., Bahloul A., 2003. Sperm oxidative stress

Archive of SID

www.SID.ir

and the effect of an oral vitamin e and selenium supplement on semen quality in infertile men. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 49(2): 83-94.

18. Kiani-Esfahani A., Bahrami S., Tavalaee M., Deemeh M.R., Mahjour A.A., Nasr-Esfahani M.H., 2013. Cytosolic and mitochondrial ROS: which one is associated with poor chromatin remodeling? *Systems Biology* in Reproductive *Medicine*, 59(6): 352-9.

19. Mohammadi P., Hassani-Bafrani H., Tavalaee M., Dattilo M., Nasr-Esfahani M.H., 2018. One-carbon cycle support rescues sperm damage in experimentally induced varicocoele in rats. *BJU International*, 122(3):480-489.

20. Moslemi M.K., Tavanbakhsh S., 2011. Selenium-vitamin E supplementation in infertile men: effects on semen parameters and pregnancy rate. *International Journal of General Medicine*, 4: 99-104.

21. Omu A.E., Al-Azemi M.K., Kehinde E.O., Anim J.T., Oriowo M.A., Mathew T.C., 2008. Indications of the mechanisms involved in improved sperm parameters by zinc therapy. *Med Princ Pract*, 17(2): 108-116.

22. Organization Word Health. 2010. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Cambridge University Press. pp: 1-271.

23. Piomboni P., Gambera L., Serafini F., Campanella G., Morgante G., De Leo V., 2008. Sperm quality improvement after natural anti-oxidant treatment of asthenoteratospermic men with leukocytospermia. *Asian Journal of Andrology*, 10(2): 201-206.

24. Safarinejad M.R., 2009. Efficacy of coenzyme Q10 on semen parameters, sperm function and reproductive hormones in infertile men. *Journal of Urology*, 182(1): 237-248.

25. Safarinejad M.R., 2011. Effect of pentoxifylline on semen parameters, reproductive hormones, and seminal plasma antioxidant capacity in men with idiopathic infertility: a randomized double-blind placebo-controlled study. *International Urology and Nephrology*. 43(2): 315-328.

26. Safarinejad M.R., 2012. The effect of coenzyme Q10 supplementation on partner pregnancy rate in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: an open-label prospective study. *International Urology and Nephrology*, 44(3):689-700.

27. Safarinejad M.R., Safarinejad S., 2009. Efficacy of selenium and/or N-Acetyl-Cysteine for improving semen parameters in infertile men: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *Journal of Urology*. 181(2): 741-751.

28. Safarinejad M.R., Safarinejad S., Shafiei N., Safarinejad S., 2012. Effects of the reduced form of coenzyme Q10 (ubiquinol) on semen parameters in men with idiopathic infertility: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *Journal of Urology*. 188(2): 526-531.

29. Sharma R.K., Agarwal A., 1996. Role of reactive oxygen species in male infertility. *Urology*, 48: 835-850.

30. Sikka S.C., 2001. Relative impact of oxidative stress on male reproductive function. *Current Medicinal Chemistry*, 8: 851-862.

31. Singh K., Jaiswal D., 2013. One-carbon metabolism, spermatogenesis, and male infertility. *Reproductive Sciences*, 20(6): 622-630.

Archive of SID

www.SID.ir