

# تأثیر سبک زندگی و استفاده از طب مکمل در پیشگیری و درمان ناباروری مردان:

## یک مطالعه مروری با رویکرد به مکانیسم‌های سم‌شناسی و داروشناسی

دکتر سپیده اربابی‌بیدگلی<sup>۱</sup>، دکتر نازی نقدعلی<sup>۲</sup>

۱. گروه سم‌شناسی - داروشناسی دانشکده داروسازی و علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران

۲. دانش‌آموخته دانشکده داروسازی و علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران

### ■ خلاصه

هر چند رابطه احتمالی بین ناباروری مردان و اختلال‌های سیستمیک مثل مشکلات اونکولوژیک، بیماری‌های قلبی - عروقی، اختلال‌های متابولیک و بیماری‌های اتوایمیون همواره مد نظر متخصصان درمان ناباروری قرار داشته است، لیکن کاهش شانس باروری و حتی بروز ناباروری در مردان همواره نشانه‌ای از آسیب به سلامت عمومی ایشان و نتیجه مواجهه‌های غیرطبیعی با عوامل آلاینده زیست‌محیطی و سبک زندگی ناسالم نیز بوده است به علاوه، دلایل ژنتیکی و مواجهه‌های دوران جنینی مردان نابارور از طریق بندناف نیز به‌عنوان دلیل دیگری جهت بروز این اختلال جدی با پیامد آسیب عمومی به سلامت مردان مطرح گردیده است. اگرچه رویکرد مستقیم به استفاده از درمان‌های دارویی و غیردارویی در افزایش میزان باروری مردان مسیری معمول و جافتاده در علم پزشکی است، نگرشی عمیق‌تر از زاویه نقش سموم در بروز این اختلال و نگاهی بنیادی به عوامل مرتبط با سبک زندگی از سویی در تعیین اتیولوژی و پیشگیری از بیماری‌های حایز اهمیتی ویژه است. علاوه بر این که استفاده از طب مکمل نیز با تعدیل اثرات سموم و آلاینده‌ها می‌تواند در کاهش آسیب به سلامت عمومی بیماران نابارور و تقویت کارایی و اثر بخشی روش‌های درمانی موجود و متداول مؤثر باشد. در این راستا، هدف از نگارش این مقاله، مروری اجمالی و مبتنی بر شواهد در خصوص سبک زندگی و افزایش خطر ناباروری مردان از یک سوی و ارزیابی اثربخشی درمان‌های مکمل و نوین از سوی دیگر است. در واقع، این مقاله مروری است به نقش سبک زندگی مثل کاهش وزن با رژیم و ورزش، ترک سیگار، کاهش مصرف الکل و تغذیه از یک سوی و نقش مصرف مکمل‌های گیاهی از جمله مکمل‌های حاوی شاه بلوط (آزین)<sup>۱</sup>، کیوتن، گلوکوتایون، جین سینگ قرمز، ال کارنیتین، سیاه‌دانه<sup>۲</sup>، امگا ۳، سلنیوم، زینک - فولات - آنتی‌اکسیدان‌ها در افزایش میزان باوری مردان نابارور از سوی دیگر. در ادامه در این مقاله اطلاعات موجود در خصوص کاربردهای ویتامین C، ویتامین E، زعفران، معنویت درمانی، هنردرمانی و موسیقی درمانی را نیز خواهید خواند.

## ■ مقدمه

ناباروری یک وضعیت نامطلوب با شیوعی فزاینده بینابین زوج‌های امروزی است. ناباروری در واقع، نوعی از اختلال باروری است که براساس عدم موفقیت زوج‌ها در ایجاد بارداری، پس از ۱۲ ماه مقاربت مستمر، آزاد و محافظت نشده رخ می‌دهد. طبق آمار سازمان بهداشت جهانی، حدود ۸ الی ۱۲ درصد زوج‌ها جهان در سنین باروری، نابارور هستند و مردان خود به تنهایی می‌توانند عامل ۲۰ الی ۳۰ درصد از موارد ناباروری باشند که عمدتاً به واسطه هرگونه ناهنجاری در فرآیند اسپرماتوزنیز رخ می‌دهد اما سهم کلی مردان در بروز ناباروری زوج‌ها حدود ۵۰ درصد از موارد ناباروری تخمین زده شده که پیش از این به نقش سموم و آلاینده‌های زیست محیطی در افزایش بروز انواع ایدیوپاتیک آن بر اساس شواهد هیستوپاتولوژیک پرداخته شده است (۱). اگرچه در یک نگاه کلی عواملی مثل افزایش سن، استرس‌های روحی، چاقی، بالابودن دمای اسکروتال، آب جوش، موبایل، کشیدن سیگار، تغذیه، آلودگی هوا، مصرف الکل، مصرف مواد روانگردان و دیگر مواد به تنهایی یا در کنار یکدیگر می‌تواند نقش غیرقابل اغمازی در بروز ناباروری داشته باشد، سهم هریک از این عوامل به تنهایی و در مشارکت با یکدیگر نامعلوم است و به درستی روشن نیست که آیا با برطرف شدن استرس، ترک سیگار، کاهش وزن، ترک الکل و مواد روانگردان می‌شود به نتیجه مطلوبی در خصوص پیشگیری و درمان ناباروری مردان رسید یا خیر. مطالعات زیادی وجود دارند که به

ارتباط بین کیفیت مایع منی و عوامل استرس‌زای پیرامون مانند عوامل شغلی، حوادث غیرمترقبه مثل جنگ و زلزله می‌پردازند. در خصوص نقش کمکی فرآورده‌های گیاهی و داروهای طبیعی و شیمیایی و سایر روش‌ها از جمله طب سوزنی، تمرین‌های ذهن و بدن، خنک کردن اسکروتوم و درمان‌های مبتنی بر ایمان، هنردرمانی و موسیقی درمانی نیز اطلاعات ضد و نقیض زیادی وجود دارد و به درستی روشن نیست که تا چه میزان این درمان‌ها در پیشگیری و بهبود باروری مردان می‌توانند اثربخش باشند. این مقاله مروری بر اساس مستندات موجود تا پایان سال ۲۰۱۹ میلادی است که بر مبنای آخرین یافته‌های موجود در خصوص تأثیر سبک زندگی، مکمل‌ها و درمان‌های جایگزین مرتبط با ناباروری تدوین گردیده و هدف از نگارش آن ارائه راهکارهای علمی و مبتنی بر شواهد در خصوص کاهش خطر و یا درمان ناباروری‌های مردان است. این سؤالات بر مبنای دانش روز پرداخته است و مبنای اطلاعات گردآوری و تحلیل شده در این مقاله، جست‌وجو در پایگاه اطلاعاتی پاب مد و مدلاین (PubMed®/MEDLINE®) بر اساس مترادف انگلیسی کلید واژه‌های زیر بوده است:

سبک زندگی، درمان مکمل، درمان جایگزین، استرس، چاقی، سیگار، الکل، کافئین، مکمل‌ها، داروهای گیاهی، طب سوزنی و فشاری، معنویت‌گرایی، هنردرمانی و موسیقی درمانی همراه با کلمه کلیدی ناباروری مردان و یا فعالیت اسپرم بوده است که ذیلاً نتایج آن در دو بخش سبک زندگی و طب مکمل ذکر می‌گردد:

## ۱ - تأثیر سبک زندگی بر نابرابری مردان

### ۱-۱ - استرس

استرس وضعیتی است که به شدت روی کیفیت مایع منی تأثیر گذار بوده، باعث کاهش سطح هورمون LH، تستوسترون و فرآیند اسپرماتوژنیز می‌شود. بر اساس شواهد انسانی، استرس طیفی از عوارض نوراندوکراین، سیستم ایمنی و رفتاری را به همراه دارد. هرچند شواهد و مطالعات انسانی محدود اطلاعات ضد و نقیضی در این رابطه دارند اما این حوزه به توجه به افزایش میزان استرس در دنیای امروز نیاز به بررسی و مطالعه دقیق و حتی المقدور قطع هرگونه عوامل استرس‌زا برای زوج‌های نابارور به‌ویژه مردان با کیفیت نامناسب مایع منی دارد (۲).

### ۱-۲ - اضافه وزن و چاقی

اضافه وزن و چاقی با کاهش سطح تستسترون و LH سرمی، افزایش بروز الیگوسپرمی (کاهش تعداد اسپرم به کمتر از ۱۵ میلیون اسپرم در هر میلی‌لیتر مایع منی)، آزواسپرمی (خالی بودن مایع منی از اسپرم) و کاهش حجم انزال همراه است. چاقی وضعیتی است که روی محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گنادها (HPG<sup>3</sup>) چه به‌صورت مرکزی و چه به‌صورت محیطی اثر می‌گذارد و باعث ایجاد وضعیت هیپوگنادوتروپیک، هیپراستروژنیک و هیپوگنادیسم می‌شود. عوامل منسوب به بافت چربی از جمله لپتین و آدیپوکین‌ها به ترتیب عوامل داخلی تنظیم تولید تستوسترون و میزان آزادسازی عوامل التهابی هستند. افزایش سیستمیک التهاب باعث افزایش میزان گونه‌های آزاد اکسیژن، استرس اکسیداتیو و فراگماتاسیون DNA اسپرم‌ها

می‌شود (۳). هورمون GnRH تنظیم‌کننده مسیر هیپوتالاموس - هیپوفیز - گنادها (HPG) است که بخشی از فعالیت آن وابسته به وضعیت غذایی و مقدار دریافت کالری روزانه است. زمانی که تعادل کالری و انرژی به هم می‌خورد، اختلال در ترشح GnRH باعث اختلال در کیفیت مایع منی شده، متعاقباً افزایش بیش از حد بافت چربی باعث افزایش تبدیل تستوسترون به استرادیول می‌شود که این روند می‌تواند از طریق سرکوب مسیر HPG باعث هیپوگنادیسم ثانویه شود (۴). هم‌چنین چاقی باعث افزایش اندورفین‌ها نیز می‌گردد که موجب کند شدن ترشح GnRH می‌شود (۵). عامل سوم دخیل در این فرآیند، تجمع چربی در ناحیه بیضه است که سبب افزایش دمای آن ناحیه و کاهش تولید و کیفیت اسپرم می‌گردد (۶).

اگرچه انجام جراحی‌های مرتبط با کاهش وزن در افراد بسیار چاق به‌طور مقطعی تأثیرات عکس بر مقدار و کیفیت اسپرم نشان داده به‌طوری که در یک سری بیماران به کاهش غلظت اسپرم، تحرک و مرفولوژی اسپرم افزایش پیدا کرد و در گروهی دیگر منجر به آزواسپرمی شد (۷) اما این وضعیت حتی سری دیگری از بیماران (۳ نفر) منتهی به تراتواسپرمیا (مرفولوژی غیرطبیعی اسپرم‌ها) و سایر مشکلات در کیفیت مایع منی گردید (۸). به‌نظر می‌رسد این تناقض ظاهری که به‌دتر شدن کیفیت مایع منی با انجام جراحی کاهش وزن منتهی گردید، صرفاً به‌خاطر کمبود مواد مغذی ناشی از کاهش وزن ناگهانی و اختلال در ترشح طبیعی GnRH صورت گرفته باشد (۴)، زیرا در یک مطالعه گروهی ۴۳ نفره با BMI<sup>4</sup> بالاتر از

به اثبات رسید (۱۳، ۱۲) و هم‌چنین مصرف شکل جویدنی تنباکو نیز اثرات منفی وابسته به دوزی را بر تعداد، سرعت و شکل اسپرم نشان داد (۱۴). در یک مطالعه مربوط به سلامتی از اوتاریو<sup>۵</sup> که به صورت گذشته‌نگر از مطالعه کوهورت<sup>۶</sup> روی ۲۶۰۷ بارداری برنامه‌ریزی شده صورت گرفته بود مشاهده شد شانس بارور کردن در مردان سیگاری به طور معنی‌داری نسبت به مردان غیرسیگاری کاهش می‌یابد (۱۵).

از مجموعه اطلاعات حاضر یقین حاصل می‌شود که سیگار و دخانیات سبب افزایش سطح ماده اسپرموتوکسیک بنزوپیرن می‌شوند که باعث بروز آسیب‌های اکسیداتیو به DNA اسپرم می‌شود. بنزوپیرن یک ترکیب موتاژن و کارسینوژن قوی است که قابلیت زیادی برای ایجاد پیوند کوالان با بخش‌هایی از DNA اسپرم دارد (۱۶). علاوه بر سمیت ژنتیکی ناشی از مواجهه با بنزوپیرن، مصرف سیگار به صورت وابسته به دوز، سبب کاهش فعالیت آنتی‌اکسیدان‌های سرمی به‌ویژه آنزیم سوپر اکسیداز دیسموتاز می‌شود (۱۷). هرچند تاکنون در هیچ کارآزمایی بالینی اثر مستقیم کاهش مصرف سیگار بر افزایش میزان باروری به اثبات نرسیده است ولی اتحادیه طب باروری آمریکا (ASRM<sup>۷</sup>) شدیداً به مردان و زنانی که قصد بارداری دارند توصیه می‌کند که به شکل مستقیم یا غیرمستقیم در معرض سیگار و دخانیات و تنباکو نباشند (۱۸).

#### ۱ - ۴ - الکل

اگرچه پاره‌ای از مطالعات دلالت بر عدم ارتباط مصرف متعادل الکل و کیفیت منی دارند (۱۹، ۱۵) ولی مطالعات دیگر نشان می‌دهند که مصرف

۳۳ مشخص شد که BMI کاملاً با غلظت، شکل، سرعت اسپرم و تستوسترون مرتبط است و در مطالعات دیگر که در آن‌ها افراد با رژیم منطقی ۱۴ هفته‌ای لاغر شده بودند، مقدار کل اسپرم، منی و سطح تستوسترون خون نیز افزایش پیدا کرده بود (۹).

براساس نتایج حاصل از این مطالعات به نظر می‌رسد علی‌رغم این که انجام روش‌های تهاجمی و کاهش سریع وزن، اختلال در تولید اسپرم به دلیل کاهش ناگهانی در جذب کالری را نشان داد، لیکن پیروی از یک برنامه مبتنی بر اصلاح سبک زندگی با کاهش تدریجی وزن از طریق ورزش و کاهش تدریجی در جذب کالری منجر به بهبود پارامترهای اسپرم خواهد شد. هر چند کارآزمایی‌های بالینی برای ارزیابی اثرات چاقی یا کاهش وزن روی مردان چاق با اختلال‌های ناباروری وجود ندارد اما به هر حال، شواهد نشان می‌دهد که افزایش وزن و چاقی سبب کاهش پارامترهای اسپرم و تستوسترون می‌شوند که این عوارض با کاهش تدریجی وزن، رژیم و ورزش بهبودی منطقی داشته و می‌توانند برگشت‌پذیر باشند.

#### ۱ - ۳ - تنباکو و دخانیات

اگرچه در مطالعات قدیمی‌تر روی مردان سیگاری ادعا شده بود که مصرف سیگار به طور مستقیم روی کیفیت اسپرم هیچ یک از آن‌ها تأثیری نداشته است (۱۰) اما با گذشت بیست سال از این مطالعات و انجام مطالعات دقیق‌تر روی جمعیت‌های بزرگ‌تر، ارتباط بین سیگار کشیدن و کاهش غلظت اسپرم (۱۱)، اختلال در شکل و سرعت حرکت اسپرم و افزایش اسپرم غیرطبیعی

الکل با کاهش کیفیت اسپرم و ایجاد اختلال در عملکرد بیضه به صورت وابسته به مقدار مصرف (۲۲ - ۲۰، ۱۲) مرتبط است و حتی یک مطالعه ثابت می‌کند که مصرف روزانه یک لیوان الکل نیز باعث ایجاد اثرات مخرب بر کیفیت اسپرم و افزایش احتمال سقط در نوزادان IVF<sup>8</sup> می‌گردد (۲۳). تغییرات در کیفیت اسپرم در پی مصرف الکل با میزان بالا و به صورت مصرف مزمن با مقدار مصرف روزانه ۱۶۵ گرم الکل به مدت ۱۰ سال در یک مطالعه که با انجام بیوپسی از بیضه افراد انجام شد اثرات تراژوژنیسیته، کاهش اندازه، سرعت، زمان انزال و نهایتاً به صفر رسیدن تعداد اسپرم به علت توقف در مرحله بلوغ اسپرم را نشان داد و ترک کامل الکل در همین افراد طی ۳ ماه وضعیت را حالت طبیعی بازگرداند (۲۴).

اثر الکل بر باروری آقایان با کارآزمایی بالینی ثابت نشده ولی بر اساس مطالعات قبلی به نظر می‌رسد یک اثر وابسته به مقدار مصرف و طول مصرف وجود دارد، در حالی که با مصرف محدود الکل عوارضی روی اسپرم مشاهده نشده است ولی تخریب پیش‌رونده در کیفیت اسپرم با مطالعات مختلف ثابت شده و همچنین مصرف الکل مزمن باعث هیپوگوناדיسم و در نتیجه، نارسایی بیضه‌ها و مهار گنادوتروپین شده است ولی اثر منفی الکل می‌تواند با قطع مصرف آن جبران شود. براساس شواهد کافی اکیداً توصیه به قطع مصرف الکل برای بالابردن میزان باروری وجود دارد.

## ۱- ۵ - کافئین

اثر کافئین بر ناباروری هم در رژیم غذایی و هم به عنوان یک مکمل خوراکی به صورت بالینی

بررسی شده است. در یک آزمایش مصرف بیش از ۶ فنجان قهوه در روز باعث افزایش سرعت حرکت اسپرم گردید (۲۵)، در حالی که در ۳ آزمایش دیگر شامل بررسی مقدار کم (کمتر از ۱۰۰ mg روزانه) تا زیاد کافئین (بیشتر از ۸۰۰ mg روزانه) نشان داده شد که کافئین اثری روی پارامترهای اسپرم ندارد (۲۸ - ۲۶). در یک مطالعه آینده‌نگر IVF نیز دیده شد که مصرف کافئین اثری بر بارداری، سقط و ... ندارد، هرچند شانس بارداری چندگانه برای مردانی که روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم دریافت کافئین داشتند، به نزدیک ۳ برابر رسید (۲۷). در یکی دیگر از مطالعات دیده شده که افزودن کافئین باعث افزایش سرعت اسپرم تازه (۲۹) و منجمد شده می‌گردد (۳۴ - ۳۰) و تأثیر مکمل‌های کافئین در شرایط آزمایشگاهی روی سایر پارامترهای اسپرم نتایج متناقضی را نشان می‌دهد که می‌تواند از آسیب به سر اسپرم (۳۵) تا عدم بروز هرگونه تغییر مرفولوژیکی متغیر باشند (۳۶). در برخی مطالعات دیده شده که مصرف کافئین زیاد باعث کاهش زمان باروری و کوتاه شدن دوران جنینی است (۳۴)، در حالی که در برخی مطالعات دیگر، این ماده باعث افزایش نفوذ اسپرم به مخاط رحمی (۳۰) و افزایش احتمال بارداری در IVF یا تخمک‌گذاری در داخل رحم شده است (۳۶). بنابراین، بررسی محیط کشت سلول‌های سرتولی با افزایش مقدار مصرف کافئین نشان داده که مقدار مصرف پایین کافئین منجر به تحریک تولید لاکتات می‌شود که باعث بهبود زنده ماندن سلول‌های زایا می‌شود و مقادیر مصرف تا ده برابر بالاتر آن نیز باعث افزایش میزان گلوکز ترانسپورتاز می‌شود اما مصرف کافئین به صورت وابسته به

شده انسانی در این خصوص به‌ویژه در ارتباط با کیفیت اسپرم ناکافی است. تاکنون ۲۲ مطالعه روی آلاینده‌های اصلی هوا از جمله  $PM_{2.5}$ ،  $PM_{10}$ ،  $SO_2$ ،  $NO_x$ ،  $O_3$ ، PAHs صورت گرفته است و شاخص‌های مورد بررسی در این خصوص غلظت اسپرم، حرکت و مرفولوژی، ناهنجاری‌های کروموزومی و سطح هورمون‌های جنسی بوده است اما نتایج این مطالعات متناقض بوده و نیاز به مطالعات انسانی کنترل شده بیشتری با توجه به عوامل مداخله‌گر دیگر در این حوزه وجود دارد (۳۹).

#### ۱-۸ - مواجهه‌های شغلی

در پی مواجهه‌های شغلی خطر تماس مردان با ترکیبات زیادی وجود دارد که یکی از مهم‌ترین آن‌ها فلزات سنگین است. در مطالعه‌ای در یک کلینیک ناباروری در بیروت، سطح فلزات سنگین از جمله سرب، کادمیم، آرسنیک، باریم، جیوه و اورانیوم با روش (ICP mass ion-coupled plasma-mass spectrometry) در خون و مایع منی مردان آنالیز شد و ارتباط آن با عوامل مرتبط با منی از جمله حجم، غلظت، شمارش، حرکت، زنده مانی و مرفولوژی بررسی شد. بر اساس نتایج این مطالعه بالاترین افت کیفیت با غلظت بالاتر کادمیم و باریم در منی افراد دچار ناباروری در مقایسه مردان بارور وجود داشت. در سطوحی کمتر اما کاملاً معنی‌دار بالاتر بودن غلظت سرب و اورانیوم هم مشاهده شد که تأثیر مستقیم مواجهه‌های شغلی ایشان بود (۴۰).

#### ۱-۹ - هیپرترمی اسکروتال

نشستن‌های طولانی‌مدت در برابر حرارت و

مقدار مصرف، سبب کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سلول‌های سرتولی شده و سلول‌های سرتولی در معرض مقادیر مصرف صد برابر فوق یعنی  $500 \mu\text{mol}^{-1}$  دچار آسیب اکسیداتیو شدید می‌شوند (۳۷). هرچند که بررسی‌های بالینی دقیق و نتایج کافی از اثر کافئین بر باروری مردان وجود ندارد اما به نظر می‌رسد که مصرف متعادل کافئین برای سیستم جنسی فاقد ضرر است و شواهد کافی برای تأکید بر مصرف یا عدم مصرف وجود ندارد.

#### ۱-۶ - حشیش و ماری جوانا

متأسفانه، با افزایش سوء مصرف کانابیس در بین مردان در سنین تولید مثل، نقش این ترکیب روان‌گردان روی کیفیت اسپرم و مایع منی مورد سؤال بوده است. شواهد کافی دلالت بر تأثیر مخرب کانابیس بر کیفیت مایع منی، کاهش تعداد اسپرم، غلظت اسپرم، تغییرات مرفولوژیک اسپرم، میزان حرکت، زنده مانی و قدرت باروری آن دارد. مطالعات حیوانی نقش کانابیس را در آتروفیه شدن بیضه‌ها، کاهش میل جنسی و عملکرد جنسی نشان داده اما این وضعیت در مطالعات انسانی به اثبات نرسیده است اما مصرف این ترکیبات در انسان با کاهش سطح تستوسترون، LH و FSH همراه بوده است. مطالعات انسانی در افرادی که مصرف مستمر این مواد روان‌گردان را دارند می‌تواند تکمیل‌کننده شواهد ناکافی فعلی باشد (۳۸).

#### ۱-۷ - آلودگی هوا

زندگی در هوای آلوده با طیف وسیعی از اثرات تخریبی بر سلامت انسان و سایر موجودات زنده همراه است که یکی از آن‌ها اختلال‌های باروری در دو جنس است اما مطالعات کنترل

اکسیداتیو می‌کنند که البته، این اطلاعات بر مبنای مطالعات سلولی و حیوانی است و قطعیت آن در مدل‌های انسانی نیاز به مطالعات کنترل شده انسانی و استناد به شواهد کافی دارد (۴۲).

## ۲- تأثیر طب مکمل بر پیشگیری و درمان ناباروری مردان

در حالی که US FDA<sup>۹</sup> هنوز ارزش مکمل‌های خوراکی را به عنوان پایه اصلی در درمان ناباروری تأیید نمی‌کند، شواهد زیادی دال بر اثر بخشی انواع مکمل‌های موجود بر پیشگیری یا کاهش میزان ناباروری مردان وجود دارد که در ادامه و طی جدول (۱) به طور خلاصه به آن‌ها اشاره شده و در ادامه به طور جداگانه مورد بحث و بررسی قرار گرفته است.

### ۲-۱ - عصاره دانه شاه بلوط هندی (Aescin)

بر اساس آنالیزهای به عمل آمده، عصاره دانه شاه بلوط هندی ترکیبی است از ساپونین‌ها، آنتی‌اکسیدان‌ها، ترکیبات ضد ادم و ضدالتهاب که طی مطالعه‌ای روی ۲۱۹ مرد مبتلا به ناباروری به دلیل واریکوسل، مصرف خوراکی ۲ ماهه فرآورده‌های محتوی این ماده به میزان ۳۰ میلی‌گرم دو بار در روز، در مقایسه با ترکیباتی شامل ویتامین E و پنتوکسی‌فیلین و کلومیفن بررسی شد. بهبودی افزایش غلظت اسپرم بالای ۳۰ درصد بیش‌تر در گروه عصاره دانه شاه بلوط دیده شد ( $P < 0.05$ ،  $38/5$  درصد در مقابل  $57/5$  درصد) و هم‌چنین اندازه واریکوسل نیز کوچک شد هرچند بیشترین میزان اثر بخشی آن روی بیمارانی بود که دچار واریکوسل خفیف تا متوسط بودند و در

تشعشعات گرمایی، واریکوسل و کریپتورکیدیسم همه عواملی هستند که باعث ایجاد استرس حرارتی بیضه‌ها می‌شوند. استرس حرارتی باعث توقف اسپرماتوزنزیس، آپاتوز سلول‌های زایشی، اکسیداتیو استرس و آسیب به DNA اسپرم‌های می‌شود. دوچرخه‌سواری نیز از جمله ورزش‌هایی است که باعث افزایش حرارت بیضه‌ها می‌شود. به‌عنوان مثال، ۱۶ هفته دوچرخه‌سواری مستمر در یک مرد جوان باعث افزایش اکسیداتیو استرس در مایع منی و سطوح آنزیم مالون‌دی‌آلدیید گردید، علاوه بر این که باعث کاهش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان و ظرفیت کلی آنتی‌اکسیدانی فرد شد. این آثار حتی بعد از ۴ هفته از قطع دوچرخه‌سواری نیز تغییر نکرد و سطح اینترلوکین‌های سمینال نیز افزایش پیدا کرد و علی‌رغم تغییر در سبک زندگی کاهش پیدا نکرد (۴۱).

### ۱-۱۰ - تشعشعات

بشر امروزی در محاصره انواع منابع ایجادکننده تشعشعات یونیزه‌کننده و غیر یونیزه‌کننده قرار گرفته که تأثیر هر دوی آن‌ها بر فرآیند اسپرماتوزنزیس اثبات شده است. از بین این تشعشعات با تنوع تأثیرگذاری‌های مستقیم و غیرمستقیم، در مدل‌های زمانی کوتاه‌مدت و بلندمدت، بیشترین نوع تماس با تشعشعات الکترومغناطیسی از جمله امواج موبایل ریال، لب‌تاپ، ماکروویو صورت می‌گیرد. میدان‌های الکترومغناطیسی می‌توانند روی شمارش اسپرم، مرفولوژی و حرکت آن تأثیرات سمی داشته باشند، ضمن این که کینازهای دخیل در متابولیسم سلولی و سیستم غدد درون‌ریز را تحت تأثیر خود قرار داده، ایجاد سمیت ژنتیکی، ناپایداری ژنتیکی و استرس

جدول ۱ - نتایج داروهای بدون نسخه و مکمل‌ها

ردیف	نوع مکمل خوراکی	محقق اصلی و سال مطالعه	جمعیت مورد مطالعه	اثر بخشی بر کیفیت اسپرم	نتایج دیگر	مکانیسم اثر	نتیجه‌گیری
۱	عصاره دانه شاه بلوط هندی Aescin	Fang ۲۰۱۰	۲۱۹ مرد نابارور با مشکل واریکوسل	۳۰ درصد افزایش غلظت اسپرم در ۵/۵ درصد از جمعیت مورد مطالعه شد.	کاهش قطر واریکوسل	آنتی‌اکسیدان ضدالتهاب	+ بهبودی غلظت اسپرم و کاهش قطر واریکوسل
۲	ویتامین C و ویتامین E	Rolf ۱۹۹۹	۳۱ مرد مبتلا به آستنواسپرمی (ضعف اسپرم)	هیچ‌گونه بهبودی در پارامترهای مربوط به اسپرم و میزان زنده مانده ۲۴ ساعته آن‌ها مشاهده نشد.	-	آنتی‌اکسیدان کاهش سطح ROS	فاقد اثر مطلوب شناخته شد
۳	کیوتن	Balercia ۲۰۰۹	۵۵ مرد با آستنواسپرمی (ضعف اسپرم) و ۴۰۳ نفر با تراتواسپرمی (اختلال ساختاری اسپرم)	بهبود هر سه پارامتر غلظت شکل و تحرک اسپرم ( $P<0.05$ )	سطح FSH, LH سرمی بهبود یافت اما تفاوتی در سطح تستوسترون سرمی به وجود نیامد. ( $P<0.05$ )	از طریق عملکرد آنتی‌اکسیدانی در زنجیره انتقال الکترونی میتوکندری	+ بهبودی در غلظت، تحرک و شکل اسپرم و سطح گنادوتروپین‌ها
۴	زعفران	Safarinejad ۲۰۱۱	۲۲۰ مرد با اسپرم غیرطبیعی	تغییری در پارامترهای اسپرمی یا ظرفیت آنتی‌اکسیدانی مشاهده نشد.	-	آنتی‌اکسیدان	فاقد اثر مطلوب شناخته شد



ادامه جدول ۱ - نتایج داروهای بدون نسخه و مکمل‌ها

ردیف	نوع مکمل خوراکی	محقق اصلی و سال مطالعه	جمعیت مورد مطالعه	اثر بخشی بر کیفیت اسپرم	نتایج دیگر	مکانیسم اثر	نتیجه‌گیری
۵	گلوکوتایون	Lenzi ۱۹۹۸	۱۰ فرد با پارامترهای غیرطبیعی اسپرم مرتبط با واریکوسل یک طرفه و ۱۰ نفر با التهاب مجاری تناسلی بدون عفونت	بهبودی در حرکت و شکل اسپرم	-	آنتی‌اکسیدان	+ بهبودی در حرکت و شکل اسپرم
۶	جینسینگ قرمز کره‌ای	Paru ۲۰۱۵	۸۰ مرد نابارور با واریکوسل	بهبود غلظت، حرکت و شکل اسپرم و زمان زنده ماندن آن	-	آنتی‌اکسیدان	+ بهبود غلظت، حرکت و شکل اسپرم و زمان زنده ماندن آن
۷	ال - کارنیتین	Lenzi ۲۰۰۳	۸۶ نفر با آستنواسپرمی (ضعف اسپرم)	بهبود غلظت و تحرک اسپرم	-	عملکرد آنتی‌اکسیدانی در متابولیسم اسیدهای چرب	+ بهبود غلظت و تحرک اسپرم
۸	سیاه‌دانه	Kolahdooz ۲۰۱۴	۶۸ نفر با پارامترهای غیرطبیعی اسپرمی	بهبود غلظت، حرکت و شکل اسپرم و زمان زنده ماندن آن	-	آنتی‌اکسیدان	+ بهبود غلظت و تحرک و افزایش حجم منی
۹	امگا ۳	Safarinejad ۲۰۱۱	۲۱۱ نفر با پارامترهای غیرطبیعی اسپرمی	بهبود غلظت حرکت و شکل اسپرم	-	آنتی‌اکسیدان	+ بهبود غلظت حرکت و شکل اسپرم

ادامه جدول ۱ - نتایج داروهای بدون نسخه و مکمل‌ها

ردیف	نوع مکمل خوراکی	محقق اصلی و سال مطالعه	جمعیت مورد مطالعه	اثر بخشی بر کیفیت اسپرم	نتایج دیگر	مکانیسم اثر	نتیجه‌گیری
۱۰	سلنیوم ± NAC <sup>17</sup>	Scott ۱۹۹۸ Safarinejad ۲۰۰۹	سلنیوم به تنهایی روی ۶۴ نفر با آستوناسپرمی (ضعف اسپرم) سلنیوم روی NAC± ۲۰۹ نفر با پارامترهای غیر طبیعی اسپرمی	بهبود غلظت و تحرک و شکل اسپرم و افزایش حجم منی	افزایش تستوسترون و کاهش FSH و LH	به‌عنوان بخشی از آنتی‌اکسیدان وابسته به سیستم گلوکوتائون پراکسیداز	+ بهبود غلظت و تحرک و شکل اسپرم و افزایش حجم منی بهبود سطح تستوسترون و گنادوتروپین‌ها
۱۱	زینک + فولات	Wrong ۲۰۰۲	۹۴ مرد نابارور ۱۱ مرد سالم	به همراه هم موجب بهبود غلظت اسپرم شد. تخلیه زینک در افراد سالم موجب کاهش حجم منی شد.	کاهش تستوسترون سرمی در نتیجه تخلیه زینک ایجاد شد.	آنتی‌اکسیدان آنتی‌آپاپتوز عامل سازنده دخیل در DNA ترانسکریپتاز و پروتئین سینتاز	+ مکمل زینک و فولات به همراه هم موجب بهبود غلظت اسپرم می‌شود ولی مصرف هر یک به تنهایی تأثیری بر پارامترهای اسپرمی نداشت و تخلیه زینک در افراد سالم موجب کاهش حجم منی گردید.
۱۲	FertilAid <sup>18</sup>	Clifton ۲۰۰۹	۱۴ نفر با پارامترهای غیر طبیعی اسپرمی	بهبودی قابل توجهی در پارامترها مشاهده نشد.	-	آنتی‌اکسیدان	تأثیری دیده نشد

ادامه جدول ۱ - نتایج داروهای بدون نسخه و مکمل‌ها							
ردیف	نوع مکمل خوراکی	محقق اصلی و سال مطالعه	جمعیت مورد مطالعه	اثر بخشی بر کیفیت اسپرم	نتایج دیگر	مکانیسم اثر	نتیجه‌گیری
۱۳	Menevital	Tremelien ۲۰۰۷	زوج‌های تحت درمان با ICSI - IVF که مردان نابارور است	میزان باروری افزایش یافته و تغییرات معنی‌داری در لقاح تخمک یا کیفیت جنین وجود نداشت.	-	آنتی‌اکسیدان	+ میزان بارداری بهبود یافت.

+: positive effect; -: negative or no effect; ROS: reactive oxygen species; FSH: follicle-stimulating hormone; LH: luteinizing hormone; NAC: N-acetyl-cysteine; IVF-ICSI: in vitro fertilization intracytoplasmic sperm injection

مطالعه‌ای روی ۵۵ مرد با ضعف اسپرم طی یک دوره مصرف ۶ ماهه، مصرف روزانه ۲۰۰ میلی‌گرم از این ماده باعث بهبود حرکت اسپرم در مقایسه با دارونما گردید و بعد از قطع CoQ10 طی ۳ ماه علایم به حالت اول بازگشت (۴۷). در مطالعه‌ای دیگر اثر مصرف روزانه ۲۰۰ میلی‌گرم از CoQ10 بر ۱۹۱ مرد با سابقه کمبود و کم‌حرکی و نقص ژنی اسپرم بررسی شد و مشاهده شد که افرادی که CoQ10 دریافت کرده بودند، غلظت اسپرم، حرکت و شکل اسپرم‌شان در مقایسه با دارونما بیشتر و بهتر شده بود، FSH سرمی نیز کاهش یافته بود اما تفاوت عمده‌ای در مقدار تستوسترون سرمی به‌وجود نیامده بود. تجویز مقدار مصرف بالاتری از CoQ10 به میزان ۳۰۰ میلی‌گرم روزانه در گروه‌های مختلف از ۲۱۲ مرد با مشکلات مختلف اسپرمی در مدت ۲۶ هفته باعث بهبود غلظت، تحرک و مرفولوژی اسپرم شده و سطح LH و FSH در ایشان کاهش یافت (۴۸).

افراد دچار واریکوسل شدید اثر بخشی قابل قبولی نداشت (۴۳).

## ۲-۲ - تجویز توأم ویتامین C (آسکوربیک اسید) و ویتامین E (توکوفرول)

ویتامین C یک مهارکننده ROS<sup>10</sup> یا آنتی‌اکسیدان است که از آسیب به DNA اسپرم محافظت می‌کند (۴۴) و ویتامین E یا آلفا توکوفرول نیز آنتی‌اکسیدان دیگری است که اثر مثبتی بر سرعت و حرکت اسپرم دارد (۴۵). در مطالعه‌ای روی ۳۱ نفر از مردان نابارور مبتلا به ضعف در کیفیت اسپرم طی یک دوره ۸ هفته‌ای، با مقدار مصرف روزانه ۱۰۰۰ میلی‌گرم ویتامین C و ۸۰۰ میلی‌گرم ویتامین E در مقایسه با دارونما اثری بر پارامترهای اسپرمی و میزان زنده ماندن ۲۴ ساعته آن‌ها دیده نشد (۴۶).

## ۲-۳ - کوآنزیم کیوتن (CoQ10)

CoQ10 یک آنتی‌اکسیدان است که از طریق زنجیره انتقال الکترونی میتوکندری در ساخت و کیفیت اسپرم اثر قابل توجهی داشته باشد. در

## ۴ - ۲ - زعفران

زعفران با نام علمی (*Crocus sativus* Linn) ادویه‌ای است غنی از آنتی‌اکسیدان کاروتنوئیدی که کاهش‌دهنده رادیکال‌های آزاد هستند. یک مطالعه روی ۲۳۰ مرد نابارور با پارامترهای غیرطبیعی اسپرمی، مصرف ۲۶ هفته‌ای زعفران به میزان ۶۰ میلی گرم روزانه، هیچ‌گونه بهبودی در پارامترها مربوطه را در مقایسه با دارونما نشان نداد. علاوه بر این، زعفران در افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی مایع منی نیز مؤثر واقع نگردید (۴۹).

## ۵ - ۲ - گلو تاتین

گلو تاتین یک آنتی‌اکسیدان داخل سلولی که در همه سلول‌های بدن یافت می‌شود (۵۰). در مطالعه‌ای cross-over درمان با گلو تاتین به میزان ۶۰۰ میلی گرم عضلانی یک روز در میان، روی ۲۰ مرد نابارور با پارامترهای غیرطبیعی اسپرمی مرتبط با واریکوسل یک طرفه (۱۰ نفر) و یا التهاب مجاری تناسلی بدون عفونت (۱۰ نفر)، در مدت ۲ ماه، باعث بهبود حرکت (۳۸/۵ درصد - ۲۶ درصد) و مرفولوژی اسپرم (۶۲/۵ درصد - ۴۸ درصد) شد ولی با قطع آن اثرات مثبت به حالت اول برگشت (۵۱).

## ۶ - ۲ - جین‌سینگ قرمز کره‌ای

جین‌سینگ قرمز کره‌ای (KRG) ترکیبی از جینسینوسایدها است. گروهی از ترکیبات طبیعی گلیکوزید استروئیدی و ساپونین‌ها و ترپن‌هایی است که برخی از آن‌ها اثرات آنتی‌اکسیدانی دارند (۵۲). در یک مطالعه، ۸۰ مرد نابارور مبتلا به واریکوسل و تعدادی به صورت تصادفی از آن میان به عنوان دارونما انتخاب شدند. این مطالعه با تجویز ۱/۵ گرم روزانه از KRG به گروه درمان صورت

گرفت. بررسی اسپرم بعد از ۱۲ هفته بهبود غلظت، حرکت، مرفولوژی، حیات و دوام را در گروه درمان در مقایسه با گروه شاهد نشان داد (۵۳).

## ۷ - ۲ - ال - کارنیتین

ال - کارنیتین، ترکیب آمونیومی است که برای متابولیسم اسیدهای چرب ضروری است و اثرات آنتی‌اکسیدانی نیز دارد (۵۴). در یک مطالعه تصادفی روی ۸۶ مرد نابارور با ضعف اسپرمی، درمان دو ماهه با ۲ گرم ال - کارنیتین روزانه باعث بهبود تحرک و غلظت اسپرم در مقایسه با دارونما شد (۵۵). به طور کلی، مصرف ال - کارنیتین و استرهای آن از جمله استیل ال - کارنیتین و پروپینیل ال - کارنیتین در ارتقای کیفیت اسپرم به‌ویژه روی میزان حرکت آن و کاهش سطح رادیکال‌های آزاد (ROS) در مایع منی نقش قابل قبولی دارند. بنابراین، مصرف ال - کارنیتین چه به تنهایی و چه در ترکیب با اقلام دارویی دیگر به‌عنوان یک استراتژی خوب درمان ناباروری مردان محسوب می‌شود. اگرچه مقدار مصرف بالای آن به دلیل خواص شلاتوری آن نسبت به کلسیم می‌تواند باعث سمیت سلولی و کاهش سطح سرمی کلسیم شود (۵۶).

## ۸ - ۲ - سیاه‌دانه (*Nigella Sativa*)

*Nigella Sativa* یک گیاه دارویی با خاصیت آنتی‌اکسیدانی است. در مطالعه‌ای از ۶۸ مرد نابارور با پارامترهای غیرطبیعی اسپرمی با مصرف ۲/۵ml دو بار در روز از روغن سیاه‌دانه به مدت دو ماه بهبودی در تعداد اسپرم، تحرک، مرفولوژی و حجم منی در مقایسه با دارونما دیده شد (۵۷).

## ۹ - ۲ - امگا ۳

اسیدهای چرب امگا۳ [آلفا لینولنیک اسید (ALA)،

مرفولوژی و حجم انزال می‌گذارد. در هر دو مطالعه با سلنیوم تنها و سلنیوم همراه با NAC، تستوسترون سرم افزایش یافت، در حالی که LH و FSH در مقایسه با دارونما کاهش پیدا کرد و با قطع مصرف مکمل همه ویژگی‌های اسپرم و سطح سرمی هورمونی بعد از ۲ سیکل اسپروماتوزن (۲۶ هفته) به حالت قبل بازگشت (۶۱).

## ۲-۱۱- زینک

زینک یک ماده میکرو مغذی است که ممکن است با اثر آنتی‌اکسیدانی و آنتی‌آپوپتوزی سبب تقویت کیفیت اسپرم شود (۶۲) و به‌عنوان یک کوفاکتور متالوآنزیمی در ساخت DNA ترنسکریپتاز و سنتز پروتئین برای اسپروماتوزن ضروری باشد (۶۳). در یک مطالعه متقاطع روی ۱۱ مرد جوان داوطلب سالم ۲۸ ساله کاهش زینک رژیم غذایی موجب کاهش حجم اسپرم و غلظت تستوسترون سرمی در مقایسه با گروه شاهد با مصرف زینک به مقدار طبیعی شد (۶۴). در مطالعه دیگر روی ۹۴ مرد نابارور ترکیب مکمل زینک و فولات سبب افزایش غلظت اسپرم نسبت به دارونما شد اما مصرف زینک یا فولات به تنهایی اثری بر بهبودی پارامترهای اسپرمی نداشت (۶۵). استرس اکسیداتیو حاصل تجمع گونه‌های فعال اکسیژنی (ROS) است یا به‌علت نقص مکانیسم دفاعی آنتی‌اکسیدان است. اگرچه مقدار مصرف کم ROS برای عملکرد طبیعی و ساخت طبیعی اسپرم لازم است، افزایش سطح آن اثر تخریبی بر کیفیت اسپرم دارد، به‌گونه‌ای که بالا رفتن سطح ROS سبب آسیب به DNA و غشای پلاسمایی اسپرم شده، سبب کاهش سطح سرمی تستوسترون

یکوزاپنتانوییک اسید (EPA) و دگزاگزانوییک اسید (DHA)] برای فیزیولوژی طبیعی بدن لازم هستند و می‌توانند به‌عنوان آنتی‌اکسیدان نیز عمل کنند. در واقع، در ترکیبات غشا اسپرم مردان دچار ضعف اسپرمی، سطح کمتری از DHA در مقایسه با مردان طبیعی وجود داشته است (۵۸) و غلظت EPA و DHA مایع منی نیز در ارتباط مثبت با سوپراکسید دیسموتاز و فعالیت کاتالاز شناخته شده که هر دو مارکرهای اکسیداتیو استرس و اثر آنتی‌اکسیدانی هستند (۵۸). در مطالعه‌ای روی ۲۱۱ مرد نابارور با پارامترهای غیر طبیعی اسپرم، تجویز مکمل امگا ۳ با ۵۱۵/۲ میلی‌گرم EPA و ۳۳۱/۲ میلی‌گرم DHA روزانه به مدت ۲۸ هفته باعث بهبود غلظت اسپرم، تحرک و شکل آن شد (۵۹).

## ۲-۱۰- سلنیوم

سلنیوم یک ترکیب معدنی است که اثرات مفید روی اسپرم دارد و جزء سیستم عملکردی آنزیم گلوکوتاتین پراکسیداز محسوب می‌شود (۶۰). در مطالعه‌ای روی ۶۴ نفر مرد با ضعف اسپرمی، تجویز خوراکی مکمل سلنیوم به مقدار  $100 \mu\text{g}$  روزانه به مدت ۳ ماه باعث بهبود تحرک اسپرم در مقایسه با دارونما شد (۶۰) و مصرف ۲۶ هفته‌ای مقدار مصرف بالای آن به میزان  $200 \mu\text{g}$  روزانه در ۱۰۵ مرد نابارور با پارامترهای غیرطبیعی اسپرم باعث بهبود غلظت اسپرم، تحرک، مرفولوژی و افزایش حجم مایع منی شد. به‌علاوه، اضافه شدن روزانه ۶۰۰ میلی‌گرم از آن - استیل سیستئین (NAC) به مقدار مصرف بالای سلنیوم ( $200 \mu\text{g}$ ) به‌عنوان آنتی‌اکسیدان اثرات مثبت مشابهی روی غلظت، تحرک،

درمان در مقایسه با دارونما تحرک اسپرم طبیعی کلی بهبود یافت ولی تعداد و مرفولوژی اسپرم تغییری نداشت ولی چون تعداد افراد در گروه آزمون کم بود و اثر بر اسپرم محدود بود نمی‌توان آن را کاملاً توصیه کرد (۷۲).

### ۳ - ۲ - Menevit

کپسول Menevit<sup>12</sup> حاوی Lycopene<sup>13</sup>، ویتامین E و C، زینک و فولات، سلنیوم و سیر است. این نظریه که این مکمل (Menevit) می‌تواند آسیب اکسیداتیو اسپرم را کم کند و باعث بهبود باروری و کیفیت ایجاد جنین شود طی یک باروری آزمایشگاهی به روش‌های IVF، ICSI<sup>14</sup> در ۶۰ زوج که جنس مذکر مبتلا به مشکل ناباروری ناشی از آسیب اکسیداتیو (مرفولوژی ضعیف، تحرک اسپرم و عدم بلوغ) و نقص DNA بودند، آزمون شد. درمان با menevit برای ۳ ماه قبل از سیکل IVF شریک جنسی این افراد، باعث بهبود بارداری شد ولی تغییرات عموماً قابل توجهی در میزان باروری تخمک یا کیفیت جنین در مقایسه با دارونما به‌وجود نیامد (۷۳). آنتی‌اکسیدان منویت در زوج‌هایی که تحت IVF-ICSI قرار گرفته بودند، باعث بهبود باروری شد. فواید این مکمل در بارداری به زوج‌هایی که IUI<sup>15</sup> انجام داده یا به‌صورت مقاربتی بارداری آن‌ها شکل می‌گیرد، قابل تعمیم نیست.

### ۴ - تمرین فکری - بدنی

#### ۴ - ۱ - طب چینی

Tai chi<sup>16</sup> و Qigong<sup>17</sup> تمرین‌های فکری بدنی هستند که از چین آمده و تمرین را به درمان افزوده تا جریان خون در بدن بهبود یابد. Tai chi

می‌شود (۶۷، ۶۶). همه مکمل‌هایی که تاکنون ذکر شدند اثرات کمابیش آنتی‌اکسیدانی داشتند با این وجود شواهد بالینی مبنی بر اثر زینک همراه فولات، کوآنزیم کیوتن، زیره سیاه، سلنیوم با یا بدون NAC، گلوکاتینون، ال - کارنیتین، امگا ۳ در بهبودی پارامترهای اسپرمی ناکافی است (۶۸). دو ترکیب جنسینگ کره‌ای قرمز (KRG) و ماده مؤثره شاه بلوط (Aescin) در ناباروری حاصل از واریکوسل اثر مفیدی دارد (۶۹). در یک مطالعه Cochran اثربخشی و ایمنی مکمل‌های خوراکی همراه با آنتی‌اکسیدان در زنانی که مردان آن‌ها دچار مشکل ناباروری بوده و به دنبال روش‌های کمک باروری هستند سنجیده شد و نتایج کمی برای اثبات اثر آنتی‌اکسیدانی مکمل‌ها در بهبود میزان بارداری وجود داشت (۷۰). اگرچه شواهدی نیز دال بر افزایش خطر سقط جنین وجود ندارد اما شواهد کافی در تأیید بی‌ضرری قطعی آن‌ها نیز در دسترس نیست و اطلاعات کافی برای نتیجه‌گیری از داده‌ها و مقایسه آن‌ها وجود ندارد (۷۱).

### ۳ - مکمل‌های ترکیبی و افزایش باروری

#### مردان

#### ۳ - ۱ - Fertilaid

Fertilaid<sup>11</sup> ترکیبی از آنتی‌اکسیدان‌های ال - کارنیتین، عصاره دانه انگور، ویتامین‌های (A, E, C)، سلنیوم، ریشه گیاه ماکا (*Lepidium meyenii*)، جنسینگ آسیایی و زینک است که روی ۸ نفر گروه درمان با پارامترهای غیرطبیعی اسپرمی و ۶ نفر دارونما برای مدت ۹۰ روز مورد مطالعه قرار گرفته است و در گروه تحت

نابارور حدود  $0/5^{\circ}\text{C}$  -  $0/4$  از مردان بارور سالم، بالاتر است (۷۵) و افزایش  $1^{\circ}\text{C}$  دما در اسکرتوم سبب کاهش ۴۰ درصد غلظت اسپرم است (۷۶). هیچ مطالعه بالینی گسترده‌ای در رابطه با اثر روش سردسازی اسکرتوم بر ناباروری مردان وجود ندارد ولی چندین مطالعه کوچک اثر آن را بررسی کرده‌اند. مطالعه اول حدود ۵۰ سال پیش منتشر شد که ۷ مرد با کمبود اسپرمی، ۱۴ روز متوالی از این روش استفاده کردند و نتیجه آن افزایش اسپرم بود ولی این اثر بیش‌تر از دو هفته طول نکشید (۷۷). یک سری مطالعات دیگر در سال ۱۹۸۰ برای مردان نابارور با پارامترهای غیرطبیعی اسپرمی و دمای بالای بیضه انجام شد. مردانی که به مدت ۸ تا ۲۰ هفته با این روش تحت درمان قرار گرفته بودند، پارامترهای اسپرمی آن‌ها بین ۸۳ - ۶۵ درصد بهبود یافت و بارداری در ۵۰ - ۱۴ درصد زوج‌ها رخ داد (۸۱ - ۷۸) ولی با قطع درمان دوباره پارامترهای اسپرمی به حالت قبل درمان بازگشت (۸۲) و درصد بهبودی پارامترهای اسپرمی در صورت داشتن واریکوسل یا نداشتن آن مشابه بودند (۸۳). دو مطالعه کنترل شده آینده‌نگر نیز روی سردسازی اسکرتوم وجود دارند که در هر دو آزمایش سردسازی اسکرتوم برای ۱۲ هفته انجام شد. در یکی از مطالعات ۴۰ مرد نابارور با مشکلات مختلف اسپرم تحت درمان قرار گرفتند و  $1^{\circ}\text{C}$  از دمای بیضه کم شد و حاصل آن بهبود غلظت، تحرک و مرفولوژی اسپرم بعد ۸ و ۱۲ هفته از درمان در مقایسه با حالت اول بود (۸۴). آزمایش دیگر روی ۴۰ مرد

به‌عنوان یک تمرین نظامی و Qigong تمرینی است که در استاندارد درمانی چین است و تفاوت این دو در پیچیدگی حرکات است که Qigong شبیه حرکات تکراری بدن برای تنفس و تکنیک‌ها است. نقش هر دو در درمان ناباروری، تقویت بدن و تنفس و فکر برای دستیابی به شفافیت ذهنی، هموستاز بدن، افزایش انرژی و میل جنسی است. یک مطالعه بالینی پیرامون Tai chi و Qigong بهبود تراکم استخوان، کنترل استرس، تقویت سیستم ایمنی را نشان می‌دهد ولی هیچ مطالعه‌ای به‌صورت اختصاصی روی پارامترهای ناباروری مردان در اثر این دو تمرین Tai chi Qigong، بررسی نشده است.

#### ۴ - ۲ - یوگا

یوگا تمرینات بدنی با ریشه هندی برای تعادل جسم، ذهن و روح است و تمرکز آن روی حرکات کششی، کنترل تنفس و عبادت است و نقش آن در ناباروری مردان کاهش اضطراب و بهبود عملکرد انزال ذکر شده است (۷۴) اما هیچ مطالعه بالینی وجود ندارد که مستقیماً ثابت کند یوگا باعث بهبود کیفیت اسپرم یا افزایش احتمال بارداری یا تولد سالم است و در کل، مطالعات بیشتری برای اثبات اثر این ورزش‌ها بر ناباروری لازم است.

#### ۵ - درمان پشتیبانی یا کمکی

##### روش سرد کردن نواحی پشت بیضه (Scrotal Cooling)

ایده اثر بخشی این روش در بهبودی ناباروری بر این اساس است که دمای بالای اسکرتوم اثر منفی بر اسپرماتوزن دارد و دمای اسکرتوم مردان

بر افزایش شیوع ناباروری‌های ایدیوپاتیکی مردان غیر قابل انکار است اما به دلیل تأثیر هم‌زمان این عوامل و سبک زندگی اشتباه انسان امروزی به سختی می‌توان نقش هر یک از این موارد را به تنهایی بر انسان با درجه شدت و میزان آسیب احتمالی از سایر عوامل خطر تفکیک کرد اما بدون شک آگاهی افراد از این عوامل و تغییر در شیوه زندگی می‌تواند تا حدود قابل توجهی از خطر بروز این مشکل در مردان پیشگیری نماید. استفاده از روش‌های سنتی، مکمل‌ها و سایر روش‌هایی که به‌عنوان درمان جایگزین ناباروری مردان رایج شده و در این مقاله به اجمال به آن‌ها پرداخته شد در جدول (۲) ذکر شده است. روش‌هایی که در این خصوص از ارزش بالینی بیشتری برخوردار هستند، عبارتند از: کاهش وزن، ترک سیگار، کاهش مصرف الکل و ترکیبات روان‌گردان دیگر. مکمل‌هایی که طبق مطالعات بالینی ارزش افزوده‌ای بر درمان‌های استاندارد و معمول دارند، عبارتند از: عصاره شاه بلوط هندی، کوآنزیم کیوتن، گلوکوتائون، جینسینگ قرمز کره‌ای، ال کارنیتین، سیاه‌دانه، امگا ۳، سلنیوم، ترکیب زینک، فولات و آنتی‌اکسیدان menevit. هم‌چنین ارزش بالینی روش‌های مفید دیگر مثل طب گیاهی سنتی چین، طب سوزنی، طب ایرانی، کاهش دمای بیضه، معنویت درمانی و هنردرمانی نیز وجود دارند که اطلاعات کافی در مورد آن‌ها برای پیشنهاد درمانی ناکافی است و نیاز به شواهد بالینی قوی‌تر در قالب مطالعات منسجم‌تر دارد.

نابارور با کمبود اسپرم و ناهنجاری بیضه‌ها با کاهش دمای اسکرتوم به میزان  $0/1^{\circ}\text{C}$  بود که بهبودی غلظت اسپرم در هفته‌های ۸ و ۱۲ درمان مشاهده شد ولی تغییری در تحرک و مرفولوژی اسپرم‌ها ایجاد نشد. میزان بارداری طی ۱۲ هفته از طول درمان به ۲۰ درصد رسید ولی اطلاعاتی از بارداری در گروه شاهد همسان آن فراهم نشده بود (۸۵). تفاوتی در سطح تستوسترون و FSH در هیچ یک از این دو مطالعه وجود نداشت و با سرد کردن اسکرتوم در افراد با مشکل ضعف و کمبود ژنتیکی اسپرم، LH افزایش یافت ولی در افراد با مشکل ناهنجاری بیضه بدون تغییر ماند. شواهد اثربخشی سردسازی اسکرتوم روی باروری مردان بر اساس دو آزمون کوچک بدون گروه شاهد بوده است. برخی روندهای بهبودی در شمار اسپرم‌ها بعد از ۲ هفته از درمان شروع می‌شود ولی اکثر مواقع این افزایش از هفته ۸ رخ می‌دهد ولی دستیابی به بارداری از این روش در هیچ یک از آزمون‌ها مورد بررسی و هدف نبوده و به همین دلیل نمی‌توان در مورد آن‌ها نظر داد (۸۶). این روش بدون ضرر است و ممکن است سبب بهبودی پارامترهای اسپرمی شود. هرچند هنوز دستگاه مناسب این روش در بازار وجود ندارد و یک آزمون بالینی برای این روش با استفاده از پد هیدروژل حاوی L - منتول به نام Fertilmate<sup>18</sup> در فاز اولیه بررسی است (۸۷).

### نتیجه‌گیری

تأثیر سبک زندگی و مواجهه‌های کوتاه‌مدت و بلندمدت با سموم و آلاینده‌های زیست محیطی



جدول ۲ - کارآیی برخی از روش‌های طب مکمل در درمان ناباروری مردان

ردیف	درمان	مطالعه	جمعیت	نتیجه	مکانیسم	جمع‌بندی
۱	جراحی Bariatric <sup>19</sup>	Lazaros ۲۰۱۲	۵ مرد چاق	الیگو اسپرمی، تراتواسپرمی در ۴ نفر از ۵ نفر	کمبود مواد غذایی ناشی از قطع ترشح GnRH	- جراحی باریاتیک باعث بدتر شدن پارامترهای اسپرمی می‌شود.
۲	کاهش وزن و اصلاح سبک زندگی	Hoteon fem ۲۰۱۱	۴۳ مرد چاق	افزایش اسپرم و تستوسترون از طریق کاهش وزن در مدت ۱۴ هفته	افزایش تستوسترون و تعادل GnRH علاوه بر کاهش چربی اسکرتوم	+ کاهش وزن تدریجی ناشی از ورزش و رژیم غذایی باعث افزایش تعداد اسپرم و تستوسترون می‌شود.
۳	ترک دخانیات	-	-	مصرف دخانیات با کاهش تعداد اسپرم تحرک و مرفولوژی مرتبط است.	ترک دخانیات کاهش آسیب اکسیداتیو به DNA اسپرم	+ نتایجی از داده‌ها وجود ندارد اما توصیه متخصصان به قطع آن است.
۴	کاهش الکل	Fermen late ۲۰۲۰ گزارش‌های فردی	۱ مرد الکلی	مصرف الکل سنگین باعث پیشرفت اسپرماتوکسیستی و در نهایت منجر به آزواسپرمی می‌شود.	نارسایی اولیه بیضه‌ها و مهار ریلیز گنادوتروپین‌ها	+ مقدار مصرف بالای الکل اسپرماتوکسیک است و مصرف متعادل آن احتمالاً تأثیری ندارد.

ادامه جدول ۲ - کارآیی برخی از روش‌های طب مکمل در درمان ناباروری مردان

ردیف	درمان	مطالعه	جمعیت	نتیجه	مکانیسم	جمع‌بندی
۵	دریافت کافئین	Sobreiro ۲۰۰۵ Klonoff Cohen ۲۰۰۲ Jensen ۲۰۱۰ Vine ۱۹۹۷	۵۰۰ مرد بارور و ۲۲۱ نفر تحت درمان در کلینیک IVF و ۲۵۶۰ نفر از مردان جوان سالم در جمعیت عمومی	افزایش حرکت اسپرم	افزایش تولید لاکتات و انتقال دهنده‌های گلوکز در سلول‌های سرتولی. مقادیر مصرف بالا ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سلول‌های سرتولی را کاهش می‌دهد.	نسبتاً ایمن به نظر می‌رسد.
۶	داروهای بدون نسخه و مکمل‌ها	Kolahdooz ۲۰۱۴ Showell ۲۰۱۴ Park ۲۰۱۵	مردان جوان سالم (۱۱ نفر) با پارامترهای غیرطبیعی منی (۱۳۷۱ نفر) و ...	بهبود غلظت اسپرم، تحرک و مرفولوژی - افزایش حجم منی - بهبود تستوسترون، LH، و FSH کاهش قطر واریکوسل افزایش میزان بارداری به روش ICS - IVF	آنتی‌اکسیدان ضدآپوپتوز آنتی ادماتوز ضد التهاب	- ماده مؤثره شاه بلوط، کوانزیم کیوتن، گلوکاتیون، قرمز کراهی جینسنگ، ال کارنیتین، سیاه‌دانه، امگا ۳، سلنیوم، روی + فولات و Men- evit باعث بهبودی پارامترهای اصلی گنادوتروپین‌ها، تستوسترون و کاهش اندازه واریکوسل می‌شود. هم‌چنین میزان بارداری به روش‌های IVF - ICSI را افزایش می‌دهد.

ادامه جدول ۲ - کارآیی برخی از روش‌های طب مکمل در درمان ناباروری مردان

جمع‌بندی	مکانیسم	نتیجه	جمعیت	مطالعه	درمان	ردیف
- مداخله با برخی داده‌های مثبت	کاهش اثر منفی گرما بر اسپرم	بهبود تعداد و حرکت و سایر پارامترها به صورت موقت	۲۱۸ نفر با پارامترهای غیرطبیعی اسپرمی و ۴۰ نفر مبتلا به الیگواسپرمی	Jung ۲۰۰۱, ۲۰۰۵	کاهش دمای بیضه	۷

#### زیرنویس

1. Aescin
2. Nigella Sativa
3. HPG: Hypothalamic - Pituitary - Gonadalaxis
4. BMI: Body Mass Index
5. Ontario
6. Cohort
7. ASRM: American Society of Reproductive Medicine
8. IVF: In vitro fertilisation
9. US FDA: United State Food and Drug Administration
10. ROS: Reactive Oxygen Species
11. Natural fertility supplement for men
12. Menevit is a male fertility supplement that is specifically formulated to help promote sperm health.
13. Lycopene is a carotenoid – a natural pigment that gives some vegetables and fruits their red color. It is an antioxidant
14. ICSI: Intra cytoplasmic sperm Injection
15. IUI: Intrauterine insemination,
16. Tai chi: Is an internal Chinese martial art practiced, its health benefits and meditation.
17. is a centuries . old system of coordinated body . posture and movement, breathing, and meditation used for the purposes of health, spirituality, and martial . arts training
18. The FertilMate Scrotum Cooling Patch is a specially designed hydrogel pad with natural l . menthol used to provide the cooling effect.
19. N-acetyl-Cysteine
20. FertilAid for Men is a fertility-enhancing supplement formulated Complete Vitamin & Antioxidant Support Plus-L-Carnitins
21. Bariatric surgery includes a variety of procedures performed on people who have obesity.

#### منابع

1. Bidgoli SA. Karimi M. Asami Z. Baher H. Djmalizavarhei M. Association between testicular Aryl hydrocarbon Receptor levels and idiopathic male infertility: a case - control study in Iran. Sci Total Environ 2011 Aug 15; 409(18): 3267-3273.
2. Ilacqua A. Izzo G. Emerenziani GP. Baldari C. Aversa A. Lifestyle and fertility: the influence of stress and quality of life on male fertility. Reprod Biol Endocrinol 2018 Nov 26; 16(1): 115.
3. Kahn BE. Brannigan RE. Obesity and male infertility. Curr Opin Urol 2017 Sep; 27(5): 441-445.
4. Michalakakis K. Mintziori G. Kaprara A. Taelatzis BC. Goulis DG. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review. Metabolism 2013; 62: 457-478.
5. Blank DM. Clark RV. Heymsfield SB. Rudman DR.

- Blank MS. Endogenous opioids and hypogonadism in human obesity. *Brain Res Bull* 1994; 34: 571-574.
6. Shafik A. Olfat S. Scrotal lipomatosis. *Br J Urol* 1981; 53: 50-54.
7. Lazaros L. Hatzi E. Markoula S. Takenaka A. Sofikitis N. Dramatic reduction in sperm reduction following bariatric surgery: report in two cases. *Andrologia* 2012; 44: 428-432.
8. Sermondade N. Massin N. Boitrelle F. Pfeiffer J. Eustache F. Sperm parameters and male fertility after bariatric surgery: three case series. *Reprod Biomed Online* 2012; 24: 206-210.
9. Håkonsen LB. Thulstrup AM. Aggerholm AS. Olsen J. Bonde JP. Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? Results from a cohort of severely obese men. *Reprod Health* 2011; 8: 24.
10. Hughes EG. Brennan BG. Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity? *Fertil Steril* 1996; 66: 679-689.
11. Aryanpur M. Tarahomi M. Sharifi H. Heydari G. Hessami Z. Comparison of spermatozoa quality in male smokers and nonsmokers of Iranian infertile couples. *Int J Fertil Steril* 2011; 5: 152-157.
12. Rehman R. Zahid N. Amjad S. Baig M. Gazzaz ZJ. Relationship Between Smoking Habit and Sperm Parameters Among Patients Attending an Infertility Clinic. *Front Physiol* 2019 Oct 31; 10: 1356.
13. Kovac JR. The effects of cigarette smoking on male fertility. *Postgrad Med* 2015 Apr; 127 (3): 338-341.
14. Said TM. Ranga G. Agarwal A. Relationship between semen quality and tobacco chewing in men undergoing infertility evaluation. *Fertil Steril* 2005; 84: 649-653.
15. Curtis KM. Savitz DA. Arbuckle TE. Effects of cigarette smoking, caffeine consumption, and alcohol intake on fecundability. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 32-41.
16. Zenzes MT. Bielecki R. Reed TE. Detection of benzo (a)pyrene diol epoxide - DNA adducts in sperm of men exposed to cigarette smoke. *Fertil Steril* 1999; 72: 330-335.
17. Pasqualotto FF. Umezu FM. Salvador M. Borges E. Sobreiro BP. Effect of cigarette smoking on antioxidant levels and presence of leukocytospermia in infertile men: a prospective study. *Fertil Steril* 2008; 90: 278 - 283.
18. Pfeifer S. Fritz M. Goldberg J. McClure RD, Thomas M. Smoking and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012; 98: 1400-1406.
19. Jensen TK. Swan S. Jørgensen N. Toppari J. Redmon B. Alcohol and male reproductive health: a cross-sectional study of 8344 healthy men from Europe and the USA. *Hum Reprod* 2014; 29: 1801-1809.
20. Pajarinen J. Karhunen PJ. Savolaninen V. Lalu K. Penttilä A. Moderate alcohol consumption and disorders of human spermatogenesis. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20: 332-337.
21. Muthusami KR. Chinnaswamy P. Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. *Fertil Steril* 2005; 84: 919-924.
22. Kucheria K, Saxena R, Mohan D. Semen analysis in alcohol dependence syndrome. *Andrologia* 1985; 17: 558-563.
23. Klonoff . Cohen H. Lam . Kruglick P. Gonzalez C. Effects of maternal and paternal alcohol consumption on the success rates of in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. *Fertil Steril* 2003; 79: 330-339.
24. Sermondade N. Elloumi H. Berthaut I. Mathieu E. Delarouzière V. Progressive alcohol . induced sperm alterations leading to spermatogenic arrest, which was reversed after alcohol withdrawal. *Reprod Biomed Online* 2010; 20: 324-327.
25. Sobreiro BP. Lucon AM. Pasqualotto FF. Hallak J. Athayde KS. Semen analysis in fertile patients undergoing vasectomy: reference values and variations according to age, length of sexual abstinence, seasonality, smoking habits and caffeine intake. *Sao Paulo Med J* 2005; 123: 161-166.
26. Jensen TK. Swan SH. Skakkebaek NE. Rasmussen S. Jørgensen N. Caffeine intake and semen quality in a population of 2,554 young Danish men. *Am J Epidemiol* 2010; 171: 883-891.
27. Klonoff . Cohen H. Bleha J. Lam . Kruglick P. A prospective study of the effects of female and male caffeine consumption on the reproductive endpoints of IVF and gamete intra . Fallopian

transfer. *Hum Reprod* 2002; 17: 1746–1754.

**28.** Vine MF. Setzer RW. Everson RB. Wyrobek AJ. Human sperm morphometry and smoking, caffeine, and alcohol consumption. *Reprod Toxicol* 1997; 11: 179–184.

**29.** Schoenfeld C. Amelar RD. Dubin L. Stimulation of ejaculated human spermatozoa by caffeine. *Fertil Steril* 1975; 26: 158–161.

**30.** Aitken RJ. Best F. Richardson DW. Schats R. Simm G. Influence of caffeine on movement characteristics, fertilizing capacity and ability to penetrate cervical mucus of human spermatozoa. *J Reprod Fertil* 1983; 67: 1927.

**31.** Barkay J. Zuckerman H. Sklan D. Gordon S. Effect of caffeine on increasing the motility of frozen human sperm. *Fertil Steril* 1977; 28: 175–177.

**32.** Hammitt DG. Bedja E. Rogers PR. Syrop CH. Donovan JF. Comparison of motility stimulants for cryopreserved human semen. *Fertil Steril* 1989; 52: 495–502.

**33.** Harrison RF. Insemination of husband's semen with and without the addition of caffeine. *Fertil Steril* 1978; 29: 532–534.

**34.** Imoedemhe DA. Sigue AB. Pacpaco EL. Olazo AB. The effect of caffeine on the ability of spermatozoa to fertilize mature human oocytes. *J Assist Reprod Genet* 1992; 9: 155–160.

**35.** Harrison RF. Sheppard BL. Kaliszer M. Observations on the motility, ultrastructure and elemental composition of human spermatozoa incubated with caffeine. *Andrologica* 1980; 12: 34–42.

**36.** Barkay J. Bartoov B. Ben - Ezra S. Langsam J. Feldman E. The influence of in vitro caffeine treatment on human sperm morphology and fertilizing capacity. *Fertil Steril* 1984; 41: 913–918.

**37.** Dias TR. Alves MG. Bernardino RL. Martins AD. Moreira AC. Dose - dependent effects of caffeine in human Sertoli cells metabolism and oxidative profile: relevance for male fertility. *Toxicology* 2015; 328: 12–20.

**38.** Payne KS. Mazur DJ. Hotaling JM. Pastuszak AW. Cannabis and Male Fertility: A Systematic Review. *J Urol*. 2019 Oct; 202 (4): 674 - 681.

**39.** Jurewicz J. Dziewirska E. Radwan M. Hanke W.

Air pollution from natural and anthropic sources and male fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018 Dec 23; 16(1):109.

**40.** Sukhn C. Awwad J. Ghantous A. Zaatari G. Associations of semen quality with non - essential heavy metals in blood and seminal fluid: data from the Environment and Male Infertility (EMI) study in Lebanon. *J Assist Reprod Genet*. 2018 Sep; 35(9): 1691-1701.

**41.** Durairajanayagam D. Lifestyle causes of male infertility. *Arab J Urol*. 2018 Feb 13; 16 (1): 10-20.

**42.** Kesari KK. Agarwal A. Henkel R. Radiations and male fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018 Dec 9; 16(1): 118.

**43.** Fang Y. Zhao L. Yan F. Xia X. Xu D. Escin improves sperm quality in male patients with varicocele - associated infertility. *Phytomedicine* 2010; 17: 192–196.

**44.** Fraga CG. Motchnik PA. Shigenaga MK. Ascorbic acid protects against endogenous oxidativative DNA damage in human sperm. *Proc Natl Acad Sci* 1991; 88: 11003–6. and reproductive hormones in infertile men. *J Urol* 2009; 182: 237–248.

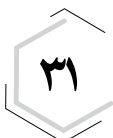
**45.** Therond P. Anger J. Legrand A. Jouannet P. Alpha - tocopherol in human spermatozoa and seminal plasma: relationships with motility, antioxidant enzymes and leukocytes. *Mol Hum Reprod* 1996; 2: 739–744.

**46.** Rolf C. Cooper TG. Yeung CH. Nieschlag E. Antioxidant treatment of patients with asthenozoospermia or moderate oligoasthenozoospermia with high - dose Vitamin C and Vitamin E: a randomized, placebo - controlled, double - blind study. *Hum Reprod* 1999; 14: 1023–1033.

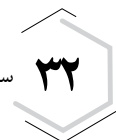
**47.** Balercia G. Buldreggini E. Vignini A. Tiano L. Paggi F. Coenzyme Q10 treatment in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: a placebo - controlled, double - blind randomized trial. *Fertil Steril* 2009; 91: 1785–1792.

**48.** Safarinejad MR. Safarinejad S. Shafiei N. Safarinejad S. Effects of the reduced form of coenzyme Q10 (ubiquinol) on semen parameters in men with idiopathic infertility: a double - blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol* 2012; 188: 526–531.

**49.** Safarinejad MR. Shafiei N. Safarinejad S. A



- prospective double - blind randomized placebo - controlled study of the effect of saffron (*Crocus sativus* Linn. ) on semen parameters and seminal plasma antioxidant capacity in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *Phytother Res* 2011; 25: 508–516.
50. Meister A. Anderson ME. Glutathione. *Annu Rev Biochem* 1983; 52: 711–760.
51. Lenzi A. Culasso F. Gandini L. Lombardo F. Dondero F. Placebo - controlled, double - blind, cross - over trial of glutathione therapy in male infertility. *Hum Reprod* 1993; 8: 1657–1662.
52. Choi KT. Botanical characteristics, pharmacological effects and medicinal components of Korean *Panax ginseng* C A Meyer. *Acta Pharmacol Sin* 2008; 29: 1109–1118.
53. Park HJ. Choe S. Park NC. Effects of Korean red ginseng on semen parameters in male infertility patients: a randomized, placebo - controlled, double - blind clinical study. *Chin J Integr Med* 2015. [Epub ahead of print].
54. Bremer J. Carnitine. Metabolism and functions. *Physiol Rev* 1983; 63: 1420–1480.
55. Arduini A. Carnitine and its acyl esters as secondary antioxidants? *Am Heart J* 1992; 123: 1726–1727.
56. Lenzi A. Lombardo F. Sgro P. Salacone P. Caponecchia L. Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double - blind crossover trial. *Fertil Steril* 2003; 79: 292–300.
57. Kolahdooz M. Nasri S. Modarres SZ. Kianbakht S. Huseini HF. Effects of *Nigella sativa* L. seed oil on abnormal semen quality in infertile men: a randomized, double - blind, placebo - controlled clinical trial. *Phytomedicine* 2014; 21: 901–905.
58. Conquer JA. Martin JB. Tummon I. Watson L. Tekpetey F. Fatty acid analysis of blood serum, seminal plasma, and spermatozoa of normozoospermic vs. asthenozoospermic males. *Lipids* 1999; 34: 793–799.
59. Safarinejad MR. Effect of omega 3 - polyunsaturated fatty acid supplementation on semen profile and enzymatic anti - oxidant capacity of seminal plasma in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: a double - blind, placebo - controlled, randomised study. *Andrologia* 2011; 43: 38–47.
60. Rotruck JT. Pope AL. Ganther HE. Swanson AB. Hafeman DG. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science* 1973; 179: 588–590.
61. Scott R. Macpherson A. Yates RW. Hussain B. Dixon J. The effect of oral selenium supplementation on human sperm motility. *Br J Urol* 1998; 82: 76–80.
62. Safarinejad MR. Efficacy of coenzyme Q10 on semen parameters, sperm function and reproductive hormones in infertile men. *J Urol* 2009; 182: 237–248.
63. Zago MP. Oteiza PI. The antioxidant properties of zinc: interactions with iron and antioxidants. *Free Radic Biol Med* 2001; 31: 266–274.
64. Chimienti F. Aouffen M. Favier A. Seve M. Zinc homeostasis regulating proteins: new drug targets for triggering cell fate. *Curr Drug Targets* 2003; 4: 323–338.
65. Ebisch IM. Thomas CM. Peters WH. Braat DD. Steegers. Theunissen RP. The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 163–174.
66. Hunt CD. Johnson PE. Herbel J. Mullen LK. Effects of dietary zinc depletion on seminal volume and zinc loss, serum testosterone concentrations, and sperm morphology in young men. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 148–157.
67. Wong WY. Merkus HM. Thomas CM. Menkveld R. Zielhuis GA. Effects of folic acid and zinc sulfate on male factor subfertility: a double - blind, randomized, placebo - controlled trial. *Fertil Steril* 2002; 77: 491–498.
68. Kefer JC. Agarwal A. Sabanegh E. Role of antioxidants in the treatment of male infertility. *Int J Urol* 2009; 16: 449–457.
69. Agarwal A. Saleh RA. Role of oxidants in male infertility: rationale, significance, and treatment. *Urol Clin North Am* 2002; 29: 817–827.
70. Desai N. Sabanegh E. Kim T. Agarwal A. Free radical theory of aging: implications in male infertility. *Urology* 2010; 75: 14–19.
71. Showell MG. Mackenzie - Proctor R. Brown J. Yazdani A. Stankiewicz MT. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 12: CD007411.
72. Clifton GD. Ellington JE. Prospective Study of FertilAid Vitamin in Men with Low Sperm



Quality. Poster Presented at: American Society of Andrology. Philadelphia, USA, 34th Annual Meeting; 4-7 April, 2009.

**73.** Tremellen K. Miari G. Froiland D. Thompson J. A randomized control trial examining the effect of an antioxidant (Menevit) on pregnancy outcome during IVF - ICSI treatment. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007; 47: 216-221.

**74.** Sengupta P. Chaudhuri P. Bhattacharya K. Male reproductive health and yoga. *Int J Yoga* 2013; 6: 87-95.

**75.** Mieuisset R. Bujan L. Mondinat C. Association of scrotal hyperthermia with impaired spermatogenesis in infertile men. *Fertil Steril* 1987; 48: 1006-1011.

**76.** Hjollund NH. Storgaard L. Ernst E. Impact of diurnal scrotal temperature on semen quality. *Reprod Toxicol* 2002; 16: 215-221.

**77.** Robinson D. Rock J. Menkin MF. Control of human spermatogenesis by induced changes of intrascrotal temperature. *JAMA* 1968; 204: 290-297.

**78.** Zorngiotti AW. Seafon AI. Toth A. Chronic scrotal hypothermia as a treatment for poor semen quality. *Lancet* 1980; 1: 904-906.

**79.** Zorngiotti AW. Seafon AI. Toth A. Further clinical experience with testis hypothermia for infertility due to poor semen. *Urology* 1982; 19: 636-640.

**80.** Zorngiotti AW. Cohen MS. Seafon AI. Chronic scrotal hypothermia: results in 90 infertile couples. *J Urol* 1986; 135: 944-947.

**81.** Mulcahy JJ. Scrotal hypothermia and the infertile man. *J Urol* 1984; 132: 469-470.

**82.** Jung A. Eberl M. Schill WB. Improvements of semen quality by nocturnal scrotal cooling and moderate behavioural change to reduce genital heat stress in men with oligoastheno-teratozoospermia. *Reproduction* 2001; 121: 595-603.

**83.** Jung A. Schill WB. Schuppe HC. Improvement of semen quality by nocturnal scrotal cooling in oligozoospermic men with a history of testicular maldescent. *Int J Androl* 2005; 28: 93-98.

**84.** Nikolopoulos I. Osman W. Haoula Z. Jayaprakasan K. Atiomo W. Scrotal cooling and its benefits to male fertility: a systematic review. *J Obstet Gynaecol* 2013; 33: 338-342.

**85.** Osman MW. Nikolopoulos I. Haoula Z. Kannamannadiar J. Atiomo W. A study of the effect of the FertilMate™ scrotum cooling patch on male fertility. SCOP trial (scrotal cooling patch) - Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2012; 13: 47.

**86.** Bardaweel SK. Shehadeh M. Suaifan GA. Kilani MV. Complementary and alternative medicine utilization by a sample of infertile couples in Jordan for infertility treatment: clinics - based survey. *BMC Complement Altern Med* 2013; 13: 35.

**87.** Ghazeeri GS. Awwad JT. Alameddine M. Younes ZM. Naja F. Prevalence and determinants of complementary and alternative medicine use among infertile patients in Lebanon: a cross sectional study. *BMC Complement Altern Med* 2012; 12: 129.

