

اثر تیمار خوراکی L- کارنی تین بر پارامترهای اسپرم در مردان نابارور ایدیوپاتیک

مریم عیدی^۱، امید پویان^۲، پونه شاه‌محمدی^۳، حجت‌اله سعیدی^۴، مسیح بهار^۵، اکرم عیدی^۶

^۱ دانشیار فیزیولوژی جانوری، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ورامین
^۲ اورولوژیست، بخش IVF بیمارستان شریعتی، تهران
^۳ کارشناس ارشد بیوشیمی، عضو باشگاه پژوهشگران جوان، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران
^۴ استادیار بیوشیمی، کلینیک باروری امید، تهران
^۵ کارشناس ارشد بیوشیمی، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
^۶ دانشیار فیزیولوژی جانوری، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران

چکیده

سابقه و هدف: اثر درمانی مفید L-کارنی تین در درمان اشکال مختلف بدعمل کردن اسپرم در مردان نابارور پیشنهاد شده است. در پژوهش حاضر، اثر تیمار خوراکی L-کارنی تین بر کیفیت پارامترهای اسپرم در مردان نابارور ایدیوپاتیک مورد بررسی قرار گرفت. **روش بررسی:** در پژوهش تجربی حاضر، ۳۰ مرد نابارور ایدیوپاتیک با محدوده سنی ۲۰-۴۰ سال و تعداد اسپرم کمتر از $1.0 \times 10^6/6$ ، تحرک کمتر از ۳۰ درصد، حیات اسپرم کمتر از ۶۰ درصد و مورفولوژی طبیعی کمتر از ۳۵ درصد بررسی شدند. داروی خوراکی L-کارنی تین به مدت ۶ ماه به میزان ۳ گرم در روز تجویز شد. جمع‌آوری نمونه‌های منی قبل از درمان و ۳ و ۶ ماه پس از مصرف L-کارنی تین انجام شد. آنالیز منی بر اساس استانداردهای سازمان بهداشت جهانی (WHO) روی نمونه‌های منی انجام شد و شامل سیال شدن، pH، حجم، تراکم اسپرم، تحرک اسپرم، درصد زنده‌بودن اسپرم و درصد مورفولوژی طبیعی اسپرم بود. **یافته‌ها:** تیمار خوراکی L-کارنی تین به مدت ۳ ماه ($p < 0.01$) و ۶ ماه ($p < 0.001$) موجب افزایش تراکم اسپرم و درصد اشکال طبیعی اسپرم‌ها در مردان نابارور ایدیوپاتیک شد. همچنین، تجویز آن به مدت ۳ ماه ($p < 0.001$) و ۶ ماه ($p < 0.001$) موجب افزایش درصد اسپرم‌های متحرک و اسپرم‌های زنده در مردان نابارور ایدیوپاتیک شد. در ۵ مورد نیز در طی دوره درمان، حاملگی ایجاد شد. **نتیجه‌گیری:** تحقیق حاضر نشان داد که تیمار خوراکی داروی L-کارنی تین می‌تواند درمان مناسبی برای افراد نابارور ایدیوپاتیک بوده و موجب بچه‌دار شدن آنها گردد. **واژگان کلیدی:** L-کارنی تین، پارامترهای اسپرم، ناباروری ایدیوپاتیک، مردان.

مقدمه

کارنی تین‌ها به‌طور وسیعی در طبیعت توزیع شده‌اند. کارنی تین آزاد (۳-هیدروکسی-N-تری‌متیل آمینو بوتیریک اسید) توسط دانشمندان روسی برای اولین بار از عضله گاو در سال ۱۹۰۵ جدا شد و تنها L-ایزومر (L-کارنی تین) فعال

زیستی است (۱). در سال ۱۹۵۵، Fritz دریافت که L-کارنی تین متابولیسم لیپید را تسریع کرده و بنابراین نقش اساسی را در بتاکسیداسیون اسیدهای چرب بلند زنجیره میتوکندریایی برای تولید انرژی سلولی دارد (۱،۲). علاوه بر این، کارنی تین غشاء سلولی را در مقابل آسیب القاء شده توسط رادیکال‌های آزاد اکسیژن محافظت می‌کند (۳). کارنی تین جزء ضروری غذا در انسان‌ها نبوده و بدن انسان قادر به سنتز آن است. اگر چه، افرادی که رژیم غذایی گیاه‌خواری دارند، بطور مؤثری دارای میانگین غلظت پلاسمایی کارنی تین

آدرس نویسنده مسئول: ورامین، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ورامین، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی،

دکتر مریم عیدی، (email: maryameidi@gmail.com)

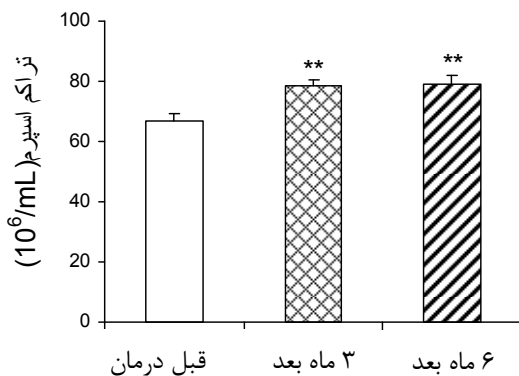
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۰۵/۲۸

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۷/۱۲/۱۰

شد تا از نظر وجود کواگولوم یا لخته مورد بررسی قرار گیرند. اکثر نمونه‌ها حدود ۱۵ الی ۳۰ دقیقه زمان لازم داشتند تا کاملاً به حالت مایع (Liquefaction) درآیند. سیال شدن کامل نمونه معمولاً ۳۰ الی ۶۰ دقیقه بعد از انزال رخ می‌داد. آنالیز منی بر اساس استانداردهای سازمان بهداشت جهانی (WHO) روی نمونه‌های منی انجام شد. پارامترهای منی شامل سیال شدن، pH، حجم، تراکم اسپرم، تحرک اسپرم، درصد زنده بودن اسپرم و درصد مورفولوژی طبیعی اسپرم بود. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شد و برای تحلیل داده‌ها از آنالیز واریانس یک طرفه (One-way ANOVA) و تست Tukey استفاده شد. $p < 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تیمار خوراکی L- کارنی تین به مدت ۳ ماه ($p < 0.01$) و ۶ ماه ($p < 0.001$) موجب افزایش تراکم اسپرم در مردان نابارور ایدیوپاتیک شد (نمودار ۱).



نمودار ۱- اثر مکمل خوراکی L- کارنی تین بر تراکم اسپرم در مردان نابارور ایدیوپاتیک ($n=30$).

نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شده‌اند. $p < 0.001$ ***; $p < 0.01$ ** اختلاف از زمان قبل از تیمار دارو را نشان می‌دهد.

همچنین، تجویز L- کارنی تین به مدت ۳ ماه ($p < 0.01$) و ۶ ماه موجب افزایش درصد اسپرم‌های متحرک در مردان نابارور ایدیوپاتیک شد (نمودار ۲). مصرف خوراکی L- کارنی تین به مدت ۳ ماه ($p < 0.01$) و ۶ ماه موجب افزایش درصد شکل طبیعی اسپرم‌ها در مردان نابارور ایدیوپاتیک شد (نمودار ۳). نتایج نشان دادند که تیمار خوراکی L- کارنی تین به مدت ۳ ماه ($p < 0.01$) و ۶ ماه موجب افزایش درصد اسپرم‌های زنده در مردان نابارور ایدیوپاتیک می‌شود (نمودار ۴).

کمتری از افراد همه چیز خوار هستند (۴). در سال ۱۹۸۵، کارنی تین توسط کنفرانس بین‌المللی تغذیه در شیکاگو به عنوان ماده غذایی چندعملکردی در بدن معرفی شد (۵). کارنی تین‌ها شامل L- کارنی تین و L- استیل کارنی تین به طور وسیعی در بیماری‌های متعددی از جمله ناباروری مردان استفاده می‌شوند. ناباروری مردان مشکل مؤثری است که تقریباً ۷/۵ درصد از جمعیت مردان وجود دارد (۶). تقریباً ۶۰ درصد این موارد ایدیوپاتیک هستند و وابسته به بد عمل کردن اسپرم مانند اولیگو- آستنو- تراتوزواسپرمی می‌باشند. تحرک، بلوغ اسپرم و فرآیند اسپرماتوژنیک تحت تاثیر تامین انرژی اسپرم است (۷، ۳). نقش کلیدی کارنی تین در متابولیسم اسپرم به طور قوی توسط سطوح بالای L- کارنی تین در مایع اپی‌دیدیمی پیشنهاد شده که به سبب مکانیسم ترشحی فعال آن است. مدارکی وجود دارند که شروع تحرک اسپرم وابسته به افزایش L- کارنی تین در لومن اپی‌دیدیم و L- استیل کارنی تین در سلول اسپرم می‌باشد (۸، ۹). بر اساس این یافته‌های بنیادی، تلاش زیادی برای اثبات اثر درمانی مفید L- کارنی تین در درمان اشکال مختلف بدعمل کردن اسپرم در مردان نابارور وجود دارد. لذا، در پژوهش حاضر اثر تیمار خوراکی L- کارنی تین بر کیفیت پارامترهای اسپرم در مردان نابارور ایدیوپاتیک مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها

در پژوهش تجربی حاضر، ۳۰ مرد نابارور ایدیوپاتیک مراجعه‌کننده به کلینیک باروری امید با میانگین سنی 41 ± 3.2 سال مورد بررسی قرار گرفتند. این افراد پس از ۲ سال ازدواج و آمیزش بدون جلوگیری دارای فرزند نشده بودند و نسبت به انجام آزمایش رضایت داشتند. متغیر مستقل داروی L- کارنی تین و متغیر وابسته پارامترهای اسپرم بودند. داروی خوراکی L- کارنی تین به مدت ۶ ماه به میزان ۳ گرم در روز به مدت ۳ و ۶ ماه به مردان نابارور ایدیوپاتیک تجویز شد. نمونه‌های منی قبل از درمان و ۳ و ۶ ماه پس از استفاده از داروی L- کارنی تین به روش خودارضایی (masturbation) جمع‌آوری شد. از آنجائی که مدت زمان پرهیز از آمیزش اثر قابل توجهی در حجم مایع منی و غلظت اسپرم داشته، بنابراین دوره پرهیز جنسی قبل از نمونه‌گیری مایع منی ۷۲-۴۸ ساعت بود. نمونه در ظروف پلاستیکی دهانه گشاد که توسط آزمایشگاه در اختیار بیمار گذاشته می‌شد، جمع‌آوری شد. پس از جمع‌آوری، نمونه‌ها در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار داده

هم‌چنین، ۵ نفر از زوج‌های مورد مطالعه در طی دوره درمان حامله شدند. در جدول ۱ داده‌های مربوط به مطالعه حاضر نشان داده شده است.

جدول ۱ - اثر تیمار خوراکی داروی L- کارنی‌تین بر تراکم، تحرک، مورفولوژی طبیعی و زنده‌بودن اسپرم به مدت ۳ و ۶ ماه.

پارامترهای اسپرم	قبل از درمان	۳ ماه بعد از درمان	۶ ماه بعد از درمان
تراکم (۱۰ ^۶ /میلی لیتر)	۶۶/۶±۱۴/۱*	۷۸/۶±۱۱	۷۹/۲±۱۵/۸
مورفولوژی طبیعی اسپرم (%)	۳۲/۴±۱۱/۱	۴۳/۷±۷	۵۰/۱±۷
تحرک اسپرم (%)	۲۷/۱±۸/۱	۴۶/۲±۹/۶	۵۱/۷±۱۰/۵
زنده بودن اسپرم (%)	۵۴/۱±۱۳/۷	۶۸/۴±۱۶/۹	۷۵/۹±۸/۴

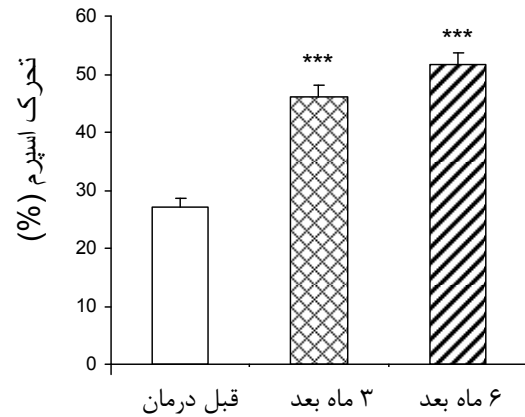
* میانگین ± انحراف معیار

بحث

تحقیق حاضر نشان داد که تیمار خوراکی L-کارنی‌تین به مدت ۳ و ۶ ماه بطور معنی‌داری موجب افزایش تراکم اسپرم، درصد اسپرم‌های متحرک، درصد اشکال طبیعی اسپرم‌ها و درصد اسپرم‌های زنده می‌گردد. از طرف دیگر، ۵ زوج از افراد مورد مطالعه در طی دوره تحقیق حامله شدند. در تفسیر نتایج تحقیق حاضر، مشخص شده است که L-کارنی‌تین نقش مهمی در متابولیسم انرژی سلولی دارد و به‌عنوان یک حامل اسیدهای چرب زنجیره بلند فعال شده به‌داخل میتوکندری‌ها که بتاکسیداسیون رخ می‌دهد، عمل می‌کند. غشاء داخلی میتوکندری نسبت به اسیدهای چرب زنجیره بلند یا مشتقات آسیل-کوآنزیم A (CoA) نفوذپذیر نمی‌باشد. استرهای آسیل کارنی‌تین این گروه‌های آسیل چرب را از عرض غشاء داخلی میتوکندری انتقال داده و نقش حیاتی در تنظیم بتاکسیداسیون ایفاء می‌کنند (۲).

L-کارنی‌تین به‌عنوان وسیله درمانی در اشکال انتخاب شده اولیگو-آستنوزواسپرما استفاده می‌شود (۹،۱۰) که بواسطه نقش آن بر متابولیسم انرژی می‌باشد. اگرچه نقش ثانویه L-کارنی‌تین به‌عنوان آنتی‌اکسیدان نیز پیشنهاد شده است. این مکانیسم در محافظت علیه آسیب اکسیداتیو القاء شده توسط رادیکال‌های آزاد دخالت دارد (۳). اگرچه برخی از نتایج مثبت آن گزارش شده است، پاسخ سؤالات بسیاری هنوز باقی مانده است و بسیاری از مطالعات نشان‌دهنده عدم تاثیر L-کارنی‌تین بر پارامترهای اسپرم می‌باشند.

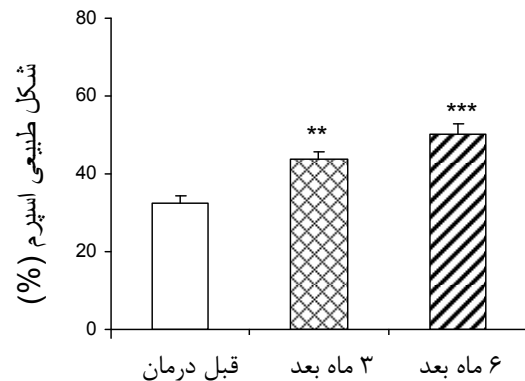
آستنوزواسپرما مشکل مهمی در درمان ناباروری مردان است. مؤثر بودن تحرک اسپرم برای ظرفیت لقاح مورد نیاز است و



نمودار ۲ - اثر مکمل خوراکی L- کارنی‌تین بر درصد تحرک اسپرم در مردان نابارور ایدیوپاتیک (n=۳۰).

نتایج به‌صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده اند

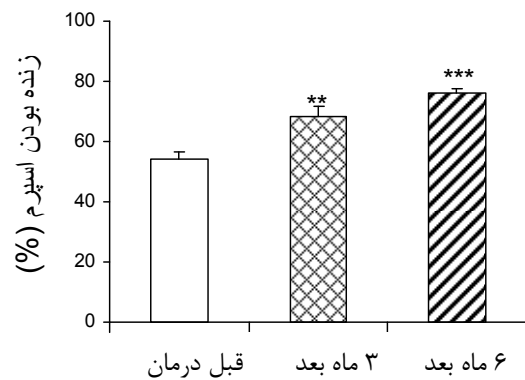
** p<۰/۰۱ *** p<۰/۰۰۱ اختلاف از زمان قبل از تیمار دارو را نشان می‌دهد.



نمودار ۳ - اثر مکمل خوراکی L- کارنی‌تین بر درصد شکل اسپرم در مردان نابارور ایدیوپاتیک (n=۳۰).

نتایج به‌صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده اند

** p<۰/۰۱ *** p<۰/۰۰۱ اختلاف از زمان قبل از تیمار دارو را نشان می‌دهد.



نمودار ۴ - اثر مکمل خوراکی L- کارنی‌تین بر درصد اسپرم‌های زنده در مردان نابارور ایدیوپاتیک (n=30).

نتایج به‌صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده اند

** p<۰/۰۱ *** p<۰/۰۰۱ اختلاف از زمان قبل از تیمار دارو را نشان می‌دهد.

ایدیوپاتیک می‌گردد (۱۸). De Rosa و همکارانش در سال ۲۰۰۵ نشان دادند که تیمار خوراکی کارنی تین موجب بهبود پارامترهای اسپرم مانند تحرک اسپرم، درصد زنده‌بودن اسپرم، نفوذ آن در موکوس سرویکال، تراکم اسپرم و عملکرد غشاء اسپرم می‌گردد (۱۹).

در نقطه مقابل، تحقیق Kozink و همکارانش روی باروری بزها نشان داد که تیمار روزانه L-کارنی تین به مدت ۱۵ هفته هیچ اثری بر حجم منی، تراکم اسپرم و تحرک اسپرم ندارد (۲۰).

Sigman و همکاران در سال ۲۰۰۶ نشان دادند که تیمار خوراکی L-کارنی تین به مدت ۳ و ۶ ماه اثر مؤثری در درمان افراد آستنوزواسپرمی ایدیوپاتیک ندارد (۲۱). هم‌چنین، در مطالعه‌ای که Zhou و همکارانش در سال ۲۰۰۷ انجام دادند، نشان دادند که تیمار L-کارنی تین و L-استیل کارنی تین موجب افزایش تحرک اسپرم و میزان حاملگی در افراد مورد مطالعه می‌شود، در حالی که اثری بر تراکم اسپرم و حجم منی ندارد (۲۲).

تحقیق حاضر مؤید مطالعاتی است که داروی L-کارنی تین را کاندیدای مناسبی برای بهبود پارامترهای اسپرم در افراد نابارور ایدیوپاتیک معرفی کرده‌اند.

تشکر و قدردانی

از کارکنان محترم کلینیک باروری امید و سرکار خانم ابراهیمی کارشناس محترم بخش آندرولوژی آزمایشگاه بهار که در انجام پژوهش حاضر نهایت همکاری را مبذول داشتند، تشکر و قدردانی می‌شود.

در حضور فاکتورهای مختلف کاهش یافته و در نهایت منتهی به ناباروری می‌شود. نقصان در تولید انرژی متابولیسی مهم‌ترین عامل آستنوزواسپرمی می‌باشد. اسپرماتوزوآ سلول‌هایی هستند که نسبت به مرگ حساسند و منطقی به نظر می‌رسد کاهش تحرک اسپرم نشان‌دهنده افت عملکرد میتوکندری باشد. اگرچه اسپرم، ATP را از گلیکولیز تولید می‌کند، فسفوریلاسیون اکسیداتیو میتوکندریایی نیز منبع تامین انرژی مهمی محسوب می‌شود (۱۱).

مکمل کارنی تین با فشاری که در جهت تشکیل کارنی تین‌های اسید چرب زنجیره بلند اعمال می‌کند، دارای اثر محافظتی روی غشاءهای زیستی بوده (۱۲) و در جلوگیری از فاز میتوکندریایی آپوپتوزیس نقش دارد (۱۳، ۱۴).

همانند تحقیق حاضر، Garolla و همکارانش در سال ۲۰۰۵ نشان دادند که تیمار L-کارنی تین موجب افزایش معنی‌دار تحرک اسپرم می‌گردد که این عمل بواسطه تأثیر بر سطح فسفولیپید هیدروپراکسید گلوکوتانیون پراکسیداز (PHGPx) می‌باشد (۱۵). Lenzi و همکارانش در سال ۲۰۰۴ نشان دادند که تیمار L-کارنی تین و L-استیل کارنی تین موجب افزایش تحرک اسپرم در افرادی که دارای درصد اسپرم متحرک پائینی هستند، می‌گردند (۱۶). Lenzi و همکارانش در سال ۲۰۰۳ نشان دادند که تیمار L-کارنی تین موجب افزایش تحرک پیش‌رونده اسپرم‌ها می‌گردد (۱۷). Balercia و همکارانش در تحقیقی که در سال ۲۰۰۵ انجام دادند، نشان دادند که تیمار L-کارنی تین به تنهایی یا بصورت توأم با L-استیل کارنی تین موجب افزایش تحرک پیش‌رونده اسپرم و ظرفیت گیرانداختن رادیکال‌های آزاد در افراد آستنوزواسپرمی

REFERENCES

1. Kerner J, Hoppel C. Generic disorders of carnitine metabolism and their nutritional management. *Ann Rev Nutr* 1998;18:179-206.
2. Bremer J. Carnitine-metabolism and functions. *Physiol Rev* 1983;63:1420-80.
3. Arduini A. Carnitine and its acyl esters as secondary antioxidants? *Am Heart J* 1992;123:1726-27.
4. Rebouche C. Carnitine metabolism and human nutrition. *J Appl Nutr* 1988;40:99-111.
5. Engle A, Rebouche C. Carnitine metabolism and inborn errors. *J Inherit Metab Dis* 1984;7:38-43.
6. Baker HWG, Burger HG, deKrester DM, Hudson B. Relative incidence of etiological disorders for male infertility. In: Santen RJ, Swerdloff RS, Eds. *Male reproductive dysfunction*. New York: Marcel Dekker; 1986. p. 350.
7. Matalliotakis I, Youmantaki Y, Evageliou A, Matalliotakis G, Goumenou A, Koumantakis E. L-Carnitine levels in the seminal plasma of fertile and infertile men: correlation with sperm quality. *Int J Fertil Womens Med* 2000;45:236-40.
8. Bohmer T, Johansen L. Carnitine-binding related suppressed oxygen uptake by spermatozoa. *Arch Androl* 1978;1:321-24.
9. Jeulin C, Lewin LM. Role of free L-carnitine and acetyl- L-carnitine in post- gonadal maturation of mammalian spermatozoa. *Hum Reprod Update* 1996;2:87-102.

10. Jeulin C, Dacheux JL, Soufir JC. Uptake and release of free L-carnitine by boar epididymal spermatozoa in vitro and subsequent acetylation rate. *J Reprod Fertil* 1994;100:263-71.
11. World Health Organization. Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. New York: Cambridge University Press; 1999.
12. Lenzi A, Picardo M, Gandini L, Lombardo F, Terminali O, Passi S. Glutathione treatment of dyspermia: effect on the lipoperoxidation process. *Hum Reprod* 1994;9:2044-50.
13. Furono T, Kanno T, Arita K, Asami M, Utsumi T, Doi Y. Roles of long chain fatty acids and carnitine in mitochondrial membrane permeability transition. *Biochem Pharmacol* 2001;62:1037-46.
14. Kashiwagi A, Kanno T, Arita K, Ishisaka R, Utsumi T, Utsumi K. Suppression of T(3)- and fatty acid-induced membrane permeability transition by L-carnitine. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2001;130:411-18.
15. Garolla A, Maiorino M, Roverato A, Roveri A, Ursini F, Foresta C. Oral carnitine supplementation increases sperm motility in asthenozoospermic men with normal sperm phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase levels. *Fer Steril* 2005;83:355-61.
16. Lenzi A, Sgro P, Salacone P, Paoli D, Gilio B, Lombardo F, et al. A placebo-controlled double-blind randomized trial of the use of combined L-carnitine and L-acetyl-carnitine treatment in men with asthenozoospermia. *Fertil Steril* 2004;81:1578-84.
17. Lenzi A, Lombardo F, Sgro P, Salacone P, Caponecchia L, Dondero F, et al. Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double-blind crossover trial. *Fertil Steril* 2003;79:292-300.
18. Balercia G, Regoli F, Armeni T, Koverech A, Mantero F, Boscaro M. Placebo-controlled double-blind randomized trial on the use of L-carnitine, L-acetylcarnitine, or combined L-carnitine and L-acetylcarnitine in men with idiopathic asthenozoospermia. *Fertil Steril* 2004;84:662-71.
19. De Rosa M, Boggia B, Amalfi B, Zarrilli S, Vita A, Colao A, et al. Correlation between seminal carnitine and functional spermatozoa characteristics in men with semen dysfunction of various origins. *Drugs* 2005;6:1-9.
20. Kozink D, Estienne M, Harper A, Knight J. Effects of dietary L-carnitine supplementation on semen characteristics in boars. *Theriogenology* 2004;61:1247-58.
21. Sigman M, Glass S, Campagnone J, Pryor J. Carnitine for the treatment of idiopathic asthenospermia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2006;85:1409-14.
22. Zhou X, Liu F, Zhai S. Effect of L-carnitine and/or L-acetyl-carnitine in nutrition treatment for male infertility: a systematic review. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007;16:383-90.