

بررسی اثر ال-کارنیتین در بهبود پارامترهای اسپرم مردان نابارور: یک کارآزمایی بالینی متقاطع

سپیده پیوندی (M.D.)^{۱*}، عباسعلی کریمیپور (Ph.D.)^۲، نرگس مسلمی زاده (M.D.)^۱

۱- گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی مازندران، مازندران، ایران
 ۲- گروه علوم تشریح و جنین شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی مازندران، مازندران، ایران

چکیده

زمینه و هدف: کاهش میزان باروری مردان یکی از مسائل مهم علم ناباروری و اختلال در تولید اسپرم از علل اصلی ناباروری مردان است. علت نقص تولید اسپرم در اکثر موارد ناشناخته است. درمان‌های دارویی متعددی از جمله تجویز ال-کارنیتین برای افزایش تعداد و تحرک اسپرم معرفی شده‌اند. کارنیتین در مواد غذایی وجود دارد و از اسید آمینه لیزین و متیونین مشتق می‌شود و ال-کارنیتین که در اپیدیدیم متمرکز شده سبب انتقال اسیدهای چرب به درون میتوکندری و در اکسیداسیون اسیدهای چرب به عنوان منبع اصلی انرژی اسپرمها دخالت دارد. کارنیتین سبب حفاظت غشای سلول در برابر صدمات ناشی از رادیکال‌های آزاد اکسیژن نیز می‌شود. با توجه به تأثیر کارنیتین در متابولسیم سلولی، این مطالعه برای بررسی اثر ال-کارنیتین در بهبود پارامترهای غیرطبیعی اسپرموگرام انجام شد. **روش بررسی:** این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی، دوسوکور و تصادفی و به صورت متقاطع در ۳۰ مرد نابارور مراجعه کننده به کلینیک ناباروری بیمارستان امام خمینی شهر ساری در سال ۸۶-۱۳۸۵ انجام شد. بیماران دارای اسپرموگرام غیرطبیعی براساس معیارهای WHO حداقل در دو نمونه به فاصله ۴ هفته که سطح گنادوتروپینها و تستوسترون و پرولاکتین آنها نرمال بود وارد مطالعه و به طور تصادفی به دو گروه A و B تقسیم شدند. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بود از: ۱- وجود عامل زمینه‌ای مثل واریکوسل درجه ۳ و ۴، آتروفی بیضه، اختلال انزال، ۲- مصرف هرگونه دارو در ۲ ماه گذشته، ۳- بیماران مبتلا به آواسپرمی، اختلالات اندوکراین و آناومیک یا عفونت، ۴- بیماران کاندید ICSI به علت اختلال شدید اسپرموگرام یا سایر علل ناباروری. دو گروه به ترتیب تحت درمان با قرص کارنیتین ۲g در روز و دارونما به مدت دو ماه قرار گرفتند. سپس به مدت دو ماه مصرف دارو و دارونما قطع شد. پس از آن به مدت دو ماه افرادی که قبلاً دارو دریافت کرده بودند دارونما و افرادی که دارونما دریافت کرده بودند دارو مصرف نمودند. بررسی اسپرموگرام در ۴ مرحله قبل از ورود به طرح، بعد از مداخله اول، بعد از قطع دارو و دارونما و بعد از مداخله دوم انجام شد. تجزیه و تحلیل آماری توسط آمار توصیفی (M±SD) زوج و مستقل t-test با $p < 0.05$ صورت گرفت.

نتایج: در بیماران مورد مطالعه بعد از ۲ ماه مصرف داروی کارنیتین، افزایش معنی‌داری در غلظت اسپرم، حرکت کلی و حرکت رو به جلو دیده شد ولی تغییری در حجم و اشکال طبیعی اسپرم دیده نشد ($p = 0.0005$) این تغییرات ۲ ماه بعد از قطع مصرف دارو به حالت اولیه برگشت. در همه این بیماران حین مصرف دارونما تغییری در هیچ‌کدام از پارامترهای اسپرموگرام مشاهده نشد. **نتیجه‌گیری:** در مطالعه حاضر کارنیتین دارویی مؤثر در افزایش تعداد اسپرم و افزایش قدرت تحرک و حرکت رو به جلوی اسپرم بود. انجام مطالعات وسیع‌تر بالینی جهت شفاف شدن بیشتر نقش کارنیتین در درمان ناباروری مردان توصیه می‌شود.

* مسئول مکاتبه: دکتر سپیده پیوندی، فلوشیپ نازایی، بخش ناباروری، گروه زنان و زایمان، بیمارستان امام خمینی، خیابان رازی، ساری، مازندران، ایران
 رایا نامه: dr_pegvandi@yahoo.com
 دریافت: ۸۸/۳/۹
 پذیرش: ۸۸/۶/۱۰

کلید واژگان: ال-کارنیتین، اسپرموگرام، اولیگواستنواسپرمی، تحرک اسپرم، ناباروری مردان

نحوه استناد به این مقاله: پیوندی سپیده، کریمیپور عباسعلی، مسلمی‌زاده نرگس. بررسی اثر ال-کارنیتین در بهبود پارامترهای اسپرم مردان نابارور: یک کارآزمایی بالینی متقاطع. فصلنامه باروری و ناباروری: سال ۱۰ (۱۳۸۸)، شماره ۴، صفحات: ۲۴۵-۲۵۱.

زمینه و هدف

یکی از مسائل مهم علم پزشکی، مشکل ناباروری و کاهش باروری است. منظور از ناباروری عدم رخداد بارداری در یک زوج بعد از یکسال نزدیکی بدون استفاده از روش‌های پیشگیری از بارداری است. ناباروری در ۱۵-۱۰٪ زوجها دیده می‌شود و بخش مهمی از طبابت بالینی بسیاری از پزشکان محسوب می‌شود. در ۴۰٪ موارد ناباروری زوجین، نازایی مردان مطرح است و از آنجایی که اختلالات تولید اسپرم سردسته علل ناباروری مردان می‌باشد اهمیت اصلاح این اختلالات برای کمک به باروری زوجین محرز می‌گردد (۱).

روش برگزیده برای ارزیابی باروری مردان، آنالیز اسپرم می‌باشد که باید حداقل دو نمونه و به فاصله حداقل ۴ هفته تهیه شود (۲).

متأسفانه علت ناباروری در اکثر مردان ناشناخته (ایدیوپاتیک) است؛ که صرفاً بازتابی از شناخت کنونی بسیار اندک ما از مکانیسم‌های حاکم بر عملکرد بیضه‌ها و روند اسپرماتوژنز است (۲).

روش‌های کمک باروری مثل IVF, ZIFT, ICSI و دیگر روشها منجر به لقاح تخمک و اسپرم شده و بسیاری از مشکلات ناباروری را حل کرده است؛ اما هزینه درمان توسط این روشها بالا است. درمان‌های دارویی هزینه کمتری دارند و در دسترس طیف وسیعی از زوجها می‌باشند.

برخی درمان‌های خوراکی، باعث بهبود پارامترهای تعداد و تحرک اسپرم می‌شوند. تجویز ال-کارنیتین، آرژینین، روی، سلنیوم، ویتامین B12 و همچنین آنتی‌اکسیدان‌های بی‌شماری مثل Vit E, Vit C, گلوکوتاتیون و کوآنزیم Q10 در بهبود پارامترهای اسپرم موثر شناخته شده‌اند (۳).

ال-کارنیتین از مشتقات اسید آمینه لیزین و متی‌یونین و ماده‌ای غذایی است که در گوشت و لبنیات یافت می‌شود (۴).

این ماده اولین بار در سال ۱۹۰۵ از گوشت گاو جدا شد. ال-کارنیتین آزاد برای بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب با زنجیره بلند در میتوکندری ضروری است. اسیدهای چرب قبل از ورود به میتوکندری باید ابتدا فعال شوند (اتصال به کوآنزیم A، برای تشکیل استیل کوآ). مولکول‌های زنجیره

بلند استیل کوآ بدون وجود ال-کارنیتین قادر به عبور از غشای داخلی میتوکندری نیستند. بعد از ورود به داخل میتوکندری بتا اکسیداسیون و تولید آدنوزین تری فسفات (ATP) آغاز می‌گردد (۶-۴).

همچنین کارنیتین سبب محافظت از DNA و غشاء سلول از صدمات ناشی از رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌شود (۷-۴).

بالاترین غلظت کارنیتین در بدن انسان در اپیدیدیم است. غلظت کارنیتین در اپیدیدیم ۲۰۰۰ برابر غلظت آن در خون است (۸،۹). مطالعات متعددی، کاهش سطح کارنیتین را در مایع منی در مردان نابارور نشان داده‌اند (۱۲-۸).

تقریباً از اوایل دهه ۹۰ تحقیقات متعدد در مورد تاثیر ال-کارنیتین بر ناباروری با علت ناشناخته (ایدیوپاتیک) مردان انجام شده است. افزایش حرکت اسپرم و در بعضی از مطالعات افزایش تعداد اسپرم در بیماران تحت درمان با کارنیتین خوراکی در دوز ۲-۳gr/day مشاهده شده است (۱۶-۱۳،۴). مطالعات کنترل شده به صورت مورد-شاهد و دوسوکور با مصرف دارونما^۱ محدود هستند. در مطالعه Moncada در سال ۱۹۹۲ روی ۲۰ بیمار تحت درمان با ال-کارنیتین به مدت ۲ ماه با افزایش تحرک اسپرمها همراه بود (۱۴). مطالعه Costa در سال ۱۹۹۴ روی ۱۰۰ بیمار و مطالعه Vitali در سال ۱۹۹۵ در ۴۷ بیمار افزایش حرکت اسپرم و افزایش تعداد اسپرم را نشان داد (۱۵،۱۶). اما این مطالعات بدون گروه کنترل و مصرف دارونما بودند. از مطالعات مورد-شاهدی با مصرف دارونما می‌توان به مطالعات Lenzi در سال ۲۰۰۳ و ۲۰۰۴ مطالعه Balercia در سال ۲۰۰۵ و مطالعه Sigman در سال ۲۰۰۶ اشاره کرد که نتایج این مطالعات متناقض است (۸،۱۷،۱۳). مطالعه Zhou در سال ۲۰۰۷ که متآنالیزی جهت مقایسه ال-کارنیتین و دارونما بود تاثیر مثبت کارنیتین را بر افزایش میزان باروری مردان نشان داد (۱۸). با توجه به اینکه عوامل متعددی در اسپرماتوژنز نقش دارد همسان سازی همه عوامل مداخله‌گر در دو گروه مورد و شاهد در عرض ۴-۶ ماه بسیار مهم است؛ لذا این مطالعه تصادفی و کنترل شده به صورت متقاطع در ۳۰ بیمار از مردان نابارور طراحی شد تا با

1- Placebo

حجم نمونه: حجم نمونه افراد شرکت‌کننده در مطالعه براساس مطالعات قبلی ۳۰ نفر انتخاب شد. **زمان:** مطالعه در مدت ۹ ماه از اسفند ۸۵ الی ابان ۸۶ صورت گرفت. پس از کسب موافقت کمیته اخلاق دانشگاه مازندران بیماران پس از ارائه رضایت‌نامه کتبی وارد مطالعه شدند و در هر مرحله‌ای که مایل بودند می‌توانستند مطالعه را ترک کنند.

دارونما توسط متخصصین دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مازندران تهیه شد و از نظر رنگ، بو، طعم و خصوصیات ظاهری، به طور کامل، مشابه کارنیتین بود. داروی کارنیتین عوارض جانبی مهمی ندارد؛ ولی براساس مطالعات قبلی امکان بروز عوارضی مانند دل پیچه، اسهال، تهوع و استفراغ وجود دارد که از این نظر به بیماران آگاهی کامل داده شد.

بیماران پس از ورود به طرح به طور تصادفی به دو گروه A, B تقسیم شدند. گروه بندی بیماران و دادن دارو و دارونما توسط یکی از پرستاران بخش انجام می‌شد و سایر اعضای تیم درمان از آن بی‌اطلاع بودند در گروه A قرص کارنیتین (250mg) ساخت کارخانه پورسینا-شهردارو) با دوز 2gr/day خوراکی و در گروه B دارونما شروع شد. درمان برای دو ماه ادامه یافت. سپس به مدت دو ماه دارو و دارونما قطع گردید و پس از آن گروه‌های دریافت دارو و دارونما عوض شد و درمان به مدت دو ماه دیگر ادامه یافت. برای هر بیمار یک نمونه اسپرموگرام قبل از ورود به طرح و سه نمونه دیگر در پایان هر دو ماه و مجموعاً چهار نمونه اسپرموگرام تهیه و نتایج مقایسه گردید. برای افراد شرکت‌کننده در مطالعه اسپرموگرام در آزمایشگاه کلینیک ناباروری بیمارستان امام خمینی ساری انجام شد. همه اسپرموگرامها توسط یک فرد کارشناس آزمایشگاه IVF که از نوع درمان دریافتی در گروه‌ها اطلاعی نداشت بررسی و نتیجه توسط متخصص آزمایشگاه نیز تایید شد تا اختلافات بین فردی در تفسیر اسپرموگرام به حداقل برسد.

آنالیز نتایج به دست آمده از طریق آمار توصیفی (میانگین و انحراف معیار) و آزمون‌های t زوجی و t مستقل انجام شد.

بررسی تاثیر ال-کارنیتین بر بهبود معیارهای غیرطبیعی اسپرم بتوان از این مکمل غذایی به تنهایی یا قبل از استفاده از روش‌های کمک باروری مثل IUI و IVF برای افزایش کیفیت پارامترهای اسپرم بهره برد.

روش بررسی

جمعیت مورد مطالعه: مردان نابارور مراجعه‌کننده به کلینیک ناباروری بیمارستان امام خمینی ساری در سال ۱۳۸۶-۱۳۸۵

نوع مطالعه: کارآزمایی بالینی، دوسوکور، متقاطع و تصادفی

متغیرها: در این مطالعه متغیرها که در قالب یک فرم برای هر فرد تکمیل می‌شود شامل موارد ذیل بود:

سن به سال، مدت ناباروری به سال، حجم مایع منی به میلی‌لیتر، غلظت اسپرم برحسب تعداد در میلی‌لیتر، حرکت کلی به صورت درصد اسپرم‌های متحرک، حرکت رو به جلوی اسپرم، تعداد اسپرم‌های با اشکال طبیعی به صورت درصد عوارض جانبی شامل تهوع، استفراغ، دل پیچه و اسهال.

معیارهای ورود به مطالعه

۱- بر اساس معیارهای WHO اختلال اسپرموگرام حداقل در دو نمونه به فاصله ۴ هفته و به صورت زیر تعریف شد:

- تعداد اسپرم کمتر از ۲۰ میلیون در میلی‌لیتر

- تحرک کلی اسپرم کمتر از ۵۰٪

- حرکت رو به جلو اسپرم کمتر از ۲۵٪

- اشکال طبیعی اسپرم کمتر از ۳۰٪

۲- سطح گنادوتروپین‌ها و تستوسترون و پرولاکتین طبیعی باشد.

معیارهای خروج از مطالعه

۱- وجود عامل زمینه‌ای مثل واریکوسل درجات ۳ و ۴، آتروفی بیضه، اختلال انزال

۲- مصرف هرگونه دارو در ۲ ماه گذشته

۳- بیماران مبتلا به آنواسپرمی، اختلالات آندوکراین و آناتومیک یا عفونت

۴- بیماران کاندید ICSI به علت اختلال شدید اسپرموگرام و حضور سایر عوامل ناباروری

نتایج

میانگین سن بیماران $29/5 \pm 5/48$ سال و طول مدت نازایی $6 \pm 3/23$ سال بود. دو گروه از نظر معیارهای اولیه آنالیز اسپرم در بدو ورود به مطالعه تفاوت معنی‌داری نداشتند.

آنالیز اسپرم پس از مداخله اول و تجویز آل-کارنیتین به گروه A نشان داد که غلظت اسپرم از ۱۵ به ۴۶ میلیون در میلی لیتر افزایش یافت و درصد اسپرم‌های متحرک از ۲۱٪ به ۴۸٪ و درصد اسپرمها با حرکت رو به جلو از ۹٪ به ۳۰٪ افزایش پیدا کرد. ($p=0/0005$) تغییرات حجم مایع منی و درصد اشکال طبیعی اسپرم قبل و بعد از درمان اختلاف معنی‌دار نداشت. بعد از دو ماه قطع درمان کاهش معنی‌دار در غلظت اسپرم، حرکت کلی و حرکت رو به جلو اسپرم نسبت به دوره بعد از دریافت دارو دیده شد ($p<0/05$) (جدول ۱). میانگین حجم و درصد اشکال طبیعی اسپرم تغییر معنی‌دار نداشت. در آنالیز چهارم اسپرم بعد از ۲ ماه دریافت دارونما هم تغییر معنی‌داری نسبت به دوره قطع دارو ایجاد نشد (جدول ۱).

در گروه B بعد از دریافت ۲ ماه دارونما تفاوت معنی‌داری

در هیچ کدام از معیارهای ارزیابی اسپرم یافت نشد. همچنین ۲ ماه بعد از قطع دارونما تفاوت معنی‌داری در آنالیز اسپرم نسبت به زمان دریافت دارونما و قبل از شروع مداخله دیده نشد (جدول ۱) ولی پس از دریافت ۲ ماه کارنیتین افزایش غلظت اسپرم از ۱۴ به ۳۴ میلیون در میلی لیتر، افزایش اسپرم‌های متحرک از ۱۷٪ به ۳۳٪ و افزایش اسپرم‌های با حرکت رو به جلو از ۸٪ به ۱۴٪ مشاهده شد ($p<0/05$) (جدول ۱). تغییرات حجم مایع منی و مرفولوژی اسپرم اختلاف معنی‌دار نداشت.

مقایسه ۲ گروه A و B پس از مداخله اول (دارو برای گروه A و دارونما برای گروه B) اختلاف معنی‌داری در افزایش غلظت اسپرم، حرکت کلی و حرکت رو به جلو در گروه دریافت‌کننده دارو نسبت به دارونما را نشان داد ($p<0/05$). همچنین در مقایسه دو گروه بعد از ۲ ماه قطع دارو اختلاف معنی‌داری در هیچکدام از معیارها (حجم مایع منی، غلظت اسپرم حرکت کلی و حرکت رو به جلو و اشکال طبیعی اسپرم) یافت نشد. در مقایسه ۲ گروه A و B (دارونما برای گروه A و دارو برای گروه B) اختلاف معنی‌داری در افزایش غلظت اسپرم، حرکت کلی و حرکت رو به جلو در گروه

جدول ۱. مقایسه میانگین تغییرات پارامترهای اسپرم در ۳۰ بیمار ($M \pm SD$) در چهار نمونه اسپرموگرام (قبل از مداخله - پس از مداخله اول - پس از دوره پاکسازی - پس از مداخله دوم) در مردان مراجعه کننده به کلینیک نازایی بیمارستان امام خمینی ساری در سال ۸۶-۱۳۸۵

میانگین تغییرات پارامترهای اسپرم	گروه‌ها	نمونه آنالیز اول (قبل از مداخله)	نمونه آنالیز دوم (پس از مداخله اول)	نمونه آنالیز سوم (پس از دوره پاکسازی)	نمونه آنالیز چهارم (پس از مداخله دوم)
غلظت اسپرم (تعداد در میلی لیتر)	A	$15 \pm 3/42$	$46 \pm 3/62^*$	$17/6 \pm 3/87$	$15/73 \pm 1/86$
غلظت اسپرم (تعداد در میلی لیتر)	B	$13/5 \pm 6/71$	$16/5 \pm 1/26$	$14/2 \pm 1/61^*$	$34/6 \pm 0/26^*$
حرکت اسپرم (%)	A	$21/6 \pm 0/84$	$48/3 \pm 0/16^*$	$21/6 \pm 3/3$	$20/4 \pm 5/8$
حرکت اسپرم (%)	B	$17/3 \pm 0/09$	$17 \pm 0/09$	$17 \pm 0/1$	$33/3 \pm 0/16^*$
حرکت رو به جلوی اسپرم (%)	A	$9 \pm 0/05$	$30 \pm 0/15^*$	$10 \pm 1/9$	$11/2 \pm 3/1$
حرکت رو به جلوی اسپرم (%)	B	$7 \pm 0/06$	$9 \pm 0/97$	$8 \pm 0/11^*$	$14/4 \pm 0/16^*$
اشکال طبیعی اسپرم (%)	A	$44 \pm 0/1$	$49 \pm 0/1$	$47/7 \pm 0/13$	$53/6 \pm 0/19$
اشکال طبیعی اسپرم (%)	B	$47 \pm 0/1$	$51 \pm 0/24$	$54 \pm 0/21$	$47 \pm 0/25$
حجم مایع منی (ml)	A	$2/88 \pm 0/5$	$3/02 \pm 0/6$	$2/92 \pm 0/4$	$2/79 \pm 0/4$
حجم مایع منی (ml)	B	$2/61 \pm 0/6$	$2/83 \pm 0/5$	$2/80 \pm 0/4$	$2/88 \pm 0/5$

*: $p<0/05$

در سال ۲۰۰۳ مطالعه دوسوکور و مورد-شاهدی با روش متقاطع مشابه مطالعه کنونی بود که در ۸۶ بیمار مبتلا به اختلال اسپرموگرام براساس معیار WHO انجام شد. در این مطالعه کارنیتین تاثیر مثبت در جهت افزایش تعداد و حرکت اسپرم داشت. این تاثیر در بیماران مبتلا به اختلال شدیدتر واضح تر بود. آنان نتیجه گرفتند که در کسانی که اختلال اسپرماتوزن شدیدتر است و نقص در متابولیسم داخل میتوکندری اسپرم وجود دارد افزایش میزان کارنیتین داخل سلولی نقش درمانی مفیدتری دارد. علیرغم تاثیرات مفید کارنیتین بر حرکت اسپرم در درصد اسپرم‌های با اشکال غیرطبیعی تغییری مشاهده نشد. آنان نتیجه گرفتند که تاثیرات کارنیتین عمدتاً پس از خروج اسپرم از بیضه اعمال می‌شود (۱۳). در مطالعه Lenzi ۸ مورد بارداری پس از انجام IVF در همسران گروه دریافت کننده کارنیتین رخ داد. نتایج مطالعه حاضر مشابه نتایج Lenzi است. افزایش میزان بارداری در مطالعه کنونی می‌تواند به علت پایین‌تر بودن محدوده سنی همسران بیماران مورد مطالعه باشد. همچنین مطالعه ما نشان داد که تاثیرات مثبت کارنیتین پس از قطع دارو و حین مصرف دارونما کاهش می‌یابد و معیارها به سطوح قبل از درمان برمی‌گردند.

مطالعه مجدد Lenzi در سال ۲۰۰۴ مطالعه مورد شاهدی بدون استفاده از روش متقاطع بود که روی ۵۶ بیمار انجام شد. ۳۰ بیمار در گروه درمان با کارنیتین و ۲۶ بیمار در گروه دارونما قرار گرفتند. طول مدت درمان ۶ ماه بود. در این مطالعه کارنیتین تاثیری در جهت افزایش تعداد اسپرم یا افزایش اشکال طبیعی اسپرم نداشت. در گروه کارنیتین و دارونما افزایش حرکت اسپرم با استفاده از آزمون t-test معنی دار نبود؛ ولی با استفاده از تست Mann-whitney این اختلاف معنی دار شد. این تاثیر کارنیتین در بیمارانی که تعداد اسپرم‌های متحرک مایع منی کمتر از ۵ میلیون بود بارزتر بود (۴). مطالعه آنان نشان داد که افزایش طول مدت درمان با کارنیتین تاثیر بیشتری در بهبود معیارهای غیر طبیعی اسپرموگرام ندارد. در مطالعه آنان بیماران با اختلال شدیدتر نتیجه مفیدتری از درمان با کارنیتین داشتند. در مطالعه حاضر بیماران مبتلا به اختلال شدید اسپرموگرام که کاندید

دریافت کننده دارو نسبت به دارونما دیده شد ($p < 0.05$) ولی اختلاف معنی داری در حجم و اشکال طبیعی اسپرم بین دو گروه دیده نشد. در بیماران مورد مطالعه بعد از ۲ ماه مصرف داروی کارنیتین، افزایش معنی داری در غلظت اسپرم، حرکت کلی و حرکت رو به جلو دیده شد ولی تغییری در حجم و اشکال طبیعی اسپرم دیده نشد. این تغییرات ۲ ماه بعد از قطع مصرف دارو به حالت اولیه برگشت. در همه این بیماران حین مصرف دارونما تغییری در هیچ کدام از پارامترهای اسپرموگرام مشاهده نشد (جدول ۱).

در نهایت شش مورد (۲۰٪) بارداری در همسران افراد مورد مطالعه مشاهده شد که سه مورد حین اجرای طرح و سه مورد بعد از اجرای طرح بود. هرچند که میزان بارداری هدف اصلی مطالعه نبود؛ ولی با توجه به وقوع بارداری این اطلاعات نیز ارائه شد. سه مورد اول بارداری در همسران بیماران بعد از مصرف کارنیتین در مداخله اول و سه مورد بعدی بعد از دریافت کارنیتین در مداخله دوم بوده است. هیچ عارضه‌ای در حین مصرف دارو یا دارونما مشاهده نشد.

بحث

در طی دهه گذشته شناخت عملکرد تولید مثل مردان و اهمیت عوامل مردانه در ناباروری پیشرفت قابل توجهی پیدا کرده است. بسیاری از مردان نابارور دچار اختلالات قابل اصلاح توسط درمان دارویی هستند که در صورت تشخیص و درمان دارویی صحیح برطرف می‌شوند و به این وسیله امکان لقاح طبیعی فراهم می‌شود.

طبق یافته‌های مطالعه حاضر، کارنیتین تاثیر مثبتی در بهبود معیارهای غیرطبیعی آنالیز اسپرم دارد که در درصد اسپرم‌های متحرک و اسپرم‌های با حرکت رو به جلوی این تغییر از نظر آماری چشمگیر بوده است. همانطور که مشاهده شد غلظت اسپرم در گروه A بعد از مداخله اول از ۱۵ میلیون به ۴۶ میلیون و در گروه B بعد از مداخله دوم از ۱۴ میلیون به ۳۴ میلیون اسپرم رسید. از نظر حرکت کلی و حرکت رو به جلو، تغییر مشاهده شده در هر دو گروه بعد از دریافت کارنیتین از نظر آماری معنی دار است. مطالعه Lenzi

ICSI بودند به علت رعایت مسایل اخلاقی از مطالعه حذف شدند. تفاوت دیگر مطالعه آنان با مطالعه حاضر در اندازه‌گیری سطح کارنیتین مایع منی بود که این متغیر در مطالعه ما مورد ارزیابی قرار نگرفت. نتیجه مطالعات نشان داده است که در طی درمان با کارنیتین افزایش واضح در کارنیتین مایع منی مشاهده نمی‌شود به علت آنکه کارنیتین در سطوح داخل سلولی عمل می‌کند و دوم اینکه غلظت کارنیتین در اپیدیدیم بالا است و افزایش مختصر کارنیتین در مایع منی ممکن است از نظر آماری واضح نباشد؛ ولی از نظر بیولوژیکی تاثیر مهم ایفا کند (۱۳-۴).

نتایج مطالعه Sigman در سال ۲۰۰۶ که مطالعه‌ای آینده‌نگر، تصادفی و دوسوکور مورد-شاهدی بود نتایجی مغایر با مطالعه حاضر و مطالعه هم سوی اشاره شده در فوق بود (۸). در آن مطالعه ال- کارنیتین هیچ تاثیر آماری یا بالینی بر حرکت کلی یا رو به جلوی اسپرم نداشت. میزان اسپرم‌های متحرک، در بیماران که جمعاً ۲۱ نفر بودند ۵۰-۱۰٪ بوده که این میزان در مطالعه ما ۳۰-۱۰٪ بود. با توجه به دامنه گسترده‌تر انتخاب بیماران در آن مطالعه عدم مشاهده نتایج آماری مهم شاید گواه بر این مسئله باشد که کارنیتین بر اسپرم‌های با میزان حرکت پایین‌تر تاثیر بیشتری دارد و در اسپرم‌های با میزان حرکت بالاتر تاثیر کارنیتین کم‌رنگ‌تر می‌گردد.

همچنین مقایسه دو گروه نشان می‌دهد که دریافت دارو در گروهی که در ابتدا دارونما دریافت کرده بودند با افزایش غلظت اسپرم و تحرک اسپرم همراه است که این تفاوت معنی‌دار می‌باشد.

در مطالعه حاضر نیز بیشترین تاثیر قابل انتظار کارنیتین بر حرکت اسپرم بود. علت آن می‌تواند ناشی از مکانیسم شناخته شده کارنیتین در مطالعات قبلی و فعالیت متابولیکی کارنیتین در تولید انرژی و فعالیت آنتی‌اکسیدانی آن باشد. این تاثیر به خوبی در دوره قطع دارو آشکار می‌گردد؛ به طوری که کاهش حرکت در این دوره آنقدر بارز است که کاهش گذرای حرکت اسپرم را منتفی می‌کند. در گروهی که

در ابتدا دارو دریافت کردند پس از قطع دارو در دوره پاکسازی و در دوره مصرف دارونما کاهش غلظت اسپرم و کاهش تحرک اسپرم مشاهده می‌شود. با توجه به اینکه دوره اسپرماتوژنزیس ۷۴ روز است دوره پاکسازی به مدت ۲ ماه برای قطع تاثیرات دارو و دارونما و بررسی مجدد اسپرموگرام کافی است. اثر مشهود دیگر، تاثیر بر غلظت اسپرم است. مکانیسم تاثیر مشخص نیست. Lenzi معتقد است که این تاثیر می‌تواند به علت تاثیر ال- کارنیتین بر کیفیت محیط اپیدیدیم باشد که منجر به کاهش فاگوسیتوز گامتها شده و بدینوسیله سبب افزایش تعداد اسپرمها می‌شود و شاید موید تاثیر ال- کارنیتین بر روند اسپرماتوژنز علاوه بر مرحله بلوغ اسپرم در اپیدیدیم باشد که هنوز مکانیسم آن شناخته نشده است (۱۳). با توجه به نتایج و شواهد موجود و در نظر گرفتن مصرف آسان قرص کارنیتین شاید بتوان از این دارو برای درمان ناباروری غیرقابل توجیه و بدون علت مردان یا قبل از به کار گرفتن روش‌های کمک باروری مثل IUI, IVF استفاده نمود.

نتیجه‌گیری

کارنیتین تاثیر مفید در افزایش تعداد اسپرم و به خصوص افزایش حرکت کلی و حرکت رو به جلوی اسپرم در بیماران با اختلال اسپرموگرام با علت ناشناخته دارد. ولی لازم است مطالعاتی با تعداد بیماران بیشتر با دامنه‌های مختلف حرکت اسپرم صورت گیرد. همچنین مطالعاتی در زمینه بررسی نقش کارنیتین بر موفقیت سیکل‌های درمانی IVF در بیماران مبتلا به ناباروری مردانه توصیه می‌شود.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از دانشگاه علوم پزشکی مازندران به علت حمایت مالی طرح و گروه داروسازی در تهیه دارونما تشکر و قدردانی می‌شود. همچنین از زحمات فراوان سرکار خانم بابایی در پیگیری بیماران نهایت تشکر و قدردانی می‌شود.

References

1. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mahmoud Ahmed MA. WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. London: Cambridge University Press; 2000. p. 37-60.
2. Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 1334 p.
3. Sinclair S. Male infertility: nutritional and environmental considerations. *Altern Med Rev*. 2000;5(1): 28-38.
4. Lenzi A, Sgrò 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(6): 1578-84.
5. 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(2):87-102. Review.
6. 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(1):263-71.
7. Arduini A. Carnitine and its acyl esters as secondary antioxidants? *Am Heart J*. 1992;123(6):1726-7.
8. Sigman M, Glass S, Campagnone J, Pryor JL. Carnitine for the treatment of idiopathic asthenospermia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2006;85(5):1409-14.
9. Hinton BT, Snoswell AM, Setchell BP. The concentration of carnitine in the luminal fluid of the testis and epididymis of the rat and some other mammals. *J Reprod Fertil*. 1979;56(1):105-11.
10. Zöpffgen A, Priem F, Sudhoff F, Jung K, Lenk S, Loening SA, et al. Relationship between semen quality and the seminal plasma components carnitine, alpha-glucosidase, fructose, citrate and granulocyte elastase in infertile men compared with a normal population. *Hum Reprod*. 2000;15(4):840-5.
11. Lewin LM, Beer R, Lunenfeld B. Epididymis and seminal vesicle as sources of carnitine in human seminal fluid: the clinical significance of the carnitine concentration in human seminal fluid. *Fertil Steril*. 1976;27(1):9-13.
12. Menchini-Fabris GF, Canale D, Izzo PL, Olivieri L, Bartelloni M. Free L-carnitine in human semen: its variability in different andrologic pathologies. *Fertil Steril*. 1984;42(2):263-7.
13. Lenzi A, Lombardo F, Sgrò 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(2):292-300.
14. Moncada ML, Vicari E, Cimino C, Calogero AE, Mongioì A, D'Agata R. Effect of acetylcarnitine treatment in oligoasthenospermic patients. *Acta Eur Fertil*. 1992;23(5):221-4.
15. Vitali G, Parente R, Melotti C. Carnitine supplementation in human idiopathic asthenospermia: clinical results. *Drugs Exp Clin Res*. 1995;21(4): 157-9.
16. Costa M, Canale D, Filicori M, D'iddio S, Lenzi A. L-carnitine in idiopathic asthenozoospermia: a multicenter study. Italian Study Group on Carnitine and Male Infertility. *Andrologia*. 1994;26(3):155-9.
17. 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*. 2005;84(3):662-71.
18. 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(Suppl 1):383-90.