

Clinical Trial Article

Effect of Lycopene Supplementation on Infertility in Men: A Systematic Review on Clinical Trial Studies

Elham Moslemi¹, Mehran Nouri^{1*}, Gholamreza Askari¹

¹Students' Research Committee, Faculty of Nutrition & Food Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

***Corresponding Author:**
Mehran Nouri; Students' Research Committee, Faculty of Nutrition & Food Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Email:
mehran_nouri@hlth.mui.ac.ir

Received: 31 Oct, 2018
Accepted: 15 Dec, 2018

Abstract

Background and Objectives: Infertility is a reproductive disorder that a person has no reproductive ability, despite having a regular and unprotected sex for at least one year. Studies have shown that antioxidants can play an important role in improving infertility. The aim of this study was to summarize the data from clinical trial articles on the effects of lycopene supplementation on different parameters of sperm in infertile men.

Methods: In the present systematic review study on the researches carried out on the relationship between lycopene and infertility, the studies on the effect of lycopene supplementation on male infertility, were investigated through PubMed, Scopus, ISI, and Google Scholar databases between 1990 and 2018 using keywords of lycopene, antioxidant, sperm parameters, male infertility, and semen parameters.

Results: In most clinical trials, lycopene has a significant effect on the number, motility, and morphology of sperm, and also significant changes were seen with changes in antioxidant capacity and oxidative factors that have a significant role in changing sperm parameters. Changes in the surface of the receptors as well as oxidative enzymes, such as glutathione peroxidase, superoxide dismutase, and catalase were among other results observed in the studies. However, in some studies, no significant effect was found in sperm parameters.

Conclusion: The results of this study indicated that lycopene supplementation can have a positive effect on sperm parameters, antioxidant capacity, and antioxidant enzymes, but due to the low number of studies, especially in the human community, more trials are needed in this field.

Keywords: Lycopene; Antioxidants; Sperm parameters; Infertility; Infertility; Males.

DOI: 10.29252/qums.12.12.28

تأثیر مکمل لیکوپن در ناباروری مردان: یک مرور سیستماتیک بر روی مطالعات کارآزمایی بالینی

الهام مسلمی^۱، مهران نوری^{۱*}، غلامرضا عسکری^۱

چکیده

زمینه و هدف: ناباروری، از جمله اختلال تولیدمثلی است که فرد با وجود داشتن یک رابطه جنسی منظم و بدون محافظ به مدت حداقل یک سال، توانایی باروری نداشته باشد. مطالعات نشان می‌دهند آنتی‌اکسیدان‌ها در بهبود ناباروری می‌توانند نقش مؤثری ایفا کنند. هدف از انجام این مطالعه خلاصه کردن اطلاعات حاصل از مقالات کارآزمایی بالینی صورت گرفته در رابطه با تأثیر مکمل لیکوپن بر روی پارامترهای مختلف اسپرمی در مردان نابارو می‌باشد.

روش بررسی: در مطالعه حاضر که از نوع مطالعه مروری سیستماتیک بر پژوهش‌های انجام شده جهت بررسی رابطه لیکوپن و ناباروری است؛ مطالعات مرتبط با اثر دریافت مکمل لیکوپن بر ناباروری مردان از پایگاه‌های ISI، Scopus، PubMed و Google Scholar بین سال‌های ۲۰۱۸-۱۹۹۰ با کلیدواژه‌های Sperm Parameters، Antioxidant، Lycopene، Semen Parameters و Male Infertility/Infertility مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: در بیشتر کارآزمایی‌های بالینی مورد مطالعه، لیکوپن تأثیر مثبتی بر روی تعداد، حرکت و شکل اسپرم داشت، همچنین با تغییر در ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و فاکتورهای اکسیداتیو که نقش مؤثری در پارامترهای اسپرمی دارند، تغییرات معنی‌داری مشاهده شد. تغییر در سطح گیرنده‌ها و آنزیم‌های اکسیداتیو مثل گلوکوتاتیون پراکسیداز، سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز، از جمله نتایج مشاهده شده در سایر مطالعات بود؛ با این وجود در برخی پژوهش‌ها اثر معنی‌داری بر خصوصیات اسپرم یافت نشد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد مکمل لیکوپن می‌تواند تأثیر مثبتی بر پارامترهای اسپرمی، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی داشته باشد، اما به دلیل کم بودن مطالعات، به خصوص در جامعه انسانی؛ نیاز به انجام کارآزمایی‌های بیشتری در این زمینه است.

کلیدواژه‌ها: لیکوپن؛ آنتی‌اکسیدان‌ها؛ پارامترهای اسپرمی؛ ناباروری؛ ناباروری مردان.

*کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات:

مهران نوری؛ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده علوم تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

آدرس پست الکترونیکی:

mehran_nouri@hlth.mui.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۷/۸/۹

تاریخ پذیرش: ۹۷/۹/۲۴

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Moslemi E, Nouri M, Askari Gh. Effect of lycopene supplementation on infertility in men: A systematic review on clinical trial studies. Qom Univ Med Sci J 2018;12(12):28-41. [Full Text in Persian]

مقدمه

ناباروری، اختلال تولیدمثلی است که فرد با داشتن حداقل ۱۲ ماه رابطه جنسی منظم و بدون محافظ، توانایی باروری نداشته باشد. ۱۵٪ زوج‌ها دچار این اختلال هستند. مطالعات نشان می‌دهند ۵۰٪ ناباروری‌ها در زوجین به دلیل اختلال در مردان است (۲، ۱). ۳۵٪ اختلالات ناباروری مردان نیز به دلیل واریکوسل (اتساع و پیچ‌خوردگی غیرطبیعی شبکه وریدی در بالای بیضه‌ها) بوده و ۲۵٪ به دلایل ناشناخته ایجاد می‌شود (۳). همچنین عوامل مختلف محیطی و شغلی به همراه تغییر در سبک زندگی فرد نقش مؤثری در افزایش شیوع ناباروری دارد (۷-۴). از جمله عوامل مؤثر سبک زندگی در ابتلا به این اختلال می‌توان به سیگار کشیدن، مصرف الکل، مصرف مواد مخدر، چاقی، استرس و مصرف کافئین اشاره کرد (۸). در سال‌های اخیر، شواهد نشان داده است استرس اکسیداتیو می‌تواند یکی از عوامل مهم مؤثر بر ناباروری باشد (۲). میوه‌ها و سبزی‌های متنوع، منبع خوبی از ریزمغذی‌ها، درشت‌مغذی‌ها و ترکیبات فعالی مثل آنتی‌اکسیدان‌ها هستند (۹). تحقیقات نشان می‌دهند آنتی‌اکسیدان‌ها در بهبود ناباروری می‌توانند مؤثر باشند. مطالعات مختلفی برای اثبات تأثیر آنتی‌اکسیدان‌ها در ناباروری انجام شده که یکی از این موارد، تأثیر لیکوپن بر ناباروری مردان است (۱۰).

لیکوپن (C40H58)، نوعی پیگمان قرمز از دسته کاروتنوئیدها بوده که در میوه‌های قرمز رنگ و سبزی‌ها یافت می‌شود. گوجه‌فرنگی، هندوانه، زردآلو و گریپ‌فروت قرمز از جمله منابع غنی لیکوپن محسوب می‌شوند (۳) که در کبد، کلیه، سینه، پروستات، بیضه و بافت چربی به‌وفور ذخیره می‌شوند (۱۱). از میان کاروتنوئیدها، لیکوپن قوی‌ترین آنتی‌اکسیدان غذایی به شمار می‌آید که تحت تأثیر عوامل مختلفی همچون حرارت، PH خیلی بالا یا پایین، اکسیژن و نور قرار می‌گیرد (۱۲). از جمله فواید مهم لیکوپن می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: با افزایش گیرنده‌های خاتمه‌دهنده گلوکاتینون می‌تواند نقش مهمی در بهبودی ناباروری داشته باشد (۱۳)، همچنین این ترکیب آنتی‌اکسیدانی مانع فعالیت رادیکال‌های آزاد شده و باعث کاهش ریسک استرس اکسیداتیو و بیماری‌های مزمنی چون فشارخون، بیماری قلبی - عروقی، پوکی استخوان و ناباروری می‌شود (۱۶-۱۴).

تاکنون در مطالعات انسانی و حیوانی مختلفی تأثیر مکمل لیکوپن در ناباروری مورد بررسی قرار گرفته است. در مطالعه Hekimoglu و همکاران که بر روی ۱۸ موش صحرایی با دوز ۴ گرم برکیلوگرم به مدت ۳۰ روز مکمل یاری انجام شد، تغییرات معنی‌داری در شکل و حرکت اسپرم مشاهده گردید، اما تأثیری در تعداد اسپرم دیده نشد (۱۷). Oborna و همکاران نیز در مطالعه‌ای که بر روی ۲۸ مرد مبتلا به ناباروری انجام دادند مشاهده کردند مکمل لیکوپن با دوز ۲۰ میلی‌گرم به مدت ۱۲ هفته باعث بهبود وضعیت باروری در مردان می‌شود (۱۳). همچنین در مطالعه Piotr Zareba و همکاران که در زمینه دریافت آنتی‌اکسیدان‌ها و کیفیت اسپرم در مردان نابارور انجام گرفت، مشاهده گردید دریافت بتا کاروتن و لوتئین با حرکت اسپرم ارتباط داشته و لیکوپن تنها بر شکل اسپرم تأثیر دارد و اثری بر روی تعداد و حرکت اسپرم ندارد (۱۰). با توجه به تأثیرات آنتی‌اکسیدانی لیکوپن و با در نظر گرفتن نتایج متناقض مطالعات، هدف از انجام این مطالعه خلاصه کردن اطلاعات حاصل از مقالات کارآزمایی بالینی انجام‌شده در رابطه با بررسی اثر مکمل لیکوپن بر پارامترهای استرس اکسیداتیو، شکل، حرکت، تعداد، همچنین DNA در مردان نابارور می‌باشد که هریک از این پارامترها می‌توانند تحت تأثیر عوامل مختلفی قرار گیرند.

روش بررسی

در این تحقیق، مطالعات انجام‌شده مرتبط با اثر دریافت مکمل لیکوپن بر ناباروری مردان از پایگاه‌های ISI، Scopus، PubMed و Google Scholar بین سال‌های ۲۰۱۸-۱۹۹۰ با کلیدواژه‌های Infertility، Sperm Parameters، Antioxidant، Lycopene، Semen Parameters و Male Infertility با زبان انگلیسی استخراج شدند. در کل، ۶۵ مقاله یافت شد که پس از مقایسه آن‌ها، ۲۷ مقاله به علت تکراری بودن (Duplication) کنار گذاشته شدند. سپس با بررسی عنوان و چکیده ۳۸ مقاله باقیمانده، ارتباط موضوعی آن‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت و مطالعات غیرمرتبط حذف شدند. از میان انواع مطالعات استخراج‌شده، فقط کارآزمایی‌های بالینی مورد بررسی قرار گرفتند و انواع دیگر از جمله تحقیقات مقطعی، آینده‌نگر، گذشته‌نگر و مروری از مطالعه خارج شدند؛ بنابراین معیار ورود به مطالعه: مکمل یاری

با لیکوپن به پارامترهای تعداد، حرکت، شکل، همچنین تغییر آنزیمی یا گیرنده‌ها در نظر گرفته شد و مطالعاتی که تنها به بررسی سطوح سمینال لیکوپن پرداخته بودند، از مطالعه کنار گذاشته شدند. از ۲۸ مقاله باقیمانده، ۶ مقاله به علت عدم تطابق عنوان یا چکیده با موضوع موردنظر، از مطالعه خارج شدند.

و از مجموع ۲۲ مقاله باقیمانده که به طور دقیق موردبررسی قرار گرفتند، ۶ مقاله به دلیل مشخص نبودن میزان دوز و تعداد افراد از مطالعه حذف گردید و در نهایت، ۱۶ مقاله که دارای طراحی مناسب و اطلاعات موردنظر بودند، انتخاب و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها

مطالعات انسانی					
نویسنده	سال چاپ	گروه مطالعه	مدت مداخله	مداخله	نتایج
Mohanty و همکاران (۱۸)	۲۰۰۱	۵۰ مرد مبتلا به ناباروری به دلایل ناشناخته (فاقد گروه کنترل)	۱ سال	مداخله: ۸ میلی گرم مکمل لیکوپن روزانه	بعد از ۱۲ ماه غلظت اسپرم در ۳۵ نفر (۷۰٪) و حرکت اسپرم در ۲۷ نفر (۵۴٪) و شکل اسپرم در ۱۹ نفر (۳۸٪) بهبود پیدا کرد. در کل، بعد از ۱۲ ماه در ۱۸ نفر (۳۶٪) وضعیت شکل، حرکت و تعداد اسپرم به ایده آل ترین حالت ممکن رسید.
Gupta و همکاران (۱۹)	۲۰۰۳	۳۰ مرد مبتلا به ناباروری به دلایل ناشناخته (فاقد گروه کنترل)	۳ ماه	مداخله: ۲۰۰۰ میکروگرم مکمل لیکوپن، ۲ بار در روز	افزایش معنی دار غلظت و حرکت اسپرم و بهبود شکل اسپرم (pvalue غلظت اسپرم و میزان حرکت اسپرم کمتر از ۰/۰۵ است، اما تغییرات شکل اسپرم معنی دار نبوده است).
Oborna و همکاران (۱۳)	۲۰۱۱	۱۵ مرد بارور (کنترل) و ۱۳ مرد نابارور (مداخله)	۱۲ هفته	گروه مداخله: ۱۰ میلی گرم مکمل لیکوپن + ۲/۶ میلی گرم ویتامین E برای تثبیت کردن ویتامین C (۲ بار در روز) گروه کنترل: ۱۰ میلی گرم فروکتوز (پلاسبو) ۲ بار در روز	بعد از ۱۲ هفته pvalue غلظت sRAGE در مایع منی در گروه مداخله (گروه مردان نابارور) ۰/۰۱۲ و در گروه کنترل (مردان بارور) ۰/۲۵۶ بود.
Filipcikova و همکاران (۱۱)	۲۰۱۳	۴۴ مرد نابارور (۲۱ مرد ناباروری به دلایل ناشناخته و ۲۳ مرد نابارور به دلیل مشکلات مردانه) (گروه مداخله) و ۱۳ مرد سالم (گروه کنترل)	۳ ماه	گروه مداخله: ۱۰ میلی گرم مکمل لیکوپن دو بار در روز گروه کنترل: دریافت پلاسبو ۲ بار در روز	سطح آراشیدونیک اسید (AA) و دکوزاهگزانوئیداسید (DHA) در ابتدای مطالعه اندازه گیری شد و تغییرات معنی داری در بین گروه کنترل و گروه ۲۳ مرد نابارور به دلیل مشکلات مردانه مشاهده گردید ($p=0/0001$) و ($p=0/0002$)، اما این تغییر در گروه مردان نابارور به دلایل ناشناخته و گروه کنترل معنی دار نبود ($p=0/055$) و در پایان سه ماه، کاهش سطح AA و افزایش سطح DHA و کاهش سطح AA/DHA در گروه مداخله معنی دار بود و با کاهش استرس اکسیداتیو بهبود باروری حاصل گردید.

مطالعات حیوانی					
سیس پلاتین باعث کاهش غلظت، حرکت اسپرم و افزایش شکل غیرطبیعی اسپرم می‌شود ($p<0/005$). مصرف لیکوپن قبل از سیس پلاتین باعث کاهش عوارض این دارو و نرمال شدن سطح مالون‌دی‌آلدئید می‌شود و مصرف لیکوپن بعد از سیس پلاتین موجب نرمال شدن مالون‌دی‌آلدئید و گلو تاتیون می‌شود.	گروه اول: سیس پلاتین (۷ میلی گرم بر کیلو گرم) گروه دوم: لیکوپن (۴ میلی گرم بر کیلو گرم) اضافه شده به روغن ذرت به مدت ۱۰ روز قبل از تزریق سیس پلاتین گروه سوم: لیکوپن (۴ میلی گرم بر کیلو گرم) اضافه شده به روغن ذرت به مدت ۵ روز بعد از تزریق سیس پلاتین کنترل: دریافت سالین	-	۲۴ موش سالم نر، در ۴ گروه ۶ تایی	۲۰۰۶	Ahmet و همکاران (۲۰)
آدریامایسین باعث کاهش حرکت اسپرم، سطح تستوسترون و غلظت گلو تاتیون می‌شود ($p<0/005$). همچنین باعث افزایش شکل غیرطبیعی اسپرم و سطح مالون‌دی‌آلدئید می‌شود، اما بر غلظت اسپرم تأثیری ندارد. مصرف لیکوپن به همراه آدریامایسین، اثرات نامطلوب آدریامایسین را خنثی می‌کند و باعث بهبود باروری می‌شود	گروه اول: تک‌دوز سالین ایزوتونیک (۱ میلی لیتر) به همراه لیکوپن به مقدار ۴ میلی گرم بر کیلو گرم در روغن ذرت روزانه گروه دوم: تک‌دوز آدریامایسین (۱۰ میلی گرم بر کیلو گرم) و ۰/۵ میلی لیتر روغن ذرت روزانه گروه سوم: تک‌دوز آدریامایسین و لیکوپن در روغن ذرت روزانه کنترل: تک‌دوز سالین ایزوتونیک (۱ میلی لیتر) به همراه ۰/۵ میلی لیتر روغن ذرت	۱۰ روز	۲۴ موش سالم نر، در ۴ گروه ۶ تایی	۲۰۰۶	Ahmet و همکاران (۲۱)
لیکوپن تغییرات معنی داری در شکل ($p=0/001$) و حرکت اسپرم ($p=0/015$) ایجاد کرد و باعث کاهش اسپرم‌های غیرطبیعی که در اثر ایسکمی بیضه‌ها ایجاد شده بودند، گردید ($p=0/014$)، اما بر غلظت اسپرم تأثیری نداشت. همچنین لیکوپن باعث کاهش استرس اکسیداتیو گردید.	گروه اول: یک ساعت ایسکمی در بیضه و ۴ گرم بر کیلو گرم مکمل لیکوپن به همراه روغن ذرت یک‌بار در روز گروه دوم: یک ساعت ایسکمی در بیضه و ۰/۵ میلی لیتر روغن ذرت یک‌بار در روز گروه کنترل: روغن ذرت	۳۰ روز	۱۸ موش صحرایی نر سفید، در سه گروه ۶ تایی	۲۰۰۹	Hekimoglu و همکاران (۱۷)
لیکوپن و الارژیک اسید در برابر استرس اکسیداتیو، از آسیب‌های ساختاری اسپرم و بیضه محافظت می‌کنند و لیکوپن به همراه سیکلوفسفامید باعث کاهش آسیب‌های ناشی از سیکلوفسفامید می‌شود.	گروه اول: لیکوپن (۱۰ میلی گرم بر کیلو گرم در روز) گروه دوم: الارژیک اسید (۲ میلی گرم بر کیلو گرم در روز) گروه سوم: سیکلوفسفامید (۱۵ میلی گرم بر کیلو گرم در روز) گروه چهارم: سیکلوفسفامید و لیکوپن گروه پنجم: سیکلوفسفامید و الارژیک اسید کنترل: دریافت پلاسبو	۸ هفته	۴۸ موش سالم نر، در ۶ گروه ۸ تایی	۲۰۱۰	Ali و همکاران (۲۲)

لیکوپن و الارژیک اسید باعث سرکوب سوپر اکسیداسیون چربی ها و آپوپتوز سلول ها می شوند، اما بر روی آنزیم های آنتی اکسیداتیو آندروژن تأثیری ندارند و استفاده لیکوپن یا الارژیک اسید به همراه سیکلوفسفامید باعث می شود آسیب های سیکلوفسفامید به اسپرم ها کاهش یابد.	گروه اول: ۰/۵ میلی لیتر محلول سبک آلکانین به اضافه ۰/۵ میلی لیتر محلول ۱۰ میلی گرم بر کیلو گرم لیکوپن روزانه گروه دوم: دریافت ۰/۵ میلی لیتر روغن ذرت به اضافه ۰/۵ میلی لیتر محلول ۲ میلی گرم بر کیلو گرم الارژیک اسید روزانه گروه سوم: دریافت سیکلوفسفامید ۰/۵ میلی لیتر محلول ۱۰ میلی گرم بر کیلو گرم به اضافه ۰/۵ میلی لیتر محلول سبک آلکانین روزانه گروه چهارم: دریافت سیکلوفسفامید ۰/۵ میلی لیتر از محلول ۱۰ یک بار در هفته ۰/۵ میلی لیتر محلول ۱۰ میلی گرم بر کیلو گرم لیکوپن روزانه گروه پنجم: دریافت سیکلوفسفامید ۰/۵ میلی لیتر از محلول ۱۰ میلی گرم بر کیلو گرم یک بار در هفته به اضافه ۰/۵ میلی لیتر محلول ۲ میلی گرم بر کیلو گرم الارژیک اسید روزانه کنترل: دریافت ۰/۵ میلی لیتر روغن ذرت به اضافه ۰/۵ میلی لیتر محلول سبک آلکانین روزانه	۸ هفته	۴۸ موش سالم، نر، نژاد Sprague-Dawley در ۶ گروه ۸ تایی	۲۰۱۰	Gaffari و همکاران (۲۳)
لیپوپلی ساکارید باعث ایجاد استرس اکسیداتیو می شود و به بیضه ها آسیب می زند، اما لیکوپن این آسیب ها را کاهش می دهد و باعث بهبود حرکت و افزایش تعداد اسپرم می شود.	گروه اول: (۴ میلی گرم بر کیلو گرم) لیکوپن به همراه روغن ذرت گروه دوم: ۰/۵ میلی لیتر روغن ذرت و پس از آن تزریق ۰/۱ میلی گرم بر کیلو گرم در روز لیپوپلی ساکارید گروه سوم: دریافت لیکوپن ۲۴ ساعت قبل از تزریق لیپوپلی ساکارید کنترل: دریافت ۰/۵ میلی لیتر روغن ذرت به همراه سالیسین	۷ روز	۲۴ موش نر بالغ و یستار در ۴ گروه ۶ تایی	۲۰۱۱	Hamdy و همکاران (۲۴)
بعد از ۵ هفته در بین سه گروه حجم مایع منی و تعداد اسپرم ها در گروه دوم که ۰/۵ گرم مکمل لیکوپن دریافت می کردند تغییرات معنی داری دیده می شود ($p=0/031$) حجم مایع منی و $p=0/013$ تعداد اسپرم).	گروه اول: ۰/۱ گرم بر لیتر مکمل لیکوپن اضافه شده به آب گروه دوم: ۰/۵ گرم بر لیتر مکمل لیکوپن اضافه شده به آب کنترل: آب بدون مکمل	۵ هفته	۱۸ خرگوش نر نژاد دورگه martini در ۳ گروه ۶ تایی	۲۰۱۲	Mangiagalli و همکاران (۲۵)
لیکوپن در برابر Aroclor (پلی فنیل چند کلردار) از تعداد اسپرم و حرکت اسپرم ها محافظت می کند و کیفیت اسپرم را حفظ می کند.	گروه اول: (۴ mg/kg/bwt/day) لیکوپن به همراه غذا گروه دوم: دریافت Aroclor 1254 (۲ میلی گرم بر کیلو گرم در روز) گروه سوم: دریافت Aroclor 1254 (۲ میلی گرم بر کیلو گرم در روز) و (۴ میلی گرم بر کیلو گرم در روز)	۳۰ روز	۲۴ موش سفید نژاد و یستار در چهار گروه ۶ تایی	۲۰۱۳	Gunasekaran و همکاران (۲۶)

بیس فنول A باعث افزایش اکسیداتیو، کاهش تعداد اسپرم و حرکت اسپرم‌ها می‌شود. گروهی که بیس فنول A را به همراه لیکوپن مصرف کرده بودند شدت اکسیداتیو کاهش و تعداد اسپرم و حرکت اسپرم افزایش یافته و بهبودی در باروری حاصل شده بود و تمامی تغییرات معنی‌دار بود ($p < 0.05$).	گروه اول: بیس فنول A (۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) به همراه روغن ذرت گروه دوم: لیکوپن (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) اضافه‌شده به روغن ذرت به همراه بیس فنول A گروه سوم: دریافت لیکوپن (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) اضافه‌شده به روغن ذرت کنترل: دریافت سالین به همراه ۰/۵ میلی لیتر روغن ذرت	۳۰ روز	۲۴ موش سالم نر، در ۴ گروه ۶ تایی	۲۰۱۳	TAMILSELVAN و همکاران (۲۷)
۲۴ ساعت بعد از اینکه موش‌ها Zearalenone (توکسین موجود در غلات) را مصرف کردند، آزمایش‌های لازم انجام گرفت و مشاهده گردید لیکوپن مانع از کاهش لکوسیت‌ها، نوتروفیل و سایر گلبول‌های سفید و قرمز شده است. همچنین مانع از کاهش تعداد اسپرم و حرکت اسپرم به‌طور معنی‌داری شده بود.	گروه مداخله: ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم لیکوپن برای ۱۰ روز و بعد از آن ۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم ماده Zearalenone به‌صورت خوراکی مصرف کرده‌اند. گروه کنترل: دریافت روغن زیتون	۱۰ روز	۶ موش سفید از نژاد Swiss در گروه کنترل و ۶ موش‌های سفید از نژاد Swiss در گروه مداخله	۲۰۱۴	Boeira و همکاران (۲۸)
سیپروترون با کاهش آنتی‌اکسیدان‌ها، افزایش کلسترول بیضه‌ها و کاهش تستوسترون باعث ایجاد ناباروری شده، اما لیکوپن یک آنتی‌اکسیدان قوی است که موجب حداکثر احیا رادیکال‌های آزاد و کمترین استرس اکسیداتیو شده است. شکل اسپرم، غلظت و توانایی اسپرم‌ها در گروه سوم نسبت به گروه دوم، تغییرات معنی‌داری داشته است ($p = 0.001$) و لیکوپن به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان جلوی استرس اکسیداتیو را گرفته و باعث بهبود باروری شده است	گروه اول: دریافت لیکوپن با مقدار ۱/۵ میلی گرم به‌اضافه هر ۱۰۰ گرم وزن بدن گروه دوم: ایجاد ناباروری با مصرف سیپروترون استات به میزان ۳ میلی گرم به‌ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن گروه سوم: ایجاد ناباروری با مصرف سیپروترون استات به میزان ۳ میلی گرم به‌ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن در ۳۰ روز اول و دریافت لیکوپن به میزان ۱/۵ میلی گرم به‌ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن در ۳۰ روز بعدی کنترل: دریافت ۴٪ توئین ۸۰ با غلظت ۰/۵ میلی لیتر به‌ازای هر ۱۰۰ سی‌سی آب	۶۰ روز	۲۴ موش نر با توانایی باروری در ۴ گروه ۶ تایی	۲۰۱۶	Tripathy و همکاران (۲۹)
هر دو باعث بهبود قابل‌ملاحظه در کیفیت اسپرم و توانایی باروری اسپرم‌ها شده‌اند، همچنین سبب افزایش غلظت هموگلوبین، هماتوکریت و کاهش پروفایل‌های چربی و گلبول‌های سفید شده‌اند.	گروه اول: دریافت فولیک اسید (۵۰۰ میلی گرم) گروه دوم: دریافت لیکوپن (۵۰۰ میلی گرم) کنترل: دریافت آب	۴ هفته	۳۰ خرگوش نر موش‌های نژاد NWZ در ۳ گروه ۱۰ تایی	۲۰۱۷	Ratel و همکاران (۳۰)

بحث

تأثیر لیکوپن بر ناباروری مردان

لیکوپن و استرس اکسیداتیو

کنترل استرس اکسیداتیو و گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) تولیدشده، از جمله اهداف مهم در فرآیند تولید اسپرم است (۳۲،۳۱). افزایش سطح ROS در مایع منی مردان نابارور علاوه بر تجزیه DNA اسپرم (۳۳)، عملکرد ضعیف اسپرم را نیز در پی دارد (۳۴)، و عملکرد ضعیف اسپرم از شایع‌ترین علت در ناباروری به دلایل ناشناخته است. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند خطر ابتلا به ناباروری (در هر دو جنس) در افرادی که در منطقه مدیترانه زندگی می‌کنند به دلیل مصرف زیاد گوجه‌فرنگی، هندوانه و سایر میوه‌ها و سبزی‌ها غنی از لیکوپن، کمتر است (۱۸). همچنین عفونت، التهاب، روند پیری و سموم محیط‌زیست باعث افزایش استرس اکسیداتیو می‌شوند (۱۸). در کارآزمایی بالینی که توسط Mohanty و همکاران در سال ۲۰۰۱ در هند بر روی ۵۰ مرد با وضعیت هورمونی نرمال انجام گرفت، نشان داد مکمل لیکوپن به‌عنوان یک عامل آنتی‌اکسیدانی با کاهش استرس اکسیداتیو باعث بهبودی در تعداد اسپرم، غلظت و حرکت اسپرم‌ها می‌شود. در مطالعه فوق در پایان ۱۲ ماه، میزان بارداری ۳۶٪ افزایش نشان داد و رضایت بیماران را نیز به همراه داشت. مدت‌زمان طولانی، دوز بالای لیکوپن و غربالگری دقیق برای تشخیص افرادی که پروفایل هورمونی و تیتراژ آنتی‌بادی ضداسپرم نرمال داشتند، اما مبتلا به اختلال ناباروری بودند؛ از نقاط قوت این مطالعه و نداشتن گروه کنترل، از نقاط ضعف این مطالعه بود (۱۸). در یک مطالعه مشاهده گردید در مردانی که غلظت ROS در مایع منی آن‌ها بالاتر از افرادی بوده که سطح ROS پایینی داشتند، شانس باروری کمتر بوده است (۳۵). Armstrong نشان داد سطح تولید ATP پس از قرارگیری در معرض ROS کاهش داشته و در پی آن حرکت اسپرم نیز کاهش می‌یابد (۳۶). همچنین فرضیه‌ای وجود دارد که ROS باعث اکسیداسیون اسیدهای چرب اشباع‌نشده در غشای اسپرم می‌شود (۳۸،۳۷). در مطالعه Gupta و همکاران در هند (سال ۲۰۰۲) که بر روی ۳۰ مرد نابارور انجام گرفت نشان داد استفاده از لیکوپن به‌عنوان آنتی‌اکسیدان قوی برای کاهش استرس اکسیداتیو، باعث بهبود غلظت اسپرم

و حرکت آن می‌شود. همچنین یافته‌ها نشان داد در ۱۲ مرد (۴۰٪) هر سه پارامتر غلظت اسپرم، شکل و حرکت اسپرم بهبود یافته است. تصادفی بودن انتخاب نمونه‌ها، از نقاط قوت این مطالعه بود، اما پایین بودن تعداد نمونه‌ها را می‌توان نقطه‌ضعف این مطالعه دانست (۱۸).

لیکوپن، علاوه بر خاصیت آنتی‌اکسیدانی خود می‌تواند در ارتباطات سلولی، سیگنالینگ و پیشرفت چرخه سلولی تأثیر داشته باشد (۳۹). در مطالعه Filipcikova که سال ۲۰۱۳ در کشور چک انجام گرفت، برای اولین بار به بررسی تأثیر لیکوپن بر نسبت آراشیدونیک اسید/دکوزاهگزانوئید اسید^۳ (AA/DHA) در ناباروری مردان پرداخته شد، نتایج نشان داد لیکوپن با تغییر در سطح استرس اکسیداتیو نقش مهمی در سطح PUFA مایع منی مردان نابارور ایفا می‌کند. همچنین بالا بودن تعداد نمونه‌ها و اندازه‌گیری تغییرات PUFA در مایع منی، از نقاط قوت این مطالعه محسوب می‌شد (۱۱).

در مطالعه Aly و همکاران سال ۲۰۱۱ که در عربستان سعودی با بررسی تأثیر لیکوپن بر استرس اکسیداتیو ناشی از لیپوپلی‌ساکاریدها در میتوکندری بیضه ۲۴ موش نر انجام گرفت نشان داد لیپوپلی‌ساکارید باعث افزایش غلظت هیدروژن پراکسید و کاهش آنزیم‌های آنتی‌اکسیداتیو میتوکندری مانند کاتالاز، SOD و آنتی‌اکسیدان‌های غیرآنزیمی مثل آسکوربات و گلوتاتیون می‌شود، همچنین در کاهش ظرفیت کل آنتی‌اکسیدان‌ها نقش مؤثری دارد. مصرف مکمل لیکوپن نیز تمامی این آثار مخرب را بهبود می‌بخشد. این مکمل باعث افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی، افزایش غلظت آسکوربات، گلوتاتیون، آنزیم‌های آنتی‌اکسیداتیو و بهبود حرکت اسپرم ($p < 0.001$) می‌شود. وجود گروه کنترل و اندازه‌گیری پارامترهای مختلف مانند هیدروژن پراکسید، کاتالاز، آسکوربات و گلوتاتیون، از نکات مثبت این مطالعه بود (۲۴).

لیکوپن و غلظت، حرکت و شکل اسپرم

پارامترهای اسپرمی در افراد نابارور تغییر کرده و غیرطبیعی می‌شوند. در افراد نابارور به دلیل کمبود آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در سیتوپلاسم، همچنین وجود اسیدهای چرب غیراشباع در غشا، اسپرم‌ها در برابر استرس اکسیداتیو بسیار آسیب‌پذیرند؛

مطالعات پیشین بیان داشته‌اند AGE حاصل از تغییر پروتئین در یک واکنش غیر آنزیمی و برگشت‌ناپذیر است که باعث آسیب به اسپرم و ناباروری می‌شود. همچنین اتصال RAGE به AGE موجب کاهش استرس اکسیداتیو می‌گردد (۴۰-۴۲). sRAGE حاصل پروتئولیتیک غشای سلول است که با اتصال به AGE، نه تنها تغییری در استرس اکسیداتیو ایجاد نمی‌کند؛ بلکه باعث تغییر در mRNA نیز می‌شود (۴۴،۴۳).

لیکوپن و سیکلوفسفامید

سیکلوفسفامید، یک داروی رایج در شیمی درمانی است. این دارو باعث می‌گردد تعادل استرس اکسیداتیو و آنتی‌اکسیدان در بدن به هم بریزد که در نتیجه افزایش رادیکال‌های آزاد باعث غیرفعال شدن یا تغییر فعالیت مولکول‌های بیولوژیک مثل پروتئین و چربی می‌گردد (۴۶،۴۵). مطالعات نشان داده‌اند سیکلوفسفامید سبب کاهش وزن بدن و وزن اندام‌های تولیدمثلی می‌شود (۴۷)، اما بعضی تحقیقات هیچ اثری را نشان نمی‌دهند (۴۹،۴۸). در مطالعه Gaffari نشان داده شد سیکلوفسفامید هیچ تأثیری بر کاهش وزن ندارد، اما در این مطالعه بعد از قرارگیری در معرض سیکلوفسفامیدها به دلیل بالا رفتن سطح ROSها و پراکسیداسیون چربی در بیضه‌ها، عوارضی همچون آپوپتوز و از بین رفتن سلول‌های بیضه، اسپرم و آسیب مستقیم در DNA مشاهده گردید (۲۳). فراوان‌ترین ROS که در طی واکنش‌ها تولید می‌شود O₂ است (۵۰)، که بر اثر آنزیم اکسیداز به H₂O₂ تبدیل می‌گردد. آب‌اکسیژنه در حالت معمول، رادیکال آزاد محسوب نمی‌شود، اما در برخورد با یون‌هایی همچون یون مس و آهن به سرعت واکنش داده و OH تولید می‌کند که سمی‌ترین ROS موجود است (۵۱). نتایج مطالعه Gaffari و همکاران سال ۲۰۱۰ در ترکیه بر روی ۴۸ خرگوش، نشان داد لیکوپن به‌عنوان آنتی‌اکسیدان، انرژی O₂ و سایر ROSها را می‌گیرد و مانع از اثرات تخریبی آن‌ها می‌شود (۲۳). همچنین Yu در مطالعه خود نشان داد الازریک اسید مانع استرس اکسیداتیو و آپوپتوز در سلول‌های خرگوش می‌شود (۵۲). در مطالعه دیگری Gaffari و همکاران با بررسی تأثیر لیکوپن و الازریک اسید به‌صورت همزمان در برابر سیکلوفسفامید در ۴۸ موش نر، تغییر معنی‌داری در حرکت اسپرم مشاهده کردند، اما در غلظت اسپرم، همچنین در سطح کاتالاز،

لذا استرس اکسیداتیو از طریق آسیب به DNA و تخریب غشای پلاسمایی باعث کاهش کیفیت مایع منی می‌شود. دریافت مکمل لیکوپن نیز با تغییر در فعالیت آنتی‌اکسیدانی سبب افزایش حرکت و کینتیک اسپرم می‌گردد (۴۰-۴۲).

در مطالعه Mangiagalli سال ۲۰۱۰ که در ایتالیا بر روی ۱۸ خرگوش نر انجام شد، نشان داد مصرف لیکوپن با دوزهای مختلف، تأثیری در وزن بدن و دریافت غذایی خرگوش‌های نر نداشته و مصرف لیکوپن تغییرات معنی‌داری را در حجم و تعداد کلی اسپرم ایجاد کرده است. قابل‌ذکر است در دوز بالاتر لیکوپن، بهبودی بیشتر بود. بررسی دریافت غذایی موش‌ها و وجود گروه کنترل و مکمل یاری در دوزهای مختلف، از نکات مثبت این مطالعه محسوب می‌شد (۲۵). نتایج مطالعه Hekimoglu و همکاران سال ۲۰۰۹ در ترکیه بر روی ۱۸ موش سفید، نشان داد ایسکمی بیضه‌ها باعث کاهش غلظت، حرکت اسپرم‌ها و افزایش اسپرم‌های غیرطبیعی می‌شود. بعد از مکمل یاری یک گروه با لیکوپن، تمامی این آسیب‌ها بهبود یافت که وجود گروه کنترل از نقاط قوت مطالعه فوق بود (۱۷).

لیکوپن و sRAGE

در مطالعه Ivana Oborna برای اولین بار به تأثیر مکمل لیکوپن بر سطح sRAGE پرداخته شد. این مطالعه سال ۲۰۱۰ بر روی ۱۳ مرد نابارور در جمهوری چک انجام گرفت. در ابتدا غلظت sRAGE در پلاسما و مایع منی مردان مبتلا به ناباروری با تعداد اسپرم طبیعی بررسی و مشاهده گردید غلظت این ماده در پلاسما، طبیعی و در مایع سمینال بسیار پایین بوده است؛ درحالی‌که غلظت این ماده در تخمدان بسیار زیاد گزارش شد و احتمالاً علت آن این است که آنتی‌اکسیدان‌های زیادی در تخمدان وجود دارند و از تخمک در برابر استرس اکسیداتیو محافظت می‌کنند. بعد از ۱۲ هفته، سطح sRAGE در مایع منی افرادی که لیکوپن دریافت کرده بودند کاهش یافت. افزایش sRAGE نیز مانع از اتصال RAGE به لیگاند AGE (Advanced Glycation End) شده بود. وجود گروه کنترل و دوز بالا مکمل و طراحی خوب آزمایش، از نقاط قوت و عدم کنترل میزان آنتی‌اکسیدان‌های غذایی، همچنین سایر پراکسیدها از نقاط ضعف این تحقیق محسوب می‌شد (۱۳).

نتیجه گیری

در قرن اخیر، ناباروری در مردان شیوع رو به افزایشی داشته است. عوامل مختلفی نیز در ایجاد این اختلال نقش دارند. مهم ترین عامل استرس، اکسیداتیو است. با توجه به اینکه لیکوپن یک آنتی اکسیدان قوی بوده و اثر جانبی خاصی ایجاد نمی کند؛ بنابراین مصرف این مکمل به میزان تجویز شده و در مدت زمان تعیین شده علاوه بر اینکه می تواند بر شکل، حرکت و غلظت اسپرم تأثیرگذار باشد، قادر است از آسیب به DNA و پراکسیداسیون لیپیدها جلوگیری کرده و آنزیم های آنتی اکسیداسیون را افزایش و رادیکال های آزاد را کاهش دهد. با این وجود، اکثر مقالات انجام شده بر روی مطالعات حیوانی بوده و مقالات انسانی کمی در این رابطه وجود دارد و نیاز به مطالعات انسانی بیشتری در این زمینه است تا نتایج شفاف تری حاصل گردد و بتوان به راحتی لیکوپن را برای افراد نابارور به عنوان یک مکمل مؤثر تجویز کرد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش با مساعدت کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان (با کد ۱۹۷۱۱۶ و کد اخلاق IR.MUI.RESEARCH.REC.1397.1.259) به انجام رسیده است.

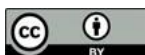
GSH (آنزیم های آنتی اکسیداتیو طبیعی بدن) و تستوسترون، تغییر معنی داری مشاهده نشد. طراحی متفاوت این آزمایش و تعداد زیاد نمونه، از نقاط قوت این مطالعه بود (۲۳). در مطالعه Aly مشاهده گردید سیکلوفسفامید باعث افزایش سطح MDA (Malon Dialdehyde)، سطح ROS در پلاسما و کاهش کاتالاز شده و مکمل لیکوپن نیز سبب نرمال شدن اسپرم و کاهش استرس شده است. اندازه گیری سر و دم اسپرم به تفکیک و وجود گروه کنترل، از نکات مثبت این مطالعه بود (۲۲).

لیکوپن و سیروترون استات

سیروترون استات با افزایش سطح کلسترول در بیضه ها و کاهش استفاده از کلسترول برای ساخت هورمون های استروئیدی باعث ایجاد ناباروری در مردان می شود، همچنین با تأثیر بر سه آنزیم کلیدی $\Delta 5$, 3β -HSD, $17-\beta$ HSD سبب کاهش فرآیند ساخت تستوسترون می گردد و در کاهش حرکت و غلظت اسپرم مؤثر است (۵۳). سیروترون استات نیز موجب افزایش استرس اکسیداتیو و کاهش آنزیم های آنتی اکسیداتیو مثل SOD (Superoxide Dismutase) و کاتالاز می شود (۵۴). از طرفی، لیکوپن از آپوپتوز زن ها جلوگیری کرده (۵۵)، و به رسپتور Retinoic X متصل و زن را حفظ می کند. علاوه بر این، با حفظ DNA به بیان آنزیم های $\Delta 5$, 3β -HSD, $17-\beta$ HSD کمک می کند (۵۶). نتایج مطالعه Tripathy سال ۲۰۱۶ در هند بر روی ۲۴ موش نر نشان داد لیکوپن ممکن است با مهار استرس اکسیداتیو در اندام های تولیدمثل، کاهش اکسیداسیون LDL و پراکسیداسیون لیپید، احتمال آسیب به DNA سلول های زایا را کاهش داده و در نهایت، احتمال ناباروری را کم کند. طراحی متفاوت آزمایش ها و اندازه گیری پارامترهای اکسیداتیو، از نقاط قوت این مطالعه بود (۲۹).

References:

1. Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM, Lipshultz LI, Sigman M, Thomas AJ, et al. Best practice policies for male infertility. *Fertil Steril* 2002;77(5):873-82. PubMed
2. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol* 2015;13(1):37. PubMed
3. Durairajanayagam D, Agarwal A, Ong C, Prashast P. Lycopene and male infertility. *Asian J Androl* 2014;16(3):420. PubMed
4. Jurewicz J, Radwan M, Sobala W, Radwan P, Bochenek M, Hanke W. Effects of occupational exposure-is there a link between exposure based on an occupational questionnaire and semen quality? *Syst Biol Reprod Med* 2014;60(4):227-33. Link
5. Knez J. Endocrine-disrupting chemicals and male reproductive health. *Reprod Biomed Online* 2013;26(5):440-8. PubMed
6. Bonde JP. Occupational causes of male infertility. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013;20(3):234-9. PubMed
7. Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: Taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2013;11(1):66. PubMed
8. Durairajanayagam D. Lifestyle causes of male infertility. *Arab J Urol* 2018;16(1):10-20. PubMed
9. AGRAWAL S. Beneficial effect of lycopene against lifestyle induced male infertility. *Antiseptic* 2018;115(3):6-10. Link
10. Zareba P, Colaci DS, Afeiche M, Gaskins AJ, Jørgensen N, Mendiola J, et al. Semen quality in relation to antioxidant intake in a healthy male population. *Fertil Steril* 2013;100(6):1572-9. PubMed
11. Filipcikova R, Oborna I, Brezinova J, Novotny J, Wojewodka G, De Sanctis JB, et al. Lycopene improves the distorted ratio between AA/DHA in the seminal plasma of infertile males and increases the likelihood of successful pregnancy. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2015;159(1):77-82. PubMed
12. Niu K, Guo H, Kakizaki M, Cui Y, Ohmori-Matsuda K, Guan L, et al. A tomato-rich diet is related to depressive symptoms among an elderly population aged 70 years and over: a population-based, cross-sectional analysis. *J Affect Disord* 2013;144(1-2):165-70. PubMed
13. Oborna I, Malickova K, Fingerova H, Brezinova J, Horka P, Novotny J, et al. A randomized controlled trial of lycopene treatment on soluble receptor for advanced glycation end products in seminal and blood plasma of normospermic men. *Am J Reprod Immunol* 2011;66(3):179-84. PubMed
14. Chauhan K, Sharma S, Agarwal N, Chauhan B. Lycopene of tomato fame: Its role in health and disease. *Int J Pharm Sci Rev Res* 2011;10(1):018. Link
15. Rao A, Agarwal S. Role of lycopene as antioxidant carotenoid in the prevention of chronic diseases: A review. *Nutr Res* 1999;19(2):305-23. Link
16. Rao AV, Rao LG. Carotenoids and human health. *Pharmacol Res* 2007;55(3):207-16. PubMed
17. Hekimoglu A, Kurcer Z, Aral F, Baba F, Sahna E, Atessahin A. Lycopene, an antioxidant carotenoid, attenuates testicular injury caused by ischemia/reperfusion in rats. *Tohoku J Exp Med* 2009;218(2):141-7. PubMed
18. Mohanty N, Kumar S, Jha A, Arora R. Management of idiopathic oligoasthenospermia with lycopene. *Indian J Urol* 2001;18(1):57-61. Link



19. Gupta NP, Kumar R. Lycopene therapy in idiopathic male infertility—a preliminary report. *Int Urol Nephrol* 2002;34(3):369-72. PubMed
20. Ateşşahin A, Karahan I, Türk G, Gür S, Yılmaz S, Çeribaşı AO. Protective role of lycopene on cisplatin-induced changes in sperm characteristics, testicular damage and oxidative stress in rats. *Reprod Toxicol* 2006;21(1):42-7. PubMed
21. Ateşşahin A, Karahan Iz, Yılmaz S, Çeribaşı AO, Bulmuş O. Lycopene prevents adriamycin-induced testicular toxicity in rats. *Fertil Steril* 2006;85(S1):1216-22. PubMed
22. Çeribaşı AO, Türk G, Sönmez M, Sakin F, Ateşşahin A. Toxic effect of cyclophosphamide on sperm morphology, testicular histology and blood oxidant-antioxidant balance, and protective roles of lycopene and ellagic acid. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010;107(3):730-6. PubMed
23. Türk G, Çeribaşı AO, Sakin F, Sönmez M, Ateşşahin A. Antiperoxidative and anti-apoptotic effects of lycopene and ellagic acid on cyclophosphamide-induced testicular lipid peroxidation and apoptosis. *Reprod Fertil Dev* 2010;22(4):587-96. PubMed
24. Aly HA, El-Beshbishy HA, Banjar ZM. Mitochondrial dysfunction induced impairment of spermatogenesis in LPS-treated rats: modulatory role of lycopene. *Eur J Pharmacol* 2012;677(1-3):31-8. PubMed
25. Mangiagalli M, Cesari V, Cerolini S, Luzi F, Toschi I. Effect of lycopene supplementation on semen quality and reproductive performance in rabbit. *World Rabbit Sci* 2012;20(3):141-8. Link
26. Krishnamoorthy G, Selvakumar K, Venkataraman P, Elumalai P, Arunakaran J. Lycopene supplementation prevents reactive oxygen species mediated apoptosis in Sertoli cells of adult albino rats exposed to polychlorinated biphenyls. *Interdiscip Toxicol* 2013;6(2):83-92. PubMed
27. Tamilselvan P, Bharathiraja K, Vijayaprakash S, Balasubramanian M. Protective role of lycopene on bisphenol A induced changes in sperm characteristics, testicular damage and oxidative stress in rats. *Int J Pharm Bio Sci* 2013;4:131-43. Link
28. Boeira SP, Borges Filho C, Del'Fabbro L, Roman SS, Royes LFF, Figuera MR, et al. Lycopene treatment prevents hematological, reproductive and histopathological damage induced by acute zearalenone administration in male Swiss mice. *Exp Toxicol Pathol* 2014;66(4):179-85. PubMed
29. Tripathy A, Ghosh A, Dey A, Pakhira B, Ghosh D. Attenuation of the cyproterone acetate-induced testicular hypofunction by a novel nutraceutical lycopene: A genomic approach. *Andrologia* 2017;49(8):e12709. PubMed
30. El-Ratel I. Impact of lycopene or folic acid treatment on semen quality, blood constituents and fertility of rabbit bucks. *Egypt J Nutr Feed* 2017;20(2):141-51. Link
31. Aitken RJ. Molecular mechanisms regulating human sperm function. *Mol Hum Reprod* 1997;3(3):169-73. PubMed
32. Lewis SE, Sterling ESL, Young IS, Thompson W. Comparison of individual antioxidants of sperm and seminal plasma in fertile and infertile men. *Fertil Steril* 1997;67(1):142-7. PubMed
33. Herrero MB, Gagnon C. Nitric oxide: A novel mediator of sperm function. *J Androl* 2001;22(3):349-56. PubMed
34. De Lamirande E, Gagnon C. Impact of reactive oxygen species on spermatozoa: A balancing act between beneficial and detrimental effects. *Hum Reprod* 1995;10(suppl 1):15-21. PubMed
35. Aitken R, Irvine D, Wu F. Prospective analysis of sperm-oocyte fusion and reactive oxygen species generation as criteria for the diagnosis of infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164(2):542-51. PubMed
36. Armstrong JS, Rajasekaran M, Chamulitrat W, Gatti P, Hellstrom WJ, Sikka SC. Characterization of reactive oxygen species induced effects on human spermatozoa movement and energy metabolism. *Free Radic Biol Med* 1999;26(7-8):869-80. Link

37. Aitken R, West K. Analysis of the relationship between reactive oxygen species production and leucocyte infiltration in fractions of human semen separated on Percoll gradients. *Int J Androl* 1990;13(6):433-51. PubMed
38. Lector C. Oxidative stress and role of antioxidants in normal and abnormal sperm function. *Front Biosci* 1996;1:e78-86. PubMed
39. Wertz K, Siler U, Goralczyk R. Lycopene: Modes of action to promote prostate health. *Arch Biochem Biophys* 2004;430(1):127-34. PubMed
40. Gugliucci A, Menini T. The polyamines spermine and spermidine protect proteins from structural and functional damage by AGE precursors: a new role for old molecules? *Life Sci* 2003;72(23):2603-16. PubMed
41. Mallidis C, Agbaje I, Rogers D, Glenn J, McCullough S, Atkinson AB, et al. Distribution of the receptor for advanced glycation end products in the human male reproductive tract: Prevalence in men with diabetes mellitus. *Hum Reprod* 2007;22(8):2169-77. PubMed
42. Mallidis C, Agbaje I, Rogers D, Glenn J, Pringle R, Atkinson A, et al. Advanced glycation end products accumulate in the reproductive tract of men with diabetes. *Int J Androl* 2009;32(4):295-305. PubMed
43. Quiles JL, Huertas JR, Battino M, Mataix J, Ramírez-Tortosa MC. Antioxidant nutrients and adriamycin toxicity. *Toxicology* 2002;180(1):79-95. PubMed
44. Suominen JS, Linderborg J, Nikula H, Hakovirta H, Parvinen M, Toppari J. The effects of mono-2-ethylhexyl phthalate, adriamycin and N-ethyl-N-nitrosourea on stage-specific apoptosis and DNA synthesis in the mouse spermatogenesis. *Toxicol Lett* 2003;143(2):163-73. Link
45. Maillard-Lefebvre H, Boulanger E, Daroux M, Gaxatte C, Hudson BI, Lambert M. Soluble receptor for advanced glycation end products: A new biomarker in diagnosis and prognosis of chronic inflammatory diseases. *Rheumatology* 2009;48(10):1190-6. PubMed
46. Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. Soluble RAGE: Therapy and biomarker in unraveling the RAGE axis in chronic disease and aging. *Biochem Pharmacol* 2010;79(10):1379-86. PubMed
47. Agarwal A, Cocuzza M, Abdelrazik H, Sharma RK. 10 Oxidative stress measurement in patients with male or female factor infertility. Kerala: Transworld Research Network; 2008. p. 195-218. Link
48. Agarwal A, Gupta S, Sekhon L, Shah R. Redox considerations in female reproductive function and assisted reproduction: from molecular mechanisms to health implications. *Antioxid Redox Signal* 2008;10(8):1375-404. PubMed
49. Ilbey YO, Ozbek E, Simsek A, Otunctemur A, Cekmen M, Somay A. Potential chemoprotective effect of melatonin in cyclophosphamide-and cisplatin-induced testicular damage in rats. *Fertil Steril* 2009;92(3):1124-32. PubMed
50. Elangovan N, Chiou T-J, Tzeng W-F, Chu S-T. Cyclophosphamide treatment causes impairment of sperm and its fertilizing ability in mice. *Toxicology* 2006;222(1-2):60-70. PubMed
51. Vaisheva F, Delbes G, Hales BF, Robaire B. Effects of the chemotherapeutic Agents for Non-Hodgkin Lymphoma, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (CHOP), on the male rat reproductive system and progeny outcome. *J Androl* 2007;28(4):578-87. PubMed
52. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: Source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med* 1991;91(3):S14-S22. PubMed
53. Halliwell B, Gutteridge JM. Biologically relevant metal ion-dependent hydroxyl radical generation An update. *FEBS Lett* 1992;307(1):108-12. PubMed
54. Yu YM, Chang WC, Wu CH, Chiang SY. Reduction of oxidative stress and apoptosis in hyperlipidemic rabbits by ellagic acid. *J Nutr Biochem* 2005;16(11):675-81. PubMed

55. Ballester J, Muñoz MC, Domínguez J, Rigau T, Guinovart JJ, Rodríguez-Gil JE. Insulin-dependent diabetes affects testicular function by FSH-and LH-linked mechanisms. *J Androl* 2004;25(5):706-19. PubMed
56. Ray S, Chatterjee K, De D, Ghosh D. Bioefficacy of hydromethanolic extract of tuber of *C. chlorophytum borivilianum* (Safed Musli) for the management of male infertility in cyproterone acetate-treated albino rats. *Andrologia* 2014;46(6):659-71. PubMed
57. Graeff FG, Zangrossi Junior H. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in anxiety and panic. *Psychol Neurosci* 2010;3(1):3-8. Link
58. Organisation WH. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction: Cambridge university press.WHO; 1999. Link
59. Valle A, Oliver J, Roca P. Role of uncoupling proteins in cancer. *Cancers* 2010;2(2):567-91. PubMed
60. Türk G, Çeribaşı AO, Şahna E, Ateşşahin A. Lycopene and ellagic acid prevent testicular apoptosis induced by cisplatin. *Phytomedicine* 2011;18(5):356-61. PubMed
61. Lane MA, Bailey SJ. Role of retinoid signalling in the adult brain. *Prog Neurobiol* 2005;75(4):275-93. PubMed