مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۱۹، شماره ۱، بهار ۸۸، صفحات ۱۱ تا ۱۵

**Original Article**

# اثر تیمار خوراکی L – کارنی‌تین 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، دانشکدهٔ 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-کارنی‌تین در درمان اشکال مختلف بدعمل کردن اسپرم در مردان نابارور پیشنهاد شده است. در پژوهش حاضر، اثر تیمار خوراکی L-کارنی‌تین بر کیفیت پارامترهای اسپرم در مردان نابارور ایدیوپاتیک مورد بررسی قرار گرفت.*

**روش بررسی:** *در پژوهش تجربی حاضر، ۳۰ مرد نابارور ایدیوپاتیک با محدودهٔ سنی ۴۰-۲۰ سال و تعداد اسپرم کمتر از $۶۶/۶ \times ۱۰^{۶}$، تحرک کمتر از ۳۰ درصد، حیات اسپرم کمتر از ۶۰ درصد و مورفولوژی طبیعی کمتر از ۳۵ درصد بررسی شدند. داروی خوراکی L-کارنی‌تین 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-کارنی‌تین انجام شد. آنالیز منی بر اساس استانداردهای سازمان بهداشت جهانی (WHO) روی نمونه‌های منی انجام شد و شامل سیال‌شدن، pH، حجم، تراکم اسپرم، تحرک اسپرم، درصد زنده‌بودن اسپرم و درصد مورفولوژی طبیعی اسپرم بود.*

**یافته‌ها:** *تیمار خوراکی L-کارنی‌تین به مدت ۳ ماه ($p<۰/۰۱$) و ۶ ماه ($p<۰/۰۰۱$) موجب افزایش تراکم اسپرم و درصد اشکال طبیعی اسپرم‌ها در مردان نابارور ایدیوپاتیک شد. همچنین، تجویز آن به مدت ۳ ماه ($p<۰/۰۰۱$) و ۶ ماه ($p<۰/۰۰۱$) موجب افزایش درصد اسپرم‌های متحرک و اسپرم‌های زنده در مردان نابارور ایدیوپاتیک شد. در ۵ مورد نیز در طی دورهٔ درمان، حاملگی ایجاد شد.*

**نتیجه‌گیری:** *تحقیق حاضر نشان داد که تیمار خوراکی داروی L-کارنی‌تین می‌تواند درمان مناسبی برای افراد نابارور ایدیوپاتیک بوده و موجب بچه‌دار شدن آنها گردد.*

**واژگان کلیدی:** *L-کارنی‌تین، پارامترهای اسپرم، ناباروری ایدیوپاتیک، مردان.*

## مقدمه

کارنی‌تین‌ها به‌طور وسیعی در طبیعت توزیع شده‌اند. کارنی‌تین آزاد (۳-هیدروکسی-۴-N-تری‌متیل آمینو بوتیریک اسید) توسط دانشمندان روسی برای اولین بار از عضلهٔ گاو در سال ۱۹۰۵ جدا شد و تنها L-ایزومر (L-کارنی‌تین) فعال زیستی است (۱). در سال ۱۹۵۵، Fritz دریافت که L-کارنی‌تین متابولیسم لیپید را تسریع کرده و بنابراین نقش اساسی را در بتااکسیداسیون اسیدهای چرب بلند زنجیرهٔ میتوکندریایی برای تولید انرژی سلولی دارد (۱،۲). علاوه بر این، کارنی‌تین غشاء سلولی را در مقابل آسیب القاءشده توسط رادیکال‌های آزاد اکسیژن محافظت می‌کند (۳). کارنی‌تین 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 کارنی‌تین

**آدرس نویسنده مسئول:** ورامین، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ورامین، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی، دکتر مریم عیدی، (**email**: maryameidi@gmail.com)

**تاریخ دریافت مقاله:** ۱۳۸۷/۵/۲۸
**تاریخ پذیرش مقاله:** ۱۳۸۷/۱۲/۱۰

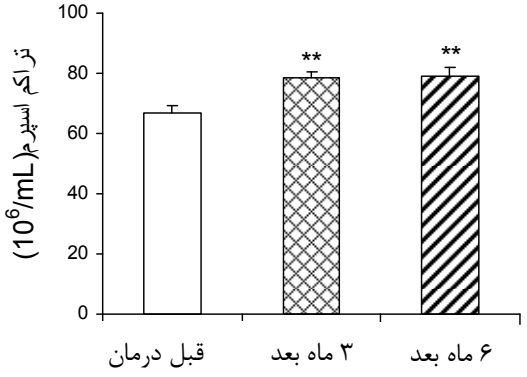
کمتری از افراد همه‌چیزخوار هستند (۴). در سال ۱۹۸۵، کارنی‌تین توسط کنفرانس بین‌المللی تغذیه در شیکاگو به‌عنوان مادهٔ غذایی چندعملکردی در بدن معرفی شد (۵).
کارنی‌تین‌ها شامل L-کارنی‌تین و L-استیل کارنی‌تین به‌طور وسیعی در بیماری‌های متعددی از جمله ناباروری مردان استفاده می‌شوند. ناباروری مردان مشکل مؤثری است که تقریباً در 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 (۳،۷). نقش کلیدی کارنی‌تین در متابولیسم اسپرم به‌طور قوی توسط سطوح بالای L-کارنی‌تین در مایع اپی‌دیدیمی پیشنهاد شده که به‌سبب مکانیسم ترشحی فعال آن است. مدارکی وجود دارند که شروع تحرک اسپرم وابسته به افزایش L-کارنی‌تین در لومن اپی‌دیدیم و L-استیل کارنی‌تین در سلول اسپرم می‌باشد (۹،۸). بر اساس این یافته‌های بنیادی، تلاش زیادی برای اثبات اثر درمانی مفید L-کارنی‌تین در درمان اشکال مختلف بدعمل کردن اسپرم در مردان نابارور وجود دارد. لذا، در پژوهش حاضر اثر تیمار خوراکی L-کارنی‌تین 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 ۴/۱ ±۳۲/۸ 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-کارنی‌تین و متغیر وابسته پارامترهای اسپرم بودند.
داروی خوراکی L-کارنی‌تین 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–کارنی‌تین به روش خودارضایی (masturbation) جمع‌آوری شد. از آنجائی‌که مدت زمان پرهیز از آمیزش اثر قابل‌توجهی در حجم مایع منی و غلظت اسپرم داشته، بنابراین دورهٔ 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 شد تا از نظر وجود کواگولوم یا لخته مورد بررسی قرار گیرند. اکثر نمونه‌ها حدود ۱۵ الی ۳۰ دقیقه زمان لازم داشتند تا کاملاً به‌حالت مایع (Liquefaction) درآیند. سیال‌شدن 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 سیال‌شدن، pH، حجم، تراکم اسپرم، تحرک اسپرم، درصد زنده‌بودن اسپرم و درصد مورفولوژی طبیعی اسپرم بود.
نتایج به‌صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شد و برای تحلیل داده‌ها از آنالیز واریانس یک‌طرفه (One-way ANOVA) و تست Tukey استفاده شد. $p<۰/۰۵$ معنی‌داردر نظر گرفته شد.

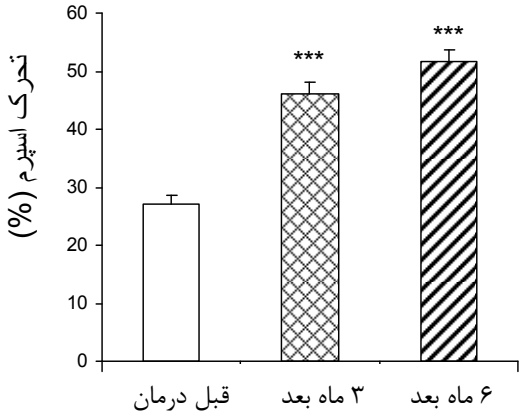
## یافته‌ها

تیمار خوراکی L-کارنی‌تین به مدت ۳ ماه ($p<۰/۰۱$) و ۶ ماه ($p<۰/۰۰۱$) موجب افزایش تراکم اسپرم در مردان نابارور ایدیوپاتیک شد (نمودار ۱).

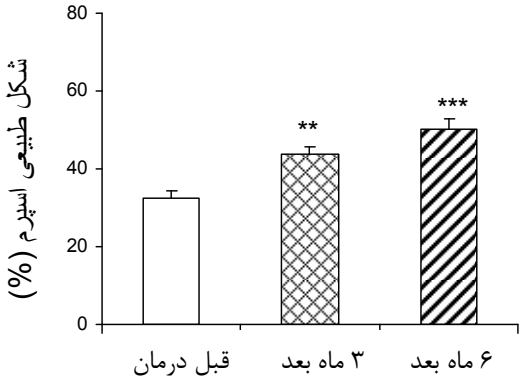



**نمودار ۱–** اثر مکمل خوراکی L-کارنی‌تین بر تراکم اسپرم در مردان نابارور ایدیوپاتیک (n=۳۰).
نتایج به‌صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده اند.
** $p<۰/۰۱$؛ *** $p<۰/۰۰۱$ اختلاف از زمان قبل از تیمار دارو را نشان می‌دهد.

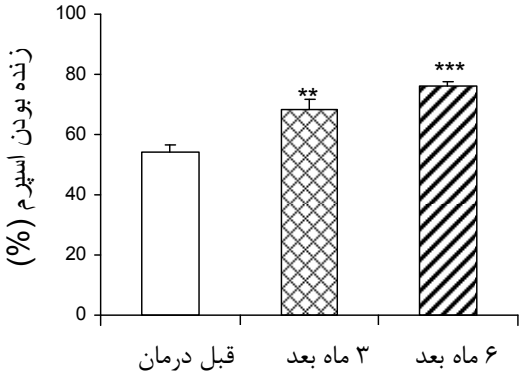
همچنین، تجویز L-کارنی‌تین به مدت ۳ ماه ($p<۰/۰۰۱$) و ۶ ماه موجب افزایش درصد اسپرم‌های متحرک در مردان نابارور ایدیوپاتیک شد (نمودار ۲). مصرف خوراکی L-کارنی‌تین به مدت ۳ ماه ($p<۰/۰۱$) و ۶ ماه ($p<۰/۰۰۱$) موجب افزایش درصد شکل طبیعی اسپرم‌ها در مردان نابارور ایدیوپاتیک شد (نمودار ۳). نتایج نشان دادند که تیمار خوراکی L – کارنی‌تین به مدت ۳ ماه ($p<۰/۰۰۱$) و ۶ ماه ($p<۰/۰۰۱$) موجب افزایش درصد اسپرم‌های زنده در مردان نابارور ایدیوپاتیک می‌شود (نمودار ۴).




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.

هم‌چنین، ۵ نفر از زوج‌های مورد مطالعه در طی دورهٔ 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/ میلی‌لیتر) | ۶۶/۶±۱۴/۱* | ۷۸/۶±۱۱ | ۷۹/۲±۱۵/۸ |
| مورفولوژی‌طبیعی‌اسپرم (٪) | 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 به‌مدت 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 دورهٔ تحقیق حامله شدند. در تفسیر نتایج تحقیق حاضر، مشخص شده است که L-کارنی‌تین نقش مهمی در متابولیسم انرژتیک سلولی دارد و به‌عنوان یک حامل اسیدهای چرب زنجیرهٔ بلند فعال‌شده به‌داخل میتوکندری‌ها که بتااکسیداسیون رخ می‌دهد، عمل می‌کند. غشاء داخلی میتوکندری نسبت به اسیدهای چرب زنجیرهٔ بلند یا مشتقات آسیل-کوآنزیم A (CoA) نفوذپذیر نمی‌باشد. استرهای اسیل کارنی‌تین این گروه‌های آسیل چرب را از عرض غشاء داخلی میتوکندری انتقال داده و نقش حیاتی در تنظیم بتااکسیداسیون ایفاء می‌کنند (۲).

L-کارنی‌تین به‌عنوان وسیلهٔ درمانی در اشکال انتخاب شدهٔ اولیگو-آستنوزواسپرمیا استفاده می‌شود (۹،۱۰) که بواسطهٔ نقش آن بر متابولیسم انرژتیک می‌باشد. اگرچه نقش ثانویهٔ L-کارنی‌تین به عنوان 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 نشان‌دهندهٔ عدم تاثیر L-کارنی‌تین بر پارامترهای اسپرم می‌باشند.

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

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

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

همانند تحقیق حاضر، Garolla و همکارانش در سال ۲۰۰۵ نشان دادند که تیمار L-کارنی‌تین موجب افزایش معنی‌دار تحرک اسپرم می‌گردد که این عمل بواسطهٔ تاثیر بر سطح فسفولیپید هیدروپراکسید گلوتاتیون پراکسیداز (PHGPx) می‌باشد (۱۵). Lenzi و همکارانش در سال ۲۰۰۴ نشان دادند که تیمار L-کارنی‌تین و L-استیل کارنی‌تین 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-کارنی‌تین موجب افزایش تحرک پیش‌رونده اسپرم‌ها می‌گردد (۱۷). Balercia و همکارانش در تحقیقی که در سال ۲۰۰۵ انجام دادند، نشان دادند که تیمار L-کارنی‌تین به تنهایی یا بصورت توام با L-استیل کارنی‌تین موجب افزایش تحرک پیش‌روندهٔ اسپرم و ظرفیت گیرانداختن رادیکال‌های آزاد در افراد آستنوزواسپرمی ایدیوپاتیک می‌گردد (۱۸). De Rosa و همکارانش در سال ۲۰۰۵ نشان دادند که تیمار خوراکی کارنی‌تین 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 روزانهٔ L-کارنی‌تین 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-کارنی‌تین به‌مدت 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-کارنی‌تین و L-استیل کارنی‌تین 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-کارنی‌تین 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.

## *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.