



## تأثیر فصل و سن بر روی پارامترهای اسپرمی در افراد نابارور

شیما بخشش<sup>۱</sup>، مرضیه تولائی<sup>۱</sup>، محمد حسین نصر اصفهانی<sup>۱،۲\*</sup>

۱- پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست فناوری جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولیدمثل، گروه زیست فناوری

تولیدمثل، اصفهان، ایران

۲- مرکز باروری و ناباروری اصفهان، اصفهان، ایران

\* مسئول مکاتبات: mh.nasr-esfahani@royaninstitute.org

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۳/۵

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۹/۱۶

### چکیده

تقریباً ۱۵ درصد از زوجین نابارور هستند که ناباروری با فاکتور مردانه، در نیمی از زوجین نابارور گزارش شده است. عوامل متعددی از جمله سن و فصل بر کیفیت پارامترهای اسپرمی موثر است؛ که در موقعیت‌های جغرافیایی متفاوت می‌تواند نتایج متفاوتی داشته باشد. لذا در این مطالعه، تأثیر این دو فاکتور بر روی پارامترهای اسپرمی در افراد نابارور مورد بررسی قرار گرفته است. ۶۵۹ نمونه مایع منی از افراد نابارور مراجعه کننده به مرکز باروری و ناباروری اصفهان، جمع‌آوری گردید. ارزیابی مایع منی شامل حجم، غلظت، تحرک و مورفولوژی بر اساس معیارهای ۲۰۱۰ سازمان بهداشت جهانی انجام شد. آنالیز آماری به وسیله نرم‌افزار SPSS ۲۳ انجام شد و  $p\text{-values} < 0/05$  از لحاظ آماری، معنی‌دار در نظر گرفته شد. کیفیت پارامترهای اسپرمی به خصوص تعداد و تحرک اسپرم، تحت تأثیر تغییرات سن و فصل باشند. در این مطالعه، ارتباط معنی‌دار معکوسی بین سن مردان با تعداد و تحرک اسپرم مشاهده شد ( $p < 0/05$ ). با افزایش سن، میانگین تعداد و تحرک اسپرم در افراد نابارور کاهش می‌یابد و کاهش این دو پارامتر بیشتر در نیمه‌ی اول سال دارای نوسانات بارزی نسبت به نیمه‌ی دوم سال است. این در حالی است که متغیرهای سن و فصل بر روی مورفولوژی اسپرم تأثیری ندارد.

کلمات کلیدی: فصل، سن، پارامترهای اسپرمی، ناباروری مردان.

### مقدمه

تلاش زیادی جهت پی بردن به عوامل موثر بر کیفیت اسپرمی انجام شده است (۱۷). تغییرات در آنالیزهای اسپرمی می‌تواند مربوط به عوامل طبیعی از قبیل: نژاد، تغییر فصل و یا حتی تغییرات روزانه باشد. عوامل فردی مانند: نشستن طولانی مدت، چاقی، مصرف سیگار و الکل و تعداد دفعات رابطه‌ی جنسی تأثیر منفی بر درصد تحرک و مورفولوژی اسپرم دارد. به علاوه، خطرات محیطی و

عدم توانایی بارور شدن در صورت داشتن رابطه‌ی جنسی منظم و بدون پیشگیری به مدت ۱۲ ماه را ناباروری گویند. به طور تقریبی ۱۵ درصد از زوجین نابارور هستند که نیمی از علل ناباروری مربوط به فاکتورهای مردانه است. در چند دهه‌ی گذشته تعداد مراجعه کنندگان نابارور به مراکز درمانی ناباروری افزایش چشمگیری داشته است. عوامل متعددی ممکن است در این افزایش نقش داشته باشند به همین دلیل



به علاوه، مطالعات متعددی رابطه‌ی افزایش سن و کاهش پارامترهای اسپرمی را نشان داده‌اند (۱۲، ۲۵). اگرچه بگوریا و همکاران رابطه‌ی عکس بین افزایش سن و تعداد اسپرم گزارش کرده‌اند ولی با افزایش سن مردان، تغییر قابل ملاحظه‌ای در میزان باروری مشاهده نکردند (۲).

از آنجایی که نتیجه‌ی روش‌های درمان ناباروری از اهمیت بالایی برخوردار است و ممکن است با تغییر زمان درمان، نتیجه‌ی بهتری حاصل شود (۲۰)، هدف این مطالعه بررسی تأثیر فصل و سن بر پارامترهای اسپرمی می‌باشد. لذا نمونه مایع منی از افراد نابارور مراجعه‌کننده به مرکز باروری و ناباروری اصفهان جمع‌آوری گردید و تأثیر سن و فصل بر روی این افراد مورد بررسی قرار گرفت.

#### مواد و روش کار

در این مطالعه از ۶۵۹ نمونه مایع منی افراد نابارور مراجعه‌کننده به مرکز باروری و ناباروری اصفهان با میانگین سنی  $5/93 \pm 35/96$  پس از ۷-۳ روز پرهیز از نزدیکی استفاده گردید. پس از تکمیل فرم رضایت آگاهانه توسط افراد واجد شرایط، پارامترهای اسپرمی شامل حجم، غلظت، تحرک و مورفولوژی بر اساس معیارهای سازمان بهداشت جهانی (۲۰۱۰) به صورت زیر مورد ارزیابی قرار گرفت (۱۷). حجم نمونه مایع منی، با استفاده از وزن کردن نمونه با ترازوی دیجیتال و کم کردن وزن ظرف مایع منی از وزن کل آن، محاسبه گردید. غلظت نمونه اسپرمی با استفاده از دستگاه شمارش اسپرم بر حسب میلیون بر لیتر و میزان تحرک اسپرم به وسیله نرم افزار (Computer Aided Sperm Analysis) CASA و میکروسکوپ نوری مورد ارزیابی قرار گرفت. بر اساس این نرم افزار، چهار نوع حرکت گزارش می‌شود که شامل حرکت پیش‌رونده (*PR: Progressive motility*)

مواجهات شغلی نیز به عنوان کاهش دهنده‌های کیفیت اسپرمی یاد می‌شوند. اگرچه مواردی از قبیل: نقص-های ژنتیکی (کریپتورکیدیسم، سندروم کلاین‌فلتر) □ تغییرات اسپرمی (الیگوزواسپرمی، تتراتوزواسپرمی) و اختلال در هیپوتالاموس و هیپوفیز را نباید نادیده گرفت چرا که می‌توانند تأثیر به‌سزایی بر کیفیت پارامترهای اسپرمی داشته باشند (۵، ۸، ۱۱، ۱۳، ۲۲). مطالعات متعددی تأثیر تغییرات فصلی بر تولیدمثل را در اکثر گونه‌های جانوری ثابت کرده‌اند (۵، ۷، ۹، ۱۱، ۱۹، ۲۱). در میان پستانداران تنها تعدادی از گونه‌ها مانند: خوکچه هندی، خوک و موش آزمایشگاهی ریتم فصلی خاصی از خود نشان نداده‌اند (۲۶). در مورد انسان با وجود مطالعات زیادی که در این زمینه انجام شده است نظرات متفاوتی وجود دارد که به نظر می‌رسد علت تفاوت در نتایج، مربوط به متفاوت بودن مناطق جغرافیایی، تعداد افراد مورد بررسی، روش بررسی پارامترهای اسپرمی (چشمی یا کامپیوتری) و غیره می‌باشد (۱، ۶، ۱۸).

تغییر فصل به واسطه‌ی تغییر دما، نور روزانه و رطوبت قادر به تأثیرگذاری بر سیستم تولیدمثل انسان می‌باشد (۱) برای مثال غلظت دو هورمون مهم جنسی تستوسترون و استرادیول در فصول مختلف متفاوتند (۲۱). از طرفی تغییر میزان ملاتونین موجود در پلاسما که به دنبال تغییر نور طی فصول مختلف مشاهده می‌شود (۶) و همچنین تأثیر دما بر پارامترهای اسپرمی می‌توانند توجیه‌کننده‌ی تأثیر فصل بر تولیدمثل باشند. طبق مطالعه‌ی Carlsen و همکاران در سال ۲۰۰۴، هرگونه افزایش دمای بدن یا اسکروتال می‌تواند منجر به کاهش کیفیت پارامترهای اسپرمی شود (۳).

تعدادی از مطالعات تأثیر فصل را بر پارامترهای اسپرمی را گزارش کرده‌اند (۶، ۹، ۱۱، ۲۷)، این در حالی است که گروهی دیگر، تغییر پارامترهای اسپرمی در مقابل تغییر فصل را ناچیز دانسته‌اند (۳، ۱۴، ۱۶).



Descriptive. و ضریب همبستگی مورد ارزیابی قرار گرفت.  $p < 0/05$  از لحاظ آماری، معنی‌دار در نظر گرفته می‌شود.

### نتایج

در این مطالعه میانگین مدت زمان ناباروری مردان ( $12/8 \pm 22/7$  سال) می‌باشد. پارامترهای اسپرمی این افراد مورد بررسی قرار گرفت و میانگین حجم مایع منی ( $15/0 \pm 92/3$  میلی‌لیتر)، درصد تحرک اسپرم ( $54/50 \pm 98/0$ )، درصد حرکت پیشرونده ( $93/27 \pm 7/0$ )، غلظت اسپرم ( $35/280 \pm 8/2$  میلیون در میلی‌لیتر)، تعداد اسپرم (۱۵) میلیون در هر انزال، و درصد مورفولوژی غیرطبیعی اسپرم ( $35/96 \pm 90$ ) ارزیابی شد. در این مطالعه افراد نابارور بر اساس سن به ۴ گروه از حداقل ۲۰ سال تا حداکثر ۶۰ سال گروه‌بندی شدند. سپس غلظت، تحرک، حرکت پیش رونده و مورفولوژی غیر طبیعی اسپرم بین گروه‌ها مورد قیاس قرار گرفت. همانگونه که در نمودار (۱) نشان داده شده است؛ مورفولوژی غیر طبیعی در سنین مختلف تغییر چندانی نداشته و روند یکسانی را از سن ۲۰ سالگی تا ۶۰ سالگی حفظ نموده است؛ در صورتی که غلظت اسپرم با افزایش سن به طور چشمگیری روند کاهشی را نشان می‌دهد. در رابطه با تحرک و حرکت پیش رونده ی اسپرم، شایان توجه است که با افزایش سن روند رو به کاهش است ولی به شدت غلظت اسپرم نیست (شکل ۱). علاوه بر بررسی تغییرات پارامترهای اسپرمی در سنین مختلف، در این مطالعه پارامترهای اسپرمی افراد نابارور مراجعه کننده، در ماه‌های مختلف سال مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاکی از آن است که بر خلاف مورفولوژی اسپرم که در طی ماه‌های مختلف سال روند مشابهی را داشته است، غلظت و

سریع و خط (A)، آهسته و خطی (B)، حرکت غیرپیشرونده (NP: Non-Progressive motility) (C) و بدون حرکت (IM: Immotile) (D) می‌باشد. در نهایت، مجموع حرکت A، B و C به صورت درصد تحرک برای هر بیمار گزارش می‌شود. مورفولوژی اسپرم با استفاده از رنگ‌آمیزی پاپانیکولاو، ارزیابی گردید که روش مناسبی جهت بررسی و شناخت انواع ناهنجاری‌های اسپرمی می‌باشد. در طی این روش، آکروزوم و ناحیه پشت آکروزوم، بقایای سیتوپلاسمی، گردن و دم اسپرم با استفاده از رنگ‌های هماتوکسیلین (آبی شدن هسته)، EA 50 green و G6 Orange (صورتی شدن رنگ سیتوپلاسم) رنگ‌آمیزی می‌شود.

اسپرم طبیعی شامل قطعه سر (سر، گردن) و دم (قطعه میانی Midpiece)، قطعه اصلی (Principle piece) و قطعه انتهایی) است.

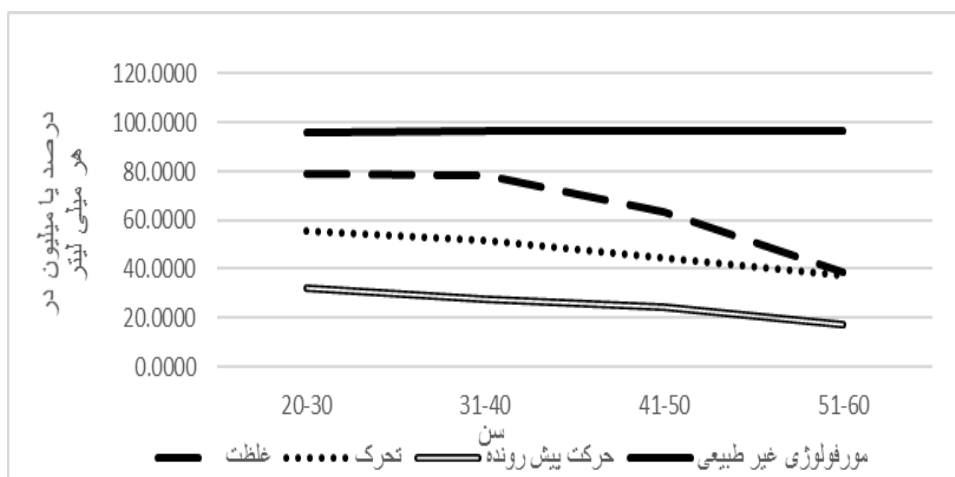
سر بیضی شکل با محیط صاف است و ساختاری به نام آکروزوم ۴۰ تا ۷۰ درصد از آن را پوشانده است و بقایای سیتوپلاسمی بیشتر از یک سوم عرض سر، نیست. قطعه میانی باید منظم، صاف، بلند و باریک بوده و طول آن به اندازه طول سر اسپرم باشد.

قطعه اصلی، نازک‌تر از قطعه میانی بوده و باید یکنواخت باشد. ناهنجاری‌های سر اسپرم شامل اشکال بزرگ یا کوچک، اشکال شمعی، گلابی، کروی، بی-شکل، سر دوتایی و یا ترکیبی از اینها می‌باشد. ناهنجاری‌های گردن و قطعه میانی شامل عدم تقارن در ناحیه اتصال با سر، ضخیم یا غیرمنظم بودن، خمیدگی یا شکستگی و غیره می‌باشد. ناهنجاری‌های قطعه اصلی شامل کوتاهی، چندتایی، شکستگی، خمیدگی، ضخامت نامنظم، پیچ خوردگی یا ترکیبی از اینها می‌باشد.

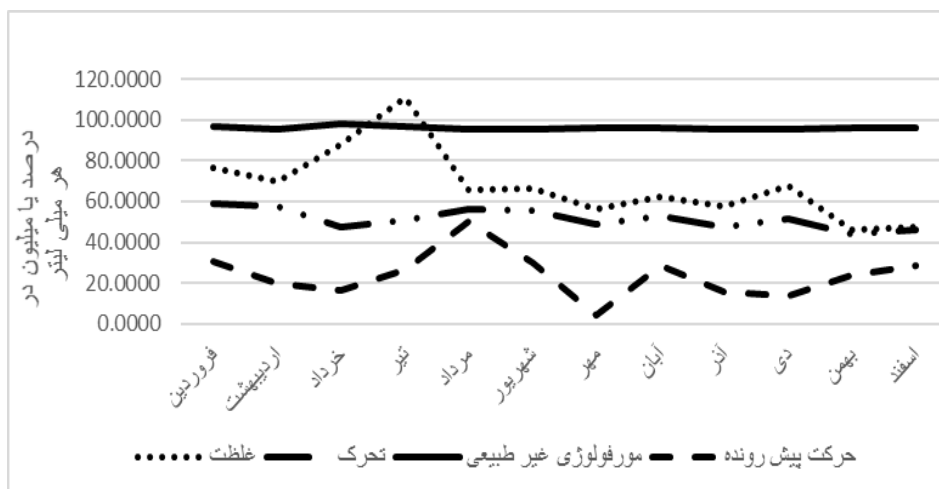
آنالیز آماری به وسیله نرم افزار SPSS ۲۳ (SPSS, Chicago, IL, USA) با استفاده از آنالیز

ارتباطات معنی‌دار بین غلظت اسپرم و تعداد اسپرم با درصد تحرک اسپرم، حرکت پیش‌رونده و مورفولوژی غیرطبیعی اسپرم وجود دارد ( $p < 0.001$ ). به علاوه، تعداد اسپرم نیز ارتباط معنی‌دار مثبتی را با حجم نمونه و ارتباط معنی‌دار معکوسی را با سن افراد داشته است ( $p < 0.05$ ). در رابطه با درصد حرکت پیش‌رونده اسپرم، ارتباط معنی‌دار مثبتی با حجم نمونه و ارتباط معنی‌دار معکوسی با درصد مورفولوژی غیرطبیعی و سن افراد قابل مشاهده بود ( $p < 0.05$ ).

تحرک دارای نوسان بوده به گونه‌ای که غلظت در زمان گرمای شدید با یک تغییر فاحش افزایش چشمگیری نشان داده است. در رابطه با حرکت پیش‌رونده نیز نوسانات در فصول مختلف بارز می‌باشد. تحرک اسپرم اگرچه تغییرات جزئی داشته ولی تقریباً روند مشابهی را در فصول مختلف نشان داده است (شکل ۲). با توجه به این که تعداد افراد نابارور این مطالعه ۶۵۹ نفر بودند؛ لذا ارتباط بین پارامترهای اسپرمی و سن نیز در این مطالعه مورد آنالیز قرار گرفت. نتایج در جدول (۱) بیانگر آن است که



شکل ۱- مقایسه روند پارامترهای اسپرمی در سنین مختلف مردان از ۲۰ تا ۶۰ سالگی



شکل ۲- مقایسه روند پارامترهای اسپرمی در ماه‌های مختلف سال.

جدول ۱- بررسی ارتباط بین پارامترهای اسپرمی و سن مردان

سن	۰/۰۶۲	۰/۰۸۲**	۰/۱۴۶**	۰/۱۴۳**	۰/۱۲۹
غلظت اسپرم (۱۰ <sup>۶</sup> /میلی لیتر)	۱	۰/۵۶۸**	۰/۵۷۳**	۰/۳۵۱**	- ۰/۱۵۵**
تعداد اسپرم	۰/۵۶۸**	۱	۰/۳۳۳**	۰/۳۱۷**	- ۰/۱۴۹**
تحرك اسپرم (درصد)	۰/۴۳۷**	۰/۳۳۳**	۱	۰/۶۶۶**	- ۰/۳۰۴**
تحرك پیشرونده (درصد)	۰/۳۵۱**	۰/۳۱۷**	۰/۶۶۶**	۱	- ۰/۲۵۷**
مورفولوژی غیرطبیعی (درصد)	- ۰/۱۵۵**	- ۰/۱۴۹**	- ۰/۳۰۴**	- ۰/۲۵۷**	۱

\*\* ارتباط در سطح ۰/۰۱ معنی دار است.

### بحث

نتایج مطالعات پیشین می‌باشد که گزارش نموده‌اند افزایش سن با کاهش کیفیت مایع منی و پارامترهای اسپرمی (غلظت و تحرک) همراه است (۱۲، ۲۵). علت این کاهش امکان دارد به علت تغییرات هورمونی از جمله کاهش ترشح تستوسترون باشد (۱۵)، لذا با کاهش ترشح تستوسترون، تولید و تمایز اسپرم در طی فرآیند اسپرماتوژنز با نقص مواجه شده و تعداد و کیفیت اسپرم کاهش می‌یابد (۲۳). از طرفی دیگر این امکان وجود دارد که با افزایش سن مردان، استفاده از برخی داروها به علت برخی بیماری‌ها، بر روی سیستم هورمونی و تولیدمثلی تأثیر بگذارد (۲۴). به علاوه، مشاهده ارتباط معنی‌دار بین سن افراد و کاهش پارامترهای تعداد و تحرک، می‌تواند بیانگر این باشد که سن می‌تواند روی کیفیت پارامترهای اسپرمی تأثیرگذار باشد که برخی از مطالعات قبلی نیز این نتیجه را کسب نموده‌اند (۴، ۵). بنابراین در مطالعه‌ی حاضر تعداد و تحرک اسپرم با افزایش سن بیشتر تحت تأثیر بوده است. در رابطه با تأثیر فصل بر کیفیت پارامترهای اسپرمی، همانگونه که در نمودار (۲) نشان داده شده است، تعداد و تحرک اسپرم بیشتر تحت تأثیر بوده و دارای نوساناتی در طی سال در افراد نابارور بوده است که نوسانات در نیمه‌ی اول

مطالعات متعددی در زمینه تأثیر فصل و سن بر پارامترهای اسپرمی انجام شده است که هر کدام از آنها می‌تواند به یک نکته مهم دلالت داشته باشد که در مناطق مختلف، نتایج می‌توانند متفاوت باشند. در این راستا گزارش شده است که درصد تحرک اسپرم در فصول گرم سال افزایش می‌یابد در صورتی که برخی دیگر این نظریه را رد کرده‌اند (۵، ۲۷). در رابطه با غلظت اسپرم هم گزارشات متنوعی شده است که بیانگر حداکثر تعداد اسپرم در فصل پاییز و حداقل تعداد اسپرم در فصل تابستان بوده است (۵، ۱۰). علاوه بر فصول، افزایش سن مردان نیز می‌تواند منجر به تغییراتی در کیفیت مایع منی شود. که در این راستا مطالعات مختلفی اذعان داشته‌اند که با افزایش سن کیفیت مایع منی کاهش می‌یابد (۱۲، ۲۵). در مطالعه‌ی حاضر، پارامترهای اسپرمی از جمله تعداد، تحرک و مورفولوژی در سنین مختلف و ماه‌های مختلف سال در مردان نابارور مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاکی از آن است که افزایش سن مردان تأثیری بر مورفولوژی اسپرم نداشته ولی غلظت به طور قابل توجهی با افزایش سن کاهش می‌یابد. به علاوه، روند تحرک اسپرم و حرکت پیش رونده، نیز کاهش یافته و ولی خیلی چشمگیر نبوده است. این نتایج موافق با



و مرکز باروری و ناباروری اصفهان ابراز می‌دارند. نتایج این مقاله استخراج شده از طرح تحقیقاتی به شماره ۹۵۰۰۰۱۰۱ تصویب شده در پژوهشگاه رویان می‌باشد. هزینه‌های این طرح توسط این موسسه تأمین شده است.

#### منابع

1. Adamopoulos D., Pappa A., Billa E., Nicopoulou S., Koukkou E., Venaki E., 2009. Seasonality in Sperm Parameters in Normal Men and Dyspermic Patients on Medical Intervention. *Andrologia*, 41(2): 118-124.
2. Begueria R., Garcia D., Obradors A., Poisot F., Vassena R., Vernaev V., 2014. Paternal Age and Assisted Reproductive Outcomes in Icsi Donor Oocytes: Is There an Effect of Older Fathers? *Human Reproduction*, 29(10): 2114-2122.
3. Carlsen E., Petersen J.H., Andersson A.M., Skakkebaek N.E., 2004. Effects of Ejaculatory Frequency and Season on Variations in Semen Quality. *Fertility and sterility*, 82(2): 358-366.
4. Centola G.M., Eberly S., 1999, Seasonal Variations and Age-Related Changes in Human Sperm Count, Motility, Motion Parameters, Morphology, and White Blood Cell Concentration. *Fertility and sterility*, 72(5): 803-808.
5. Chen Z., Toth T., Godfrey-Bailey L., Mercedat N., Schiff I., Hauser R., 2003, Seasonal Variation and Age-Related Changes in Human Semen Parameters. *Journal of andrology*, 24(2): 226-231.
6. De Giorgi A., Volpi R., Tiseo R., Pala M., Manfredini R., Fabbian F., 2015. Seasonal Variation of Human Semen Parameters: A Retrospective Study in Italy. *Chronobiology international*, 32(5): 711-716.
7. De Rensis F., Lopez-Gatius F., García-Ispuerto I., Morini G., Scaramuzzi R., 2017. Causes of Declining Fertility in Dairy Cows

سال بیشتر از نیمه دوم سال می‌باشد؛ همانگونه که مطالعات پیشین قید کرده بودند امکان دارد به علت افزایش دما و تأثیر آن بر روی تولید و تمایز اسپرم باشد. در این مطالعه مشابه مطالعات قبلی، ارتباط معنی داری بین سه پارامتر اسپرمی غلظت، تحرک و مورفولوژی مشاهده گردید که نشانگر آن است که افرادی که دارای تعداد بالایی از اسپرم هستند از تحرک و مورفولوژی بهتری نسبت به آنها که تعداد اسپرم کمتری دارند، برخوردارند. از جمله محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به این اشاره نمود که بررسی تأثیر سن و فصل بر روی افراد نابارور مراجعه کننده به مرکز درمان ناباروری انجام شده و یک جمعیت هتروژن می‌باشد که امکان دارد متغیرهای متعدد و متفاوتی بین آنها وجود داشته باشد؛ بهتر است در آینده یک مطالعه مشابهی بر روی افراد بارور انجام شود و نتایج آن مورد بررسی قرار گیرد. به علاوه، این مطالعه در جمعیت بزرگی انجام نشده است. از مزایای این مطالعه می‌توان به یکنواختی روش‌های بررسی پارامترهای اسپرمی و همچنین استفاده از روش کامپیوتری به جای روش دستی، جهت ارزیابی غلظت و تحرک اشاره نمود.

#### نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که افزایش سن و تغییرات فصلی می‌تواند بر روی کیفیت پارامترهای اسپرمی مخصوصاً تعداد و تحرک تأثیر به‌سزایی داشته باشد به گونه‌ای که افزایش سن با کاهش تعداد، تحرک و مورفولوژی همراه است و نوسانات در تعداد و تحرک اسپرم در نیمه اول سال بیشتر از نیمه دوم سال می‌باشد.

#### تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب تقدیر و تشکر خود را از کارکنان و مسؤولین پژوهشکده زیست فناوری رویان اصفهان



- Massachusetts Male Ageing Study. *Clinical Endocrinology*, 62(1): 64-73.
16. Ombelet W., Maes M., Vandeput H., Cox A., Janssen M., Pollet H., Fourie F.L.R., Steeno O., Bosmans E., 1996. Chronobiological Fluctuations in Semen Parameters with a Constant Abstinence Period. *Archives of Andrology*. 37(2): 91-96.
17. Organization World Health. 2010. *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen*. Cambridge University Press. Pp:1-271.
18. Ozelci R., Yılmaz S., Dilbaz B., Akpınar F., Akdag Cırık D., Dilbaz S., Ocal A., 2016. Seasonal Variation of Human Sperm Cells among 4,422 Semen Samples: A Retrospective Study in Turkey. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 62(6): 379-386.
19. Proctor J.G., Blackhurst D.W., Boone W.R., 2004. Does Seasonality Alter Intrauterine Insemination Outcomes: A 5-Year Study. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 21(7): 263-270.
20. Revelli A., La Sala G.B., Gennarelli G., Scatigna L., Racca C., Massobrio M., 2005. Seasonality and Human in Vitro Fertilization Outcome. *Gynecological Endocrinology*, 21(1): 12-17.
21. Sanchez R., 1999. Seasonal Changes in Human Sperm Chromatin Condensation. First Cases from the Southern Hemisphere (Chile). *Reproduction in Domestic Animals*, 34: 15-15.
22. Santi D., Vezzani S., Granata A.R., Roli L., De Santis M.C., Ongaro C., Donati F., Baraldi E., Trenti T., Setti M., 2016. Sperm Quality and Environment: A Retrospective, Cohort Study in a Northern Province of Italy. *Environmental Research*, 150: 144-153.
23. Skakkebaek N.E., Rajpert. De Meyts E., Louis G.M.B., Toppari J., Andersson A.M., Eisenberg M.L., Jensen T.K., During the Warm Season. *Theriogenology*, 91: 145-153.
8. Gabrielsen J., Tanrikut C., 2016. Chronic Exposures and Male Fertility: The Impacts of Environment, Diet, and Drug Use on Spermatogenesis. *Andrology*, 4(4): 648-661.
9. Henkel R., Menkveld R., Kleinhappl M., Schill W.B. (2001), Andrology: Seasonal Changes in Human Sperm Chromatin Condensation. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 18(7): 371-377.
10. Krause A., Krause W., 2002. Seasonal Variations in Human Seminal Parameters. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 101(2): 175-178.
11. Levitas E., Lunenfeld E., Weisz N., Friger M., Har-Vardi I., 2013. Seasonal Variations of Human Sperm Cells among 6455 Semen Samples: A Plausible Explanation of a Seasonal Birth Pattern. *American journal of obstetrics and gynecology*, 208(5): 406. e1-406. e6.
12. Li C.J., Tzeng C.R., Chen R.Y., Han B.C., Yeh C.Y., Chien L.C., 2016. Decline in Semen Quality in Men in Northern Taiwan between 2001 and 2010. *The Chinese Journal of Physiology*, 59(6): 355-365.
13. Madeen E.P., Williams D.E., 2017. Environmental Pah Exposure and Male Idiopathic Infertility: A Review on Early Life Exposures and Adult Diagnosis. *Reviews on environmental health*, 32(1-2): 73-81.
14. Mallidis C., Howard E., Baker H., 1991. Variation of Semen Quality in Normal Men. *International Journal of Andrology*, 14(2): 99-107.
15. Mohr B.A., Guay A.T., O'donnell A.B., McKinlay J.B., 2005. Normal, Bound and Nonbound Testosterone Levels in Normally Ageing Men: Results from the



Changes in Semen Parameters in Men. *Fertility and Sterility*, 100(4): 952-958.

26. Vincent C., 1972. Effects of Season and High Environmental Temperature on Fertility in Cattle: A Review. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 161(11): 1333-1339.

27. Zhang X.Z., Liu J.H., Sheng H.Q., Wu H.J., Wu Y., Yao K.S., Lu J.C., Zhang F.B., 2013. Seasonal Variation in Semen Quality in China. *Andrology*, 1(4): 639-643.

Jorgensen N., Swan S.H., Sapra K.J., 2016. Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility. *Physiological Reviews*, 96(1): 55-97.

24. Stearns G., Turek P.J., 2013. Avoiding Toxins Including Spermatotoxic Medications. *In Seminars in Reproductive Medicine*, 31: 286-292

25. Stone B.A., Alex A., Werlin L.B., Marrs R.P., 2013. Age Thresholds for