



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات
بهداشتی و درمانی قزوین

معاونت درمان

تاریخ: ۱۴۰۳/۰۲/۰۴

شماره: ۲۸/۳۶/۱۹۸۵۷۱

پیوست: دارد

۱۲:۳۳

رییس محترم مرکز آموزشی درمانی ولایت، کوثر

رییس محترم بیمارستان رحیمیان

سرپرست محترم بیمارستان شفا، شهدا، امیرالمومنین (ع)

سرپرست محترم بیمارستان تامین اجتماعی رازی، تاکستان

رییس محترم بیمارستان خصوصی دهخدا، پاستور، مهرگان، ولیعصر آبیگ

رییس محترم سازمان نظام پزشکی قزوین، البرز، تاکستان، آبیگ، بوئین زهرا

با سلام و احترام

به پیوست نامه شماره ۱۶۷۳/۴۰۰/د تاریخ ۱۴۰۳/۰۲/۰۳ معاون محترم درمان وزارت متبوع در خصوص

ابلاغ شناسنامه و استاندارد خدمت Assessment of Sperm DNA Fragmentation Index

(SDFI) (damage) جهت استحضار ارسال می‌گردد. ضمناً دستیابی به راهنمای مذکور از طریق پورتال

معاونت درمان به آدرس ذیل امکان پذیر می‌باشد.

استانداردهای ناباروری / استانداردها و راهنماهای بالینی / دسترسی سریع / vct.qums.ac.ir

دکتر عبدالله کشاورز
معاون درمان دانشگاه

رونوشت:

۱. مدیر کل محترم بیمه سلامت استان، جهت استحضار
۲. سرپرست محترم مدیریت درمان تامین اجتماعی استان، جهت استحضار
۳. مدیر کل محترم تامین اجتماعی نیروهای مسلح استان، جهت استحضار



جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

معاونت درمان

بسمه تعالی

شماره ۱۶۷۳/۴۰۰

تاریخ ۱۴۰۳/۰۲/۰۳

دارد

شماره
تاریخ
پوست

روسای محترم کلیه دانشگاهها / دانشکده های علوم پزشکی کشور

جناب آقای دکتر میرهاشم موسوی

مدیرعامل محترم سازمان تامین اجتماعی

جناب آقای دکتر محمد مهدی ناصحی

مدیرعامل محترم سازمان بیمه سلامت

جناب آقای دکتر محمد رئیس زاده

رئیس کل محترم سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران

جناب آقای دکتر عباس مسجدی آرانی

رئیس محترم سازمان پزشکی قانونی کشور

جناب آقای دکتر حمیدرضا امیر احمدی

مدیرعامل محترم سازمان خدمات درمانی نیروهای مسلح

جناب آقای دکتر سیدحیدر محمدی

معاون محترم وزیر و رئیس سازمان غذا و دارو

موضوع: ابلاغ شناسنامه و استاندارد خدمت Assessment of Sperm DNA Fragmentation Index

(SDFI) (damage)

با سلام و احترام؛

همانگونه که مطلع می‌باشید یکی از راهکارهایی که برای پیشگیری از افزایش هزینه‌های درمان و تحمیل بار اقتصادی سنگین به نظام سلامت و جامعه در کشورهای مختلف مورد توجه است تدوین و نشر راهنماهای بالینی مبتنی بر شواهد است که به عنوان یکی از محورهای برنامه جامع عدالت، تعالی و بهره‌وری در آموزش علوم پزشکی نیز مورد توجه می‌باشد. در همین راستا معاونت درمان تدوین محصولات دانشی را (راهنمای بالینی، استاندارد، پروتکل و ...) با اولویت خدمات پر تواتر، دارای پوشش بیمه‌ای، هزینه (خدمات، تجهیزات) با حضور جمعی از اساتید حوزه های مختلف، در وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تشکیل و سیاستگذاری و برنامه ریزی این امر را عهده‌دار شده است. لذا در راستای پویا سازی ارائه خدمات پزشکی و اجرایی نمودن بر مبنای بند ۵ و ۸-۱ سیاستهای کلی سلامت و ماده ۷۴ قانون برنامه ششم توسعه کشور، مبنی بر اجازه تجویز خدمات و انجام خرید راهبردی



سازمان های بیمه گر بر اساس دستورالعمل ها و راهنماهای بالینی توسط وزارت بهداشت، «Assessment of Sperm DNA Fragmentation Index (damage) (SDFI)» به تصویب رسیده و از تاریخ ابلاغ لازم الاجرا است.

بدیهی است ضمن تاکید بر ارائه خدمت در چارچوب استانداردهای مورد تائید وزارت متبوع، اعلام می گردد دانشگاه/ دانشکده، انجمن ها و سازمان نظام پزشکی میبایست از این محصولات در آموزش های بازآموزی استفاده و سازمان های بیمه گر نیز بر اساس محصولات دانشی اقدام به خرید راهبردی نمایند. امید است با بهره مندی از تلاش جمعی و اطلاع رسانی در این زمینه، شاهد تحولی جدی در حوزه استقرار و بکارگیری راهنماها به منظور ارتقای کیفیت خدمات و کاهش هزینه های غیر ضروری باشیم.

لازم به ذکر است شناسنامه و استاندارد خدمت مذکور از طریق تارنمای معاونت درمان به آدرس

<http://medcare.behdasht.gov.ir> در دسترس می باشد.

دکتر سعید کریمی

معاون درمان

شناسنامه و استاندارد خدمت

Assessment of Sperm DNA

Fragmentation Index (damage)

(SDFI)

بهار ۱۴۰۳

کمیته مشاوران جهت تنظیم و تدوین:

دکتر سراج الدین وحیدی ، اندرولوژیست ، اورولوژیست ، دانشگاه شهید صدوقی یزد ، رییس انجمن اندرولوژی ایران

دکتر محمد علی صدیقی گیلانی : اندرولوژیست ، اورولوژیست ، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر صدیقه حسینی موسی : متخصص زنان و فلوشیپ نازایی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر نیما نریمانی : اندرولوژیست ، اورولوژیست ، دانشگاه علوم پزشکی ایران

دکتر علیرضا خردمند : اندرولوژیست ، اورولوژیست ، دانشگاه علوم پزشکی اهواز

دکتر سیم فروش دبیر بورد رشته تخصصی جراحی کلیه و مجاری ادراری-تناسلی

دکتر ضیایی رییس جامعه اورولوژی ایران

دکتر کاظمی رییس انجمن علمی متخصصین زنان و زایمان ایران

دکتر وحید دستجردی دبیر بورد رشته تخصصی بیماری های زنان و زایمان

دکتر سید محمد توانگر دبیر هیات امتحنه رشته آسیب شناسی

دکتر محمدرضا امینی فرد رییس انجمن علمی آسیب شناسی ایران

دکتر خرم خورشید دبیر بورد رشته ژنتیک پزشکی

دکتر ایمانی صابر متخصص ژنتیک پزشکی مرکز مدیریت پیوند و درمان بیماری ها

دکتر جاودانی مسرور فلوشیپ ناباروری عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

با همکاری:

آزمایشگاه مرجع سلامت معاونت درمان

مرکز مدیریت پیوند و درمان بیماری ها معاونت درمان

تحت نظر:

دکتر سعید کریمی عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و معاون محترم درمان

مشاور: دکتر ساناز بخشنده رییس گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی معاونت درمان

تحت نظارت فنی:

گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی

دفتر ارزیابی فناوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت

مقدمه:

۱۵٪ از زوجین در سنین باروری دچار ناباروری و عوارض مربوط به آن هستند، که از این میان عامل مردانه در ۵۰ درصد موارد عامل ایجاد این مشکل است. روند تولید اسپرم حدوداً بین دو تا سه ماه طول می‌کشد. روند تکامل اسپرمها با سایر سلولهای بدن متفاوت است. با توجه به کوچکتر بودن هسته اسپرم به نسبت سایر سلولهای بدن، کروماتین آن باید کاملاً فشرده و بسته بندی گردد تا در داخل این هسته کوچک قرار گیرد. این بسته بندی که با تغییر در نوکلئوپروتینهای DNA اتفاق می‌افتد، علاوه بر فشرده کردن محتوای ژنتیک، از DNA در حین خروج از سیستم تناسلی مردانه و ورود به سیستم تناسلی زنان محافظت کرده و مانع آسیب می‌گردد. اگرچه در گذشته آنالیز مایع منی به عنوان آزمایش ارزیابی پتانسیل باروری مردانه به حساب می‌آمد، امروزه به نظر می‌رسد که یک آزمایش سمن نرمال لزوماً به معنای نرمال بودن مردان نیست و حتماً باید در گام اول شرح حال و معاینه بالینی توسط متخصصین اورولوژیست انجام پذیرد و سپس در صورت نیاز علاوه بر آزمایش آنالیز مایع منی تستهای تکمیلی تقاضا گردد. برخی از این تستها ارزیابی میزان آسیب به DNA اسپرم و نیز ارزیابی میزان بسته بندی کروماتین اسپرم (پروتامینیشن) می‌باشد. ارزیابی میزان آسیب به DNA اسپرم در اصلاح DFI یا DNA fragmentation index نامیده می‌شود. عوامل گوناگون داخلی و خارجی می‌تواند باعث افزایش DFI گردد. از جمله عوامل داخلی می‌توان به اختلال در آنزیمهای آندونوکلاز و از عوامل خارجی می‌توان به استرسهای اکسیداتیو اشاره کرد.

در دهه های گذشته مطالعات نشان داده‌اند که سنجش آسیب DNA اسپرم ارتباط قوی با مسائل مرتبط با باروری نظیر، کاهش میزان لانه‌گزینی و شکست IVF و افزایش میزان سقط دارد. همچنین برخی از مطالعات بیان می‌کنند که آسیب به DNA اسپرم می‌تواند منجر به افزایش شانسی شکست کامل فرایند لقاح یا Total fertilization failure گردد. بنابراین افزایش DFI نه تنها ممکن است منجر به اختلال در فرایند لقاح گردد، بلکه ممکن است بعد از لقاح و ترانسفر جنین در طی روند روشهای کمک باروری از تکوین آن جلوگیری و منجر به سقط شود. نکته مهم دیگر آن است که در آسیبهای شدید و متعدد DNA به خصوص در آسیبهای هردو رشته DNA یا Double strand DNA injury امکان آنومالی‌های جنینی ممکن است افزایش یابد. اهمیت این ارزیابی‌ها تا بدانجاست که در آخرین نسخه ارزیابی‌های آندروالوژی WHO (نسخه ششم منتشر شده در مارس ۲۰۲۱) علاوه بر روش‌های معمول ارزیابی سیمن، ارزیابی‌های تکمیلی و تست‌های پیشرفته از قبیل سنجش میزان شکست DNA اسپرم (SDF) "که اصطلاحاً به آن نرخ شکست DNA (DFI) گفته می‌شود" نیز به عنوان روش‌هایی که با نتایج بالینی ارتباط معناداری دارند، پیشنهاد شدند. روشهای گوناگونی جهت ارزیابی میزان DFI و نیز بسته بندی کروماتین اسپرم وجود دارد که میزان حساسیت و اختصاصیت متفاوتی را دارا هستند. باید در نظر داشت که انجام این تستها به صورت اولیه در همه زوجین ضرورت علمی ندارد و تنها بعد از گرفتن شرح حال و انجام معاینه دقیق توسط پزشک صاحب صلاحیت قابل انجام است.

الف) عنوان دقیق خدمت مورد بررسی (فارسی و لاتین):

سنجش میزان شکست DNA اسپرم

Assessment of Sperm DNA Fragmentation Index (SDFI)

ب) تعریف و تشریح خدمت مورد بررسی :

آزمایش آسیب DNA اسپرم یک روش غیرتهاجمی است که در موارد خاص در بررسی زوج نابارور و یا قبل از درمان کمک باروری به عنوان یک آزمایش تشخیصی اضافی تکمیلی روی نمونه مایع منی انجام می‌شود. این آزمایش هیچ خطر شناخته شده دیگری برای فردی که تحت درمان باروری قرار می‌گیرد یا هر کودکی که در نتیجه درمان باروری متولد شده است، ندارد. در این آزمایش با استفاده از تکنیک‌های آزمایشگاهی تعداد (درصد) اسپرم‌هایی که دارای آسیب DNA هستند، سنجیده می‌شود. افزایش نرخ DFI با شانس پایین‌تر باروری طبیعی و نیز افزایش احتمال شکست روش‌های کمک باروری همراه است. میزان غیرطبیعی SDFI بر اساس نوع آزمایش متفاوت است و مثلاً در آزمایش SCSA در اغلب آزمایشگاه‌ها محدوده ی بالای ۲۵ تا ۳۰٪ در میزان SDFI غیرطبیعی در نظر گرفته می‌شود.

ت) موارد ضروری انجام مداخله تشخیصی (اندیکاسیون‌ها):

- سن بالای ۴۰ سال آقا در حضور ریسک فاکتورهای منجر به افزایش DFI
- سقط مکرر (سابقه سقط برای ۲ بار یا بیشتر) (۱۶, ۱۵) (RPL) در صورت ریسک فاکتورهای شرح حال و معاینه بالینی
- شکست مکرر روش IUI (سه بار ناموفق) در صورت ریسک فاکتورهای شرح حال و معاینه بالینی
- شکست مکرر در لانه‌گزینی (RIF) دو بار IVF و ICSI ناموفق
- مردان نابارور دارای ریسک فاکتور استرس اکسیداتیو شامل: شرایط مرتبط با سبک زندگی (سیگار کشیدن، چاقی و سندرم متابولیک) و/یا تماس با آلودگی‌های محیطی، رادیوتراپی، کموتراپی و غیره، بیماری‌های اتوایمیون و مصرف داروهای مربوط به این بیماری‌ها، احتمال عفونت‌های ژنیتال (و سایر ریسک فاکتورها که ارزیابی آن بر عهده متخصص جراح کلیه و مجاری ادراری می‌باشد)
- واریکوسل گرید ۲ یا ۳ با پارامترهای نرمال سیمن (۱۹). واریکوسل گرید ۱ با پارامترهای غیر نرمال سیمن. سنجش SDFI در تصمیم‌گیری برای عمل واریکوسلکتومی کمک کننده است (۲۰). اگر میزان SDFI افزایش یافته باشد انجام واریکوسلکتومی در بیماران دارای واریکوسل قابل لمس مفید خواهد بود.

- مردان با اختلال در سیمین آنالیز بدون علت مشخص Idiopathic male infertility در صورت صلاحدید متخصص اورولوژی

- مردان با سابقه سرطان

ج) تواتر ارائه خدمت

ج-۱) تعداد دفعات مورد نیاز

در مورد هریک از اندیکاسیون‌های فوق تعداد انجام خدمت می‌تواند متفاوت باشد. به‌طور مثال در صورت جراحی واریکوسل یک بار قبل از عمل جراحی و سپس با فواصل سه ماهه تا دوبار پس از جراحی توصیه می‌شود. یا در صورت مصرف دارو برای کاهش میزان SDFI ممکن است بسته به نظر اورولوژیست چندین بار تا رسیدن به سطح قابل قبول آزمایش تکرار شود.

ج-۲) فواصل انجام

با توجه به طول چرخه اسپرماتوژنز درخواست تست فوق با فواصل دو تا سه ماهه قابل قبول است. از طرف دیگر این آزمایش را با نظر همکاران اورولوژیست می‌توان با فواصل کوتاهتر تقاضا شود. به عنوان مثال جهت دوره انزال کوتاه یا Short abstinence که خود یک روش درمانی است می‌توان تست را دو روز پشت سرهم یا حتی در یک روز دوبار انجام داد. یا در موارد DFI بالای مقاوم به درمان دارویی، جهت ارزیابی موثر بودن روشهای پروسسینگ اسپرم پیشرفته، در صورت انجام این روشها قابل درخواست است (تا لحظه تنظیم این سند روشهای Magnetic activated cell sorting یا MACS، Zeta potential، microfluidics)

د) افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز (Order) خدمت مربوطه و استاندارد تجویز:

- متخصصین اورولوژی

ه) تیم افراد صاحب صلاحیت جهت ارائه خدمت مربوطه:

- ۱- دکترای تخصصی (Ph.D) بیولوژی تولیدمثل
- ۲- دکترای تخصصی (Ph.D) رشته‌های علوم پزشکی که تا تاریخ اولین فارغ التحصیلی دانشجویان دکتری تخصصی (Ph.D) بیولوژی تولید مثل (۱۳۹۱/۰۷/۳۰)، حداقل به مدت ۲ سال مداوم به عنوان جنین شناس در یکی از مراکز درمان ناباروری مورد تایید وزارت متبوع فعالیت داشته‌اند.

و) عنوان و سطح تخصص‌های مورد نیاز (استاندارد) برای سایر اعضای تیم ارائه کننده خدمت:

ردیف	عنوان تخصص	تعداد موردنیاز به طور استاندارد به ازای ارائه هر خدمت	میزان تحصیلات مورد نیاز	سابقه کار و یا دوره آموزشی مصوب در صورت لزوم	نقش در فرآیند ارائه خدمت

انجام آزمایش	- حداقل ۶ ماه تجربه در ارزیابی آزمایش SDFI	کارشناس / کارشناس ارشد/ PhD	۱ نفر	کارشناس علوم آزمایشگاهی / کلیه گرایش‌های علوم زیستی مربوطه	۱
--------------	---	-----------------------------------	-------	---	---

ز) استانداردهای فضای فیزیکی و مکان ارائه خدمت:

- اتاق نمونه‌گیری طبق استاندارد وزارت بهداشت
- فضای فیزیکی استاندارد مربوط به آزمایشگاه طبق استانداردهای وزارت بهداشت

ح) تجهیزات پزشکی سرمایه‌ای به ازای هر خدمت:

- میکروسکوپ با ارجحیت فلوروسنت
- دستگاه سانتریفیوژ
- کیت (های) آزمایشگاهی SDFI
- در آزمایشگاه‌های متفاوت از کیت‌های متنوع SDFI استفاده می‌شود مانند:
- Sperm chromatin dispersion test (SCD)
- Sperm chromatin structure assay (SCSA) (روش ارجح فلوسایتومتری است اما الزام نمی‌باشد)
- TUNEL assay
- دستگاه Cell Counter (شمارش سلول) در صورت لزوم
- دوربین عکس‌برداری با قدرت عکس‌برداری از یافته‌های میکروسکوپی در صورت لزوم
- یخچال برای نگهداری کیت‌ها و نمونه
- دستگاه کامپیوتر برای ثبت اطلاعات
- دستگاه چاپگر برای چاپ گزارش آزمایش
- دستگاه هود شیمیایی
- اجاق برقی مخصوص آزمایشگاه یا میکروفر مخصوص آزمایشگاه
- ظرف نمونه‌گیری استریل

ط) داروها، مواد و لوازم مصرفی پزشکی جهت ارائه هر خدمت:

میزان مصرف (تعداد یا نسبت)	اقلام مصرفی مورد نیاز	ردیف
----------------------------	-----------------------	------

تجهیزات لازمه میکروسکوپ (لام و لامل)	۱	به تعداد فراوان
لوله آزمایش استریل	۲	چند عدد به ازای هر نمونه
دستکش پلاستیکی	۳	چند عدد به ازای هر بیمار
محیط شستشوی اسپرم	۴	چند میلی لیتر به ازای هر نمونه
Sampler	۵	یک یا دو عدد
سر Sampler	۶	چند عدد
دستگاه بن ماری	۷	یک عدد
محلول الکل اتیلیک با سه غلظت ۷۵٪، ۹۰٪، ۱۰۰٪	۱۰	از هر غلظت محلولی چند میلی لیتر
ظروف رنگ آمیزی لام	۱۱	چند عدد به ازای هر نمونه
رک لام	۱۲	یک یا دو عدد
رک لوله آزمایش	۱۳	یک یا دو عدد
روغن امرسیون	۱۴	چند میلی لیتر به ازای هر نمونه
سینی استیل برای حمل لام	۱۵	یک یا دو عدد
ظرف Petri	۱۷	چند عدد
آب مقطر	۱۸	چند میلی لیتر

ظ) اقدامات پاراکلینیک، تصویربرداری و دارویی مورد نیاز قبل از ارائه خدمت:

انجام اقدامات پاراکلینیک بر اساس عامل احتمالی ایجاد DFI متفاوت است به عنوان مثال در موارد شک به واریکوسل

و هیدروسل ممکن است نیاز به انجام سونوگرافی باشد و یا در موارد شک به عفونت غدد فرعی جنسی (بر حسب

شرح حال و معاینه و تستهای آزمایشگاهی (درمان انٹی بیوتیکی لازم است. کلیه اقدامات فوق بر اساس نظر همکاران متخصص جراح کلیه و مجاری ادراری امکان پذیر است.

استانداردهای گزارش :

- محدوده مرجع برای این آزمایش بر عهده مسئول فنی مرکز ارایه دهنده خدمت می باشد

گ) کتر اندیکاسیون های خدمت:

- در موارد تعداد بسیار کم اسپرم (زیر یک میلیون) Severe oligo asteno spermia
- اسپرم های حاصل از PESA و اسپرم های حاصل از TESE/micTESE/TESA
- هر موردی که خارج از اندیکاسیون های ذکر شده باشد

ل) مدت زمان ارائه هر واحد خدمت:

ردیف	عنوان تخصص	میزان تحصیلات	مدت زمان مشارکت در فرایند ارائه خدمت	نوع مشارکت در قبل، حین و بعد از ارائه خدمت
۲	طبق بند (ه)	پزشکی / PhD	۱ ساعت	تایید نتایج گزارش
۳	طبق بند (و)	کارشناس / کارشناس ارشد / PhD	۲ ساعت	انجام آزمایش و ارائه گزارش

ف) موارد ضروری جهت آموزش به بیمار :

نمونه گیری در زمان مناسب ترجیحا در آزمایشگاه آندرولوژی ۱ تا ۳ روز بعد از عدم نزدیکی بهتر است انجام شود. در این خدمت نیازی به بستری شدن بیمار نیست. بسیاری از پزشکان صاحب صلاحیت استفاده از دوره های کوتاهتر عدم نزدیکی را توصیه میکنند. در زمان حضور در آزمایشگاه فرمی که حاوی اطلاعات به منظور نحوه صحیح جمع آوری مایع سیمن هست به مراجعه کننده داده می شود.

منابع:

- .1 Muratori M, Baldi E. Effects of FSH on sperm DNA fragmentation: review of clinical studies and possible mechanisms of action. *Frontiers in endocrinology*. 2018;9:734.
- .2 Muratori M, Marchiani S, Tamburrino L, Baldi E. Sperm DNA fragmentation: mechanisms of origin. *Genetic Damage in Human Spermatozoa: Springer*; 2019. p. 75-85.
- .3 Sakkas D, Alvarez JG. Sperm DNA fragmentation: mechanisms of origin, impact on reproductive outcome, and analysis. *Fertility and sterility*. 2010;93(4):1027-36.
- .4 Robinson L, Gallos ID, Conner SJ, Rajkhowa M, Miller D, Lewis S, et al. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction*. 2012;27(10):2908-17.
- .5 Simon L, Zini A, Dyachenko A, Ciampi A, Carrell DT. A systematic review and meta-analysis to determine the effect of sperm DNA damage on in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcome. *Asian journal of andrology*. 2017;19(1):80.
- .6 Aitken RJ. DNA damage in human spermatozoa; important contributor to mutagenesis in the offspring. *Translational andrology and urology*. 2017;6(Suppl 4):S761.
- .7 Feng Z, Hu W, Amin S, Tang M-s. Mutational spectrum and genotoxicity of the major lipid peroxidation product, trans-4-hydroxy-2-nonenal, induced DNA adducts in nucleotide excision repair-proficient and-deficient human cells. *Biochemistry*. 2003;42(25):7848-54.
- .8 Evgeni E, Charalabopoulos K, Asimakopoulos B. Human sperm DNA fragmentation and its correlation with conventional semen parameters. *Journal of reproduction & infertility*. 2014;15(1):2.
- .9 Agarwal A, Esteves S. Paternal age and assisted reproductive technology: problem solver or trouble maker? *Panminerva medica*. 2018;61(2):138-51.
- .10 Bisht S, Faiq M, Tolahunase M, Dada R. Oxidative stress and male infertility. *Nature Reviews Urology*. 2017;14(8):470-85.
- .11 Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reproductive biology and endocrinology*. 2013;11(1):1-15.
- .12 Hamada A, Esteves SC, Agarwal A. Insight into oxidative stress in varicocele-associated male infertility: part 2. *Nature Reviews Urology*. 2013;10(1):26-37.
- .13 Esteves SC. Novel concepts in male factor infertility: clinical and laboratory perspectives. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2016;33(10):1319-35.
- .14 Agarwal A, Cho C-L, Majzoub A, Esteves SC. The Society for Translational Medicine: clinical practice guidelines for sperm DNA fragmentation testing in male infertility. *Translational andrology and urology*. 2017;6(Suppl 4):S720.
- .15 RPL EGG0, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Human reproduction open*. 2018;2018(2):hoy004.
- .16 McQueen DB, Zhang J, Robins JC. Sperm DNA fragmentation and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*. 2019;112(1):54-60. e3.
- .17 Agarwal A, Majzoub A, Esteves SC, Ko E, Ramasamy R, Zini A. Clinical utility of sperm DNA fragmentation testing: practice recommendations based on clinical scenarios. *Translational Andrology and Urology*. 2016;5(6):935.
- .18 Medicine PCotASfR. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertility and sterility*. 2015;103(3):e18-e25.
- .19 Niederberger C. Re: Concordance among Sperm Deoxyribonucleic Acid Integrity Assays and Semen Parameters. *The Journal of urology*. 2016;195(2):447-.
- .20 Alhathal N, San Gabriel M, Zini A. Beneficial effects of microsurgical varicocelectomy on sperm maturation, DNA fragmentation, and nuclear sulfhydryl groups: a prospective trial. *Andrology*. 2016;4(6):1204-8.
- .21 Smit M, Romijn JC, Wildhagen MF, Veldhoven JL, Weber RF, Dohle GR. Decreased sperm DNA fragmentation after surgical varicocelectomy is associated with increased pregnancy rate. *The Journal of urology*. 2010;183(1):270-4.

