



Fercyte Liquid'in Erkek İnfertilitesinde Fizyolojik ve Klinik Etkisi

Doç. Dr. Halil Lütfi CANAT

İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi
Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Doç. Dr. Tuncay TAŞ

İstanbul Nişantaşı Üniversitesi, İstanbul

Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı - Androloji Bilim Dalı, İstanbul

FERRPHARMA İLAÇ'ın katkılarıyla...

Sunuş

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde TÜAK tarafından koordine edilen kitap dizisinden “Fercyte Liquid’in Erkek İnfertilitesinde Fizyolojik ve Klinik Etkisi” isimli kitapçık üyelerimiz ve tıpta uzmanlık öğrencilerinin kullanımına sunmaktan büyük mutluluk duymaktayız. Tıpta / Ürolojide üretilen bilginin yarılanma süresi beş yıl olup güncel bilginin meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerine kısa sürede ve evrensel bilgi ışığında ulaştırılması önem kazanmaktadır.

“Fercyte Liquid’in Erkek İnfertilitesinde Fizyolojik ve Klinik Etkisi” isimli kitapçık, Doç. Dr. H. Lütfi Canat, Doç. Dr. Tuncay Taş, Prof. Dr. Ateş Kadioğlu editörlüğünde hazırlanmıştır. Yayına katkıda bulunan yazarlara teşekkür ederken kitabın meslektaşlarımıza / tıpta uzmanlık öğrencilerine katkısına olan inancımızın tam olduğunu vurgulamak isteriz.

Türk Üroloji Akademisi, Endoüroloji’ de “Üriner Sistem Taş Hastalığının Tedavisi”, “Robotik Üroloji Güncelleme”, “Ürolojide Lazer Kullanımı”, “Robotik Cerrahinin Ürolojide Dünü, Bugünü ve Yarını” Nöroüroloji’de “Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi”, “Pratik Ürodinami El Kitabı”, “Tolterodin SR Hakkında Bilinmesi Gerekenler”, Rekonstrüktif Cerrahi’de “Uretra Darlıklarında Tanı, Tedavi ve Takip Protokolleri Kılavuzu”, “Uretra Darlıklarına Yaklaşım”, Androloji’de “Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı”, “Tek Karbon Siklusu Üzerinden Etki Eden Tamamlayıcı Tedavilerin Erkek İnfertilitesindeki Yeri”, ‘Sorularla Erektile Disfonksiyon Tanı ve Tedavisinde İntrakavernozal Prostoglandin E1 Uygulamasının Değerlendirilmesi”, “Tribulu Terrestis (TT)’in Erektile Disfonksiyon Tedavisinde Kullanım”, “Hipogonadizm

Tanı, Tedavi ve Takip Kılavuzu", "Rosgenyl Man'in Erkek İnfertilitesinde Fizyolojik ve Klinik Etkisi", "Güncel Literatür Eşliğinde (2021-2022) Eretil Disfonksiyon Tedavisinde Tadalafil Kılavuzu", "Benign Prostat Hiperplazisi Nedenli Alt Üriner Sistem Semptomları Tedavisinde Tadalafil Kılavuzu", "Sorularla Tadalafil Kılavuzu" Üroonkoloji'de, "Üroonkoloji El Kitabı", "Metastatik Böbrek Tümöründe Güncel Tedaviler Kılavuzu", "Mesane Kanseri Güncelleme", "Böbrek Kanseri Güncelleme", "Testis Kanseri", "Lokal İleri Evre Prostat Kanseri Kılavuzu", "Mesane Kanseri İnceleme Tedavileri Kılavuzu", "Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Tedavi Kılavuzu", "Prostat Kanseri Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Hedefe Yönelik Biopsi Kılavuzu", "Ürogenital Sistemde Görülen Prekanseroz Lezyonlar "Üroonkoloji Operatif Atlas", "Pediyatrik Üroloji'de "Çocuk Ürolojisi Güncelleme Kitabı", Genel Üroloji'de "BNO 1045'in (Canephron®) Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanımı", "Genito-Üriner Sistem Protezleri Atlası", "Ürolojide Tıp Hukuku", "TÜAK / Türkiye ESRU Asistan El Kitabı", "Ürolojide Perioperatif Süreç Yönetimi", "Ürologlar İstatistik Hakkında Ne Bilmelidir?", "Genital Sığıl Kılavuzu", "Ürolojide Sık Kullanılan Deney Hayvan Modelleri", "Genito-Üriner Hastalıklarda Fitoterapinin Yeri", "Ürolojik Cerrahilerde Tromboprofilaksi", "Ürolojik Aciller", 2014,2015,2016,2017,2018,2019 ve 2022 EAU Güncelleme kılavuzlarını, Güncel Üroloji 2017, 2018 ve 2022, "Ürolojide Ameliyat Notları "Kadın Mesane Çıkış Obstruksiyonu Teşhis ve Tedavi" kitaplarını kullanıma sunmuştur.

Yayıncılıkta ilk kitapları / dergileri hazırlamak zor; bu yayınları devam ettirmek ise daha da zordur. TÜAK tarafından başlatılan ve koordine edilen bu yayınların elektronik versiyonları da oluşturulmuş ve kullanıma sunulmuştur.

Saygılar sunarız.

Dr. Ateş KADIOĞLU

Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

Dr. Volkan TUĞCU

Türk Üroloji Derneği Başkanı

Fercyte Liquid'in Erkek İnfertilitesinde Fizyolojik ve Klinik Etkisi

Halil Lütüfı CANAT¹, Tuncay TAŞ², Ateş KADIOĞLU³

¹İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Nişantaşı Üniversitesi, İstanbul

³İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı - Androloji Bilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ

Düzenli ve korunmasız ilişkiye rağmen bir yıl boyunca gebelik oluşmaması durumuna infertilite denilmektedir ve dünya çapında yaklaşık beş çiftten birini etkileyen yaygın bir sorundur. Dünya Sağlık Örgütü tahminlerine göre, 190 milyon insan bu sağlık durumuyla mücadele ediyor ve bu vakaların %20-50'sinde tek veya katkıda bulunan faktör erkek faktörüdür. Sekiz çiftten biri ilk kez çocuk sahibi olmaya çalışırken, altı çiftten biri bir sonraki hamileliği için sorun yaşamaktadır. Erkek faktörüne bağlı infertilitenin %30-40'ında etiyoloji bilinmemektedir. Nedeni bilinmeyen kısırlık, semen kalitesine göre idiyopatik erkek infertilitesi ve açıklanamayan erkek kısırlığı olarak sınıflandırılır. İdiyopatik erkek infertilitesi idiyopatik oligoastenoteratozoospermi olarak bilinir ve bu erkeklerin semen kalitesinde açıklanamayan bir düşüşe sahip olduğunu gösterir. Bunun aksine, açıklanamayan erkek infertilitesi, normal sperm parametreleri ile bilinmeyen orijinli infertilite olarak tanımlanır. İdiyopatik erkek infertilitesinde sıklıkla sperm konsantrasyonu, hareketi ve morfolojisi anormal bulunmakta veya sperm DNA'sında hasar oluşmaktadır. İdiyopatik infertilitenin ampirik tedavisinde hormonal tedaviler yanında antioksidan takviyeler kullanılabilir.

Günümüzde, erkek infertilitesini tedavi etmek için yaşam tarzı faktörlerinin değiştirilmesiyle birlikte tamamlayıcı ve alternatif yaklaşımlara artan bir ilgi vardır. Erkek infertilitesinin tedavisinde kullanılan tamamlayıcı tedavi yöntemleri; vitaminler, mineraller, aminoasitler, yağ asitleri, fitoterapi ve aromaterapi / akupunktur olarak tarif edilmektedir. Başta Üroloji ve Jinekoloji doktorları olmak üzere hekimler bu tarz tedavilerin hangilerinin geçerli ve hangilerinin değersiz olduğu konusunda çiftlere rehberlik etme konusunda sıkça başvurular almaktadır.

Bu derlemenin amacı erkek infertilitesinde tamamlayıcı, antioksidan takviyelerin kanıt düzeyinin araştırılması ve Fercyte Liquid'in içeriğindeki moleküllerin erkek infertilitesi tedavisindeki yerinin araştırılmasıdır.

ERKEK İNFERTİLİTESİ TEDAVİSİNDE TAMAMLAYICI TEDAVİ YÖNTEMLERİNİN OKSİDASYON / REDÜKSİYON DENGESİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Tamamlayıcı Tıp'ın tanımı; Amerikan Ulusal Tamamlayıcı / Alternatif Tıp Merkezi (National Center of Complementary and Alternative Medicine, NCCAM) tarafından 'Klasik tıbbın tam olarak bir parçası olarak kabul edilmeyen, medikal ve sağlık bakım sistemleri, yöntemler ve ürünler gibi çeşitliliğe sahip bir grup uygulama' şeklinde yapılmıştır. Günümüz modern tıbbın etkisini azaltmadan, hastaya ek katkı için kullanılan uygulamalardır.

Antioksidanların serbest oksijen radikali üreten anormal spermatozoalardan spermi koruduğu, lökositlerin ürettiği serbest oksijen radikallerini temizlediği ve sperm DNA hasarını önlediği bilinmektedir. Ancak artan çalışmalar, ayırım gözetmeyen antioksidan tüketiminin bazı durumlarda indirgeyici stres kaynaklı bir durum yoluyla sperm hücresi hasarına yol açtığını da göstermektedir. Androlojik zorluklardan biri olan "antioksidan paradoksu" kapsamlı bir şekilde araştırılması gereken pusuda bekleyen bir tehlike olmaya devam etmektedir.

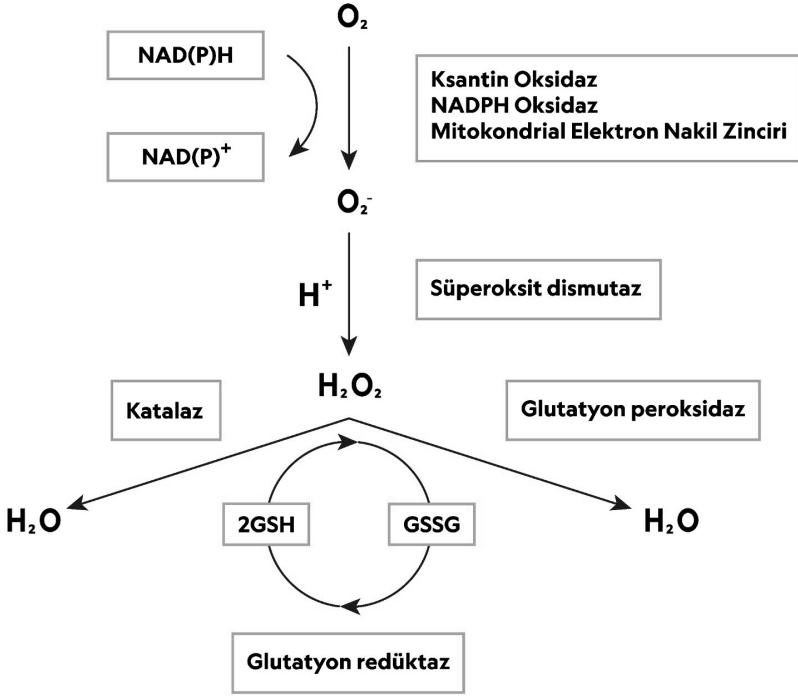
• Antioksidan Etki

Hayatta kalmak için oksijeni kullanan tüm hücrelerde, sonuç olarak bazı toksinler üretilir. Bu toksik son ürünler daha çok serbest radikaller veya eşleşmemiş elektronlara sahip atomlar olarak bilinir. Serbest radikaller en az bir eşleşmemiş elektronu olan atom, molekül veya iyonlardır. Bu eşleşmemiş elektronlar genelde son derece reaktiftir. Oksijen, enerji üretimi için kullanıldığında, toksik ara bileşikler olan reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin oluşumuna sebep olmaktadır. Serbest radikaller vücudun normal oksijen kullanımı sırasında mitokondrinin yanı sıra birçok endojen ve eksojen kaynaktan sürekli üretilmektedir. Enerji üretimi sonucu oluşan bu serbest radikaller lipidlerin, proteinlerin ve nükleik asitlerin yapısında değişiklik meydana getirebilir. Üretilen bu serbest radikallerin zararlarının yanında yararları da vardır. Serbest radikaller düşük yoğunlukta olduğu zaman sinyalizasyon yolağı gibi birçok fizyolojik reaksiyonda yararlı etkilerinden söz edilebilmektedir.

Fizyolojik şartlarda serbest oksijen radikallerinin üretimi ve antioksidan sistemlerle yıkımı denge halindedir. Yaşlanma, ultraviyole ışınlar, ilaç kullanımı, immün sistem reaksiyonları, radyasyon maruziyeti, stres, sigara ve alkol kullanımı gibi faktörler bu dengeyi bozabilir. Oluşan fazla miktardaki serbest radikaller hücre içi bileşenler ile kolayca etkileşime girerek oksidatif strese neden olurlar. Bu da sperm

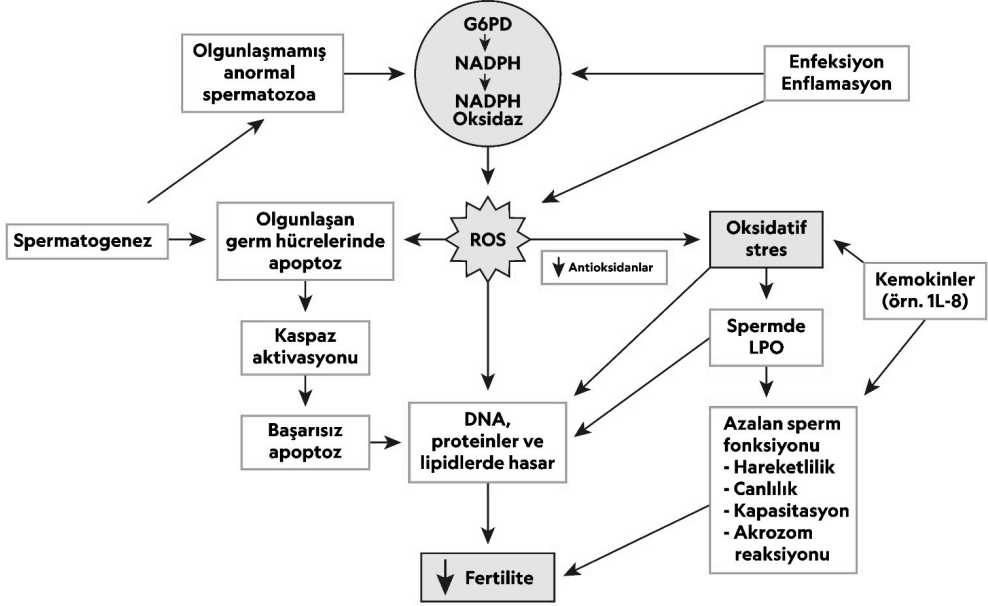
DNA ve mitokondrilerinde hasar oluşturmaktadır. Sonuç olarak protein sentezi ve enerji üretiminde bozulmalar görülür; hücre zarında lipid peroksidasyonu oluşur.

Başlıca serbest oksijen radikalleri; süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil, lipid hidroperoksit, peroksil ve peroksinitrit'tir. Şekil 1'de serbest oksijen radikallerinin üretimi ve antioksidatif mekanizmaya bir örnek verilmiştir.



Şekil 1. Serbest oksijen radikali üretimi ve antioksidan mekanizma.

Erkek genital sistemindeki serbest radikallerin en önemli kaynakları immatür spermatozoalar ve ejakulatta biriken lökositlerdir. Serbest oksijen radikallerine bağlı olarak; sperm DNA ve mitokondri hasarı, DNA hasarına bağlı protein sentezinde ve mitokondri hasarına bağlı enerji üretiminde bozulmalar ve hücre zarında lipid peroksidasyonu oluşur. Sonuç olarak serbest oksijen radikallerinin bu olumsuz etkileri ile; normal sperm yapısı ve hareketliliği bozulmakta, hücre zarındaki lipidlerin peroksidasyonu ile ortaya çıkan membran akışkanlığındaki bozukluk ile akrozomal reaksiyon defektleri ve sperm- ovum füzyon kusurları oluşmakta, DNA hasarı yoluyla sperm disfonksiyonu gelişmekte, hücre zarı bütünlüğünün bozulmasıyla hücre zarı geçirgenliğinde artış olmakta ve hücre ölümü gerçekleşmektedir (Şekil 2).

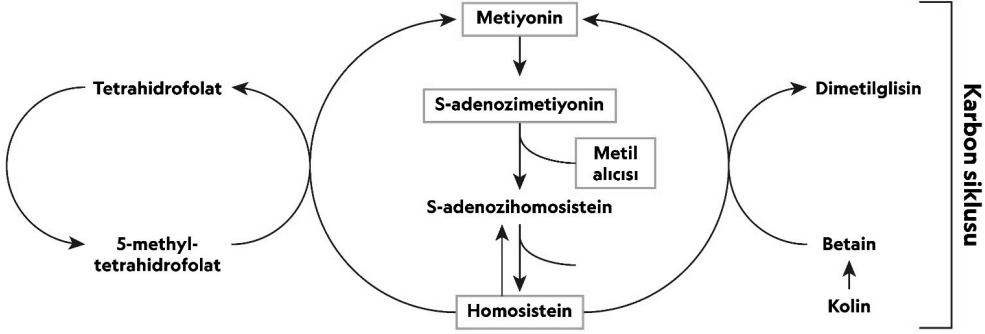


Şekil 2. İnsan semenindeki oksidatif stres mekanizması.

Cochrane veritabanı analizinde doğrudan antioksidan etkiye sahip maddeler olan, **Vitamin C, Vitamini E, folat, selenyum, çinko, arginin, karnitin, karotenler, koenzim Q10 ve sisteinin** erkek infertilitesinin çeşitli aşamalarında anti-oksidatif mekanizma ile etkili olduğu gösterilmiştir.

• Tek Karbon Halkası Üzerinden Etki

Tek karbon metabolik siklusu antioksidatif mekanizmada hücrel metilasyon için oldukça önemlidir (Şekil 3). **Folik asit, B2, B3, B6, B12** gibi vitaminler bu sıklusta rol alan önemli koenzimlerdir. Homosisteinin metiyonine dönüşümünde bu moleküllerin ortama hazır metil donör vermeleri ile hiperhomosisteineminin önüne geçilmekte ve DNA bütünlüğü korunmaktadır. Sperm vücutta en fazla metilasyon reaksiyonunun gerçekleştiği hücrelerden biridir ve bu metilasyon DNA bütünlüğü için, uygun gen ekspresyonu için ve fertilizasyon sonrası embriyo gelişimi için elzemdir.



Şekil 3. Tek karbon metabolik siklusu

FERCYTE LIQUID'İN İÇERİĞİNDEKİ ETKEN MADDELER İLE İLGİLİ YAPILAN KLİNİK ÇALIŞMALAR

VİTAMİN C

Vitamin C (askorbik asit) esansiyel, suda çözünen güçlü bir antioksidandır. Kollajen ve proteoglikan sentezinde rol oynar ve interselüler matris komponentlerinden biridir. Seminal plazmadaki konsantrasyonu serumdakinden yaklaşık 10 kat daha fazladır ve seminal plazmadaki toplam antioksidan kapasitenin yaklaşık %65'ine katkı sağlar.

Seminal vitamin C düzeyi ile semen parametreleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı, 46 fertil ve 55 infertil hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, infertil hastaların seminal vitamin C düzeyinin anlamlı oranda düşük olduğu saptanmış, seminal vitamin C düzeyi ile sperm morfolojisi arasında anlamlı korelasyon olduğu belirtilmiştir. Güncel bir randomize, plasebo kontrollü çalışmada klinik varikoseli olan 115 infertil hastaya varikosektomi yapıldıktan sonra 3 ay boyunca bir gruba vitamin C, diğer gruba plasebo verilerek semen analizleri yapılmıştır. Vitamin C alan grupta motilite ve morfolojide anlamlı düzelme izlenirken sperm konsantrasyonları her iki grupta benzer bulunmuştur. Seminal plazmada C vitamini düzeyi düşük olgularda DNA fragmentasyon indeksi, C vitamini düzeyi normal veya yüksek olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Cochrane veritabanı analizinde C ve E vitamin kombinasyonlarının sperm DNA fragmentasyonunu azalttığı; vitamin C'nin vitamin E ve diğer antioksidanlarla birlikte kullanıldığında sperm sayı ve hareketliliğini artırdığı belirtilmiştir. Önerilen vitamin C dozu 1000 mg/gündür.

VİTAMİN E

Vitamin E, serbest radikallerin lipid peroksidasyonu ile neden olduğu hücre membran hasarını önlemede ve diğer antioksidanların aktivitesini düzenlemede rol oynar. Biyoaktif form α -tokoferol olarak da bilinen E vitamini, oksidan kaynaklı zar hasarına karşı ilk savunma olarak temel bir role sahiptir.

İnfertil erkeklerde seminal sıvıdaki vitamin E düzeyinin azalma eğiliminde olduğu ve diyetle artan alımı ile seminal parametrelerde düzelme sağlandığı bazı epidemiyolojik data ile desteklenmektedir. Preklinik kanıtlar, vitamin E'nin tek başına veya vitamin C ile birlikte lipid peroksidasyonunu azalttığı, DNA fragmentasyonunu düzelttiği ve spermatozoanın zona pellicuda'ya bağlanmasını kolaylaştırdığını göstermektedir. Vitamin E ve Vitamin C birlikte kullanımının sinerjik etki ile DNA fragmentasyon indeksini düşürdüğünü ve DFI yüksek (>%15) olan vakalarda ilk ICSI başarısızlığından sonra uygulanan Vitamin E + Vitamin C tedavisi ile 2. ICSI'de başarının anlamlı oranda arttığı raporlanmıştır. Yapılan bir başka çalışmada oligoastenezospermik hastalarda Vitamin E, Koenzim Q10 ve Vitamin C kombinasyonu ile 3. ve 6. aylarda sperm sayısı ve motilitesinde düzelme sağlanmış, gebelik oranı %28 bulunmuştur. Güncel bir derlemede günlük 300-600 mg vitamin E'nin fertilité açısından yeterli olduğu, daha düşük dozlarda da etkili olabileceği belirtilmiştir. Çinko artı E vitamininin değerlendirildiği bir çalışmada toplam sperm sayısında ve motilide anlamlı artış sağlandığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise Vitamin E (400 mg/g)+ Selenyum (225 µg/gün) birlikte kullanımı ile MDA konsantrasyonunun düştüğü ve sperm motilitesinin sadece E vitamini alanlara göre anlamlı oranda arttığı raporlanmıştır.

Güncel derlemelerde ve Cochrane veritabanı analizinde E vitamini tedavisi ile DNA kırılmalarında azalma sağlandığı, canlı doğum ve klinik gebelik oranlarında artış sağlandığı belirtilmiştir.

L-SİSTİN

L-sistin, sistein aminoasitinin oksitlenmiş hali olup sülfür içeren bir yapıya sahiptir. Glisin ve glutamik asit ile birleşerek glutatyonu oluşturur. Glutatyon, sperm antioksidan sistemlerinin başlıca elemanlarından olup hücreleri oksidatif strese korur. L-sistin ek olarak glutatyon üretimini doğrudan harekete geçiren özelliğe de sahiptir.

DeneySEL bir çalışmada L-sistein uygulaması ile sperm antioksidan enzim sisteminin başlıcaları olan katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz

miktarlarında anlamlı artış izlenmiştir. Yine bu çalışmada L-sistein ile total ve progresif sperm motilitesinde anlamlı artış olduğu gösterilmiştir. Topraggaleh ve arkadaşları benzer şekilde bufalo semen kriyoprezervasyonunda 7.5 mmol sistein ve 15 mmol glutamin ile intraselüler serbest oksijen radikallerinde azalma, artmış motilite ve artmış membran bütünlüğünü göstermişlerdir. Erkek infertilitesinin tedavisinde tek başına kullanılmasını destekleyen randomize, plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

L-KARNİTİN

L-karnitin (L-3- hidroksi 4-N-trimetilamino bütürat) enerji üretiminde önemli rol oynayan, metiyonin ve lizinden oluşan, suda çözünebilen, polar yapıya sahip bir moleküldür. L-karnitin vücutta oynadığı rol dolayısıyla vitaminlere benzetilse de düşük miktarda üretilebildiği için vitaminler sınıfında yer almamaktadır. İki enantiyomer formu bulunmaktadır; doğada saf halde bulunmayan D formu kimyasal sentez sonucunda organizma tarafından üretilebilmektedir. Aktif formu L izoformudur ve esas kaynağı diyettir.

Yarı ömrü 15 dakika olan L-karnitin oral doz alımından 3–4 saat sonra maksimum konsantrasyona ulaşmakta ve yavaşça düşmektedir. Rodentlerde yapılan çalışmalarda L-karnitin toksitesinin düşük olduğu belirtilmektedir.

Serbest yağ asidi metabolizmasında ve glukoz oksidasyonunda önemli düzeyde rol alan doğal bir aminoasit olarak da kabul edilmektedir ve esas olarak yağ asitlerinin enerjiye dönüştürülmesinde görev alan esansiyel bir elementtir. Uzun zincirli yağ asitlerini sitoplazmadan oksidasyona uğradıkları yer olan mitokondri- lere taşımaşkla görevlidir. Kısa ve orta zincirli yağ asitlerinin mitokondri içindeki oksidasyonları L-karnitinden bağımsız olarak da gerçekleşebilirken, uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu ancak L-karnitin varlığında olmaktadır. Uzun zincirli yağ asitleri mitokondriye girmeden önce koenzim A'ya bağlanarak açıl-KoA bileşiklerini oluştururlar. İç mitokondriyel membran açıl-KoA bileşiklerine geçirgen değildir. Aktifleşen açıl rezidüleri bu nedenle iç mitondriyel membranda koenzim A'dan L-karnitine transfer edilir. Çünkü iç mitokondriyel membran açıl-L-karnitin için özel transport 5 proteinlerine sahiptir. Böylece β - oksidasyonunun ardından sikrat siklusuna geçerek enerji üretimi gerçekleşmektedir. Ayrıca GvozdjÁková ve arkadaşlarının hipotezine göre karnitin ve koenzim Q sperm mitokondrisinde ortak bir etkileşime girerek antioksidasyonda önemli rol oynamaktadırlar.

Erkek fertilitesine etkisi; sperm hücrelerine sağladığı enerjinin yanısıra anti- oksidan (katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz'da artış) ve anti-

apoptotik (Bcl 2 ekspresyonunda artış) özellikleri ile olmaktadır. Vücutta en fazla bulunduğu yer epididimin kaput kısmıdır ve burada spermın fertilizasyon yeteneğini kazanmasına katkı sağlamaktadır. Ayrıca Sertoli hücrelerinde glukoz alımını uyararak testiküler sperm maturasyonunda da görev almaktadır. Yapılan bir derlemede 7 randomize plasebo kontrollü çalışma analiz edilmiş; 751 idiyopatik oligoastenezospermik hastanın verilerine göre L-karnitin ile tedavi edilen hastalarda spontan gebelik oranında anlamlı artış olduğu, total sperm motilitesinde anlamlı artış ve anormal morfolojili sperm yüzdesinde anlamlı azalma olduğu belirtilmiştir. Başka bir derlemede 54 çalışmanın verileri analiz edilmiş; karnitin tedavisi ile sperm sayısı, hareketlilik ve morfolojisinde anlamlı iyileşme sağlandığı gösterilmiştir.

Cochrane veritabanı analizinde erkek faktörüne bağlı infertilite nedeni ile yardımcı üreme tekniklerin kullanılacağı çiftlerde işlem öncesi L-karnitin ve asetil-L-karnitin kullanımının sperm sayısı ve hareketlilik parametreleri ile gebelik oranlarında anlamlı artış sağladığı belirtilmiştir.

L-ARGINİN

Doğrudan antioksidan etkiye sahip maddelerden biri olan arginin veya L-arginin, normal spermatogenez için gerekli olan semi esansiyel bir aminoasittir. Detoksifikasyon, hormon sekresyonu, immün modülatör ve inflamatuvar yanıtta rol oynar. Serbest radikal toplayıcı olarak doğrudan oksidatif hasara karşı korur.

Aynı zamanda nitrik oksitin prekürsörüdür. Sperm motilitesi üzerine etkili olduğu düşünülen putresin, spermidin ve spermın'ın sentezi için gereklidir. Erkek infertilitesindeki rolü bazı çalışmalarda araştırılmıştır ancak henüz kanıta dayalı bir tedavi önerisi yoktur. Günümüzde kanıta dayalı zeminde L-arginin tedavisinin önerilmesi için iyi dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

KOENZİM Q10

Koenzim Q10 (CoQ) ubikinon ailesine ait, tüm hücrelerde ve zarlarda bulunan ve mitokondriyal solunum zincirinin bir üyesi olmasının yanı sıra hücrel metabolizma için büyük önem taşıyan moleküldür. Mitokondriyal enerji metabolizmasındaki etkisinin yanı sıra antioksidan işlevler sergilediği bilinmektedir. Tamamen indirgenmiş formu ubikinol, E vitamini veya β -karoten gibi diğer biyolojik antioksidanların aksine, kapasitesi oksidatif stresin bir sonucu olarak tükenmez. İki büyük randomize, plasebo kontrollü çalışmada, açıklanamayan infertilitede ko-

enzim Q10 ve indirgenmiş formu olan ubiquinol'ün sperm dansitesi, motilitesi ve morfolojisinde anlamlı düzelme sağladığı gösterilmiştir. Koenzim Q10 tedavisinin sperm parametreleri ve gebelik oranlarına etkisini inceleyen 3 çalışma ve 297 hastayı değerlendiren bir meta-analizde koenzim Q10 ile sperm sayısı ve hareketliliğinde artış sağlandığı, ancak canlı doğum veya gebelik oranlarında değişiklik olmadığı belirtilmiştir. Safarinejad ve arkadaşları idyopatik oligoastenoteratozoospermik hastalarda koenzim Q10 tedavisi ile %34 oranında gebelik elde etmiştir ancak bu çalışmada kontrol grubu yoktur. Oligoastenoteratozoospermik 212 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada koenzim Q10 tedavisi ile serum ve seminal koenzim Q10 düzeylerinin arttığı, sperm konsantrasyonu, motilitesi ve morfolojisinde anlamlı iyileşme olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca tedavi süresi ile sperm parametrelerindeki düzelme arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Başka bir çalışmada klinik varikoseli olan hastalarda koenzim Q10'un semen parametrelerinde anlamlı düzelme sağladığı gösterilmiştir.

Cochrane veritabanı analizinde koenzim Q10 tedavisi ile sperm hareketliliği ve sayısında anlamlı iyileşme olduğu ancak canlı doğum ve gebelik gelişimine bir etkisi bulunmadığı belirtilmiştir.

ÇİNKO

Çinko, protein sentezi ve DNA yapımında rol alan 3000'den fazla makromolekülün yapısında bulunan katalitik ve düzenleyici özellikler gösteren bir iyonudur. Çinko, DNA transkripsiyonunda ve protein sentezinde yer alır ve kapsamlı antioksidan özellikleri tanımlanmıştır. Aynı zamanda hücrelerin genetik materyali olan DNA yapımı ve protein sentezinde rol alan çok sayıda enzimin esansiyel kofaktörüdür. Çinko testis gelişiminde, sperm fizyolojik fonksiyonlarında önemli bir role sahiptir ve seminal plazmadaki çinkonun azalması sperm kalitesi ile ilişkilidir. Seminal sıvıdaki çinko konsantrasyonu 2.3 mM düzeyindedir ve genital sistemde en sık prostatta (9 mM) bulunur. Çinko, testiküler steroidogeneziste, testis gelişiminde, spermatozoanın oksijen kullanımında, nükleer kromatin kümeleneşinde, akrozom reaksiyonunda, akrosin aktivitesinde, sperm kromatin stabilizasyonunda, testosterondan dihidrotestosteron oluşumunda önemli rol oynar. Çinko eksikliğinin oligospermi, hipogonadizm ve immün sistem fonksiyonlarında bozulma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca diyabetik hastalardaki oligoastenozosperminin çinko eksikliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Raigani ve arkadaşlarının yaptığı randomize, plasebo kontrollü çalışmada çinko ve folik asit kombinasyonu ile oligoastenoteratozoospermik subfertil hastalarda sperm

fonksiyonlarındaki anlamlı düzelme gösterilmiştir. Çinko tedavisinin sperm parametreleri ve klinik gebelik oranı üzerine etkisinin araştırıldığı plasebo kontrollü iki ayrı çalışmada plasebo veya tedavisiz grup ile karşılaştırıldığında çinko alan grupta artan klinik gebelik oranı gözlemlenmiştir. Astenozoosermisi olan 100 hasta değerlendirilmiş, tedavi sonunda çinko alan grupta sperm sayısı ve hareketliliği ile fertilizasyon kapasitesinde anlamlı artış, antisperm antikor düzeylerinde ise anlamlı azalma gözlemlendiği bildirilmiştir. Başka bir çalışmada 103 fertil, 107 infertil hastada seminal plazma çinko düzeyleri karşılaştırılmış ve infertil hastalarda seminal plazma çinko düzeylerinin daha düşük olduğu, seminal plazma çinko düzeyi ile sperm sayısı, motilitesi ve canlılığı arasında anlamlı korelasyon olduğu gösterilmiştir. Çinkonun aynı zamanda ejakulatta antibakteriyel etkisi de bulunmaktadır.

Güncel derlemelerde ve Cochrane veritabanı analizinde çinko tedavisinin canlı doğum ve gebelik oranı ve sperm hareketliliğinde anlamlı artış sağladığı belirtilmiştir.

VİTAMİN B2 (RİBOFLAVİN)

Riboflavin elektron transport zincirinde görev alan birçok enzimin koenzimidir. İki tür koenzim formu vardır: flavin mononükleotidi ve flavin adenin dinükleotidi. Riboflavin, enzim reaksiyonunda önemli bir rol oynar. Riboflavinin lipid peroksidasyonu ve oksidatif strese karşı koruyucu etkileri bilinmektedir. Ayrıca riboflavin takviyesinin tek karbon siklusu üzerinden hiperhomosisteinemi tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Piridoksin eksikliğinde tek karbon siklusundaki aksamaya bağlı olarak hiperhomosisteinemiyle ilişkili bozukluklar da tanımlanmıştır. Deneysel çalışmalarda sperm konsantrasyonu, motilitesi ve morfolojisinde anlamlı etkileri izlenmiştir. Sperm kromatin yoğunluğunda ve sperm DNA hasarında anlamlı azalma yaptığı gösterilmiştir. Bu değişimlerin tek karbon siklusu aracılığı ile endojen antioksidan sistemlerin aktivasyonu ile gerçekleştiği belirtilmiştir.

VİTAMİN B3 (NİASİN)

Niasin (Piridin-3-Karboksilik Asit) protein, karbonhidrat ve yağ metabolizması ve sentezinde görev alan suda çözünen B grubu vitaminlerden biridir. DNA tamiri ve protein ekspresyonunda önemli rolleri vardır. Enerji üretiminde ve antioksidan

mekanizmalarda rol alan, hücrelerde bulunan önemli bir koenzim olan nikotinamid adenin dinükleotid (NAD+) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfatın (NADP) öncüsüdür. Ayrıca diğer B vitaminleri ile birlikte tek karbon metabolik siklusu aracılığıyla endojen antioksidan mekanizmaları harekete geçirmektedir. Yapılan deneysel bir çalışmada varikosel oluşturulan sıçanlara iki ay boyunca vitamin B3 takviyesi verildiğinde tedavi verilmeyen gruba kıyasla sperm konsantrasyonunda, motilitesinde ve morfolojisinde anlamlı düzelme izlenmiş, sperm kromatin yoğunluğunda artış ve sperm DNA fragmantasyonunda anlamlı azalma izlenmiştir. Bu değişimlerin tek karbon siklusu aracılığı ile endojen antioksidan sistemlerin aktivasyonu sonucu gerçekleştiği belirtilmiştir.

Günümüzde ilk kez baba olacakların yaşı gün geçtikçe artmakta, ileri baba yaşı düşük sperm kromatin kalitesi ve daha yüksek sayıda DNA iplikçik kırılması ile pozitif olarak ilişkilidir. Altta yatan nedenler tam olarak anlaşılacakla birlikte yaşlanma, kan ve doku NAD + düzeylerinde sürekli bir düşüşün yanı sıra testis fonksiyonlarında bir düşüşle ilişkilidir. Niasin bağımlı transgenik bir fare modeli olan ANDY farelerinin, 10-12 hafta boyunca niasin içermeyen diyetle tutulduğu güncel bir çalışmada, düşük testiküler NAD + seviyelerinin, bozulmuş spermatogonial proliferasyon ve farklılaşmaya bağlı olarak spermatogenezin zayıflamasına ve testis atrofisine neden olduğu bildirilmiştir. Niasin tedavisi sonrası spermatogenezin geri dönüşlü bozulmasına yol açtığını gösteren bir çalışmadır ve insanlarda düzgün spermatogenez için gerekli olan vitaminler listesine B3 vitaminini de öneren bir çalışma olmuştur.

VİTAMİN B12

İnsan vücudunda üretilmediğinden egzojen olarak alınması gereken ve özellikle hayvansal kaynaklı gıdalarla alınabilen bir vitamindir. Riboflavin (B2) ve kobalamin (B12) kompleksi, homosistein metabolizmasında önemli bir rol oynar. Total plazma homosisteininin prooksidan etkiye sahip olabileceği ve ROS salınımlarında rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. Erkek üreme sağlığı açısından eksikliğinde tek karbon siklusundaki aksamaya bağlı olarak hiperhomosisteinemiyle ilişkili bozukluklar da tanımlanmıştır. İdiyopatik erkek infertilitesindeki sorumlu genlerden biri olan metilentetrahidrofolat redüktaz enziminin polimorfizmi durumunda B12 vitamini ve folik asit takviyesi ile homosistein düzeylerinin azaldığı ve semen parametrelerinde düzelme olduğu gösterilmiştir.

FOLİK ASİT

Vitamin B9 olarak da bilinen folat, DNA sentezi, RNA transferi, sistein ve metiyonin amino asitlerinin sentezi için önemli olan bir mikro besindir. Sentetik form olan folik asit, oksitleyici serbest radikalleri temizleyebilir ve lipid peroksidasyonunu inhibe eder. Serbest oksijen radikallerini bağlayarak inaktif hale getirir. Lipid peroksidasyonunu inhibe ederek hücre zarını ve DNA'yı serbest oksijen radikallerinden korur. Seminal plazmadaki düşük folik asit konsantrasyonu artmış sperm DNA hasarı ile koreledir. Boxmeer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada seminal plazmadaki düşük folik asit konsantrasyonunun artmış sperm DNA hasarı ile korele olduğu, sperm DNA hasarı arttıkça sperm motilite ve morfolojisinde anlamlı bozulma olduğu gösterilmiştir. Wong ve arkadaşlarının yaptığı randomize, plasebo kontrollü çalışmada folik asitin subfertil hastalardaki etkinliği değerlendirilmiştir. Bu çalışmada folik asitin sperm konsantrasyonunda artış sağladığı, motilite ve morfolojiye etkili olmadığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada yardımcı üreme tekniklerinde folik asit kullanımının gebelik oranlarında anlamlı artış yaptığı gösterilmiştir. Yapılan benzer çalışmaların sonucu olarak, folik asitin sperm konsantrasyonunda artış yaptığı ve sperm DNA stabilitesine olan etkisi ile erkek infertilitesinin tedavisinde kullanılabileceği önerilmektedir.

SELENYUM

Toprakta saf ya da inorganik bileşikler halinde bulunan bir ametaldir. Hücre zarını oksidatif hasardan koruyan glutatyon peroksidaz enziminin katalitik merkezinin aktif bölgesinde yer almaktadır. Ayrıca normal testiküler gelişim, spermatogenezis ve sperm kapasitasyon sürecinde gerekli olan bir elementtir.

Selenyumun antioksidan olarak tek başına kullanıldığı çalışmada 468 infertil hasta değerlendirilmiştir. Bu çalışmada selenyum tedavisinin hem sperm konsantrasyonu, hem motilite, hem de morfolojide anlamlı düzelme sağladığı gösterilmiştir. Vitamin E (400 mg/g)+ Selenyum (225 µg/gün) kullanımı ile spermde lipit peroksidasyon belirteci olan malondialdehit konsantrasyonu düşmekte ve sperm motilitesinin anlamlı oranda arttığı raporlanmıştır. Yapılan birçok çalışmada, selenyumun erkek infertilitesinde diğer antioksidanlarla birlikte kullanıldığında sinerjistik olarak pozitif etki sağladığı bildirilmiştir. Güncel bir derlemede selenyum eksikliğinin semen kalitesinde ve sperm motilitesindeki bozulmayla erkek infertilitesine neden olabileceği belirtilmiştir.

Cochrane veritabanı analizinde de selenyum tedavisinin sperm sayı ve hareketlilik parametrelerinde anlamlı iyileşme sağladığı belirtilmiştir.

OMEGA 3 (ALA, DHA, EPA), SESAMUM INDICUM L.(SUSAM) ve NIGELLA SATIVA L. (ÇÖREK OTU)

Beslenmede önemli olan omega-3 yağ asitleri şunlardır: alfa-linolenik asit (18:3, ALA), eikosapentaenoik asit (20:5, EPA) ve dokosaheksaenoik asit (22:6, DHA). Omega-3 yağ asitlerinin kaynağını alfa-linolenik asit oluşturur. Alfa-linolenik asit, 18 karbonlu olup, 3 çift bağ içerir; ilk çift bağı, metil grubuna en yakın 3. karbondadır. Bu nedenle omega-3 adı verilir (α -linolenic acid (α -LN) [C18:3 (n-3 omega)]. Birçok çalışma Omega-3 takviyesinin sperm DNA kırılmasını azalttığı ve kısır erkeklerde semen parametrelerini iyileştirebildiğini göstermiştir. Sıçan testis torsiyonu/detorsiyonu modelinde omega 3 yağ asidinin potansiyel antioksidan, anti-inflamatuar ve antiapoptotik etkilerini araştırmayı amaçlayan güncel bir çalışma; omega 3, laktat taşınması ve ksantin oksidaz/ürük asit sinyalinin modülasyonu yoluyla iskemi/perfüzyon kaynaklı testiküler ve sperm hasarının tamirinde etkili olduğu gösterilmiştir. On altı çalışmanın dahil edildiği güncel bir derleme omega-3 ile sperm volümü, konsantrasyonu, toplam sperm sayısı, hareketlilik, morfoloji ve DNA fragmentasyonu parametrelerinden en az birinin üzerinde pozitif bir etki veya ilişki bulmuştur.

Sesamum indicum L. doymamış yağ asitlerinden zengindir. Sesamum indicum L. tanelerinin bileşiminde yağ asitlerin (%55) yanı sıra koenzim Q10, Vitamin A, Vitamin B1, Vitamin E, magnezyum, bakır, çinko mineralleri, sesamin, sesaminol, sesamolin bulunmaktadır. Sesamum indicum L. içeriğindeki yağ asitleri oleik ve linoleik asittten baskın yağ asitleridir ve toplam yağ asidi içeriğinin %80'den fazlasını oluşturur. Sesamum indicum L. sperm parametrelerinde artış sağladığı bildirilen içeriklere ihtiva etmektedir. Sınırlı klinik çalışmada sperm sayısını ve hareketliliğini iyileştirdiği ve erkek faktörü kısırlığı için etkili ve güvenli bir yöntem olarak önerilse de bunu destekleyen randomize, plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

N. sativa, Ranunculaceae botanik familyasına ait olan ve yaygın olarak çörek otu olarak bilinen tıbbi bir bitkidir. N. sativa dokuz temel amino asidin sekizi, multivitaminler ve multimineraleri içererek güçlü antioksidan etki sağlamaktadır. N. sativa ile yapılan in-vivo, hayvan ve klinik çalışmalarında spermatogenez ve fertilitite olumlu etkileri rapor edilmiştir. Güncel bir in-vivo çalışma N. sativa tohum ekstraktının vitrifikasyondan sonra tüm sperm parametrelerinde ve sperm kalitesinde iyileştirmede etkili olduğunu göstermiştir. Başka bir çalışma, N. sativa'nın farelerde siklofosamid kaynaklı testis toksisitesinin sperm parametrelerini ve akrozomal fonksiyonunu iyileştirdiğini göstermiştir. Randomize, plasebo kontrollü

bir çalışmada *N. sativa* yağı ile tedavi edilen grupta sperm sayısı, hareketliliği ve morfolojisi ile semen hacmi, ve pH'nın önemli ölçüde iyileştiğini göstermiştir. İki ay boyunca günlük 5 ml *N. sativa* yağı alımının, infertil erkeklerde herhangi bir yan etki olmaksızın anormal semen kalitesini iyileştirdiği sonucuna varılmıştır. Ancak erkek infertilitesinin tedavisinde *N. sativa*'nın etkinliğini destekleyen daha fazla randomize, plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

CERATONIA SILIQUA (KEÇİBOYNUZU)

Fabaceae familyasına ait olan *Ceratonia siliqua* L. (keçiboynuzu), flavonoidler ve polifenoller gibi yüksek miktarda antioksidan bileşiklere sahip, Akdeniz ülkelerinde yetişen yaprak dökmeyen bir ağaçtır. *Ceratonia siliqua*'nın (keçiboynuzu) antioksidan özellikleri nedeniyle ampirik kullanımı, İran ve Türkiye'de kısır erkekler arasında yaygındır. *C. siliqua* ve vitamin E'nin semen parametreleri, oksidatif stres belirteçleri ve gebelik oranı üzerindeki etkilerini araştırıldığı randomize, kontrollü bir çalışmada semen parametreleri, testosteron seviyeleri, toplam antioksidan kapasite ve gebelik oranı üzerinde *C. siliqua* grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Diğer bir güncel çalışmada sperm motilitesinde anlamlı artış sağlanırken vitaminine E'ye kıyasla morfoloji ve konsantrasyonda iyileşmede anlamlı bir etkisi olmadığı gözlenmiştir.

SONUÇ

Yukarıda bahsedilen fitoterapotik ajanların erkek infertilitesinde sperm morfolojisi, motilitesi, volümü, konsantrasyonu, canlı doğum ve klinik gebelik oranları gibi faktörlerden en az birinde olumlu etkilerinin olduğu birçok deneysel ve klinik çalışmada gösterilmiştir. Güncel Cochrane derlemesinin saptamasına göre subfertil erkeklerde antioksidan takviyelerin gebelik ve canlı doğum oranlarında da artış sağlayabildiği ifade edilmektedir. Antioksidanların kullanımı ile ortaya çıkan istenmeyen etkide, plaseboya göre veya tedavi almayanlara göre anlamlı farklılık izlenmemektedir.

Klinisyenler yardımcı üreme yöntemlerinin bir parçası olarak subfertil erkeklerle antioksidanları ve fitoterapotik ajanları önerebilirler. Ancak çiftlere, bu tedavilerde her ne kadar mevcut çalışmalarla etkili olduğu belirtilse de güncel kanıtların henüz yeterli düzeyde olmadığı belirtilmelidir.

KAYNAKLAR

- WHO, WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. 2000, Cambridge University Press: Cambridge
- Greenhall, E., et al. The prevalence of subfertility: a review of the current confusion and a report of two new studies. *Fertil Steril*, 1990. 54: 978.
- Shinde A, Ganu J, Naik P. 2012. Effect of free radicals & Antioxidants on oxidative stress: A review. *J Dental Allied Sciences*. 1(2), 63-66.
- Singh K, Jaiswal D. One -carbon metabolism, spermatogenesis, and male infertility. *Reprod Sci* 2013; 20: 622-30.
- Ko EY, Sabanegh ES Jr, Agarwal A. Male infertility testing: reactive oxygen species and antioxidant capacity. *Fertil Steril*. 2014 Dec;102(6):1518-27.
- Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A, Stankiewicz MT, Jordan V, Showell MG. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 3: CD007411.
- Kumar M, Kumar K, Jain S, Hassan T, Dada R. Novel insights into the genetic and epigenetic paternal contribution to the human embryo. *Clinics (Sao Paulo)* 2013; 68 : 5 -14.
- Wiep de Ligny, Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Fleischer K, de Bruin JP, Showell MG. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 May 4;5(5):CD007411.
- Cabello-Verrugio C, Simon F, Trollet C, Santibañez JF. Oxidative stress in disease and aging: Mechanisms and therapies 2016. *Oxidative Med Cell Longevity* 2016;2017:4310469.
- Ratnam DV, Ankola D, Bhardwaj V, Sahana DK, Kumar MR. Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. *J Controlled Release* 2006;113:189-207.
- Ko EY, Sabanegh Jr ES, Agarwal A. Male infertility testing: reactive oxygen species and antioxidant capacity. *Fertil Steril* 2014;102:1518-27
- Caraccio TR, Mofenson HC. Carnitine. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003;41:897
- Nohl H, Gille L, Staniek K. The biochemical, pathophysiological, and medical aspects of ubiquinone function. *Ann N Y Acad Sci* 1998;854:394-409
- Singh K, Jaiswal D. One-carbon metabolism, spermatogenesis, and male infertility. *Reprod Sci* 2013;20:622-30.
- Kumar M, Kumar K, Jain S, Hassan T, Dada R. Novel insights into the genetic and epigenetic paternal contribution to the human embryo. *Clinics* 2013;68:5-14.
- Longo N, Frigeni M, Pasquali M. Carnitine transport and fatty acid oxidation. *Biochim Biophys Acta*. 2016 Jan 29. pii: S0167- 4889(16)30013-1. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.01.023.
- Roy VK, Verma R, Krishna A. Carnitine-mediated antioxidant enzyme activity and Bcl2 expression involves peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α in mouse testis. *Reprod Fertil Dev*. 2017 Jun;29(6):1057-1063
- Hinton B, Snoswell A, Stechell B. The concentration of carnitine in the luminal fluid of the testis and epididymis of the rat and some other mammals. *J Reprod Fertil*.1979; 55:105-11.
- Shang XJ, Wang LL, Mo DS, Cai HC, Zheng DD, Zhou YZ. Effect and safety of L-carnitine in the treatment of idiopathic oligoasthenozoospermia: a systematic review. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2015 Jan;21(1):65-73.
- Sinclair S. Male infertility: nutritional and environmental considerations. *Altern Med Rev*. 2000; 5:28-38.
- Kobori Y, Suzuki K, Iwahata T, Shin T, Sadaoka Y, Sato R, Nishio K, Yagi H, Arai G, Soh S, Okada H, Strong JM, Rohdewald P. Improvement of seminal quality and sexual function of men with oligoasthenoteratozoospermia syndrome following supplementation with L-arginine and Pycnogenol®. *Arch Ital Urol Androl*. 2015 Sep 30;87(3):190-3.
- 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;67:142-7
- Song GJ, Norkus EP, Lewis V. Relationship between seminal ascorbic acid and sperm DNA integrity in infertile men. *Int J Androl* 2006;29:569-75.
- Colagar AH, Marzony ET. Ascorbic Acid in human seminal plasma: determination and its relationship to sperm quality. *J Clin Biochem Nutr* 2009;45:144-9
- Cyrus A, Kabir A, Goodarzi D, Moghimi M. The effect of adjuvant vitamin C after varicocele surgery on sperm quality and quantity in infertile men: a double blind placebo controlled clinical trial. *Int Braz J Urol* 2015;41:230-8.
- Lee WJ, Park JY, Lee KU. α -Lipoic acid prevents diabetes mellitus and endothelial dysfunction in diabetes-prone obese rats. Packer L, Sies H (editors). *Oxidative stress and inflammatory mechanisms in obesity, diabetes and the metabolic syndrome*. New York: CRC Press, 2008: 261-89
- Haghighian HK, Haidari F, Mohammadi-Asl J, Dadfar M. Randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial examining the effects of alpha-lipoic acid supplement on the spermatogram and seminal oxidative stress in infertile men. *Fertil Steril* 2015;104(2):318-324.

- Yahya M Hodeeb, Emad M El-Rewiny, Abdullah M Gaafar, Ahmed N Zayed, Mohamed S Hasan, Mohamed L Elsaie. The effect of alpha lipoic acid supplementation on sperm functions in idiopathic asthenozoospermic patients: a case-controlled study. *Hum Fertil (Camb)*. 2022 Jan 13;1-9.
- Nohl H, Gille L, Staniek K. The biochemical, pathophysiological, and medical aspects of ubiquinone function. *Ann N Y Acad Sci* 1998;854:394-409.
- Nadjarzadeh A, Shidfar F, Amirjannati N, Vafa MR, Motevalian SA, Gohari MR, et al. Effect of Coenzyme Q10 supplementation on antioxidant enzymes activity and oxidative stress of seminal plasma: a double-blind randomised clinical trial. *Andrologia* 2014;46:177-83
- Lafuente R, González-Comadrán M, Solà I, López G, Brassesco M, Carreras R, Checa MA. Coenzyme Q10 and male infertility: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2013;30:1147-56
- Lenzi A, Cullasso F, Gandini L, Lombardo F, Dondero F. Placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of glutathione therapy in male infertility. *Hum Reprod*. 1993;8:1657-1662
- Brigelius-Flohé R, Traber MG. Vitamin E. function and metabolism. *FASEB J* 1999;13:1145-55
- Greco E, Iacobelli M, Rienzi L, Ubaldi F, Ferrero S, Tesarik J. Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment. *J Androl* 2005;26:349-53.
- Kessopoulou E, Powers HJ, Sharma KK, Pearson MJ, Russell JM, Cooke ID, Barratt CL. A double-blind randomized placebo cross-over controlled trial using the antioxidant vitamin E to treat reactive oxygen species associated male infertility. *Fertil Steril* 1995;64:825-31.
- Geva E, Bartoov B, Zabludovsky N, Lessing JB, Lerner-Geva L, Amit A. The effect of antioxidant treatment on human spermatozoa and fertilization rate in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1996;66:430-4.
- Maret W. Zinc and human disease. *Met Ions Life Sci*. 2013;13:389-414.
- Brown, K.H., Wuehler, S.E., Pearson, J.M., 2001. The importance of zinc in human nutrition and estimation of the global prevalence of zinc deficiency. *Food and Nutrition Bulletin* 22: 113- 125.
- Prasad AS. Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. *Mol Med*. 2008; 14:353-357. Kasperczyk A et al., Environmental exposure to zinc and copper influences sperm quality in fertile males. *Ann Agric Environ Med*. 2016;23(1):138- 43. doi: 10.5604/12321966.1196869.
- Zhao J et al. Zinc levels in seminal plasma and their correlation with male infertility: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016 Mar 2;6:22386. doi: 10.1038/srep22386.
- Omu AE, Dasthi H, Al-Othman S. Treatment of asthenozoospermia with zinc sulphate: andrological, immunological and obstetric outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998 Aug;79(2):179-84. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principles of Biochemistry*, 5. Ed-3. Pr, W.H. Freeman and Company, New York; 2008:519.
- Mohammadi P, Hassani-Bafrani H, Tavalaee M, Dattilo M, Nasr-Esfahani MH. One-carbon cycle support rescues sperm damage in experimentally induced varicocele in rats. *BJU Int*. 2018 May 11. doi: 10.1111/bju.14385.
- Dattilo M, Cornet D, Amar E, Cohen M, Menezes Y. The importance of the one carbon cycle nutritional support in human male fertility: a preliminary clinical report. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014 Jul 29;12:71.
- Ashoori M, Saedisomeolia A. Riboflavin (vitamin B2) and oxidative stress: a review. *Br J Nutr* (2014) 111(11):1985-91
- Li MC, Chiu YH, Gaskins AJ, Minguéz-Alarcón L, Nassan FL, Williams PL, Petrozza J, Hauser R, Chavarro JE. Men's Intake of Vitamin C and β -Carotene Is Positively Related to Fertilization Rate but Not to Live Birth Rate in Couples Undergoing Infertility Treatment. *J Nutr*. 2019 Nov 1;149(11):1977-1984. doi: 10.1093/jn/nxz149.
- Goszcz K, Deakin SJ, Duthie GG, Stewart D, Leslie SJ, Megson IL. Antioxidants in Cardiovascular Therapy: Panacea or False Hope? *Front Cardiovasc Med*. 2015 Jul 6;2:29.
- Wong WY, Merkus HM, Thomas CM, Menkveld R, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RP. Effects of folic acid and zinc sulphate on male factor subfertility: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2002;77 (3):491-8.
- Boxmeer JC, Smit M, Utomo E, Romijn JC, Eijkemans MJC, Lindemans J, et al. Low folate in seminal plasma is associated with increased sperm DNA damage. *Fertil Steril*. 2009;92(2):548- 556.
- Ursini F, Maiorino M, Brigelius-Flohe R, Aumann K.D, Roveri A, Schomburg D, et al. The diversity of glutathione peroxidases. *Meth Enzymol*. 1995; 252: 38-53
- Flohe L. Selenium in mammalian spermiogenesis. *Biol Chem* 2007;388:987-95
- Ibrahim HA, Zhu Y, Wu C, Lu C, Ezekwe MO, Liao SF, et al. Selenium-enriched probiotics improves murine male fertility compromised by high fat diet. *Biol Trace Elem Res* 2012;147:251-60.
- Noack-Fuller G, De Beer C, Seibert H. Cadmium, lead, selenium, and zinc in semen of occupationally unexposed men. *Andrologia* 1993;25:7-12.
- Safarinejad MR, Safarinejad S. Efficacy of selenium and/or N-acetyl-cysteine for improving semen parameters in infertile men: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol*. 2009;181(2): 741- 51.
- Salinas M, Flores E, López-Garrigós M, Leiva-Salinas C. Vitamin B12 deficiency and clinical laboratory: Lessons revisited and clarified in seven questions. *Int J Lab Hematol*. 2018 May;40 Suppl 1:83-88 40.

- Lee HC, Jeong YM, Lee SH, Cha KY, Song SH, Kim NK, Lee KW & Lee S. (2006) Association study of four polymorphisms in three folate-related enzyme genes with non-obstructive male infertility. *Hum Reprod* 21, 3162–3170
- Najafipour R, Moghbelinejad S, Aleyasin A, Jalilvand A. Effect of B9 and B12 vitamin intake on semen parameters and fertility of men with MTHFR polymorphisms. *Andrology*. 2017 Jul;5(4):704-710 Hemalatha, S., Hari, R. Fertility enhancing effect of saponin rich butanol extracts of *Tribulus terrestris* fruits in male albino rats. *IJPCR*, 2015;7, 36–43.
- Keshtrand, Z., Oryan, Sh., Ghanbari, A., & Khazaei, M. Protective effect of *Tribulus terrestris* hydroalcoholic extract against cisplatin-induced cytotoxicity on sperm parameters in male mice. *International Journal of Morphology*, 2014;32, 551–557.
- Salgado RM, Marques-Silva MH, Gonçalves E, Mathias AC, Aguiar JG, Wolff P. Effect of oral administration of *Tribulus terrestris* extract on semen quality and body fat index of infertile men. *Andrologia*. 2017 Jun;49(5).
- Zhang Y, Wu X, Zhu K, Liu S, Yang Y, Yuan D, Wang T, He Y, Dun Y, Wu J, Zhang C, Zhao L. Icarin attenuates perfluorooctane sulfonate-induced testicular toxicity by alleviating Sertoli cell injury and downregulating the p38MAPK/MMP9 pathway. *Food Funct*. 2022 Mar 21;13(6):3674-3689.
- Zhao H, Zhao T, Yang J, Huang Q, Wu H, Pan Y, Wang H, Qian Y. Epimedium protects against dyszoospermia in mice with Pex3 knockout by exerting antioxidant effects and regulating the expression level of P16. *Cell Death Dis*. 2022 Jan 20;13(1):69.
- Yao DF, Mills JN. Male infertility: lifestyle factors and holistic, complementary, and alternative therapies. *Asian J Androl*. 2016 May-Jun;18(3):410-8.
- Park HJ, Choe S, Park NC. Effects of Korean red ginseng on semen parameters in male infertility patients: A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical study. *Chin J Integr Med*. 2016 Jul;22(7):490-5.
- Gonzales GF, Ruiz A, Gonzales C, Villegas L, Córdova A. Effect of *Lepidium meyenii* (Maca) rotos, a Peruvian plant on spermatogenesis of male rats. *Asian J Androl* 2001; 3:231-3.
- Gonzales GF, Cordova A, Gonzales C, Chung A, Vega K, Villena A. *Lepidium meyenii* (Maca) improved semen parameters in adult men. *Asian J Androl*. 2001 Dec;3(4):301-3.
- Alcalde AM, Rabasa J. Does *Lepidium meyenii* (Maca) improve seminal quality? *Andrologia*. 2020 Nov;52(10):e13755.
- Yuan JP, Peng J, Yin K, Wang JH. Potential health-promoting effects of astaxanthin: a high-value carotenoid mostly from microalgae. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55: 150-65.
- Miki W. Biological functions and activities of animal carotenoids. *Pure Appl Chem* 1991; 63: 141-6. Dona G, Kozuh I, Brunati AM, Andrisani A, Ambrosini G, Bonanni G, et al. Effect of astaxanthin on human sperm capacitation. *Mar Drugs* 2013; 11: 1909-19.
- Andrisani A, Donà G, Tibaldi E, Brunati AM, Sabbadin C, et al. Astaxanthin improves human sperm capacitation by inducing I γ n displacement and activation. *Mar Drugs* 2015; 13: 5533-51.
- Comhaire FH, El Garem Y, Mahmoud A, Eertmans F, Schoonjans F. Combined conventional/antioxidant "Astaxanthin" treatment for male infertility: a double blind, randomized trial. *Asian J Androl* 2005; 7: 257-62.
- Kumalic SI, Klun IV, Bokal EV, Pinter B. Effect of the oral intake of astaxanthin on semen parameters in patients with oligoasthenoteratozoospermia: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Radiol Oncol*. 2020 Oct 23;55(1):97-105.
- Li H, Deng H, Liu H, Zhong A, et al. [L-carnitine-astaxanthin compound nutrients for the treatment of idiopathic oligospermia and asthenozoospermia: A multicenter clinical observation]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2021 Apr;27(4):334-339.
- Habib FK, Wyllie MG. Not all brands are created equal: a comparison of selected components of different brands of *Serenoa repens* extract. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004; 7: 195-200.
- Colado-Velázquez J III, Mailloux-Salinas P, Medina-Contreras J, Cruz-Robles D, Bravo G. Effect of *Serenoa repens* on oxidative stress, inflammatory and growth factors in obese wistar rats with benign prostatic hyperplasia. *Phytother Res* 2015; 29: 1525-1531.
- Morgia G, Mucciardi G, Galì A, Madonia M, Marchese F, Di Benedetto A, Romano G, Bonvissuto G, Castelli T, Macchione L, Magno C. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome category IIIA with *Serenoa repens* plus selenium and lycopene (Profluss) versus *S. repens* alone: an Italian randomized multicenter-controlled study. *Urol Int* 2010; 84: 400-406.
- Maneesh M, Jayalekshmi H, Dutta S, Chakrabarti A, Vasudevan DM. Effect of exogenous lecithin on ethanol-induced testicular injuries in Wistar rats. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2005 Jul-Sep;49(3):297-304.
- Shimizu M, Weinstein IB. Modulation of signal transduction by tea catechins and related phytochemicals. *Mutat Res* 2005; 225: 147-160.
- Gerhauser C. Beer constituents as potential cancer chemopreventive agents. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1941-1954.

- Hijazi, M.M., Khatoon, N., Azmi, M.A., Rajput, M.T., Zaidi, S.I., Azmi, M.A., Perveen, R., Naqvi, S.N., Ras-hid, M., 2015. Report: effects of *Camellia sinensis* L. (green tea) extract on the body and testicular weight changes in adult Wistar rats. *Pak. J. Pharm. Sci.* 28, 249–253.
- De Amicis, F., Santoro, M., Guido, C., Russo, A., Aquila, S., 2012. Epigallocatechin gallate affects survival and metabolism of human sperm. *Mol. Nutr. Food Res.* 56, 1655–1664.
- Diaz JR, De Las Cagigas A, Rodriguez R. Micronutrient deficiencies in developing and affluent countries. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57 (Suppl.): S70–72.
- Hinton BT, White RW, Setchell BP. Concentrations of myoinositol in the luminal fluid of the mammalian testis and epididymis. *J Reprod Fertil* 1980; 58: 395–399.
- Ponchia R, Bruno A, Renzi A, Landi C, Shaba E, Luongo FP, Haxhiu A, Artini PG, Luddi A, Governini L, Piomboni P. Oxidative Stress Measurement in Frozen/Thawed Human Sperm: The Protective Role of an In Vitro Treatment with Myo- Inositol. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Dec 22;11(1):10.
- Ghasemi A, Amjadi F, Masoumeh Ghazi Mirsaeed S, Mohammad Beigi R, Ghasemi S, Moradi Y, Tahereh Ghazi Mirsaeed S. The effect of Myo-inositol on sperm parameters and pregnancy rate in oligo- asthenospermic men treated with IUI: A randomized clinical trial. *Int J Reprod Biomed.* 2019 Nov 7;17(10):749-756.
- Russo GL, Russo M, Spagnuolo C, et al. Quercetin: a pleiotropic kinase inhibitor against cancer. *Cancer Treat Res.* 2014;159:185-205.
- Bharti S, Misro MM, Rai U. Quercetin supplementation restores testicular function and augments germ cell survival in the estrogenized rats. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;383:10-20.
- Ebokaiwe AP, Farombi EO. Influence of vitamin E and quercetin on Nigerian bonny light crude oil-induced neuronal and testicular toxicity in wistar rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2015;26:223-231.
- Diao R, Gan H, Tian F, Cai X, Zhen W, Song X, Duan YG. In vitro antioxidation effect of Quercetin on sperm function from the infertile patients with leukocytospermia. *Am J Reprod Immunol.* 2019 Sep;82(3):e13155.
- Zohreh Nasiri, Fatemeh Ghorbani, Mohammad Seify, Aysan Sharbati. Effect of aqueous *Nigella sativa* extract on the functional parameters of post-thaw human spermatozoa during vitrification. *Clin Exp Reprod Med.* 2022 Jun;49(2):110-116.
- Rahman SA, Shaik Dawood NF, Basha SS, Kamarzaman S. Protective effect of black seed *Nigella sativa* (L.) against cyclophosphamide-induced toxicity on reproductive and acrosomal function in mice. *Middle East J Sci Res* 2013;17:955– 64.
- Kohestani Y, Kohestani B, Shirmohamadi Z, Roushandeh AM, Faghani M. The protective properties of hydroalcoholic extract of *Nigella sativa* on male reproductive system in type 2 diabetes rats. *Health Biotechnol Biopharm* 2019;3:45–56.
- M. Kolahdooz, S. Nasri, S. Zadeh Modarres, S. Kianbakht, H. Fallah Huseini. Effects of *Nigella sativa* L. seed oil on abnormal semen quality in infertile men: A randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. *Phytomedicine.* 2014 May 15;21(6):901-5.
- Behnaz Khani, Soroor Rabbani Bidgoli, Fariborz Moattar, Hassan Hassani. Effect of sesame on sperm quality of infertile men. *J Res Med Sci.* 2013 Mar; 18(3): 184–187.
- Gonzalez-Ravina C, Aguirre-Lipperheide M, Pinto F, Martin-Lozano D, Fernandez-Sanchez M, Blasco V, Santamaria-Lopez E & Candenias L. Effect of dietary supplementation with a highly pure and concentrated docosahexaenoic acid (DHA) supplement on human sperm function. *Reprod Biol.* 2018 18, 282–288.
- RE Akhgibe, MA Hamed, AF Odetayo, TM Akhgibe, AF Ajayi, FH Ajibogun. Omega-3 fatty acid rescues ischaemia/perfusion-induced testicular and sperm damage via modulation of lactate transport and xanthine oxidase/uric acid signaling. *Biomed Pharmacother.* 2021 Oct;142:111975.
- A-M L Falsig, C S Gleerup, U B Knudsen. The influence of omega-3 fatty acids on semen quality markers: a systematic PRISMA review. *Andrology.* 2019 Nov;7(6):794-803.
- S. Terés, G. Barceló-Coblijn, M. Benet, R. Álvarez, R. Bressani, J. E. Halver, and P. V. Escribá. Oleic acid content is responsible for the reduction in blood pressure induced by olive oil. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Sep 16; 105(37): 13811–13816.
- Sima Sanagoo, Azizeh Farshbaf-Khalili, Parina Asgharian, Samad Hazhir, Behnaz Sadeghzadeh Oskouei. Comparison of the effect of *Ceratonia siliqua* L. fruit oral capsule and vitamin E on semen parameters in men with idiopathic infertility: a triple-blind randomized controlled clinical trial. *J Complement Integr Med.* 2021 Jul 26;18(4):791-796.
- Mir Mohammad Reza Aghajani, Soleiman Mahjoub, Faraz Mojab, Mahshid Namdari, Neda Mahdinezhad Gorji, Afsaneh Dashtaki, Parvaneh Mirabi. Comparison of the Effect of *Ceratonia siliqua* L. (Carob) Syrup and Vitamin E on Sperm Parameters, Oxidative Stress Index, and Sex Hormones in Infertile Men: a Randomized Controlled Trial. *Reprod Sci.* 2021 Mar;28(3):766-774.

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINLARI

1. Üriner Sistem Taş Hastalığının Tedavisi
2. Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi
3. Mesane Kanseri Güncelleme
4. Böbrek Kanseri Güncelleme
5. Testis Kanseri Güncelleme
6. TÜAK/Türkiye ESRU Asistan El Kitabı
7. Uretra Darlıklarına Yaklaşım
8. Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı
9. Güncel Üroloji
10. Robotik Üroloji Güncelleme
11. Pratik Ürodinami
12. TÜAK/Türkiye ESRU Asistan El Kitabı 2. Baskı
13. Tıp Hukuku
14. Ürolojide Perioperatif Süreç Yönetimi
15. Çocuk Ürolojisi Güncelleme
16. Ürolojide Lazer Kullanımı
17. Üroonkoloji El Kitabı
18. Güncel Üroloji 2. Baskı
19. Genito-Üriner Hastalıklarda Fitoterapinin Yeri
20. Genito-Üriner Sistem Protezleri Atlası
21. Üroonkoloji Operatif Atlas
22. Ürolojide Sık Kullanılan Deney Hayvan Modelleri
23. Tıp Fakültesi Öğrencileri için Üroloji Ders Kitabı
24. Ürolojik Aciller
25. Güncel Üroloji Genişletilmiş ve Güncellenmiş 3. Baskı
26. Kadın Mesane Çıkış Obstruksiyonu: Teşhis ve Tedavi
27. Prematür Ejakülasyon Kontrol ve Takip Algoritmi
28. Sorularla AAM ve Fesoterodin Tedavisi Hakkında Bilinmesi Gerekenler
29. Uretra Darlıklarında Tanı, Tedavi ve Takip Protokoller
30. Metastatik Böbrek Tümöründe Güncel Tedaviler
31. Mesane Kanseri İnceleme Tedavileri
32. Lokal İleri Evre Prostat Kanseri
33. Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Tedavi
34. Prostat Kanseri Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Hedefe Yönelik Biyopsi Kılavuzu
35. Benign Prostat Hiperplazisi Tedavisinde Fitoterapi
36. Tek Karbon Siklusu Üzerinden Etki Eden Tamamlayıcı Tedavilerin Erkek İnfertilitesindeki Yeri
37. Ürologlar İstatistik Hakkında Ne Bilmelidir?
38. Sorularla AAM Tedavisinde Oksibutin Transdermal Flaster
39. Multiparametrik MRG/TRUS Füzyon Biyopsi Cihazları
40. Ürolojik Cerrahilerde Tromboprofilaksi
41. Ürogenital Sistemde Görülen Prekanseroz Lezyonlar
42. Tribulus Terrestris (TT)'in Eretil disfonksiyon Tedavisinde Kullanımı
43. Üroloji Pratiğinde Florokinolonların Kullanım Endikasyonları, Yan Etkileri ve Riskleri (TÜD-2019)
44. Sorularla Eretil Disfonksiyon Tanı ve Tedavisinde İntrakavernozal Prostoglandin E1 Uygulamasının Değerlendirilmesi
45. Hipogonadizm Tanı, Tedavi ve Takip Kılavuzu
46. Nitrofurantoin: Eski Aktör Yeni Rol
47. Tolterodin SR Hakkında Bilinmesi Gerekenler
48. Üroloji Pratiğinde Fosfomisin Güncel Durumu (TÜD-2020)
49. Videolar Eşliğinde Uretra Darlığı Cerrahi Tedavileri
50. Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Tamamlayıcı Tıp Ürünlerinin Rolü
51. Robotik Cerrahinin Ürolojide Dünü, Bugünü ve Yarını
52. BNO 1045'in (Canephron®) Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanımı
53. Rosgenyl Man'in Erkek İnfertilitesinde Fizyolojik ve Klinik Etkisi
54. Asistan Eğitimi ve Burs İmkanları Kılavuzu
55. Güncel Literatür Eşliğinde (2021-2022) Eretil Disfonksiyon Tedavisinde Tadalafil
56. Benign Prostat Hiperplazisi Nedenli Alt Üriner Sistem Semptomları Tedavisinde Tadalafil
57. Fercyte Liquid'in Erkek İnfertilitesinde Fizyolojik ve Klinik Etkisi

Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology

Prof. Nurettin Ökten Sok. 18/2 Şişli / İstanbul

Tel/Phone : +90 212 232 46 89 • Faks/Fax : +90 212 233 98 04

www.uroturk.org.tr