



Rosgenyl Man'ın Erkek İnfertilitesinde Fizyolojik ve Klinik Etkisi

Lütfi CANAT

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

Ateş KADIOĞLU

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

Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology

Sunuş

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde TÜAK tarafından koordine edilen kitap dizisinden 'Rosgenyl Man'ın Erkek İnfertilitesinde Fizyolojik ve Klinik Etkisi' isimli kitapçık meslektaşlarımız ve tıp fakültesi öğrencilerinin kullanımına sunulmuştur. Tıpta / Ürolojide üretilen bilginin yarılanma süresi beş yıl olup güncel bilginin tıp fakültesi öğrencilerine kısa sürede ve evrensel bilgi ışığında ulaştırılması önem kazanmaktadır.

Türk Üroloji Akademisi, **Endoüroloji'** de "Üriner Sistem Taş Hastalığının Tedavisi", "Robotik Üroloji Güncelleme", "Ürolojide Lazer Kullanımı", "Robotik Cerrahinin Ürolojide Dünü, Bugünü ve Yarını" **Nöroüroloji ve Rekonstrüktif Cerrahi'**de "Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi", "Pratik Ürodinami El Kitabı", "Tolterodin SR Hakkında Bilinmesi Gerekenler", **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", **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 İntervezikal Tedaviler Kılavuzu", "Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Tedavi Kılavuzu", "Prostat Kanseri Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Hedefe Yönelik Biopsi Kursu", "Ürogenital Sistemde Görülen Prekanseroz Lezyonlar "Üroonkoloji Operatif Atlas", **Pediyatrik Üroloji'**de "Çocuk Ürolojisi

Güncelleme Kitabı”, **Genel Üroloji**’de “Uretra Darlıklarına Yaklaşım” “Ürolojide Tıp Hukuku”, “TÜAK / Türkiye ESRU Asistan El Kitabı”, “Ürolojide Perioperatif Süreç Yönetimi”, “Uretra Darlıklarında Tanı, Tedavi ve Takip Protokolleri Kılavuzu”, “Ürologlar İstatistik Hakkında Ne Bilmelidir?”, “Genital Siğil Kılavuzu”, “Ürolojide Sık Kullanılan Deney Hayvan Modelleri”, “Genito-Üriner Hastalıklarda Fitoterapinin Yeri “Ürolojik Cerrahilerde Tromboprofilaksi, “Genito-Üriner Sistem Protezleri Atlası”, “BNO 1045’in (Canephron®) Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanımı”, “Ürolojik Aciller”, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018 ve 2019 EAU Güncelleme kılavuzlarını, Güncel Üroloji 2017 ve 2018 kitaplarını kullanıma sunmuştur.

“Rosgenyl Man' in Erkek İnfertilitesinde Fizyolojik ve Klinik Etkisi” kitabı Doç.Dr. Lütfi Canat, Prof. Dr. Ateş Kadioğlu editörlüğünde hazırlanmıştır. Yayına katkıda bulunan yazarlara teşekkür ederken kitapçığın meslektaşlarımız ve tıp fakültesi öğrencilerine katkısına olan inancımızın tam olduğunu vurgulamak isteriz.

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. Saygılarımızla.

Dr. Ateş Kadioğlu
Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

Dr. Abdurrahim İmamoğlu
Türk Üroloji Derneği Başkanı

Rosgenyl Man'ın Erkek İnfertilitesinde Fizyolojik ve Klinik Etkisi

Lütfi CANAT¹, Ateş KADIOĞLU²

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

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı - Androloji Bilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ

İnfertilite; en az bir yıl boyunca korunmasız ve düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik oluşmaması durumudur ve %50'ye varan oranda erkek faktörü sorumludur. Çiftlerin yaklaşık %15'i 1 yıl içinde gebelik elde edememekte ve bu nedenle tıbbi tedavi aramaktadır. Sekiz çiftten biri ilk çocuğa hamile kalmaya çalışırken, altıda çiftten biri sonraki çocuklarına hamile kalmaya çalışırken sorunlarla karşılaşmaktadır.

Erkek faktörüne bağlı infertilitede %30–40 oranında sebep idiyopatiktir. İdiyopatik erkek infertilitesinde sıklıkla sperm konsantrasyonu, hareketi ve morfolojisi anormal bulunmakta veya sperm DNA'sında hasar oluşmaktadır. Bu grup hastalarda ampirik olarak hormonal tedaviler, antioksidan takviyeler ve kanıta dayalı zeminde yer bulmuş bazı fitoterapotik ajanlar kullanılmaktadır. Bu derlemenin amacı erkek infertilitesinde tamamlayıcı tedavi yöntemlerinin kanıt düzeyinin araştırılması ve Rosgenyl Man'ın içeriğindeki moleküller ve erkek infertilitesinin tedavisindeki yerinin araştırılmasıdır.

İNFERTİL HASTALARDA TAMAMLAYICI TEDAVİ YÖNTEMLERİNİN ETKİ MEKANİZMALARI

1. Antioksidan Etki

Yaşamsal açıdan gerekli enerjiyi sağlayabilmek amacıyla aerobik canlılar karbon ve hidrojen atomlarınınca zengin molekülleri oksitlemek için oksijen molekülünü kullanırlar. Oksijenin kullanımı sırasında bazı ara bileşikler oluşarak

toksik olan serbest oksijen radikalleri meydana gelir. Serbest oksijen radikalleri kararlı hale gelebilmek için diğer moleküllerle reaksiyona girebilecek aktif özellikli moleküllerdir. Serbest radikaller hücre hasarındaki ve mikroorganizmaların öldürülmesindeki rollerine ek olarak, düşük konsantrasyonlarda hücrelerdeki sayısız sinyalizasyon yolağında, dolayısıyla birçok fizyolojik reaksiyonda da rol oynarlar. 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.

Erkek genital sistemindeki serbest radikallerin 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 oluşmaktadır. Aynı zamanda DNA hasarı yoluyla sperm disfonksiyonu gelişmesine, hücre zarı bütünlüğünün bozulmasıyla hücre zarı geçirgenliğinde artış olması ve hücre ölümüne sebebiyet vermektedirler.

Serbest radikalleri nötralize eden ve serbest radikal hasarını tamir etmeye yardımcı olan maddelere antioksidan maddeler denir. Antioksidan savunma sistemi; enzimatik ve non-enzimatik yollarla serbest oksijen radikallerini nötralize ederler. Enzimatik yolla etki gösterenler özellikle; süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon transferaz, mitokondriyal sitokrom oksidaz ve hidroperoksidaz, non-enzimatik yolla etkili olanlar ise; melatonin, seruloplazmin, transferrin, miyogloblin, hemogloblin, ferritin, bilirubin, glutatyon, sistein, metiyonin, ürat, laktoferrin, albümin, askorbat, flavonoidlerdir. Antioksidan sistemlerin serbest oksijen radikali üreten abnormal spermatozoalardan spermi koruduğu, lökositlerin ürettiği serbest oksijen radikallerini temizlediği, DNA kırıklarını önlediği ve erken sperm olgunlaşmasını engellediği gösterilmiştir. Son yıllarda serbest oksijen radikali kaynaklı sperm fonksiyonlarındaki bozulmanın ve sperm DNA fragmentasyonundaki artışın, oral antioksidan kullanımı ile düşürülmesi tartışılmaya başlanmıştır. Birçok klinik

çalışmada ve Cochrane veritabanı analizinde; **L-karnitin, koenzim Q10, çinko, E vitamini, C vitamini, folik asit, alfa lipoik asit, glutatyon, selenyum ve B12 vitamininin** erkek infertilitesinin çeşitli aşamalarında antioksidatif mekanizma ile etkili olduğu gösterilmiştir.

2. Uzun Zincirli Yağ Asitlerinin Mitokondri İçine Transportu ve Beta Oksidasyon ile Enerji Sağlanması

Uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri içindeki oksidasyonu ve bu şekilde enerji üretimi sadece L-karnitin varlığında olmaktadır. **L-karnitin**, serbest yağ asidi metabolizmasında ve glukoz oksidasyonunda rol alan bir aminoasitdir ve yağ asitlerinin enerjiye dönüştürülmesinde görev alır. **Koenzim Q10** ise vücutta bütün hücre membranlarında ve sperm hücresinin iç mitokondri zarında yer alır. Koenzim Q10; mitokondri iç zarında ATP sentezini sağlayan elektron taşıma zincirinde kofaktör olarak rol oynar. Koenzim Q10'un bu mekanizmalarla serbest radikal oluşumunu azaltarak antioksidan etki gösterdiği ve enerji kazanımına katkı sağladığı gösterilmiştir.

3. Antiapoptotik Etki

Apoptozun oluşmasında proteaz ailesi olarak bilinen Kaspaz'lar rol oynamaktadır. **L-karnitin**, Bcl-2 ekspresyonunu artırarak anti-apoptotik etki göstermektedir. **Çinko** ise vücutta birçok önemli mekanizmada katalitik ve regülatör özellik gösteren bir iyonudur. Çinko ayrıca apoptotik programı başlatan ve yürüten çeşitli kaspazları ve FAS ile indüklenen apoptotik sinyallerin iletimini inhibe ederek antiapoptotik etki göstermektedir.

4. Tek Karbon Halkası Üzerinden Etki

Tek karbon metabolik siklusu antioksidatif mekanizmada hücrel metilasyon için oldukça önemlidir. **Folik asit, B2, B3, B6, B12** gibi vitaminler bu siklusta rol alan önemli koenzimlerdenidir. Homosisteinin metiyonine dönüşümü sırasında bu moleküllerin ortama hazır metil donörü vermeleri ile hiperhomosisteineminin önüne geçilmekte ve DNA bütünlüğü korunmaktadır. Ayrıca homosistein üzerinden başlı başına güçlü bir antioksidan olan **glutayon** sentezlenir.

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 mutlaka gereklidir. Siklusta yer alan bu önemli koenzimlerin dışarıdan ilavesi ile tamamlayıcı tedaviler antioksidatif bir etki oluşturmaktadır.

ROSGENYL MAN'İN İÇERİĞİNDEKİ ETKEN MADDELER İLE İLGİLİ YAPILAN KLİNİK ÇALIŞMALAR

L-Karnitin ve Asetil Karnitin

L-karnitin ve asetillenmiş formu olan asetil-l-karnitin, vücudun metabolik aktiviteleri için gerekli olan amino asit türevi, vitamin benzeri bir bileşiktir. Asetil karnitin'in daha çok antioksidan özellikleri ön plana çıkarken L-karnitin genellikle vücudun enerji üretimine ve yağ yakılmasına yardımcı olan yağ hücrelerini oksitleme yeteneğini geliştirmektedir. L-karnitin %76'sı besinlerle karşılanırken, %25'i endojen biyosentez ile sağlanmaktadır. Vücutta sentez edilebildiği için erişkinler için esansiyel değildir ve sentezinde en önemli organ karaciğerdir. Sentezi için kofaktör olarak B3, B6, C vitaminlerine ve demire ihtiyaç duyulmaktadır.

Erkek fertilitesine etkisi; sperm hücresine sağladığı enerjinin yanısıra antioksidan (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 spermin 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 sayı, hareketlilik ve morfolojisinde anlamlı iyileşme sağlandığı gösterilmiştir. Güncel 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-Arjinin

Arginin insan vücudundaki birçok biyokimyasal süreçte (detoksifikasyon, hormon sekresyonu, immün modülatör) rol oynayan semi esansiyel bir aminoasittir. Aynı zamanda nitrik oksitın prekürsörüdür. Sperm motilitesi üzerine etkili olduğu düşünülen putressin, spermidin ve spermin'in sentezi için gereklidir (Sinclair, 2000). Yakın zamanda Japonya'dan yapılan bir çalışmada 47 oligoastenoteratozospemik hastaya L-arginin ve çam kabuğu ekstresi kombinasyonu verilmiş, 2. ve 4. ayın sonlarında sperm konsantrasyonunda bazal değerlere göre anlamlı artış izlenirken motilite ve semen volümünde değişiklik olmadığı görülmüştür (Kobori, 2015). Günümüzde kanıta dayalı zeminde L-arjinin tedavisinin erkek infertilitesinde tek başına önerilmesi için iyi dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

C vitamini

C vitamini vücuttaki en güçlü antioksidanlardan biridir. Seminal plazmadaki C vitamini konsantrasyonu seruma kıyasla yaklaşık 10 kat daha fazladır. Ayrıca seminal plazmadaki antioksidan kapasitenin %65'ine yakını oluşturur. Yapılan bir çalışmada seminal C vitamini düzeyi ile sperm DNA fragmantasyonu arasındaki ilişki karşılaştırılmıştır. Seminal C vitamini düzeyi düşük hastalarda DNA fragmantasyon indeksi skoru yüksek saptanmıştır. Hem fertil hem de infertil hasta gruplarının dahil edildiği bir çalışmada, seminal C vitamini düzeylerinin infertil hastalarda anlamlı oranda düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca sperm morfolojisi ile seminal C vitamini düzeyi arasında da anlamlı korelasyon olduğu belirtilmiştir. Erkek infertilitesindeki rolü ile ilgili olarak yalnızca C vitamini kullanılarak yapılan çok az çalışma vardır. Ancak diğer antioksidanlarla sinerjistik kombinasyonların etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada klinik varikoseli olan 115 infertil hastaya varikoselektomi yapıldıktan sonra üç ay boyunca bir gruba C vitamini, diğer gruba plasebo verilerek semen analizleri karşılaştırılmıştır. C vitamini

alan grupta motilite ve morfolojide anlamlı düzelme izlenirken sperm konsantrasyonları her iki grupta benzer bulunmuştur.

Alfa Lipoik Asit

Non-enzimatik bir antioksidan olan alfa lipoik asit, serbest radikalleri yok etmeye yarayan güçlü bir antioksidan olmasının yanında bazı önemli enzimler (mitokondride piruvat dehidrojenaz ve a-ketoglutarat dehidrojenaz) için koenzim olarak görev yapar. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada 12 hafta boyunca 600 mg/gün alfa lipoik asit verilen tedavi grubunun semen parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olduğu görülmüştür. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada idiyopatik astenozoospermik 40 hasta, alfa lipoik asit takviyesi almış ve kontrol grubundaki 40 hasta ile sonuçlar karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak alfa lipoikasit alan grupta sperm motilitesinde, konsantrasyonunda ve vitalitesinde anlamlı artış, anormal morfolojili sperm oranında anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir.

Koenzim Q10

Ubikinon ailesine ait, yağda çözünebilen ve vücutta bütün hücre zarlarında yer alan bir moleküldür. Sperm hücresinin iç mitokondri zarında bulunur ve hücre için enerji sağlayan elektron taşıma zincirinin protein olmayan tek bileşenidir. Sperm membranında lipid peroksidasyonunu inhibe ederek ve superoksit anyon oluşumunu azaltması vasıtasıyla antioksidan etki gösterir. Randomize plasebo-kontrollü bir çalışmada 60 idiyopatik oligoastenoteratozoospermik hastada Koenzim Q10 takviyesi ile semendeki süperoksit dismutaz ve katalaz düzeylerinin Koenzim Q10 ile pozitif korele şekilde arttığı görülmüştür. Ayrıca Koenzim Q10 konsantrasyonu ile normal sperm morfolojisi ve sperm motilite oranlarında anlamlı korelasyonlar tespit edilmiştir. 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. Aynı zamanda koenzim Q10 takviyesi ile testosteron düzeylerinde de anlamlı artış saptanmıştır. Lafuente ve ark., yaptıkları sistematik derleme ve meta-analizde 3 plasebo-kontrollü çalışma incelenmiş; koenzim Q10 teda-

visinin sperm motilitesi ve sperm konsantrasyonlarında anlamlı artışa neden olduğu ancak canlı doğum ve gebelik gelişimine bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir.

Glutasyon

Glutasyon, vücutta en fazla bulunan antioksidandır. Önemli bir endojen antioksidan enzim sistemi olan glutasyon peroksidazı oluşturmak için E vitamini ve selenyum ile birleşirler. En önemli fonksiyonu oksidatif hasara karşı lipidleri, proteinleri ve nükleik asitleri korumaktadır. Plasebo kontrollü çift-kör bir çalışmada; iki ay boyunca 600 mg glutasyonun intramusküler enjeksiyonu ile özellikle ileri hareketlilikte olmak üzere sperm motilitesini önemli ölçüde artış gösterilmiştir.

E vitamini

Serbest oksijen radikalleri tarafından lipid peroksidasyonu ile oluşturulan hücre membran hasarını önlemede ve diğer antioksidanların aktivitesini düzenlemede önemli rol oynayan ve yağda çözünen bir vitamindir. Yapılan bir çalışmada E vitamininin tek başına ya da C vitamini kombinasyonu ile DNA fragmentasyonunu düzelttiği ve spermatozoanın zona pellicuda'ya bağlanmasını kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Randomize plasebo kontrollü bir çalışmada 30 infertil erkek hastanın semenlerinde yüksek ROS görülmüştür. İki gruba ayrılan hastalara üç ay boyunca E vitamini (600 mg/gün) ve plasebo verilmiştir. IVF (in-vitro fertilizasyon) yapılan hastalarda E vitamini verilenlerde spermin zona pellucida'ya bağlanma kapasitesinde anlamlı artış olduğu görülmüştür. Ayrıca düşük fertilizasyon başarısı olan normospermik erkeklerde E vitamininin lipid peroksidasyonunu azaltarak fayda sağladığı belirtilmiştir. Koenzim Q10 ve C vitamini ile birlikte alındığında sperm sayısı ve motilitesi yanında gebelik oranlarında da anlamlı artış yaptığı gösterilmiştir.

Çinko

Çinko yeryüzünde en bol elementlerden biri olup protein sentezi ve DNA yapımında rol alan 3000'den fazla makromolekülün yapısında bulunan katalitik ve düzenleyici özellikler gösteren bir iyonudur. Çinko kararlı bir yapıya sahiptir

ancak yapısı kolayca değiştirilebilir, organik moleküllerle kompleks oluşturur, böylece özel proteinlerin, hücre zarının ve nükleik asitlerin üç boyutlu yapısında birçok değişiklik yapma ve pekçok enzimin katalitik özelliklerini ve hücre sel sinyal iletimini etkileme kabiliyetine sahiptir. Çinkonun, insanlar için hayatı önemi olan protein metabolizmasında ve nükleik asit sentezinde önemli rolleri vardır. Çinkonun testislerde ve aksesuar seks glandlarında yüksek konsantrasyonlarda bulunması, üreme fizyolojisinde önemli roller oynadığını düşündürmektedir. Çinkonun sperm membran bütünlüğünü sağladığı, sperm motilitesini arttırdığı ve sperm kuyruğunun helezonik hareketini düzenlediği bilinmektedir. İnfertil hastalarda çinko sülfat tedavisi ile sperm motilitesinde artma, serum testosteron ve dihidrotestosteron düzeylerinde yükselme sağlandığı bildirilmiştir. Fertil erkekler üzerinde yapılan bir çalışmada seminal çinko düzeyi yüksek olan grupta semen parametrelerinin anlamlı derecede daha iyi olduğu saptanmıştır. Çinko takviyesinin semen parametreleri üzerine etkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada ise çinko takviyesinin çoğu semen parametreleri üzerinde pozitif etkisinin olduğu gösterilmiştir. Plasebo kontrollü bir çalışmada 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.

Vitamin B3 (Niasin)

Niasin, kimyasal adı Piridin-3-Karboksilik Asit, kimyasal yapısı nikotink asitten ibaret olan suda çözünen B grubu bir vitamindir. Vitamin B3 vücudun protein, karbonhidrat ve yağ metabolizması ve sentezinde görev alır. Ayrıca DNA tamiri ve transasyonda rolü bulunur. Enerji üretiminde ve antioksidan mekanizmalarda rol alan NAD ve NADP'nin öncüsüdür. Diğer B vitaminleri ile birlikte endojen antioksidan mekanizmaları harekete geçirmektedir. Yapılan deneysel bir çalışmada varikozel 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 fragmentasyonunda anlamlı azalma izlenmiştir. Bu değişimlerin tek karbon siklusu aracılığı ile endojen antioksidan sistemlerin aktivasyonu sonucu gerçekleştiği belirtilmiştir.

Vitamin B6 (Piridoksin) ve Vitamin B2 (Riboflavin)

Piridoksin özellikle protein metabolizmasında önemli bir koenzimdir ve birçok nörotransmitterin sentezinde rol oynar. Ayrıca tek karbon siklusundaki metil donörlerini aktive ederek veya koenzim olarak görev yaparak homosistein düzeyinin artışına engel olmaktadır. Homosisteinin transsülfürasyonla sisteine dönüştürülmesi de piridoksine bağımlı reaksiyonla oluşur. Artan homosistein düzeyinin sperm DNA bütünlüğünü bozduğu ve uygun gen ekspresyonuna engel olduğu bilinmektedir. Riboflavin ise elektron transport zincirinde görev alan birçok enzimkoenzimidir. Aktif formları flavin mononükleotid ve flavin adenin dinükleotid'dir. 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 aksama-ya bağlı olarak hiperhomosisteinemiyle ilişkili bozukluklar da tanımlanmıştır. Deneysel çalışmalarda sperm konsantrasyonu, motilitesi ve morfolojisinde anlamlı etkileri izlenmiştir. Ayrıca bu iki b grubu vitaminin 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.

A Vitamini

A vitamini, ön maddesi olmadan vücut tarafından sentezlenemediğinden insanlar ve tüm memeli hayvanlar için dışarıdan alınması zorunlu bir vitamindir. Kimyasal olarak bir terpen olan ve sekiz izopren birimden biyokimyasal olarak sentezlenen beta karoten ince bağırsak mukozasında beta karoten dioksijenaz tarafından yıkıma uğrayıp bir tür A vitamini olan retinole dönüşür. Erkek infertilitesinde takviye amaçlı kullanımında C vitamini ile birlikte alınmasının fertilizasyon oranlarını artırdığı ancak canlı doğum oranlarına anlamlı etkisi olmadığı gösterilmiştir.

Folik Asit

B grubu vitaminlerden birisi olup DNA sentezi ve RNA transferinde görev alır. Güçlü bir antioksidan olan glutatyon oluşumunda ve metiyonin oluşumunda

önemli rol oynar. 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. Subfertil hastalardaki folik asit takviyesi ile yapılan randomize, plasebo kontrollü çalışmada sadece sperm konsantrasyonunda artış sağladığı, motilite ve morfolojiye etkili olmadığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada yardımcı üreme tekniklerinde folik asit kullanıldığında gebelik oranlarında anlamlı artış olduğu 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. Deneysel bir çalışmada selenyum takviyeli probiyotiklerin, trigliserit seviyelerini düşürdüğü ve sperm sayısı, motilite ve normal morfolojiyi geliştirdiği gösterilmiştir. Başka bir çalışmada selenyum eksikliğinde spermelerde morfolojik anormallikler ve sperm motilite bozuklukları gösterilmiştir. Selenyumun 468 infertil hastada değerlendirildiği bir çalışmada ise hem sperm konsantrasyonu, hem motilite, hem de morfolojide anlamlı düzelme sağladığı gösterilmiştir. Yapılan birçok çalışmada, selenyumun erkek infertilitesinde diğer antioksidanlarla birlikte kullanıldığında sinerjistik olarak pozitif etki ettiği ve selenyum eksikliğinin sperm sayı ve motilitesindeki bozulmaya neden olabileceği belirtilmektedir.

B12 Vitamini

İnsan vücudunda üretilmediğinden egzogen olarak alınması gereken ve özellikle hayvansal kaynaklı gıdalarla alınabilen bir vitamindir. Eksikliğinde makrositer anemi ve bazı nöropsikiyatrik hastalıklar ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca son yıllarda eksikliğinde tek karbon siklusundaki aksamaya bağlı ola-

rak 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.

Tribulus terrestris (Demir diken)

Özellikle Çin ve İran geleneksel tıbbında çok çeşitli hastalıkların tedavisinde eski tarihlerden bu yana kullanılmıştır. Diüretik, immünomodülatör, antidiabetik, antienflamatuar, analjezik, antibakteriel özellikleri başta olmak üzere çok sayıda farmakolojik aktiviteleri mevcuttur. İçeriğindeki protodiosin ile testosteron düzeyini etkileyerek libido ve seksüel aktiviteyi artırmaktadır. Sperm sayısı, morfolojisi ve hareketini artırdığına dair çok sayıda çalışma mevcuttur. Güncel bir çalışmada anormal semen parametreleri olan 65 infertil erkeğe demir diken ekstresi verilerek semen parametreleri, vücut yağ oranı ve steroid hormon düzeylerindeki değişimler araştırılmıştır. Sonuç olarak vücut yağ oranında azalma, dihidrotestosteron düzeyinde artış, sperm sayı ve hareketinde artış saptanmıştır.

Epimedium

Berberidaceae ailesinin bir üyesi olup *E. grandifloem* ve *E. sagittatum* sıklıkla erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılırlar. İçerdikleri major aktif bileşenler icariin ve epimidin A, B, C'dir. Birçok deneysel çalışmada testiküler toksisitenin etkisini azalttığı, testiküler serbest oksijen radikal miktarını düşürdüğü, sperm DNA'sındaki oksidatif hasarı inhibe ettiği gösterilmiştir. Erkek infertilitesinde takviye edici ajan olarak kullanımına yönelik yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır.

Kırmızı Ginseng

Uzak doğu'da yetiştirilen bir bitki türü olan Kırmızı ginseng'in birçok kanser tedavisinde, diabetes mellitusta, hipertansiyonda, Alzheimer hastalığında ve cinsel fonksiyon bozukluklarında etkili olduğu düşünülmektedir. Bu etkilerini

antioksidan özellikleri ile oluşturduğu düşünülmektedir. Erkek infertilitesi için verilen takviye Kırmızı ginseng ile anlamlı etkileri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Varikosele sahip 80 infertil erkeğin değerlendirildiği randomize plasebo kontrollü bir çalışmada hastalara üç ay boyunca Kırmızı ginseng tedavisi verilmiştir. Varikoselektomi operasyonu sonrası Kore ginseng tedavisi alan hastalarda plasebo grubuna göre sperm sayı, hareket ve morfolojisinde anlamlı düzelmeler olduğu bildirilmiştir. Tedavi süresince olumsuz bir yan etki bildirilmemiştir.

Lepidyum Meyenii (MACA)

Orta And Dağları'nda yetişen bir Peru bitkisi olup Brassicaceae bitkisinin köküdür. Geleneksel olarak cinselliği ve fertilitiyi geliştirmek amacıyla yüz yıllardır kullanılmaktadır. Deneysel çalışmalarda spermatogenezini canlandırdığı gösterilmiştir. Yapılan klinik bir çalışmada dokuz erkeğe dört ay boyunca Maca 1500 veya 3000 mg/gün MACA tablet verilmiştir. Sonuç olarak seminal hacimde, sperm sayısında ve sperm hareketliliğinde anlamlı artış saptanmıştır. Randomize, plasebo kontrollü güncel bir çalışmada hafif astenozoospermi ve/veya hafif oligozoospermik 69 hasta, 12 hafta süreyle MACA (n = 35) veya plasebo (n = 34) (2 g/gün) almıştır. Sperm konsantrasyonunda anlamlı artış sağlandığı ancak semen hacmi, sperm motilitesi ve morfolojisinde anlamlı bir farklılık oluşmadığı gösterilmiştir.

Astaksantin

Astaksantin, bazı kabuklu deniz canlılarında bulunan ve karotenoidler arasında yer alan bir pigmenttir. Diyabet, karaciğer ve böbrek hastalıkları, kanser, kronik inflamatuvar hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, göz ve cilt hastalıkları, metabolik sendrom, gastrointestinal hastalıklar ve nörodejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli hastalıkları önleme ve tedavi etme potansiyeline sahiptir. E vitamini ile karşılaştırıldığında 100 kata kadar daha yüksek antioksidan aktiviteye sahiptir. Yapılan in vitro çalışmalarda sperm fonksiyonları üzerinde olumlu etkisi gösterilmiştir. İnfertil erkeklerde yapılan ilk klinik çalışmada astaksantin takviyesi ile inhibin B konsantrasyonunda, sperm lineer hızında, ROS seviyelerinde ve gebelik oranında olumlu değişiklikler sap-

tanmıştır. Daha sonra yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada ise oligoastenoteratozoospermik 80 hastaya 16 mg/gün oral astaksantin verilmiş plasebo grubu ile karşılaştırılmıştır. Herhangi bir sperm parametresinde anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Ancak L-karnitin ile kombine edilerek yapılan daha güncel bir çalışmada idiyopatik oligoastenozoospermisi olan hastalarda semen volümü, sperm sayısı ve motilitesinde anlamlı artış, sperm DNA hasarında anlamlı azalma izlenmiştir.

Saw Palmetto

Saw Palmetto, benign prostat hiperplazisinin tedavisinde sıklıkla kullanılan, alternatif olarak *Serenoa repens* veya Amerikan cüce palmyesi olarak bilinen bir bitkidir. Temel olarak serbest yağ asitlerini, metil ve etil esterleri, gliseritleri, flavonoidleri ve sterollerini içerir. Şimdiye kadar Saw palmetto takviyesinin sperm kalitesi ve oksidatif hasar üzerindeki etkilerini araştıran az sayıda kanıt olmasına rağmen, anti-inflamatuar ve antioksidan özellikleri, erkek infertilitesinin tedavisinde potansiyel bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda prostat düzeyinde toplam glutatyon, SOD ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitesini artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle sperm kalitesi ve metabolizmasını iyileştirebileceği konusunda potansiyel bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir.

Lesitin

Lesitin, diğer adıyla fosfatidilkolin, genel olarak glikolipidler, trigliseridler ve fosfolipidlerden oluşan bir karışımdır. Yumurta sarısından ya da soya fasulyesinden elde edilir. Lesitin vücutta sperm dahil bütün hücreler tarafından ihtiyaç duyulan bir maddedir ve hücre zarını oluşturan yapıtaşlarından biridir. Yapılan deneysel bir çalışmada etanol ile oluşturulan testiküler hasarın lesitin ile geri dönüşünün sağlandığı gösterilmiştir. Gelecekte yapılacak çalışmalarda erkek infertilitesinin tedavisinde kullanılacak potansiyel bir rolü olduğu düşünülmektedir.

Resveratrol ve Epikateşin

Yeşil çay ve üzüm çekirdeğinde bulunan polifenollerdir. Doğal antioksidan aktiviteleriyle bilinirler ve vasküler, viral, gastrointestinal ve inflammatuar hasta-

lıkların tedavisinde geleneksel olarak kullanılmaktadır. C vitamininden 20 kat daha fazla antioksidan kapasitesinin olduğu saptanmıştır. Takviyeleri ile, hem erkeklerde hem de kadınlarda oksidatif stresi anlamlı olarak düşürme ve gametlerin kalitesini artırma potansiyeline sahiptir. Düşük konsantrasyonlarda sperm ve oosit parametreleri üzerinde olumlu etkiler sergilerken, nispeten daha yüksek konsantrasyonlarda zıt bir etki ortaya çıkarabilirler. Egzojen alımı ile sperm motilite ve viabilitesinde anlamlı iyileşmeler gösterilmiştir.

Miyo-inositol

Myo-inositol, B vitamini kompleksinin bir üyesi olarak kabul edilen şeker benzeri bir moleküldür. Lipidlerin sentezinde ve hücre büyümesinde rol oynayan en önemli hücre zarı elemanlarından biridir. Seminifer tübüllerdeki konsantrasyonunun serumdan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Randomize bir çalışmada oligoastenozoospermik 37 hastada miyo-inositol takviyesi ile sperm motilitesinde anlamlı artış izlenmiştir. Gebelik oranının da tedavi verilmeyen kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunduğu belirtilmiştir. Ayrıca sperm kriyoprezervasyonunda da anlamlı katkı sağladığı gösterilmiştir.

Kuersetin

Polifenollerin flavonoid grubundan bir bitki flavonolüdür. Birçok meyve, sebze, yaprak, tohum ve tahılda bulunur. Özellikle kırmızı soğan ve lahana kayda değer miktarda kuersetin içermektedir. Güçlü antioksidan, antiinflamatuvar, anti kanserojen ve metal bağlayıcı aktiviteleri nedeniyle büyük ilgi görmektedir. Özellikle lökositospermik infertil hastalarda kuersetin takviyesi ile semen H₂O₂ seviyesinin anlamlı olarak düştüğü, sperm motilitesinin anlamlı olarak artış gösterdiği saptanmıştır. Kuersetin'in sadece serbest radikalleri temizlemekle kalmadığı, aynı zamanda glutatyon s-transferaz gibi endojen antioksidan sistemlerin aktivitelerini desteklediği de gösterilmiştir.

SONUÇ

Mevcut çalışmalar ışığında, antioksidan takviyelerinin sperm morfolojisi, motilitesi ve sayısı üzerine 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 olaylarda, plaseboya göre veya tedavi almayanlara göre anlamlı farklılık izlenmemektedir. Yukarıda bahsedilen fitoterapotik ajanların geleneksel tıpta infertilite üzerine etkinliği gösterilmiş olup aynı zamanda yapılan çok sayıda klinik çalışmada da sperm parametrelerinde anlamlı iyileşmeler yapıldığı gösterilmiştir. Klinisyenler yardımcı üreme yöntemlerinin bir parçası olarak subfertil erkeklere 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.
- Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A, Stankiewicz MT, Jordan V, Showell MG. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 3: CD007411. doi: 10.1002/14651858.
- 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 oligoastheno-

- teratozoospermia 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 (editörs). *Oxidative stress and inflammatory mechanisms in obesity, diabetes and the metabolic syndrome.* Newyork: 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. doi: 10.1080/14647273.2021.2025271.
- 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, Culasso F, Gandini L, Lombardo F, Dondero F. Placebocontrolled, 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., Peerson, 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, Tavalae 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, Mínguez-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.
- Keshmand, 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. *H. 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 lyn 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 oligo-astheno-teratozoospermia: 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., Khatoun, N., Azmi, M.A., Rajput, M.T., Zaidi, S.I., Azmi, M.A., Perveen, R., Naqvi, S.N., Rashid, 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 oligoasthenospermic 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.

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. Tıp Fakültesi Öğrencileri için Üroloji Ders Kitabı
23. Ürolojide Sık Kullanılan Deney Hayvan Modelleri
24. Prematür Ejakülasyon Kontrol ve Takip Algoritmi
25. Sorularla AAM ve Fesoterodin Tedavisi Hakkında Bilinmesi Gerekenler
26. Uretra Darlıklarında Tanı, Tedavi ve Takip Protokolleri
27. Metastatik Böbrek Tümöründe Güncel Tedaviler
28. Mesane Kanseri İntravezikal Tedaviler
29. Lokal İleri Evre Prostat Kanseri
30. Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Tedavi
31. Prostat Kanseri Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Hedefe Yönelik Biyopsi Kılavuzu
32. Benign Prostat Hiperplazisi Tedavisinde Fitoterapi
33. Tek Karbon Siklusu Üzerinden Etki Eden Tamamlayıcı Tedavilerin Erkek İnfertilitesindeki Yeri
34. Ürologlar İstatistik Hakkında Ne Bilmelidir?
35. Sorularla AAM Tedavisinde Oksibutinin Transdermal Flaster
36. Multiparametrik MRG/TRUS Füzyon Biyopsi Cihazları
37. Ürolojik Cerrahilerde Tromboprofilaksi
38. Ürogenital Sistemde Görülen Prekanseroz Lezyonlar
39. Tribulus Terrestris (TT)'in Eretil disfonksiyon Tedavisinde Kullanımı
40. Üroloji Pratiğinde Florokinolonların Kullanım Endikasyonları, Yan Etkileri ve Riskleri (TÜD-2019)
41. Sorularla Eretil Disfonksiyon Tanı ve Tedavisinde İntrakavernozal Prostoglandin E1 Uygulamasının Değerlendirilmesi
42. Hipogonadizm Tanı, Tedavi ve Takip Kılavuzu
43. Nitrofurantoin: Eski Aktör Yeni Rol
44. Tolterodin SR Hakkında Bilinmesi Gerekenler
45. Üroloji Pratiğinde Fosfomisin Güncel Durumu (TÜD-2020)
46. Videolar Eşliğinde Uretra Darlığı Cerrahi Tedavileri
47. Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Tamamlayıcı Tıp Ürünlerinin Rolü
48. Robotik Cerrahinin Ürolojide Dünü, Bugünü ve Yarını
49. BNO 1045'in (Canephron®) Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanımı
50. Rosgenyl Man'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