

# Oksidatif stresin fertilitiye etkisi ve infertil erkeklerde anti-oksidan tedavinin yeri

Prof. Dr. Selahittin Çayan<sup>1</sup>, Uzm. Dr. Arman Özdemir<sup>2</sup>, Prof. Dr. İrfan Orhan<sup>3</sup>, Prof. Dr. Barış Altay<sup>4</sup>, Prof. Dr. Ateş Kadioğlu<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

<sup>2</sup>Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

<sup>3</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

<sup>4</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

<sup>5</sup>İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Androloji BD

Korunmasız 1 yıllık süreye rağmen çocuk sahibi olmak isteyen çiftlerin %15'inde infertilite sorunu bulunmaktadır (1). Fertilité sorununda erkek faktörünün %50 oranında görülmesi ve sorunların pek çoğunun korunabilir ve tedavi edilebilir faktörlerden oluşması, erkek infertilitesinin tanı ve tedavisinin önemini artırmaktadır (2). Üremeye yardımcı tedavi yöntemlerindeki ilerlemelere rağmen erkek üreme sağlığı uzmanının görevi sadece sperm elde etme yöntemlerini uygulamakla kalmayıp, erkeğin üreme sağlığının iyileştirilmesi, kaliteli spermi daha az girişimsel yöntemle elde edilmesi hedeflenmelidir.

Bu derlemede serbest oksijen radikallerinin (ROS) erkek fertilitésine etkisi ve infertil erkeklerde antioksidan tedavinin rolü irdelenmektedir.

## Erkek infertilitesinin nedenleri ve ROS ilişkisi

Erkek kaynaklı fertilité problemi yaratan nedenler, sıkkılık sırasıyla, varikosel, idiyopatik-açıklanamayan infertilite, obstrüksiyon, inmemiş testis, immünolojik mekanizmalar, ejakulasyon bozukluğu, testiküler yetmezlik, ilaç-radyasyon etkisi ve endokrin bozukluklardır (2). Bu nedenlerin pek çoğunun hücre düzeyinde etkisi ROS nedeniyle ortaya çıkmakta ya da ROS artışı ile patolojisini tamamlamaktadır.

İnfertil olguların büyük kısmını oluşturan açıklanamayan-idiyopatik infertilitede ise DNA hasarının ölçülebildiği yöntemlerin artışı ile ROS hasarının etkisi anlaşılmaya başlanmıştır (3). Örneğin varikoselin yol açtığı hasarın önlenmesi ile sperm DNA hasarının azalması ve üremeye yardımcı tedavi yöntemleri ile başarı artışını bildiren çalışmalar, infertilite kliniklerinde erkek faktörünü değerlendiren uzmanın önemini ve multidisipliner çalışma gerekliliğini artırmaktadır. Üreme sağlığı ile birlikte nikotin tüketiminin azalması ve obezite üzerine genel koruyucu

hekimlik ve kampanyaların yapılması, erkek faktörüne bağlı infertilite tedavisi üzerine başarılı sonuçlarını vermeye başlamıştır (4,5).

Erkek infertilitesine yol açan nedenler lokalizasyonuna göre incelendiğinde;

**Pre-testiküler nedenler:** Hipogonadotropik hipogonadizm, hiperprolaktinemi, Kallmann sendromu ve hipergonadotropik hipogonadizm. Pre-testiküler hasarda spermatogenezi sağlayacak hormonal süreç bozulmakta, serbest radikal hasarının süresi ve ortamı oluşmaktadır.

**Testiküler nedenler:** Varikosel, kriptorşidizm, testis kanseri, radyasyon etkisi, kemoterapi, genetik nedenlere bağlı azospermi/oligospermi, çevresel faktörler, testis hasarı, primer silier diskinezi, Sertoli cell only sendromu (primer/sekonder), antisperm antikorları ve DNA hasarı. Testiküler hasara sebep olan nedenlerin çoğunda, doğrudan DNA hasarı olmakta ve ROS artışı ile sonuçlanmaktadır. Üreme çağındaki erkeklerin %8'i tıbbi yardım almakta, bunların %10'u üreme sağlığında bozulmayı gösteren bulgu vermekte ve %35'inde varikosel saptanmaktadır. Primer infertilite ile başvuran olguların %35'inde ve sekonder infertilite ile başvuran olguların %80'inde varikosel saptanmaktadır. Klinik, palpe edilebilir varikoselin bozulmuş sperm parametreleri, uygun cerrahi tedavisi sonrası, sperm parametreleri ve gebelik oranlarında artışla sonuçlanır. Varikosel mevcut infertil semen örneğinde, seminal ROS seviyeleri yüksek ve varikoselin derecesi artıkça DNA hasar oranında artış görülmektedir (6). Varikoselektomi sonrası, seminal oksidatif stres azalmakta, seminal antioksidan kapasite artmakta ve sperm kalitesi yükselmektedir (7,8). Bir meta-analizde, varikoselektomi sonrasında semen oksidatif stresin azaldığı ve spontan gebelikte artış bildirilmektedir (9).

**Post-testiküler nedenler:** Vaz deferens agenezisi, Young sendromu, ejakulator kanal tıkanıklığı/ seminal vezikül disfonksiyonu, vazektomi ve geri dönüşümü, sinir hasarı nedeniyle ejakulator fonksiyon bozukluğu, ilaçlar, prostat cerrahisi ve koitus nedeniyle faktörlerdir. Post-testiküler nedenlerde ise sperm geçiş zamanının uzaması ile ROS etkisi ve sperm hücrelerinin hasarı söz konusudur. Vazektomi ile bozulmuş kan-testis bariyeri, immun cevaba sebep olmakta, vazektomi sonrasında seminal, orşiopeksi sonrasında da mevcut spermatozoada ROS ve DNA hasarı yüksek düzeyde görülmektedir (6). Testis torsiyonları sonrasında da serbest radikal seviyeleri yüksek saptanmaktadır (10).

Oksidatif stres, ROS ile antioksidan olarak isimlendirilen, enzimatik olan-olmayan, koruyucuların dengesizliği neticesinde ortaya çıkar. Primer enzimatik antioksidanlar; superoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon dismutazdır. Superoksit dismutaz, superoksidi O<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'e çevirir. Glutatyonun sülfhidril grubu taşıyan sistin parçası en önemli enzimatik olmayan antioksidandır ve serbest radikalleri doğrudan yakalar. E ve C vitaminleri de enzimatik olmayan önemli serbest radikal tutuculardır.

Spermatojenin ve döllemenin, sperm kapasite ve sperm-oosit füzyonu aşamalarında ROS fonksiyonu kritiktir. Artmış ROS seviyeleri, özellikle lipid peroksidasyonu yoluyla sperm kalite ve fonksiyonunun azalması ile sonuçlanır (11). Seminal sıvıda superoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz bulunur (12–14).

Normal semen örneğinde hücre faaliyeti için gerekli ve antioksidan mekanizmalarla kontrol altında olan ROS, hücre hasarını önleyerek faydalı çalışırken, ROS artışının yüksek, antioksidan kapasitenin düşük olduğu, dengenin bozulduğu durumda oksidatif stres ve hasar başlar. Normal semen örneğinde nötrofillerden oluşan sınırlı miktar lökosit, ROS kaynağı olabilmektedir. İnfertil semen örneğinde lökospermi, peroksidaz pozitif lökositlerin (> 1 milyon/ml) bulunduğu durumda, sperm sayısı, konsantrasyon ve morfoloji parametrelerinin de anormallik gösterdiği görülmektedir.

Seminal lökositler kadar, spermatozoanın kendisi de ROS kaynağıdır. Erişkin sperm hücresinde ROS zengin sitoplazma oluşmaktadır. Sperm maturasyonunda bozulma sonrası sitoplazmada ROS artışı ve daha yüksek seviyede doğrudan DNA hasarına sebep olmaktadır.

### Tütün ve çevre faktörleri

Sigara dumanındaki toksinlerin erkek üreme sistemine ulaştığı ve seminal plazmada etki gösterdiği bilinmektedir (15). ROS seviyesinde artış, lökosit ve yuvarlak hücre artışı, DNA hasarında artış görülmektedir. Nikotin tüketimi, endüstriyel atıklar, skrotal ısı artışı gibi dış etmenlerde semende ROS artışı ile sperm hasarına neden olur. Nikotin ve metabolitlerine, spermatozoada hatta invitro fertilizasyon (IVF) sonrası embriyoda rastlanmaktadır. Seminal plazma vitamin E ve C seviyeleri düşmekte, oksidatif hasar artmaktadır (16,17). Etilezizm-Alkol alımı- ethanol artışı ve oksidatif hasar ile fertilitiyi etkilemektedir.

Esnek vinyl plastikleri endüstriyel pek çok üründe bulunur. Tıbbi cihazlar, oyuncaklar, yer ve duvar kaplamaları, kişisel bakım ürünleri ve gıda saklama-paketleme ürünleri fitalleri içerir. Yiyecekler, cilt ve özellikle inhalasyonla alınan çevresel toksinler spermatojenin ve sperm DNA hasarını artırarak fertilitiyi etkilemektedir (18–20).

### Enfeksiyon/İnflamasyon

Dokunun mikroorganizma ile karşılaşması savunma sisteminden lökosit-makrofaj artışı sonuçta oksidatif kapasitenin artışı ile sonuçlanmaktadır. Paraplejik olgularda genitoüriner enfeksiyon sıklığı yüksektir ve ejakülasyon tipine bağlı olmaksızın, artmış oksidatif stres nedeniyle sperm motilitesinde azalma görülmektedir (21). Enfekte genitoüriner sistemde otoimmün cevap ile seminal ve prostat antijen artışı, proinflatuvar sitokinlerde artış ve ROS artışı ile sonuçlanmaktadır. Antijenik cevapla T lenfositleri salınmakta, TNF-alfa IFN-gama ve IL-beta gibi sitokinlerin artışı ile oksidatif stres süreci başlamaktadır.

Chylamidia ve üreoplazma gibi mikroorganizmalara yönelik antibiyotik ve anti-inflatuvar ilaçların kullanımı sonrasında semen ROS seviyeleri azalmakta, sperm parametrelerinde iyileşme ve doğal gebelikte artış görülmektedir (22,23).

### Erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde semen analizi ve ROS kaynakları

Standart-konvansiyonel semen parametrelerinin, konsepsiyonel gebelik konusunda prognostik bilgi vermesi yetersiz kalmaktadır. Fertil erkeklere dair yeni bilgi ile değişen semen alt referans değerleri, daha geniş bir normal parametreler zinciri ile karşı karşıya olduğumuz gerçeğini

Semen analizi (WHO 2010) (5)	Normal referans değerleri
Ejakülat volümü	> 1.5 ml
Sperm sayısı	> 15 milyon/ml.
Total sperm sayısı	>39 milyon/ejakülat
Motilite	>%40
İleri motilite (a+b)	>%32
Normal morfoloji (Kruger)	>%4
Vitalite (canlı sperm)	>%58
Peroksidaz + lökosit	< 1 milyon/ml.
pH	≥7.2

ortaya koymuştur (5).

MacLeod'un 1943 yılında katalaz ile inkübe edilmiş semen örneğinde, spermatozoa hareket artışını bildirmesiyle, oksidatif stresin erkek infertilitesinde rolü olduğu anlaşılmaya başlamıştır. Normal oksidatif metabolizmada sperm üretimi için düşük derecede hidrojen peroksit gereklidir. Yine normal sınırdaki dengede ROS, fertilizasyonda sperm kapasitasyonu için gereklidir.

Spermatogenezde normal seviyede ROS, kapasitasyon öncesinde spermi hazırlamaktadır. Hidrojen peroksit, akromozom reaksiyonunu uyarmaktadır ve tirozin fosforilasyonu ile spermin zona pellusidaya bağlanmasını sağlamaktadır. Germinal epitelden ayrılan spermatozoanın sitoplazması hücreden atılmaktadır. Sitoplazma artıkları glukoz-6 fosfat dihidrojenaz enzimi kaynağıdır, nikotinamid dinükleotid fosfat (NADPH). Hücre zarında NADPH oksidaz ROS üretimine sebep olmaktadır (24,25). Semende sperm hücreleri (intrinsic) ve lökositler (extrinsic) iki temel serbest radikal kaynağıdır. Lökositler 1000 kat yüksek ROS üretimi yapabilir, buradan oksidatif stresin lökosit yoğunluğu ve lokasyonu ile artış gösterdiği bildirilir. Fertilitate açısından hasarın en kritik olduğu nokta DNA hasarı ile (26).

Sperm fonksiyonunun ileri testlerle araştırılması ise yeni literatürün konusu olmaktadır. Erkek subfertilitesinde ROS ve DNA hasarının ölçülmesi ve klinikteki etkisi, üremeye yardımcı tedavi yöntemlerinde başarı vurgusunu artıran bir konu olmaktadır (3). Açıklanamayan-idiyopatik infertilitede semenin metabolizma profilinin incelenmesi de gelişmektedir. İç ve dış kaynaklı ROS ile sperm DNA'sında parçalanma ve lipid peroksidasyonu pek çok olgunun sorunudur. Antioksidan tedaviler ile bu etkinin giderilmesi infertilite tedavisinin yönetiminde kanıtı yerini almaktadır (27–29). Burada ileri sperm fonksiyon testleri rutin olarak önerilmemekte fakat üremeye yardımcı tedavi yöntemle-

rinden hangisinin kullanılacağı yönünde karar için özellikle sperm DNA hasarı, seminal oksidatif stres ve antioksidan düzeylerinin tayini önem kazanmaktadır (30).

### Sperm DNA hasarı ölçme yöntemleri

Oksidatif stress altında replikasyon ve onarım mekanizmaları bozulmakta, özellikle DNA polimeraz enzimi, hidrojen peroksitten etkilenmektedir (31–33). Anormal kromatin paketleri, artmış ROS ve apoptosis ile DNA hasarı oluşur. Single Cell Gel Electrophoresis Assay, Comet ile jel elektroforezi yapılarak, DNA sıra kırılmaları ve hasar ölçülebilir. Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated deoxyuridine triphosphate nick-end labeling (TUNEL) assay metodu, kırık DNA hidroksil uçlarına florasanla işaretli nükleotidlerin transfer edilmesi ve flow sitometri ile DNA parçaları tesbit edilebilir. Sperm chromatin structure assay (SCSA) ile düşük pH ortamında DNA kırıkları olan parçalar bölümlerine ayrılır ve acridine boyası-flow sitometri ile DNA hasarı % olarak ölçülür. Sperm parametrelerinin konvansiyonel testlerde normal olduğu, açıklanamayan infertilite olgularında, DNA fragmentasyon indeksinin (DFI) %30'un altında olduğu IVF sikluslarının, DFI>30 olduğu olgulara göre anlamlı oranda daha başarılı olduğu meta-analizler ile bildirilmiştir (34,35).

### Erkek fertilitesine olumlu destek sağlayan besinler

#### Arginin

Pek çok hayvan ve bitki besiniyle alınabilen, vücutta glutamin, glutamat ve pralinden sentez edilebilen yarı-esansiyel bir aminoasittir. Nitrik oksit sentezinin öncüsü olduğu için endotel fonksiyonunda yer alır, pek çok vasküler hastalığın patofizyolojisinde görülür. De novo biyosentezi yeterli arginin sağlamayabilir. Çocuk besin profilinde gerekliliği bildirilirken erişkin diyetindeki gereklilik belirsizdir. Çalışmalarda 1–15 gr günlük kullanımı ile sperm sayısı > 10 milyon/ml olan subfertil erkeklerde sperm parametrelerinde iyileşme bildirilmektedir (36,37).

#### Çinko

Çoğu prostat bezinde olmak üzere vücutta 2–4 mg bulunan esansiyel mikromineraldir. DNA bağlanmasında ko-faktör olan bir metalloproteindir. Bakır/çinko süperoksitdismutaz DNA hasarının onarılmasında yer alır. Testis gelişimi ve spermiogenezde yer alır. Eksikliğinde hipogonadizm, testis-seminifer tübül atrofi, sekonder seksüel karakterin

gelişiminde gerilik görülür (38). Günlük 400 mg çinko ile semen parametrelerinde iyileşme görülmektedir (38,39).

### **Selenyum**

Hücre içi antioksidan glutatyon peroksidazı (GPX-4) redükte eden ve antioksidan kapasiteyi artıran eser elementtir. Günlük 100 mcg kullanımı ile sperm motilitesinde artış bildirilmiştir (40). Erişkin için 55 mcg/gün alt limit — RDA, 4000 mcg/gün tolere edilebilir üst limit olarak bildirilmiştir.

### **Koenzim Q10 (ubiquinone)**

İç mitokondri zarında, flavoproteinler ile sitokrom arasında bağ kurarak, oksidatif fosforilasyonda rol alır. Vasküler patolojilerde, LDL peroksidasyonu damar sertleşmesine giden süreci başlatmaktadır. CoQ10 desteklenmiş bireylerde, plazmada ubiquinol artmakta ve LDL peroksidasyonu na direnç gelişmektedir. Ubiquinol/ubiquinone oranı, LDL/CoQ10 oranı koroner risk için kullanılmaktadır (41).

Sperm motilitesini sağlayan yoğun mitokondri enerjisi sağlam hücre zarı ve dengesini sağlayan CoQ10 bağımlıdır. Seminal sıvıda yoğun olan CoQ10 hücre içi ve hücre dışı hareketlilik göstermektedir. Varikosel olgularında tedaviden sonra CoQ10'un antioksidan-oraracı ihtiyacı hücre içi ve dışı transport etkinliğinin azalmasıyla ortaya çıkmaktadır.

Gonadotropin (r-FSH) tedavileri sonrasında da CoQ10 artışı olmaktadır. Sperm parametrelerinde değişme görülmesine de fertilizasyonda artış bildirilmektedir. Çift kör randomize plasebo kontrollü çalışmalarda 6 ay CoQ10 kullanımı sonrasında seminal sıvıda ve spermatozoada CoQ10 artışı ile mitokondrinin solunum zincirinde düzelme, antioksidan kapasitenin artışı ve sonuçta sperm parametrelerinde özellikle ileri hareketlilikte artış, spontan gebelik ve üremeye yardımcı tedavi yöntemleri kullanımı ile fertilizasyonda artış bildirilmiştir (42).

CoQ10 300 mg/gün 6 ay süre ile kullanımı sonrası sperm sayı ve motilitesinde artış bildirilmiştir. Serum inhibin B seviyeleri artarken, FSH düşmesi sadece sperm fonksiyonu değil, Sertoli hücre fonksiyonunda da artış görülmesini açıklamaktadır (42).

### **Karnitin ve L-karnitin**

Karaciğer ve böbrekte lysine ve methioninden sentez edilir. Epididimal sıvıda doğal olarak bol miktarda bulunur ve epididimde plazmadan 2000 kat yüksek konsantrasyondadır. L-karnitin aktif uzun zincirli yağ asitlerini (acyl-

CoA) hücre içine taşıyarak enerji metabolizmasında yer alır. L karnitin epididimde sperm hücre içine taşınır, yağ asitlerinin, sitozolden mitokondriye geçişinde görev alır, L-asetil-karnitin (LAC) formunda sperm motilitesini başlatır. Plasebo kontrollü çalışmada karnitin ve asetil formlarının tek başına ya da kombine kullanımı ile sperm motilitesinde artış ve ROS seviyelerinde azalma bildirilmiştir (43,44). Günlük 1-2 gram kullanımı ile sperm motilite ve morfolojisinde iyileşme bildirilmektedir, ancak artan dozların biyoyararlanımı olmadığı bilinmektedir.

### **Glutatyon**

Epididimde salınır ve lipid peroksidasyonunu önleyerek antioksidan etki gösterir. Günlük 600 mcg intramüsküler kullanımı ile sperm kinetiğinde iyileşme, morfolojide düzelme bildirilmiştir (45).

### **Vitamin E**

Yağda çözünen bir antioksidandır. Besin kaynaklı pe-ta-gama-delta tokoferoller ise çok düşük konsantrasyonlu moleküllerdir. Vitamin E antioksidan etkisini, oksidatif yağ peroksidasyonunun tekrarlayan zincir reaksiyonunu durdurarak göstermektedir. Vitamin E' nin etkisi az miktarda selenyuma bağlıdır. Lipid peroksidasyonunu önleyen mekanizma esnasında oluşan hidrojen peroksit moleküllerinin redükte olması selenyum bağımlı glutatyon peroksidaz ile olmaktadır. Vitamin E'nin günlük 800 mg üstü dozları karaciğer ve yağ dokusunda depolanarak toksik etkisi olabilir. Tromboflebit, kanama-pıhtılaşma bozukluğu, gonadal disfonksiyon, prokarsinogenik etkisi çalışmalarda gösterilmiştir (46). İnfertil erkekte önerilen doz 15 mg/gün olmakla birlikte (RDA), 1000 mg/gün tolere edilebilir üst limit olarak bildirilmektedir. Bir meta-analizde 19 klinik çalışmanın uzun dönem 400 mg/gün üstünde kullanımının mortalite nedeni olabileceği bildirilmiştir (47).

### **Vitamin A**

Askorbik asit diyetle alınır ve vücutta sentez edilemez. Antioksidan özellikleri güçlüdür ve NADPH-glutatyon yolları ile re-oksidize olabilir. Tavsiye edilen günlük doz RDA 75 mg/gün olarak bildirilmektedir. Günlük 1000 mg üzerinde dozların pro-oksidan ve böbrek taşı oluşumunu başlattığı, 2000 mg/gün üzerinde mortaliteye neden olduğu bildirilmiştir (48). Günlük 200–1000 mg dozları ile 4 haftalık sürede seminal sıvıda yüksek konsantrasyona ulaşılmaktadır. Motilitede düzelme yanında morfolojide

de iyileşme görülmektedir. Tedavi sonrası üremeye yardımcı tedavi yöntemleri ile gebelik oranlarında artış bildirilmektedir.

### Vitamin C

Kollajen sentezi, hormon üretimi ve antioksidan etkileri bilinmektedir. Askorbat eksikliğinde testis germinal epitelinde dejenerasyon görülür. Askorbik asitler gonadotropin tedavilerinin etkinliğini artırır. Günlük 90 mg kullanımı önerilir. C ve E vitaminlerinin 2 aylık kombine kullanımı ile sperm DNA hasarında azalma bildirilmiştir (49). Plasebo kontrollü randomize çalışmalarda, sperm kinetik parametrelerinde değişikliklik olmamakla birlikte, üremeye yardımcı tedavi yöntemleri ile gebelik oranlarında artış bildirilmektedir (49).

### Kombine destek tedavilerin sperm parametreleri ve gebeliğe etkisi

Besin kaynaklı vitamin ve antioksidanları izole etme-

nin zorluğu ve maliyeti, sentetik kimyasalların gelişimini getirmiştir. Tek bir sentetik antioksidanın uzun süre aşırı kullanımının ters etki gösterebileceği ve yan etkilerinin bulunabileceği çalışmalarda da gösterilmiş ve kombine sentetik antioksidan ürünlerin bu güven profilinde kontrollü kullanımı önerilmiştir.

Multivitamin kombine antioksidanlarla yapılan randomize çalışmalarda üremeye yardımcı tedavi yöntemleri ile gebelik oranlarındaki başarı artışının sperm parametrelerindeki iyileşme ile ilişkisi zayıf olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlıdır. DNA metilasyonu ve DNA hasarının düzelmesi ise asıl kritik nokta olarak görülüp, bu gebelik artışının aynı zamanda bir sonraki jenerasyonda DNA geçişli hastalıkların metilasyonun azalması nedeniyle azalacağı işaret edilmektedir (50).

Vitamin ve antioksidan destekleri ile üremeye yardımcı tedavi yöntemleri ile gebelik oranlarında artış bildirilmiştir (27). Tablo 1'de çeşitli antioksidanların sperm parametre-

**Tablo 1.** Çeşitli antioksidan tedavilerin sperm parametreleri ve gebelik oranlarına etkisi (27)

Günlük doz	Süre/ay	İyileşen semen parametreleri	Oksidatif stress ölçümü	Gebelik
E vitamini 300 mg	6	Motilite	MDA azalması	%17 gebelik artışı
E vitamini 300 mg	3	—	—	Zona bağlanması iyi
C vitamini 1000 mg	1	Motilite-morfoloji	—	—
E vitamini 1000 mg	2	—	—	—
E Vit 1 gr + C Vit 1 gr	2	—	DNA hasarı azalır	—
E vitamini 10 mg + C vitamini 5 mg+	3	—	MDA azalması	—
Zn 200 mg	6	Sayı ve motilite	—	—
CoQ10 300 mg	6	Sayı ve motilite	—	—
Sn 100 mcg + A vitamini 1 gr + C vitamini 10 mg + E vitamini 15 mg	3	Motilite	—	%11
Sn 200 mcg + NAC 600 mg	6	Sayı, motilite, morfoloji	—	—
Glutasyon 600 mg	2	Morfoloji ve motilite	—	—
L-karnitin 2 gr	2	—	MDA azalması	—
NAC 600mg	3	Sayı	—	—
NAC 600mg	3	Motilite	—	—
E vitamini 400 mg+ Sn 225 mcg	3	Motilite	MDA azalması	—
C vitamini 30 mg + E vitamini 5 mg + beta-glucogan 20 mg + papaya 50 mg + lactoferrin 97 mg	3	Motilite morfoloji	—	—
C ve E vitamini, Sn, Likopen, folat, Zn	3	—	—	%22

**Tablo 2.** Çeşitli antioksidan tedavilerin üremeye yardımcı tedavi yöntemleriyle gebelik oranlarına etkisi

Yazarlar	Yöntem	Tedavi	Sonuçlar
Greco (2005) (50)	İlk ICSI negatif TUNEL > %15	Vit C 1gr 2ay Vit E 1gr	DNA hasarı azalması: %76 ICSI ile gebelik: %48
Greco (2005) (51)	TUNEL > %15	Vit C 1gr 2ay Vit E 1gr	DNA hasarı azalması :%22--%9
Menezo (2007) (52)	İlk ICSI negatif DFI >%15	Vit C 400 mg 2ay Vit E 400 mg Çinko, Selenyum Beta-karoten	DNA hasarı azalması: %32--%26
Dattilo (2014) (53)	Tekrarlayan gebelik kaybı ve DFI yüksek	Vit E 400 mg 3ay Çinko, Vit B	%70 spontan gebelik

lerine ve gebelik oranlarına etkisi özetlenmektedir.

DNA hasar oranının %12'nin üzerinde olduğu durumlarda IUI ile gebelik başarısı olumsuzdur. Bir meta-analiz sonucunda Yüksek DFI varlığında IVF ve ICSI sonucu abortus görülme oranı %37 oranındayken, DFI'nin düşük olduğu durumlarda abortus %10'a düşmektedir. Tablo 2'de çeşitli antioksidanların üremeye yardımcı tedavi yöntemleriyle gebelik oranlarına etkisi özetlenmektedir.

On yedi randomize kontrollü çalışmanın (n=1665) alındığı bir metaanalizde çeşitli antioksidan tedavilerin (C ve E vitamini, çinko, folik asit, selenyum, karnitin, N-asetil sistein, karotenoid) sperm parametreleri ve gebelik oranlarına etkisi araştırıldı (28). Gebelik oranı plasebo grubunda %3 olarak gerçekleşirken antioksidan kullanan hasta grubunda gebelik oranı %19 olarak saptandı (OR:7.9). Sonuç olarak antioksidanların kullanımı ile gebelik oranlarında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı.

Cochrane veri tabanı kullanılarak 2014 yılında yayımlanan makalede 4179 subfertil erkek üzerinde çeşitli antioksidan ilaç kullanılan 48 randomize kontrollü çalışmanın sonuçları analiz edildi (29). Gebelik oranlarını içeren randomize, kontrollü 13 çalışmada; primer değerlendirme: ICSI ile canlı gebelik oranları ve sekonder değerlendirme: Sperm parametreleri, gebelik, düşük oranları, sperm DNA

hasar oranları alındı. Bu meta-analiz verilerine dayanarak subfertil erkeklerde, L-karnitin, Co-Q10, Zn, E vitamini ve C vitamininden oluşan antioksidan tedavinin, ICSI öncesi kullanıldığında gebelik (OR: 3.43) ve canlı doğum oranlarını (OR: 4.21) anlamlı oranda artırmaktadır.

### Sonuç

Klinik pratikte oksidatif stresi ölçecek testler henüz hızlı ve yaygın değildir. Mevcut antioksidanların infertilite kliniklerinde kullanımını ön görecektir test metodlarının gelişimine ihtiyaç vardır.

Düzeltilbilir patolojisi saptanmayan infertil erkeklerin bir kısmında medikal/destekleyici tedaviye gereksinim vardır. Destekleyici tedaviler arasında sperm canlılandırıcıların olumlu etkisi gösterilmiştir. L-karnitin, asetil L-karnitin, selenyum, koenzim Q-10, vitamin C ve E, çinko ve folik asitten oluşan kombinasyon tedavisi, infertil erkekte sperm parametrelerini artırarak gebelik olasılığını artırmaktadır. Antioksidan destek tedavisi spontan gebelik şansı isteyen veya ICSI ile gebelik olasılığının artmasını isteyen çiftlerde de faydalıdır.

Fertiliteyi ve gebeliği sağlayıcı destek ürünlerin ümit vaadeden ancak ispatlanamayan klinik durumu, çok merkezli randomize çalışmalarla aşılmalıdır.

### Kaynaklar

1. Mosher WD. Reproductive impairments in the United States, 1965-1982. *Demography*. 1985;22:415-30.
2. Sigman M. Male Infertility. *Med Health R I*. 1997;80(12):406-9
3. Said TM, Agarwal A, Sharma RK, Thomas AJ, Sikka SC. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertil Steril*. 2003;79:829-43.
4. The Optimal Evaluation of the Infertile Male: American Urological Society Best Practice Statement. AUA, Education and Research, 2010.
5. WHO World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. WHO Laboratory Manual for Examination and Processing of Human Semen, 5th edn. 2010.
6. Smith R, KAune H, Parodi D, et al. Increased sperm DNA damage in patients with varicocele relationship with seminal oxidative stress. *Hum Reprod*. 2006;21(4):986-93.
7. Köksal İT, Tefekli A, Usta M, Erol H, Abbasoğlu S, Kadioğlu A. The role of reactive oxygen species in testicular dysfunction associated with varicocele. *BJU Int*. 2000 Sep;86(4):549-52
8. Evers JLH, Collins JA. Assessment of efficacy of varicocele repair for male subfertility: A systematic review. *Lancet*. 2003;361:1849-52
9. Marmar JL, Agarwal A, Prabakaran S, et al. Reassessing the value of

- varicocelectomy as a treatment for male subfertility with a new meta-analysis. *Fertil Steril.* 2007;88(3):639-48.
10. Filho DW, Torres MA, Bordin AL, Crezcynski-Pasa TB, Boveris A. Spermatic cord torsion, reactive oxygen and nitrogen species and ischemia-reperfusion injury. *Mol Aspects Med.* 2004;25(1):199-210.
  11. O'Flaherty C de Lamirande E, Gagnon C. Positive role of reactive oxygen species in mammalian sperm capacitation: triggering and modulation of phosphorylation events. *Free Radic Biol Med.* 2006;41(4):528-40
  12. Agarwal A. Positive myeloperoxidase staining (Endtz test) as an indicator of excessive reactive oxygen species formation in semen. *J Assist Reprod Genet.* 1995;12(2):70-4
  13. Aitken J, Clarkson JS, Fishel J. Generation of reactive oxygen species, lipid peroxidation and human sperm function. *Biol Reprod.* 1989;40:183-97
  14. Storey BT. Biochemistry of the induction and prevention of lipoperoxidative damage in human spermatozoa. *Mol Hum Reprod.* 1997;3(3):203-13
  15. Kulikauskas V, Blaustein D, Ablin RJ. Cigarette smoking and its possible effects on sperm. *Fertil Steril.* 1985;44(4):526-8.
  16. Fraga CG, Motchnik PA, Wyrobek AJ, Rempel DM, Ames BN. Smoking and low antioxidant levels increase oxidative damage to sperm DNA. *Mutat Res.* 1996;351(2):199-203.
  17. Mostafa T, Tawadrous G, Roaia MM, Amer MK, Kader RA, Aziz A. Effect of smoking on seminal plasma ascorbic acid in infertile and fertile males. *Andrologia.* 2006;38(6):221-4.
  18. Hauser R, Meeker JD, Singh NP, et al. DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Hum Reprod.* 2007;22(3):688-95.
  19. Duty SM, Silva MJ, Barr DB, et al. Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology.* 2003;14(3):269-77.
  20. Lee E, Ahn MY, Kim HJ, et al. Effect of di(n-butyl) phthalate on testicular oxidative damage and antioxidant enzymes in hyperthyroid rats. *Environ Toxicol.* 2007;22(3):245-55.
  21. Segnini A, Camejo MI, Proverbio F. Chlamydia trachomatis and sperm lipid peroxidation in infertile men. *Asian J Androl.* 2003;5(1):47-9103
  22. Vicari EE. Effectiveness and limits of antimicrobial treatment on seminal leukocyte concentration and related reactive oxygen species production in patients with male accessory gland infection. *Hum Reprod.* 2000;15(12):2536-44.
  23. Gambera L, Serafini F, Morgante G, Focarelli R, De Leo V, Piomboni P. Sperm quality and pregnancy rate after COX-2 inhibitor therapy of infertile males with abacterial leukocytospermia. *Hum Reprod.* 2007;22(4):1047-51.
  24. Fisher HM, Aitken RJ. Comparative analysis of the ability of precursor germ cells and epididymal spermatozoa to generate reactive oxygen metabolites. *J Exp Zool.* 1997;277(5):390-400.
  25. Said TM, Agarwal A, Sharma RK, Thomas Jr AJ, Sikka SC. Impact of sperm morphology on DNA damage caused by oxidative stress induced by beta-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate. *Fertil Steril.* 2005;83(1):95-103.
  26. Henkel R, Kierspel E, Stalf T, et al. Effect of reactive oxygen species produced by spermatozoa and leucocytes on sperm functions in non-leukocytospermic patients. *Fertil Steril.* 2005;83(3):635-42.
  27. Agarwal A, Durairajanayagam D, duPlessis S. Utility of antioxidants during assisted reproductive techniques: an evidence based review. *Reprod Biol Endocrinol* 2014;12:112.
  28. Ross C, Morriss A, Khairy M, Khalaf Y, Braude P, Coomarasamy A, El-Toukhy T. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. *Reprod BioMed Online.* 2010
  29. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 12:CD007411.
  30. Zini A, Libman J. Sperm DNA damage: importance in the era of assisted reproduction. *Curr Opin Urol.* 2006;16(6):428-34.
  31. Braithwaite EK, Kedar PS, Stumpo DJ, et al. DNA polymerases beta and lambda mediate overlapping and independent roles in base excision repair in mouse embryonic fibroblasts. *PLoS One.* 2010;5(1):e12229.
  32. Lenzi A, Lombardo F, Gandini L, Alfano P, Dondero F. Computer assisted sperm motility analysis at the moment of induced pregnancy during gonadotropin treatment for hypogonadotropic hypogonadism. *J Endocrinol Invest.* 1993;16(9):683-6.
  33. Aitken RJ, Irvine DS, Wu FC. Prospective analysis of sperm oocyte fusion and reactive oxygen species generation as criteria for the diagnosis of infertility. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164(2):542-51.
  34. Evenson DP, Larson KL, Jost LK. SCSA: clinical use for detecting sperm DNA fragmentation in male infertility and comparisons with other techniques. *J Androl.* 2002;23:25-43
  35. Li Z, Wang L, Cai J, Huang H. Correlation of sperm DNA damage with IVF and ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2006;23(9-10):367-76
  36. Appleton J. Arginin: Clinical potential of a semi-essential amino acid. *Altern Med Rev.* 2002;7(6):512-22
  37. National Academy of Sciences. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary guidance: DRI tables. US Department of Agriculture, National Agricultural Library and National Academy of Sciences, Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. 2009.
  38. Colagar A, Marzony E, Chaichi M. Zinc levels in seminal plasma are associated with sperm quality in fertile and infertile men. *Nutr Res.* 2009;29:82-8.
  39. Omu A, Al-Azemi M, Kehinde E, et al. Indications of the mechanism involved in improved sperm parameters by zinc therapy. *Med Princ Pract.* 2008;17:108-16.
  40. Scott R, Marcherson A, Yates R, et al. The effect of oral selenium supplementation on human sperm motility. *Br J Urol.* 1998;82:76-80.
  41. Hughes K, Lee BL, Feng X, Lee J, Ong CN. Coenzyme Q10 and differences in coronary heart disease risk in Asian Indians and Chinese. *Free Radic Biol Med.* 2002;32(2):132-8.
  42. Safarinejad MR. Efficacy of coenzyme Q10 on semen parameters, sperm function and reproductive hormones in infertile men. *J Urol.* 2009;182:237-48.
  43. Balercia G, Regoli F, Armeni T, Koverech A, Mantero F, Boscaro M. Placebo-controlled double-blind randomized trial on the use of L-carnitine, L-acetylcarnitine, or combined L-Carnitine and L-acetylcarnitine in men with idiopathic asthenozoospermia. *Fertil Steril.* 2005;84:662-71.
  44. Lenzi A, Lombardo F, Sgro P, Caponecchia L, Dondero F, Gandini L. Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double-blind crossover trial. *Fertil Steril.* 2003;79(2):292-300.
  45. Lenzi A, Culasso F, Gandini L, Lombardo F, Dondero F. Placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of glutathione therapy in male infertility. *Hum Reprod* 1993; 8(10):1657-62.
  46. Miller 3rd ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Metaanalysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med.* 2005;142(1):37-46.
  47. Kessopoulou E, Powers HJ, Sharma KK, Pearson MJ, Russel 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(4):825-31.
  48. Kodama H, Yamaguchi R, Fukuda J, Kasai H, Tanaka T. Increased oxidative deoxyribonucleic acid damage in the spermatozoa of infertile male patients. *Fertil Steril.* 1997;68(3):519-24.
  49. Wayner DD, Burton GW, Ingold KU. The antioxidant efficiency of vitamin C is concentration-dependent. *Biochim Biophys Acta.* 1986;884(1):119-2
  50. Greco E, Romano S, Iacobelli M, Ferrero S, Baroni E, Minasi MG, et al. ICSI in cases of sperm DNA damage: beneficial effect of oral antioxidant treatment. *Hum Reprod* 2005; 20:2590-4.