

İnfertilite ve Mikro Besin Ögeleri*

Rana Nagihan AKDER

Ege Üniversitesi, Türkiye
rtaskirmaz@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-2700-5050

Nurcan YABANCIAYHAN

Ankara Üniversitesi, Türkiye
nyabanci@gmail.com
ORCID: 0000-0003-1233-246X

ÖZ

İnfertilite düzenli cinsel ilişkiye ve hiçbir korunma yöntemi kullanılmamasına rağmen bir sene içerisinde gebelik gerçekleşmeme durumu olarak tanımlanmaktadır. İnfertilite tüm dünyayı etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. İnfertilitenin önlenmesinde ve tedavisinde yeterli ve dengeli beslenme büyük önem taşımaktadır. Enerji dengesi, beden kütle indeksi ve makro besin ögelerinin infertilite üzerinde etkileri bulunduğu aşikârdır. Bu derleme makalenin amacı ise mikro besin ögelerinin infertilite üzerindeki etkilerini bilimsel veriler ışığıyla aydınlatmaktır. Antioksidan özellikteki mikro besin ögelerinin (A, C, E vitaminleri, selenyum ve çinko gibi) DNA hasarının önlenmesi, serbest radikallerin yok edilmesi aracılığıyla infertilitede etkili olduğu düşünülmektedir. Folat, D vitamini ve B12 vitaminin genitöüriner sistem etkileri sayesinde infertilitenin önlenmesi ve tedavisinde etkin olabileceği belirtilmiştir. Mikrobesein ögeleri ile infertilite arasındaki ilişkinin tam olarak açıklanması, suplemanların kullanım dozları ve sağlık yararlarının incelenmesi amacıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: *İnfertilite, mikro besin ögeleri, antioksidanlar.*

1 * Makale geliş tarihi: 19.10.2020 - Makale kabul tarihi: 03.12.2020
Doi: 10.17932/IAU.ASD.2015.007/asd_v07i1001

Infertility And Micronutrients

ABSTRACT

Infertility is defined as not being able to get pregnant in a year despite the regular unprotected sexual intercourse. Infertility is an important health problem affecting the entire world. Adequate and balanced nutrition plays an important role in the prevention and treatment of infertility. Energy balance, body mass index and macro nutrients have obvious effects on infertility. The purpose of this review is to explain the effects of micronutrients on infertility in light of the foregoing scientific data. Micronutrients with antioxidant properties are (such as vitamin A, vitamin C, vitamin E, zinc and selenium) thought to be effective in infertility by preventing DNA damage and destroying free radicals. Folate, vitamin D and vitamin B₁₂ have been shown to be effective in the prevention and treatment of infertility due to the effects of genitourinary system. Further studies are needed to clarify the relationship between micronutrients and infertility and to evaluate the use of doses and health benefits of supplements.

Key words: *Infertility, micronutrients, antioxidants.*

GİRİŞ

Beslenme ile ilişkili üreme sağlığı sorunlarından en önemlisi infertilitedir (Akalin & Eryılmaz, 2017). İnfertilite, cinsel yönden aktif bir çiftin, 1 yıl içerisinde kontrasepsiyon yöntemleri kullanmamasına rağmen spontan gebelik elde edememe durumudur (Omar et al., 2019). Primer infertilite hiç gebelik oluşmaması durumu iken; sekonder infertilite ikinci gebeliğin oluşmaması anlamı taşımaktadır. Sekonder infertilite dünyada en sık karşılaşılan infertilite türüdür. Özellikle güvenli olmayan düşük ve kürtajların sık görüldüğü, doğum sonrası anne bakımının yetersiz olduğu bölgelerde sekonder infertilite yaygındır (Melodie & Christine, 2018). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2012 senesinde yayımlanan verilerine göre 20-44 yaşları arasındaki kadınların %1.9'unda primer infertilite; %10.5'inde ise sekonder infertilite görülmektedir (Mascarenhas, Flaxman, Boerma, Vanderpoel, & Stevens, 2012). Dünyada infertilite görülme oranı %8.0-12.0'dir ve Türkiye'de ise benzer şekilde görülme oranı yaklaşık olarak %10.0'dur (Karakuş & Doğum, 2014; Melodie & Christine, 2018).

İnfertilitenin nedenleri arasında %30.0 erkeğe ait faktörler yer alırken; %20.0 ovulatuvar nedenler, %20.0 tübal ve peritoneal nedenler, %5.0 uterin ve servikal

nedenli yer almaktadır. Geriye kalan %25.0'lik kısım ise açıklanamayan faktörler olarak belirtilmiştir (Bayer & Alper, 2007). Her ne kadar erkek bireyler infertilitenin %30.0'undan sorumlu tutulsa da vakaların yaklaşık yarısını erkek bireyler oluşturmaktadır (Koçyiğit, 2012; Melodie & Christine, 2018).

İnfertilite ile enerji dengesi, makro besin ögeleri ve beden kütle indeksi arasındaki ilişki birçok çalışmada incelenmiştir (Çağırın-Yılmaz & Yardımcı, 2015). Negatif enerji dengesi kadınlarda; folikül fonksiyonlarını ve yumurta kalitesini olumsuz etkilerken erkeklerde testosteron seviyelerinin düşmesi ile ilişkilidir. Pozitif enerji dengesi ise hem erkek hem kadın bireylerde hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın bozulmasına neden olmaktadır (Akalin & Eryılmaz, 2017). Ayrıca testis yağ dokusundaki artış ile testis sıcaklığının yükselmesine dolayısıyla da canlı sperm sayısının düşmesine neden olabilmektedir (Demirci, 2014). Obez erkeklerin serum östrodiol seviyelerinde artış olduğu da başka bir çalışmada belirtilmiştir (Erdemir, 2013). Erkek ve kadının her ikisinin obez olma durumunda infertilite riski 2.84 kat daha yüksek bulunmuştur (Ramlau-Hansen et al., 2007). Bir meta-analiz çalışmasında oligospermi ve azospermi görülme rölatif riski normal ağırlıktaki erkek bireylere kıyasla şişman erkeklerde 1.28 ve morbid obez erkeklerde 2.04 bulunmuştur. Ayrıca benzer şekilde anormal sperm konsantrasyonu rölatif riski normal ağırlıktaki erkek bireylere kıyasla obez erkeklerde 1.31 ve morbid obez erkeklerde 1.97 olarak belirtilmiştir (Sermondade et al., 2012).

Yapılan çalışmalarda infertil bireylerde bazı mikro besin ögelerinin serum seviyelerinin düşük bulunması, infertilite patogenezinde veya tedavisinde mikro besin ögelerinin de etkili olabileceğini düşündürmüştür (Avşar, Taş, & Akçay, 2013). Bu derleme makalede, güncel literatür eşliğinde, mikro besin ögeleri ile infertilite arasındaki ilişki açıklanmaya çalışılmıştır.

İNFERTİLİTE ile MİKRO BESİN ÖGELERİ İLİŞKİSİ

Multivitaminlerin kullanım dozu, olası pozitif etkileri ve olası yan etkileri ile ilgili olarak kesin kanıtlar bulunmasa da infertil çiftler gebelik şansını yükseltmek amacıyla multivitamin arayışına girmektedir. İngiltere'de infertil çiftlerin yarısından fazlasının (%51.48) multivitamin kullandığı tespit edilmiştir (Vaidya, Ahmed, Brunckhorst, Yap, & Shabbir, 2018). Haftada 6 tableten daha fazla multivitamin tüketenlerde infertilite riskinin anlamlı derecede düştüğü, multivitamin kullanımı ile infertilite arasında negatif bir ilişki olduğu belirtilmiştir (Chavarro, Rich-Edwards, Rosner, & Willett, 2008).

Antioksidanlar

Özellikle DNA hasarının ölçülebilirliğine yönelik çalışmaların artması ile serbest radikallerin infertilite üzerine etkileri anlaşılmaya başlamıştır. Alkol ve sigara tüketimi vücutta serbest radikal miktarını yükselten faktörlerdir. Ayrıca enfeksiyonlar sonucu oluşan inflamatuvar yanıt (T lenfosit, TNF alfa, proinflamatuvar sitokinlerin salınımının artması) neticesinde de vücutta serbest radikaller yükselmektedir. Artmış serbest radikaller ise erkek bireylerde sperm motilitesini, seminal sıvı miktarını, sperm sayısını, sperm yapısını; kadın bireylerde ise fertilizasyonu, yumurta kalitesini, penetrasyonu, yumurta canlılığını olumsuz etkileyebilmektedir (Çayan, Özdemir, Orhan, Altay, & Kadioğlu, 2015; Ruder, Hartman, Blumberg, & Goldman, 2008). Varikoseli olan infertil erkeklerin serbest radikal miktarları sağlıklı erkeklere kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca varikosel derecesi ile serbest radikal miktarının paralellik gösterdiği belirtilmiştir (Smith et al., 2005).

İnfertilite ile ilişkili olduğu düşünülen antioksidanlar A, C, E vitaminleri, çinko, selenyum, glutatyon, koenzim Q10, karnitin ve likopendir. Bu antioksidanların serbest radikaller üzerindeki olumlu etkilerinin yanı sıra infertilite ile ilişkileri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Bkz. Tablo I) (Cecchino, Seli, da Motta, & Velasco, 2018; Çayan et al., 2015; Ruder et al., 2008; Smith et al., 2005).

İnfertil kadınların periton sıvısındaki ve infertil erkeklerin seminal plazmasındaki total antioksidan kapasitesi infertil olmayan bireylere kıyasla anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Polak, Koziol-Montewka, Gogacz, Błaszowska, & Kotarski, 2001; Türk et al., 2014). Bir meta-analiz çalışmasında antioksidanların toplam sperm sayısını, sperm hareketliliğini ve gebe kalma şansını arttırdığı belirtilmiştir (Vaidya et al., 2018). Sistemik bir derlemede infertilite ile antioksidanlar arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. Derlemeye dahil edilen çalışmalarda A, C, E vitaminleri, folat, çinko, selenyum ve karnitinin etkileri incelenmiştir. Elde edilen bulgulara göre oksidatif stresi inceleyen 7 çalışmanın hepsinde, sperm kalitesi/gebelik oranını inceleyen 17 çalışmanın 14'ünde, sperm hareketliliğini inceleyen 16 çalışmanın 10'unda A, C, E vitaminleri, folat, çinko, selenyum ve karnitininin olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir (Ross et al., 2010).

Tablo I. Mikro Besin Ögeleri ve Genitoüriner Sistem Etkileri

BESİN ÖGESİ	GENİTOÜRİNER SİSTEM ETKİLERİ
A, C, E VİTAMİNLERİ	<ul style="list-style-type: none">• Sperm hareketliliğini arttırıcı etkide bulunur.• İnfertilite tedavisinin etkinliğini arttırıcı etkide bulunur.• Özellikle A vitamininin hayvan çalışmalarında testislerde artmış apoptozis ile ilişkili olduğu bulunmuştur.
ÇİNKO	<ul style="list-style-type: none">• Üreme sisteminde ormon üretimi, embriyojenezis ve sperm maturasyonunda kofaktör olarak görev yapmaktadır.• Erkek bireylerde serum çinko seviyesinin yüksekliği FSH düşüklüğü ile ilişkilidir. Bu durum ise spermatogenezi olumlu etkilemektedir.
SELENYUM	<ul style="list-style-type: none">• Spermatogenezde elzem ögedir.• Selenoproteinler aracılığıyla mitokondriyal fonksiyonları düzenler.
GLUTATYON	<ul style="list-style-type: none">• Vücutta kalıcılığı en yüksek antioksidanlardan biri olması dolayısıyla infertilitede büyük önem taşımaktadır.• Ejakulasyondan sonra spermin korunması ve gelişmesinde etkindir.• N-asetilsistein üretimini arttırır.
KOENZİM Q10 ve KARNİTİN	<ul style="list-style-type: none">• Mitokondriyal faktörlerin düzenlenmesi ile sperm ve yumurta hücrelerinin enerji metabolizmasını iyileştirir.
LİKOPEN	<ul style="list-style-type: none">• w-6 / w-3 oranına olumlu etkide bulunarak infertilite üzerinde etkili olduğu belirtilmiştir.

Kaynak: (Cecchino et al., 2018; Çayan et al., 2015; Ruder et al., 2008; Smith et al., 2005)

Çinko ile erkek infertilitesi arasındaki ilişkiyi açıklamak amacıyla yapılan bir meta-analiz çalışmasında infertil erkeklerin seminal plazmasındaki çinko seviyesinin normal erkeklere kıyasla anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir. Çinko desteğinin infertil erkeğin sperm kalitesini (semen hacmini, sperm hareketliliğini

ve normal morfolojik yapıdaki sperm yüzdesini) önemli ölçüde artırabileceği belirtilmiştir (Zhao et al., 2016). Selenyum desteğinin infertilite üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada idiyopatik infertilitesi bulunan erkek bireylere 200 µg/gün selenyum desteği 26 hafta süreyle oral olarak verilmiştir. Selenyum alan grupta kontrol grubuna kıyasla semen parametrelerinde anlamlı olarak iyileşme görülmüştür (Safarinejad & Safarinejad, 2009). Başka bir randomize kontrollü çalışmada ise 200 mg/gün 12 hafta süreyle yapılan koenzim Q10 desteğinin oksidatif stresi azaltmasına karşın sperm konsantrasyonu, motilitesi ve morfolojisi üzerinde önemli bir etki göstermediği bildirilmiştir (Nadjarzadeh et al., 2011). Buna karşın bazı çalışmalarda da koenzim Q10 desteğinin sperm motilitesi ve yoğunluğunu arttırdığı gösterilmiştir (Balercia et al., 2009; Safarinejad, 2009). Benzer şekilde karnitin ile ilgili yapılmış çalışmalarda da çelişkili sonuçlar bulunmuş ve kesin bir kullanım önerisi yapılamayacağı belirtilmiştir (Buhling, Schumacher, zu Eulenburg, & Laakmann, 2019).

D Vitamini

D vitamininin hormon üretimi ve spermatogenez de dahil olmak üzere testis fonksiyonlarının modülasyonundaki etkisi çalışmalarda araştırılmıştır (de Angelis et al., 2017). Erkeklerde serum 25(OH) D vitamini seviyesi ile semen kalitesi arasında doğru orantı olduğu ayrıca infertil erkeklerde diğer erkeklere kıyasla D vitamini reseptörlerinin (VDR) anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur. Yetişkin bireylerde serum D vitamini düşüklüğü sperm sayısının düşüklüğü, sperm morfolojisi ve sperm hareketliliğinin değişimi ile de ilişkilendirilmektedir (Berridge, 2017; Heyden & Wimalawansa, 2017).

D vitamininin infertilite üzerine etkisinin pro-inflamatuvar sitokinlerden olan interlökin-6 (IL-6) düzeyini yükseltmesi ile de olabileceği belirtilmiştir. Bir çalışmada hem serum D vitamini düzeyi düşük hem de IL- 6 seviyesi yüksek olan kadınların tübal faktörlere bağlı gelişen infertilite riskinin diğerlerine kıyasla 10.6 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (Chen, Jiao, Zhang, Wang, & Yu, 2018).

D vitamininin infertilite üzerine olumlu sonuçlarının bazılarının polikistik over sendromundan (PCOS) ve endometriyozisten koruyucu etkide bulunarak ya da bu hastalıkların ortaya çıkardığı metabolik bozuklukları iyileştirerek de olabileceği belirtilmiştir (Voulgaris et al., 2017). D vitamini suplementasyonun PCOS'lu kadınlara etkisinin incelendiği bir meta-analiz çalışmasında ise 502 birey çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma sonucunda PCOS'lu kadınlarda D vitamini suplementasyonunun menstrual siklusu ve folikül gelişimini olumlu etkilediği

bulunmuştur (Fang et al., 2017). Ayrıca kadınlarda yumurta rezervlerini gösterdiği bildirilen anti-müllerian hormon (AMH) düzeyinin serum D vitamini miktarından etkilenebileceği bildirilmiştir (Shahrokhi, Ghaffari, & Kazerouni, 2016). Bununla birlikte 457 infertil kadının dahil edildiği çalışmada serum 25 (OH) D vitamini düzeyi yeterli olan ve olmayan (<20.0 ng/mL) grup arasında folikül stimüle edici hormon (FSH) ve AMH bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Shapiro, Darmon, Barad, Gleicher, & Kushnir, 2018).

B12 Vitamini ve Folat

B12 vitamini ve folatın genitoüriner sistem üzerine etkileri Tablo II’de özetlenmiştir (Avşar et al., 2013; Gaskins & Chavarro, 2017; Polackwich & Sabanegh, 2015; Safarinejad, Shafiei, & Safarinejad, 2011). Amerika’da ovalatuar bozukluğu bulunan 438 infertil kadının dahil olduğu 8 yıllık izlem çalışması sonucunda folik asit alımının artmasının infertilite riskini düşürdüğü bulunmuştur (Chavarro et al., 2008). Randomize kontrollü bir çalışmada folik asit desteğinin subfertil erkeklerin sperm parametreleri üzerindeki etkisinin saptanması amaçlanmıştır. Çalışma grubuna 3 aylık süre ile 5 mg folik asit desteği, kontrol grubuna ise plasebo verilmiştir. İki grup arasında sperm konsantrasyonu, motilitesi, morfolojisi ve canlılığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (da Silva et al., 2013).

Tablo II. Folat ve B₁₂ vitaminlerinin Genitoüriner Sistem Üzerine Etkileri

VİTAMİN	GENİTOÜRİNER SİSTEM ETKİLERİ
FOLAT	<ul style="list-style-type: none">• İnfertilite tedavisi öncesinde folat alımı oosit kalitesini ve matür oosit sayısını yükseltmektedir.• Metilentetrahidrofolat redüktaz veya metiyonin sentetaz enzim defektleri oluştuğunda infertilite riski yükselmektedir.
B12 VİTAMİNİ	<ul style="list-style-type: none">• İdiyopatik infertilitenin nedenlerinden biri olan endometrial reseptivite ile ilişkili olduğu bilinmektedir.
ORTAK	<ul style="list-style-type: none">• Yüksek homosistein seviyesi in-vitro fertilizasyondaki kayıp riskini yükseltebilmektedir.• DNA metilasyonu tepkimelerinde etkili olmaları nedeniyle DNA hasarı ile ilişkilidir.

Kaynak: Avşar et al., 2013; Gaskins & Chavarro, 2017; Polackwich & Sabanegh, 2015; Safarinejad, Shafiei, & Safarinejad, 2011

Subfertil erkek bireylerin dahil edildiği randomize kontrollü çalışmada bireyler kontrol ve çalışma grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Çalışma grubuna 3 ay süreli supleman (L-karnitin, L-arginin, çinko, E vitamini, glutatyon, selenyum, koenzim Q10 ve folik asit içeren) verilmiştir. Çalışma sonucunda supleman kullanan grupta ejakülasyon hacmi %33.3, sperm hücre yoğunluğu %215.5, total sperm hareketliliği %36.4, normal morfolojik yapıdaki sperm sayısı %23.0 artmıştır. Bu artış kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak da daha yüksek bulunmuştur (Imhof, Lackner, Lipovac, Chedraui, & Riedl, 2012).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Beslenme, infertilitenin önlenmesinde ve infertilite tedavisinin etkinliğinin artırılmasında rol oynamaktadır. Makro besin öğelerinin ve ideal beden kütle indeksine sahip olmanın yanı sıra mikro besin öğelerinin de infertilite üzerine etkileri büyük önem taşımaktadır. Antioksidan mikro besin öğeleri (A, C, E vitaminleri, koenzim Q10, karnitin, çinko ve selenyum) serbest radikallerin yok edilmesini sağlayarak DNA hasarını önler. Bu durum hem kadın hem erkek üreme sistemi üzerine yarar sağlar. B12 ve folatın, homosistein döngüsündeki görevleri nedeniyle fertilitate üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. İnfertilite ile ilişkisi bulunabileceği düşünülen bir diğer mikro besin ögesi ise inflamatuvar sitokin mekanizmasındaki düzenleyici rolü bulunan D vitamindir.

Sonuç olarak literatürde çelişkili sonuçlar gözlenmiştir ve mikro besin öğeleri ile infertile arasındaki ilişkili henüz tam anlamıyla açıklanamamıştır. Yapılan çalışmalarda mikro besin öğelerinin kullanım dozları farklılık göstermektedir ve suplemanların dozları ile ilgili kesin ve güvenilir veriler henüz mevcut değildir. Özellikle vücutta depolanabilen mikro besin öğelerini içeren suplemanların gelişigüzel kullanılmasına dikkat edilmesi gerekmektedir. Ayrıca suplemanların kombine kullanımının birbiriyle etkileşime girerek ortaya çıkarabileceği riskler de henüz tam anlamıyla bilinmemektedir. Yaşam boyunca enerji ve besin öğeleri bakımından yeterli ve dengeli bir beslenme örüntüsü, infertilitenin önlenmesi ve tedavisinde etkili olmakla birlikte bazı sorulara cevap niteliği taşıyacak bulguların elde edilmesi adına örneklem sayısı büyük klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

YAZAR KATKISI

Rana Nagihan AKDER: Kaynak taraması ve makalenin yazımı

Nurcan YABANCI AYHAN: Fikir/kavram oluşturma, danışma ve eleştirel inceleme

KAYNAKLAR

- Akalın, H., & Eryılmaz, G. (2017). Beslenmenin Üreme Sağlığına Etkisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Obstetric - Women's Health and Diseases Nursing-Special Topics*, 3(3), 185-192.
- Avşar, A. F. Y., Taş, E. E., & Akçay, G. Y. (2013). B-12 vitamini ve infertilite. *Ankara Medical Journal*, 13(2).
- Balercia, G., Buldreghini, E., Vignini, A., Tiano, L., Paggi, F., Amoroso, S., . . . Littarru, G. (2009). Coenzyme Q10 treatment in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: a placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Fertility and sterility*, 91(5), 1785-1792.
- Bayer, S. R., & Alper, M. M. (2007). *Boston IVF Handbook of Infertility: A Practical Guide for Practitioners Who Care for Infertile Couples*: CRC Press.
- Berridge, M. J. (2017). Vitamin D deficiency: infertility and neurodevelopmental diseases (attention deficit hyperactivity disorder, autism, and schizophrenia). *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 314(2), C135-C151.
- Buhling, K. J., Schumacher, A., zu Eulenburg, C., & Laakmann, E. (2019). Influence of oral vitamin and mineral supplementation on male infertility: a meta-analysis and systematic review. *Reproductive biomedicine online*.
- Cecchino, G. N., Seli, E., da Motta, E. L. A., & Velasco, J. A. G. (2018). The role of mitochondrial activity in female fertility and assisted reproductive technologies: overview and current insights. *Reproductive biomedicine online*.
- Chavarro, J. E., Rich-Edwards, J. W., Rosner, B. A., & Willett, W. C. (2008). Use of multivitamins, intake of B vitamins, and risk of ovulatory infertility. *Fertility and sterility*, 89(3), 668-676.
- Chen, W., Jiao, X., Zhang, J., Wang, L., & Yu, X. (2018). Vitamin D deficiency and high serum IL-6 concentration as risk factors for tubal factor infertility in Chinese women. *Nutrition*, 49, 24-31. doi:10.1016/j.nut.2017.11.016
- Çağırın-Yılmaz, F., & Yardımcı, H. (2015). Beden Kütle İndeksinin İnfertilite

Üzerine Etkisi. *Hacettepe University Faculty of Health Sciences Journal*, 1, 1-6.

Çayan, S., Özdemir, U. D. A., Orhan, İ., Altay, B., & Kadioğlu, A. (2015). Oksidatif stresin fertilitiye etkisi ve infertil erkeklerde anti-oksidan tedavinin yeri. *Androloji Bülteni*, 17, 118-124.

da Silva, T. M., Maia, M. C. S., Arruda, J. T., Approbato, F. C., Mendonça, C. R., & Approbato, M. S. (2013). Folic acid does not improve semen parameters in subfertile men: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *JBRA Assisted Reproduction*, 17(3), 152-157.

de Angelis, C., Galdiero, M., Pivonello, C., Garifalos, F., Menafrà, D., Cariati, F., . . . Vece, A. (2017). The role of vitamin D in male fertility: a focus on the testis. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 18(3), 285- 305.

Demirci, N. (2014). Erkek Fertilitesi ve Riskli Yaşam Biçimi Davranışları. *Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi*, 22(1), 39-45.

Erdemir, F. (2013). Relationship Between Obesity and Male Infertility. *J Clin Anal Med*, 4, 76-82.

Fang, F., Ni, K., Cai, Y., Shang, J., Zhang, X., & Xiong, C. (2017). Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complementary therapies in clinical practice*, 26, 53-60.

Gaskins, A. J., & Chavarro, J. E. (2017). Diet and fertility: a review. *American journal of obstetrics and gynecology*.

Heyden, E., & Wimalawansa, S. (2017). Vitamin D: Effects on Human Reproduction, Pregnancy, and Fetal Well-being. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*.

Imhof, M., Lackner, J., Lipovac, M., Chedraui, P., & Riedl, C. (2012). Improvement of sperm quality after micronutrient supplementation. *e-SPEN Journal*, 7(1), e50-e53.

Karakuş, S., & Doğum, A. (2014). İnfertil Türk kadınlarında seksüel disfonksiyon: Sıklığı ve risk faktörleri. *European Journal of Obstetric & Gynecology*

and Reproductive Biology, 182, 128-131.

- Koçyiğit, O. T. (2012). İnfertilite ve sosyo-kültürel etkileri. *İnsanbilim Dergisi*, 1(1), 27-37.
- Mascarenhas, M. N., Flaxman, S. R., Boerma, T., Vanderpoel, S., & Stevens, G. A. (2012). National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med*, 9(12), e1001356.
- Melodie, V. B., & Christine, W. (2018). Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical biochemistry*.
- Nadjarzadeh, A., Sadeghi, M., Amirjannati, N., Vafa, M., Motevalian, S., Gohari, M., . . . Shidfar, F. (2011). Coenzyme Q 10 improves seminal oxidative defense but does not affect on semen parameters in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: a randomized double-blind, placebo controlled trial. *Journal of endocrinological investigation*, 34(8), e224-e228.
- Omar, M. I., Pal, R. P., Kelly, B. D., Bruins, H. M., Yuan, Y., Diemer, T., . . . Jungwirth, A. (2019). Benefits of Empiric Nutritional and Medical Therapy for Semen Parameters and Pregnancy and Live Birth Rates in Couples with Idiopathic Infertility: A Systematic Review and Meta-analysis. *European urology*.
- Polackwich, A. S., & Sabanegh, E. S. (2015). The Role of Over-the-Counter Supplements in Male Infertility *Handbook of Fertility* (pp. 369-381): Elsevier.
- Polak, G., Koziol-Montewka, M., Gogacz, M., Błaszowska, I., & Kotarski, J. (2001). Total antioxidant status of peritoneal fluid in infertile women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 94(2), 261-263.
- Ramlau-Hansen, C. H., Thulstrup, A. M., Nohr, E., Bonde, J. P., Sørensen, T., & Olsen, J. (2007). Subfecundity in overweight and obese couples. *Human Reproduction*, 22(6), 1634-1637.
- Ross, C., Morriss, A., Khairy, M., Khalaf, Y., Braude, P., Coomarasamy, A., & El-Toukhy, T. (2010). A systematic review of the effect of oral antioxidants

- on male infertility. *Reproductive biomedicine online*, 20(6), 711- 723.
- Ruder, E. H., Hartman, T. J., Blumberg, J., & Goldman, M. B. (2008). Oxidative stress and antioxidants: exposure and impact on female fertility. *Human reproduction update*, 14(4), 345-357.
- Safarinejad, M. R. (2009). Efficacy of coenzyme Q10 on semen parameters, sperm function and reproductive hormones in infertile men. *The Journal of urology*, 182(1), 237-248.
- Safarinejad, M. R., & Safarinejad, S. (2009). Efficacy of selenium and/or N-acetyl-cysteine for improving semen parameters in infertile men: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *The Journal of urology*, 181(2), 741-751.
- Safarinejad, M. R., Shafiei, N., & Safarinejad, S. (2011). Relationship between genetic polymorphisms of methylenetetra hydrofolate reductase (C677T, A1298C, and G1793A) as risk factors for idiopathic male infertility. *Reproductive Sciences*, 18(3), 304-315.
- Sermondade, N., Faure, C., Fezeu, L., Shayeb, A., Bonde, J. P., Jensen, T. K., . . . Eskandar, M. (2012). BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Human reproduction update*, 19(3), 221-231.
- Shahrokhi, S. Z., Ghaffari, F., & Kazerouni, F. (2016). Role of vitamin D in female reproduction. *Clinica chimica acta*, 455, 33-38.
- Shapiro, A. J., Darmon, S. K., Barad, D. H., Gleicher, N., & Kushnir, V. A. (2018). Vitamin D levels are not associated with ovarian reserve in a group of infertile women with a high prevalence of diminished ovarian reserve. *Fertility and sterility*, 110(4), 761-766. e761.
- Smith, R., Kaune, H., Parodi, D., Madariaga, M., Ríos, R., Morales, I., & Castro, A. (2005). Increased sperm DNA damage in patients with varicocele: relationship with seminal oxidative stress. *Human Reproduction*, 21(4), 986-993.
- Türk, S., Mändar, R., Mahlapuu, R., Viitak, A., Punab, M., & Kullisaar, T. (2014). Male infertility: decreased levels of selenium, zinc and antioxidants. *Journal of trace elements in medicine and biology*, 28(2), 179-185.

- Vaidya, A., Ahmed, K., Brunckhorst, O., Yap, T., & Shabbir, M. (2018). Nutritional supplements in idiopathic male infertility: A systematic review. *European Urology Supplements*, 17(2), e222.
- Voulgaris, N., Papanastasiou, L., Piaditis, G., Angelousi, A., Kaltsas, G., Mastorakos, G., & Kassi, E. (2017). Vitamin D and aspects of female fertility. *Hormones*, 16(1), 5-21.
- Zhao, J., Dong, X., Hu, X., Long, Z., Wang, L., Liu, Q., . . . Li, L. (2016). Zinc levels in seminal plasma and their correlation with male infertility: A systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 6, 22386.