



BANDIRMA ONYEDİ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ VE ARAŞTIRMALARI DERGİSİ BANU Journal of Health Science and Research

DOI: 10.46413/boneyusbad.1262706

Derleme Makale / Review Article

İnfertilitede Kanıta Dayalı Biyolojik Temelli Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları*

Evidence-Based Biologically Based Traditional and Complementary Medicine Practices in Infertility

Hilal KARADENİZ^{1,2} Ceyda Su GÜNDÜZ¹ Özlem CAN GÜRKAN³

¹ Doktora Öğrencisi, Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği A.D., İstanbul

² Araş. Gör., Düzce Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği A.D., Düzce

³ Doç. Dr., Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği A.D., İstanbul

Sorumlu yazar / Corresponding author

Hilal KARADENİZ

hilalkaradeniz1993@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 09.03.2023

Kabul tarihi / Date of acceptance: 05.05.2023

Atf / Citation: Karadeniz, H., Gündüz, C.S., Can Gürkan, Ö. (2023). İnfertilitede kanıta dayalı biyolojik temelli geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları. *BANU Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, 5(2), 181-192. doi: 10.46413/boneyusbad.1262706

* Bu makalenin özeti Second International Congress on Biological and Health Sciences (24-27 Şubat 2022, Online)'de poster bildirisi olarak sunulmuştur.

ÖZET

İnfertilite, üreme çağındaki çiftlerin bir yıl süre ile düzenli korunmasız cinsel ilişkide bulunmalarına rağmen çocuk sahibi olamamaları ile sonuçlanan biyopsikososyal bir olgudur. Bu süreçte çiftler; benlik saygısında azalma, cinsel işlev bozuklukları, rol performansında etkisizlik, kontrol kaybı, anksiyete, depresyon, sosyal izolasyon, suçluluk, toplumsal baskı ve damgalanma gibi birçok sorun yaşamaktadır. Dolayısıyla yaşam kalitelerini olumsuz etkileyen adeta kriz olarak algıladıkları bu dönem ile baş etmede, tıbbi tedavinin yanı sıra gebe kalma şansını artırmayı amaçlayan, etkili, güvenli ve daha ekonomik olduğunu düşündükleri biyolojik temelli geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarına başvurabilmektedirler. Derleme niteliğindeki bu makalede; infertil çiftlerin sıklıkla başvurduğu yaşam tarzı değişiklikleri, vitamin ve mineral takviyesi, bitkisel ürün tüketimi gibi biyolojik temelli geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarına ilişkin çalışmaların kanıt düzeyi incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda; infertil çiftlerin güvenilir ve etkili geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarını tercih etmeleri ve bu alanda çalışan hemşireler başta olmak üzere ilgili tüm sağlık profesyonellerinin farkındalıkla hasta yararına eğitim/danışmanlık hizmeti verebilmeleri hedeflenmektedir. Bu sayede infertil çiftlerin kanıt düzeyi yüksek geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarını tercih etme oranlarının artırılarak fertilitenin korunması ve iyileştirilmesine yönelik toplumsal katkı sağlanabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Biyolojik temelli ürünler, Geleneksel tıp, İnfertilite, Kanıta dayalı uygulama, Tamamlayıcı terapiler

ABSTRACT

Infertility is a biopsychosocial phenomenon that results in couples in reproductive age unable to have children despite having regular unprotected sexual intercourse for one year. In this process, couples experience many problems such as decreased self-esteem, sexual dysfunctions, ineffectiveness in role performance, loss of control, anxiety, depression, social isolation, guilt, social pressure and stigma. Therefore, in coping with this period, which they perceive as a crisis that negatively affects their quality of life, they can apply to biological-based traditional and complementary medicine practices, which they think are effective, safe and more economical, aiming to increase the chance of getting pregnant in addition to medical treatment. In this review, the evidence level of studies on biological-based traditional and complementary medicine practices such as lifestyle changes, vitamin and mineral supplements, and herbal product consumption, which infertile couples frequently apply, were examined. In line with the results obtained; It is aimed that infertile couples prefer reliable and effective traditional and complementary medicine practices and that all relevant health professionals, especially nurses working in this field, can provide training/consulting services for the benefit of the patient with awareness. In this way, it is thought that by increasing the rate of preference of traditional and complementary medicine practices with high evidence level of infertile couples, a social contribution can be made to the preservation and improvement of fertility.

Keywords: Biological products, Traditional Medicine, Infertility, Evidence-based practice, Complementary therapies

GİRİŞ

İnfertilite, üreme çağında olan çiftlerin bir yıl süre ile haftada en az iki kez korunmasız cinsel ilişkide bulunmalarına rağmen gebe kalamama ya da gebeliğin devam etmemesi şeklinde tanımlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) infertilitenin, 48 milyon çifti ve 186 milyon kişiyi etkileyen küresel bir sağlık sorunu olduğunu bildirmiştir (WHO, 2022). Türkiye’de ise çiftlerin yaklaşık %15-’20’sinin infertilite tanısı aldığı tahmin edilmektedir (Yucesoy, Akin, Sahbaz ve Erbil, 2021; Altıntop ve Kesgin, 2018).

İnfertilite, temelde hayatı tehdit eden bir problem olmamasına karşın, çiftler için stresli bir yaşam deneyimidir (Altıntop ve Kesgin, 2018; Heredia ve ark., 2020). İnfertil çiftler, fizyolojik, psikolojik ve sosyal birçok sorunla karşı karşıya kalırlar (Çağlar ve Satılmış, 2019). İnfertil kadınlardaki anksiyete ve depresyon düzeylerinin HIV enfekte ya da kanser tanısı almış hastaların yaşadığı anksiyete ve depresyon düzeyleri ile benzer olduğu bildirilmiştir, hatta bazı kadınlar bu nedenle intihar bile düşünebilmektedir (Cwikel, Gidron ve Sheiner, 2004; Shani, Yelena, Reut, Adrian ve Sami, 2016). Dolayısıyla, çiftler infertilitenin yarattığı sonuçlarla başa çıkmak ve gebelik şansını artırmak amacıyla etkili, güvenli ve ucuz olduğunu düşündükleri farklı tedavi arayışlarına yönelebilmektedirler (Heredia ve ark., 2020; Süzer Özkan, Karaca ve Sarak, 2018; Soyüç ve Süzer Özkan, 2020). Bu arayışlar sonucu başvurdukları yöntemler sıklıkla geleneksel ve tamamlayıcı tıp (GETAT) uygulamalarıdır. Derleme niteliğindeki bu makalede; infertil çiftlerin sıklıkla başvurduğu yaşam tarzı değişiklikleri, vitamin ve mineral takviyesi, bitkisel ürün tüketimi gibi biyolojik temelli GETAT uygulamalarına ilişkin çalışmaların kanıt düzeylerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GETAT Kavramı ve Sınıflaması

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) GETAT’ı; “Fiziksel ve ruhsal hastalıklardan korunma, bunlara tanı koyma, iyileştirme veya tedavi etmenin yanında sağlığın iyi sürdürülmesinde de kullanılan, farklı kültürlerle özgü teori, inanç ve deneyimlere dayalı, izahı yapılabilen veya yapılamayan bilgi, beceri ve uygulamaların bütünüdür” şeklinde tanımlar (World Health Organization [WHO], 2019). Bununla birlikte DSÖ, 2014-2023 Geleneksel Tıp Stratejisi doğrultusunda geleneksel ve tamamlayıcı tıbbın kanıta dayalı olarak güvenilir ve etkin kullanılacak bir şekilde devletlerin sağlık

sistemine entegre etmesi gerektiğini belirtmiştir (WHO, 2014). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Ulusal Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Merkezi’ne (National Center for Complementary and Alternative Medicine [NCCAM]) göre GETAT uygulamaları konvensiyonel tıp ile birlikte yürütülür ise “tamamlayıcı tıp”, konvensiyonel tıp uygulamalarının yerine kullanılır ise de “alternatif tıp” olarak nitelendirilmektedir. Son dönemde ise NCCAM’nin konvensiyonel tıp ile birlikte kanıt düzeyi yüksek olan GETAT uygulamalarının birlikte kullanımı anlamına gelen “integratif” tıp kavramının öne sürüldüğü dikkat çekmektedir (NCCAM, 2022). Avrupa Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Federasyonu’na (European Federation for Complementary and Alternative Medicine [EFCAM]) göre ise GETAT uygulamalarının sağlığın korunması, geliştirilmesi ve hastalıkların iyileştirilmesi amacı ile konvensiyonel tıp ile birlikte ya da bağımsız olarak kullanılabilceğini bildirmiştir (EFCAM, 2022). Türkiye’de de benzer olarak uzun süre kavram karmaşası yaşandıktan sonra, son yıllarda DSÖ’nün tanımı da baz alınarak “geleneksel ve tamamlayıcı tıp” kavramının ön plana çıktığı görülmektedir (Mollahaliloğlu, Uğurlu, Kalaycı ve Öztaş, 2015).

Türkiye’de ve dünyada; akupunktur, homeopati, ayurveda, masaj, refleksoloji, hipnoz, aromaterapi, yoga, meditasyon, reiki, osteopati, ozon terapi, terapotik dokunma terapisi, müzikoterapi, biofeedback, dans terapisi gibi birçok GETAT uygulamaları kullanılmaktadır (Clark, Will, Moravek, Xu ve Fisseha, 2013a; Biçer ve Yalçın Balçık, 2019). Gün geçtikçe kullanım sıklığı artan bu GETAT uygulamaları NCCAM tarafından beş majör alan olarak gruplandırılmıştır (Tablo 1) (NCCAM, 2022; WHO, 2019).

İnfertilite alanında GETAT uygulamalarının yaklaşık otuz yıldır artarak kullanılmakta olduğu ancak kanıt değeri yüksek olan çalışmaların sayısının az gözlendiği bilinmektedir (Özcan ve Kızılkaya Beji, 2016; Süzer Özkan ve ark., 2018; Soyüç ve Süzer Özkan, 2020). Kanıta dayalı uygulamalar, sağlıklı ya da hasta bireyin karar alma sürecinde en güvenilir ve güncel kanıtların dikkatli ve akılcı bir şekilde hasta yararına kullanımına olanak sağlaması açısından oldukça önemlidir (Kahveci ve Tokaç, 2010). Bu makalede; infertil çiftlerin sıklıkla başvurduğu yaşam tarzı değişiklikleri, vitamin ve mineral takviyesi, bitkisel ürün tüketimi gibi biyolojik

temelli GETAT uygulamalarına ilişkin çalışmaların kanıt düzeyi Joanna Briggs Enstitüsü (2003) kanıt düzeyine göre sınıflandırılmış ve değerlendirilmiştir (Tablo 2) (Joanna Briggs Institute [JBI], 2003).

Tablo 1. ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri GETAT Uygulamaları Sınıflaması (NCCAM, 2022)

Sınıflama	GETAT uygulamaları
Biyolojik Temelli Uygulamalar	Yaşam tarzı değişiklikleri, vitamin ve mineral desteği, bitkiler (fitoterapi, aromaterapi) vb.
Manipülatif Beden Temelli Uygulamalar	Acupressure, masaj terapi, refleksoloji gibi vb.
Zihin Beden Temelli Uygulamalar	Sanat terapi, biofeedback, dans terapi, hipnoz, meditasyon, müzik terapi, dua, psikoterapi, relaksasyon, yoga vb.
Enerji Temelli Uygulamalar	Terapötik dokunma, reiki, biyoelektromanyetik vb.
Tıp Pratiği Uygulamaları	Akupunktur, ayurveda, homeopati vb.

Tablo 2. Joanna Briggs Enstitüsü Hemşirelikte Kanıt Düzeyi Sınıflaması (Joanna Briggs, 2003)

Kanıt Düzeyi (KD)	Kanıt Tipi
1	Randomize kontrollü çalışmalarla (RKÇ) yapılmış sistematik derlemelerden elde edilen kanıtlar
2	En az bir, iyi tasarlanmış, RKÇ'dan elde edilen kanıt
3.1	Randomize olmayan iyi tasarlanmış kontrollü çalışmalardan elde edilen kanıt
3.2	Birden fazla merkez/grup tarafından yapılmış, iyi tasarlanmış kohort ya da vaka-kontrol çalışmalarından elde edilen kanıt
3.3	Girişimli ya da girişimsiz çoklu zaman serilerinden elde edilen kanıt. Kontrolsüz deneysel çalışmaların etkileyici sonuçları
4	Klinik deneyimlere dayalı, saygın otoritelerin görüşleri, tanımlayıcı çalışmalar ya da uzman komite raporları

İnfertilitede Kanıt Dayalı Biyolojik Temelli GETAT Uygulamaları

İnfertilite alanında kullanılan GETAT uygulamaları gün geçtikçe artmaktadır (Clark, Will, Moravek ve Fisseha, 2013b; Özcan ve Kızılkaya Beji, 2016; Süzer Özkan ve ark., 2018). Dünyada ve ülkemizde infertilite alanında yapılan çalışmalarda GETAT kullanım oranının değişmekle birlikte yaklaşık %90'lara ulaştığı görülmektedir (Clark ve ark., 2013b; Süzer Özkan ve ark., 2018). Sıklıkla tercih edilen GETAT uygulamalarından biri de biyolojik temelli uygulamalardır (Yıldırım ve Şahin, 2021). Bu kısımda kilo kontrolü, düzenli egzersiz yapmak, sigarayı bırakma, alkol kullanmama, kafein tüketiminin azaltılması gibi sağlıklı yaşam biçimi davranışları; antioksidanlar, C, D, E vitamini, selenyum, çinko, demir, folik asit, karnitin gibi vitamin ve mineral destekleri, fitoöstrojen içeren hint ginsengi, demirdikeni, kadife fasulye, hayıt bitkisi, karayılan otu gibi bitkisel uygulamaların infertilite sorunlarının önlenmesindeki kanıt düzeyleri incelenmiştir.

Alkol tüketimi: Alkol tüketiminin kadın fertilitesine etkisi konusundaki kanıtların birbiri ile çelişkili olduğu görülmektedir (**KD 2**). Haftada 7 kadeh şarap tüketen kadınların gebe kalma sürelerinin hiç alkol tüketmeyen kadınlara göre daha uzun olduğu belirtilmiştir (**KD 2**). Ayrıca aşırı alkol tüketiminin, semen parametrelerini geri dönüşlü olarak olumsuz etkilediği, orta derecede alkol tüketimi ile kötü semen kalitesi arasında ise anlamlı bir ilişkisinin olmadığı belirtilmiştir (**KD 2**) (Royal College of Obstetricians & Gynaecologists [RCOG], 2022).

Sigara kullanımı: Reprodüktif çağıdaki kişilerin yarıya yakını, yaklaşık 4.000 kimyasal madde içeren sigaranın aktif veya pasif kullanıcısıdır (Arslan ve Fışkın, 2017). Sigara kullanımı fertilizasyonu olumsuz etkiler. Sigara kullanan kadınların, sigara kullanmayan kadınlara göre fertilitate düzeyinde önemli azalma görülmektedir. Benzer şekilde, sigara kullanan erkeklerin, sigara kullanmayan erkeklere göre semen parametrelerinde bozulmalar tespit edilmiştir (Demirel ve Irez, 2020) (**KD 3**). Kadın ya da erkeğin intrauterin dönemden itibaren sigaraya maruz kalması, fertilitateyi azaltırken, pasif içici konumundaki kadınlarda gebe kalma sürelerinde gecikmeler görülmektedir (**KD 2**). Eşlerden birinin yardımcı üreme tedavileri (YÜT) öncesinde sigara kullanımı IVF başarısını

azaltmakta iken sadece erkeğin sigara kullanması ise hem IVF hem de intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) başarı oranlarını azaltabilmektedir (**KD 3**) (RCOG, 2022).

Kafein tüketimi: Üreme fonksiyonları açısından sağlıklı bir popülasyonda kafein alımı fertilitiyi olumsuz etkilemezken, infertil çiftlere uygulanan IVF tedavisi sırasında günde 2-50 mg'dan fazla kafein tüketiminin, günde 0-2 mg tüketenlere göre risk faktörü oluşturduğu saptanmıştır (**KD 3**) (RCOG, 2022). Kafein tüketimi ile oosit sayısı ve embriyo sayısı arasında negatif yönlü bir ilişki olmasına rağmen, kafein tüketimi ile embriyo kalitesi arasında pozitif yönlü bir ilişki olduğu çalışmalarda bildirilmiştir (**KD 4**) (Özçini Uz, 2018). Kafeinin, kadınlarda ovulasyon ve korpus luteum fonksiyonlarında bozukluklara neden olduğu ve günde 5 fincan kahve tüketiminin spontan abortus ve intrauterin fetal ölüme neden olabileceği bildirilmiştir. Erkeklerin kahve tüketimi değerlendirildiğinde, 2 fincandan fazla kahve tüketiminin semen kalitesinde bozulma, sperm sayısı ve motilitesinde azalma gibi durumlara neden olabileceği ifade edilmiştir (Arslan ve Fışkın, 2017). **KD 3** olan bir çalışmada ise ayrıca gebelikte kahve tüketiminin fetüsün gestasyonel yaşını azalttığı bildirilmiştir (**KD 3**) (RCOG, 2022).

Egzersiz: Aşırı ve ağır egzersizin düşük beden kitle indeksine neden olarak fertilitiyi olumsuz etkilediği bilinen bir gerçektir. Aşırı egzersizin, menstrual siklus bozukluklarına neden olduğu bildirilmiştir (Frisch, 2004). Günde 30 dakika yapılan aerobik egzersizse doğurganlığı pozitif etkilediği açıklanmıştır (**KD 4**) (Covington, 2006). Egzersizin kan glikoz düzeyini kontrol ettiği, kaslara elastikiyet ve güç katmakla birlikte kortizon düzeyini azalttığı ve fertilizasyon başarısını artırmak için prekonsepsiyonel dönemde egzersizlere başlanması gerektiği önerilmektedir (Arslan ve Fışkın, 2017).

Kilo kontrolü ve diyet: Yüksek beden kitle indeksine sahip olmak; in vitro fertilizasyon (IVF) başarı oranını azaltmakla birlikte, abortus olasılığını artırarak gebelik sırasında risk teşkil etmektedir. Düşük beden kitle indeksine sahip olanların ise normal beden kitle indeksine sahip olanlara göre infertiliteye daha yatkın oldukları bildirilmiştir (Arslan ve Fışkın, 2017). Literatür obez olan Polikistik Over Sendromlu (PCOS) kadınlarda hedeflenen kilo kaybının yaşam tarzı değişikliği ile mümkün olabildiğini vurgulamıştır (Stamets ve ark, 2004; Karimzadeh ve Javedani,

2010). Karimzadeh ve Javedani çalışmasında (2010), infertilite sorunu yaşayan 343 PCOS'lu obez hastaya 8 ay boyunca düşük kalorili diyet ve egzersiz ile yaşam tarzı değişikliği yapılan gruplardan birine klomifen ya da metformin ilaçlarından birini, diğer gruba ise klomifen ile metformini birlikte verilmiştir. Gebelik oranları arasında anlamlı fark bulunarak yalnızca klomifen kullanan grupta çoğul gebelik oranı daha yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca yaşam tarzı değişikliğinin bel çevresi, insülin ve LDL oranlarında azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır (**KD 2**) (Karimzadeh ve Javedani, 2010). Stamets ve arkadaşlarının çalışmasında ise (2004), PCOS sorunu yaşayan 26 obez infertil kadında, düşük kalorili iki farklı diyetin etkileri araştırılmıştır. Bir gruba günlük 1000 kalori daha düşük diyet, diğer gruba ise protein ve karbonhidrat düzeyi düşük olan bir diyet verilmiştir. Her iki grupta da belirgin kilo kaybı görülmüş bunun yanı sıra, insülin-glukoz oranı, total kolesterol, LDL, leptin ve dolaşımdaki testesteron seviyelerinde de önemli azalmalar olduğu saptanmıştır. Ovulasyon, gebelik ve üreme fonksiyonları açısından ise önemli bir fark gözlenmemiştir (**KD 2**) (Stamets ve ark, 2004). Frisch ise çalışmasında (2002) yüksek glisemik indekse sahip olan kadınların, düşük glisemik indekse sahip kadınlara göre infertilite oranlarının daha fazla olduğunu ve bu hastalara kepekli tahıllar, düşük karbonhidrat içeren yiyecekler, fasulye, sebze ve meyve gibi düşük glisemik indeksli besinlerin önerilmesi gerektiğini bildirmiştir (**KD 4**) (Frisch, 2004). Lergo ve arkadaşlarının (2022) yaptığı çalışmada, obez infertile kadınlara uygulanan yaşam stili değişimlerinin gebelik oranları üzerinde etkisi olmadığı bildirilmiştir (**KD 2**) (Lergo ve ark., 2022).

İnfertil çiftlerin karşılaştıkları en önemli problemlerden biri yaşam kalitesidir. Testereci'nin çalışmasında (2010) çiftlerin beslenme, egzersiz, diyet ve kaliteli uyku gibi sağlıklı yaşam biçimi davranışları arttıkça, yaşam kalitesinin de arttığı bildirilmektedir (**KD 4**) (Teskereci, 2010). İnfertilitenin yönetiminde bireyselleştirilmiş eğitim ile yaşam tarzı değişikliği, diyet ve egzersizin kilo verilmesini sağladığı, gebelik ve canlı doğum oranını arttırdığı bildirilmiştir (**KD 1**) (Kurnaz ve Karaçam, 2022).

Karbonhidratlar: Fazla tüketilen karbonhidrat kan glukoz seviyesini artırmaktadır. Yüksek glisemik indekse sahip olan kadınların, düşük glisemik indekse sahip olan kadınlara göre %92

oranında infertilite sorunu yaşadığı saptanmıştır. Bu hastalara kepekli tahıllar, düşük karbonhidrat emilimine sahip yiyecekler, sebze ve meyve gibi düşük glisemik indeks içeren besinler önerilmektedir (**KD 4**) (Chavarro, Willett ve Skerrett, 2008).

Protein: ABD’de “Nurse’s Health Study” grubunun çalışmasında, yüksek kalorili proteinle beslenen grubun fertilitite oranı, düşük kalorili proteinle beslenen gruba göre, %41 daha yüksek bulunmuştur. Hayvansal protein tüketen bireylerdeki infertilite oranı, bitkisel protein tüketenlere göre %39 daha fazladır. Hayvansal proteinle birlikte yüksek karbonhidrat tüketenlerde infertilite oranının daha da arttığı bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada; günlük süt, yoğurt, peynir ve dondurma tüketiminin ovulasyon sorunları gibi infertiliteye sebep olabilecek durumlardan kadınları koruduğu açıklanmıştır (Chavarro ve ark., 2008).

Yağlar: Leptin hormonu, vücut ağırlığı ve yiyecek alımının düzenlenmesinde rol oynayan, depo yağları kullanarak vücudun enerji ihtiyacını sağlayan ve esas olarak beyaz yağ dokusundan salgılanan bir hormondur (Şahinduran ve Kahraman, 2019). Düşük yağ kitlesine sahip olan bireylerde, leptin konsantrasyonundaki düşme PCOS gibi metabolik bozukluklara neden olmaktadır. Leptin düzeyinin azalması, üreme fonksiyonunun düzenlenmesinde önemli yeri olan gonadotropin hormonu (GTH), luteinize edici hormon (LH) ve folikül stimüle edici hormon (FSH) salınımı etkiler (Uzun, 2019). Doymamış yağ asitleri kullanımının glikoz seviyesi ile beraber diyabet, kalp hastalığı ve diğer kronik hastalıklar gibi sistemik hastalıkların azaltılmasında önemli olduğu bildirilmektedir (Catov, Bodnar, Ness, Markovic ve Robert, 2007).

Vitamin ve mineral desteği: Gebe kalmak ve sağlıklı gebeliği sürdürmek için mineral ve vitamin takviyesi oldukça önemlidir. Literatür antioksidan özellikteki mikro besin öğelerinin (A, C, E vitaminleri, selenyum ve çinko gibi) DNA hasarının önlenmesi, serbest radikallerin yok edilmesi aracılığıyla infertilitede etkili olduğunu bildirmiştir. Ayrıca folat, D vitamini ve B12 vitaminlerinin de genitöüriner sistem etkileri sayesinde infertilitenin önlenmesi ve tedavisinde etkin olabileceğini belirtmiştir (Akder ve Ayhan, 2021).

Demir ve folik asit: Ovulasyon ve gebelik için demir (Fe) desteğine, nöral tüp defektlerini

önlemek için ise prekonsepsiyonel dönemde ve gebelikte kullanmak üzere folik asit takviyesine gereksinim vardır. Prekonsepsiyonel dönemdeki 1823 kadın ile yapılan bir çalışmada, gebe kalmadan 1 yıl öncesine kadar kadınlara günlük 400 mcg folik asit takviyesi verilmiştir. Folik asit eksikliği ile erken doğum riski arasında ilişki saptanarak 34. gebelik haftasından önce olan doğumların %70’inde folik asitte azalma görülmüştür (Catov ve ark., 2007). Chavarro’nun çalışmasında (2008) ise günlük 700 mcg folik asit alımının over kaynaklı infertilitenin önlenmesinde etkili olduğu ve gebeliği %40-50 oranında artırdığı belirtilmiştir. Bununla birlikte aynı çalışmada günlük 40-80 mg demir takviyesi alan kadınların gebelik oranlarının, almayanlara göre %40 oranında daha fazla olduğu saptanmıştır. Çalışmada, multivitamin kullanımının anovulatuvar infertilite riskini azalttığı vurgulanmıştır (**KD 3**) (Chavarro, Rich-Edwards, Rosner ve Willett, 2008). Folik asit takviyesinin erkek infertilitesi riskini azalttığı bildirilmiştir (**KD 1**) (Yao ve Mills, 2016).

Antioksidanlardan **askorbik asit (vitamin C)**, hormon üretiminde, salgılanmasında ve kollajen sentezinde rol alarak hücreleri serbest radikallerin oksidatif stresinden korumaktadır. Kadında overde doku yenilenmesinde rol almaktadır. Askorbik asit miktarının endometriyoz hastalarının folikül sıvısında az miktarda bulunduğu ve tedavi başarısını azalttığı öne sürülmektedir (**KD 4**) (Prieto ve ark., 2012). C vitamini tüketimi arttıkça embriyo kalitesinin arttığı bildirilmiştir (**KD 4**) (Özçini Uz, 2018). Ancak kadın infertilitesinde düzenli kullanımını desteklemek için yeterli kanıt bulunmamaktadır (Showell, Mackenzie-Proctor, Jordan ve Hart, 2020). C vitamini kullanımı ile erkek infertilitesi arasında ise ilişki saptanmamıştır (**KD 1**) (Yao ve Mills, 2016). 1665 infertil erkek hasta ile yürütülen 17 randomize kontrollü çalışmanın ele alındığı bir sistematik incelemede; 14 çalışmada, antioksidanların (C ve E vitaminleri, folat, selenyum, çinko ve karotin) kullanımından sonra sperm sayısında, kalitesinde ve gebelik oranlarında artış gözlemlendiği, 10 çalışmada ise gebelik oranlarında anlamlı artış saptandığı bildirilmiştir (**KD 1**) (Ross ve ark., 2010).

D vitamini, kalsiyum-fosfat dengesini düzenler ve kemik mineralizasyonunu destekleyen steroid bir hormondur. Ayrıca hücre proliferasyonunda da görev alır, foliküler gelişim ve spermatogenez ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda D vitamini infertilitedeki etkileri

araştırılmaktadır (Kabukçu ve Çabuş, 2021). Ovaryan stimülasyonu klomifen sitrat ile yapılan ve D vitamini eksikliği olan hastalarda daha kötü foliküler gelişim ve düşük gebelik oranlarının olduğu bildirilmiştir (**KD 3**) (Ozkan ve ark., 2010; Ott ve ark., 2012). Bununla birlikte; 30 ng/mL'a kadar D vitamini konsantrasyonu ile antimüllerian hormon (AMH) düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir (**KD 3.1**) (Bednarska-Czerwińska, Olszak-Wąsik, Olejek, Czerwiński ve Tukiendorf, 2019). D vitamini takviyesinin YÜT tedavilerindeki başarıya etkisine ilişkin kanıtlar yetersiz olup kullanımı önerilmektedir (Bosdou, Konstantinidou, Anagnostis, Kolibianakis ve Goulis, 2019; Akder ve Ayhan, 2021). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, inseminasyon yapılan kadınlarda serum vitamin D düzeyinin gebelik sonuçları ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir (**KD 3.1**) (Kabukçu ve Çabuş, 2021).

E vitamini, bir antioksidan olan E vitaminini, 3 ay süreyle günde 400 mg kullanmanın sperm hareketliliğini artırdığı belirtilirken (**KD 2**) (Keskes-Amma ve ark., 2003). Sistematik derlemede erkek infertilitesini etkilemediği sonucuna ulaşılmıştır (**KD 1**) (Yao ve Millls, 2016).

Selenyum, vücudun homeostazı ve immün sistem başta olmak üzere üreme sistemi, kas-iskelet sistemi, tiroid, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının devamlılığında rolü olan antioksidan özellikle esansiyel bir elementtir (Sur, Erkekoğlu ve Gümüşel, 2020). 3 ay süreyle günde 225 mg selenyum tüketiminin sperm motilitesini artırdığı (**KD 2**) (Keskes-Ammar ve ark., 2003) ve günlük 100-200 mg selenyum takviyesinin erkek infertilitesi riskini azalttığı bildirilmiştir (**KD 1**) (Yao ve Millls, 2016). İnfertil erkeklere 3 ay süre ile verilen E vitamini (400 mg) ve selenyumun (225 µg) sperm hareketliliğini artırdığı belirtilmiştir (**KD 2**) (Keskes-Ammar ve ark., 2003).

Kadın infertilitesinde selenyumun etkisi incelendiğinde; prematür ovaryan yetmezlik ya da açıklanamayan infertile soruna sahip kadınların folikül sıvısında selenyum düzeyi düşük izlenmiş ve selenyum bağlayıcı protein-1'e karşı otoantikörler saptanmıştır (Paszkowski, Traub, Robinson ve Mc-Master, 1995; Edassery ve ark., 2010).

Bununla birlikte 3.548 kadının yer aldığı 28 çalışmayı içeren sistematik derlemede, antioksidanların, kadın infertilitesinde rutin

kullanımını desteklemek için verilerin yetersiz olduğu bildirilmiştir (Showell ve ark., 2020).

Koenzim Q₁₀ (CoQ10), hücrenin enerji üretimi sırasında meydana gelen enzimatik reaksiyonlarda koenzim görevi yapan, doğal, yağda çözünen, vitamene benzer bir bileşiktir (Ercan ve El, 2010). Seminal koenzim Q10 (ubiquinone) konsantrasyonunu ile sperm sayı ve motilitesi arasında korelasyon mevcuttur. Astenospermi ve varikosel gibi hastalıklarda CoQ10 düzeyinde azalma görülmüştür. İdiyopatik astenospermisi olan hastalarda replasman tedavisinin sperm parametrelerinin gelişmesinde etkili olabileceği bildirilmiştir (**KD 1, KD 2**) (Lafuente ve ark., 2013; Nadjarzadeh ve ark., 2014). Erkek infertilitesinde günlük 300 mg CoQ10 kullanımı ile; gebelik ve canlı doğum sıklıkları değişmemekle birlikte sperm parametrelerinin düzeleceği düşünülmektedir. Öneri için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır (**KD 1**) (Lafuente ve ark., 2013; Omar ve ark., 2019; Yao ve Millls, 2016).

Karnitin, karaciğer ve böbreklerde bulunan lizin ve metiyonin amino asitlerinden sentezlenen bir amonyum katyonudur (Kurt ve El, 2011). Karnitin, enerji metabolizması ve sperm maturasyonu için gereklidir. Erkek infertilitesinde günlük 2 gr L-karnitin ve L-asetil-karnitin kullanımının sperm parametrelerini düzelttiği bildirilmiştir (**KD 1**). Gebelik ve canlı doğum hızlarındaki etkisi ise belirsizdir (**KD 2**) (Omar ve ark., 2019; Yao ve Millls, 2016; Micic ve ark., 2019). Güncel Cochrane veritabanı analizinde ise erkek faktörüne bağlı infertilite nedeni ile yardımcı üreme teknikleri ile tedavi olacak olan çiftlerde işlem öncesi L-karnitin kullanımının sperm sayısı ve hareketliliğini artırarak gebelik oranlarında anlamlı artış sağladığı belirtilmiştir (**KD 1**) (Showell ve ark., 2020).

Omega 3, vücut için elzem olan ancak dışardan alınması gereken yağ asitleridir. Temel Omega-3 yağ asitleri; Alfa-linolenik asit (ALA), Eikosapentaenoik asit (EPA) ve Dokosaheksaenoik asit (DHA)'dır. Yağ asitleri membran akışkanlığını etkileyerek spermatozoanın başarılı fertilizasyonunu ve spermoosit füzyonunu kolaylaştırmaktadır (Canat, 2020). Bununla birlikte antioksidatif etkisinden dolayı semen kalitesini de artırmaktadır. Randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, 238 idiyopatik oligoastenoteratozoospermik infertil erkek iki gruba randomize edilmiş ve 32 haftanın sonunda

omega-3 yağ asitleri verilen grupta sperm sayısında, motilitesinde ve morfolojisinde anlamlı düzelme olduğu görülmüştür (**KD 2**) (Safarnejad, 2009). Benzer olarak güncel bir metaanalizde, infertil hastalara verilen Omega 3 takviyesinin seminal DHA konsantrasyonu ve sperm motilitesini anlamlı olarak artırdığı saptanmıştır (**KD 1**) (Hosseini ve ark., 2019).

Çinko, DNA yapımı ve protein sentezinde rol alan çok sayıda enzimin esansiyel kofaktörüdür. Testiküler steroidogeneziste, testis gelişiminde, spermatozoanın oksijen kullanımında, akrozom reaksiyonunda, akrosin aktivitesinde, sperm kromatin stabilizasyonunda, testosterondan dihidrotestosteron oluşumunda rol oynamaktadır (Canat, 2020). 179 hasta ile yapılan bir çalışmada spermatozoada yüksek düzeyde DNA hasarı ve farklı hastalık dereceleri düşük çinko seviyesi ile ilişkili bulunmuştur (**KD 3.1**) (Nguyen, Trieu, Tran ve Luong, 2019). İnfertilite ile başvuran erkek hastalarda semen çinko konsantrasyonu ile sperm sayısı ve sperm motilitesi arasındaki ilişkiyi saptamayı amaçlayan kesitsel bir araştırmada, çinko konsantrasyonları ile sperm hareketliliği arasında güçlü pozitif korelasyon bulunmuştur (**KD 3.3**) (Subhani, Khan, Akmal, Munir ve Javed, 2019).

Bitkisel ürünler (fitoterapi) ve besin takviyesi

İnsan ve hayvanlardaki hastalıkları önleyici ve hastalıkların etkilerini hafifletici olarak kullanılan fitoterapi; bitkilerin özütlenmesi, damıtılması, sıkılması gibi çeşitli yöntemlerle saflaştırıldıktan sonra toz, özüt, masere, infüzyon şeklindeki preparatlar halinde hazırlanmaktadır (Kaya, 2009). İnfertil hasta grubunda fitoterapi kullanım hızı %14.4-65 arasında değişmektedir (Green, Santoro, Allshouse, Neal-Perry ve Derby, 2017; Sis Çelik ve Kırca, 2018). İnfertilite tedavisi amacıyla en sık kullanılan bitkiler; soğan, soğan suyu, incir, aslan pençesi, civanperçemi, ceviz, çörek otu, ısırgan otu, hayıt, karadut yaprağı, kara üzüm, keçiboynuzu suyu, havuç, zencefil, nohut, adaçayı, hurma, fındık, ginseng, meryem ana eli otu, tarçın, maydonoz olarak bilinmektedir (Kurt ve Arslan; 2019; Cumhuriyet, 2020; Fırat, Kaya ve İnanç; 2021).

Fitoöstrojenler; soya ve ürünleri, kurubaklagiller, keten tohumu, çavdar kepeği, kiraz, çilek ve yer fıstığında bulunmaktadır. Açıklanamayan infertilite vakalarında fitoöstrojen kullanımının, endometriumu incelediği ve östrojen seviyesini artırdığı ancak gebelik oranlarını değiştirmedeği bildirilmiştir (**KD 2**) (Shahin, Ismail ve Shaaban,

2009). Bununla birlikte, fitoöstrojen verilen kadınlardaki implantasyon ve gebelik hızı ile gebeliğin devam etme oranının fitoöstrojen verilmeyen kadınlara göre daha fazla olduğu saptanmıştır (**KD 3**) (Unfer ve ark., 2004).

Demirdikeni (*tribulus terrestris*), dioscin, protodioscin ve diosgenin olmak üzere 3 aktif fitokimyasal içerir. Protodioscin testosteronu artırıcı doğal bir öncüdür. Tribulus aynı zamanda LH üretimini de artırmaktadır. Fare deneylerinde bu özellikleri ortaya konularak fertilitate ve impotans üzerinde etkili olabileceği düşünülmüştür (**KD 3**) (Gauthaman, Adaikan ve Prasad, 2002). Oligospermisi olan erkeklerde ise sperm parametreleri düzeldiği gözlenmiştir (**KD 2**) (Sellandi, Thakar ve Baghel, 2012).

Kadife fasulye (*mucuna pruriens*), infertil erkeklerde kullanımı sonrası testosteron, LH, dopamin, adrenalin ve noradrenalin düzeylerinde artış serum FSH ve prolaktin düzeylerinde azalma gözlenmiştir. Sperm sayısı ve motilitesinde tedavi sonrası düzelme görülmüştür (**KD 3**) (Shukla ve ark., 2009).

Hayıt bitkisi (*vitex agnus-castus*), düşük doz kullanımı FSH ve E2 düzeyini azaltarak LH düzeyini artırmakta ve prolaktin düzeyini düşürmektedir. Prolaktin düzeyi yüksek hastalarda ve luteal faz yetmezliği olanlarda hayıt kullanımının, gebelik oranlarını artırdığı bildirilmiştir (**KD 2**) (Bergman, Luft, Boehmann, Runnebaum ve Gerhard, 2000).

Karayılan otu (*cimicifuga racemose*), fitoöstrojen içeren bir bitkidir. Açıklanamayan infertilite olan ve klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu yapılan kadınlarda, deney grubuna karayılan otu (günde 120 mg, döngü gün 1-12); kontrol grubuna E2 verilerek etkisi karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında klinik gebelik oranlarının benzer olduğu belirlendi. (**KD 3.1**) (Shahin ve ark., 2009).

Hint Ginsengi, kullanımı sonrası sperm sayısı ve motilitesinde artışın yanı sıra antioksidan enzimler ve vitamin A, C, E ve fruktozun seminal plazma oranlarında artış gözlenmiştir. Serum testosteron ve LH düzeyi artarken, serum FSH ve prolaktin düzeyinde azalma saptanmıştır (**KD 4**) (Ahmad ve ark., 2010). Bir başka çalışmada sadece antioksidan özelliği değil aynı zamanda seminal plazmada bakır, demir, çinko ve altın iyonlarında da artış sağladığı ve sperm kalitesine olumlu katkısı gözlenmiştir (**KD 4**) (Shukla ve ark., 2011).

Bal, fruktoz, glukoz, mineraller, magnezyum, potasyum, kalsiyum, sodyum klorid, sülfür ve C, B6, B5, B3, B2, B1 vitaminlerinden zengindir (Bogdanov, Jurendic, Sieber ve Gallmann, 2008).

Yapılan bir çalışmada gürültü stresine maruz kalan farelerin testislerindeki canlı hücre oranları, bal ve vitamin E kullanılan grupta, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (Hemadi, Saki, Rajabzadeh, Khodadadi ve Sarkaki, 2013). Beşyüz elli üç intrauterin inseminasyon (IUI) uygulamasını analiz eden bir çalışmada astenospermili erkek faktörlü çiftlerde IUI öncesi siklus ortasında perikoital intravajinal bal ve arı sütü uygulaması yapılan ve yapılmayan iki grup değerlendirilmiştir. Gebelik oranları sırasıyla %8,1'e %2,6 bulunmuş ve istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (**KD 2**) (Abdelhafiz ve Muhamad, 2008).

SONUÇ VE ÖNERİLER

İnfertilite alanında biyolojik temelli GETAT uygulamalarının sık kullanıldığı ve günden güne kullanımının yaygınlaştığı bilinmektedir. Hem kadın hem de erkek için normal kiloda olma, sağlıklı beslenme, alkol tüketimini sınırlandırma ve sigara kullanmama gibi sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının infertilitenin önlenmesinde yüksek kanıtla etkili olabileceği belirlenmiştir. Kadınların tercih ettiği fitoöstrojenler, demirdikeni, karayılan otu, hayıt bitkisi gibi bitkisel ürünlerin çoğunlukla hormon seviyelerini (FSH, LH, prolaktin, östrojen vb.) pozitif yönde etkilediği ancak gebelik oranlarını değiştirmediği rapor edilmiştir. Erkek infertilitesinin önlenmesinde ise selenyum, karnitin, koenzim Q10 ve folat gibi takviye ürün kullanımının sperm parametrelerini pozitif yönde etkilediği saptanmış olsa da, halen hem erkek hem de kadınlar için vitamin ve mineral desteği ile ilgili kanıt düzeyi yüksek randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Klinik çalışmalar; kilo kontrolü, egzersiz, sağlıklı beslenme, vitamin ve mineral desteği gibi müdahalelerin infertilite sorunun çözümü için umut vadettiğini göstermektedir. Biyolojik temelli kanıt dayalı uygulamaları ele alan bu makalenin çiftlerin fertilitatesinin korunması ve artırılmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Bununla birlikte alanda çalışan sağlık profesyonellerinin fertilitate koruyucu sağlıklı yaşam biçimi davranışları başta olmak üzere etkin ve farkındalıkla doğurganlık çağındaki çiftlere eğitim ve danışmanlık hizmeti sunmaları

önerilmektedir.

Yazar Katkısı / Author Contributions

Fikir/Kavram: H.K., C.S.G., Ö.C.G.; Tasarım: H.K., C.S.G., Ö.C.G.; Denetleme/Danışmanlık: Ö.C.G.; Analiz ve/veya Yorum: H.K., C.S.G., Ö.C.G.; Kaynak Taraması: H.K., Ö.C.G.; Makalenin Yazımı: H.K., C.S.G., Ö.C.G.; Eleştirel İnceleme: Ö.C.G.

Hakem Değerlendirmesi / Peer-review

Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest

Yazarlar araştırmanın yürütülmesinde herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Finansal Destek/Financial Disclosure

Yazarlar araştırmanın yürütülmesi sürecinde bir finansal destek almadığını beyan etmiştir.

KAYNAKLAR

- Abdelhafiz, A. T., Muhamad, J. A. (2008). Midcycle pericoital intravaginal bee honey and royal jelly for male factor infertility. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 101(2), 146-149. doi: 10.1016/j.ijgo.2007.11.012.
- Ahmad, M. K., Mahdi, A. A., Shukla, K. K., Islam, N., Rajender, S., Madhukar, D., ... Ahmad, S. (2010). Withania somnifera improves semen quality by regulating reproductive hormone levels and oxidative stress in seminal plasma of infertile males. *Fertility and Sterility*, 94(3), 989-996. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.04.046.
- Akder, R. N., Ayhan, N. Y. (2021). İnfertilite ve mikro besin öğeleri. *Aydın Sağlık Dergisi*. 7(1), 1-13. doi: 10.17932/IAU.ASD.2015.007/asd_v07i1001.
- Altıntop, İ., Kesgin, B. (2018). İnfertilite tedavisi gören çiftlerin kaygı, psikolojik dayanıklılık düzeyleri ile başa çıkma stratejileri. *Uluslararası Sosyal Araştırmalar Dergisi*, 11, 756-768. doi: 10.17719/jisr.20185537247.
- Arslan, E., Fışkın, G. (2017). *Fertilitenin Korunması*. İçinde Demirci, N., Kızılkaya Beji, N. (Ed.), İnfertilite Hemsireliği El Kitabı (pp.37-54). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi.
- Bednarska-Czerwińska, A., Olszak-Wąsik, K., Olejek, A., Czerwiński, M., Tukiendorf, A. (2019). Vitamin D and anti-müllerian hormone levels in infertility treatment: the change-point problem. *Nutrients*, 11(5), 1053-1063. doi: 10.3390/nu11051053.
- Bergman, J., Luft, B., Boehmann, S., Runnebaum, B., Gerhard, I. (2000). The efficacy of the complex medication Phyto-Hypophyson L in female, hormone-related sterility. A randomized, placebo-controlled clinical double-blind study. *Forsch*

- Komplementarmed Klass Naturheilkd*, 7(4), 190-199. doi: 10.1159/000021343.
- Biçer, İ., Yalçın Balçık, P. (2019). Traditional and complementary medicine: investigation of Turkey and the selected countries. *Hacettepe Journal of Health Administration*, 22(1), 245-257.
- Bogdanov, S., Jurendic, T., Sieber, R., Gallmann, P. (2008). Honey for nutrition and health: A review. *Journal of American Collage of Nutrition*, 27(6), 677-689. doi: 10.1080/07315724.2008.10719745.
- Bosdou, J. K., Konstantinidou, E., Anagnostis, P., Kolibianakis, E. M., Goulis, D. G. (2019). Vitamin D and obesity: two interacting players in the field of infertility. *Nutrients*, 11(7), 1455-1467. doi: 10.3390/nu11071455.
- Cumhur, H. (2020). *İnfertilite tedavisi gören kadınlarda tamamlayıcı ve alternatif tedavi olarak bitkisel ürün kullanım sıklığının ve kullanımını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi* (Yayımlanmamış Uzmanlık Tezi). Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı. Sakarya.
- Çağlar, M., Satılmış, İ. G. (2019). İnfertilite ve yaşam kalitesi: Sistematik derleme. *Androloji Bülteni*, 21, 170-76. doi: 10.24898/tandro.2019.79836.
- Canat, H. L. (2020). *Erkek İnfertilitesinde Fitoterapinin Yeri*. İçinde Canat, H.L., Kadioğlu, A. (Ed.), *Genito-Üriner Hastalıklarda Fitoterapinin Yeri* (pp.65-71). İstanbul: TÜD/Türk üroloji Akademisi Yayını.
- Catov, J. M., Bodnar, L. M., Ness, R. B., Markovic, N., Robert, J. M. (2007). Association of periconceptional multivitamin use and risk of preterm or small-for-gestational-age births. *American Journal of Epidemiology*, 166(3), 296-303. doi: 10.1093/aje/kwm071.
- Chavarro, J. E., Willett, W. C., Skerrett, P. J. (2008). *The fertility diet*. New York, NY: The McGraw Hill Companies, Inc.
- 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. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.03.089.
- Clark, N. A., Will, A. M., Moravek, M., Xu, X., Fisseha, S. (2013a). Physician and patient use of attitudes towards complementary and alternative medicine in the treatment of infertility. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 112(3), 253-257. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.03.034.
- Clark, N. A., Will, M., Moravek, M., Fisseha, S. (2013b). A systematic review of the evidence for complementary and alternative medicine in infertility. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 122(3), 202-206. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.03.032.
- Covington, S.N., (2006). *Group approaches to infertility counseling*. In S. Covington & L. Burns (Eds.), *Infertility Counselling: A Comprehensive Handbook for Clinicians* (pp. 196-208). Cambridge: Cambridge University Press. doi: 10.1017/CBO9780511547263.012.
- Cwikel, J., Gidron, Y., Sheiner, E. (2004). Psychological interactions with infertility among women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 117(2), 126-131. doi: 10.1016/j.ejogrb.2004.05.004.
- Demirel, G., Irez, T. (2020). Alkol ve sigara kullanımının infertil erkeklerde semen parametreleri üzerine etkisinin araştırılması. *Androloji Bülteni*, 22, 149-153. doi: 10.24898/tandro.2020.68815.
- Edassery, S. L., Shatavi, S. V., Kunkel, J. P., Hauer, C., Brucker, C., Penumatsa, K., ... Luborsky, J. L. (2010). Autoantigens in ovarian autoimmunity associated with unexplained infertility and premature ovarian failure. *Fertility and Sterility*, 94(7), 2636-2641. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.04.012.
- Ercan, P., El, S. (2010). Koenzim Q10'un beslenme ve sağlık açısından önemi ve biyoyararlılığı. *TÜBAV Bilim Dergisi*, 3(2), 192-200.
- European Federation for Complementary and Alternative Medicine (EFCAM). CAM Definition. Erişim tarihi 09.03.2023, <http://www.efcam.eu/cam/cam-definition/>,
- Fırat, Y. Y., Kaya, D., İnanç, N. (2021). İnfertil Kadınlarda Bitkisel Ürün Kullanım Durumları. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 6(2), 7-13.
- Frisch, R.E. (2004). *Female fertility and the body fat connection*. Chicago: University of Chicago Press.
- Gauthaman, K., Adaikan, P. G., Prasad, R. N. (2002). Aphrodisiac properties of Tribulus Terrestris extract (Protodioscin) in normal and castrated rats. *Life Sciences*, 71(12), 1385-1396. doi: 10.1016/S0024-3205(02)01858-1.
- Green, R. R., Santoro, N., Allshouse, A. A., Neal-Perry, G., Derby, C. (2017). Prevalence of complementary and alternative medicine and herbal remedy use in hispanic and non-hispanic white women: results from the study of Women's Health Across the Nation. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 23(10), 805-811. doi: 10.1089/acm.2017.0080.
- Hemadi, M., Saki, G., Rajabzadeh, A., Khodadadi, A., Sarkaki, A. (2013). The effects of honey and vitamin E administration on apoptosis in testes of

- rat exposed to noise stress. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 6(1), 54-58. doi: 10.4103/0974-1208.112383.
- Heredia, A., Padilla, F., Castilla, J. A., Garcia-Retamero, R. (2020). Effectiveness of a psychological intervention focused on stress management for women prior to IVF. *Journal of Reproductive and Infant Psychology*, 38, 113-126. doi: 10.1080/02646838.2019.1601170.
- Hosseini, B., Nourmohamadi, M., Hajipour, S., Taghizadeh, M., Asemi, Z., Keshavarz, S. A., ... Jafarnejad, S. (2019). The effect of omega-3 fatty acids, EPA, and/or DHA on male infertility: a systematic review and meta-analysis. *Journal of dietary supplements*, 16(2), 245-256. doi: 10.1080/19390211.2018.1431753.
- Joanna Briggs Institute. JBI Levels of Evidence. 2003. Erişim tarihi 09.03.2023, <https://joannabriggs.org/>
- Kabukçu, C., Çabuş, Ü. (2021). İntrauterin inseminasyon uygulanan hastalarda serum vitamin D seviyesinin gebelik ile ilişkisi. *Pamukkale Tıp Dergisi*, 14(1), 233-341. doi: 10.31362/patd.820624.
- Kahveci, R., Tokaç, M. (2010). Kanıta dayalı sağlık politikası ve sağlık teknolojilerinin değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 30(6), 2020-2024.
- Karimzadeh, M. A., Javedani M. (2010). An assessment of lifestyle modification versus medical treatment with clomiphene citrate, metformin, and clomiphene citratemetformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 94(1), 216-220. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.02.078.
- Kaya, S. (2009). *Veteriner Farmakoloji*. 5. Baskı. Ankara: Medisan Yayınevi.
- Keskes-Ammar, L., Feki-Chakroun, N., Rebai, T., Sahnoun, Z., Ghozzi, H., Hammami, S., ... Bahloul, A. (2003). Sperm oxidative stress and the effect of an oral vitamin E and selenium supplement on semen quality in infertile men. *Archives of Andrology*, 49(2), 83-94. doi: 10.1080/01485010390129269.
- Kurnaz, D., Karaçam, Z. (2022). İnfertil obez kadınlarda obezitenin yönetiminde kullanılan yöntemlerin obstetrik sonuçlara etkisi: sistematik derleme ve meta-analiz. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, 12(1), 147-169. doi: 10.31020/mutfd.1003918.
- Kurt, G., Arslan, H. (2019). İnfertilite tedavisi alan çiftlerin kullandıkları tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamaları. *Cukurova Medical Journal*, 44, 329-338. doi: 10.17826/cumj.569533
- Kurt, Ö., El, S. (2011). Biyoaktif bir gıda bileşeni L-karnitin: Beslenme ve sağlık açısından önemi ve biyoyararlılığı. *Tübbav Bilim Dergisi*, 4(2), 97-102.
- Lafuente, R., González-Comadrán, M., Solà, I., López, G., Brassesco, M., Carreras, R., ... Checa, M. A. (2013). Coenzyme Q10 and male infertility: a meta-analysis. *Journal of Assisted Reproduction Genetics*, 30(9), 1147-156. doi: 10.1007/s10815-013-0047-5.
- Legro, R.S., Hansen, K. R., Diamond, M. P., Steiner, A. Z., Coutifaris, C., Cedars, M. I., ... Zhang, H. (2022). Effects of preconception lifestyle intervention in infertile women with obesity: The FIT-PLEASE randomized controlled trial. *PLoS medicine*, 19(1), e1003883. doi: 10.1371/journal.pmed.1003883.
- Micic, S., Lalic, N., Djordjevic, D., Bojanic, N., Bogavac-Stanojevic, N., Busetto, G. M., ... Agarwal, A. (2019). Double-blind, randomised, placebo-controlled trial on the effect of L-carnitine and L-acetylcarnitine on sperm parameters in men with idiopathic oligoasthenozoospermia. *Andrologia*, 51(6), e13267. doi: 10.1111/and.13267.
- Mollahaliloğlu, S., Uğurlu, F. G., Kalaycı, M. Z., Öztaş, D. (2015). The new period in traditional and complementary medicine. *Ankara Medical Journal*, 15(2), 102-105.
- Nadjarzadeh, A., Shidfar, F., Amirjannati, N., Vafa, M. R., Motevalian, S. A., Gohari, M. R., ... Sadeghi, M. R. (2014). Effect of Coenzyme Q10 supplementation on antioxidant enzymes activity and oxidative stress of seminal plasma: a double-blind randomised clinical trial. *Andrologia*, 46, 177-183. doi: 10.1111/and.12062.
- National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM). Complementary, alternative, or integrative health: what's in a name? 2022. Erişim tarihi 09.03.2023, (<http://nccam.nih.gov/health/whatiscom>).
- Nguyen, T. T., Trieu, T. S., Tran, T. O., Luong, T. L. A. (2019). Evaluation of sperm DNA fragmentation index, Zinc concentration and seminal parameters from infertile men with varicocele. *Andrologia*, 51(2), e13184. doi: 10.1111/and.13184.
- Safarinejad, M. R. (2009). Efficacy of Coenzyme Q10 on Semen Parameters, Sperm Function and Reproductive Hormones in Infertile Men. *The Journal of Urology*. 182, 237- 248. doi: 10.1016/j.juro.2009.02.121
- Omar, M. I., Pal, R. P., Kelly, B. D., Bruins, H. M., Yuan, Y., Diemer, T., ... Minhas, S. (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*, 75(4), 615-625. doi: 10.1016/j.eururo.2018.12.022.
- Ott, J., Wattar, L., Kurz, C., Seemann, R., Huber, J. C., Mayerhofer, K., ... Vytiska-Binstorfer, E. (2012). Parameters for calcium metabolism in women with polycystic ovary syndrome who undergo clomiphene citrate stimulation: a prospective cohort study. *European Journal of Endocrinology*, 166(5), 897-902. doi: 10.1530/EJE-11-1070.
- Özcan, H., Kızılkaya Beji, N. (2016). İnfertilitede tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamaları. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 32(1), 36-44. doi: 10.5222/otd.2016.1031.
- Özçini Uz, G. (2018). *İnfertilite tedavisi alan kadınların beslenme durumu ve yaşam tarzının embriyo kalitesine etkisi* (Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi). Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Ankara.
- Ozkan, S., Jindal, S., Greenseid, K., Shu, J., Zeitlian, G., Hickmon, C., ... Pal, L. (2010). Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 94(4), 1314-1319. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.05.019.
- Paszkowski, T., Traub, A. L., Robinson, S. Y., McMaster, D. (1995). Selenium dependent glutathione peroxidase activity in human follicular fluid. *Clinica Chimica Acta*, 236(2), 173-80. doi: 10.1016/0009-8981(95)98130-9.
- Prieto, L., Quesada, J.F., Cambero, O., Pacheco, A., Pellicer, A., Codoceo, R., ... Garcia-Velasco, J.A. (2012). Analysis of follicular fluid and serum markers of oxidative stress in women with infertility related to endometriosis. *Fertility and Sterility*, 98(1), 126-130. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.03.052.
- 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. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.03.008.
- Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (RCOG). Fertility: Assessment and treatment for people with fertility problems. 2022. Erişim tarihi 09.01.2022, http://www.rcog.org.uk/resources/Public/pdf/Fertility_full.pdf
- Şahinduran, Ş., Kahraman, D. (2019). Leptin Hormonu. *Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University*, 1(1), 59-64.
- Sellandi, T. M., Thakar, A. B., Baghel, M. S. (2012). Clinical study of Tribulus terrestris Linn. in oligozoospermia: A double blind study. *An International Quarterly Journal of Research in Ayurveda*, 33(3), 356-364. doi: 10.4103/0974-8520.108822.
- Shahin, A. Y., Ismail, A. M., Shaaban, O. M. (2009) Supplementation of clomiphene citrate cycles with or ethinyl oestradiol-a randomized trial. *Reproductive Biomedicine Online*, 19(4), 501-507. doi: 10.1016/j.rbmo.2009.06.007.
- Shani, C., Yelena, S., Reut, B.K., Adrian, S., Sami, H. (2016). Suicidal risk among infertile women undergoing in-vitro fertilization: incidence and risk factors. *Psychiatry Research*, 240, 53-59. doi: 10.1016/j.psychres.2016.04.003.
- Showell, M. G., Mackenzie-Proctor, R., Jordan, V., Hart, R. J. (2020). Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8), CD007807. doi: 10.1002/14651858.CD007807.pub4.
- Shukla, K. K., Mahdi, A. A., Ahmad, M. K., Shankwar, S. N., Rajender, S., Jaiswar, S. P. (2009). Mucuna pruriens improves male fertility by its action on the hypothalamus-pituitary-gonadal axis. *Fertility and Sterility*, 92(6), 1934-1940. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.045.
- Shukla, K. K., Mahdi, A. A., Mishra, V., Rajender, S., Sankwar, S. N., Patel, D., ... Das, M. (2011). Withania somnifera improves semen quality by combating oxidative stress and cell death and improving essential metal concentrations. *Reproductive Biomedicine Online*, 22(5), 421-427. doi: 10.1016/j.rbmo.2011.01.010.
- Sis Çelik, A., Kırca, N. (2018). İnfertil kadınların uyguladıkları tamamlayıcı ve destekleyici bakım uygulamaları. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 21(3), 178-188.
- Soyiç, Y., Süzer Özkan, F. (2020). İnfertilitede kullanılan geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları. *Ordu Üniversitesi Hemşirelik Çalışmaları Dergisi*, 3(2), 169-175. doi: 10.38108/ouhcd.747957.
- Stamets, K., Taylor, D. S., Kunselman, A., Demers, L. M., Pelkman, C. L., Legro, R. S. (2004). A randomized trial of the effects of two types of short-term hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 81(3), 630-637. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.08.023.
- Subhani, G. M., Khan, N. I., Akmal, M., Munir, M. I., Javed, S. H. (2019). Correlation between semen zinc concentration and semen parameters of infertile men. *Annals of Punjab medical college (APMC)*, 13(1), 18-22. doi: 10.29054/APMC/19.522

- Sur, Ü., Erkekoğlu, P., Gümüsel, B. (2020). Selenyum, selenoproteinler ve hashimoto tiroiditi. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 45(1), 45-64.
- Süzer Özkan, F., Karaca, A., Sarak, K. (2018). Complementary and alternative medicine used by infertile women in Turkey. *African Journal of Reproductive Health*, 22(2), 40-49. doi: 10.29063/ajrh2018/v22i2.4.
- Teskereci, G. (2010). *İnfertilite tedavisi gören çiftlerde yaşam tarzının, yaşam kalitesine etkisi* (Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi). Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Antalya.
- Unfer, V., Casini, M. L., Gerli, S., Costabile, L., Mignosa, M., Renzo, G. C. D. (2004). Phytoestrogens may improve the pregnancy rate in in vitro fertilization-embryo transfer cycles: a prospective, controlled, randomized trial. *Fertility and Sterility*, 82(6), 1509-1513. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.07.934.
- Uzun, T. (2019). Leptin hormonun bazı fizyolojik sistemler üzerindeki etkisinin incelenmesi. *Bayburt Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 2(1), 113-118.
- World Health Organization (WHO). (2014). WHO traditional medicine strategy: 2014-2023. Erişim tarihi 09.03.2023, <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506096>
- World Health Organization (WHO). (2019). WHO global report on traditional and complementary medicine 2019. Erişim tarihi 09.03.2023, https://shgm.saglik.gov.tr/Eklenti/30833/0/dunya-saglik-orgutuek42a387f5-97d7-44ac-9a1b-32bbdbf8e77f.pdf.pdf?_tag1=631637BB8290C9FB17B18094B7576308E4BA49B5
- World Health Organization (WHO). (2022). Infertility 2022. Erişim tarihi:17.04.2022, https://www.who.int/health-topics/infertility#tab=tab_1
- Yao, D. F., Mills, J. N. (2016). Male infertility: lifestyle factors and holistic, complementary, and alternative therapies. *Asian Journal of Andrology*, 18(3), 410-418. doi: 10.4103/1008-682X.175779.
- Yıldırım, F., Şahin, E. (2021). Biyolojik temelli uygulamaların infertil kadınlar üzerindeki etkisine güncel bir bakış. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 5(3), 628-633. doi: 10.46237/amusbfd.890239.
- Yucesoy, H., Akin, O., Sahbaz, G., Erbil, N. (2021). Sexual function and dyadic adjustment in infertility. *Androloji Bülteni*, 23, 123-128. doi: 10.24898/tandro.2021.98474