

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**AZOSPERMİ, OLİGOSPERMİ VE
NORMOSPERMİ'YE SAHİP BİREYLERİN KAN
KARNİTİN PROFİLİNİN İNCELENMESİ**

Ömer ULUCA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Ataman GÖNEL

**ŞANLIURFA
2019**

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**AZOSPERMİ, OLİGOSPERMİ VE
NORMOSPERMİ'YE SAHİP BİREYLERİN KAN
KARNİTİN PROFİLİNİN İNCELENMESİ**

Ömer ULUCA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Ataman GÖNEL

Bu çalışma herhangi bir kurum tarafından desteklenmemiştir.

**ŞANLIURFA
2019**

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Ömer ULUCA'nın hazırladığı "Azospermi, Oligospermi ve Normospermi'ye Sahip Bireylerin Kan Karnitin Profilinin İncelenmesi" başlıklı çalışması 05/07/2019 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Biyokimya Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Dr. Öğr. Üyesi Ataman GÖNEL

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

ÜYE

Doç. Dr. Nihayet BAYRAKTAR

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

ÜYE

Prof. Dr. Şahbettin SELEK

Bezmîâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 18.07/2019 tarih ve 2019/12/09 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Fuat DİLMEÇ
Enstitü Müdürü



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimi boyunca bilgi, beceri ve tecrübelerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Nihayet BAYRAKTAR'a

Yüksek lisans eğitimim süresince her konuda yanımda olan, tezin her aşamasında özverilerini, bilgilerini ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Ataman GÖNEL'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmanın laboratuvar aşamasının yürütülmesi esnasında, tüm laboratuvar imkânlarından faydalanmamı sağlayan laboratuvar çalışmalarında önerileri ile bana yol gösterici olan bilgilerini ve desteğini esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi İsmail KOYUNCU'ya saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin planlanmasından itibaren hem akademik alandaki deneyimlerini hem de önerilerini paylaşarak bana destek olan hocalarım Sayın Prof. Dr. M. Erdal SAK ve Sayın Doç. Dr. Adnan İNCEBIYIK'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Harran üniversitesi Tüp bebek merkezindeki tüm çalışma arkadaşlarıma, tezimin androloji aşamalarında tecrübelerinden yararlandığım androloji laboratuvarı çalışanlarına ve biyokimya laboratuvarındaki çalışma arkadaşlarıma,

Ayrıca her zaman yanımda olan manevi katkılarını esirgemeyen eşime çok teşekkür ederim.

Ömer ULUCA

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
TABLolar DİZİN	v
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.İnfertilitenin Tanımı.....	3
2.2.Erkek İnfertilitesi.....	3
2.3.Sperm Gelişimi ve Yapısal Özellikleri.....	4
2.3.1.Spermatogenez.....	4
2.3.2.Spermin Yapısı.....	5
2.4.Semen Analizi.....	5
2.4.1.Numune Toplama	6
2.5.Semenin Makroskopik Olarak İncelenmesi.....	7
2.5.1.Likefaksiyon.....	7
2.5.2.Semen Viskositesi.....	7
2.5.3.Ejakülatın Görünümü.....	8
2.5.4.Semen Hacmi.....	8
2.5.5.Semen PH'sı.....	8
2.6.Spermin Mikroskopik Olarak Değerlendirilmesi.....	8
2.6.1.Spermatozoanın Agregasyonu (Kümeleşmesi).....	9
2.6.2.Spermatozoanın Aglutinasyonu.....	9
2.6.3.Spermatozoa Dışında Hücresel Elemanlar.....	9
2.6.4.Sperm Motilitesi.....	9
2.6.5.Sperm Hareketlerinin Sınıflandırılması.....	10
2.6.6.Sperm Vitalitesi.....	10
2.6.7.Sperm Sayısı	10

2.6.8.Sperm Sayısının Belirlenmesi.....	11
2.6.9.Sperm Morfolojisi.....	11
2.6.10.Semen Kalitesine İlişkin Terminoloji	12
2.7.Erkek İnfertilitesinde Endokrin Değerlendirme	13
2.8.Karnitinin Yapısı ve Kaynakları.....	14
2.9.Karnitinin Fonksiyonları.....	16
2.10.Karnitinin Sperm Enerji Metabolizmasındaki Rolü.....	18
2.11. Karnitin Parametreleri	18
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1.LC-MS/MS ile Karnitin ve Aminoasit Analiz	23
3.2.Analiz koşulları	23
3.3.İstatistiksel Analiz	24
4.BULGULAR.....	25
5.TARTIŞMA	33
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	38
7.KAYNAKLAR	39
8.EKLER.....	47
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Kararı	
Tez Çalışması Orjinallik Raporu ve Beyanı Formu	
İntihal Raporu	
Tez Veri Giriş Formu	

ŞEKİLLER DİZİNİ

	sayfa no
Şekil 2.1. Spermatogenez	5
Şekil 2.2. Karnitinin moleküler yapısı.....	14
Şekil 2.3. Karnitinin kimyasal yapısı.....	15
Şekil 4.1. Gruplara göre kankarnitin C2 düzeylerinin gösterimi.....	30
Şekil 4.2. Gruplara göre kankarnitin C4 DC düzeylerinin gösterimi.....	30
Şekil 4.3. Gruplara göre kan karnitin C5:1 düzeylerin gösterimi.....	31
Şekil 4.4. Gruplara göre kan karnitin C6 DC düzeylerinin gösterimi.....	31
Şekil 4.5. Gruplara göre kan karnitin C8:1 düzeylerinin gösterimi.....	32
Şekil 4.6. Gruplara göre kan karnitin C14:2 düzeylerinin gösterimi.....	32

TABLULAR DİZİNİ

sayfa no

Tablo 2.1. WHO'ya göre semen parametrelerinin alt referans değerleri	12
Tablo 2.2. Bitkisel ve hayvansal kaynaklı bazı gıdalarda bulunan doğal L-karnitin miktarları.....	16
Tablo 4.1. Normospermik hastalardaki karnitin düzeyleri.....	25
Tablo 4.2. Oligospermik hastalardaki karnitin düzeyleri.....	26
Tablo 4.3. Azospermik hastalardaki karnitin düzeyleri.....	27
Tablo 4.4. Normospermi, Oliospermi ve Azospermi gruplarında p değerleri.....	28



KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

WHO: Dünya sağlık örgütü

C0: Serbest Karnitin

C2: Asetil Karnitin

C3: Propiyonil Karnitin

C4: Bütiril Karnitin

C4DC: Metil Malonil Karnitin

C5: İsovaleril Karnitin

C5:1: Tiglil Karnitin

C5OH: İsovaleril Karnitin

C5DC: Glutaril Karnitin

C6: Hekzanoil Karnitin

C6DC: Adipil Karnitin

C8: Oktanoil Karnitin

C8:1: Oktenoil Karnitin

C8DC: Suberil Karnitin

C10: Dekanoil Karnitin

C10:1: Dekenoil Karnitin

C10DC: Sebasil Karnitin

C12: Dodecanoil Karnitin

C14: Miyristoil Karnitin

C14:1: Tetradecenoylcarnitine

C14:2: Tetradecadienylcarnitine

C16: Palmitoil Karnitin

C16:1: Palmitoleil Karnitin

C18: Steraoil Karnitin

C18:1: Oleil Karnitin

C18:2: Linoleil Karnitin

C18:1OH: Hidroksioleil Karnitin

ÖZET

AZOSPERMİ, OLİGOSPERMİ VE NORMOSPERMİ'YE SAHİP BİREYLERİN KAN KARNİTİN PROFİLİNİN İNCELENMESİ

Ömer ULUCA

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

İnfertilite, Dünya Sağlık Örgütü tarafından, dünya çapında toplumsal bir sağlık sorunu ve bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Dünya çapında infertiliteye sahip 48,5 milyon çift olduğu tahmin edilmektedir. İnfertiliteye tek gen mutasyonları ve kromozomal anormallikler gibi çeşitli genetik faktörlerin, spermatogenez yetmezliğine ve sperm bozulmasına neden olduğu bilinmesine rağmen infertiliteye neden olan diğer faktörlerin etkisi günümüzde proteomik ve metabolomik analizlerle araştırılmaktadır.

Bu çalışmada azospermi, oligospermi ve normospermiye sahip bireylerin kanda karnitin profilleri ve esterlerinin LC/MS-MS yöntemiyle incelenerek erkek kaynaklı infertilite hastalıklarının tanı ve tedavisinde kullanılabilecek yeni markırların tespit edilmesi hedeflenmiştir. Çalışmada 32 adet azospermi, 32 adet oligospermi ve 32 adet normospermiye sahip olan bireylerin kan karnitin düzeyleri LC-MS/MS yöntemiyle incelendi. Çalışma sonucunda 26 adet karnitin profili incelendi.

Yapılan bu çalışmada gruplar arası kan karnitin düzeyleri karşılaştırıldığında C2 Asetil Karnitin için (p değeri=0,014), C4DC Metil Malonil Karnitin için (p değeri=0,011), C5:1 Tiglil Karnitin için (p değeri=0,012), C6DC Adipil Karnitin için (p değeri=0,034), C8:1 Oktenoil Karnitin için (p değeri=0,004), C14:2 Tetradecadienyl-L-karnitin için de (p değeri=0,043) gruplar arasında anlamlı fark bulundu.

Çalışma sonucunda; karnitin C2, C4DC, C5:1, C6DC, C8:1 ve karnitin C14:2 parametrelerinin infertilite taramasında tanı markırı olma potansiyeli sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Azospermi, Oligospermi, Normospermi, Karnitin

ABSTRACT

**INVESTIGATION OF BLOOD CARNITINE PROFILE OF INDIVIDUALS
WITH AZOSPERMI, OLIGOSPERMIA AND NORMOSPERMIA**

Ömer ULUCA

Department of Medical Biochemistry, Master Thesis

Infertility is recognized by the World Health Organization as a social health problem and a disease worldwide. It is estimated to be 48.5 million pairs with infertility worldwide. Although it is known that various genetic factors such as single gene mutations and chromosomal abnormalities cause infertility, spermatogenesis failure and sperm spoilage, other factors that cause infertility are investigated by proteomics and metabolomic analyzes.

In this study, it is aimed to determine the new markers which can be used in the diagnosis and treatment of male-induced infertility diseases by examining the profiles of carnitine and esters in the blood of individuals with azoospermia, oligospermia and normospermia by LC / MS-MS method. In this study blood carnitine levels of 32 patients with azoospermia, 32 patients with oligospermia and 32 patients with normosperms were analyzed by LC-MS / MS method. As a result of the study 26 samples of carnitine profiles were examined.

In this study, when blood carnitine levels were compared between the groups, for C2 acetyl carnitine (p value = 0.014), C4DC for methyl malonyl carnitine (p value = 0.011), C5: 1 for Tiglil carnitine (p value = 0.012), C6DC for Adipil Carnitine (p value = 0,034), C8: 1 for Oktenoil Carnitine (p value = 0,004), C14: 2 for Tetradecadienyl-L-carnitine (p value = 0,043) there was a significant difference between the groups.

As a result of the study; it was concluded that carnitine C2, C4DC, C5: 1, C6DC, C8: 1 and carnitine C14: 2 parameters have the potential to be a diagnostic marker in infertility screening.

Key words: Azoospermia, Oligospermia, Normospermia, Carnitine

1. GİRİŞ

İnfertilite, Dünya Sağlık Örgütü tarafından, dünya çapında toplumsal bir sağlık sorunu ve bir hastalık olarak kabul edilmektedir. İnfertilite 15-49 yaş arasındaki çiftlerin yaklaşık %10-15'ini etkileyen bir sağlık problemidir (1).

İnfertilite hem erkek hem kadın hem de ikisinden kaynaklı faktörlerden karşımıza çıkmaktadır. Erkek ve kadın infertilitesinin birçok nedeni vardır. Fakat günümüzde hala nedeni bilinmeyen infertilitede büyük orana sahiptir.

İdiyopatik erkek infertilitesi, vakaların büyük bir bölümünü içermektedir. İdiyopatik erkek infertilite sorununu çözmek için kullanılan yöntem yardımıyla üreme tekniğidir (2). Bu yöntem tam olarak çözüm odaklı olmayıp maliyetide yüksektir. İdiyopatik erkek kısırlığı ve etyolojisi için etkili bir tedavi arayışı çalışmaları halen devam etmektedir.

Erkek infertilite tedavisi için önerilen ilaçlardan biri L-karnitindir (3). L-karnitin, mitokondri içindeki uzun zincirli yağ asitlerinin taşınmasında ve daha sonra oksidasyonunda bir kofaktörü temsil eder. L-Karnitin epididimdeki ana işlevi enerjik bir substrat sağlamaktır (4).

Yaklaşık olarak son yüzyıldan beri karnitin insan organizması üzerinde, özellikle de L-karnitin ve asetil-L-karnitin formlarında uyguladığı yararlı etki bilinmektedir. L-karnitin doğada son derece polar ve suda çözünür bir kuaterner amindir. Oksidatif prosesleri kolaylaştırmak ve hücrel enerji üretimini arttırmak için mitokondriyal matris içinde uzun zincirli yağ asitlerinin taşınması için temel bir kofaktör olarak hareket eder (5).

Aminoasitlerden sentezlenen L-karnitin, son zamanlarda canlı verimliliğini iyileştirmek için kullanılmakta olup besin katkı maddesi ve fiziksel güç artırmada ergojenik olarak önem kazanan bir kaynak olmuştur. Bundan dolayıdır ki fiziksel performans artırmak ve gıda takviyesi için kullanıldığından L-karnitin ile ilgili birçok bilimsel çalışma yapılmaktadır. L-karnitin ile ilgili birçok çalışma yapılmasına rağmen L-karnitin ilavesinin proteomik ve metabolomik analiz etkilerinin çeşitli nedenleri hala bilinmemektedir.

Çeşitli kontrollü ve kontrolsüz çalışmalar, erkek subfertilitesinin tedavisinde L-karnitin ve onun açıl türevleri ile tedavinin potansiyel olumlu etkisini desteklemektedir

(6). Karnitin, sperm enerji metabolik aktivasyonunda ve sperm motilitesinde büyük rol oynayan önemli bir maddedir (7). Bizde bu çalışmamızda; azospermi, oligospermi ve normospermi ye sahip bireylerin kanda karnitin profillerinin LC/MS-MS yöntemiyle incelenerek erkek kaynaklı infertilite hastalıklarının tanı ve tedavisinde kullanılabilecek yeni markırların tespit edilmesi hedeflenmektedir. Bu çalışmamızda azospermi, oligospermi ve normospermiye sahip bireylerin kan örneklerinin kan karnitin profilinin karşılaştırıldı.32 adet azospermi, 32 adet oligospermi ve 32 adet normospermi olmak üzere toplam 96 hastada kanda karnitin düzeyi karşılaştırıldı.

Yapılacak olan bu çalışma ile kandaki karnitinin erkek infertilitesinin tanı ve tedavisindeki rolü tespit edilecektir. Çalışmadan elde edilecek veriler erkek infertilitesinin tanı ve tedavisinde yenilikler sağlayabilir. Bu çalışmamız son zamanlarda büyük sorun haline gelen ve giderek artan infertilite durumlarından erkek infertilitesine sahip bireylerin kan örneklerinde karnitin profilinin karşılaştırılmasını inceleme amacıyla planlanmıştır. Çalışma sonucunda elde edeceğimiz profil değişikliklerinin, hastalığa özgü bulgular ortaya koyacağını umut ediyoruz. Genel bir tarama gerçekleştirdiğimizde erkek infertilitesi ile azospermi, oligospermi ve normospermi bireylerde kandaki karnitin ile ilgili çalışmaların karşılaştırmalı yapılmadığını saptadık. Yapmayı planladığımız çalışmamız bu konuyla ilgili ilk bir çalışma özelliğindedir. Bu çalışmada erkek infertilitesinde rolü olduğu düşünülen karnitin profillerini geniş bir seride çalışma yaparak hem bilime katkıda bulunmayı hem de erkek infertilitesinin olumsuz etkilerini ortadan kaldırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilitenin Tanımı

İnfertilite; üreme çağındaki bireylerin herhangi bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmadan son bir yıl boyunca ve düzenli cinsel ilişkide bulunmalarına rağmen gebelik eyleminin gerçekleşmemesi ya da gebeliği sürdürülememesi olarak tanımlanmaktadır (8).

İnfertilite primer ve sekonder olmak üzere iki grupta sınıflandırılır. Gebeliğin hiç oluşmaması durumu primer infertilite, gebeliğin oluşması fakat gebeliğin canlı doğum ile sonuçlanmaması durumu ise sekonder infertilite olarak adlandırılır. İnfertilite hem erkek hem de kadınsal faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (9).

Çiftler için bir tercih olan ve yaygın olarak kullanılan hamileliği geciktirme yöntemleri infertilite ile ilişkilendirilebilir. Artan üreme yaşı, doğurganlığın azalmasında önemli bir faktördür. Kadınlar için doğurganlık 20'li yaşların ortalarından 30'lu yaşlara kadar artıyor, 30'lu yaşların başlarında hafifçe azalıyor, 30'lu yaşların ortalarında ve sonlarında önemli ölçüde azalıyor (10).

Erkekler için infertilite 30'lu yaşların sonlarında büyük oranda artmakta ve 40 yaşından sonra hızlanmaya devam etmektedir (11).

Ayrıca bir çift için infertilite, anormal boşalma veya varikozel semen bozuklukları gibi erkek faktörleri ve tubal faktörler, ovulatör disfonksiyonu, azalan over rezervi endometriozis ve uterus faktörleri gibi kadın komplikasyonları da dahil olmak üzere bir dizi biyolojik konuyla ilişkilendirilebilir (12). İnfertilite tedavilerindeki son gelişmelerle birlikte, bu biyolojik faktörler artmış üreme yaşı kadar sınırlı değildir (13).

Erkek infertilitesi küresel bir nüfus sağlığı sorunudur. Dünya çapında infertiliteye sahip 48,5 milyon çift olduğu tahmin edilmektedir (14).

Çeşitli genetik faktörlerin, tek gen mutasyonları ve kromozomal anormallikler dahil olmak üzere spermatogenez yetmezliğine ve sperm bozulmasına yol açabileceğine inanılmaktadır (15).

2.2. Erkek İnfertilitesi

Erkek infertilitesi, bir erkeğin üreme açısından herhangi bir hastalık tanısı olmayan fertil bir kadınla düzenli korunmasız cinsel ilişkiye rağmen, son bir yıl içinde

gebeliğin oluşmaması veya çocuk sahibi olmaması durumuna denir. Evli çiftlerin yaklaşık %10-15'i çocuk sahibi olamamaktadır (16). Çocuk sahibi olamayan çiftlerin yarısı erkek kaynaklı faktörlerden oluşmaktadır (17).

Erkeğin infertilitesinin değerlendirilmesindeki semen analizi en önemli tanı yöntemidir (18).

Üreme çağındaki erkeklerin %6'sında üreme problemi ile karşılaşmaktayız. Bu olguların %90'ında da bozulmuş bir spermatogenez gözlemlenmiştir. Fertil bir erkekte günde yaklaşık olarak 120 milyon sperm oluşmaktadır (19).

Epidemiyolojik olarak yapılan araştırmalar, coğrafi çeşitliliğin semen kalitesi ve erkek üreme sistemi üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Erkek infertilitesinin nedeni, çoğu zaman bilinmeyen nedenlere bağlı olarak idiyopatik olarak gelişip, erkek infertilite vakalarının yaklaşık %60-75' i gibi yüksek bir oranını kapsamaktadır (20).

Erkek infertilitesi değerlendirilirken bir ürolog tarafından hastadan ayrıntılı anamnez alınmalı fiziksel muayene yapılmalı ve 15 gün içerisinde 2 defa spermiyogram testi yapılması gerekmektedir (19).

Erkek infertilitesi nedenleri (21,22) :

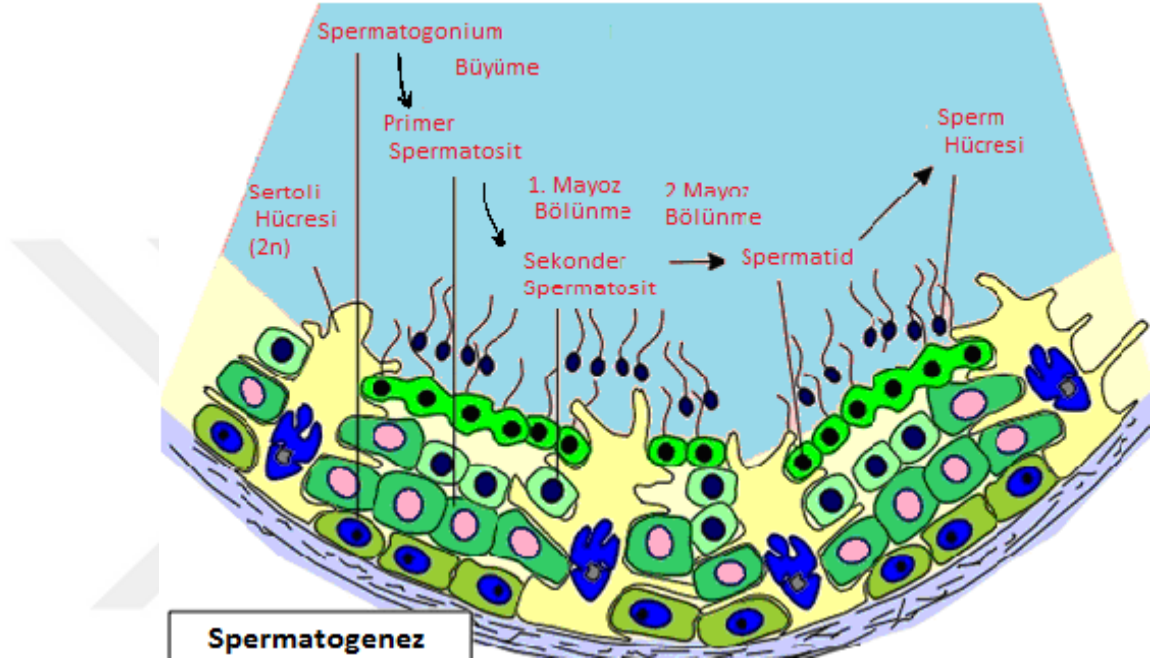
- İdiyopatik erkek infertilitesi (% 31)
- Varikosel (% 15,6)
- Hipogonadizm (% 8,9)
- Ürogenital enfeksiyonlar (% 8,0)
- İnmemiş testis (% 7,8)
- Cinsel ve/ veya ejakülatuar disfonksiyon (% 5,9)
- Sistemik hastalıklar (% 3,1)
- İmmünolojik faktörler (% 4,5)
- Obstrüksiyonlar (% 1,7)
- Diğer nedenler (% 5,5)

2.3. Sperm Gelişimi ve Yapısal Özellikleri

2.3.1. Spermatogenez

Sperm oluşumu çok uzun süreçtir. Aynı zamanda kompleksli bir süreçten sonra üretilir (23). Olgun sperm oluşumu 72 günlük sikluslarla pubertede başlamakta, hayat boyu sürmektedir. Germ hücrelerinin çeşitli aşamalardan geçtikten sonra sperm hücresi

haline gelmesine "spermatogenez" denir (24). Spermatogenez safhasında 46 kromozoma sahip germ hücresi mayoz bölünme geçirerek diploid durumdan 23 kromozomlu haploid hale gelir, 23 kromozomlu haploid oosit hücresi ile etkileşiminden sonra 46 kromozomlu yeni bir birey oluşur. Bu süreçte spermatogenezin üç fazı vardır. Bunlar; proliferasyon, redüksiyon-bölünme ve farklılaşma fazı olarak üç aşamalı olarak değerlendirilir (23, 25).



Şekil 2.1. Spermatogenez (26).

2.3.2. Spermin Yapısı

Spermatozoa, insandaki en küçük hücre olup, aynı zamanda en çok farklılaşmış hücredir. İki ana bileşeni vardır. Bunlardan biri baş diğeri ise kuyruktur. Baş genetik materyali taşır, kuyruk ise spermın oosite doğru hareketini sağlar (27). Ovum ile sperm karşılaştırıldığında, ovuma göre çok küçük bir hücre olan sperm 60-65 µm uzunluğunda, sitoplazması küçük ve hareket yeteneği yüksek özel bir hücredir (28).

2.4. Semen Analizi

Ejekülasyon esnasında epididimde depolanan semen, spermatozoanın konsantre süspansiyonundan oluşur. Cinsel organlardan gelen sıvı salgılarıyla karışır ve seyrelir.

Vücut dışına bolus şeklinde atılır. Aksesuar bezler semen hacminin yaklaşık % 90'ını oluşturur (29). Az miktarda bulbouretral bezler, epididimlerden gelen salgılar ve prostat ve seminal keselerden gelen salgılardan oluşur.

Spermatozoanın canlılığı, hareketliliği ve morfolojik özellikleri ile birlikte seminal plazma sıvısının içeriği de sperm değerlendirilmesi açısından önemlidir (1). WHO'ya göre: semen analizi yapılırken ilk 5 dakika içinde; örneğin likefiye olması için 37°C'de sıcak tablada veya inkübatörde bekletilmesi gerekir. Yarım saat geçtikten sonra ilk 1 saat içinde likefaksiyonu, semen görünümü, semen hacmi, semenin pH'ı değerlendirilir. Spermin hareketliliği, morfolojisi ve sperm sayısını belirlemek; mikroskopik değerlendirme yapmak için ıslak preparatların hazırlanması gerekir. Aynı zamanda sperm canlılığı değerlendirilir. Sperm morfolojisi değerlendirmek için semenden yayma preparatlarının hazırlanması gerekir. Sperm konsantrasyonunu değerlendirmek için de semenin seyreltilmesi yapılır ve sperm sayımı yapılır. Gerekli olduğu durumlarda sperm-MAR [mixed antiglobulin reaction (karma antiglobülin reaksiyonu)] testi uygulanır. Semende yuvarlak hücreler bulunuyorsa peroksidaz pozitif hücreler değerlendirilir. Gerekli durumlarda ise semen santrifüj edilir. Numunenin laboratuvara gönderilmesinin gerekli olduğu durumlarda ise üç saat içinde gönderilmelidir. Sperm boyama ve sperm morfolojisi açısından değerlendirilme yapılabilmesi için numune yayma preparatları dört saat sonra fikse edilmelidir (1).

2.4.1. Numune Toplama

Dünya sağlık örgütünün kriterlerine göre; semenin ortam sıcaklığındaki değişikliklere karşı olumsuz etkilerini azaltmak, hastanın numune verdikten sonra örneğin değerlendirilmesi arasında geçen zamanı minimize etmek için sperm verme odasının laboratuvara yakın olması gerekmektedir. Numunenin en iyi şekilde değerlendirilmesi için cinsel perhiz süresinin iki ila yedi gün arası olması gerekir. Ekstra örnek ihtiyacında, mümkünse iki ejakülat arası süre farkı aynı olmalıdır. Numune mastürbasyonla elde edilmelidir. Ejakülat spermatozoa için non-toksik cam veya plastikten üretilmiş steril uygun sperm toplama kabı kullanılmalıdır (1).

2.5. Semen Makroskopik Olarak İncelenmesi

Semen analizi, likefiye olduktan sonra gözlemsel olarak değerlendirilmelidir. Semen kalitesini doğru değerlendirmek için, dehidratasyon ve ortam ısısından olumsuz etkilenmemesi gerekir. Numune verildikten sonra 30 dakika ve bir saat arasında numune değerlendirilmelidir (1).

2.5.1. Likefaksiyon

Sperm ejakülasyondan sonra semen toplama kabında, görünüm olarak yarı katı jel halindedir. Oda koşullarında normal şartlarda birkaç dakika içinde sperimde incelleme gerçekleşir. Ejakülatta heterojen partikül şeklinde oluşan karışım görülür. Likefaksiyon süresince ejakülat homojen ve su görünümüne benzer bir hal alır. Likefaksiyonun sonuna doğru çok az miktarda koagülasyon alanı görülür. Normal şartlarda numunenin ilk 15 dakika içinde likefiye olması beklenir bazen bu durum 1 saati bulabilir. 1 saatten fazla süren likefaksiyon gözlemci tarafından kayıt altına alınmalıdır. Androloji laboratuvarına uzak bir yerden örnek getirilmesi durumunda zaman aşımından dolayı örnek likefiye olmuş olur. Kendiliğinden likefiye olmuş ejakülatta anormal, jölemsi bir yapıda, sıvı hale gelmemiş jelatinöz parçacıklar olabilir. Spermiyogramda mukus iplikçiklerin olması analiz sonucunu değiştirebilir (1).

2.5.2. Semen Viskozitesi

Örnek likefiye olduktan sonra, disposable plastik pipet yardımıyla, yukarıdan maklere damlatıldığında telimsi yapı gözlenir, böylece ejakülatın viskozitesi belirlenebilir. Örnek maklere küçük damlacıklar halinde bırakılır. Viskozite normalden farklı ise telimsi yapının uzunluğu 2cm'den fazladır.

Alternatif olarak, örnek kabında bulunan numuneye cam pipet sokularak çekilir bu esnada telimsi yapının uzunluğu kontrol edilir telimsi yapı 2 cm'den uzunsu, viskozite anormaldir. Likefiye olmuş semen örneği belli bir zamandan sonra homojen bir yapıya sahip olur ve bu homojenlikte viskozitesi değişmez fakat likefiye olmamış örnekler için aynı durum söz konusu değildir. Viskozitenin yüksek olması, örneğin elastik özellikleriyle karakterize edilir. Viskoziteyi azaltmak için likefaksiyonun geç dönemlerinde kullanılan yöntemler uygulanır (1).

2.5.3. Ejakülataın Görünümü

Likefaksiyonu gerçekleşmiş semen örneği gri-opak renge sahip olup homojendir. Sperm yoğunluğu düştükçe daha az opaklaşır; rengi de farklılaşır. Eritrositler varsa (hemospermi) kırmızı-kahverengi olabilir. Hasta da sarılık varsa veya bazı vitamin ilaçları alıyorsa sarımtırak bir renge bürünür (1).

2.5.4. Semen Hacmi

Semen örneğinin hacmi başlıca seminal keseler ve prostattan gelen salgılar ile daha az miktar bulbouretral bezler ve epididimlerden gelen salgılardan oluşur. Bazı ejakülatörlerde spermatozoa ve sperm olmayan ortamların toplamının hesaplandığını kabul ederek, hacmin doğru tespiti semenin tüm yönleri için kritik öneme sahiptir.

Numuneyi doğrudan üzerinde derece bulunan geniş ağızlı bir cam ölçüm silindire alınız. Cam pipet üzerinde bulunan derece ile semen hacmini değerlendiriniz. (0,1 ml'lik doğruluk payı). Normal semen hacmi en az 1,5 ml olması gerekir (1).

2.5.5. Semen pH'sı

Semen pH dengesini oluşturan salgılar; farklı pH değerlerine sahip alkalen seminal kese salgısıyla, asidik aksesuar bez salgılarıdır. pH ölçümü, örnek likefiye olduktan sonra yaklaşık 30 dakika içinde yapılmalıdır.

pH ölçümü ejakülasyondan sonraki bir saat içinde mutlaka yapılmalıdır. Çünkü üretiminden itibaren oluşan CO₂ kaybı semen pH'sını olumsuz etkiler. Normal semen örnekleri için parametre aralığı 6-10 olan pH kâğıdı kullanımı uygundur.

Fertil erkeklerin seminal pH'ı için hala çok az referans değer vardır. WHO tarafından 2010 kriterlerine göre alt eşik değeri 7,2 olarak belirlenmiştir (1).

2.6. Spermın Mikroskopik Olarak Değerlendirilmesi

Preparatlar boyanmadan önce örneğin incelenmesi için, bir faz kontrast mikroskobu kullanılması tavsiye edilir.

Numunenin mikroskopik incelenmesinde, mukus iplikçikleri, sperm aglütinasyonu ve agregasyonu, yuvarlak hücreler, olgunlaşmamış germ hücreleri, lökositler, sperm kuyruk veya başları x100 büyütme altında incelenir. Sperm motilitesi,

sperm sayımının yapılması ve yayma preparatının incelenmesi için mikroskobun x200 veya x400 objektif büyütmede bakılması gerekir (1).

2.6.1. Spermatozoanın Agregasyonu (Kümeleşmesi)

Agregasyon; hareketli spermatozoanın mukus iplikçiklerine farklı hücresel elemanlara veya jelatinöz parçacıklara, hareketsiz olanların ise birbirlerine yapışması spesifik olmayan kümeleşme yani agregasyon olarak kabul edilir ve bu kümeleşme not edilmelidir (1).

2.6.2. Spermatozoanın Aglutinasyonu

Spermatozoanın normal hareketi esnasında sperm hücreleri arasında baş-baş, kuyruk kuyruğa veya karışık şekilde yapışıp kümeleşmesine aglutinasyon denir. Sperm kuyruğunda bazen çok şiddetli hareketler olmasına rağmen sperm hücrelerinin yapışıklığından dolayı sperm hareketlerinin azaldığını görebiliriz. Sperm aglutinasyonu görülen spermatozoalar kaydedilmelidir (1).

2.6.3. Spermatozoa Dışında Hücresel Elemanlar

Ejakülat içerisinde klinik açıdan önemli sperm dışı hücresel elemanlar da bulunur. Bunlar; genitoüriner sistem kaynaklı epitel hücreleri, lökositler ve olgunlaşmamış germ hücreleri olabilir. Lökositler ve olgunlaşmamış germ hücrelerine, yuvarlak hücrede denir (30). Bu hücreler, x1000 objektifte boyanmış yayma preparatında incelenir. Bu hücrelerin sayımı normal sperm sayımı yapıldığı gibi yapılır ve konsantrasyonuna göre yaklaşık olarak bu hücrelerin oranı yayma preparatlarda veya taze semen örneklerinde belirlenir.

2.6.4. Sperm Motilitesi

Spermin ileri hareketliliği gebelik oluşmasında önemli bir etmendir (31). Semen örneğinde motilitenin hesaplanmasında numune likefiye olduktan sonra ilk yarım saat ile en geç 1 saat içinde yapılmalıdır. Böylelikle, pH, dehidratasyon ve ısı değişikliklerinin hareketlilik üzerindeki olumsuz etkilerini kısıtlamak mümkündür.

2.6.5. Sperm Hareketlerinin Sınıflandırılması

İmmotil sperm hücreleri ile ileri veya yerinde hareketli olan sperm hücrelerini birbirinden ayıran basit bir hareketlilik sınıflandırma yöntemi tavsiye edilir. Spermatozoaların hareketliliği ileri hareket, yerinde hareketlilik ve hareketsizlik olarak sınıflandırılır. İleri hareketlilik; spermelerin doğrusal bir şekilde ileri doğru hızlı hareketini tanımlar. Yerinde hareket; Sperm hareketinin olması fakat ileriye doğru hareketin olmaması durumudur. Kendi etrafında dönme, sperm başının kıpırdaması veya sadece sperm kuyruğunun hareketli olması yerinde hareketliliğe örnek gösterilebilir. Hareketsizlik ise sperm pasif yerleşik durumda olmasıdır. WHO kriterlerine göre toplam sperm hareketliliği için alt referans değeri % 40, İleri sperm hareketi için alt referans değeri ise % 32'dir (1).

2.6.6. Sperm Vitalitesi

Vitalite semendeki spermelerin canlılığını görmek üzere uygulanan bir test olup tüm numunede değerlendirilebilse de ileri hareketli sperm sayısının %40 olduğu durumlarda özellikle vitalite açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Cansız hücrelerin oranı hareketsiz sperm sayısı oranını geçmemesi gerektiğinden, vitalite ile hareketlilik değerlendirmesinin doğruluğunu da teyit edebiliriz. Normal koşullarda canlı hücrelerin oranı hareketli spermelerin oranından yüksektir. Vitalitenin alt referans (membranı sağlam sperm) değeri % 58'dir (1).

2.6.7. Sperm Sayısı

Maklere alınan semen örneği mikroskop altında makler üzerinde bulunan 100 kareden oluşan alan incelenir. Karelerde bulunan spermelerin sayısı ve hareket özellikleri Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2010 da yayınladığı el kitabındaki parametreler göz önünde bulundurularak sayım yapılır. Yaptığımız sayım 1ml'deki sperm sayısıdır yani sperm konsantrasyonudur. 1 ml'deki sperm sayısı sperm total volümü ile çarpılarak toplam sperm sayısı elde edilir (32). Semen numunesindeki sperm sayısı ve sperm yoğunluğu, gebelik aşamasına kadar geçen süre (33) gebelikle doğrudan ilişkilendirilebilir ayrıca gebelikle doğru orantılıdır (34, 35). Ejakülattaki sperm sayısı, semenin değerlendirilmesi sırasında ölçülen sperm konsantrasyonu ile sayım yapılır.

Erkek üreme sisteminde anatomik bir bozukluk yok ve cinsel perhiz süresi uygun ise normal spermiyogramda sperm sayısı testis hacmiyle orantılıdır (36-38).

2.6.8. Sperm Sayısının Belirlenmesi

WHO 2010 androloji el kitabındaki kriterlere göre sayım aşağıdaki metotlar izlenerek yapılır:

- Likefaksiyonu olan semen örneği iyice karıştırılıp, seyreltilmemiş halde iken cam lam üzerine konup lamelle kapatıldıktan sonra uygun şekilde dilüe edilip incelenerek sayma bölümleri tespit edilir. Bu preparat, genellikle sperm hareketliliğini incelemek için kullanılan ıslak örnektir.
- Öncelikle semen hacmi karıştırılır ve bir fiksatifle dilüsyonlar hazırlanır.
- Hemositometre bölmesine örnek yerleştirilip spermin nemli bölgede çökmesi beklenir.
- On-on beş dakika içinde örnekler incelenir.
- Her örnekten alınan iki eş numunede en az 200 sperm sayımı yapılır.
- Aynı örnekten alınan iki numune sayımı karşılaştırılır, değerler birbirine yakınsa hesaplama yapılır, yakın değilse yeni seyreltiler ayarlanır.
- Mililitredeki sperm konsantrasyonunu hesaplanır.
- Daha sonra her ejakülattaki toplam sperm sayısı hesaplanmış olur.

Ejakülattaki toplam sperm sayısı için alt referans değeri 15 milyon spermdir (1).

2.6.9. Sperm Morfolojisi

Normal spermiyogram analizinde spermin dış görünüş açısından değerlendirilmesi sperm morfoloji olarak tanımlanır. Normal bir sperm iki bölümden oluşur bunlar baş ve kuyruktur. Spermin baş bölümünde çekirdek, akrozom yapı ve post akrozomal parça bulunur. Kuyruk ise boyun, orta, ana ve son parçadan oluşur. Spermin motilitesini sağlayan enerji aktivasyonunda rol onayan mitokondrisi ise orta parçada bulunur. Kuyruk kısmında oluşan anomaliler sperm hareketliliğini olumsuz etkiler (1,39).

Kruger strict kriterleri ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri analiz edilen spermlerin morfolojik açıdan nasıl değerlendirilebileceğini tanımlamıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) spermleri morfolojik olarak değerlendirdiğinde toplam sperm sayısının %30'unun üstünde normal olması gerektiğini bildirmiştir. Morfolojiyi İlk kez 1986'da tanımlayan kruger ve arkadaşları kruger strict testi değerlendirmesinde bir sperm anormal

olsa dahi morfoloji açısından anormal olduğunu bildiriyor daha sonra 1990 yılında menkeveld ve arkadaşları bu tanımlamayı tekrardan düzenliyor (40).

Tablo 2.1. WHO'ya Göre Semen Parametrelerinin Alt Referans Değerleri (1)

Parametre	Alt referans limiti
Semen Volümü	1,5 (1,4–1,7)(ml)
Total Sperm Sayısı	39 (33–46)(milyon/ejakülat)
Sperm Konsantrasyonu	15 (12–16)(milyon/ ml)
Toplam Hareketlilik	40 (38–42)(PR+NP, %)
İleriye Doğru Hareketlilik	32 (31–34)(PR, %)
Vitalite (Canlılık)	58 (55–63)(canlı sperm yüzdesi)
Sperm Morfolojisi	4 (3,0–4,0) (normal olanların yüzdesi)
Semen Ph	>7,2

2.6.10. Semen Kalitesine İlişkin Terminoloji

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2010 androloji el kitabına göre;

Normozoospermi: Alt eşik değerlerine eşit veya daha yüksek toplam sperm sayısıdır. Sperm konsantrasyonu, ileriye doğru hareketli (PR) ve morfoloji açısından sperm yüzdelerinin normal görülmesidir.

Oligozoospermi: Toplam sperm sayısı alt referans limitinden düşük olması veya raporlanan sonuca göre, sperm konsantrasyonun düşük olmasıdır.

Azoospermi: Ejakülatta hiç sperm olmaması durumudur.

Aspermi: Semen hacminin olmaması durumudur.

Astenozoospermi: İleri hızlı hareketli spermlerin oranı normal düzeyin altında olduğu sperm örnekleridir.

Astenoteratozoospermi: İleri hızlı hareketli sperm sayısının ve sperm morfolojisinin normal spermlerin yüzdesine oranla normal değerlerin altında olması durumudur.

Kriptoospermi: Taze preparatlarda sperm görülmez fakat santrifüjlenmiş numunede sperm görülmesi durumudur.

Hemospermi (Hematospermi): Ejakülatta eritrosit hücrelerinin görülmesidir.

Lökospermi (Lökosito-Spermi, Piyospermi): Ejakülatta normal değerlerin üzerinde lökosit hücrelerinin görülmesidir.

Nekrozoospermi: Ejakülatta az sayıda canlı sperm ve yüksek düzeyde cansız sperm görülmesi durumudur.

Oligoastenozoospermi: Toplam sperm sayısı, sperm konsantrasyonu ve ileri hareketli sperm yüzdesi alt referans limitlerinden düşük olduğu durumlardır.

Oligoastenoteratozoospermi: Sperm sayısı, konsantrasyonu, ileri hızlı hareketli hem de morfoloji açısından referans değerlerinin altında olduğu durumdur.

Oligoteratozoospermi: Toplam sperm sayısı, konsantrasyonu ve morfoloji açısından referans değerlerinin altında olduğu durumdur.

Teratozoospermi: Morfoloji açısından alt referans limitinden düşük yüzdede olan normal spermler

2.7. Erkek İnfertilitesi Endokrin Değerlendirme

İnfertil bir erkeğin endokrin değerlendirmesinde amaç spermatogenezi olumsuz etkileyen endokrinolojik bir hastalığa bağlı olup olmadığını saptamaktır. Spermatogenez doğrudan endokrinoloji kontrolü altında olmasına rağmen primer hormonal etiyojisi infertil erkeklerin %3'ünden daha düşüktür (41).

Erkek üreme sisteminde GnRH, LH, FSH, testosteron ve östradiol önemli hormonlardır. Erkek infertilitesinin endokrin sebepleri pretestiküler olarak değerlendirilir ve hormon düzeyinin yüksekliği veya düşüklüğüne bağlı olarak fertilitiyi etkiler. Erkeklerde serum FSH, testosteron ve östradiol hormonları istenen temel tetkiklerdir (42). Testosteron düşük bulunursa total ve serbest testosteron hormon tetkiklerinin tekrarı yanı sıra LH ve prolaktine de bakılması gerekir.

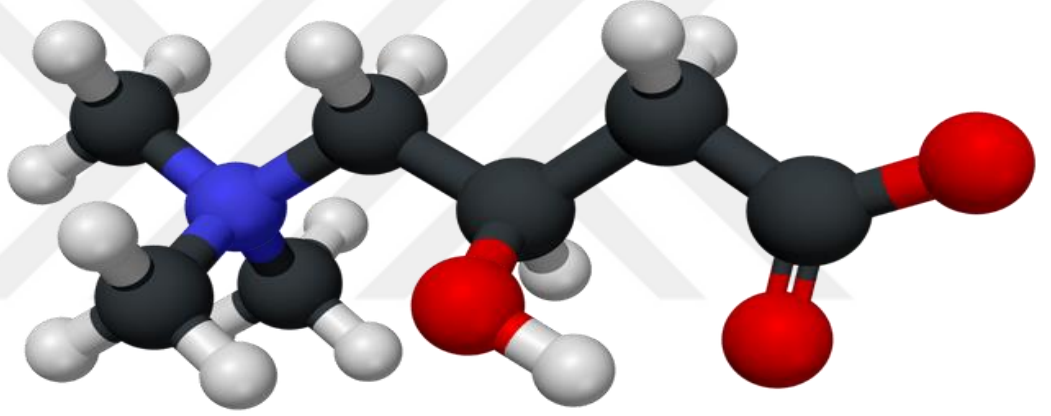
İnfertiliteye neden olabilecek hipofiz ile ilgili sorunlar (hiperprolaktinemi, gonadotropin eksikliği, konjenital adrenal hiperplazi) saptanabilir. Sperm sayısında azalma veya morfolojisinde bozukluk varsa hormonal değerlendirme yapılmalıdır. Testosteron hormonal dengenin bir ölçütüdür, FSH ise endokrin dengesinden çok sperm üretiminin durumunu gösterir. FSH, testosteron ve östrodiol hormonlarının ölçümü periferik kan testiyle öncelikli olarak yapılması gerekir (42).

Spermatogenezi bozuk olan erkeklerin çoğunda serum FSH değerleri normal bulunmakla birlikte, FSH düzeyi çok yüksek ise büyük ihtimalle spermatogenez bozukluğunu gösterir. Her ne kadar serum gonadotropin düzeyleri pulsatil salınımlarından dolayı değişiklik gösterse de, olgunun endokrinolojik yönden klinik

önemini açıklamada sabah yapılan tek ölçümler yeterlidir. Testosteron, FSH, LH ve prolaktin arasındaki ilişki klinik durumu açısından bilgi sahibi olmamızı sağlar (43).

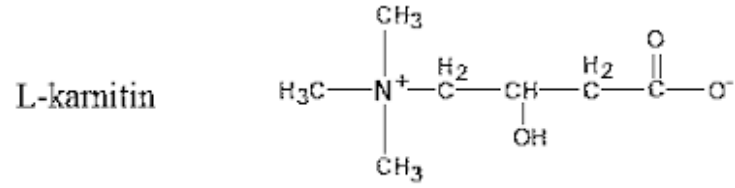
2.8. Karnitinin Yapısı ve Kaynakları

L-karnitin;3-hidroksi-4-N-trimetil aminobutirik asit olarak adlandırılır ve metiyonin ve lizin aminoasitin türevidir. Vücuda alınan besinleri enerjiye dönüştürmesini sağlar. Beyaz renkli ve polar yapısı olan bu bileşik suda çözünür, 200°C kadar olan ısıya da dayanıklıdır. L-karnitinin vücuttaki fonksiyonlarına bakınca vitamin olarak algılansa da vücudumuz bu maddeyi ürettiği için bu bileşiği vitamin grubunda değerlendirmek yanlış olur (44).



Şekil 2.2. Karnitinin Moleküler Yapısı

Karbon zincirine bakıldığında 2. karbondaki asimetrik yapıya sahip olan karnitin molekülünün optikal bir aktivitesi var olup ve iki çeşit enantiyomer formu bulunur. D formu kimyasal yollarla organizma tarafından üretilir ve doğada saf halde değildir. L-karnitinin betaine benzer yapısı olduğu için termal tuz oluşturabilme özelliğine sahiptir. L-karnitin yapısal olarak Lesitine benzer Bu benzerlikler kimyasal özellik olarak incelendiğinde açıl-L-karnitinlerin yağ membranları boyunca çok hızlı geçtiğini izah etmektedir (45).



Şekil 2.3. L-Karnitinin Kimyasal Yapısı

Glukoz oksidasyonunda ve serbest yağ asidi metabolizmasında rol alan bu bileşik doğal protein yapı taşı olarak da kabul edilir (46). L-karnitin için birçok tanım söz konusudur. L-karnitin yapısı ve vücuttaki işlevlerinden dolayı hem vitamin hem aminoasit hem de bir element olarak tanımlayabiliriz. En önemli özelliği yağ asitlerinin enerjiye dönüştürmede rol oynaması ve dışardan alınımı zorunlu bir element olmasıdır (47). Diğer bir tanımı ise bu bileşiğin enerji metabolizması için kuaterner amonyum olmasıdır ve canlı metabolizmasında C0 ve C2 olmak üzere iki formda da bulunmasıdır (48,49).

Doğadaki çoğu besin maddelerinde belirli ölçüde bulunan bu madde mikroorganizmalar, bitki ve hayvanlar için önemli bir bileşiktir. Hem bitkisel hem de hayvansal besinlerde bulunan L-karnitin hayvansal besinlerde miktar olarak daha fazladır. Fakat hem bitkisel hem de hayvansal kaynaklı yağlarda L-karnitin bulunmaz. İnsan vücudunun bazı organları örneğin; kalp, iskelet kası, böbrek, beyin ve karaciğer dokularındaki küçük moleküller L-karnitin üretebilmektedir. İnsan vücudunda iskelet kasında ve kalp kasında diğer organlara oranla çok yoğun olarak L-karnitin bulunur (50,51).

Esas olarak iki formu bulunan karnitin doğadaki formu L-formudur, D-formu ise kimyasal yollardan oluşur, bu iki formun birleşiminden ise D-L formu ortaya çıkar. Yapılan çalışmalar D formunun L-karnitintranslokaz enzimini pasifize ettiğini gösteriyor böylelikle L-karnitin yağ asitlerini sitoplazmadan mitokondriye taşıdığı zaman enerji kaybı önlenmiş olur (52).

Tablo 2.2. Bitkisel Ve Hayvansal Kaynaklı Bazı Gıdalarda Bulunan Doğal L-Karnitin Miktarları (52)

L-karnitin Miktarı (mg/kg)			
Bitkisel Kaynaklı Gıdalar		Hayvansal Kaynaklı Gıdalar	
Mısır	5	Balık Unu	120
Arpa	7	Et Unu	150
Buğday Kepeği	15	Kan Unu	10
Buğday Unu	5	Tüy Unu	120
Yulaf	5	Balık İskelet Unu	90
Soya Fasulyesi Unu	12	Et Kemik Unu (%40)	100
Üzüm Tohumu Unu	5	Plazma Proteini	15
Ayçiçeği Tohumu Unu	5		
Pamuk Tohumu Unu	20		
Fındık	10		

Taze gıdalarda L-karnitin Miktarı(mg/100g)

Bitkisel Kaynaklı Taze gıdalarda		Hayvansal Kaynaklı Yaş gıdalarda	
Mantar	2,6	Kanatlı et	13
Havuç	0,4	Balıketi	3-10
Ekmek	0,4	Yumurta	0,8
Pirinç	0,3	Sığır eti	143
Muz	0,1	Domuz eti	25
Domates	0,1	Kuzu eti	190

2.9. Karnitinin Fonksiyonları

L-karnitin memeli metabolizmasında enerji üretir, organik asitlerin zararlı toksik maddelerden temizlenmesinde ve mitokondri membranından enerji harcamadan yağ asitlerinin taşınmasında görev alan temel yapıdır (53). L-karnitin, beta oksidasyon için uzun zincirli yağ asitlerini sitoplazmadan mitokondrinin iç zarına taşır. Mitokondrinin dış ve iç zarlarında bulunan üç enzime enerji üretimi için ihtiyaç vardır. Açıl-KoA'nın açıl-karnitine dönüşmesini sağlayan iskelet ve kalp kası hücrelerinin mitokondriyal dış

zarında, karnitin-palmitoil transferaz I (KPT I) enzimidir. Açıl-karnitin translokaz (KP) enzimi ise, açıl-karnitini iç mitokondriyal zara taşır. Mitokondrinin içzarında bulunan Karnitin-palmitoil transferaz II (KPT II) enzimi açıl-KoA oluşumunda rol almaktadır. Propionil- KoA ve Asetil KoA; Açıl-KoA'nın beta oksidasyonu süresince metabolize olmasıyla oluşur (53,54). Karbonhidrat, yağ ve aminoasitlerin yıkılması sonucu mitokondri içinde asetil-KoA üretimi başlar. Asetil-KoA'nın yoğunluğu belli bir birikime ulaştığında, yıkımını engelleyip toksik etkiler meydana getirir (55). L-karnitin miktarca fazla olan asetil gruplarının zararlı toksik etkilerinin temizlenmesini sağlayarak serbest KoA birikiminin önüne geçer. Böylelikle asetil-KoA/KoA havuzunun tamponunu oluşturur (56). Bu durumda KoA serbest hale geçer, L-karnitin ile asetil gruplar birbirlerine bağlanır ve asetil grupları böbreklere taşınarak burada yok edilir (57). Mitokondrial matrikste kısa ve orta zincirli yağ asitleri KoA'dan L-karnitin'e aktarılır. Açıl-L-karnitin sayesinde kısa ve orta zincirli yağ asitlerinin mitokondriden transferleri gerçekleşir. Böylece, enerji metabolizmasında rol alan serbest KoA'yı ve aynı zamanda mitokondriden fazla olan asetil ve açıl-KoA gruplarının transferini gerçekleştirir (58,59).

L-karnitin'in bilinen önemli etkilerinden biri de antioksidatif etkiye sahip olmasıdır. Vücuttaki antioksidan savunma sisteminde bulunan enzimler yükseltgenme sonucu bozulmalarına ve ileri yaş faktörüne bağlı olarak ortaya çıkan bazı rahatsızlıklara karşı L-karnitinin koruyucu bir etkiye sahip olduğu kanıtlanmıştır (60).

L-karnitin canlı organizmaya ciddi derecede zarar verebilecek, endojen veya eksojen organik asitlere karşı savunma sistemi rolünü üstlenir. Örneğin, beyinde yükselen glutamin ve amonyağın miktarını azaltır ve beyni amonyağın zararlı etkilerinden korur. L-karnitin valin, lösin, izölösün gibi aminoasitlerin de oksidasyonunu sağlar (61).

Düzenli spor ve egzersiz yapıldığında L-karnitin desteği de alınarak yüksek enerjiye sahip olunacağı bildirilmiştir (62). Kilo kontrolü içinde L-karnitin çok önemli bir antioksidan yapıdır (63). Profesyonel olmayan sporcularda haftanın belli günlerinde belli dozlarda alınan L-karnitin dayanıklılık açısından olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir. Zayıflamak için yapılan düşük kalorili diyet L-karnitin desteğiyle beraber kilolardan kurtulmak için çok etkili olduğu bildirilmiştir (64).

2.10. Karnitinin Sperm Enerji Metabolizmasındaki Rolü

Açıl karnitin, sperm motilitesi, sperm sayısı ve konsantrasyon açısından sperm enerjisi metabolizmasında önemli görevleri olan bir maddedir (7). Açıl-L-karnitin ve karnitin düzeyi düşük çıkan bireylerde sperm motilitesinde bozuklukların olduğu tespit edilmiştir (65,66). Karnitinin büyük bir çoğunluğu epididimide bulunur. Karnitinin açıl karnitine dönüşmesi sperm metabolizması açısından çok önemli bir rol oynar. Normal spermatozoada açıl karnitin oranı karnitinden çok daha fazla olduğu kanıtlanmıştır. İnfertil erkeklerin tedavi için dışardan aldıkları L-karnitin takviyesi sonrası sperm motilitesi, sperm yoğunluğu ve sperm sayısında artış olduğu görülmüştür (67,68).

2.11. Karnitin Parametreleri

Serbest Karnitin: Kısa adı C0 olup L-karnitin olarak adlandırılır ve kimyasal olarak β -hidroksi- γ -trimetilaminobutirat ile formülize edilir (69). Yapısında karbon zincirlerine bağlı nitrojen ve metil grupları vardır. Bu yapı L-lisinden nitrojeni alır, metioninden ise metil gruplarını almaktadır. L-karnitin insan vücudunda serbest ve esterleşmiş halde bulunurlar. Toplam karnitin miktarının % 80'ni serbest karnitin (L-karnitin) oluşturur (70).

Asetil Karnitin: Kısa adı C2 olup $C_9H_{17}NO_4$ olarak formülize edilir. Asetil karnitin, L-karnitin ve asetatın bir esteridir ve Asetil karnitin transferaz enzimi ile insan beyinde, karaciğerde ve böbrekte sentezlenir. Asetil karnitin aktif olarak kan-beyin bariyeri boyunca taşınır ve beyin omurilik sıvısı ve beyinde birikir (71). Asetil karnitin, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasının düzenlenmesine katılır. Asetil karnitin, yağ asidi oksidasyonu sırasında asetil-CoA'nın mitokondriye alımını kolaylaştırır, asetilkolin üretimi ve protein ve membran fosfolipitlerinin sentezini uyarır, hücresel enerji üretimi için bir substrat rezervuarı sağlar, böylece aşırı nöron hücre ölümü önlenir (72-74).

Propiyonil Karnitin: Kısa adı C3 olup $C_{10}H_{19}NO_4$ olarak formülize edilir. Metilmalonil-CoA mutaz eksikliği olan hastaların idrarları incelendiğinde metilmalonik asitle beraber idrarda bol miktarda bulunan karnitin türüdür. Metilmalonik asit B12 vitamini ile tepkimeye girerek süksinil KoA oluşturur. Krebs döngüsünde ara bileşik

olan Süksinil KoA mitokondri içindedir. Metilmalonil-KoA mutaz enzimi, metilmalonil-CoA'nın süksinil-KoA'ya dönüşümünde rol alan enzim türüdür. Kalıtsal metabolizma hastalığı olan propiyonik asideminde propiyonil karnitinle bağlantılı olduğu bilinmektedir (75).

Bütiril Karnitin: Kısa adı C4 olup $C_{11}H_{21}NO_4$ olarak formülize edilir. C4 bütiril karnitin çeşitli isimlendirmelere sahip olup açıl karnitinler sınıfında yer alır. Örneğin (3R)-3-(butiriloksi)-4- (trimetilammonio) bütanoat veya L-karnitinbutiril ester de denir. Açıl karnitinler, bir ester bağı ile karnitine bağlıdır. Butirilkarnitin yapısında karboksilik asit ve bir yağ asidi bulunan organik bileşik suda çözünmez ve asidik yapıya sahiptir. Bütirilkarnitin değeri akut asidozlu, kas güçsüzlüğü olan bebeklerde yükselir. Ayrıca orta yaşlı hastalarda sık görülen kronik miyopatide de bütirilkarnitin C4 değeri artar (76). Bütirilkarnitin değeri, kısa zincirli açıl-CoAdehidrogenaz (SCAD) eksikliği ve izobütiril CoA dehidrogenaz eksikliği olan hastalarda da yüksek oranda görülür (77).

Metil Malonil Karnitin: Kısa adı C4DC olup $C_{11}H_{19}NO_6$ olarak formülize edilir. Asidik yapıya sahip olan bu bileşik suda çözünmeyen bir metabolittir. Açıl grubunda metilmalonil bulunan ve metilmalonik asitten türetilen bu bileşik O-açıl-L-karnitin olarak da kabul edilir (76).

İzovaleril Karnitin: Kısa adı C5 olup $C_{12}H_{23}NO_4$ olarak formülize edilir. İzovalerilkarnitin, diğer karnitin esterlerinden farklı aktiviteler gerçekleştiren bir bileşiktir. İzovaleril karnitin, merkezi sinir sistemine toksik olan izovalerik asit birikiminden kaynaklanan izovalerikasitemideki fenotipik anormalliktir. İzovalerik asidemi, mitokondriyal enzim izovaleril-CoAdehidrogenaz eksikliği nedeniyle oluşan lösin metabolizmasının otozomal resesif doğuştan bir yanığı, izovaleril-CoA türevlerinin birikmesine neden olur. İzovalerilkarnitin, fagositlerde erken ve belirgin bir artış ve ayrıca hücre ölümünde büyük bir artış üretir. İnsanlar için bilinen ilk asidemi çeşitidir, ciddi mortalite ve morbiditeye sahiptir. Ciddi şekilde etkilenen bireylerde erken tanı ve tedavi önemli olup protein kısıtlı diyet, karnitin ve glisin takviyesi normal gelişimde aktif rol oynar (76). Ayrıca nükleer alımını inhibe ederek osteoblastlarda artmış enerji üretimi veya tiroid hormonunun periferik antagonizmini içeren olası ek

mekanizmain vivo kemik mineralizasyonu üzerine faydalı etkileri göz ardı edilemez (78).

Tigilil Karnitin: Kısa adı C5:1 olup $C_{12}H_{21}NO_4$ olarak formülize edilir. Kimyasal yapısı trans-2-metil-2-butenoil'den oluşur. Bir O-açilkarnitin bileşiği olan ve tıglik asitten elde edilen tıglikkarnitinin vücutta metabolit rolü aktiftir. Aynı zamanda açil türevi olan tıglik karnitin 2-etil açilloilkarnitininin tatomeridir.

3-Hidroksi İsovaleril Karnitin: Kısa adı C5OH olup $C_{12}H_{23}NO_4OH$ olarak formülize edilir. Hidroksiizovalerilkarnitin, çok sayıda nadir görülen ve doğuştan metabolizma hataları olan karboksilaz eksikliği, 3-Metil Krotonil-Koenzim A karboksilaz, 3-Hidroksi-3-Metil Glutaril-Koenzim A liyaz ve 3-Metil Gluta Konik Koenzim A hidrataz eksikliği taranması için bir biyobelirteçtir. Azalmış 3-Metil krotonil-Koenzim A karboksilaz aktivitesi, C5OH üretilip taşınırken karnitin asetiltransferaz ile detoksifiye edilen 3-hidroksi izovaleril-Koenzim A'nın karnitin-açil karnitin translokastası yoluyla mitokondriyal membranlarda birikmesine neden olur (79).

Glutaril Karnitin: Kısa adı C5DC olup $C_{12}H_{21}NO_6$ olarak formülize edilir. Açil karnitinlerin bir üyesi olan bu bileşikler, bir ester bağı ile karnitine bağlıdır. Bir organik bileşik olan Glutarilkarnitin yapısında karboksilik asit ile bir yağ asidi bulundurur. Bu bileşiğin suda çözünmeyen asidik bir yapısı vardır (76).

Hekzanoil Karnitin: Kısa adı C6 olup $C_{13}H_{25}NO_4$ olarak formülize edilir. Açilkarnitin sınıfında yer alır. Sıra dışı açilkarnitinlerin üretimi ve atılımı ile karakterize edilen, organizmada enerji üretiminde ve aracı metabolizmasında rahatsızlıklara yol açan çok sayıda bozukluk tarif edilmiştir.

Adipil Karnitin: Kısa adı C6DC olup $C_{13}H_{23}NO_6$ olarak formülize edilir. Metil Glutaril Karnitin olarak da adlandırılır. Asil karnitinler sınıfının bir üyesidir. Karboksilik asit ve bir yağ asidinin ester bağı ile bağlanması sonucu oluşan yapıdır (80).

Oktanoil Karnitin: Kısa adı C8 olup $C_{15}H_{29}NO_4$ olarak formülize edilir. L-Oktanoilkarnitin, oktanoilkarnitinin fizyolojik olarak aktif formudur. Oktanoilkarnitin, orta zincirli asil-CoAdehidrojenaz (MCAD) yetersizliğinde açıklanır. Oktanoilkarnitin, sağlıklı yeni doğan kan numunelerinde genellikle çok düşük konsantrasyonlar da

bulunur. MCAD orta dereceli açlık, orta zincirli dikarboksilikasidüri, bozulmuş ketogenez, düşük plazma ve doku karnitin düzeyleriyle tekrarlayan hipoglisemik koma ataklarına karşı toleranssızlık ile nitelendirilir. L-Oktanoilkarnitininin ayrıca doğuştan metabolizma hataları olan çölyak hastalığı ve glutarikasitüri II ile de ilgili olduğu saptanmıştır (80).

Oktenoil Karnitin: Kısa adı C8:1 olup $C_{15}H_{27}NO_4$ olarak formülize edilir. Asil-CoAdehidrojenaz eksikliğinde görülür. C8'in ilişkili olduğu hastalıkların çoğunda C8:1 de aynı rolü oynar.

Dekanoil Karnitin: Kısa adı C10 olup $C_{17}H_{33}NO_4$ olarak formülize edilir. Asilkarnitinler grubunda yer alır. Dekanoilkarnitininin bir yağ esteri lipit molekülüdür. Dekanoilkarnitin hem kanda hem dışkı örneklerinde hem de idrarda bulunur. Hücre zarının içinde bulunan dekanoilkarnitin bazen hücre dışı alanda da bulunabilir. Dekanoilkarnitinlerde diğer asilkarnitinler gibi, yağ asidi oksidasyon bozuklukları ve orta zincirli asil-CoAdehidrojenaz eksikliğine bağlı ortaya çıkan genetik bozuklukların tanısında kullanılabilir çok önemli bir biyoelirteçtir(81).

Dekenoil Karnitin: Kısa adı C10:1 olup $C_{17}H_{31}NO_4$ olarak formülize edilir. 9-dekanoilkarnitin, asil karnitinlerin bir üyesi olarak sınıflandırılır. 9-dekanoilkarnitin, bir yağlı ester lipit molekülüdür. Hücre içinde ve dışında bulunabilen dekenoilkarnitin genelde hücre membranına yakın yerde bulunur. Hem idrarda hem de kanda görülebilir (81).

Sebasil Karnitin: Kısa adı C10DC olup $C_{17}H_{31}NO_6$ olarak formülize edilir. O-asilkarnitin grubunda yer alır ve asil süstitüent olarak sebacoile aynı yapıya sahiptir. Metabolit olarak bir rolü vardır. Yapısında karboksilik ester ve amonyum betain bulunan karnitin türevidir (81).

Dodecanoil Karnitin: Kısa adı C12 olup $C_{19}H_{37}NO_4$ olarak formülize edilir. Asil karnitin olan dodecanoil karnitin; MCAD ve yağ asidi oksidasyon bozuklukları olan karnitin palmitoil transferaz I eksikliği ve karnitin palmitoil transferaz II eksikliğinde görülür. Dodekanoil karnitininin çölyak hastalığıyla da ilişkisi biliniyor (82).

Miyristoil Karnitin: Kısa adı C14 olup $C_{21}H_{41}NO_4$ olarak formülize edilir. Bir O-asilkarnitin olan ve O-tetradekanoilkarnitin, asil süstitüent olarak tetradekanoile (miristoil) sahip karnitin çeşitidir. Vücutta metabolit olarak da rol oynar (82).

Palmitoil Karnitin: Kısa adı C16 olup $C_{23}H_{45}NO_4$ olarak formülize edilir. Palmitoilkarnitin, yağ asitlerinin oksidasyonu sırasında uzun zincirli yağ asitlerinin sitoplazmadan mitokondriye transferini sağlayan uzun zincirli bir asil yağ asidi türevi esteridir. L-palmitoilkarnitin, birçok enzim taşıyıcı maddenin ve proteinlerin aktivitesini değiştirebilir özelliğe sahiptir (83).

Steraoil Karnitin: Kısa adı C18 olup $C_{25}H_{49}NO_4$ olarak formülize edilir. Bir yağ esteri lipid molekülüdür. Kontrol gruplarına karnitinpalmitoiltransferaz (CPT) II eksikliği olan hastalarda fazla miktarda bulunur. Stearoil karnitin, çölyak hastalığı ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir. CPT enzim sistemi, açıl-CoA sentetaz ve açilkarnitin translokaz ile beraber çalışarak, uzun zincirli yağ asitlerini sitozolden mitokondriyal matrikslere taşınmasında rol oynar. Beta-oksidasyona maruz kalır. Stearoil karnitin suda çözünmeyen asidik bir yapıya sahiptir (83).

Oleil Karnitin: Kısa adı C18:1 olup $C_{25}H_{47}NO_4$ olarak formülize edilir. O-açilkarnitin çeşiti olan O-oleoil karnitin, açil süstitüenti olan oleoile sahiptir. Organizmada metabolit role sahiptir (83).

Linoleil Karnitin: Kısa adı C18:2 olup $C_{25}H_{45}NO_4$ olarak formülize edilir. O-açilkarnitin çeşidi olan O-linoleoilkarnitin, açil süstitüent olarak linoleoile sahiptir. İnsan vücudunda metabolit rol oynar (83).

Hidroksi Oleil Karnitin: Kısa adı C18:1OH olup $C_{25}H_{47}NO_5$ olarak formülize edilir. O-asilkarnitin çeşidi olan 3-hidroksi keta dekenoil karnitin, açil süstitüent olarak -3-hidroksi-okekenoil içerir. Karnitin türevi olan bileşik insanda metabolit role de sahiptir (83).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. LC-MS/MS ile Karnitin ve Aminoasit Analizi

Karnitin düzeyleri analizleri için la Marca et al. (84) ve saglık (85) protokolüne göre hazırlanarak LC-MS/MS ile analiz edildi. Hastadan alınan 100 µl kan örneği gutrie kağıdına damlatıldı. Küçük spotlar halinde kesilen gutrie kağıtları 96'lık pleytlere alındı. Elde edilen örnekler üzerine 7 µl plazma örneği emdirilip kurutuldu. Kurutulan plazma örnekleri üzerine 300 µl ekstraksiyon buffer (3 mmol /L hidrazin hidrat: metanol (2:1) ve internal standart eklenerek 1 saat 37 C inkübe edildi. İnkübasyon sonrası elde edilen çözelti azot altında uçurulduktan ve mobil faz ile çözüldükten sonra LC-MS/MS (Shimadzu-8040) cihazına enjekte ölçüm sırasında her analit için elde edilen pikler internal standart pikleri ile kıyaslanarak tanımlandı. Standart konsantrasyonlar aminoasitler için 500–2500 µmol / L hesaplandı.

3.2. Analiz Koşulları

Her bir numuneden 40 µl örnek 0.007 ml/2.2 dakika akış hızında mobil faz ile (A: Su 0.05% of formik asid, B: asetonitril, A/B: 30%/70% oranında içerisinde belirtilen koşullarda column oven 30 C, desolvation line 300 C, heat 500 C, nebulizing gas 3 L/min, drying gas 20 L/min). Cihaza enjekte edildi. Elde edilen datalar internal standartlara göre hesaplandı. Elde edilen datalar Shimadzu Neonatal Software kullanılarak hesaplandı. Çalışma sonucunda 26 karnitin ve etsri ile 20 asit miktarı tek enjeksiyon da analiz edildi.

Çalışmamızda Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi infertilite polikliniğine başvuran erkek hastalardan 32 normosperm, 32 oligosperm ve 32 azosperm olmak üzere toplam 96 hastanın kanındaki karnitin profillerinin karşılaştırılması hedeflenmektedir. İnfertilite polikliniğine başvuran hastalardan alınan kan örnekleri kullanıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Tüm analizler Statistical packages for social sciences (SPSS) for Windows version 16.0 (SPSS Chicago, III., USA) ile yapıldı. Sayısal veriler ortalama ve standart deviasyon olarak sunuldu. Sayılar verilerin dağılımının normal olup olmadığını değerlendirmek için kolmogorov-smirnov testi kullanıldı. Dağılımı normal olduğu verilerde gruplar arası kıyaslama için one-way ANOVA testi yapıldı. Post Hoc test olarak bonferroni testi uygulandı. Sayısal verilerin dağılımının normal olmadığı durumlarda gruplar arası kıyaslama için Kruskal-Wallis H testi yapıldı. P değeri anlamlı çıkan durumlarda sub grup test için ikişerli gruplar halinde Mann-Whitney U testi yapıldı. P değeri 0,05'den küçük olan sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmamız üç grup üzerinden oluşturuldu. Grup 1’de normospermik hastalar, grup 2’de oligospermik hastalar, grup 3 ise azospermik hastalardan oluşturuldu. Gruplarda yer alan hastaların kan karnitin düzeyleri aşağıdaki tablolarda sunuldu.

Tablo 4.1. Normospermik Hastalardaki Karnitin Düzeyleri

Test	Vaka Sayısı	Ort	Std Sapma	Min	Max
C0	32	30,1803	8,51040	16,46	54,03
C2	32	7,6238	4,06477	2,61	19,40
C3	32	1,4441	,77367	,65	3,32
C4	32	,1712	,06384	,08	,34
C4DC	32	,3213	,11550	,12	,59
C5	32	,2272	,06712	,12	,36
C51	32	,2088	,05581	,12	,34
C5OH	32	,4625	,17916	,22	1,01
C5DC	32	,0850	,03427	,04	,19
C6	32	,0503	,04012	,02	,24
C6DC	32	,0850	,04348	,04	,29
C8	32	,0728	,09749	,00	,55
C81	32	,2931	,25291	,07	1,28
C8DC	32	,0659	,01864	,04	,12
C10	32	,0725	,06711	,02	,38
C101	32	,3991	,30765	,18	1,79
C10DC	32	,0416	,01588	,02	,10
C12	32	,1766	,10876	,05	,57
C14	32	,1453	,06653	,06	,33
C141	32	,0859	,05357	,03	,23
C142	32	,1822	,12443	,06	,61
C16	32	1,2272	,49704	,61	3,00
C161	32	,1747	,06895	,06	,32
C18	32	,7803	,29586	,31	1,86
C181	32	2,6241	,95478	1,19	5,44
C182	32	,9481	,36893	,42	2,12
C181OH	32	,0194	,00716	,01	,04

Tablo 4.2. Oligospermik Hastalardaki Karnitin Düzeyleri

Test	Vaka Sayısı	Ort	Std Sapma	Min	Max
C0	32	30,7222	10,88041	16,74	71,43
C2	32	7,2663	4,10952	1,82	18,23
C3	32	1,3625	,74973	,29	2,80
C4	32	,1588	,07387	,06	,34
C4DC	32	,2869	,11102	,10	,51
C5	32	,2103	,07516	,09	,40
C51	32	,2038	,07640	,12	,54
C5OH	32	,3838	,13215	,11	,77
C5DC	32	,0959	,03004	,04	,16
C6	32	,0459	,02030	,02	,10
C6DC	32	,0784	,02567	,00	,13
C8	32	,0625	,04370	,00	,18
C81	32	,2450	,18009	,08	1,06
C8DC	32	,0684	,02273	,00	,11
C10	32	,0734	,03891	,02	,18
C101	32	,3656	,12310	,18	,64
C10DC	32	,0422	,01453	,02	,08
C12	32	,1553	,07607	,00	,38
C14	32	,1291	,05619	,00	,24
C141	32	,0706	,03232	,00	,16
C142	32	,1500	,06782	,00	,34
C16	32	1,2078	,49471	,44	2,58
C161	32	,1556	,09211	,00	,40
C18	32	,8347	,42394	,34	2,17
C181	32	2,6188	,84722	,95	4,24
C182	32	,9494	,44580	,41	2,48
C181OH	32	,0213	,01040	,01	,05

Tablo 4.3. Azospermik Hastalardaki Karnitin Düzeyleri

Test	Vaka Sayısı	Ort	Std Sapma	Min	Max
C0	32	27,6116	6,77649	15,45	40,57
C2	32	10,0500	4,00581	2,52	16,58
C3	32	1,6709	,95994	,33	3,99
C4	32	,1953	,10109	,07	,51
C4DC	32	,2444	,06555	,13	,38
C5	32	,2288	,08071	,11	,51
C51	32	,2706	,14069	,13	,76
C5OH	32	,3853	,15929	,18	,91
C5DC	32	,1616	,22860	,05	,95
C6DC	32	,2156	,40132	,05	1,60
C8	32	,0853	,09367	,01	,49
C81	32	,5697	,63459	,08	3,20
C8DC	32	,0778	,04584	,03	,22
C10	32	,0897	,08221	,03	,45
C101	32	,4931	,35637	,17	1,94
C10DC	32	,0453	,01414	,02	,07
C12	32	,1994	,13807	,07	,79
C14	32	,1647	,07331	,07	,47
C141	32	,0919	,06587	,03	,38
C142	32	,2291	,16249	,07	,70
C16	32	1,3528	,43398	,65	2,20
C161	32	,2075	,10806	,00	,40
C18	32	,7447	,26824	,37	1,78
C181	32	2,6384	,76829	1,40	4,70
C182	32	1,0794	,34029	,40	2,04
C181OH	32	,0213	,00871	,01	,06

Tablo 4.4. Normospermi, Oligospermi ve Azospermi Gruplarında Ortalama, Standart Sapma ve p Değerleri

Test (umol/L)	Normospermi	Oligospermi	Azospermi	P değeri
C0	30,18±8,51	30,72±10,88	27,61±6,77	0,331
C2	7,62±4,064	7,26±4,10	10,05±4,00	0,014^a
C3	1,44±0,77	1,36±0,74	1,67±0,95	0,313
C4	0,17±0,06	0,15±0,07	0,19±0,10	0,192
C4DC	0,32±0,11	0,28±0,11	0,24±0,06	0,011^b
C5	0,22±0,06	0,21±0,07	0,22±0,08	0,550
C5:1	0,20±0,05	0,20±0,07	0,27±0,14	0,012^c
C5OH	0,46±0,17	0,38±0,13	0,38±0,15	0,080
C5DC	0,08±0,03	0,09±0,03	0,16±0,22	0,053
C6	0,05±0,04	0,04±0,02	0,05±0,03	0,243
C6DC	0,08±0,04	0,07±0,02	0,21±0,40	0,034^d
C8	0,07±0,09	0,06±0,04	0,08±0,09	0,540
C8:1	0,29±0,25	0,24±0,18	0,56±0,63	0,004^e
C8DC	0,06±0,01	0,06±0,02	0,07±0,04	0,286
C10	0,07±0,06	0,07±0,03	0,08±0,08	0,498
C10:1	0,39±0,30	0,36±0,12	0,49±0,35	0,176
C10DC	0,04±0,01	0,04±0,01	0,04±0,01	0,560
C12	0,17±0,10	0,15±0,07	0,19±0,13	0,285
C14	0,14±0,06	0,12±0,05	0,16±0,07	0,100
C14:1	0,08±0,05	0,07±0,03	0,09±0,06	0,252
C14:2	0,18±0,12	0,15±0,06	0,22±0,16	0,043^f
C16	1,22±0,49	1,20±0,49	1,35±0,43	0,420
C16:1	0,17±0,06	0,15±0,09	0,20±0,10	0,076
C18	0,78±0,29	0,83±0,42	0,74±0,26	0,561
C18:1	2,62±0,95	2,61±0,84	2,63±0,76	0,996
C18:2	0,94±0,36	0,94±0,44	1,07±0,34	0,302
C18:1OH	0,01±0,007	0,02±0,01	0,02±0,008	0,621

Gruplar arası kan karnitin düzeyleri arasındaki karşılaştırma sonuçları tablolarda sunuldu. Tablolardan da görüleceği üzere karnitin C2, karnitin C4DC, karnitin C5:1, karnitin C6DC, karnitin C8:1 ve karnitin C14:2 değerleri gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulundu.

^aC2 için oligospermik hastalar (7.26 ± 4.10) ile azospermik hastalar (10.05 ± 4.00) kıyaslandığında $p=0,022$

^bC4DC için normospermik bireyler (0.32 ± 0.11) ile azospermik hastalar (0.24 ± 0.06) kıyaslandığında $p=0,008$

^c C5:1 için normospermik bireyler (0.20 ± 0.05) ile azospermik hastalar (0.27 ± 0.14) kıyaslandığında $p=0,039$

^c C5:1 için oligospermik hastalar (0.20 ± 0.07) ile azospermik hastalar (0.27 ± 0.14) kıyaslandığında $p=0,023$

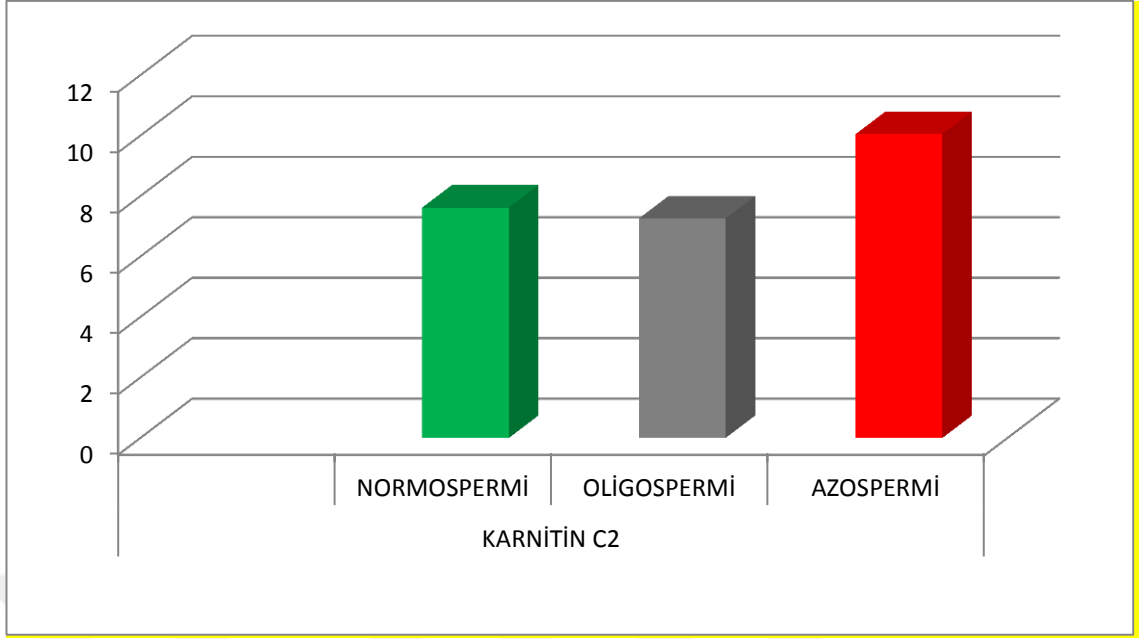
^d C6DC için oligospermik hastalar (0.07 ± 0.02) ile azospermik hastalar (0.21 ± 0.40) kıyaslandığında $p=0,049$

^e C8:1 için normospermik bireyler (0.29 ± 0.25) ile azospermik hastalar (0.56 ± 0.63) kıyaslandığında $p=0,022$

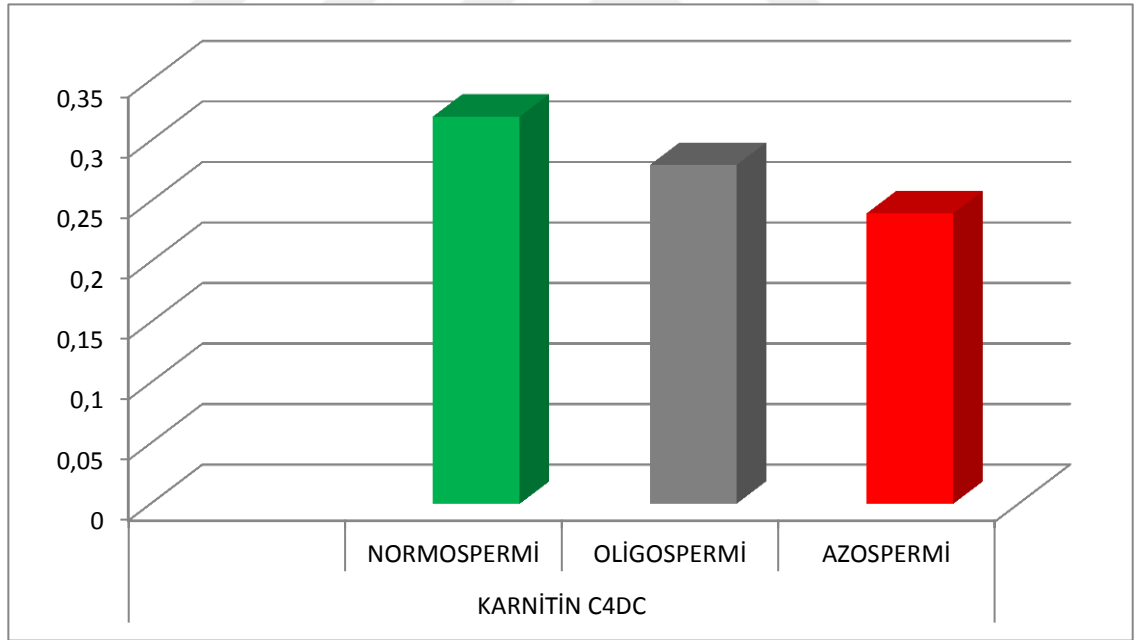
^e C8:1 için oligospermik hastalar (0.24 ± 0.18) ile azospermik hastalar (0.56 ± 0.63) kıyaslandığında $p=0,006$

^f C14:2 için Oligospermik hastalar (0.15 ± 0.06) ile Azospermik hastalar (0.22 ± 0.16) kıyaslandığında $p=0,034$

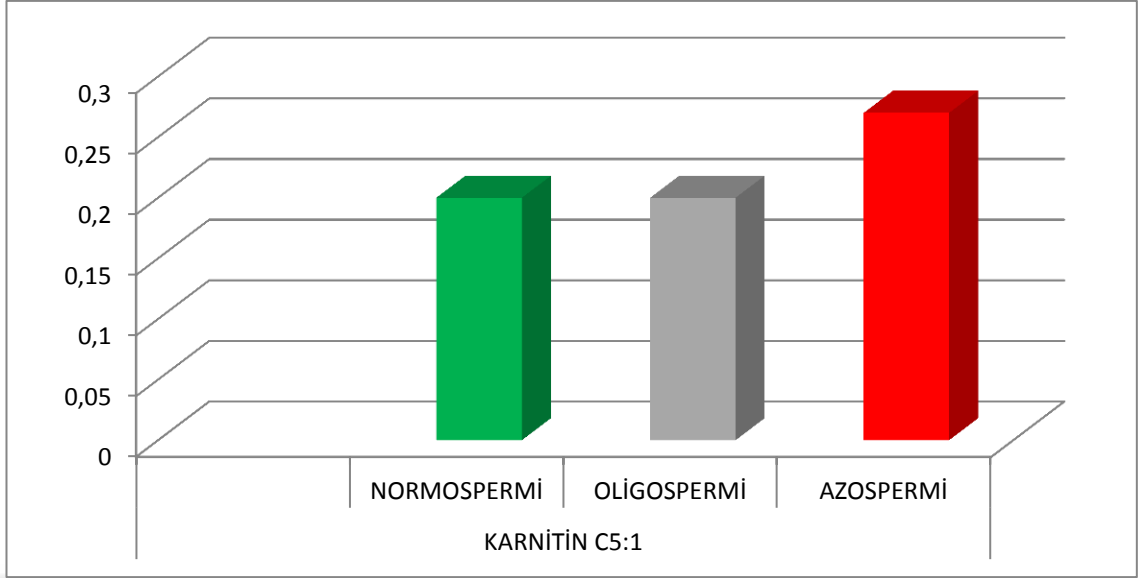
Çalışmamız Harran Üniversitesi tıp fakültesi hastanesi infertilite polikliniğine başvuran 32 normospermi, 32 oligospermi ve 32 azospermi olmak üzere toplam 96 erkek hastanın kanları alınıp karnitin profilleri incelenerek gruplar arasında karnitin profillerinin farklılıkları ortaya çıkarılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda çıkan anlamlı sonuçlar şekillerde gösterilmiştir (şekil:2-7).



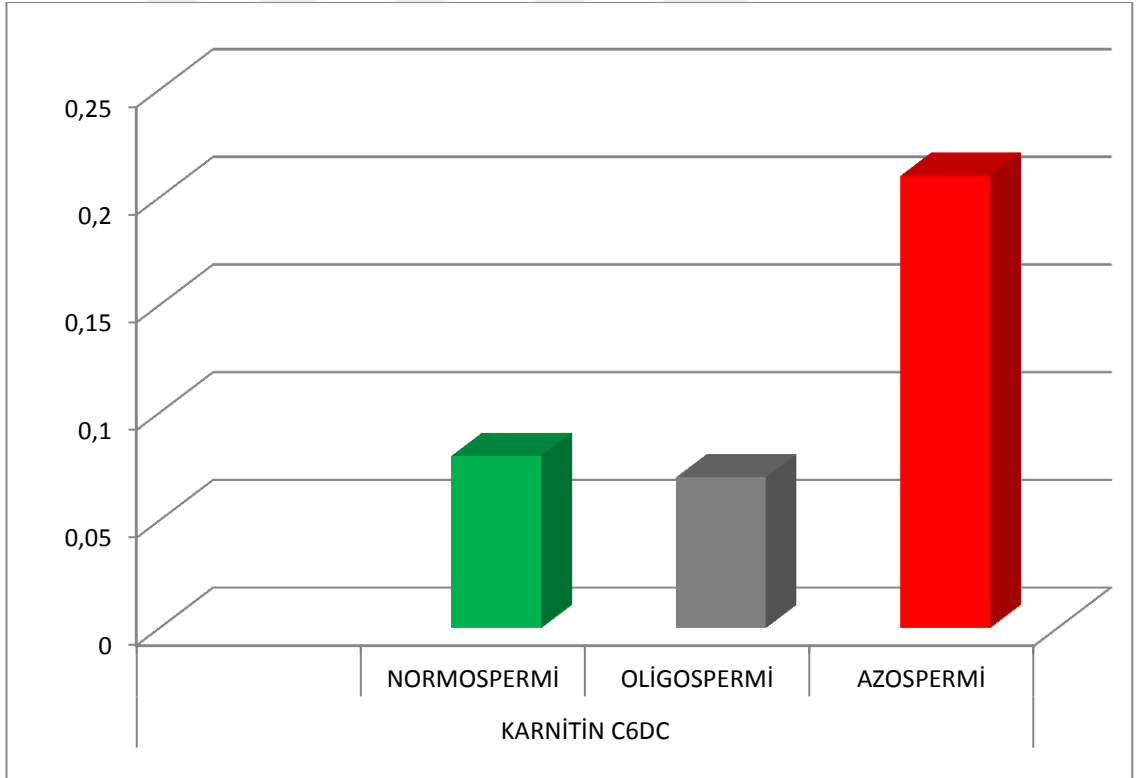
ŞEKİL 4.1. Gruplara Göre Kan Karnitin C2 Düzeylerinin Gösterimi



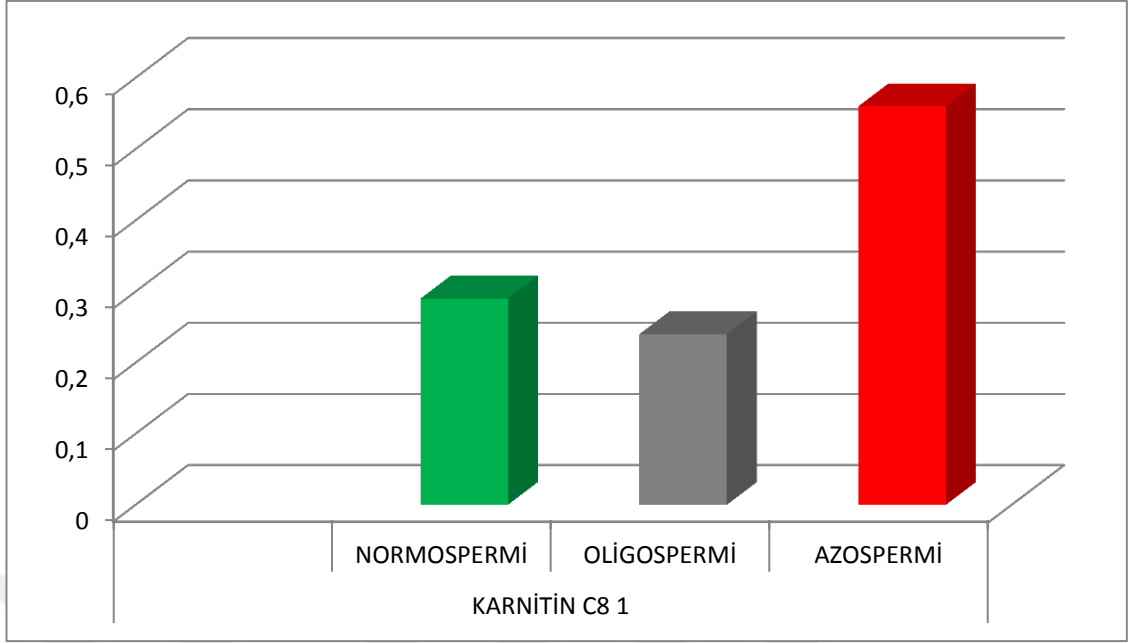
ŞEKİL 4.2. Gruplara Göre Kan Karnitin C4DC Düzeylerinin Gösterimi



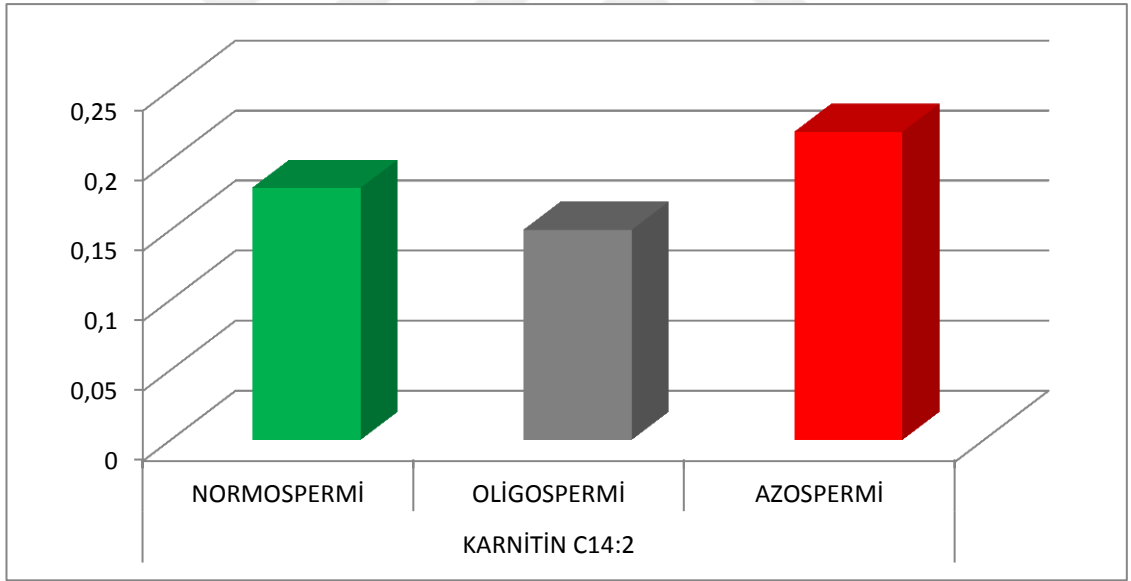
ŞEKİL 4.3. Gruplara Göre Kan Karnitin C5:1 Düzeylerinin Gösterimi



ŞEKİL 4.4. Gruplara Göre Kan Karnitin C6 DC Düzeylerin Gösterimi



ŞEKİL 4.5. Gruplara Göre Kan Karnitin C8:1 Düzeylerinin Gösterimi



ŞEKİL 4.6. Gruplara Göre Kan Karnitin C14:2 Düzeylerinin Gösterimi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada karnitin ve karnitin profillerini belirlemede etkin ve önemli bir yöntem olan LC-MS/MS ile kuru kandan karnitin profil analizi yaptık. Karnitin keşfedildikten sonra miktar tayini için bir dizi metot geliştirilmiştir. Bu metotlar daha çok kan plazması ve idrarda karnitin tayininde kullanılmaktadır (86-90).

Çalışmamızda karnitin profilinin C2 (Asetil Karnitin), karnitin C4DC (Metil Malonil Karnitin), karnitin C5:1 (Tigilil Karnitin), karnitin C6DC (Adipil Karnitin), karnitin C8:1 (Oktenoil Karnitin), karnitin C14:2 (Tetradecadienyl-L-carnitine)'nin gruplar arasında anlamlı fark olduğunu gördük. Önceki çalışmalar ise sperm konsantrasyonu, motilite ve morfoloji üzerinde yararlı bir etkiye sahip olduğunu bildirmiştir.

Wang ve arkadaşları, L-Karnitin astenozoospermili erkeklerin ejakulatör sperm hareketliliğini artırabileceğini göstermiştir (91). Başka bir çalışmada, Shi ve arkadaşları, ayrıca testis sperm hareketliliğinin in vitro L-karnitine maruz kaldıktan sonra geliştiğini göstermiştir (92).

Başka diğer çalışmada, Pentoxifyllinin testiküler sperm hareketliliğini arttırdığı bildirilmiştir (93). Aliabadi ve ark. test edilen farelerin testis sperm hareketliliğinin, in vitro ortamda L-karnitin ve Pentoxifylline kültür olmasından sonra artabileceğini bildirmiştir (94).

Ahmet SD. ve ark. oligoastenoteratozaspermi erkeklerin spermlerinde karnitin düzeylerinin düşük olduğunu bildirmiştir (95) ve Shi JZ. ve ark. ise L-karnitine maruz kaldığında sperm motilitesinde iyileşme olabileceğini söylemiştir (92).

Abd-Allah AR ve ark. L-karnitin tedavisi ile inflamasyon ve oksidatif strese bağlı olarak azalan sperm motilitesi ve vitalitesinin olumsuz etkilerini azalttığını bildirmiştir (67).

Jeulin ve arkadaşları, L-karnitin yağ asitleri metabolizmasını etkileyerek sperm hareketliliğini arttırdığını bildirmiştir (96). Brooks DE. ve ark. yağ asidi metabolizması, sperm orta parçasının mitokondrisinde ortaya çıktığını ve L-karnitin asetil-CoA miktarını düzenlediğini bildirmiştir (97). Casillas ER. ve ark. çalışmalarında

Asetil-CoA, trikarboksilik asit döngüsü ve enerji üretimi için gerekli olduğunu ve bu nedenle, spermin L-karnitin tarafından artan hareketliliği, L-karnitin oksidatif fosforilasyon ve enerji üretimi üzerindeki etkilerinden kaynaklanıyor olabileceğini söylemiştir (98).

Erkek üreme hücrelerinin çekirdek ve mitokondri yollarında fonksiyon kaybına neden olan oksidatif stres, spermatozoada hasarlara neden olmaktadır. Sperm patofizyolojisinde önemli rol oynayan ROS'un, erkek infertilitesine neden olan faktörlerin başında geldiği ve infertil erkeklerin seminal sıvıları, fertil erkeklere göre daha fazla ROS içerdiği biliniyor. SOD ve CAT enzimler seminal plazmada içerisinde büyük oranda bulunur ayrıca bu enzimlerle birlikte, antioksidan olan tokoferol, askorbik asit ve karnitinde yer almaktadır (99).

Lenzi A. ve ark. oksidatif stres kaynaklı erkek infertilitesinin tedavisinde L-karnitin, antioksidan ve radikal süpürücü etkisinin olumlu yönde olduğundan bahsetmiştir (100).

Oksidatif stresin erkek kısırlığını önemli ölçüde etkilediğine inanılmaktadır. LC'nin sperm anahtar parametreleri üzerindeki etkisine odaklanan tüm çalışmalar, LC ile sperm sayısı, motilitesi ve morfolojisi gibi semen parametreleri arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmiştir (101,102, 103). Balercia ve ark. çalışmasında, LC tedavisi ile semen parametreleri arasında diğer çalışmalara göre daha küçük örneklem büyüklüğü açısından anlamlı bir ilişki göstermediğini bildirmiştir (104). Lafuente ve ark. tarafından yapılan bir meta-analiz, Q10 koenzimi ile yapılan tedavinin sperm motilitesinde ve konsantrasyonunda belirgin bir iyileşme olduğunu, canlı doğum ve gebelik oranlarında ise önemli bir iyileşme olmadığını bildirmiştir (105).

Çalışmamız Harran Üniversitesi tıp fakültesi hastanesi infertilite polikliniğine başvuran 32 normospermi, 32 oligospermi ve 32 azospermi olmak üzere toplam 96 erkek hastanın kanları alınıp karnitin profilleri incelenerek gruplar arasında karnitin profillerinin farklılıkları ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

Biz yaptığımız çalışma da Gruplar arası kan karnitin düzeyleri arasındaki karşılaştırma sonuçlarında karnitin C2 (Asetil Karnitin), karnitin C4DC (Metil Malonil Karnitin), karnitin C5:1 (Tigilil Karnitin), karnitin C6DC (Adipil Karnitin), karnitin

C8:1 (Oktenoil Karnitin), karnitin C14:2 (Tetradecadienyl-L-carnitine) değerlerini gruplar arasında anlamlı olarak fark bulduk.

Azospermi, oligospermi ve normospermi grupları kıyaslandığında karnitin C2 Asetil karnitin seviyelerinin karşılaştırılması sonucu anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,014$). İkili gruplar arasındaki durumlar kıyaslandığında oligospermik hastalar (7.26 ± 4.10) ile azospermik hastalar (10.05 ± 4.00) arasında anlamlı bir şekilde fark olup azospermik hastalarda oligospermi hastalarına göre yüksek çıkmıştır ($p=0,022$). C2 asetil karnitin yüksekliğinde; orta zincirli Asil-CoA dehidrojenaz eksikliği, çok uzun zincirli Asil-CoA dehidrojenaz eksikliği, metilmalonik asidemi (metilmalonil-CoA mutaz eksikliği) ve propiyonik asidemi (Propiyonil-CoA karboksilaz eksikliği) görüldüğü bildirilmiştir (106). Etiyolojisi belli olmayan azospermi vakalarının etiopatogenezinde asemptomatik giden parsiyel enzimatik defektlerin de olabileceği değerlendirilebilir. Bu tür vakalarda metabolizma uzmanından alınacak konsültasyon etiyojijiyi belirlemede yardımcı olabilir.

Azospermi, oligospermi ve normospermi grupları kıyaslandığında karnitin C4DC metil malonil karnitin seviyelerinin karşılaştırılması sonucu anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,011$). İkili gruplar arasındaki durumlar kıyaslandığında normospermik bireyler (0.32 ± 0.11) ile azospermik hastalar (0.24 ± 0.06) arasında anlamlı bir şekilde fark olup azospermik hastalarda normospermik bireylere göre düşük çıkmıştır ($p=0,008$). C4DC metil malonil karnitin yüksekliğinde; idrar organik asitleri (MMA), laktik asidoz görüldüğü bildirilmiştir (106). İdiyopatik azospermi vakalarında bu defektlerin rolünün olabileceği düşünülerek ek tetkik istenebilir.

Azospermi, oligospermi ve normospermi grupları kıyaslandığında karnitin C5:1 tiglil karnitin seviyelerinin karşılaştırılması sonucu anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,012$). İkili gruplar arasındaki durumlar kıyaslandığında normospermik bireyler (0.20 ± 0.05) ile azospermik hastalar (0.27 ± 0.14) arasında anlamlı bir şekilde fark olup azospermik hastalarda normospermik bireylere göre yüksek çıkmıştır ($p=0,039$). Ayrıca oligospermik hastalar (0.20 ± 0.07) ile azospermik hastalar (0.27 ± 0.14) arasında da anlamlı bir şekilde fark olup azospermik hastalarda oligospermi hastalarına göre yüksek çıkmıştır ($p=0,023$). C5:1 tiglil karnitin yüksekliğinde beta-ketotiyolaz eksikliği

görüldüğü bildirilmiştir (106). Karnitin taraması yapılmış azospermi vakalarında C5:1 yüksekliği tespit edilmesi durumunda, sistemik semptomların görülmediği parsiyel beta-ketotiyolaz eksikliği varlığı araştırılabilir.

Azospermi, oligospermi ve normospermi grupları kıyaslandığında karnitin C6DC adipil karnitin seviyelerinin karşılaştırılması sonucu anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,034$). İkili gruplar arasındaki durumlar kıyaslandığında oligospermik hastalar (0.07 ± 0.02) ile azospermik hastalar (0.21 ± 0.40) arasında anlamlı bir şekilde fark olup azospermik hastalarda oligospermi hastalarına göre yüksek çıkmıştır ($p=0,049$). C6DC adipil karnitin yüksekliğinde; 3-Hidroksi-3-Metilglutaril-CoA liyaz eksikliği görüldüğü bildirilmiştir (106). Etiyopatogenezi belli olmayan azospermik vakalarda açilkarnitin profili taraması ile C6DC adipil karnitin yüksekliği tespit edildiğinde, asemptomatik kısmi 3-Hidroksi-3-Metilglutaril-CoA liyaz eksikliği araştırılabilir.

Azospermi, oligospermi ve normospermi grupları kıyaslandığında karnitin C8:1 oktenoil karnitin seviyelerinin karşılaştırılması sonucu anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,004$). İkili gruplar arasındaki durumlar kıyaslandığında normospermik bireyler (0.29 ± 0.25) ile azospermik hastalar (0.56 ± 0.63) arasında anlamlı bir şekilde fark olup azospermik hastalarda normospermik bireylere göre yüksek çıkmıştır ($p=0,022$). Ayrıca oligospermik hastalar (0.24 ± 0.18) ile azospermik hastalar (0.56 ± 0.63) arasında da anlamlı bir şekilde fark olup azospermik hastalarda oligospermi hastalarına göre yüksek çıkmıştır ($p=0,006$). C8:1 oktenoil karnitin yüksekliğinde; Orta zincir Asil-CoA dehidrojenaz eksikliği (MCAD) görüldüğü bildirilmiştir (106). Açilkarnitin profil taramasında bu enzim defektinin varlığı yönünde etiyolojik araştırma tanıya katkı sağlayabilir.

Azospermi, oligospermi ve normospermi grupları kıyaslandığında karnitin C14:2 Tetradecadienyl-L-carnitine seviyelerinin karşılaştırılması sonucu anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,043$). İkili gruplar arasındaki durumlar kıyaslandığında oligospermik hastalar (0.15 ± 0.06) ile azospermik hastalar (0.22 ± 0.16) arasında anlamlı bir şekilde fark olup azospermik hastalarda oligospermi hastalarına göre yüksek çıkmıştır ($p=0,034$). C14:2 Tetradecadienyl-L-carnitine yüksekliğinde; çok uzun zincirli Asil-CoA dehidrojenaz eksikliği (VLCAD) görüldüğü bildirilmiştir (106). Azospermik

vakalarda bu enzim defektinin aseptomatik genotipi yönünde araştırma tanı açısından katkı sağlayabilir.

Çalışmamızda; azospermik bireylerde bazı açilkarnitinlerin normospermik ve oligospermik bireylere göre yüksek ölçülmesi mitokondriye alımdan sonra serbestleştirilmesinde görevli enzimlerin defektlerinin de araştırılması gerektiği fikrini güçlendirmiştir.

Çalışmamızda vaka sayısının azlığı ve vakaların analiz protokolündeki değişiklikler bir bütün olarak ele alındığında ejakülattaki karnitin profilinin de incelenmesi daha objektif veriler sağlayacaktır. Bu kapsamda ejakülat analizinin yapılmaması bu çalışmanın kısıtlılığıdır. Spermiyogramdaki parametreler ile ejakülattaki karnitin profilinin incelenmesi elde edilen verilerin desteklenmesi açısından daha değerli veriler sağlayacaktır. LC-MS/MS cihazlarının daha yaygın hale gelmesi ve rutinde birçok hastalığın tanısında kullanılmaya başlanması dolayısıyla metabolomik çalışmalar daha fazla hız kazanmış, sistemik hastalıkların tanı, tedavi ve takibinde de kullanılmaya başlanmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Azospermi ve oligospermi hastalarının normospermik bireylerle kan karnitin profilini değerlendirdiğimiz LC-MS/MS tabanlı bu çalışmamızda, karnitin metabolomiğinin önemli olduğunu tespit ettik. Sperm analizinin her zaman mümkün olmadığı durumlarda kan karnitin profilinin çalışılması, bireyin fertilitésinin değerlendirilmesi açısından klinisyenlere yardımcı laboratuvar testi olarak yeni bir bakış açısı sağlayabilir.



7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. 5th. Edition. Cambridge: Cambridge University Press 2010.
2. Cavallini G. Male idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *Asian J Androl* 2006; 8:143–157.
3. Shang XJ, Wang XL, Huang YF. Progress of researches on carnitines in the clinical therapy of andrology. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2006; 12:826–831.
4. Lenzi A, Lombardo F, Gandini L, Dondero F. Metabolism and action of L-carnitine: its possible role in sperm tail function. *Arch Ital Urol Nefrol Androl* 1992; 64:187–196.
5. Agarwal A & Said TM. Carnitines and male infertility. *Reprod Biomed Online* 2004; 8, 376–384.
6. Moncada ML, Vicari E, Cimino C, Calogero AE, Mongioi A, D'Agata R. Effect of acetylcarnitine treatment in oligoasthenospermic patients. *Acta Eur Fertil* 1992; 23:221–224.
7. Burns, K.A., Casillas, E.R. The metabolism of acetylcarnitine and acetate by bovine and hamster epididymal spermatozoa. *Biology of Reproduction* 1989; 41, 218-226.
8. Taşkın L. Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği, 13. Baskı. Akademisyen Tıp Kitabevi Ankara 2017. s. 559.
9. Bayer SR, Alper MM, Penzias AS. Boston IVF İnfertilite El Kitabı. (2. Baskı) (Çev. Işık Ahmet Zeki, Vicdan Kubilay) İstanbul Nobel Tıp Kitapevi 2008.
10. Fritz MA, Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 8. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins 2011.
11. Dunson DB, Baird DD, Colombo B. Increased infertility with age in men and women. *Obstet Gynecol* 2004; 103:51–6.
12. American Society For Reproductive Medicine. Infertility: An Overview. A Guide for Patients 2012. Available at <http://www.asrm.org/uploadedFiles/>
13. De Brucker M, Haentjens P, Evenepoel J, Devroey P, Collins J, Tournaye H. Cumulative delivery rates in different age group after artificial insemination with donor sperm. *Hum Reprod* 2009; 24:1891–9.
14. Martinez G, Daniels K, Chandra A. Fertility of men and women aged 15-44 years in the United States: National Survey of Family Growth, 2006-2010. *Natl Health Stat Report* 2012; 51:1–28.

15. Li TF, Wu QY, Zhang C, Li WW, Li N, Cui YX, et al. Polymorphisms in estrogen receptors predict the risk of male infertility: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2014; 12:79.
16. Greenhall E, Vessey M. The prevalence of subfertility: A review of the current confusion and a report of 2 new studies. *Fertil Steril* 1990; 54: 978-983.
17. Mosher WD, Pratt WK. Fecundity and infertility in the United States: Incidence and trends. *Fertil Steril* 1991; 56:192-193.
18. Whitman-Elia GF, Baxley EG. A primary care approach to the infertile couple: Clinical review. *J Am Board Fam Pract* 2001; 14:33-45.
19. Çolgar U ve Arıcı A. Reprodüktif endokrinoloji ve infertilite. İstanbul Medikal Yayıncılık 2006.
20. Famurewa AC, Ugwuja EI. Association of Blood and Seminal Plasma Cadmium and Lead Levels With Semen Quality in Non-Occupationally Exposed Infertile Men in Abakaliki, South East Nigeria. *J Family Reprod Health* 2017 Jun; 11(2): 97–103.
21. Hauser R., Temple-Smith P.D., Southwick G.J., et al. Fertility in cases of hypergonadotropic azoospermia. *Fertil Steril* 1995 Mar; 63(3):631-6.
22. Dohle G.R., Diemer T., Giwercman A., Jungwirth A., Kopa Z., Krausz C., Guidelines on male infertility. *European Association of Urology* 2010; p.7
23. Sigman M, Howards SS. Male infertility. In *Campbell's Urology*, 7th edition Eds PC Walsh, AB Retik, ED Vaughan: Philadelphia, W.B. Saunders. 1998; 1287-9.
24. Mazumdar S, Levine AS. Antisperm antibodies: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Fertil Steril* 1998; 70:799-810.
25. Turek PJ. Male infertility. In: *Smith's General Urology*, 15th edition Eds EA Tanagho, JW McAninch New York, McGraw-Hill. 2000; 773-4.
26. Hendry VF, Sommerville IF, Retal HR. Investigation and treatment of the subfertile male. *Br J Urol.* 1999; 45:684-692.
27. Francou MM, Ten J, Bernabeu R, De Juan J. Capacitation and acrosome reaction changes α -tubulin immunodistribution in human spermatozoa. *Reprod Biomed Online* 2014; 28(2):50-246.
28. Gartner LP, Hiatt JL. *Color Textbook of Histology*. Saunders Elsevier 2006; 3:490-500.
29. Weiske WH Minimal invasive Vasektomie mittels Fulgurationstechnik. Erfahrungen bei 1000 Patienten in 12 Jahren. *Urologe*, 1994; B34:448-452.

30. Johannisson E et al. Evaluation of “roundcells” in semen analysis: a comparative study. *Human Reproduction Update* 2000; 6:404-412.
31. Jouannet P et al. Male factors and the like lihood of pregnancy in infertile couples. I. Study of sperm characteristics. *International Journal of Andrology* 1988; 11:379-394.
32. Çelik Ö. Yardımcı Üreme Teknikleri Temel Klinik Ve Embriyolojik Uygulamalar, Nobel Kitabevi 2011, Adana.
33. Slama R et al. Time topregnancy and semen parameters: a cross-sectional study among fertile couples from four European cities. *Human Reproduction* 2002; 17:503-515.
34. Bonde JP et al. Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners. *Lancet* 1998; 352:1172-1177.
35. Larsen L et al. Computer-assisted semen analysis parameters as predictors for fertility of men from the general population. The Danish First Pregnancy Planner Study Team. *Human Reproduction* 2000; 15:1562-1567.
36. Handelsman DJ et al. Testicular function in potential sperm donors: normal ranges and the effects of smoking and varicocele. *International Journal of Andrology* 1984; 7:369-382.
37. Behre HM et al. Diagnosis of male infertility and hypogonadism. In: Nieschlag E, Behre HM, eds. *Andrology, male reproductive health and dys function*. Berlin, Springer: 2000; 92.
38. Andersen AG et al. High frequency of sub-optimal semen quality in an unselected population of young men. *Human Reproduction* 2000; 15:366-372.
39. Işık AZ, Vicdan K. *İn Vitro Fertilizasyon ve Mikro manipülasyon Uygulamalarında Laboratuvar*. Ankara, Çağdaş Medikal 1999.
40. Kruger TF, Menkveld R, Stander FS, Lombard CJ, Van der Merwe JP, Van ZylJA et al. Sperm morphologic features as a prognostic factor in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1986; 46:1118-23.
41. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA. Infertility. In: *Novak’s Gynecology*. 12th edition. Mass Publishing Co 1996; pp 915-963
42. Pavlovich CP, King P, Goldstein M, Schlegel PN. Evidence of a trea table endocrinopathy in infertile men. *J Urol* 2001; 165:837-41

43. Aydos K. Subfertil erkeğin değerlendirilmesi. İç: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, Usta MF, Kendrici M, editörler. Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi: Türk Androloji Derneği 2004; s.161-74
44. Shigenaga MK, Hagen TM, Ames BN. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proceedings Of The National Academy Sciences (USA)* 1994; 91 (23):10771-10778.
45. Zeyner A, Harmeyer J. Metabolic functions of L-carnitine and its effects as feed additive in horses. A review *Arch Tierernahr* 1999; 52(2):115-38.
46. Bremer J. Carnitine-metabolism and function. *PhysiolRev* 1983; 63:420-1480.
47. Anonymous. What is L-carnitine? Agro food industry hi-tech, prepared by dr. Oresta Piccolo ve Lonza Ltd, January-February, 2003a.
48. Jones LL, McDonald DA, Borum PR. Acylcarnitines: Role in brain. *Prog. LipidRes.* Epub ahead of print Aug, 2009; 28.
49. Vacha GM, Giorcelli G. L-carnitine addition to dialysis fluid. A therapeutic alternative for hemodialysis patients. *Nephron* 1989; 51(2):37-42.
50. Pons R, Carrozzo R, Tein I. Deficient muscle carnitine transport in primary carnitine deficiency. *Pediatr Res* 1997; 42: 583-587.
51. Anonymous. Sources of L-carnitine. Agrofood industry hi-tech, prepared by Dr. Oresta Piccolo ve Lonza Ltd. January-February, 2003c.
52. Baumgartner M, Blum L. L-carnitine. carnitine-chemistry, biological function and deficiencies. Lonza Ltd. Muenchen steiner strasse 38, CH-4002, Basel. 1997 b; pp:1-8.
53. Bourdin, B., Adenier, H., Perrin, Y., "Carnitine is associated with fatty acid metabolism in plants", *Plant Physiology Biochemistry* 2007; 45: 926-931.
54. Kerner, J., Hoppel, C., "Fatty acid import into mitochondria", *Biochimica et Biophysica Acta* 2000; 1486: 1-17.
55. Zammit, V.A., Ramsay, R.R., Bonomini, M., Arduini, A., "Carnitine, mitochondrial function and therapy", *Advanced Drug Delivery Reviews* 2009; 61: 1353-1362.
56. Ramsay, R.R., Zammit, V.A., "Carnitine acyltransferases and their influence on CoA pools in health and disease", *Molecular Aspects of Medicine* 2004; 25: 475-493.
57. Ozorìo, R.O.A., "Dietary L-Carnitine Supplementation to Cultivated Fish: A Mini-Review", *Current Nutrition & Food Science* 2009; 5: 40-48.
58. Steiber, A., Kerner, J., Hoppel, C.L., "Carnitine: a nutritional, biosynthetic, and functional perspective", *Molecular Aspects of Medicine* 2004; 25: 455-473.

59. Hatchcock, J.N., Shao, A., "Risk assessment for carnitine", *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2006; 46: 23-28.
60. Kalaiselvi, T., Panneerselvam, C., "Effect of L-carnitine on the status of lipid peroxidation and antioxidants in aging rats", *Journal of Nutritional Biochemistry* 1998; 9:575-581.
61. Coşkun Ö, Öter S. Karnitin: Genel bilgiler ve egzersiz ile ilişkisi; fizyolojik ve morfolojik etkileri. *Eğitimde-Bilimde-Haberde Sağlık* 2001; 3(1):11-22.
62. Vitali G, Parente R, Melotti C. Carnitine supplementation in human idiopathic asthenospermia: Clinical Results. *Drugs Exp Clin Res* 1995; 21(4):157-159.
63. Heurtas R. Respiratory chain enzymes in muscle of endurance athletes. Effect Of L-Carnitine. *Biochem Biophys Commun* 1992; 188:102-106.
64. Dal Negro R. Changes in physical performance of untrained volunteers: Effects of L-carnitine. *Clinical Trials Journal* 1986; 23: 242-248.
65. Bartelloni, M., Canale, D., Izzo, P.L., Giorgi, P.M., Meschini, P., Menchini-Fabris, G.F., L-Carnitine and acetylcarnitine in human sperm with normal and reduced motility. *Acta Europaea Fertilitatis* 1987; 18, 29-31.
66. Matalliotakis, I., Koumantaki, Y., Evageliou, A., Matalliotakis, G., Goumenou, A., Koumantakis, E., L-carnitine levels in the seminal plasma of fertile and infertile men: Correlation with sperm quality. *International Journal of Fertility* 2000; 45 (3), 236-240.
67. Abd-Allah, A.R., Helal, G.K., Al-Yahya, A.A., Aleisa, A.M., Al-Rejaie, S.S., Al-Bakheet, S.A., Pro-inflammatory and oxidative stress pathways which compromise sperm motility and survival may be altered by L-carnitine. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2, 2009; 73-81.
68. Moradi, M., Moradi, A., Alemi, M., Ahmadnia, H., Abdi, H., Ahmadi, A., Bazargan-Hejazi, S., Safety and efficacy of clomiphene citrate and L-carnitine in idiopathic male infertility: a comparative study. *Urology Journal* 2010; 7, 188-193.
69. Seline, K., Johein, H., "The determination of L-carnitine in several food samples", *Food Chemistry* 2007; 105: 793- 804,
70. Marin, V.B., Azocar, M., Molina, M., Guerrero, J.L., Ratner, R. and Cano, F., "Total Carnitine and Acylated Carnitine Ratio: Relationship of Free Carnitine with Lipid Parameters in Pediatric Dialysis Patients *Advances in Peritoneal Dialysis*" 2006; 22.
71. Burlina AP, Sershen H, Debler EA, Lajtha A. Uptake of acetyl-L-carnitine in the brain. *Neurochem Res* 1989; 14:489-493.

72. Di Cesare Mannelli L, Ghelardini C, Toscano A, et al. Then europathy protectivea gent acetyl-L-carnitinea ctivates protein kinase C-gamma and MAPKs in a rat model of neuropathic pain. *Neuroscience* 2010; 165:1345– 1352.
73. Fiskum G. Mechanisms of neuronal deat handneuro protection. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004; 16:108–110.
74. Anonymous. Acetyl-L-carnitine. Monograph. *Altern Med Rev* 2010; 15:76– 83.
75. Wang Y, Sun Y, Jiang T. A Novel PCCA Mutation İn A Patient With Late-On set Propionic AcidemiaI dentified By Genetic Diagnosis Panel *Front Pediatr* 2018 Aug 21 ;6:233
76. Tashiro K. Et al. L-Carnitine Supplementation Improves Self-Rating Depression Scale Scores in Uremic Male Patients Under going Hemodialysis. *Lett Drag Des Discov* 2017 Jun; 14(6):737-742
77. Uslu ve ark. Neonatolojide Selektif Metabolik Tarama. *JAREM* 2015; 5: 39-46
78. Benvenga S, Amato A, Calvani M, Trimarchi F. Effects of carnitine on thyroid hormone action. *Ann N Y AcadSci* 2004; 1033:158–167
79. Stratton SL, Horvath TD, Bogusiewicz A, Matthews NI, Henrich CL, Spencer HJ, et al. Plasma concentration of 3-hydroxyisovaleryl carnitine is an early and sensitive indicator of marginal biotin deficiency in humans. *American Journal of Clinical Nutrition* 2010; 92: 1399–405.
80. Bene J. et al. Changes of plasma fasting carnitine ester profile in patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2006 Jan 7; 12(1):110-3
81. Lehman R. Et al. Medium Chain Acylcarnitines Dominate the Metabolite Pattern in Human sunder Moderate Intensity Exercise and Support Lipid Oxidation. *Plos One* 2010 Jul 12; 5(7): e11519.
82. Li S. Et al. Mutation of IDH1 aggravates the fatty acid-induced oxidative stress in HCT116 cells by affecting the mitochondrial respiratory chain. *Mol Med Rep* 2019 Apr 19(4): 2509-2518.
83. Shibata N. Et al. Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asiancountries: Selective Screening vs. Expanded Newborn Screening. *Mol Genet Metab Rep* 2018 May 21; 16:5-10
84. La Marca G, Malvagia S, Pasquini E, Innocenti M, Fernandez MR, Donati MA, Zammarchi E. The inclusion of succinylacetone as marker fortyrosinemia type I in expanded new born screening programs. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2008; 22:812–818. <https://doi.org/10.1002/rcm.3428>

85. Saglik, A., Koyuncu, I., Gonel, A. et al. Metabolomics analysis in pterygium tissue *Int Ophthalmol* 2019. <https://doi.org/10.1007/s10792-018-01069-2>
86. Longo A, Bruno G, Curti S, Mancinelli A, Miotto G. Determination of L-carnitine, acetyl—Lcarnitine and propionyl-L-carnitine in human plasma by high-performance liquid chromatography after pre-column derivatization with 1-amino anthracene. *J Chromatogr B*. 1996; 686: 129-139.
87. McEntry CJ, Lever M, Storer MK. A high performance liquid chromatographic method for the measurement of total carnitine in human plasma and urine. *Clinica Chimica Acta* 2004; 344: 123-130.
88. Johnson DW. An acid hydrolysis method for quantification of plasma free and total carnitine by flow injection tandem mass spectrometry. *Clin Bio chem* 2010; 43: 1362-1367.
89. Pormsila W, Morand R, Krahenbuhl S, Hauser PC. Capillary electrophoresis with contactless conductivity detection for the determination of carnitine and acylcarnitines in clinical samples. *J Chromatogr B*. 2011; 879: 921-926.
90. Sowell J, Fuqua M, Wood T. Quantification of total and free carnitine in human plasma by hydrophilic interaction liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J Chromatogr Sci* 2011; 49: 463-468.
91. Wang YX, Yang SW, Qu CB, Huo HX, Li W, Li JD, et al. L-carnitine: safe and effective for asthenozoospermia. 2010; 16 : 420–422.
92. Shi JZ, Zhang SS, Zhang Z, et al. Expressions of sperm-specific genes in carnitine-cultured testis sperm of obstructive azoospermia patients. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2010; 16:504–9.
93. Kovacic B, Vlaisavljevic V, Reljic M. Clinical use of pentoxifylline for activation of immotile testicular sperm before ICSI in patients with azoospermia. *J Androl* 2006; 27(1):45-52.
94. Aliabadi E, Soleimani-Mehranjani M, Borzoei Z, Talaei-Khozani T, Mirkhani H, Tabesh H. Effects of L-carnitine and L-acetyl-carnitine on testicular sperm motility and chromatin quality. *Iran J Reprod Med* 2012; 10(2):77-82.
95. Ahmed SD, Karira KA, Jagdesh, Ahsan S. Role of L-carnitine in male infertility. *J Pakistan Med Assoc* 2011; 61:732–6.
96. Jeulin C, Lewin LM. Role of free L-carnitine and acetyl-L-carnitine in post-gonadal maturation of mammalian spermatozoa. *Hum Reprod Update* 1996; 2(2):87-102
97. Brooks DE. Carnitine, acetylcarnitine and the activity of carnitine acyltransferases in seminal plasma and spermatozoa of men, rhesus monkeys. *J Reprod Fertil* 1979; 56(2):667-73.

98. Casillas ER, Chaipayungpan S. The distribution of carnitine and acetylcarnitine in the rabbit epididymis and the carnitine content of rabbit spermatozoa during maturation. *J Reprod Fertil* 1979; 56(2): 439-44.
99. Perk H, Soyupek S, Oksay T. Erkek infertilitesine neden olan fiziksel ajanlar, ilaçlar ve toksinler. *Androloji Bülteni* 2005; 23,305-10.
100. Lenzi, A., Lombardo, F., Sgrò, P., Salacone, P., Caponecchia, L., Dondero, F. et al. Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double-blind crossover trial. *Fertil Steril* 2003; 79: 292-300.
101. Radigue C, Es-Slami S, Soufir J. Relationship of carnitine transport across the epididymis to blood carnitine and androgens in rats. *Arch Androl* 1996; 37: 27-31.
102. Johansen L, Bohmer T. Carnitine-binding related suppresses doxy genup take by spermatozoa. *Arch Androl* 1978; 1:321-324.
103. Sigman M, Glass S, Campagnone J, Pryor JL. Carnitine for the treatment of idiopathic asthenospermia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2006; 85: 1409- 1414.
104. 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; 84:662-671.
105. Lafuente R, Gonzalez-Comadran M, Solà I, López G, Brassesco M, Carreras R, et al. Coenzyme Q10 and male infertility: a meta-analysis. *J AssisReprod Gen* 2013; 30: 1147-1156
106. Lee B, Scaglia F. *Inborn Errors of Metabolism From Neonatal Screening to Metabolic Pathways* 2015 p. 8-99

HARRAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Etik Kurul Kararı

TARİH : 13.06.2019

OTURUM : 06

SAAT : 13:30

HRÜ/19.06.16

Karar: : Üniversitemiz Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi İsmail KOYUNCU'nun yürütücüsü olduğu "Azospermi, Oligospermi ve Normospermi'ye Sahip Bireylerin Kan Karnitin Profiline İncelenmesi başlıklı çalışmaya Etik Kurul Onayı verilmesine

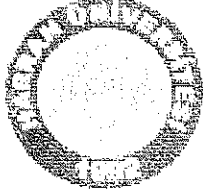
Oy birliği ile karar verilmiştir.



ASLI GIBİDİR

Prof. Dr. Zehra YILMAZ

Etik Kurul Başkanı



T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU VE BEYAN BELGESİ

Öğrencinin

Numarası : 165302001

Adı, Soyadı : Ömer ULUCA

Anabilim Dalı (Bölümü) : Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Programı : Yüksek Lisans Doktora

Tezin Adı: Azospermi, Oligospermi Ve Normospermi'ye Sahip Bireylerin Kan Karnitin Profilinin İncelenmesi

SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Yukarıda başlığı belirtilen Yüksek lisans tez çalışmamın; **kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç** kısımlarından oluşan toplam 55 sayfalık kısmına ilişkin, 20/05/2019 tarihinde şahsım/ danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, benzerlik oranı % 7'dir.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç,
- 2- Kaynakça hariç
- 3- Alıntılar hariç
- 4- 5 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Yukarıda bilgileri verilen tezin, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından kabul edilen lisansüstü orijinallik raporu alınması uygulama esasları ile belirlenen azami benzerlik oranlarını aşmadığını ve bütün bilgilerin, akademik kurallara uygun olarak toplanıp sunulduğunu, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçları andığımı, blok şeklinde alıntılar yapmadığımı ve tüm alıntılarım bilimsel atıf kuralları çerçevesinde kaynağımı gösterdiğimi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi ile Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesinin 8. maddesinde yer alan etik ihlallerden her hangi birisinin yer almadığımı, etik ihlal tespiti halinde, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunca, diplomamın iptal edilmesini kabul ediyorum. Gereğini saygılarımla arz ederim. 20/05/2019

Tezi Hazırlayan Öğrencinin

Adı-Soyadı: Ömer ULUCA

İmzası:

Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım. 20/05/2019

Danışmanın

Unvanı-Adı-Soyadı: Dr. Öğr. Üyesi Ataman GÖNEL

İmzası:

Yrd.Doç.Dr.Ataman GÖNEL
Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi
Tıbbi Biyokimya A.B.D.
Dip. Tesc. No: 81398

Turnitin Originality Report

Processed on: 2019年05月20日 10:09 +03
 ID: 1133206860
 Word Count: 8554
 Submitted: 1

tez By Ömer Uluca

Yrd. Doç. Dr. Ataman GÖNEL
 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Uygulama Hastanesi
 Fizyoloji Bilim Dalı
 Dip. Tesc. No: 81394

Similarity Index

7%

Similarity by Source

Internet Sources: 6%
 Publications: 1%
 Student Papers: 3%

1% match (Internet from 21-Oct-2015)

<http://acikerisim.selcuk.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/1289/316850.pdf?sequence=1>

1% match (Internet from 01-Nov-2013)

<http://tubay.yt.com.tr/index.php/dergi/article/viewFile/123/174>

1% match (Internet from 16-Sep-2015)

<http://acikerisim.pau.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11499/385/425511.doc?sequence=1&isAllowed=y>

< 1% match (Internet from 19-Apr-2019)

<http://www.deltanaliz.com.tr/saglikrehberi.asp?id=39>

< 1% match (Internet from 09-May-2016)

<http://docplayer.biz.tr/5666492-Tandem-rms-de-ve-nokleotid-ve-n-d-ooo-farkuna-sorumlad-diyerisidir.html>

< 1% match (Internet from 07-May-2019)

<http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11655/3431/Emine%20UMDE%20%3%87EL%20%4%b0K.pdf?isAllowed=y&sequence=1>

< 1% match (student papers from 11-Jan-2016)

Submitted to TechKnowledge Turkey on 2016-01-11

< 1% match (Internet from 02-Jun-2015)

<http://www.diyarbakir.gov.tr/arsiv/article/download/5000072551/5000066798>

< 1% match (publications)

Ayhan Saglik, Ismail Koyuncu, Ataman Gonen, Hamza Yalcin, Fatih Mehmet Adibelli, Muslum Toptan. "Metabolomics analysis in pterygium tissue", *International Ophthalmology*, 2019

< 1% match (student papers from 01-Apr-2019)

Submitted to Ataturk University on 2019-04-01

< 1% match (student papers from 09-Nov-2015)

Submitted to Trakya University on 2015-11-09

< 1% match (Internet from 08-Apr-2016)

<http://dergipark.ulakbim.gov.tr/arsiv/article/download/5000072551/5000066798>

< 1% match (Internet from 03-Jul-2014)

<http://www.oftalmoloji.org.tr/makale/1287/95/Tam-Metin>

< 1% match (Internet from 29-Aug-2016)

<https://es.scribd.com/document/61490170/Health-Demography-II>

< 1% match (student papers from 21-Feb-2019)

Submitted to Konya Necmettin Erbakan University on 2019-02-21

< 1% match (Internet from 24-Sep-2013)

<http://www.diyarbakir.gov.tr/arsiv/article/download/5000072551/5000066798>

< 1% match (student papers from 14-Jun-2018)

Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) on 2018-06-14

< 1% match (student papers from 23-Feb-2017)

Submitted to TechKnowledge Turkey on 2017-02-23

< 1% match (Internet from 25-Dec-2018)

<http://dcyogunbakim.org/sayilar/19/buyuk/65-691.pdf>

< 1% match (Internet from 05-Feb-2019)

<http://sempozyumlar.amasya.edu.tr/media/1030/iler.pdf>

< 1% match (student papers from 04-Jan-2017)

Submitted to TechKnowledge Turkey on 2017-01-04

< 1% match (student papers from 30-Dec-2014)

Submitted to TechKnowledge Turkey on 2014-12-30

T.C
YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
ULUSAL TEZ MERKEZİ

TEZ VERİ GİRİŞ FORMU

Referans No	10283314
Yazar Adı / Soyadı	ÖMER ULUCA
T.C.Kimlik No	45511897022
Telefon	5551597838
E-Posta	omaruluca63@gmail.com
Tezin Dili	Türkçe
Tezin Özgün Adı	AZOSPERMİ, OLİGOSPERMİ VE NORMOSPERMİ'YE SAHİP BİREYLERİN KAN KARNİTİN PROFİLİNİN İNCELENMESİ
Tezin Tercümesi	INVESTIGATION OF BLOOD CARNITINE PROFILE OF INDIVIDUALS WITH AZOSPERMI, OLIGOSPERMIA AND NORMOSPERMIA
Konu	Biyokimya = Biochemistry
Üniversite	Harran Üniversitesi
Enstitü / Hastane	Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Bilim Dalı	Biyokimya Bilim Dalı
Tez Türü	Yüksek Lisans
Yılı	2019
Sayfa	46
Tez Danışmanları	DR. ÖGR. ÜYESİ ATAMAN GÖNEL
Dizin Terimleri	
Önerilen Dizin Terimleri	

26.08.2019
İmza:.....
