

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

**AZOSPERMİ, OLİGOSPERMİ VE
NORMOSPERMİ'YE SAHİP BİREYLERİN
SEMENİNDE SERBEST AMİNOASİT PROFİLİNİN
İNCELENMESİ**

Mehmet RAMAT

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
SEMENİNDE SERBEST AMİNOASİT PROFİLİNİN
İNCELENMESİ**

Mehmet RAMAT

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

Mehmet RAMAT ın hazırladığı “Azospermi, Oligospermi ve Normospermi ye sahip bireylerin semeninde serbest aminoasit profilinin incelenmesi” başlıklı çalışması 20/06/2019 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 Başkanı

ÜYE

Dr. Öğr. Üyesi Davut Sinan KAPLAN
Gaziantep Üniversitesi, TIP Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 27.06/2019 tarih ve 2019/11132 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 boyunca gerek tezimin planlanması, yürütülmesi esnasında bilgi ve desteğini ile hayat tecrübeleri ile her koşulda bana yol gösteren, benimle paylaşan çok değerli tez hocam sayın Dr.Öğr. Üyesi Ataman GÖNEL 'e, hocam Dr. Öğr. Üyesi İsmail KOYUNCU 'ya,

Tez çalışmam ve yüksek lisans eğitimim boyunca deneyim ve bilgileriyle her türlü yardımda bulunan Prof. Dr. M.Erdal SAK 'a,

Her zaman birlikte çalışmaktan zevk ve onur duyduğum Harran Üniversitesi tıp fakültesi tüp bebek merkezi doktorlarına, embriyoloji, androloji ve servis çalışanı arkadaşlarıma,

Yüksek lisans eğitimim boyunca yardım, ilgi ve sabırlarını benden esirgemeyen arkadaşlarım Öğr. Gör. Kadir EĞİ'ye, Öğr. Gör. Mustafa Orhan TUNCEL'e, Öğr. Gör. Ebru TEMİZ'e, Öğr.Gör.Dr. Ahmet TAŞ'a, Öğr.Gör. İbrahim Caner DİKİCİ' ye, Uzman Özgür YÜKSEKDAĞ'a, Mehmet ENEŞ' e

Sevgi ve özveriyle bugünlere gelmemi sağlayan ve her zaman yanımda olan aileme ve her zaman beni destekleyen, bu zorlu süreçte yılmadan her türlü anlayışı gösteren nişanlım, sevdiğim Esra KORKMAZ 'a teşekkür ederim.

Mehmet RAMAT

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	III
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	IV
KISALTMALAR SİMGELER DİZİNİ.....	V
ÖZET.....	VI
ABSTRACT.....	VII
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.İnfertilitenin Tanımı.....	4
2.2.İnfertilite Etiyolojisi.....	5
2.3.Erkek İnfertilitesi.....	6
2.4.Semenin Genel Özellikleri.....	7
2.5.Erkeğe İlişkin Faktörler.....	8
2.5.1.Sperm Üretim Bozuklukları.....	9
2.5.2.Sperm Şekil ve Hareket Bozukluğu.....	9
2.5.3.Düşük Sperm Konsantrasyonu.....	9
2.5.4.Antisperm Antikorlar ve Buna Bağlı Aglütinasyonlar.....	10
2.5.5.Varikosel.....	10
2.5.6.Kriptorşidizm (İnmemiş Testis).....	10
2.5.7.Endokrin Kaynaklı İnfertilite Nedenleri.....	10
2.5.8.Hipospadios ve Episodia.....	11
2.6.Proteinler.....	11
2.6.1. Aminoasitler.....	13
2.6.2.Aminoasitlerin Sınıflandırılması.....	14
-Polar Olmayan Alifatik R Grupları.....	15
-Aromatik R Grupları.....	18
-Polar Yüksüz R Grupları.....	19
-Pozitif Yüklü R Grupları.....	21
-Negatif Yüklü R Grupları.....	23
2.6.3.Erkek infertilitesinde aminoasitler.....	24
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
4.BULGULAR.....	28
5.TARTIŞMA.....	41
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	45
7.KAYNAKLAR.....	46
8.EKLER.....	51
-Etik Kurul Kararı.....	51
-Orjinallik Raporu ve Beyan Belgesi.....	52
-Turnitin Orjinallik Raporu.....	53
-Tez Veri Giriş Formu.....	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa no
Şekil 2.1	Proteinlerin yapısal gösterimi.....	13
Şekil 2.2	Aminoasitlerin genel gösterimi.....	13
Şekil 2.3	Aminoasitlerin genel gösterimi.....	15
Şekil 4.1	Normospermi grubu serbest aminoasit seviyesi.....	28
Şekil 4.2	Oligospermi grubu serbest aminoasit seviyesi.....	29
Şekil 4.3	Azospermi grubu serbest aminoasit seviyesi.....	30
Şekil 4.4	Normal dağılım gösteren aminoasitlerin gruplar arası seviyeleri.....	32
Şekil 4.5	Anormal dağılım gösteren aminoasitlerin gruplar arası seviyeleri.....	37
Şekil 4.6	Etki büyüklüğü ve güç analizi.....	39

TABLULAR DİZİNİ

		Sayfa no
Tablo 1.1	Erkek İnfertilitesinde rol oynayan durumlar	1
Tablo 4.1	One-Sample Kolmogorov Smirnov testinde normal dağılım 5-oh-Lizin, Asparajin, Sitrulin Glisin, Lizin, Serin, Taurin, Tironin, Etanolamin, Lösin, İzölösün, Alloizölösün aminoasitlerinin tek faktörlü ANOVA testi sonuçları	31
Tablo 4.2	Sitrulini, Etanolamin, Lösin, İzölösün, Alloizölösün aminoasitlerinin Normospermi, Oligospermi ve Azospermi Gruplar arası kıyaslama (Post-Hoc Tukey testi)	33
Tablo 4.3	3-Amino-izobütirik asit, 4-oh-prolin, Asparjin, Sistatyonin, Glutamik asit, Homosistein, Metiyonin, Prolin, Tironin, Homo-sitrulin ve Sarkozin seviyeleri Krukal-Wallis H testi sonuçları	35

KISALTMALAR SİMGELER DİZİNİ

AA	Aminoasit
A/Ala	Alanin
C/Cys	Sistein
D/Asp	Aspartat
DNA	DeoksiriboNükleik asit
E/Glu	Glutamat
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
F/Phe	Fenilalanin
G/Gly	Glisin
H/His	Histidin
I/Ile	İzölösin
Ig A	İmmünoglobülin A
Ig E	İmmünoglobülin E
Ig M	İmmünoglobülin M
K/Lys	Lizin
LH	Lüteinleştirici Hormon
L/Leu	Lösin
mRNA	Mesajcı RiboNükleik Asit
M/Met	Metiyonin
NO	Nitrik Oksit
N/Asn	Asparjin
P/Pro	Prolin
PSA	Prostat Spesifik Antijen
R/Arg	Arjinin
RNA	RiboNükleik Asit
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
S/Ser	Serin
T/Thr	Treonin
V/Val	Valin
Y/Tyr	Tirozin
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
W/Trp	Triptofan
Q/Gln	Glutamin

ÖZET

AZOSPERMİ, OLİGOSPERMİ VE NORMOSPERMİ'YE SAHİP BİREYLERİN SEMENİNDE SERBEST AMİNOASİT PROFİLİNİN İNCELENMESİ

Mehmet RAMAT

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Erkek infertilitesinin en sık etiyolojisi sperm kalitesinin azalması ve parametrelerin bozulmasıdır. Bunun yanında sperm parametreleri normal olsa dahi vakaların yaklaşık % 40'ında infertilite nedeni hala tespit edilememektedir. Genetik faktörlerin bu vakaların çoğundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Sperm beslenmesinde rolü olan semendeki aminoasit profilindeki değişikliklerin infertiliteye olan etkisi hakkında yeterince veri bulunmamaktadır. Bu çalışmamızda 32 Normospermi, 32 Oligospermi ve 32 Azospermi hastasının seminal sıvılarındaki serbest aminoasit profillerini karşılaştırarak infertilitedeki rolünü araştırmayı amaçladık.

Üç farklı hasta grubundan alınan numuneler ön işlemden geçirildikten sonra LC-MS/MS cihazında (Shimadzu 8045) kantitatif aminoasit analizi yapıldı. Lösin seviyeleri normospermi ve azospermi gruplarında oligospermi gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gösterdi (sırasıyla $p=0,002$ $p=0,001$). Bununla birlikte İzölösin aminoasit seviyesi normospermi ve azospermi gruplarında oligospermi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştır (sırasıyla $p=0,023$; $p=0,001$). Ayrıca Glutamik asit seviyesi gruplar arasında değerlendirildiğinde oligospermi grubundaki seviyesinin azospermi grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,002$). Sitrulin aminoasidinin azospermi grubunda normosperm ve oligospermi grubuna kıyasla azalma olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0,004$, $p=0,00$). Bununla birlikte Etanolamin aminoasidinin de azospermi grubunda normospermi ve oligospermi grubuna kıyasla azaldığı tespit edildi ($p=0,041$).

Semendeki aminoasit konsantrasyonu farklılıkları infertilitede rol oynayabilir. Referans yöntem olan LC-MS/MS ile metabolomik profilin çıkarılması, infertilite etiyolojisi ve buna yönelik yeni tedavi stratejilerinde yol gösterici veriler sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: İnfertilite, Amino asit, Seminal sıvı, LC-MS/MS

SUMMARY

INVESTIGATION OF THE FREE AMINOACID PROFILE IN THE SEMINAL OF INDIVIDUALS WITH AZOSPERMIA, OLIGOSPERMIA AND NORMOSPERMIA

Mehmet RAMAT

Department of Medical Biochemistry, Master Thesis

The most common etiology of male infertility is decreased sperm quality and deterioration of parameters. In addition, even if sperm parameters are normal, the cause of infertility cannot be detected in approximately 40% of cases. Genetic factors are thought to be responsible for most of these cases. There is not enough data on the effect of changes in semen amino acid profile on semen which plays a role in sperm nutrition. In this study, we aimed to investigate the role of infertility in 32 normospermia, 32 oligospermia and 32 azospermia patients by comparing free amino acid profiles in seminal fluid.

After pretreatment of samples from three different patient groups, a qualitative amino acid analysis was performed on LC-MS / MS device (Shimadzu 8045). Leucine levels decreased significantly in normospermia and azospermia groups compared to oligospermia groups ($p = 0.002$ $p = 0.001$, respectively). However, the levels of isoleucine amino acid increased significantly in normospermia and azospermia groups compared to oligospermia group ($p = 0.023$; $p = 0.001$, respectively). Glutamic acid levels were significantly higher in the oligospermia group compared to the azospermia group ($p = 0.002$). It was found that citrulin amino acid decreased in azospermia group compared to normosperm and oligospermia group ($p=0.004$, $p=0.00$, respectively). Ethanolamine amino acid was also decreased in the azospermia group compared to the normospermia and oligospermia group ($p=0.041$).

Differences in amino acid concentration in semen may play a role in infertility. Metabolic profiling with the reference method LC-MS/MS can provide guidance on the etiology of infertility and new therapeutic strategies.

Key words: Infertility, Amino acid, Seminal Fluid, LC-MS/MS

1. GİRİŞ

Fertilite, üreme çağındaki hem erkeğin hem de kadının üreme sistemlerinin anatomik ve fonksiyonel olarak normal çalışması ile oluşan fizyolojik bir süreç olarak tanımlanmaktadır. Kadın veya erkekten birinin, üreme sisteminde herhangi bir bozulma meydana gelmesi fertilitiyi olumsuz yönde etkileyerek infertiliteye neden olmaktadır (1).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) infertiliteyi; üreme çağındaki bir çiftin bir yıl boyunca düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye girdiği halde gebe kalamama durumu olarak tanımlamaktadır. Günümüzde üreme çağındaki çiftlerin infertilite oranı % 10-15 civarındadır. Çiftlerin % 40-50' sinde kadın kaynaklı infertilite, % 30-40' ında erkek kaynaklı infertilite ve yaklaşık olarak %10-15' inde ise günümüzdeki yapılan standart tanimsal testler ile açıklanamayan infertilite olarak önümüze gelmektedir (2).

Erkek infertilite vakalarına göz attığımızda; % 90'dan fazlasında düşük sperm sayısı, morfolojisi düşük sperm veya her ikisinin aynı anda görülmesi mevcuttur. Anatomik ve fizyolojik sorunlar, hormonal dengesizlikler ve genetik etmenlerde erkek infertilitesinin diğer nedenleridir. Tüm bu nedenlerin yanında bir erkeğin genel sağlık durumu, beslenme biçimi, yaşam tarzı seçimi, sosyal durumu, iş ortamı gibi etkiler de erkek fertilitesi üzerinde önemli bir etmen olarak görülmektedir (3,4).

TABLO 1.1. Erkek İnfertilitesinde Rol Oynayan Durumlar (5).

Erkek İnfertilitesinin sebepleri	Görülme yüzdesi
İdiopatik nedenler	75.1
Varikosel	12.3
Ürogenital enfeksiyon	6.6
İmmünolojik faktörler	3.1
Kazanılmış faktörler	2.6
Konjenital anomaliler	2.1
Seksüel nedenler	1.7
Endokrin Patolojiler	0.6

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2010 tarihinde sperm parametrelerini değişen insan metabolizmasına göre alt referans aralıklarını yenilemiştir. Bir erkeğin spermiyogram değerlendirmeleri bu kriterlere göre yapılarak infertilite tanısı konmaktadır. Buradaki amaç normal erkek fertilitésinin korunması, yeterli ve motil sperm üretimine dayanmaktadır. Bu nedenle sperm üretim sisteminin sağlıklı bir şekilde gerçekleşebilmesi için hücresel ortamının stabilitesi büyük rol oynamaktadır (6).

Son zamanlarda idiopatik infertilite nedenlerinin tespiti konusunda genomik, proteomik ve metabolomiks teknikler kullanılarak yeni tanı ve tedavi markırlarının geliştirilmesi hedeflenmektedir. Bu alanlar içerisinde özellikle metabolomiks birçok hastalık tanı ve teşhisi için son yıllarda daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Metabolomiks hücreler arası iletişimi sağlayan metabolitlerin veya biyolojik sıvılarda ya da tümörlü dokulardaki metabolitlerin nicel analiz yöntemidir. Metabolizma sonrası oluşan amino asit, oligopeptid, safra ve yağ asitleri yanında diğer biyokimyasal ara metabolitler bu haritalama yöntemi ile etkin olarak analiz edilir. Devam eden metabolizma sürecinde bu tür biyomoleküllerin nicel olarak etkin analiz edilmesi, bizlere pek çok hastalık ve özellikle kanserin başlangıç ve ilerleme aşamaları hakkında önemli bilgiler verir.

Metabolomik, vücuttaki birçok homeostatik sistemi modifiye etme kapasitesine ve sonuç olarak, birçok metabolitin üretimini, kullanımını ve seviyelerini değiştirme kapasitesine sahip olduğu gibi, yeni biyobelirteçler ve terapötik hedeflere dayanan güçlü bir analitik araçtır. Metabolomik yaklaşım, biyokimyasal imzaların keşfine ve invaziv olmayan örneklerde hasta ve sağlıklı metabolik fenotipler arasındaki farklılıklara izin verebilir. Bu amaçla bu çalışmada; azospermi, oligospermi ve normospermi ye sahip bireylerin semen sıvısındaki serbest aminoasit profillerinin LC/MS-MS yöntemiyle incelenerek erkek kaynaklı infertilite hastalıklarının tanı ve tedavisinde kullanılacak yeni markırların tespit edilmesi hedeflenmektedir. Bu çalışmamızda azospermi, oligospermi ve normospermi ye sahip bireylerin semen örneklerindeki serbest aminoasit profillerinin karşılaştırılması planlanmaktadır. Erkek fertilitésinde rolü olduğu düşünülen serbest aminoasit profillerini geniş bir seride çalışma yaparak hem bilime katkıda bulunmayı hem de erkek fertilitésinin olumsuz etkilerini ortadan kaldırmayı amaçladık. 32 adet azospermi, 32 adet oligospermi ve 32 adet normospermi olmak üzere toplam 96 hastada olmak üzere 96 semende serbest aminoasit düzeyi karşılaştırılacaktır.

Yapılacak olan bu çalışma ile serbest aminoasitlerin erkek infertilitesinin tanı ve tedavisindeki rolü tespit edilecektir. Çalışmadan elde edilecek veriler erkek infertilitesinin tanı ve tedavisinde yenilikler sağlayacaktır. Erkek infertilisinin etiopatogenezisinde ayrıca elde edeceğimiz bulgularla kalıcı tedavi protokolleri ve beslenme alışkanlıklarının hastalığa etkisini saptamayı amaçladık. Çalışma sonucunda elde edeceğimiz profil değişikliklerinin, hastalığa özgü bulgular ortaya çıkartacağını umut ediyoruz.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilitenin Tanımı

İnfertilite, üreme çağındaki çiftin bir yıl boyunca korunmasız olarak düzenli ilişkiye (haftada 3-4 kez) girilmesine rağmen, gebe kalamama durumu olarak tanımlanmaktadır (7,8). Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) göre infertilite, çiftlerin herhangi bir koruma yöntemi kullanmaksızın bir yıl boyunca düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik durumunun oluşmamasıdır (9).

Çiftlerin fertilitte durumu bakımından normalde, gebeliği önleyici herhangi bir yöntem (korunma) kullanmadığında istatistiksel olarak; ilk bir ay içinde %20, üç ayda %50, dokuz ayda % 75 ve bir yılın sonunda % 90 oranında gebelik oluşması beklenmektedir (10). İnfertilitenin tanımında kullanılan ortalama bir yıllık süre, çiftlerin durumuna göre değişkenlik gösterebilmektedir. Örneğin; infertil bir erkekte üremeyi etkileyen bir sorun varsa bir yıl beklemeden gerekli işlemlere hemen başlanabilir (özellikle sperm sayısında hızlı düşmelerin yaşanması durumunda). 35 yaş üzerindeki kadınlarda ise 6 aylık korunmasız cinsel ilişki sonrasında gebelik oluşmama durumunda da tanı ve tedavi sürecine hemen başlanabilir. Genç çiftlerde ise infertilite değerlendirmesine başlamak için bilinen bir neden yoksa (açıklanamayan infertilite) iki yıla kadar beklenebilmektedir (11).

İnfertilite üreme çağındaki çiftler üzerinde psikolojik ve fiziksel olarak ağır iz bırakabilen bir yaşam olayıdır. Bazı durumlarda infertilite aile yapısı üzerinde yıkıcı etki bırakabilmektedir (12,13). Öncelikle kendi toplumumuzu değerlendirdiğimizde infertil çiftlerde kadınlar erkeklere göre daha fazla baskı, sorumluluk, suçluluk ve stres durumunu yaşamaktadırlar. Böyle bir durumun oluşmasının sebebi, infertilite nedeni kendisi olmasa bile, tedavide kadın vücudunun kullanılması ve ayrıca bazı bölgelerimizdeki gelenek ve kültürlerimizin etkili olduğu düşünülmektedir (14).

2.2. İnfertilite Etiyolojisi

İnfertilite durumu genel olarak değerlendirilince yaklaşık olarak çiftlerin % 25'inde 1 yıl içerisinde gebelik durumu oluşmamaktadır. Gebelik oluşmayan bu çiftlerin %15 i tedavi olmasına, %5'i istemelerine rağmen çocuk sahibi olamamaktadır. İnfertilite hem erkeği hem kadını hem de toplumu etkileyen bir durumdur. İstemelerine rağmen çocuk sahibi olamayan infertil çiftlerin %50'si erkek infertilitesinden meydana gelmektedir. Kadın hastalardaki infertilite nedenleri %40 ovulatuvar bozuklukları, %40 tubal ve pelvik patoloji durumları, %10 açıklanamayan infertilite ve %10 daha az karşılaşılan problemler olarak sıralanmaktadır (2). Daha önce herhangi bir tedavi ve destek olmadan normal gebe kalıp sonradan infertilite şikâyeti olan hastalar sekonder infertil olarak kabul edilirken, hiç spontan gebeliği olmayan kişiler primer infertil olarak tanımlanır bu tanıma göre dünyadaki vakaların %55-75'i primer infertil olarak dâhil olurken, %25-40 vaka ise sekonder infertil olarak kabul edilir (15).

Nedeni belli olmayan erkek infertilitesini değerlendirdiğimizde; kronik stres, çevresel faktörlere bağlı endokrin bozukluklar, düzensiz ve sağlıksız beslenme durumu, radyasyona ve kimyasala maruz kalma, ürogenital anormallikler, metabolik hastalıklar, reaktif oksijen türleri (ROS) ve genetik bozukluklar, testise ait nedenler, sperm üretim bozukluğuna bağlı nedenler (non-obstrüktif), ejakülasyon bozukluğuna bağlı nedenler (obstrüktif), sperm taşıyıcı kanallarda oluşan tıkanmalar gibi çeşitli faktörler neden olabilir (16).

Erkeklerin yaklaşık olarak %7'sinde erkek infertilitesi görülmektedir. İnfertilite durumundaki çiftlerin %50'sinde, erkek infertilitesi anormal sperm değerleriyle bağlantılıdır. Konsantrasyonu azalmış sperm (oligospermia) ve morfolojisi düşük sperm %90'dan fazla oranda erkek infertilitesinde etkili olduğu tespit edilmiştir. İnsanlardaki genetik hastalıklar spermatogenezde bozulma, sperm morfolojisinde bozulma ya da sperm taşınmasındaki bir bozulmaya sebep olarak erkek infertilitesine yol açmaktadır. Yapılan son çalışmalarda, erkek infertilitesine neden olabilecek genetik faktörlere sperm yüzey proteinleri örnek olarak verilmektedir (integrinler, adezyon kuvvet molekülleri, fibronektin, selektinler vb.). Bunun yanında hücre döngüsünün kontrol noktalarında görev yapan proteinler ve DNA tamir mekanizmasında görevli proteinlerinde önemli bir fonksiyonu olduğu düşünülmektedir (17).

2.3. Erkek İnfertilitesi

Teknoloji ve sağlık bilimi ilerlemeden önce İnfertilite uzun zaman boyunca kadının omzuna yüklenmiş ağır bir sorundu. Teknolojinin ilerlemesi ve güncel çalışmalarda infertilitenin %40 kadın, %40 erkek ve %10 çiftlerin her ikisinden de kaynaklı ve %10 açıklanamayan nedenlerden ortaya çıktığı belirtilmektedir (18). İnfertilite tedavisine kadınlarda 35 yaş altında bir yıl, 35 yaş üstünde ise 6 ay düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen hamilelik sağlanamaması durumunda başlanmalıdır (11).

Erkek infertilitesinde genellikle sperm parametrelerinde bir bozulma olduğu görülmektedir. Bunun yanında sperm parametreleri normal olsa dahi cinsel fonksiyon bozuklukları ve peniste formitiler de infertiliteye neden olabilmektedir (19). Erkek infertilite etiyojisinin yaklaşık % 40'ının nedeni hala bilinmemektedir. Genetik faktörlerin bu vakaların çoğundan sorumlu olduğu düşünülmektedir (20).

Yapılan son çalışmalarda oligospermik ve azospermik vakalarda nümerik ve yapısal kromozomal düzensizlikler belirlenmiştir. Oligospermik ve azospermik olgularda kromozomal düzensizlik oranının % 2,1-10,3 arasında olduğu çalışmalarda ortaya konmuştur (21,22). Yapılan başka çalışmada ise oligospermik olgularda kromozomal düzensizlik oranı % 6 verilirken, azospermik olgularda bu oran % 19,6 olarak tespit edilmiştir (23).

Erkek sperm metabolizmasındaki görülen azospermi ve şiddetli oligospermi gibi durumlar sperm yapısını bozarak spermin ileri hareketini engelleyerek erkek infertilitesine sebep olabilmektedir. Erkeğin infertilitesinin değerlendirilmesindeki en temel basamak, semen analizidir (24). Semen analizi için, incelenecek ejakülat en az 48 saatlik cinsel perhiz sonrasında mastürbasyon ile steril bir kaba alınmalıdır. Cinsel perhiz süresi 7 günü geçmemelidir. Ejakülatın makroskobik muayenesinde, semen hacmi, likefaksiyon zamanı, görünümü, rengi, jelatinöz parçacık durumu, pH'ı ve viskozitesi değerlendirilir. Bu değerlendirme sonucunda; sperm sayısı, hareketliliği, morfolojisi, yuvarlak hücre sayısı, aglütinasyon durumu ve sınıflandırılması analiz edilir (25). Mililitredeki spermatozoa sayısına ve kalitesine göre ejakülat değerlendirilmesi yapılır (26).

WHO kriterlerine göre sperm analizi terminolojilerinin tanımları ve nedenleri (27,28):

Aspermi: Ejakülat sıvının dışarı çıkamaması veya ejakülasyon olsa dahi seminal sıvının bulunamaması durumu,

Hipospermi: Ejakülat volümünün 2 ml'den az olması durumu,

Azospermi: Ejakülat içinde germinal hücrenin bulunmaması durumu,

Oligospermi: Sperm hücre sayısının yirmi milyonun altında olması durumu,

Astenospermi: Spermin hareketinde genel veya sadece ileri harekette bozulma olması durumu,

Teratospermi: Morfolojisi bozuk sperm sayısının %40'tan fazla olması durumudur.

Nekrozoospermi: Ejakülattaki spermilerin ölü olması durumu,

Aligoastenoteratospermi: Spermin motilite, morfoloji ve dansite olarak kombine bozukluğu durumudur

Normospermi: Sperm analizinde bütün parametrelerin normal bulunmasına adı verilir.

2.4.Semenin Genel Özellikleri

Semen; seminal plazma ve spermatozoadan oluşmaktadır. Spermatozoların dışında kalan kısım, seminal plazma olarak adlandırılmaktadır. Total volümün yaklaşık % 1'ini spermatozoalar oluşturmaktadır. Ortalama bir ejakülat sıvısı 3- 3,5 ml civarındadır. Bunun 1,5- 2 ml'si seminal vezikülden; 0,5 ml' si prostattan; 0,1- 0,2 ml. si cowper ve litre bezlerinden oluşmaktadır. Ejakülatın ilk bölümü spermden zengindir; sonraki kısımları ise seminal vezikül salgısından oluşur. Seminal sıvı visköz, nötral veya hafif alkali olup; içerdiği flavine bağlı olarak açık sarı renktedir. Bu madde semenin ultraviyole ışığında floresans vermesini sağlar (29). Semen normal bir şekilde oluşabilmesi için, ejakülasyonda seminal vezikül, prostat, cowper ve litre bezlerinin sekresyonlarının birleşmesi gerekmektedir (30).

Seminal plazmanın pH' sı 7,2- 7,8 aralığında değişmektedir. Bu durumun en önemli endikasyonu spermatozoanın transportunu sağlayarak vajenin pH' sını tamponlamaktır. Seminal plazmanın pH'sı 6,2 nin altına düştüğünde spermatozoa motilitesi azalmaya başlar. Semen hacmi az olduğunda da; yeterince tampon kapasitesi oluşturamayacağı için, spermatozoanın motilitesi azalmaktadır. Hacmin fazla olması

durumunda da spermatozoanın konsantrasyonu düşecektir. Spermatozoa ejakülatın ilk kısmında yer aldığından bu durum bir dezavantaj oluşturmaz (31).

Semen örneklerinin genel durumu mevsimsel olarak değişiklik gösterebilmektedir. Bu durumun yanında ejakülasyon esnasında ve sonrasında, seminal plazmadaki enzim ve spermilerin metabolik aktivitesinde değişiklik olabilmektedir. İnsan semeninin ilk aşaması, sperm ve prostatik bir sekresyon olan sitrik asit bakımından yoğundur. Normal vücut sıvılarından farklı olarak seminal plazma yoğun konsantrasyonlarda potasyum, çinko, sitrik asit, fruktoz, fosforilkolin, spermin, serbest amino asitler ve prostaglandinler içermektedir. Ayrıca önemli düzeylerde asit fosfataz, beta glukuronidaz, laktat dehidrogenaz, alfa amilaz ve prostat spesifik antijen (PSA) içermektedir (32). Bunların yanında immunglobulin G, immunglobulin A, immunglobulin E, immunglobulin M, folikül uyarıcı hormon, lüteinleştirici hormon, antitripsin, glikoprotein, inhibin, insülin, kininojen, prolaktin, relaksin, steroid bağlayıcı proteinler ve kan grubu antijenlerini de içermektedir (33).

Eritrosit, lökosit, makrofaj, epitel hücresi, sertoli hücresi ve prostatik hücreler gibi elemanlarda bazı patolojik durumlarda ve muzdarip durumlarda insan semeninde görülebilmektedir (34). Semen sıvısının içinde bulunan elemanlar semenin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin yanında spermatozoaların da aktivitesi ile fertilizasyon yeteneğini önemli ölçüde değiştirebilmektedirler. Bu nedenle erkek infertilitesi değerlendirildiğinde, semen analizinin yanında tüm bezlerin sekresyonları, hormon durumları değerlendirilmelidir (35-37).

2.5. Erkeğe İlişkin Faktörler

İnfertilitede erkeğe ait problemler genellikle spermle ve ürogenital sistemden kaynaklanmaktadır. Spermle ilişkili faktörler arasında sperm üretim bozuklukları, sperm şekil ve hareket bozukluğu ve sperm aglütinasyonu; ürogenital sisteme ilişkin faktörler arasında varikozel, kriptorşidizm, hipospadias, epispadias, hipogonadotropik, hipogonodizm, hipergonadotropik, hipogonodizm ve hiperprolaktinemi durumları yer almaktadır.

2.5.1. Sperm Üretim Bozuklukları

Genel olarak erkek infertilitesinde en sık rastlanılan sorunlardan biridir. sperm üretim bozukluğu; sperm sayısında azalma, sperm hareketlerinin zayıflığı veya sperm şekillerinin (morfoloji) anormalliği ile ilgili olabilmektedir. Erkek fertilitésinin araştırılmasında temel olarak sperm sayısı, motilite ve morfoloji parametreleri kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (2010) kriterlerine göre sperm konsantrasyonu $<15 \times 10^6$, toplam sperm sayısı 40×10^6 , toplam sperm motilitesi % 40, ileri motilite % 30, canlı sperm % 60, normal morfoloji % 4, normal sperm morfoloji % 4 olarak kabul edilmektedir (38).

2.5.2. Sperm Şekil ve Hareket Bozukluğu

Çiftlerde döllenme durumun gerçekleşebilmesi için sperm morfolojisinin uygun olması ve ovuma ulaşması için motilite ve morfolojisini normal sınırlarda olması gerekmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (2010) kriterlerine göre toplam sperm motilitesi % 40, ilerleyici sperm motilitesi % 30 (ileri hızlı hareket + yavaş hızlı hareket) sperm morfoloji ise \geq %4 olmalıdır. Sperm morfolojisi ve motilitesi anormal ise sperm ovuma ulaşması ve fertilizasyonun gerçekleşmesi mümkün olmamaktadır. Bu durumda infertilite durumunu oluşturmaktadır (38).

2.5.3. Düşük Sperm Konsantrasyonu

Semen milimetresinde 15 milyon ve üzeri sperm konsantrasyonu (normospermi) normal olup bunun altındaki sperm konsantrasyon (oligospermi, azospermi) durumları ise infertiliteye neden olabilmektedir (38).

2.5.4. Antisperm Antikorlar ve Buna Bağlı Aglütinasyonlar

Ejekülasyon sonrasında gelişen antikorlar nedeniyle spermelerin birbirine bağlanarak kümeleşmesine aglütinasyon denir. Aglütinasyon olduğunda sperm hareketliliği azalmakta ve buna bağlı fertilité yeteneğinde de azalma olabilmektedir (39).

2.5.5. Varikosel

Sağlıklı erkeklerin yaklaşık % 10-15'inde varikosel görülmektedir. Bu oran genel erkek infertilitesinin % 20-40'ını oluşturmaktadır. Varikoselin testis ısısının yükselmesi veya toksik metabolitlerin reflüsü aracılığıyla testisler üzerine fizyopatolojik etki ettiği düşünülmektedir. Erkek infertilitesinde en yoğun karşılaşılan ve tedavi edilebilen erkek infertilite nedenlerinden biridir (27).

2.5.6. Kriptorşidizm (inmemiş Testis)

Testisin olması gereken torbaların içi yerine daha yukarıda kalmasıdır. Her yeni doğan 100 erkek çocuktan 3'ünde görülür. Bunların % 80'i kasıktadır. Diğerleri karın içerisinde kalmış olabilir veya gelişmemiştir. Erkek bebekte, doğum öncesi karında olan testisler (yumurtalıklar) 32-36 gebelik haftalarında skrotuma(torbaya) inerler. İnmemiş testis, spermelerin vücut ısısında yüksek ısıya maruz kalarak infertiliteye neden olabilmektedir. Tanının erken konulması ve uygun tedavinin yapılması kişiyi infertiliteye karşı koruması için önemlidir (40).

2.5.7. Endokrin Kaynaklı İnfertilite Nedenleri

Hipotalamus ve pitüiter bezlerden salgılanan hormonların anormal şekilde eksik veya fazlalığı infertiliteye yol açabilmektedir. Yapılan çalışmalarda Hipertriodizmi olan erkeklerde özellikle sperm motilitesinde azalma olmakta, bu problem hasta normal tiroid fonksiyonlarına kavuştuktan sonra düzelebilmektedir. Hipogonadotropik hipogonadizm ilaçlarla tedavi edilebilen nadir erkek infertilitesi nedenlerindedir.

Testislerde yeteri kadar sperm üretiminin olmaması nedeniyle infertiliteye neden olur. Genellikle primer gonat yetmezliği (yüksek FSH ve LH, düşük testesteron düzeyleri) vardır (24).

Hipofiz bezi tarafından üretilen prolaktin hormonunun normalden yüksek kan düzeylerinin adıdır. Prolaktin, cinsiyet hormonlarının düzeylerini düşürmektedir. Prolaktinin çok yüksek olması ve sonuçta testosteronun düşmesi cinsel fonksiyon bozukluğuna (ereksiyon olamama veya sürdürmemeye) yol açabilmektedir (41).

2.5.8. Hipospadias ve Epispadias

Hipospadias (peygamber sünneti) idrar yolunun (üretra) dışı açılan deliğinin normal yerinde değilde penisin alt tarafında herhangi bir yerde olması sonucu ortaya çıkan bir anomalidir. Bu anomali durumu idrar deliği (üretral orifis) normal yerinin aksine penis organının alt yüzünde ve orta eksen üzerinde en uçtan arkaya kadar değişen herhangi bir noktada görülebilmektedir. Epispadias idrar deliğinin penisin üst tarafına açılması hem erkeklerde hemde kadınlarda karşılaşılabilen oldukça ender bir anomalidir. Bu anormal pozisyonda olması gereken yerden ne kadar uzakta olursa infertiliteye o kadar yüksek sıklıkta yol açmaktadır. Cerrahi olarak tedavi edilmelidir, edilmediği durumlarda sperm vajen içerisinde ulaşması gereken yerine bırakılmayıp vajenin giriş veya orta bölgelerine bırakılmaktadır. Bu durumda menideki sperm hücrelerinin uterusu ulaşması mümkün olamamaktadır (42).

2.6. Proteinler

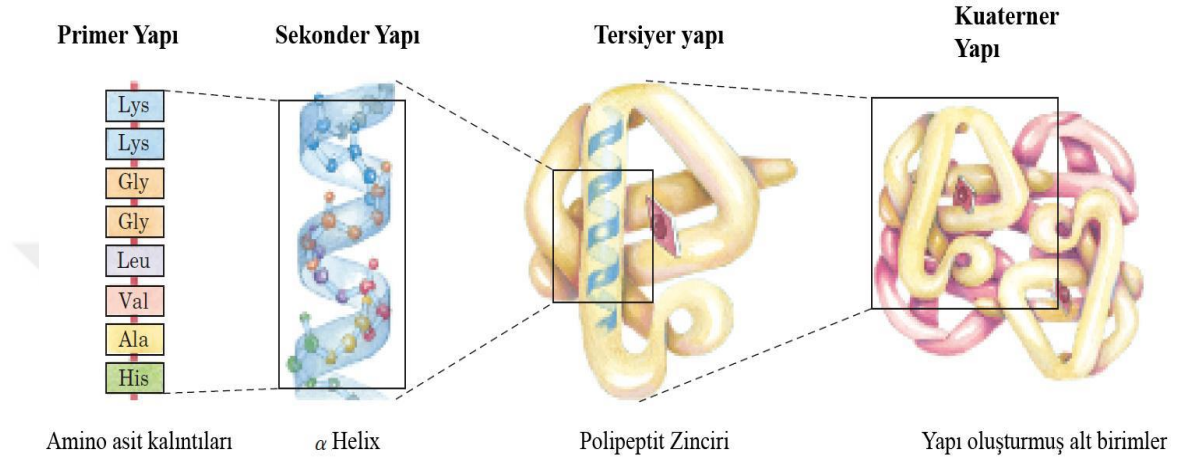
Proteinler, aminoasitlerin zincir halinde birbirlerine kenetlenmeleri sonucu oluşan büyük organik bileşiklerdir. Metabolizma hücrelerinin ana fonksiyonel ve yapısal bileşenini oluşturmaktadırlar. Örneğin; tüm enzimler, membran taşıyıcıları, hemoglobin molekülleri, hücre içi matrisler, saç, tırnaklar, serum albümini, keratin, kollajen yapı gibi bileşiminlerin büyük çoğunluğu proteinlerden oluşmaktadır. Bunun yanında proteinler yaşamı idame ettirebilmek için vazgeçilmez olan, Membranların, koenzimlerin, hormonların, nükleik asitlerin ve diğer pek çok maddenin öncüllerini oluştururlar (43).

Proteinler, canlılardaki hemen hemen bütün yapısal ve kimyasal olayların görev alan organik moleküllerdir. Hücrelerde çoğu fonksiyon proteinler tarafından gerçekleştirilmektedir. Enzimlerin, kasların, antikorların, hormonların hepsi birer proteindir. Proteinlerin yapıtaşları amino asitler olup, ribozom tarafından 20 farklı amino asidin art arda eklenmesi ile oluşturulurlar. Bu aşamada, hangi amino asitlerin hangi sıra ile dizileceği bilgisi mRNA tarafından belirlenir. Proteinlerin sahip olduğu amino asit içeriği ve miktarı o proteinin biyolojik olarak aktif olduğu düşünülen katlanmış yapısı, fonksiyonu ve kararlılığını belirlemektedir. Diğer taraftan, 20 amino asidin farklı miktar ve dizilişleri ile inanılmaz sayılarda protein dizileri oluşturulabilme ihtimali varken, doğal seçicilik dolayısıyla doğada sentezlenen protein çeşidi düşünülenenden çok daha düşüktür (44).

Proteinler vücudumuzdaki diğer enerji kaynakları olan karbonhidratlar ve yağlardan hem daha karmaşık, hem de daha değişkenlik göstermektedirler. Proteinin tanımlayıcı karakteristik grubu amino (veya imino). azot grubu olup, beslenmemizdeki proteinin ortalama azot içeriği yaklaşık yüzde 16'dır. Proteinler Karbon, oksijen ve hidrojen elementlerinden oluşurlar az miktarda da kükürt içerirler. Proteinler, amino asitleri belirli bir sayıya, belirli bir sayıya ve belirli bir düzene bağlı olarak karakteristik bir düz zincire kovalent bağı ile bağlanarak uzun amino asit zincirlerinden oluşan polipeptitler veya makromoleküllerdir. Amino asitler bir protein molekülü oluşturmak için peptid bağları ile birleşir. Proteinlerin fiziksel yapısının karmaşıklığı kritik bir fiziksel özelliktir. Polipeptid zincirleri rastgele şekillerde kavislidir, uzun düz zincirler oluşturmaz ve bunun yerine üç boyutta katlanır. Bir proteindeki amino asit dizisine, o proteinin birincil yapısı denir. Amino asitlerin zincirleri, helislerin içine dolanır ve doğrusal dizgide birbirine yakın amino asitlerin kanonik düzenlenmesi ile yapılandırılır(ikincil yapı). Bir birincil yapının oluşturduğu polipeptid omurgasının ve özellikle de yan bağlardan hidrojen bağlarının karakteristiği olan bir proteinin ikincil yapısının oluşumunu ve korunmasını sağlar (45).

Polipeptid zincirinin sekonder yapı oluşumundan sonra, tersiyer (üçüncül yapı tüm bağlanma kuvvetlerinin toplamı ile uzayda katlanıp bükülerek oluşturulur. Bir amino asit zincirinin birincil yapısı aynı zamanda üçüncül yapısını da belirler. Pek çok protein, tek bir polipeptit zincirinden oluşur; Bunlara monomerik proteinler denir. Bazı proteinler yapısal olarak benzer veya farklıdır veya polipeptit zincirlerinden daha fazla

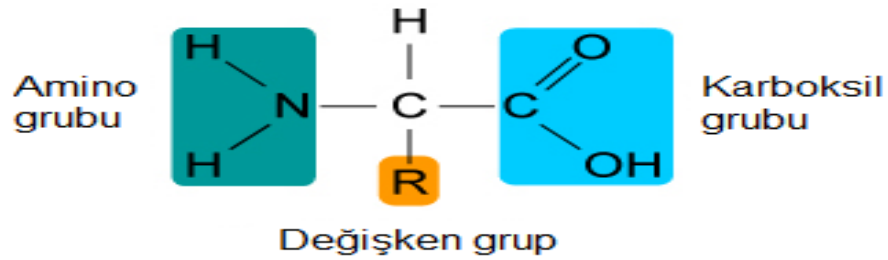
veya daha fazlasını içerir ve protein olmayan daha prostetik gruplar tarafından iki veya daha fazla alt birime bağlanır. Bu şekilde Protez grupları içeren proteinlere konjuge proteinler denir. Bu polipeptit zincirlerinin düzenlenmesi ve bu alt ünitelerin tersiyer yapılarının birbirleri ile etkileşmesi sonucu kuaterner (dördüncül) yapılar oluşur (44,45).



Şekil 2.1. Proteinlerin Yapısal Gösterimi

2.6.1. Amino Asitler

Proteinlerin ana yapı taşları amino asitlerdir (46). α -amino asitlerde $-NH_2$ grubu amino asidin α -karbon atomuna bağlanır. α -karbon atomu $-COOH$ grubundan sonra gelen ilk karbon atomuna verilen addır. Glisin dışındaki tüm amino asitlerde, amino asitlerin en kısa zinciri olan α -karbon atomu asimetriktir. Asimetrik karbon atomları genel amino asit formülünde sadece glisinde mevcut değildir. Çünkü (R) harfi ile temsil edilen grup bir H atomudur (47).



Şekil 2.2. Aminoasitlerin Genel Gösterimi (52).

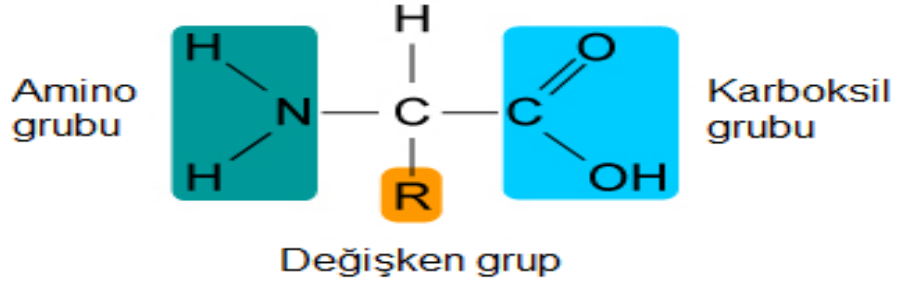
Amino asitler birbirlerine kovalent peptid bağlarla bağlanıp uzun makromoleküller oluşturarak proteinleri meydana getirirler. Kimyasal açıdan proteinler yüksek moleküler ağırlıklı azotlu bileşikler olup, yapı birimleri olan amino asitlerin kovalent peptid bağlarla birbirine bağlanmasından meydana gelen polipeptid zincir veya zincirlerin uzayda üç boyutlu yapı oluşturması ile şekillenen biyomoleküllerdir (50).

Esansiyel amino asitler, insan ve hayvan dokularında diğer maddelerden üretilmeyen amino asit türüdür. Bu nedenle vücudumuzun bu amino asitlere olan ihtiyacı dışarıdan gıdalar aracılığı ile karşılanmalıdır. İnsan organizması için dışarıdan alınması zorunlu amino asitler, valin, lösin, izolösin, treonin, lisin, metiyonin, fenilalanin ve triptofan olarak sıralanabilir. Bazı amino asitler vücutta üretilmesine rağmen vücudun bu amino asitlere olan ihtiyacı tam olarak karşılanmamaktadır. Bu tür amino asitlere yarı esansiyel amino asitler denir. Organizmanın yarı esansiyel amino asitlere olan ihtiyacının besinler yardımı ile giderilmesi gerekmektedir. İnsan için gerekli yarı esansiyel amino asitler ise arjinin, tirozin ve histidindir (48-50).

Esansiyel olmayan amino asitler ise canlıda başka maddelerden veya esansiyel olan amino asit türlerinden yeterince üretilir. Organizmada uzun zaman, besinlerle esansiyel olmayan amino asit almaksızın, bu amino asitlere olan ihtiyacını kendi dokularında gerçekleştirdiği biyosentezler sonucu karşılayabilir. Esansiyel olmayan aminoasitlere geriye kalan aminoasitlerin hepsi, yani glisin, alanin, sistein, serin, aspartik asit, glutamik asit, prolin ve oksoprolin dahildir (49,50).

2.6.2. Aminoasitlerin Sınıflandırılması

Tabiatta 300 dolayında amino asit bulunmaktadır. Ancak bunlardan 20 tanesi proteinlerin yapısına girer ve miktar olarak diğerlerinden daha çoktur. Bitki, hayvan ve mikroorganizma gibi çeşitli canlı türlerindeki proteinlerin yapı taşları hep aynı olup α -amino asitlerdir (52).



Şekil 2.3. Aminoasitlerin Genel Gösterimi (52).

Bir α -amino asit yukarıdaki genel formülle gösterilir. Buradaki R- grubu değiştikçe farklı amino asitler türer. Dolayısıyla bunların özellikleri R- grubuna bağlı olarak değişir ve proteinlerin yapısında bulunan amino asitler yan zincirlerine göre sınıflandırılır. Amino asitler R- gruplarının özellikle polariteleri veya biyolojik pH'da suyla tepkimeye girme eğilimlerine göre beş ana sınıfta gruplandırılarak sadeleştirilebilir. R- gruplarının polaritesi tamamen polar olmayan veya hidrofobiklikten yüksek oranda polar veya hidrofilikliğe kadar çok çeşitlidir (46).

Polar Olmayan Alifatik R Grupları

Glisin (G / Gly)

Glisin (Gly/G) aminoasidi proteinlerin yapısında bulunan 20 aminoasit arasında en basit olanıdır. Yan zincirinde tek bir H atomu bulunmaktadır. Glisin yapısındaki α -karbon atomu bir hidrojene bağlı olduğundan, glisin optik olarak aktif değildir, yani optik izomeri bulunmamaktadır (53).

Glisin, MSS'nde, özellikle omurilik, beyin sapı ve retina olmak üzere inhibitör fonsiyonu bulunan bir nörotransmitterdir. Nöronlar üzerinde bulunan glisin reseptörleri glisin tarafından uyarıldığında, nöronun içine iyonotropik reseptörler vasıtasıyla klor iyon akışı başlatılır. Negatif yüklü iyonların nöron içerisinde birikmesi inhibitör postsinaptik potansiyele neden olur. Nöronun uyarılması daha da zorlaşır. Glisin insan

vücudundaki hücreler tarafından hayati fonksiyonları karşılayacak düzeyde üretilemediğinden beslenme yoluyla dışarıdan alımı şart değildir (54).

Alanin (A / Ala)

Alanin (Ala, A) insan vücudundan en sık kullanılan aminoasitlerden biridir. Proteinlerin yaklaşık olarak %7,8'i alanin aminoasidinden oluşmaktadır. İzomeri olan D-alanin, bazı bakterilerin hücre duvarlarında ve peptid antibiyotiklerin yapılarında da bulunmaktadır. Alanin, piruvatın indirgeyici aminasyonu ile üretilir, glikoz ve asit metabolizmasında görev almaktadır. Bunun yanında, kas dokusunda bağışıklık kazandırma, beyin ve merkezi sinir sistemi için enerji elde etmede de görev alır. Alanin vücudumuzdaki glikozu ihtiyacımız olan enerjiye dönüştürürken, karaciğerdeki fazla toksinlerin de eliminasyonuna yardımcı olur. Yapılan son çalışmalarda, alanin, arjinin ve glisin aminoasitlerinin kombinasyon halinde deney hayvanlarında (fareler) kolesterol düşürücü bir etkiye sahip olduğu görülmüştür. Yalnızca arjinin ve alanin uygulandığında seviyelerin % 20 oranında azaldığı görülmüştür(55,56).

Valin (V / Val)

Valin (Val, V) proteinleri oluşturan 20 aminoasitten biridir. İsmi "valerian" isimli bitkiden almıştır. Beslenme açısından dışarıdan alınması zorunludur. Valin, kasın bozulmasını önlemeye yardımcı olan bir aminoasittir. Valin ayrıca penisilin biyosentetik yolunda bir öncüdür ve triptofanın kan-beyin bariyeri boyunca taşınmasını engellediği bilinmektedir. Bu durum valini, sinir sistemi ve bilişsel işlevsellik için önemli bir amino asit yapmaktadır. Valin, üç dallı zincirli amino asitten biridir Valin, günlük vücut fonksiyonları ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesi için önemlidir (57,44).

Lösın (L / Leu)

Lösın (Leu, L), insan vücudunda DNA tarafından kodlanan 20 aminoasitten biridir. İzölösın ve lösın aminoasitleri birbirlerinin izomeridirler. Beslenme açısından lösın dışarıdan alınması zorunlu olan bir aminoasittir. Lösın, protein sentezi ve birçok metabolik fonksiyonlar için hayati bir öneme sahip olan bir aminoasittir. Kan şekeri seviyelerinin düzenlenmesinde yardımcı olan, kas ve kemik dokularının büyümesini ve toparlanmasını destekleyen temel bir amino asittir. Diğer amino asitlerden farklı olarak, kas proteinlerini ayırıp kas kazanımını ve kütlesini arttırmaya yardımcı olmalarını sağlayarak yağ yakmasına yardımcı olur (58,44).

İzölösın (I / Ile)

İzölösın (Ile, I), insan vücudunda DNA tarafından kodlanan 20 temel aminoasitten biridir. Bütün proteinlerin yapısı incelendiğinde hepsinde izölösine rastlamak mümkündür. İzölösın ve lösın aminoasit moleküllerinin içerdikleri atom tipleri ve sayıları aynı olmasından dolayı birbirlerinin izomeridirler. Bu durumun olmasına rağmen kimyasal bağ yapıları birbirinden farklıdır. Dolayısıyla, izölösın ve lösının kimyasal ve fiziksel özellikleri az da olsa farklılık gösterir.

İzölösın'ın vücuttaki temel işlevi, enerji seviyelerini artırmaktır. İzölösın aslında bir lösın izomeridir ve dallı zincirli amino asit ailesi olarak adlandırılan üç dallı zincirli amino asitten biridir. Bu üç aminoasit (izölösın, lösın ve valin) vücut proteinlerindeki bütün aminoasitlerin yaklaşık % 70'ini oluşturur. İzölösın hemoglobin sentezinde, kan şekeri ve enerji seviyelerinin düzenlenmesinde önemli görev alır. Bazı bilim adamları, söz konusu üç amino asidin insanlarda anabolik fonksiyonun uyarılması için hayati olduğuna işaret eden bir kanıt sunmuşlardır (44, 59).

Prolin(P / Pro)

Prolin (Pro, P) proteinlerin yapısında bulunan temel 20 aminoasitten biridir. Tüm aminoasitler birincil amin grubu taşımalarına rağmen, prolin, yan zincirindeki üç karbon atomu bir halka oluşturarak tekrar peptid bağındaki nitrojen atomuna bağlandığı

için, birincil amin grubundan yoksundur (-NH₂). Prolindeki nitrojen (azot) aslında ikincil amin olarak nitelendirilebilir. Prolin aminoasidi kalp kaslarının korunmasına ve güçlendirilmesine yardımcı olur. Prolin kollajen oluşumundan sorumludur ve arteriosklerozu azaltmaya yardımcı olur. Prolin eksikliği insan vücudunun yumuşak dokularında çoklu yırtılmalara neden olabilir. Ek olarak, bu amino asidin eksikliği de normal iyileşmeden daha yavaş olabilir (44).

Aromatik R Grupları

Fenilalanin (F / Phe)

Fenilalanin insanlar için esansiyel bir amino asittir , bu nedenle vücut tarafından sentezlenmez, ancak yeterli miktarlarda yiyeceklerle alınması gerekir (62). Fenilalanin, adrenalin oluşumuna yol açan tirozin öncüsüdür. Buna karşılık olarak adrenalin zihinsel uyanıklığı, hafızayı teşvik etmekten, ruh halinin yükselmesinden ve iştahın bastırılmasından sorumlu noradrenalin üretmek için kullanılan bir beyin kimyasına dönüştürülür. Fenilalanin eksikliğinden kaynaklandığı düşünülen enerji eksikliği, hafıza problemleri, depresyon, konfüzyon, azalan uyanıklık ve iştahsızlık gibi durumları tedavi etmek için çeşitli önerilerde bulunulmuştur. Son yapılan çalışmalarda, Fenilalaninin depresyon tedavisinde yardımcı olduğu düşünülmektedir, çünkü bu amino asit dopamin ve norepinefrin gibi beyin kimyasallarının üretimini uyarmaktadır (61,44).

Tirozin (Y / Tyr)

Tirozin (Tyr, Y), doğada daha çok L-formunda bulunan ve birçok proteinin yapısında bulunan esansiyel olmayan bir α aminoasittir. Tirozin, nörotransmitterler için bir öncü elemandır. Tirozin, plazma nörotransmitter seviyelerini, özellikle dopamin ve noradrenalinini artırır. Dopamin zihinsel işlevsellik ve ruh hali için de önemlidir ve bu nedenle hafif depresyon tedavisinde ve hatta cinsel dürtüyü uyarmada yaygın olarak kullanılır. Yapılan çok sayıda araştırmaya göre, stresli, yaşlı veya yorgun insanlarda tirozinin seviyesinin tükendiği tespit edilmiştir. Bu amino asidin stresi, kaygıyı azaltmada etkili olduğunu kanıtlanmış ve hastaları genel olarak daha uyanık tutmuştur (44).

Triptofan (W / Trp)

Triptofan, proteinlerin ve peptitlerin bir parçasıdır. İnsan metabolizmasında triptofan aminoasidi sentez edilemediğinden dışardan beslenme yoluyla alınma durumuna bağlıdır. Triptofan; enzimler, yapısal proteinler, serotonin, melatonin ve nörotransmitterler gibi hayati fonksiyonu bulunan biyomoleküller için temel yapı taşı olarak görülmektedir. Triptofan bitki veya hayvanlardan elde edilmektedir. Uykusuzluk, kaygı, depresyon ve hatta PMS'nin tedavisinde yardımcı olmak için alternatif tıpta yaygın olarak kullanılır. Triptofan ayrıca, ruh halini düzenlemede yer alan bir beyin kimyasalı olan serotoninin üretim süreci için de hayati öneme sahiptir. Bu nedenle, depresyondan muzdarip olduğunuzda, sinir hücrelerinden beyninize salınan az miktarda serotonin olabilir (44, 62).

Polar, Yüksüz R Grupları

Serin (S / Ser)

Serin (Ser, S), hayvansal proteinlerde yoğun olarak bulunan aminoasitlerdendir. Hayvansal proteinlerde serinin sadece L-stereoizomeri bulunur. Serin insan vücudu tarafından üretilebildiğinden dışarıdan alınması şart değildir. Glisin ve sistein gibi bazı amino asitlerin öncüsüdür. Serinin işlevlerinden biri, insan vücudundaki her hücreyi oluşturmak için gerekli olan fosfolipitlerin oluşturulmasına yardımcı olmaktır. Ek olarak, bu amino asit, RNA ve DNA'nın işleyişinde, kas oluşumunda ve uygun bir bağışıklık sisteminin korunmasında rol oynar. Bu arada, hem serotonin hem de triptofan kıtlığının depresyon, uykusuzluk ve kaygıya neden olduğuna inanılıyor Serin ayrıca, sağlıklı bir bağışıklık sistemi için immüno globulinlerin üretilmesine yardımcı olduğu ve ayrıca kasların oluşturulmasına ve korunmasına yardımcı olan kreatinin emilmesine yardımcı olduğu için bilinmektedir (44).

Treonin (T/Thr)

Treonin (Thr, T), canlıların yapısında yoğun olarak bulunan temel 20 aminoasitten biridir. İnsan vücudunda sentezlenemediğinden yiyecekler yoluyla dışarıdan alınması zorunlu aminoasittir. Bu aminoasidin MSS, kardiyovasküler, karaciğer ve bağışıklık sisteminin çalışmasında önemli fonksiyonları olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanında güçlü kemikler ve diş minesini oluşturmaya yardımcı olur ve travma veya ameliyattan sonra bağışıklık sistemini güçlendirerek yara iyileşme sürecini hızlandırır. Bilimsel araştırmalar treonin tedavisinin aynı zamanda Multipl Skleroz semptomlarını hafifletmeye de yardımcı olduğunu göstermiştir (44).

Sistein (C / Cys)

Sistein (C/Cys), aminoasidi vücuda zararlı mekanizmalara karşı bağışıklık sistemini güçlendirmekten sorumludur. Bunu beyaz kan hücresi aktivitesini oluşturarak sağlamaktadır. Sistein antioksidanları üretmek ve beyninizi ve karaciğeri alkol ve uyuşturucu tüketiminden ve hatta bir sigara dumanından kaynaklanan zararlardan korumak için kullanılır. Ayrıca sistein aminoasidi zararlı toksinlere ve radyasyonun neden olduğu zararlara karşı korunmaya da yardımcı olur (44).

Metiyonin (M / Met)

Metiyonin (Met, M), aminoasidi vücuttaki yağların metabolik olarak yakılmasını hızlandıran bir moleküldür. İnsan vücudu tarafından üretilmediğinden beslenme yoluyla dışarıdan alınması şart olan temel aminoasitlerden biridir. Metiyonin, farklı fosfolipidlerin biyosentezinde bir ara madde olarak işlev gören, kükürt içeren bir proteinojenik aminoasittir. Son yapılan çalışmalarda metiyonin aminoasidi depresyon, iltihaplanma, karaciğer hastalıkları ve bazı kas ağrıları gibi durumlarda tedavi edici özelliği tespit edilmiştir. Bu aminoasit özellikle östrojen hâkimiyetinden yoksun insanlar için faydalıdır, yani vücuttaki östrojen miktarı, progesteroninkine kıyasla çok yüksektir (44).

Asparajin (N / Asn)

Asparajin (Asn, N), proteinleri oluşturan 20 aminoasitten biridir. Yan zincirinde karboksamit grubu içerir. Polar özelliktedir, ancak fizyolojik pH'da yüksüzdür. L-Asparajin, merkezi sinir sisteminin dengesinin korunması için gereklidir. Asparajin, glikoproteinlerin biyosentezindeki ana rolü ile bilinir. Asparajin faydaları, sinir sağlığı ve karaciğer koruması alanında en iyi sonucu verir. Ayrıca, bu aminoasit, protein üretimi için insan vücudu hücreleri tarafından istenmektedir. Bu amino asit aslında sinir uçları arasında sinyal, nöronal gelişim ve bulaşmada rol oynayan proteinlerin temel bir bileşenidir. Asparajin eksikliği depresyon, karışıklık ve baş ağrısı gibi belirtiler ortaya çıkarabilir (44).

Glutamin (Q/Gln)

Glutamin (Gln, Q), proteinlerin yapısında bulunan temel 20 aminoasitten biridir. Yan zincirinde karboksamit grubu içerir. Polar özelliktedir, fakat fizyolojik pH'da yüksüzdür. Glutamin aminoasidinin hem L- hem de D- isomeri vardır. Normal kan şekeri seviyesinin ve uygun pH aralığının korunmasında da görev alır. İnsan metabolizması, bu aminoasidi, lökositler gibi hücrelerin hızlı bölünmesinde enerji elde etmek ve nükleotid biyosentezi için optimum koşulları sağlamak amacıyla yüksek hızlarda kullanır. Homeostezin düzenli şekilde çalışabilmesi için yeterli aminoasit üretebilir, ancak bazı özel durumlar; egzersiz, hastalık ve aşırı stres gibi durumlarda glutamin kıtlığına neden olabilir, çünkü vücudunuzun üretebileceğinden daha fazla aminoaside ihtiyacı olacaktır (44).

Pozitif Yüklü R Grupları

Lizin (K / Lys)

Lizin (Lys, K), 4-aminobütil (birincil amin) yan zinciri sebebiyle H ve R gibi bazı aminoasitler grubundadır. Lizin, özellikle kalsiyum emiliminde ve aynı zamanda kas proteini oluşturmaya yardım etmede önemli bir fonksiyona sahiptir. Lizin

ameliyat veya travmalardan sonra metabolizmanın hızlı şekilde kendini toparlamasını sağlar. Vücudunuzun hormon, enzim ve antikor üretmesine yardımcı olur (46). Düzgün büyüme için hayati öneme sahiptir ve yağ asitlerini enerjiye dönüştüren ve kolesterol seviyelerini düşüren bir besin olan karnitin üretiminde önemli bir rol oynar. Vücutta Lizin eksikliği, yavaş büyüme, yorgunluk, bulantı, baş dönmesi ve hatta üreme bozuklukları gibi belirtilere neden olabilir (60).

Arjinin (R / Arg)

Arjinin amino asidi birçok fizyolojik sürecin yürütülmesi için gereklidir. Bu fizyolojik süreçler arasında hormon salgılanması, büyüme hormonu çıktısında artış, toksik atık ürünlerinin vücuttan uzaklaştırılması ve bağışıklık sistemi savunmaları yer almaktadır (66). Ayrıca arjinin, vazodilatasyondan sorumlu olan nitrik oksidin bir öncüsüdür. Sıklıkla yüksek tansiyon, kalp hastalığı ve cinsel işlev bozukluğu gibi rahatsızlıkların tedavisinde kullanılır. Arjinin ayrıca, erkek ve kadın kısırlığı tedavisinde de kullanılır (67). Son zamanlarda, arjinin içeren gıda takviyeleri arjininin nitrik oksit üretme kabiliyeti, serbest radikalleri süpürme kabiliyeti, kas hücrelerini sinyalleme, büyüme hormonu salgılama, kötü kolesterolü ortadan kaldırma ve yağ metabolizmasını artırma yetenekleri nedeniyle popüler hale gelmiştir. Ayrıca arjinin vücuttaki tuz seviyelerini düzenlemeye de yardımcı olur (44).

Histidin (H / His)

Histidin (His, H), doğada yaygın 22 aminoasitten biridir ve proteinlerin yapısında bulunur. L-Histidin ve D-Histidin olmak üzere iki farklı enantiomerik formu vardır. Beslenme açısından, genelde sadece çocuklarda, dışarıdan alınması zaruri gıda maddelerinden biridir. Histidin, yetişkin insanlarda normalde yeterli miktarda üretebildiğinden, genellikle yarı esansiyel bir amino asit olarak tanımlanmaktadır. Ancak bazı durumlarda çocuklarda üretilmeyebilmektedir. Histidin, alerjik bir reaksiyonda genellikle bağışıklık sistemi hücreleri tarafından salınan bir

bileşik olan histamin öncüsüdür. Bu amino asit ayrıca, çok sayıda metal, enzim ve antioksidan içeren süper oksit dismutaz gibi bileşikler oluşturulmasında öncüdür (44).

Negatif Yüklü R Grupları

Aspartat (D / Asp)

Aspartik asit (Asp/D), proteinlerin yapısında bulunan 20 standart aminoasitten biridir. Anyonik formunun adıyla aspartat olarak da bilinir. Vücuttan zararlı amonyağın atılmasına yardımcı olur. Amonyak dolaşım sistemine girdiği zaman toksik bir madde olarak hareket eder ve merkezi sinir sistemine zarar verebilir. Araştırmalar, aspartik asitin dayanıklılığı ve yorgunluğa direnci artırabileceğini göstermiştir. Diğer birçok amino asitte olduğu gibi bu amino asitinde hem L- hem de D- izomeri vardır. Doğada var olan izomeri L- Aspartik asit'dir. Vücudunuzun enerji döngüsünde önemli rol oynayan bir aminoasittir. Aspartik asit ornitin döngüsüne, transaminasyon reaksiyonlarına, pirimidin, pürinler ve karnozin oluşumuna da katılır. En son yapılan çalışmalarda Aspartik asidin, RNA ve DNA'nın işleyişinde ve immüoglobülin ile antikor sentezi üretiminde çok önemli foksiyona sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu amino asit, sağlıklı RNA ve DNA oluşturmak için gerekli olan hücrelere minerallerin taşınmasını teşvik ederken, immüoglobulinlerin ve antikorların artan üretimini teşvik ederek bağışıklık sistemini güçlendirir (44).

Glutamat (E / Glu)

Glutamin bir çeşit amino asittir ve ana görevi proteinlerin yapılarının oluşturulmasıdır. İki çeşit glutamin bulunur. Bunlar L-glutamin ve D-glutamindir. L-glutamin proteinlerin yapısına katılırken D- glutamin canlı organizmalar için nispeten önemsiz bir üründür. L-glutamin vücut tarafından da sentezlenebilmektedir (65,66). Glutamat, insan merkezi sinir sistemindeki nöronların ateşlenmesini artıran uyarıcı bir nörotransmitterdir. Kan-beyin bariyerinden geçebilen az sayıdaki aminoasitten biri olan glutamat kimyasal haberci olarak bilinip, bilişsel aktivitenin geliştirilmesine yardımcı olduğu yapılan çalışmalarla desteklenmiştir. Aynı zamanda insan beyinde bir elçi

olduğu için, düşünce, zihinsel uyanıklık ve ruh halinin netliğini artırabilir. Bu aminoasidin parkinson, yorgunluk, zeka geriliği, şizofreni, kas distrofisi ve alkolizm tedavisine yardımcı olmak için kullanılması bundan kaynaklı olabilir. Ayrıca, kan-beyin bariyeri boyunca ve omurilik sıvısı içine potasyumun (önemli bir mineral) mekiğin taşınmasına yardımcı olduğu düşünölmektedir (44).

2.6.3. Erkek Fertilisinde Amino Asitler

Erkeklerde infertiliteye neden olduğunu belirlemek erkekler arasında çok zor bir durum haline gelmektedir. Son zamanlarda yapılan birçok çalışma erkek infertilitesinde; yaşam tarzı faktörlerine işaret etmekte ve beslenmenin önemli bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Pozitif yönde beslenme değişiklikleri yapmak, fertilité için önemli olan bazı amino asitleri ve diğer besin maddelerini yükseltmeye yardımcı olabilir.

İnsan vücudunda 22 ortak amino asit vardır. Bunlar proteinlerin temel yapı taşlarıdır. Birçok aminoasit vücutta destekleyici doğurganlık dahil metabolizmanın homeostazın sürdürülmesinde hayati fonksiyonlara sahiptirler. Metabolizma kendisi için bazı aminoasitleri üretebilse de, bazen anormal eksiklik durumlarında beslenme yoluyla alınması gereken başkaları da vardır. Son yıllarda, erkek kısırlılığının tedavisinde amino asitlerin uygulanmasına ilgi artmaktadır. Çoğu araştırmacılar, bazı amino asitlerin erkeklerde doğurganlığı arttırmada yardımcı olabileceğini düşüncesine varmışlardır. Bu besinler daha yüksek sperm sayısını destekleyebilir, hareket kabiliyetini ve sağlıklı morfolojiyi artırabilir. Normal yaşantımızda erkek sperm morfolojisi üzerinde etkili olan birçok besin bulunmaktadır. Bununla birlikte, yapılan son çalışmalarda üç özel aminoasidin önemi vurgulanmıştır. Bunlar karnitin, glutatyon ve arjinindir. Normalde vücut bu amino asitleri üretebilir. Ancak, stres veya vücudun bir hastalıktan etkilenmiş olması durumunda, bu amino asitlerin azlığı olabilmektedir. Sonuç olarak, vücut bu besinlerin sağladığı işlevleri koruyamamaktadır. Bu durumda, diyet ve takviyelerin aminoasitlerin mevcudiyetini arttırmaya ve vücuda bir destek vermesine önemli ölçüde yardımcı olabileceği düşünölmektedir.

Lizin ve metiyonin esansiyel amino asitlerinden sentezlenen karnitin, karaciğerde ve böbreklerde üretilmektedir. Yapılan çalışmalarda bu amino asidin değerli

antioksidan yetenekleri olduğu ortaya çıkmıştır. Sonuç olarak, sperm zarı ve DNA'nın serbest radikallerin zararlı etkilerinden korunmasına yardımcı olduğu görülmüştür (68). Yapılan araştırma, oksidatif stresin erkek infertilisinin en yaygın nedenlerinden biri olduğunu göstermektedir. Bu amino asitin konsantrasyonu yükselen oksidatif stresi azaltmaya ve daha kaliteli spermeleri desteklemeye yardımcı olduğu gözlemlenmiştir (66,67). Ayrıca karnitinin erkek fertilitesinde başka fonksiyonları da bulunmaktadır. Araştırmalar, bu aminoasit ile takviyenin, sperm hareketliliğini, konsantrasyonu, morfoloji durumunu ve kalitesini artırabileceğini ortaya çıkmıştır. Ayrıca karnitin, enerjide kritik durum olan yağ asitlerinin mitokondriye taşınmasında önemli fonksiyona sahip olduğu görülmüştür (68-71).

Vücuttaki diğer güçlü antioksidanlardan biri olan glutatyon aminoasidinin, sperm sağlığının korunmasında önemli bir fonksiyona sahip olduğu yapılan çalışmalarda gözlenmiştir. Karnitininde, vücutta oksidatif stresi azalttığı kanıtlanmıştır. Araştırma, infertil erkeklerin, fertil erkek ile karşılaştırıldığında daha düşük glutatyon seviyelerine sahip olduklarını göstermiştir. Yapılan çalışmalarda çıkan sonuçlar değerlendirildiğinde bu aminoasit ile takviye sperm hareketliliğini ve morfolojisini arttırmaya yardımcı olabildiği ortaya çıkmaktadır. Bu durum erkek infertilitesini azaltıp genel doğurganlık seviyesini artıracaktır. Oksidatif stresin erkek infertilitesinde önemli bir faktör olduğu göz önüne alındığında, glutatyon ile takviye erkek infertilitesi tedavisinde çok önemli duruma gelmektedir (72-74). Erkek infertilitesinde yüksek rolü olan arjinin erkek sperminde yüksek oranda bulunmaktadır. Spermin, spermidin ve putresin sperm bileşiklerinin üretilmesi için gereklidir. Vücutta arjinin yeterli miktarda üretilmediğinde oluşan sperm tipik olarak anormaldir ve döllenmeyi durumunun gerçekleşmeme olasılığını artırmaktadır. Bu amino asidin vücuttaki durumu gerekli takviyelerle yükseltildiğinde sağlıklı sperm sayısını artacaktır. Ve bu durumda erkek infertilite durumunda azalma olacaktır (75).

Sperm üretimine katılmaya ek olarak, arjinin, sperm hareketliliği için de önemlidir. Yapılan çalışmalarda, bu amino asitin, spermatositin ileri hareketini desteklemek için ihtiyaç duyulan enerjiye dönüştürülmesine yardımcı olduğunu, böylelikle fertilizasyon potansiyelinin artırılmasında önemli bir fonksiyona sahip olduğu gözlemlenmiştir (76-78).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Semende LC-MS/MS ile Aminoasit Analizi

Bu çalışmamızda; Harran Üniversitesi Kadın Hastalıkları ana bilim dalı infertilite polikliniğine başvuran 32 Normospermi, 32 Oligospermi ve 32 Azospermi 'ye sahip bireyler olmak üzere toplam 96 erkek hastadan numuneler toplanmıştır. Hastaların eşit hijyenik koşullarda numune vermesi sağlandı. Hastaların en az 2 en fazla 5 gün cinsel perhizde olmasına dikkate edildi. Numunelerin saklanması için plastik steril sperm alma kapları kullanıldı. Ejakülasyondan sonra spermatazoanın olumsuz etkilenmemesi için numuneler lifekasyon suresi için (30 ile 60 dk.) arasında 37 C de inkübatör ortamında tutulmuştur. Lifekasyonu tamamlanmış numuneler steril kap içerisinde tek kullanımlık 2,5 ml lık pipetlerle eşit oranda karıştırılmıştır. Eşit oranda dağılımı tamamlanan numuneler mikroskop altında semen analizi için incelenmeye alınmıştır.

Mikroskobik Analiz

Steril tek kullanımlık pipet yardımıyla eşit oranda karıştırılan semen örneğinden 10 µl semen örneği Makler Chamber üzerine konulup, ışık mikroskobunda 20X büyütmede incelendi. Öncelikle sperm sayımı, aglütinasyonunun olup olmadığı, bakteri ve yuvarlak hücreler değerlendirildi.

Sperm Konsantrasyon ve Motilitesinin Değerlendirilmesi:

Makler Chamber üzerine 10 µl semen örneğinden konularak 20X'de ışık mikroskobunda değerlendirildi. Bu işlem en az 2 kez yapıldı ve sayıların ortalaması alınarak değerlendirildi.

A: İleri doğru hızlı hareketli (+4 hareketli durumu, motil).

B: İleri doğru hareketli (+3 hareketli durumu, motil).

C: Yerde hareketli

D: Hareketsiz (immotil).

- Semen milimetresinde 15 milyon ve üzeri sperm konsantrasyonu; Normospermi
- Semen milimetresinde 15 milyon altı sperm konsantrasyonu; Oligospermi
- Semen milimetresinde sperm hücresi bulunmayan numuneler; Azospermi olarak değerlendirildi.

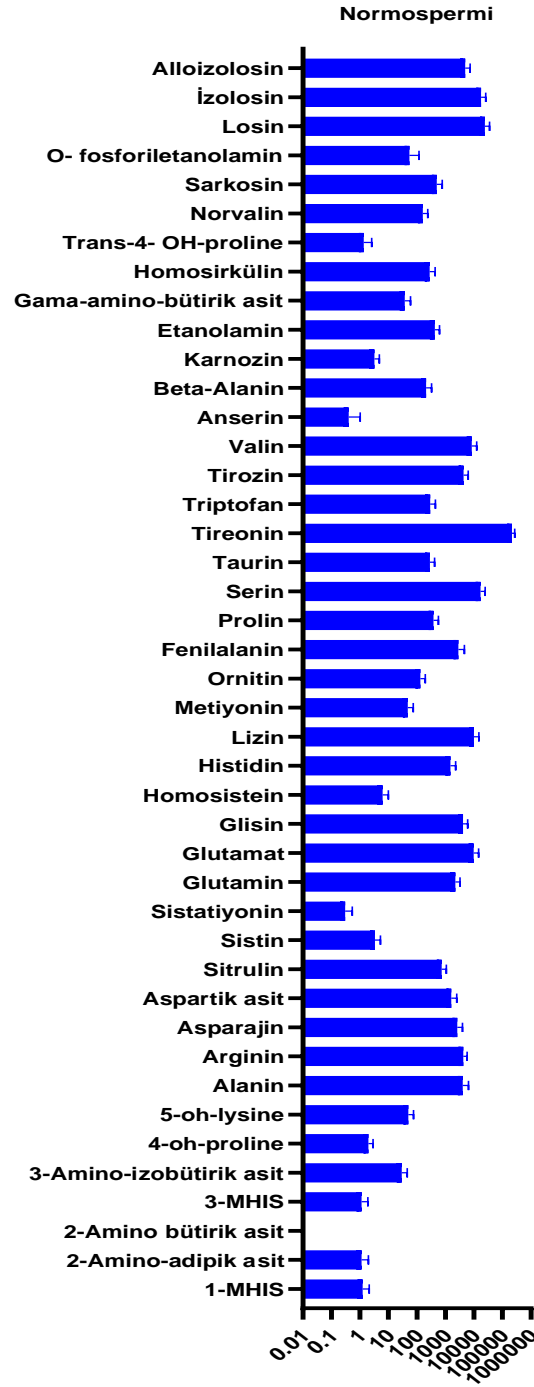
Hastalardan toplanan semen numuneleri 5000 rpm'de 10 dk. santrifüj edilerek seminal plazması alınıp – 20 C de saklanmıştır. Hastalardan alınan sperm örnekleri soğuk ortamda lizis metodu uygulanarak homojenat elde edilmiştir. Homojenat elde edildikten sonra aminoasit Kit protokolü izlenmiştir.

- Hastaların seminal plazma örnekleri numaralandırılmış steril ependorf tüplere 50µl alındı.
- Bu tüplerin üzerine aminoasit kitinde bulunan Internal Standart solüsyonundan 50µl eklendi.
- Her tüp dikkatli bir şekilde 5 sn'ye vortekslendi.
- Ardından vortekslenen tüplerin üzerine kit içerisinde bulunan Reagent-1 solüsyonundan 700µl eklendi.
- Tüpler tekrar dikkatli bir şekilde 15 sn'ye vortekslendi.
- Vortekslenen tüpler 5 dk 3000 rpm de santrifüj edildi.
- Örneklerin süpernatant kısmı steril pipet yardımı ile vial tüplere aktarıldı ve LCMS/MS cihazında okutuldu.

İstatistiksel Yöntem

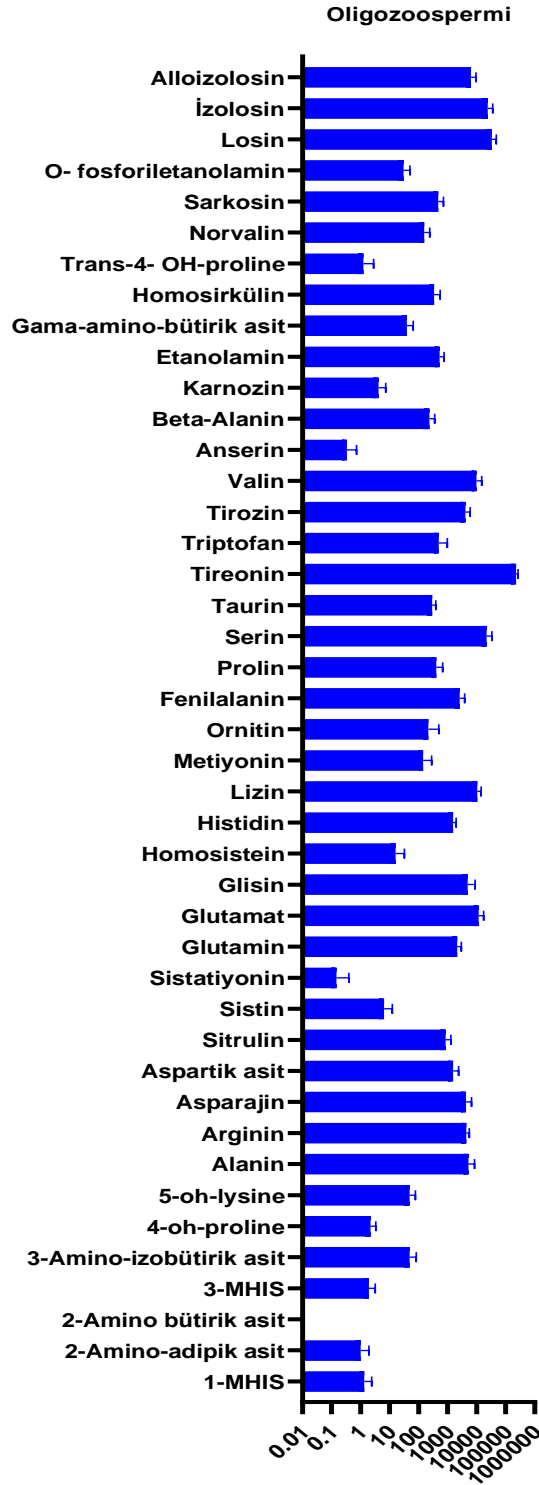
Tüm veriler SPSS programında analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu One-Sample Kolmogorov Smirnov testi ile test edilmiştir. Normal dağılım gösteren gruplar One Way ANOVA testine tabi tutulurken anormal dağılım gösteren grupları Kruskal-Wallis H testi ile analiz edilmiştir. Grup içi kıyaslamalarda Post-Hoc Tukey testi uygulandı. Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler için ise sayı ve % değerleri verilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS Windows version 25.0 paket programı kullanılmış ve P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR



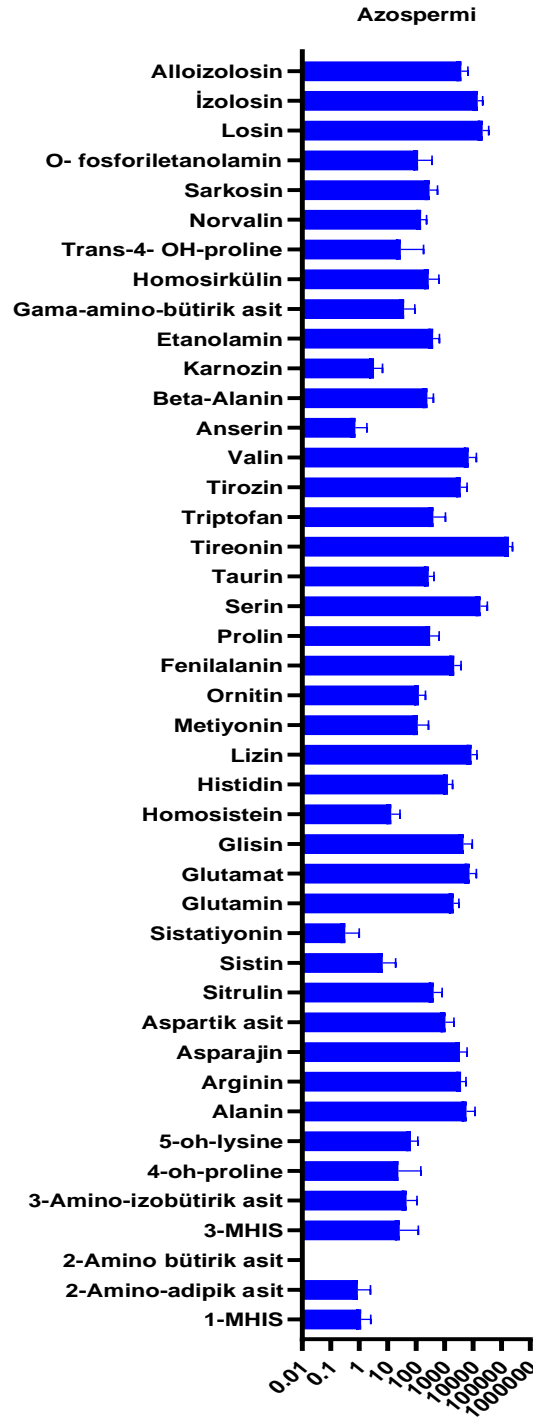
Şekil 4.1. Normospermi Grubu Serbest Aminoasit Seviyesi

Normospermi grubunun serbest aminoasit seviyesi incelendiğinde Threonin seviyesinin en yüksek seviyede olduğu görülmüştür. Threonin aminoasidini ise Lysin, izolosin, alloizolosin ve serin amino asitleri takip etmiştir.



Şekil 4.2. Oligospermi Grubu Serbest Aminoasit Seviyesi

Oligospermi grubundaki serbest aminoasitlerin seviyesi incelendiğinde Normospermi grubunda olduğu gibi en yüksek seviyede Thereonin aminoasidinde gözlemlendi. Bunu sırasıyla Lösin, İzolosin ve Serin aminoasitleri takip etmiştir.



Şekil 4.3. Azospermi Grubu Serbest Aminoasit Seviyesi

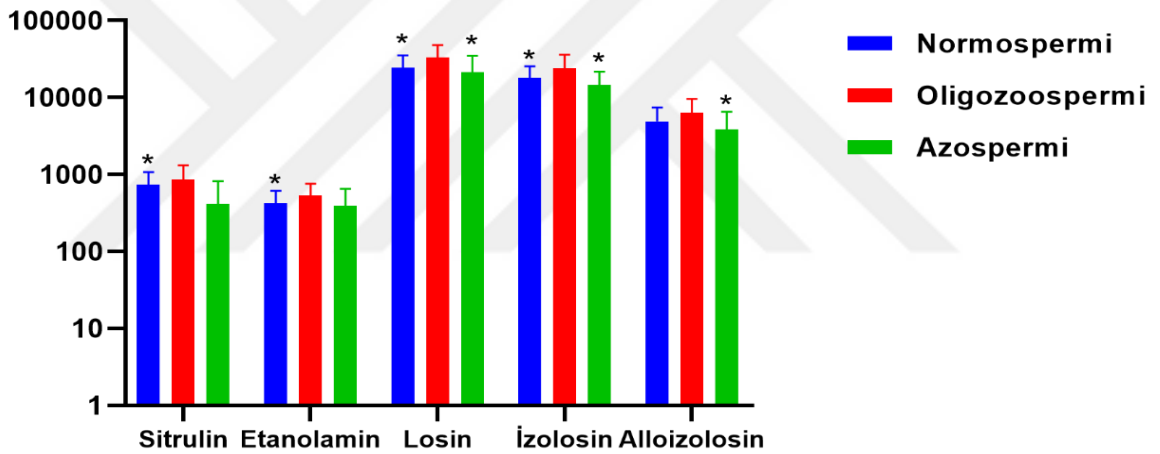
Azospermi grubundaki serbest aminoasitlerinin seviyeleri incelendiğinde en yüksek seviye de bulunan diğer gruplarda olduğu gibi Threonin aminoasidinde gözlemlendi. Bununla birlikte en çok artan ikinci aminoasidin Lysin, üçüncü sırada Serin ve dördüncü sırada İzolysin olduğu belirlenmiştir.

Normal dağılıma uygunluk analizinde One-Sample Kolmogorov Smirnov testi yürütüldü. Normal dağılım gösteren aminoasitlerin üç grup arasındaki ortalamaları tek faktörlü ANOVA testi ile kıyaslandı (**Tablo 4.1**). ANOVA testi sonucunda Sitrulin, Etanolamin, Losin, İzolosin ve Alloizolosin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler kaydedildi. Değişikliklerin hangi gruplar arasında olduğunu saptamak için Post-Hoc Tukey testi yürütüldü (**Tablo 4.2**).

Tablo 4.1. ANOVA Testi Sonuçları

		ANOVA testi	
		F	P değeri
5-oh-Lizin	Gruplar arası	1,984	,143
Asparajin	Gruplar arası	2,996	,055
Sitrulin	Gruplar arası	11,151	,000
Glisin	Gruplar arası	,138	,871
Lizin	Gruplar arası	1,506	,227
Serin	Gruplar arası	1,850	,163
Taurin	Gruplar arası	,194	,824
Treonin	Gruplar arası	,904	,408

Etanolamin	Gruplar arası	3,345	,040
Losin	Gruplar arası	7,224	,001
İzolosin	Gruplar arası	8.863	,000
Alloizolosin	Gruplar arası	6,363	,003



Şekil 4.4. Normal Dağılım Gösteren Aminoasitlerin Gruplar Arası Seviyeler

Post-Hoc Tukey testi sonunda Sitrulin aminoasit seviyesinin Azospermi grubunda, Normospermi ve Oligospermi gruplarına göre anlamlı olarak daha düşük olduğu bulundu (Sırasıyla $p=0,004$; $p=0,000$). Sitrulin'e benzer şekilde Etanolamin seviyesinde Azospermi grubunda, Oligospermi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma bulundu ($p=0,041$). Bunun yanında, Losin seviyesi Normospermi ve Azospermi gruplarında Oligospermi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gösterdi (Sırasıyla $p=0,020$; $p=0,001$). Bununla birlikte, izolosin aminoasit seviyesi Normospermi

ve Azospermi gruplarında Oligospermi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttı(Sırasıyla $p=0,023$; $p=0,001$). Son olarak Alloizolosin aminoasit seviyesi gruplar arasında kıyaslandığında, Azospermi grubunda Oligospermi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı bulundu ($p=0,002$). (**Şekil 4,4; Tablo 4,2**).

Tablo 4.2. Gruplar Arası Kıyaslama (Post-Hoc Tukey testi)

Çoklu karşılaştırma (Post-Hoc Tukey testi).					
Bağımlı değişken	1. Grup	2. Grup	Ortalama fark	Std. Hata	P değeri
Sitrulin	Normo	Oligozo	-124,82466	98,73863	,419
		Azo	326,67994*	98,73863	,004
	Oligozo	Normo	124,82466	98,73863	,419
		Azo	451,50459*	98,73863	,000
	Azo	Normo	-326,67994*	98,73863	,004
		Oligozo	-451,50459*	98,73863	,000
Etanolamin	Normo	Oligozo	-108,14300	56,59274	,141
		Azo	31,34644	56,59274	,845
	Oligozo	Normo	108,14300	56,59274	,141
		Azo	139,48944*	56,59274	,041
	Azo	Normo	-31,34644	56,59274	,845
		Oligozo	-139,48944*	56,59274	,041
Losin	Normo	Oligozo	-9034,48344*	3292,03208	,020
		Azo	2980,71784	3292,03208	,638
	Oligozo	Normo	9034,48344*	3292,03208	,020
		Azo	12015,20128*	3292,03208	,001

İzolosin	Azo	Normo	-2980,71784	3292,03208	,638
		Oligozo	-12015,20128*	3292,03208	,001
	Normo	Oligozo	-6172,43625*	2302,94624	,023
		Azo	3389,59066	2302,94624	,309
	Oligozo	Normo	6172,43625*	2302,94624	,023
		Azo	9562,02691*	2302,94624	,000
	Azo	Normo	-3389,59066	2302,94624	,309
Alloizolosin		Oligozo	-9562,02691*	2302,94624	,000
	Normo	Oligozo	-1452,55447	700,31470	,101
		Azo	1033,72506	700,31470	,307
	Oligozo	Normo	1452,55447	700,31470	,101
		Azo	2486,27953*	700,31470	,002
	Azo	Normo	-1033,72506	700,31470	,307
		Oligozo	-2486,27953*	700,31470	,002

One-Sample Kolmogorov Smirnov analizine göre normallik dağılımına uygunluk göstermeyen aminoasitlerin seviyesi kıyaslanırken Kruskal-Wallis H testi yürütüldü. Buna göre 3-Amino-izobütirik asit, 4-oh-prolin, Asparajin, Sistatyonin, Glutamik asit, Homosistein, Metiyonin, Prolin, Tironin, Homo-sitrulin ve Sarkozin seviyeleri için homojenlik varsayımında bulunan H_0 hipotezinin ret edildiği ve H_1 hipotezinin kabul edildiği bulundu. Diğer bir deyişle bu aminoasit seviyelerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gösterdiği saptandı ($p<0,005$) (Tablo 4.3).

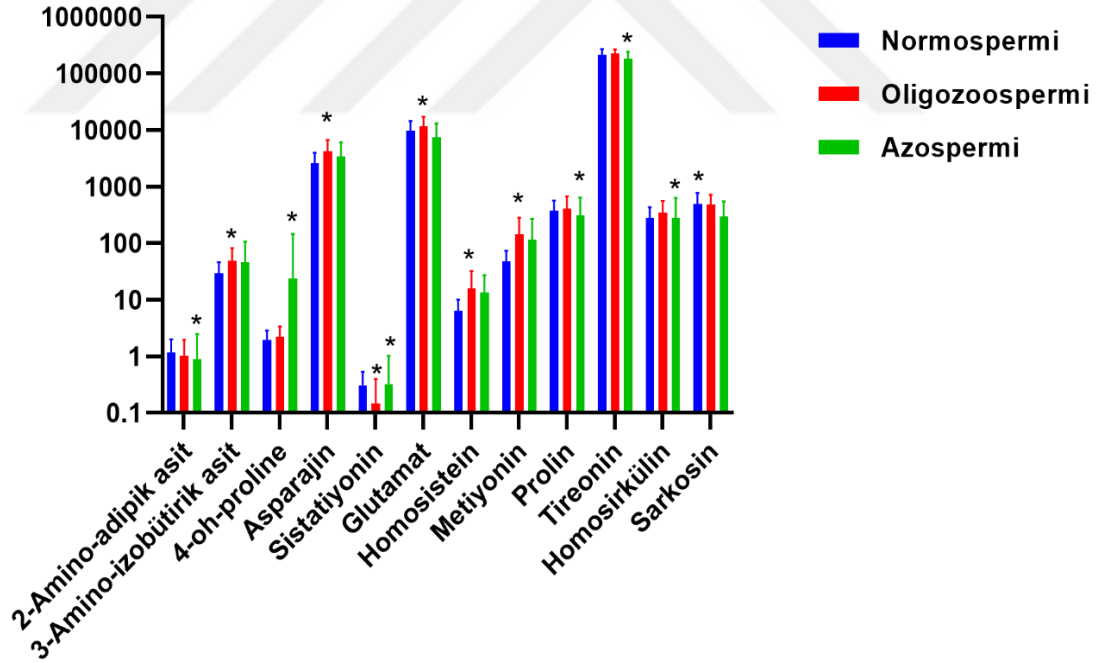
Tablo 4.3. Kruskal-Wallis H Testi Sonuçları

Aminoasitler	Normospermi	Oligospermi	Azospermi	P değeri
1-MHIS	1,25±,87	1,35±1,07	1,17±1,40	0,459
2-Amino-adipik asit	1,15± 0,83	1,01±,94	,90±1,57 ^a	0,012
2-Amino bütirik asit	,00±,00	,00±,00	,00±00	0,271
3-MHIS	1,14±,74	1,94±1,30	26,54±3,16	0,020
3-Amino-izobütirik asit	29,59±16,35	49,53±32,64 ^a	46,31±60,97	0,006
4-oh-proline	1,97±,90	2,20±1,14	23,57±23,02 ^b	0,052
5-oh-lysine	50,35±25,86	48,80±29,42	65,08±8,72	0,443
Alanin	4068,68±2430,16	5232,16±3194,91	5901,64±5692,16	0,804
Arjinin	4200,97±1526,10	4377,85±1242,86	3767,24±839,00	0,660
Asparajin	2602,41±1381,51	4276,61±2439,03 ^a	3449,39±631,49	0,028
Aspartik asit	1598,51±881,58	1531,99±83,90	1072,21±036,01	0,281
Sitrulin	740,79±329,05	865,61±443,42	414,11±403,82	0,000
Sistin	3,36±1,90	6,44±6,09	6,76±12,45	0,069
Sistatyonin	0,31±,23	0,15±,25 ^a	0,32±69 ^a	0,037
Glutamin	2218,51±1024,43	2160,64±844,36	2088,60±083,97	0,859
Glutamik asit	9759,35±4660,50	11830,54±447,08	7463,49±5607,3 ^b	0,006
Glisin	4099,19±1978,17	4941,88±4022,73	4564,35±643,38	0,706
Homosistein	6,27±,77	16,02±6,56 ^a	13,36±3,82	0,000

Histidin	1512,65±81,59	1555,31±408,22	1313,19±565,98	0,659
Lizin	9920,59±921,33	10603,30±3794,24	8659,65±4834,28	0,227
Metiyonin	48,23±25,63	143,16±40,04 ^a	114,90±157,71 ^b	0,000
Ornitin	132,36±5,70	215,71±280,67	125,13±9,07	0,099
Fenilalanin	2843,89±1758,00	2635,66±271,49	2182,67±586,91	0,271
Prolin	380,04±188,18	412,19±263,70	311,85±325,47 ^a b	0,020
Serin	16956,94±7937,43	22025,27±1400,31	18033,59±13302,66	0,163
Taurin	286,93±130,00	296,31±3,77	277,05±142,01	0,824
Tireonin	214353,76±54628,20	226842,99±8858,83	179330,58±62930,72 ^b	0,006
Triptofan	290,68±153,29	493,01±494,71	402,81±67,47	0,052
Tirozin	4362,89±977,77	4124,09±1895,71	3658,13±2476,39	0,387
Valin	8403,54±3985,49	9816,35±5116,09	6964,99±6024,05	0,050
Anserin	0,41±61	0,34±39	0,73±1,13	0,804
Beta-Alanin	208,07±15,68	234,73±126,65	245,27±58,90	0,660
Karnozin	3,22±1,55	4,19±3,20	3,30±3,28	0,281
Etanolamin	425,64±191,17	533,78±226,81	394,29±256,41	0,040
Gamma-amino-bütirik asit	37,42±22,35	39,93±24,79	38,12±1,15	0,069
Homosirkülin	279,06±54,47	345,75±11,05	277,31±350,39 ^b	0,037
Trans-4- OH-proline	1,36±1,21	1,26±1,55	28,70±154,32	0,693
Norvalin	160,17±6,94	155,81±85,49	147,33±83,26	0,501
Sarkosin	496,09±80,32	481,03±244,47	296,43±59,00 ^{a,b}	0,000

O- fosforiletanolamin	54,51±4,58	30,37±19,72	116,46±242,52	0,659
Losin	24392,16±11020,53	33426,64±4593,66	21411,44±3629,81	0,001
İzolosin	17845,56±743,62	24018,00±11907,83	14455,97±7267,11	0,000
Alloizolosin	4900,87±2506,21	6353,43±3202,41	3867,15±646,63	0,003

Kruskal -Wallis H testine tabi tutulan 32 serbest aminoasit arasında anlamlı farklılık gösteren 12 aminoasidin gruplar arası anlamlılık yönünü saptamak için Post-Hoc analizi yapılarak anlamlılık seviyelerindeki α hatasını azaltmak için Bonferroni düzeltmesi uygulandı (Şekil 4.5.).



Şekil 4.5. Anormal Dağılım Gösteren Aminoasitlerin Gruplar Arası Seviyeleri

Post Hoc analizi neticesinde, 2-Amino-adipik asit seviyesinin azospermi grubunda normospermi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düştüğü tespit edildi ($p=0,010$)., bununla birlikte diğer gruplar arasında dramatik değişiklikler olmasına rağmen değişik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,005$).

3-Amino-izobütirik asit seviyesi kıyaslandığında Oligospermi grubunda Normospermi grubuna göre anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu ($p=0,038$), ve diğer gruplar arasındaki değişiklikler anlamlı değildi ($p>0,005$).

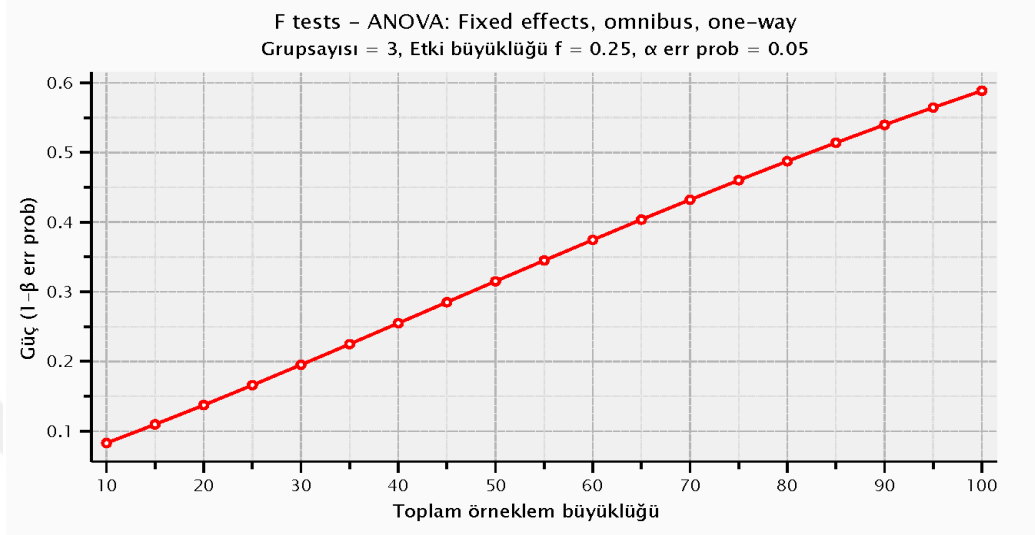
Değerlendirilen bir diğer aminoasit olan 4-oh-prolin seviyesi azospermi grubunda Oligospermi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış bulunurken ($p=0,045$) diğer eşleştirilmiş gruplar arasındaki farklılıklar dramatik olmasına rağmen anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0,05$).

Gruplar arası asparajin seviyesi değerlendirildiğinde, oligospermi grubunda Normospermi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış bulundu($p=0,024$). Bununla birlikte diğer gruplar arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Gruplar arası post-hoc sistatyonin seviyeleri incelendiğinde normospermi grubunda diğer gruplara göre daha yüksek olduğu tespit edildi. Bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı sorgulandığında sistatyonin seviyesinin normospermi grubunda azospermi ($p=0,002$) ve oligospermi ($p=0,001$) gruplarına göre istatistiksel olarak artmış olduğu tespit edildi. Son olarak oligospermi ve azospermi grupları arasındaki değişimin istatistiksel sorgulaması yapıldığında oligospermi yönündeki dramatik artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

Çalışılan glutamik asit seviyesi post-hoc analiz ile Bonferroni düzeltmesi yapılmadan gruplar arasında değerlendirildiğinde oligospermi grubundaki seviyesinin azospermi grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,002$). Bonferroni düzeltmesi uygulandığında bu farklılık anlamlılık sınırına yaklaştığı görüldü ($p=0,005$). İstatistiksel olarak anlamlılık sınırına yakın olan bu sonucun klinik etkiye neden olup olmayacağını değerlendirdiğimizde çalışmamızın gücünün 0,56 olduğu, diğer bir deyişle orta seviyede güçlü bir test olduğu ve etki büyüklüğünün (0.025) orta seviyede olduğu görüldü. Anlamlılık sınırına yakın olan glutamik asit seviyesinin klinik

olarak orta seviyede anlamlı olduğu gözlemlendi (α err prob=0.05; Güç ($1-\beta$ err prob).=0.5693851; Etki büyüklüğü $f = 0.25$; Toplam örneklem büyüklüğü= 96) (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Etki Büyüklüğü ve Güç Analizi

Post-Hoc homosistein seviye değerlendirildiğinde, normospermi grubunda oligospermi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış bulundu($p=0,009$). Bununla birlikte, diğer gruplar arasındaki değişimler dramatik olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Çalışılan bir diğer aminoasit metiyonin gruplar arasında değerlendirildiğinde oligospermi grubunda, azospermi ($p=0,041$) ve normospermi ($p=0,001$) gruplarına göre anlamlı bir şekilde düştüğü gözlemlendi. Bununla birlikte normospermi ve azospermi grupları arasında tespit edilen değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu ($p>0,05$).

Normal dağılım göstermeyip Kruskal-Wallis H post-hoc testi uygulanan diğer serbest aminoasit Prolindir. Prolin'in seviyesi gruplar arasında kıyaslandığında azospermi grubunda, normospermi ($p=0,050$) ve oligospermi (0,043) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük bulundu. Son olarak prolin seviyesi normospermi ve oligospermi grupları arasında kıyaslandığında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Gruplar arasında tireonin seviyesi kıyaslandığında, sadece azospermi ve oligospermi grupları arasında anlamlı farklılık gözlemlendi. Buna göre azospermi grubunda oligospermi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düştüğü tespit edildi ($p=0,002$). Diğer gruplar arasında gözlenen farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışılan diğer serbest aminoasit homositrulin'dir. Gruplar arasındaki değişimine bakıldığında azospermi grubunda oligospermi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük bulundu($p=0,032$). Diğer gruplar arasındaki değişimler ise istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Son olarak çalışılan serbest aminoasit sarkozindir. Sarkozinin yürütülen post-hoc analizine göre normospermi grubunda, oligospermi ($p=0,002$). ve azospermi ($p=0,002$). gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu. ancak, normospermi grubunda oligospermi grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

İnfertilite; Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) göre üreme çağındaki çiftlerin herhangi bir korunma yöntemi kullanmaksızın bir yıl boyunca düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik durumunun oluşmaması olarak tanımlanmaktadır (9). İnfertilite sorunları dünya çapında çiftlerde giderek artmaktadır ve tüm infertilite vakalarının yaklaşık % 40-50'sinde erkek faktörleri bulunmaktadır. Erkek infertilitesine baktığımızda genel olarak sperm parametrelerinde bir bozulma olduğu görülmektedir (19). Erkek infertilite etiolojisinin yaklaşık % 40 'nın nedeni hala bilinmemektedir. Bu durum idiopatik erkek infertilitesi olarak karşımıza çıkmaktadır. Genetik etkenlerin bu vakaların çoğundan sorumlu olduğu düşünülmektedir (20).

Genomikler, proteomikler ve metabolomikler için kullanılan LC-MS/MS teknolojileri, erkek infertilite biyobelirteçlerinin keşfi kullanılabilir. İnfertil erkeklere özgü genlerin, proteinlerin veya metabolitlerin tespiti, erkek infertilitesinin daha iyi anlaşılmasına yol açabilir. Genel bir literatür taraması yapıldığında, insan semeninin metabolomiksi hakkındaki veri çok sınırlıdır.

Bu çalışmamızda azospermi, oligospermi ve normospermi gruplarındaki serbest aminoasit seviyelerinin karşılaştırılması sonucunda esansiyel aminoasitlerden, treonin aminoasidi üç grupta da yüksek seviyelerde tespit edilmiştir. Treonin aminoasidini sırasıyla lösün ve izolösün takip etmiştir. Treonin aminoasit konsantrasyonu, lösün aminoasidinin yaklaşık 10 katı kadar daha yüksek seviyede ölçülmüştür. Bununla beraber bu üç grupta serin, en yüksek konsantrasyonda tespit edilen esansiyel olmayan aminoasittir. Serin aminoasidini takip eden esansiyel olmayan aminoasit glutamik asit olmuştur.

Kathrin M.Engel ve ark.'nın çalışması; 20-45 arası yaş grubu, BKİ'leri 19 ile 24 arasında olan, metabolik ve kardiyovasküler hastalığı bulunmayan, cinsel perhiz süresi 2 ile 7 gün arasında değişen 20 sağlıklı birey (Normospermi, sperm sayısı $15 \cdot 10^6$ üzerinde) üzerinden yapılmıştır (83). İnsan sperminin ve seminal plazmanın metabolomik analizi, AbsoluteIDQ p180 kiti (Biocrates Life Sciences AG, Innsbruck, Avusturya) protokolü oluşturularak yapılmıştır (84). Bireylerin tüm numunelerini Biocrates tarafından sağlanan protokole göre hazırlayıp analiz etmişler. Yani, sperm

metabolitleri, 2 ml metanol / su (1: 1, hac / hac) sperm peletine eklenerek ve buz üzerinde 2 dakika boyunca ultrasonik homojenizasyona tabi tutularak ekstre edilmiştir; bu durum sperm hücre erimesine neden olmuştur. Numuneler 5,300 x g ve 4 ° C'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatantlardan serbest aminoasitleri gaz kromatografi-kütle spektrometresi (GC-MS) ile analiz edilmiştir. Seminal sıvıda proteinojenik bazı aminoasitlerin konsantrasyonlarında farklılık tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda 20 sağlıklı bireyin seminal sıvısında en yüksek bulunan esansiyel olmayan amino asit glutamin olarak tespit edilmiştir. Çalışmadaki normospermi grubu ile çalışmamızdaki normospermi grubu ile benzerlik göstermektedir.

Bizim çalışmamıza normospermiye sahip 32 bireyin seminal sıvısı incelendiğinde en yüksek değerde çıkan esansiyel olmayan aminoasit serin olarak tespit edilmiştir. Serin aminoasidini glutamik asit takip etmiştir. Bunun yanında esansiyel aminoasitlerden sırasıyla treonin, lösin ve izolösin en yüksek seviyede tespit edilmiştir. İki çalışmanın grup özelliklerinin benzer olmasına rağmen farklı sonuçların oluşmasında; ilk olarak iki çalışmanın da analiz yönteminin farklı şekilde olmasından kaynaklı olabileceğini düşünüyoruz. Bizim çalışmamızdaki numuneler LC-MS/MS ile, Kathrin M. Engel ve ark. çalışmasında GC-MS ile kullanılmıştır. Bunun yanında ikinci etken olarak analiz yöntemlerinde kullanılan numune analiz protokol farklılığının etkili olabileceğini düşünüyoruz. Bu etkenlerin yanında sağlıklı bireylerin kapsamı ve hasta sayısının ile bağlantılı olabilir. Bu etkenlerin yanında cinsel perhiz süresinin aralığı, çalışmanın yapıldığı mevsim farklılığı, çalışma yapılan bölgedeki insanların beslenme ve yaşamış biçimi sperm sayısı ve morfolojisi üzerindeki etkisinin seminal plazmadaki serbest aminoasit düzeyinde etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki gruplar ele alındığında gruplar arasında sitrülün aminoasidinin azospermi grubunda normospermi ve oligospermi grubuna kıyasla azalma olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0,004$, $p=0,00$). Sitrülün aminoasidi vücutta önemli roller taşır ancak bazı amino asitlerden farklı olarak protein üretmek için kullanılmaz. Bununla birlikte, üre döngüsünde rol oynar. Sitrülün aminoasidinin vücuttaki en önemli işlevi, vazodilatasyonun artırılmasıdır. Vazodilatasyon arterlerin veya damarların genişlemesine işaret eder. Düşük kan basıncı ve artan kan akımı ile ilişkilidir. Sitrülün tüketildikten sonra, bazıları arjinin adı verilen başka bir amino asite dönüştürülür.

Arjinin, nitrik oksit denilen ve onları sıkıştırarak düz kas hücrelerini rahatlatarak kan damarlarının vazodilatasyonuna neden olan bir moleküle dönüştürülür. Buna bağlı olarak çalışmamızdaki arjinin aminoasidinin azospermi grubunda oligospermi grubuna göre daha düşük olduğunu gördük. Arjinin aminoasidi, vücudun doğal olarak üretilmediği bir amino asittir. Arjinin, fıstık ve badem gibi kabuklu yemişlerde, çikolata ve kuru üzümde de bulunabilir. Arjininin vücudumuzdaki fonksiyonları; hormon salgılanması, büyüme hormonunda artış, vücuttan toksik maddelerin atılması ve immün sistemin güçlendirilmesidir. Arjinin, damar genişlemesinden sorumlu nitrik oksitin üretimine yardımcı olduğundan, hipertansiyon, kardiyak hastalıklar, impotans ve infertilite hastaları için koruyucu özellikte olduğu düşünülmektedir.

Erkek infertilitesi ile ilgili Shanlei Qiao ve ark.'nın yapmış olduğu kontrollü çalışma sonucunda astenozospermi ve oligostenozospermi hastalarında normal sağlıklı bireylerin aminoasit profillerine göre dikkat çekici düzeyde aminoasit metabolizmasının bozulduğunu gözlemlemişler (82). Çalışmada triptofan, fenilalanin, glisin, serin, treonin, izolösin, prolin ve valin değerlerinde normal sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı bir azalmanın olduğunu vurgulamışlardır.

Çalışmamızda treonin seviyesi sadece azospermi ve oligospermi grupları arasında anlamlı farklılık gösterdi ($p=0,002$). Prolin seviyesini gruplar arasında kıyasladığımızda yine azospermi grubunda, normospermi ($p=0,050$) ve oligospermi ($0,043$) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu görüldü. Bunların yanında valin ve izolösin aminoasitlerinin de azospermi grubunda, oligospermi ve normospermi gruplarına kıyasla azalma olduğu gözlenmiştir. Bu dört aminoasit seviyesinin azospermi grubunda daha düşük seviyede olması, Shanlei Qiao ve ark.'nın yaptığı çalışmadaki aminoasit seviyelerini desteklemektedir. Fakat glisin, serin, fenilalanin ve triptofan değerlerinde göze çarpan durum anlamlı olmamakla beraber normospermi, oligospermi ve azospermi grupları birlikte kıyaslandığında oligospermi grubunda normospermi grubuna kıyasla artma olduğu sonradan azospermi grubunda azalma olduğudur.

Bu çalışmanın kısıtlılığı normospermi, oligospermi ve azospermiye sahip bireylerde kan aminoasit düzeylerinin de araştırılarak bilinmeyen asemptomatik minimal aminoasit enzim defektlerinin infertilite etiyolojisindeki rolünün tespit edilmemiş olmasıdır.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Son zamanlarda teknolojinin ilerlemesi, sağlık alanında da yeni yöntem ve mekanizmaların gelişmesine olanak tanımıştır. Özellikle metabolomik, genomik ve proteomikler de dahil olmak üzere yeni teknolojiler, yeni erkek infertilite biyobelirteçlerinin aranmasına neden olmuştur. Bu bağlamda LC-MS/MS teknoloji ile proteinlerin yapıtaşları olan aminoasit profilinde tespit ettiğimiz farklılıklar erkek infertilitesinin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir. Son yıllarda erkek infertilitesi ile ilgili metabolomik tekniklerle etiyojolojiye yönelik çalışmalar daha da artmıştır (82-84). LC-MS/MS ile sadece metabolik hastalıklar değil sistemik hastalıkların tanısında da kullanılmaya başlanmıştır.

Erkek infertilitesinin ana tanısal ayırıcılarından biri olan semen analizinde; metabolik profillemenin yapılmasının patofizyolojiye yaklaşımda yeni bir yöntem olarak tedavi protokollerinde yeni katkı sağlayabilir. Bu çalışmamız bundan sonraki metabolik çalışmalar için yol gösterici olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Abid S, Maitra A, Meherji P, Patel Z, Kadam S, Shah J, et al. Clinical and laboratory evaluation of idiopathic male infertility in a secondary referral center in India. *Journal of clinical laboratory analysis* 2008, 22.1: p.29-38.
2. Speroff L, Fritz MA, (ed.). *Clinical gynecologic endocrinology and infertility* lippincott Williams & wilkins 2005.
3. Ferlin A, Arredi B, Foresta C. Genetic causes of male infertility. *Reproductive toxicology* 2006, 22.2. p. 133-141.
4. Leaver RB. Male infertility: an overview of causes and treatment options. *British Journal of Nursing* 2016, 25.18: p.35-40.
5. Kısınışçi H, Göksin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, ve ark. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara: Günes Kitabevi 1996, s. 963-976.
6. Aparicio Donoso IM, Espino PJ, Bejarano HI, Gallardo SA, Campo Guinea ML, Salido Ruiz GM, et al. Autophagy-related proteins are functionally active in human spermatozoa and may be involved in the regulation of cell survival and motility. *Scientific reports* 2016, 6: 33647.
7. Atasü T, Şahmay S, *Jinekoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2001. s. 329–330.
8. Liu J, Shen C, Fan W, Chen Y, Zhang A, Feng Y, et al. Low levels of PRSS37 protein in sperm are associated with many cases of unexplained male infertility. *Acta biochimica et biophysica Sinica* 2016. 48(11), 1058-1065.
9. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. Cambridge: Cambridge: University Pres Web adresi <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/58563/1/WHO.2000>.
10. Taşkın L. *Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği*. İstanbul: Akademisyen Kitabevi 2016, 3.1: 67-99.
11. Sezgin H, Hocaoğlu Ç. İnfertilitenin Psikiyatrik Yönü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2014, 6(2), s.165-184
12. Ataman H. *Doğal ve İnfertilite Tedavisi Sonucu Oluşan Gebeliklerde psikososyal bakım gereksinimleri (Yüksek Lisans Tezi)*. Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul 2007.
13. Akyüz A. *IVF Tedavisinin Negatif Sonucuna Adaptasyonda Hemşirelik (Doktora Tezi)*. Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara 2001.
14. Karaca A, Ünsal G. İnfertilitenin Kadın Ruh Sağlığı Üzerine Etkileri ve Psikiyatri Hemşiresinin Rolü. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi* 2012. 3(2), s.80-85
15. World Health Organization, *Medical, ethical and social aspects of assisted reproduction*, Geneva: WHO 2002; 17-21.
16. Aboulghar MA. The importance of fertility treatment in the developing world. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2005, 112: 1174-1176.

17. Pierik FH, Van Ginneken AM, Dohle GR, Vreeburg JT, Weber RF. The advantages of standardized evaluation of male infertility. *International journal of andrology* 2000, 23(6), 340-346.
18. Kadioğlu A, Kandıralı E.(<http://www.androloji.org.tr/6/hastalaricin/26/infertilitede-kisirlik-erkegin-rolu> 2014).
19. Kuş C. infertilite Durumunda Kadınların Yaşam Kalitesi ve Algıladıkları Sosyal Desteğin Belirlenmesi. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü 2008.
20. Kretser DM. Male infertility. *Lancet* 1997. 349:787-90.
21. Chandley A. Chromosome anomalies and Y chromosome microdeletions as casual factors in male infertility. *Hum. Reprod* 1998. 13:45-50.
22. Koulischer L, Schoysman R. Chromosomes and human infertility. I. Mitotic and meiotic chromosome studies in 202 consecutive male patients. *Clin. Genet* 1974, 5:116-26.
23. Chandley AC. The chromosomal basis of human infertility. *British Medical Bulletin* 1979, 35(2), p.181-186.
24. Whitman-Elia GF, Baxley EG. A primary care approach to the infertile couple. *The Journal of the American Board of Family Practice* 2001. 14(1), p.33-45.
25. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for semen characteristics. *Hum Reprod Update* 2010. 16(3), 231-45.
26. Makler A. The improved ten-micrometer chamber for rapid sperm count and motility evaluation. *Fertility and Sterility* 1980. 33(3), s.337-338.
27. Yaman S, Müftüoğlu YZ, Anafarta K, Bedük Y. Erkek İnfertilitesi. *Üroloji, Ankara, Güneş Kitabevi* 1990. S. 483-508.
28. World Health Organisation. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. Cambridge university press 1999. (2), p.33-47
29. Bibbins Jr PE, Ward Jr JB, Lipshultz LI, Hokanson JA, Legator MS. Incidence of sperm with two fluorescent bodies in men with impaired fertility. *Fertility and sterility* 1992. 57(2), p.402-408.
30. Strasinger SK, Lorenzo MS. *Urinalysis and Body Fluid*. 4th ed. Philadelphia: F.A. Davis Company 2001.(11), p.199-207
31. World Health Organisation. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. Cambridge university press 1999. (2), p.13-16
32. Knobil E, Neill JD. *The Physiology of Reproduction*. New York: Raven Pres. Ltd. 1994, 1063-1175.
33. Gonzales GF, Kortebani G, Mazzolli AB. Leukocytospermia and function of the seminal vesicles on seminal quality. *Fertility and sterility* 1992, 57(5), p.1058-1065.

34. Jequier AM, Crich JP. Semen analysis. Blackwell scientific publications USA 1986, p.1-14.
35. Alexander NJ. Male evaluation and semen analysis in gynecology and obstetrics. Saunders Michigan 1983, p.460-482.
36. Fuse H, Okumura M, Sakamoto M, Kazama T, Katayama T. Acrosome-reacted sperm in infertile and fertile men using the triple-stain technique. Archives of andrology 1993, 30(1), 41-45.
37. Belsey MA, Moghissi KS, Eliasson R, Paulsen CA, Gallegos AJ, Prasad MR. Laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction 1980.
38. Kadioğlu A. Who Laboratuvar El Kitabı insan Semeninin incelenmesi ve işlemlerden geçirilmesi (5. Baskı). İstanbul: Türk Üroloji Derneği 2011.
39. Kızılkaya Beji N, İnfertilite Hemşireliği. İstanbul: İnfertilite Hemşireliği Derneği 2009.
40. Aksakal MZT, Sütçü M, Gökçay G, Baysal SU. Edinsel inmemiş Testis: Vaka Sunumu. Çocuk Dergisi 2009, 9(2), s.91- 92.
41. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2011, 96(2), p.273-288
42. Snodgrass W, Hypospadias A, Wein J (Ed.). Campbell-Walsh Urology. Elsevier 2012, p.3503–3536.
43. Biyoloji Çalısalım: Organik Bilesikler: Proteinler, (<http://biyolojiden.blogspot.com.tr/2015/11/organik-bilesikler-proteinler.html>).
44. <https://aminoacidsguide.com/2019>
45. Protein biochemistry, Britannica.com, (<https://www.britannica.com/science/protein>).
46. Nelson DL, Cox MM. Biyokimyanın Temelleri. Ankara, Palme Yayıncılık 2005 116, 118 s.
47. Bingöl G. “Proteinler”. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları 1972, Sayı: 30.
48. Murray RK, Granner DK, Mayes P, Rodwell V. Harper's illustrated biochemistry. 28 (p. 588). New York: McGraw-Hill 2009, p.237-248
49. Keha EE, Küfrevioğlu Öİ. “Biyokimya, 8. Baskı” Ankara, Aktif Yayınevi 2011, p. 35-36, 54-55.
50. İbaoğlu K, Önal A. “Amino Asitler”, Uygulamalı Biyokimya, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi Yayınları No:2, Ders Notları Serisi No:03, Tokat 2004, s. 42-354,
51. Pamuk F, Biyokimya. Ankara, Gazi Kitabevi 2011, 25 s.

52. Biyoloji Çalışım: Organik Bileşikler: Proteinler, <http://biyolojiden.blogspot.com.tr/2015/11/organik-bilesikler-proteinler.html>
53. Jakubke HD, Jeschkeit H. Aminosäuren, Peptide, Proteine. Verlag Chemie 1982, S. 19
54. Plimmer RHA, Hopkns FG (Ed.). The chemical composition of the proteins. Monographs on biochemistry. Part I. Analysis (2nd bas.). London: Longmans, Green and Co 1912, s. 82.
55. Strecker A. Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper. Justus Liebig's Annalen der Chemie 1850, 75(1), 27-45.
56. Weyl T. Zur Kenntniss der Seide. I. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft 1888, 21(1), 1407-1410.
57. Jakubke HD, Jeschkeit H. Aminosäuren, Peptide, Proteine. Verlag Chemie 1982, S. 62,
58. Greenstein JP, Winitz M. Chemistry of the Amino Acids, Robert E. Krieger Publishing Company, Malabar (Florida) 1961, S. 4
59. [http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/012930.xml?f=templates\\$fn=default.htm\\$3.0](http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/012930.xml?f=templates$fn=default.htm$3.0)
60. Jakubke HD, Jeschkeit H. Aminosäuren, Peptide, Proteine. Verlag Chemie 1982, s. 40
61. Belitz HD, Grosch W, Schieberle P. Gıda Kimyası Ders Kitabı. 5. baskı. Springer-Verlag, Berlin / Heidelberg / New York 2001, p 33.
62. Hans B, Wolfgang W. Lehrbuch der Organischen Chemie. Hirzel Verlag 1998, S. 823.
63. Appleton J. Arginine: clinical potential of a semi-essential amino acid.(Arginine). Alternative medicine review 2002, 7(6), 512-523.
64. Nakaki T, Kato R. Beneficial circulatory effect of L-arginine. The Japanese Journal of Pharmacology 1994, 66(2), 167-171.
65. Dokmeci D. Oxidative stress, male infertility and the role of carnitines. Folia medica 2005, 47(1), 26-30.
66. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, (12).
67. Ahmed SDH, Karira KA, Ahsan S. Role of L-carnitine in male infertility. JPMA- Journal of the Pakistan Medical Association 2011, 61(8), 732.
68. Vitali G, Parente R, Melotti C. Carnitine supplementation in human idiopathic asthenospermia: clinical results. Drugs under experimental and Clinical Research 1995, 21(4), 157-159.
69. Cavallini G, Ferraretti AP, Gianaroli L, Biagiotti G, Vitali G. Cinnoxicam and L-carnitine/acetyl L-carnitine treatment for idiopathic and varicocele-associated oligoasthenospermia. Journal of andrology 2004, 25(5), 761-770.

70. Lenzi A, Canale D, Filicori M, D'iddio S. L-carnitine in idiopathic asthenozoospermia: a multicenter study. Italian Study Group on Carnitine and Male Infertility. Double blind cross test. *Fertility and Sterility* 2003, Cilt 79, Sayı 2
71. Costa M, Canale D, Filicori M, D'iddio S, Lenzi A. Italian Study Group on Carnitine and Male Infertility. L-carnitine in idiopathic asthenozoospermia: a multicenter study. *Andrologia* 1994, 26(3), 155-159.
72. Shamsi MB, Venkatesh S, Tanwar M, Talwar P, Sharma RK, Dhawan A. et al. DNA integrity and semen quality in men with low seminal antioxidant levels. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 2009, 665(1-2), 29-36.
73. Lenzi A, Culasso F, Gandini L, Lombardo F, Dondero F. Andrology: Placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of glutathione therapy in male infertility. *Human Reproduction* 1993, 8(10), 1657-1662.
74. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility a clinical perspective. *Human reproduction update* 2008, 14(3), 243-258.
75. Aydın S, İnci O, Hüseyin İ, Alagöl B. Oligoastenosperminin tedavisinde arginin, indometasin ve kallikreinin rolü. *Uluslararası Üroloji ve Nefroloji* 1995, Cilt 27, Sayı 2
76. Keller DW, Polakoski KL. L-arginine stimulation of human sperm motility in vitro. *Biology of reproduction* 1975, 13(2), 154-157.
77. Patel A, Srivastava S, Phadke RS, Govil G. Arginine activates glycolysis of goat epididymal spermatozoa: an NMR study. *Journal of Biophysics* 1998, Cilt 73, konu 3
78. Burnett A. The role of nitric oxide in erectile dysfunction: implications for medical therapy. *Klinik Hipertansiyon Dergisi* 2006, Cilt 12, Sayı 4
79. la Marca G, Malvagia S, Pasquini E, Innocenti M, Fernandez MR, Donati MA. et al. The inclusion of succinylacetone as marker for tyrosinemia type I in expanded newborn screening programs. *Rapid Communications in Mass Spectrometry: An International Journal Devoted to the Rapid Dissemination of Up to the Minute Research in Mass Spectrometry* 2008, 22(6), 812-818.
80. Sağlık A, Koyuncu I, Gonel A, Yalcin H, Adibelli FM, Toptan M. Metabolomics analysis in pterygium tissue. *International ophthalmology* 2019, 1-9.
81. Silvestroni L, Morisi G, Malandrino F, Frajese G. Free amino acids in semen: measurement and significance in normal and oligozoospermic men. *Archives of andrology* 1979, 2(3), 257-261.
82. Qiao S, Wu W, Chen M, Tang Q, Xia Y, Jia W, et al. Seminal plasma metabolomics approach for the diagnosis of unexplained male infertility 2017, *PloS one*, 12(8), e0181115.

83. Engel KM, Baumann S, Rolle-Kampczyk U, Schiller J, von Bergen M, Grunewald S. Metabolomic profiling reveals correlations between spermogram parameters and the metabolites present in human spermatozoa and seminal plasma 2019, PloS one, 14(2), e0211679.

84. Kenéz Á, Dänicke S, Rolle-Kampczyk U, von Bergen M, Huber K. A metabolomics approach to characterize phenotypes of metabolic transition from late pregnancy to early lactation in dairy cows. *Metabolomics* 2016, 12(11), 165.



HARRAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Etik Kurul Kararı

TARİH : 13.06.2019

OTURUM : 06

SAAT : 13:30

HRÜ/19.06.15

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

Oy birliği ile karar verilmiştir.

ASLI GİBİDİR

Prof. Dr. Fuat DİLMEÇ

Etik Kurul Başkanı V.



T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU VE BEYAN BELGESİ

Öğrencinin

Numarası : 165302013
Adı, Soyadı : Mehmet RAMAT
Anabilim Dalı : Tıbbi Biyokimya
Programı : Yüksek Lisans
Tezin Adı : "Azospermi, Oligospermi ve Normospermi'ye sahip bireylerin semeninde serbest aminoasit profilinin incelenmesi"

SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Yukarıda başlığı belirtilen yüksek lisans çalışmamın; *kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç* kısımlarından oluşan toplam 53 sayfalık kısmına ilişkin, 17/07/2019 tarihinde şahsım/ danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, benzerlik oranı % 20 'tür.

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 alıntıların bilimsel atıf kuralları çerçevesinde kaynağını 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 almadığını, etik ihlal tespiti halinde, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunca, diplomamın iptal edilmesini kabul ediyorum.

Gereğini saygılarımla arz ederim. 17/07/2019

Tezi Hazırlayan Öğrencinin

Adı-Soyadı: Mehmet RAMAT

İmzası:

Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım. 17/07/2019

Danışmanın

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

İmzası:

Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme kondu: 17-Tem-2019 10:57 +03
 NUMARA: 1152592528
 Kelime Sayısı: 9595
 Gönderildi: 1

Yrd. Doç. Dr. Ataman GÖNEL
 Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi
 Tıbbi Biyokimya A.B.D.
 Dip. Tesc. No: 21.294

Benzerlik Endeksi

%20

Kaynağa göre Benzerlik

İnternet Sources: %17
 Yayınlar: %4
 Öğrenci Ödevleri: %10

AZOSPERMİ, OLİGOSPERMİ VE
 NORMOSPERMİ'YE SAHİP BİREYLERİN
 SEMENİNDE SERBEST AMİNOASİT
 PROFİLİNİN İNCELENMESİ Mehmet
 Ramat tarafından

2% match (25-Ara-2018 tarihli internet)

<https://www.gidahatti.com/proteinler-ve-beslenmedeki-yeri-7042/>

2% match (25-Haz-2019 tarihli internet)

http://acikerisim.nevsehir.edu.tr/bitstream/handle/20.500.11787/265/ufuk_turkay_oztoprak_tez.pdf?jsAllowed=y&sequence=1

1% match (30-Mar-2019 tarihli internet)

http://cdn.hitit.edu.tr/fbe/files/91756_1608261114534.pdf

1% match (01-Şub-2018 tarihli öğrenci ödevleri)

Submitted to Istanbul Medipol Üniversitesi on 2018-02-01

1% match (06-Mar-2015 tarihli internet)

<http://www.kimyaders.com/?p=1402>

1% match (15-Haz-2019 tarihli internet)

<https://m.supplementler.com/bilgi-bankasi/arjinin-hakkinda-her-sey>

1% match (23-Kas-2015 tarihli internet)

<http://library.cu.edu.tr/tezler/5753.pdf>

1% match (06-Haz-2019 tarihli internet)

http://www.bioreglab.org/site/assets/files/1564/3_bioreg_bilim_1_kanserin_tedavisinde_yeni_yaklas_im.pdf

1% match (11-Haz-2019 tarihli internet)

https://tr.wikipedia.org/wiki/Aspartik_asit

1% match (30-Haz-2016 tarihli internet)

http://www.tavsiyeediyorum.com/makale_5967.htm

< 1% match (14-Mar-2014 tarihli internet)

<http://www.oftalmoloji.org/sayilar/91/buyuk/47-52.pdf>

< 1% match (01-Kas-2018 tarihli internet)

<https://tr.wikipedia.org/wiki/Asparajin>

< 1% match (yayınlar)

Ali ŞİMŞEK, Burak BİLGİN, Semsettin BİLAK, Ayşe Sevgi KARADAĞ. "The Importance of Education Level on Treatment Compliance and Awareness in Glaucoma Patients", *Turkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology*, 2016

< 1% match (23-Şub-2016 tarihli internet)

<http://maksfarma.com/Files/Zinc/Effects-of-blood-and-seminal-plasma-zinc-copper-lead-and-cadmium-levels-on-sperm-parameters-of-men.pdf>

< 1% match (15-Haz-2019 tarihli internet)

https://www.supplementler.com/bilgi-bankasi/glutamin-nedir?utm_medium=internal-link&utm_source=supp-bb

< 1% match (12-Oca-2016 tarihli internet)

<http://www.msxlabz.org/forum/kimya/304425-amino-asitler-prolin.html>

< 1% match (23-Kas-2016 tarihli internet)

<https://issuu.com/journalagent/docs/solunum2013-2>

< 1% match (10-Nis-2019 tarihli öğrenci ödevleri)

Submitted to Gaziantep Aniversitesi on 2019-04-10

< 1% match (06-May-2016 tarihli internet)

http://quimicanova.sbg.org.br/imagebank/pdf/Vol35No11_2278_35-RV12457.pdf

< 1% match (06-Şub-2019 tarihli internet)

T.C
YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
ULUSAL TEZ MERKEZİ

TEZ VERİ GİRİŞ FORMU

Referans No	10278303
Yazar Adı / Soyadı	MEHMET RAMAT
T.C.Kimlik No	31541366874
Telefon	5417352761
E-Posta	mehmet_rammat1@hotmail.com
Tezin Dili	Türkçe
Tezin Özgün Adı	AZOSPERMİ, OLİGOSPERMİ VE NORMOSPERMİ'YE SAHİP BİREYLERİN SEMENİNDE SERBEST AMİNOASİT PROFİLİNİN İNCELENMESİ
Tezin Tercümesi	INVESTIGATION OF THE FREE AMINOASITIS PROFILE IN THE SEMINAR OF INDIVIDUALS WITH AZOSPERMI, OLIGOSPERMI AND NORMOSPERMI
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	57
Tez Danışmanları	DR. ÖĞR. ÜYESİ ATAMAN GÖNEL
Dizin Terimleri	
Önerilen Dizin Terimleri	

08.08.2019

İmza: