

T.C.
İSTANBUL SABAHATTİN ZAİM ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI
BESLENME VE DİYETETİK BİLİM DALI

**ERKEK ÜREME SAĞLIĞI AÇISINDAN L-KARNİTİN
VE KOENZİM Q10 BAKIMINDAN ZENGİN GIDALAR
İLE GIDA TAKVİYELERİNİN İN VİTRO ORTAMDA
SİNDİRİMLERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Büşra SAĞIR

İstanbul

Ocak-2023

T.C.
İSTANBUL SABAHATTİN ZAİM ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI
BESLENME VE DİYETETİK BİLİM DALI

**ERKEK ÜREME SAĞLIĞI AÇISINDAN L-KARNİTİN VE
KOENZİM Q10 BAKIMINDAN ZENGİN GIDALAR İLE GIDA
TAKVİYELERİNİN İN VİTRO ORTAMDA SİNDİRİMLERİNİN
İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Büşra SAĞIR

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Yasemin YILMAZER

İstanbul
Ocak-2023

TEZ ONAYI

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürlüğüne,

Bu çalışma, jürimiz tarafından Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Beslenme ve Diyetetik Bilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman Dr. Öğr. Üyesi Yasemin YILMAZER

Üye Doç. Dr. Mustafa YAMAN

Üye Dr. Öğr. Üyesi Hilal DEMİRKESEN BIÇAK

Onay

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Erhan İÇENER
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

Yüksek lisans tezi olarak hazırladığım “**Erkek Üreme Sağlığı Açısından L-Karnitin Ve Koenzim Q10 Bakımından Zengin Gıdalar ile Gıda Takviyelerinin İn Vitro Ortamda Sindirimlerinin İncelenmesi**” adlı çalışmanın öneri aşamasından sonuçlandığı aşamaya kadar geçen süreçte bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle uyduğumu, tez içindeki tüm bilgileri bilimsel ahlak ve gelenek çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığımı, bu çalışmamda doğrudan veya dolaylı olarak yaptığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin kaynakçada gösterilenlerden oluştuğunu beyan ederim.

Büşra SAĞIR

ÖNSÖZ

Lisansüstü eğitim sürecim ve tez çalışmam boyunca değerli bilgi ve tecrübelerini benim ile paylaşan Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Yaman'a, tez çalışmamın her aşamasında yanımda olan ve beni yönlendiren değerli danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Yasemin Yılmaz'er'e, laboratuvar aşamasında çalışmamıza yardımcı olan Sayın Araştırmacı Ömer Faruk Mızrak'a, çalışma arkadaşım Sayın Esra Kafcı'ya ve eğitim hayatımın her aşamasında beni gönülden destekleyen aileme teşekkürlerimi sunarım.

Büşra SAĞIR
İstanbul - 2023

ÖZET

ERKEK ÜREME SAĞLIĞI AÇISINDAN L-KARNİTİN VE KOENZİM Q10 BAKIMINDAN ZENGİN GIDALAR İLE GIDA TAKVİYELERİNİN İN VİTRO ORTAMDA SİNDİRİMLERİNİN İNCELENMESİ

Büşra SAĞIR

Yüksek Lisans, Beslenme ve Diyetetik

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Yasemin YILMAZER

Ocak, 2023– 62 Sayfa

Üreme sağlığı bütüncül sağlık yaklaşımının ayrılmaz bir parçasıdır. Üreme sağlığı, üreme sistem ve süreçleri açısından sadece hastalık veya sakatlık durumunun olmaması değil, ayrıca fiziksel, zihinsel ve sosyal bakımdan tam bir iyilik halinde olunması durumudur. Üreme sağlığı hem kadın hem de erkek üreme sağlığının korunması ve geliştirilmesi esasına dayanmaktadır. Dünya üzerindeki çiftlerin %13-15'i infertilite problemi ile karşılaşmaktadır. İnfertilite ise bir yıl veya daha uzun düzenli korunmasız cinsel ilişkiye rağmen klinik bir gebeliğe ulaşılamaması şeklinde tanımlanmaktadır. İnfertilite durumunun gözlemlenmesinde erkek etkisi %50 civarındadır. Erkek infertilitesi çevresel, hormonal ve fizyolojik faktörlere bağlı olarak veya bu durumların birbirleri ile etkileşimi sonucu oluşabilmektedir. Çevresel faktörler bir dizi değiştirilebilir faktörden oluşur, bu faktörler içerisinde beslenme ve besin öğeleri önemli bir yer tutmaktadır. Üreme sağlığının korunması ve geliştirilmesi açısından çeşitli besin öğeleri üzerinde çalışılmıştır. Bu besin öğelerinden L-Karnitin ve Koenzim Q10 sperm motilitesini, spermatogenik süreçleri ve olgunlaşmayı olumlu yönde etkilemesi, semen antioksidan kapasiteni artırılması, reaktif oksijen türlerinin neden olduğu hasarın azaltılması açısından olumlu etkilere sahip besin bileşenleridir. Çalışmamızda L-Karnitin ve Koenzim Q10 içeren 11 farklı gıda maddesi ve 2 gıda takviyesinin in vitro ortamda gastrointestinal biyoerişilebilirliklerini inceledik. İn vitro biyoerişilebilirlik vasıtasıyla besin ögesi seçimlerinin amaçlanan şekilde yapılabilmesi, gıda takviyelerinin biyoerişilebilirliklerinin belirlenebilmesi ve besin seçimlerinde çeşitliliğin sağlanması gerçekleştirilebilir. Çalışmada hayvansal kaynaklı gıdaların biyoerişilebilirliği daha yüksek, bitkisel bazlı besinler ile gıda takviyelerinin

biyoerişilebilirliği daha düşük gözlemlenmiştir. Bu farklılığın nedenleri, pH değişiklikleri, uygulanan ön işlemler ve besinlerin sindirim durumu, besin yapısında yer alan yağ, protein, karbonhidrat içeriğinin farklılığı olabilir. Sonuçlar in vivo biyoerişilebilirliğin beklenenden farklı olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Üreme Sağlığı, Erkek İnfertilitesi, L-karnitin, Koenzim Q10, Biyoerişilebilirlik

ABSTRACT
INVESTIGATION OF IN VITRO DIGESTION OF RICH FOOD
AND FOOD SUPPLEMENTS FOR L-CARNITINE AND
COENZYME Q10 IN TERMS OF MALE REPRODUCTIVE
HEALTH

Büşra SAĞIR

Master, NutritionandDietetics

Thesis Advisor: Asst. Prof. Dr. Yasemin YILMAZER

January, 2023– 62 Pages

Reproductive health is an integral part of a holistic health approach. Reproductive health is not only the absence of disease or disability but also a state of complete physical, mental and social well-being in terms of the reproductive system and processes. Reproductive health is based on the protection and development of both male and female reproductive health. 13-15% of couples around the World experience infertility problems. Infertility is defined as the inability to achieve a clinical pregnancy despite regular unprotected sexual intercourse for one year or longer. The male influence in the observation of infertility status is around 50%. Male infertility may occur due to environmental, hormonal and physiological factors or as a result of the interaction of these conditions. Environmental factors consist of a number of interchangeable factors, which include nutrition and nutrients. Various nutrients have been studied in order to protect and improve reproductive health. Among these nutrients, L-Carnitine and Coenzyme Q10 are nutritional components that have positive effects in terms of positively affecting sperm motility, spermatogenic processes and maturation, increasing semen antioxidant capacity, and reducing the damage caused by reactive oxygen species. In our study, we examined the in vitro gastrointestinal bioaccessibility of 11 different nutrients and 2 food supplements containing L-Carnitine and Coenzyme Q10. By means of in vitro bioaccessibility, nutrient choices can be made as intended, bioaccessibility of food supplements can be determined and diversity in food choices can be achieved. In the study, it was observed that the bioaccessibility of foods of animal origin was higher and the bioaccessibility of plant-based foods and food supplements was lower.

The causes of this difference can be pH changes, pre-processing and digestion status of nutrients, the difference in the content of fat, protein, carbohydrates in the nutrient structure. The results suggest that in vivo bioaccessibility may differ from expected.

Keywords: Reproductive Health, Male Infertility, L-Carnitine, Coenzyme Q10, Bioaccessibility

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	i
BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ	ii
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar LİSTESİ	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
SEMBOLLER LİSTESİ	xii
KISALTMALAR	xiii

BİRİNCİ BÖLÜM

GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Üreme Sağlığı.....	2
1.1.1.1. Erkek Üreme Sağlığı	2
1.2. İnfertilitenin Tanımı ve Erkek İnfertilitesi.....	2
1.3. İnfertilite Sıklığı.....	3
1.4. İnfertilite Nedenleri.....	4
1.5. İnfertiliteyi Etkileyen Faktörler.....	5
1.5.1. Yaş.....	5
1.5.2. Beden Kütle İndeksi.....	5
1.5.3. Fiziksel Aktivite ve Egzersiz.....	6
1.5.4. Kronik Hastalıklar.....	7
1.5.5. Oksidatif Stres	8
1.5.6. Sigara.....	9
1.5.7. Alkol.....	10
1.5.8.Kafein.....	10

1.5.9.Genetik Faktörler	11
1.5.10. Ağır Metaller ve Kimyasallar.....	14
1.6.İnfertilite ve Beslenme	15
1.6.1. Besin Bileşenleri.....	18

İKİNCİ BÖLÜM

MATERYAL VE METOT.....	24
2.1.Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	24
2.2.Numunelerin Hazırlanması.....	24
2.3.Solüsyon ve Standartların Hazırlanması.....	25
2.4.Sindirim Ortamlarının Hazırlanması.....	25
2.5.L-Karnitin Sindirim Prosedürü.....	26
2.6.Koenzim Q10 Sindirim Prosedürü.....	27
2.7.Kromotografik Basamaklar.....	28

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

BULGULAR	30
-----------------------	-----------

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

TARTIŞMA	33
-----------------------	-----------

BEŞİNCİ BÖLÜM

SONUÇ VE ÖNERİLER.....	36
-------------------------------	-----------

KAYNAKLAR	37
------------------------	-----------

ÖZGEÇMİŞ.....	57
----------------------	-----------

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 3.1: Besinlerin Sindirim Öncesi ve Sonrası L-Karnitin Miktarları ve Biyoerişebilirlikleri.....	30
Tablo 3.2: Besinlerin Sindirim Öncesi ve Sonrası Koenzim Q10 Miktarları ve Biyoerişebilirlikleri.....	32

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil1.1: L-Karnitin ve Asetil-L- Karnitin biyokiyasal yapısı.....	18
Şekil1.2: Yağ asitlerinin mitekondriyal β -oksidasyon aşamaları ve L-karnitin ve çeşitli enzimlerin aşamalarda etkilerinin şematik gösterimi	19
Şekil1.3: Koenzim Q10 biyokimyasal yapısı-yükseltgenmiş ve indirgenmiş formu..	21
Şekil1.4: Koenzim Q10'un mitokondriyal elektron transport zincirindeki rolü.....	22
Şekil2.1: L-Karnitinin in vitro gastrointestinal sindirim metodu.....	27
Şekil2.2: Koenzim Q10'un in vitro gastrointestinal sindirim metodu.....	28
Şekil3.1: L-Karnitinin HPLC'de Kromatografisi.....	30
Şekil3.2: Koenzim Q10'un HPLC'de Kromatografileri.....	31

SEMBOLLER LİSTESİ

%: Yüzde

°C: Santigrat Derece

U: Unite

M: Molar

L: Litre

ml: Mililitre

g: Gram

mg: Miligram

Rpm: Revolutions Per Minute (Dakikadaki Devir Sayısı)

Dk: Dakika

nm: Nanometre

µm: Mikrometre

µg: Mikrogram

KISALTMALAR

- WHO: Dünya Sağlık Örgütü
- ABD: Amerika Birleşik Devletleri
- OAT: Oligo-asteno-teratozoospermi
- DNA: Deoksiribo Nükleik Asit
- BKI: Beden Kütle İndeksi
- ROS: Reaktif Oksijen Türleri
- LH: Luteinleştirici Hormon
- FSH: Folikül Uyarıcı Hormon
- LC: L-Karnitin
- LAC: L- Asetil Karnitin
- CoQ10: Koenzim Q10
- HPLC: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
- CAG: Sitozin Adenin Guanin
- KS: Klinefelter Sendrom
- HDVRR: Kalıtsal 1.25-Dihidroksi Dirençli Riket Sendromu
- PWS: Prader-Willi Sendromu
- KF: Kistik Fibrozis
- IL-1 β : İnterlökin-1 β
- IL-6: İnterlökin-6
- IL-8: İnterlökin-8
- TNF- α : Tümör Nekroz Faktör- α

BİRİNCİ BÖLÜM

GİRİŞ

Sağlık bir bütündür ve üreme sağlığı ise bu bütün içerisinde önemli bir yer tutmaktadır. Dünya sağlık örgütü üreme sağlığını “üreme sistemi, süreçleri ve işlevleri ile ilgili tüm konularda sadece hastalık veya sakatlık durumunun olmaması değil, aynı zamanda fiziksel, zihinsel ve sosyal yönden tam bir iyilik halinin olması durumudur” şeklinde tanımlamaktadır. Ayrıca insanların tatmin edici ve güvenli cinsel hayata, üreme yeteneğine ve bunu ne zaman ve ne sıklıkla yapacaklarına karar verme özgürlüğüne sahip olmaları anlamına da gelmektedir (Rowe vd., 2000).

İnfertilite kavramı ise bir yıl veya daha uzun süre düzenli korunmasız cinsel ilişkiye rağmen klinik bir gebeliğe ulaşamaması şeklinde tanımlanmaktadır (Rowe vd., 2000). Dünya üzerinde çiftlerin %13-15'i infertilite problemi ile karşılaşmaktadır. Prevelansı ise ülkeden ülkeye değişmektedir (Emekçi vd., 2015; Zeren, 2016).

İnfertilite durumunun ortaya çıkışında kadına bağlı sebepler, erkeğe bağlı sebepler, nedeni bilinmeyen durumlar ve hastalıklara bağlı oluşan durumlar söz konusu olabilmektedir. Erkek infertilitesi konusu 1974 yılında yapılan Nelson çalışması sonrası dikkat çekmeye başlamış, sonraki yıllarda infertilite durumunun sebepleri ve çözüm yolları üzerine pek çok çalışma yapılmıştır.

Beslenme, sağlığın korunması ve geliştirilmesi üzerinde çok önemli bir yer tutmaktadır. Üreme sağlığının korunması, üreme hormon seviyelerinin korunması, semen kalitesinin yükseltilebilmesi, semen hareketliliğinin artırılabilmesi de beslenme şeklimiz ile bağlantı halindedir (Jurewicz vd., 2018). Biyoerişilebilirlik, gastrointestinal sistemdeki matrisinden salınan ve dolayısıyla potansiyel olarak bağırsak absorpsiyonu için mevcut olan bir maddenin toplam miktarının fraksiyonudur. Gıdalardaki besinlerin biyoyararlanımını tahmin etmek için biyoerişilebilirlik kullanılır (Akça vd., 2019). Biyoerişilebilirlik kavramı beslenmenin yeterli ve dengeli yapılması açısından önemli bir yol göstericidir.

Bu çalışmada erkek üreme sağlığının geliştirilmesi açısından önemli rollere sahip olduğu düşünülen L-Karnitin ve Koenzim Q10 açısından zengin 11 gıda maddesi ve 2 Gıda takviyesinin in vitro ortamda biyoerişilebilirliğinin incelenmesi sonucunda

elde edilen veriler değerlendirilmiştir.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Üreme Sağlığı

Üreme sağlığı, insanların güvenli ve tatmin edici bir cinsel hayata, üreme kapasitesine ve bu kapasitelerini kullanmaya karar verme özgürlüğüne sahip olmaları anlamına gelir (Akın vd., 2009). Üreme sağlığının korunması ve geliştirilmesi, tüm insanlar açısından yaş, cinsiyet, ırk fark etmeksizin hem hak hem de sorumluluktur. Temelde kadın ve erkek üreme sağlığının korunması ve geliştirilmesi esasına dayanmaktadır.

1.1.1.1. Erkek Üreme Sağlığı

Erkek üreme sağlığını olumsuz yönde etkileyen pek çok sorun bulunmaktadır. İnfertilite, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, ürogenital anomaliler, cinsel işlev bozuklukları, üreme organı kanserleri ve andropoz gibi problemler bunlardan birkaçını oluşturmaktadır (Sade vd., 2019). Son yirmi yılda ise infertilite bir üreme sağlığı sorunu olarak daha fazla kabul edilmeye başlanmıştır (Akın vd.,2009).

1.2. İnfertilitenin Tanımı ve Erkek İnfertilitesi

Kısırlık veya infertilite cinsel olarak aktif, kontraseptif kullanmayan bir çiftin 12 ay veya daha uzun süre düzenli korumasız ilişkiden sonra gebelik elde edememesi ile tanımlanan kadın ve erkek üreme sisteminin bir hastalığıdır (WHO, 2018). WHO mevcut son verilerine göre dünya üzerinde 48 milyon çift ile 186 milyon kişinin kısırlık problemine sahip olduğu vurgulanmaktadır. Birincil kısırlık, herhangi bir şekilde gebelik elde edilememesi iken ikincil kısırlık ise daha önce başarılı bir gebelik elde edildikten sonra tekrar gebe kalamama durumudur (Mascarenhas vd., 2012, Boavin vd., 2007; Rutstein ve Shah, 2004).

Kısırlık erkek ile ilgili faktörlere, kadın ile ilgili faktörlere, her iki cinsiyetin kombinasyonuna bağlı faktörlere ve açıklanamayan faktörlere bağlı olarak ortaya çıkabilir (WHO, 2018).

Kadın infertilitesi, tedavisi yapılmamış cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (CYBE) veya doğru ve güvenli bir şekilde yapılmamış kürtaj, doğum sonrası oluşan sepsis veya abdominal/pelvik cerrahi komplikasyonlarının sebep olduğu tıkalı fallop tüpleri, doğal olarak inflamatuvar (endometriozis gibi), konjenital (septat uterus gibi) veya iyi huylu (miyom gibi) olabilen rahim ile ilgili bozukluklar, PCOS ve diğer foliküler bozukluklar, üreme hormonlarının dengesizliğine sebep olan endokrin bozukluklar gibi nedenlere bağlı oluşabilir (Rutstein ve Shah, 2004).

Erkek kısırlığı ise meni atılımında (boşalma kanalları ve seminal veziküller gibi) işlev bozukluklarına neden olan üreme yolunun tıkanması problemlerinden, hipofiz bezi, hipotalamus ve testisler tarafından üretilen hormonların anormalliklerine yol açan hormonal bozukluklardan, testosteron gibi hormonların dengesizliğinden kaynaklanan sperm üretimi bozukluklarından, varikoseller veya sperm üreten hücrelerin yapısını bozan tıbbi tedaviler (kemoterapi gibi) sebebiyle testislerin sperm üretememesinden, normal olmayan sperm fonksiyonu ve kalitesinin varlığından, sperm anormal şekline (morfolojisine) ve hareketine (motilitesine) neden olan durum veya durumlardan etkilenir (Gore ve Chappell, 2015).

Kısırlığın görülmesinde erkek faktörü yaklaşık olarak %50 kadardır (Dohlea vd., 2005).

İnfertilitenin etkili bir şekilde ele alınması, bunun bir hastalık olarak kabul edilmesi, maliyetli ve erişimi zor tedavilere ihtiyacın azaltılması gerekir.

1.3. İnfertilite Sıklığı

Semen kalitesindeki azalma ve erkek doğurganlığındaki değişiklikten ilk kez Nelson ve Bunge tarafından yayınlanan 1974 yılındaki bir çalışmada bahsedilmiş ve günümüze kadar bu konuda pek çok çalışma yapılmıştır (Nelson ve Bunge, 1974). Daha sonraki dönemde 61 çalışmanın meta analizini yapan Carlsen ve ark. 23 ülkeden kısırlık öyküsü olmayan 14.947 erkek üzerinde yaptıkları incelemede 1938 ve 1990 yılları arasında sperm sayılarında önemli bir düşüş buldular (Sengupta vd., 2017).

1997 yılında Swan ve ark. sadece ABD’de ve Avrupa’da sperm yoğunluğunda önemli bir düşüş olduğunu vurgulayan 56 çalışmanın yeniden analizini yayınladı. 2000 yılında, 101 çalışmanın genişletilmiş bir meta-analizinde Swan ve ark. 1934-

1996 döneminde sperm konsantrasyonundaki düşüşü doğruladı. Daha sonra, Rolland ve ark. raporunda 1989'dan 2005'e kadar sperm sayısında %32 düşüş gösterdiği gözlemlenmiştir (Sengupta vd., 2017).

2009 yılında yayınlanan bir çalışmada ise dünya çapında her 10 çiftten birinin kısır olduğu ve bu oranın yarısında erkeğe bağlı sebeplerden kaynaklandığı belirtilmektedir (Safarinejad, 2009). Brezilyada infertilite merkezine başvuran erkeklerin Siqueira ve ark. tarafından incelendiği geniş çaplı retrospektif çalışmada da son 10 yılda semen kalitesinin düşüş eğiliminde olduğu gözlemlenmiştir (Bartello, 2020). Günümüzde kısırlık oranı %13-15 civarındadır (Emekçi vd., 2015). Oran ülkelerin gelişmişlik düzeylerine göre farklılık gösterebilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde infertilite görülme sıklığının gelişmiş ülkelere göre daha yüksek gözlemlenmiştir. Türkiye oranının %10-20 civarında olduğu bildirilmektedir (Zeren, F., 2016).

1.4. İnfertilite Nedenleri

Erkek infertilitesi çevresel, hormonal ve fizyolojik faktörlere bağlı olarak veya bu durumların birbirleri ile etkileşimi sonucu oluşabilmektedir. Primer veya sekonder infertilite olarak gözlemlenebilir. İnfertilite görülme sıklığının büyük kısmını sekonder infertilite oluşturmaktadır (Akın vd., 2009).

Erkek infertilitesinin başlıca nedenleri arasında, cinsel faktörler, ürogenital enfeksiyonlar, varikosel, doğumsal anomaliler, endokrin bozukluklar, immünolojik faktörler, idiyopatik anormal semen ve diğer anomaliler sayılabilir (Dohlea vd., 2005). Bunların dışında erkek aksesuar bezlerinin enfeksiyonları, genetik anormallikler olabilir (Dohlea vd., 2005). Vakaların %40-60'ında tek anormallik semen analizidir ve fizik muayene ve endokrin laboratuvar testlerinde (idiyopatik erkek infertilitesi) ilgili bir öykü veya anormallik yoktur. Semen analizinde sperm sayısında azalma (oligozoospermi), motilitede azalma (astenozoospermi) ve morfolojik incelemede birçok anormal form (teratozoospermi) ortaya çıkar. Genellikle bu anormallikler bir araya gelir ve OAT sendromu olarak tanımlanır (Dohlea vd., 2005).

1.5. İnfertiliteyi Etkileyen Faktörler

Sperm kalitesinin üst düzeyde tutulması ve doğurganlığın ve yavru sağlığının korunması sperm üretim süreçlerinin başarı ile tamamlanmasına bağlıdır. Sperm üretim süreci, belirli hücrel ve moleküler kontrol mekanizmalarına tabi olan ve çevresel koşullara duyarlı hassas bir süreçtir. Bu sürecin seyrini erkeğin yaşı, beden kitle indeksi, fiziksel aktivite durumu, stres, beslenme, sigara, alkol gibi faktörler etkileyebilmektedir. Ayrıca, hava kirliliğine veya kalıcı organik kirleticilere, yüksek sıcaklıklara, plastikleştiricilere, ağır metallere (özellikle kadmiyum, kurşun, demir ve bakır gibi), kemoterapötik ajanlara, çevresel toksik maddelere (akrilamid, endosulfan, bisfenol A ve ftalatlar) maruz kalma, elektromanyetik radyasyon, sistemik enfeksiyon ve testis enfeksiyonu ve varikozel spermatozoadaki oksidatif stres düzeylerini artırarak süreci olumsuz etkileyebilir (Bisht vd., 2017).

1.5.1. Yaş

Erkekler genel olarak tüm yaşamları boyunca doğurganlığını korusa da hormonal durum, cinsel işlev ve sperm üretimi yaşla birlikte azalmaktadır (Busetto vd., 2020). Dahası, sperm kromatin ve DNA bütünlüğü yaşlanma ile azalmaktadır. Yaşlanma aynı zamanda lipid peroksidasyonundaki, proteinlerin ve DNA'nın oksidasyonundaki artış ile de ilişkilidir (Busetto vd., 2020).

1.5.2. Beden Kütle İndeksi

Yapılan çalışmalarda BKİ'nin sperm sayısı, konsantrasyonu ve semen hacmi gibi faktörleri olumsuz yönde etkileyebileceği bulunmuştur (Guo vd., 2017). Çok sayıda çalışma, erkek obezitesinin, düşük sperm konsantrasyonu ve düşük ilerleyici sperm hareketliliği insidansının artmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bir çalışmada oligozoospermi insidansı, artan BKİ ile orantılı olarak artmış ve normal kilolu erkeklerde %5,3 iken fazla kilolu ve obez erkeklerde sırasıyla %9,5 ve %15,6 bulunmuştur (Suliga ve Głuszek, 2020).

BKİ'nin sperm üzerindeki etkileri birkaç farklı açıdan incelenebilir. İlk olarak vücut ağırlığının korunması hormonal dengenin sağlıklı bir şekilde sürdürülmesi açısından önemli görülmektedir. BKİ ve bel çevresi yağlanmasının artması doğurganlık ve erektil fonksiyonda azalmaya neden olabilir. Amjad ve arkadaşları infertil erkeklerin,

fertil erkeklere kıyasla daha yüksek BKI'lere ve daha düşük folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH), testosteron ve seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) seviyelerine sahip olduğunu bulmuşlardır (Mann vd., 2020). Artan vücut ağırlığı leptin düzeyinde artışa ve dolayısıyla Leydig hücrelerinden testosteron düzeylerinde düşüşe neden olabilmektedir (Pizzol vd., 2020; Guo vd., 2017). Ayrıca, obez erkeklerin uyku apnesinden kaynaklanan hipoksemi durumu, sabah testosteron konsantrasyonlarındaki düşüşün bir başka nedenidir.

İkinci olarak, obez erkeklerde sperm DNA bütünlüğüne zarar veren seminal makrofaj aktivasyonundaki artıştan kaynaklanan artmış oksidatif stres durumu mevcuttur.

Sperm hücreleri ROS'a karşı oldukça hassastır. Obezitenin varlığı vücutta ROS miktarını arttırdığından sperm hücrelerinin üretimini sekteye uğratabilir (Busetto vd., 2020). Campbell ve ark., obez erkeklerin anormal morfolojiye, düşük mitokondriyal membran potansiyeline ve DNA parçalanmasına sahip sperm yüzdesinin arttığını bulmuştur (Suliga ve Głuszek, 2020). Çalışmalar ayrıca kilo kaybının hem sperm morfolojisi hem de DNA fragmentasyon indeksi (DFI) yüzdesi üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu göstermiştir (Suliga ve Głuszek, 2020).

Üçüncüsü, bazı araştırmacılar, artan skrotal yağlanmadan kaynaklanan termal etkinin sperm hücrelerine zarar verebileceği fikri üzerine yoğunlaşmaktadır.

Son olarak, obezite psikolojik etki nedeniyle erektil disfonksiyon ve cinsellik ile ters bir şekilde ilişkili olabilir (Guo vd., 2017).

1.5.3. Fiziksel Aktivite ve Egzersiz

Erkek infertilitesinin patogeneğinde inflamasyon ve oksidatif stres önemli bir sebep olarak görülmektedir. Sedanter bir yaşam şekline sahip olunması vücut açısından oksidatif stresin artmasına neden olan mekanizmaları etkileyebilir. Fiziksel olarak aktif bir yaşamın benimsenmiş olması kilo kontrolünün sağlanması, stres düzeyinin azalması, kaliteli bir uyku açısından önemli görülmektedir.

Egzersiz, antioksidan savunma sistemini güçlendirdiği ve vücut sıvılarının, organ dokularının inflamasyonunu azalttığı vurgulanmaktadır (Hajizadeh Maleki ve Tartibian, 2018).

Yapılan çalışmalarda egzersiz yapan farelerin, yapmayanlara kıyasla daha yüksek sperm konsantrasyonuna ve hareketliliğine sahip olduğu bulunmuştur (Mann vd., 2020).

24 haftalık direnç egzersizi yapan infertil hastalarda seminal oksidatif stres durumu, inflamatuvar biyobelirteçler, semen parametreleri, sperm DNA bütünlüğü ve gebelik oranındaki değişikliklerin değerlendirildiği bir çalışmada, egzersiz müdahalesinin seminal sitokinleri (IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α), oksidatif stresi ve güçlendirilmiş antioksidanlar tarafından etkilenen inflamasyonu olumlu şekilde hafiflettiği gözlemlenmiştir. Üreme performansını iyileştirebileceği sonucuna varılmıştır (Hajizadeh Maleki ve Tartibian, 2018).

Ağ meta-analizi şeklinde gerçekleştirilen bir sistematik incelemede, müdahalesiz bir kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gebelik oranının aerobik ve direnç egzersizlerinde en yüksek, orta yoğunluklu sürekli antrenmanda yüksek ve sonrasında sırayla tek başına direnç antrenmanında düşük, yüksek yoğunluklu sürekli antrenmanda daha düşük ve yüksek yoğunluklu aralıklı antrenmanda ise en düşük olduğu gözlemlenmiştir. Canlı doğum için en iyi sonuçlar orta yoğunluklu sürekli antrenmanda gözlemlenmiştir. Oksidatif stresin seminal belirteçleri iyileştirme sıralaması ise en yüksekten en düşüğe doğru aerobik ve direnç antrenmanı, orta yoğunluklu sürekli antrenman, yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman, yüksek yoğunluklu sürekli antrenman şeklinde olduğu gözlemlenmiştir. Çalışma sonucunda erkek kaynaklı infertiliteyi iyileştirmek açısından en iyi yaklaşımın aerobik ve direnç egzersizi olduğu vurgulanmıştır (Hajizadeh Maleki vd., 2021). Bazı çalışmalar ise egzersiz yoğunluğunun artmasının, artan DNA fragmentasyonu ile alakalı olarak semen parametrelerini olumsuz yönde etkilediğini vurgulamaktadır (Hayden vd., 2018).

Fiziksel olarak daha aktif olmak obezite ve metabolik sendrom gibi durumlara karşı koruyucu olması sebebiyle de üreme sağlığı üzerinde olumlu etkileri olabilir.

1.5.4. Kronik Hastalıklar

Obezite durumuna ek olarak diyabet, hipertansiyon gibi hastalık durumlarında da üreme sağlığı etkilenebilmektedir. Abdel-Fadeil ve ark., sıçanlarda diyabeti incelemiş ve diyabetik sıçanların diyabetik olmayan sıçanlara kıyasla sperm

konsantrasyonunun, hareketli sperm yüzdesinin, LH ve testosteron düzeylerinin azaldığını bulmuştur. (Abdel-Fadeil vd., 2019) Condorelli ve ark. ise diyabetin sperm fonksiyonu üzerindeki etkisini incelemiştir. Çalışmaları, tip 1 veya tip 2 diyabetli erkeklerin kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha düşük sperm konsantrasyonuna ve daha düşük progresif motiliteye sahip olduğunu gözlemlemiştir (Mann vd., 2020).

Guo ve ark., hipertansiyonu olan erkeklerin, hipertansif olmayan erkeklere kıyasla daha düşük semen hacmine, sperm motilitesine, toplam sperm sayısına ve toplam hareketli sperm sayısına sahip olduğunu bulmuştur (Mann vd., 2020).

Hipertansiyona ek olarak, Shiraishi ve ark., tanımlanmış hiperlipidemi, hiperürisemi ve cilt hastalıklarının kısır erkeklerde doğurgan erkeklere göre anlamlı derecede daha yaygın olduğu görmüştür. Chen ve ark., metabolik sendromun varlığının normal sperm morfolojisinin yüzdesindeki düşüşle ilişkili olduğunu bulmuştur (Mann vd., 2020).

1.5.5. Oksidatif Stres

Oksidatif stres, oksijen seviyelerinin ve oksijenden türetilen serbest radikallerin hücrenin doğal antioksidan savunmasını alt ettiği durumu tanımlar. Oksidatif stres, sperm hücresi plazma zarında bulunan protein ve lipidlerin eş zamanlı olarak hasar görmesi sonucu DNA bütünlüğünü bozarak sperm fonksiyonunu olumsuz yönde etkiler, dolayısıyla hücre zarı akışkanlığını ve geçirgenliğini etkiler (Bisht vd., 2017; Comhaire ve Mahmoud, 2003).

İnsan sperminin antioksidan enzim kapasitesi düşüktür ve oksidatif stresi tamamen nötralize edemez. Sperm aktivitesinde azalma ile ROS seviyeleri arasında ters bir ilişki olduğu belirtilmektedir (Noreini vd., 2021).

Oksidatif stres, ağırlıklı olarak, çoğu değiştirilebilir olan bir dizi yaşam tarzıyla ilgili faktörden kaynaklanır (Bisht vd., 2017) ve sperm üretim süreci oksidatif stres durumuna karşı oldukça hassastır. ROS maruziyeti yüksek düzeyde sperm DNA parçalanmasına, daha düşük dölleme ve gebelik oranlarının gözlemlenmesine neden olmaktadır (Asghar vd., 2014).

Kısırlık vakalarının yaklaşık %30-80'i oksidatif stres ve azalmış seminal toplam antioksidan kapasite seviyesinden kaynaklanır (Ahmadi vd., 2016).

Artan ROS seviyesi, yüksek sıcaklık, elektromanyetik dalgalar, hava kirliliği, böcek öldürücüler, alkol tüketimi, obezite ve kötü beslenme gibi çevresel faktörlerden kaynaklanabilir (Ahmadi vd., 2016).

Çalışmalar, antioksidan takviyesinin spermin sayısını, hareketliliğini, morfolojisini ve bazen DNA bütünlüğünü iyileştirdiğini gözlemlemiştir (Busetto vd., 2020). Hem doğum oranlarını yükseltmek hem de gebelik sonuçlarını iyileştirmek açısından erkek infertilitesinde pek çok antioksidan kullanılabilir (Bisht vd., 2017). C vitamini, E vitamini, Glutasyon, L-Kartnitin, Koenzim Q10 gibi antioksidan maddeler üzerinde çalışmalar yapılmaktadır (Bisht vd., 2017).

Yapılan bir çalışma C vitamini, E vitamini ve Koenzim Q10 alımı gibi antioksidanların bir kombinasyonunun alımının infertil erkeklerde semen parametrelerini etkili bir şekilde iyileştirebileceğini göstermiştir (Ahmadi vd., 2016).

1.5.6. Sigara

Tütün ürünleri nikotin, kadmiyum ve kurşun gibi ağır metaller de dahil olmak üzere 4000'den fazla farklı kimyasal ve bileşen içerir. Bunların çoğu, genel olarak tütün dumanında bulunmaktadır. Tütün ürünlerinin tüketimi bireysel olarak bozulmuş sperm parametreleriyle bağlantılıdır. Genel olarak, tütün içimi azalmış sperm yoğunluğu, hareketliliği, canlılığı, normal morfolojisi ve semen hacminin azalması ile ilişkilendirilmiştir. Tütün ayrıca üreme hormonu işlev bozukluğu ile ilişkilidir (Sengupta vd., 201; Mann vd., 2020). Ek olarak, anne-babanın tütün kullanımı sonucu bebeğin anne karnında tütüne maruz kalmasının erkek bebeğin doğurganlığını etkilediği rapor edilmiştir. Dünya çapında erkek yetişkinlerin üçte birinden fazlası tütün kullanmaya devam etmekte ve bu da tütünün, erkek doğurganlığının azalmasına katkıda bulunan önemli bir faktör olarak görülmesine neden olmaktadır (Mann vd., 2020).

1.5.7. Alkol

Yapılan bazı çalışmalarda kronik alkol tüketimi cinsel disfonksiyona neden olabilmektedir (Güneş vd., 2018). Alkolün hipotalamik-hipofiz-gonadal (HPG) ekseninin ve spermatogenezin düzenlenmesini değiştirerek erkek üreme sistemini etkilediği düşünülmektedir. Sağlıklı genç erkeklerle ilgili çoğu çalışma, daha yüksek

alkol tüketiminin testosteron seviyeleri ile pozitif ve seks hormonu bağlayıcı globulin seviyeleri ile ters ilişkili olduğunu bulmuştur (Shiels vd., 2009; Hansen vd., 2012). Aynı zamanda alkol tüketimi normal sperm sayısı, sperm yüzdesi ve normal sperm morfolisi ile ters orantılıdır (Muthusami ve Chinnaswamy, 2005; LaVignera vd., 2013). Bazı çalışmalarda ise alkol tüketimi ile infertilite arasında ilişki tespit edilememiştir. Avrupa ve Amerikalı 8344 sağlıklı erkeğin incelendiği kesitsel bir çalışmada tüketilen alkol çeşidi, tüketim miktarının normal sınırlarda tutulması sperm kalitesini etkilemediği, 30 birimin üzerinde alkol tüketiminin ise serbest testosteron düzeyinde artışa ve hormonal dengesizliklere sebep olabileceği vurgulanmıştır (Jensen vd., 2014).

1.5.8. Kafein

Kafein tüketiminin erkek infertilitesi ile ilişkisi hakkında çalışmalar çelişkilidir. Bir çalışma kafein tüketiminin sperm DNA'sına zarar vererek erkek üreme işlevi üzerinde olumsuz bir etkisi olabileceğini göstermiştir (Ricci vd., 2017). Erkek genital sisteminde başlıca işlevi germ hücrelerine destek, besin ve koruma olan sertoli hücrelerinin çeşitli kafein konsantrasyonlarında kültürleyerek inceleyen bir çalışma düşük ve orta konsantrasyonlarda kafeinin germ hücrelerinin hayatta kalmasını iyileştiren laktat üretimini uyardığını gözlemlemiştir. Ancak yüksek kafein konsantrasyonlarının, sertoli hücrelerinin antioksidan kapasitesini önemli ölçüde azaltabileceği görülmüştür. (Hayden vd., 2018)

Yine günde 300 mg dan fazla kafein alan erkeklerde günde 100 mg dan az alkol alan erkeklere göre doğurganlık oranı istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen 0.72 daha az bulunmuştur (Hayden vd., 2018). Bir başka çalışma semen parametreleri ile kafein alımının ilişkili olmadığını ancak kafein alımının en yüksek ve en düşük olduğu gruplarda canlı doğum oranının azaldığını tespit etmiştir (Hayden vd., 2018).

Sistemik inceleme şeklinde yapılan bir çalışmada ise kafein miktarı ne olursa olsun kısırlıkla alakalı olmadığı sonucuna varılmıştır (Bu vd., 2020). Diğer bir derlemede ise kafein tüketiminden ziyade kafeinin hangi kaynaktan geldiğinin daha önemli olduğu düşüncesi üzerinde yoğunlaşmıştır. Kola ve kafein içeren alkollü içeceklerden gelen kafeinin sperm hasarına sebep olabileceği vurgulanmaktadır (Ricci vd., 2017).

1.5.9.Genetik Faktörler

Örtüşen genetik ve çevresel faktörler, hem erkeklerde hem de kadınlarda androjen aktivitesine ve cinsiyet hormonlarına, kilo ve vücut kompozisyonuna duyarlılığı düzenlemede anahtar rolü olan androjen reseptörü (AR) dahil olmak üzere obeziteye ve kısırlığa katkıda bulunur.

Androjen reseptörünü kodlayan gen, X'e bağlıdır ve Xq11.2-q12 kromozom bölgesine lokalizedir. X'e bağlı AR geni, uzunluğu değişen ve gen ekspresyonu ile ters orantılı olan bir polimorfik CAG trinükleotid tekrarı içerir (Butler ve Manzardo, 2015). Bir polimorfik CAG trinükleotid tekrarı, AR geninde bulunur ve normal bireylerde uzunluğu 8 ile 35 tekrar arasında değişir.

CAG tekrar uzunluğu ile androjen eylemlerinin gücünü ve seks hormonlarına duyarlılığı etkileyen reseptör ifadesi arasında ters bir korelasyon vardır. Daha az sayıda CAG tekrarı olan bireyler, daha yüksek AR gen ekspresyon seviyeleri sergiler ve testosterona duyarlılıklarını artıran daha fonksiyonel AR reseptörleri üretir (Butler ve Manzardo, 2015).

Birkaç nadir genetik sendromda, obezite ve infertilite fenotipleri ortak olarak gözlemlenir ve en klasik olanı, çocuklarda yaşamı tehdit eden obezitenin en yaygın nedeni olarak kabul edilen Prader-Willi sendromudur (PWS). PWS, 15q11–q13 kromozom bölgesinde yer alan baba tarafından ifade edilen genlerin kaybından kaynaklanır (Butler ve Manzardo, 2015).

Prader-Willi sendromu infantil hipotoni, yetersiz emme ve beslenme güçlükleri, hipogonadizm/hipogenitalizm ve infertilite, büyüme hormonu eksikliği dahil olmak üzere kısa boy ve küçük eller/ayaklar, bilişsel ve davranışsal problemler ve erken çocukluk döneminde kontrol edilmezse belirgin obeziteye yol açan hiperfaji ile karakterizedir.

Ergenlik döneminde kadınlarda düşük östrojen erkeklerde düşük testesteron seviyeleri gözlemlenmektedir (Butler ve Manzardo, 2015).

Yaş aralığı 2 ile 47, ortalama yaşı 19(\pm 10.2) olan 27 sendromik olmayan obez, 33 zayıf kontrol ve 28 prader-willi sendroma sahip bireyin kıyaslandığı çalışmada AR geni CAG tekrar uzunluğu ve vücut kitle indeksi ve ağırlık ölçümleri araştırılmıştır. Çalışma genç hollandalı erkeklerde ergenlik öncesi ve boyunca CAG tekrar uzunluğu ve boylamsal yükseklik arasında ters bir ilişki olduğunu ve bu durumun testesteron

duyarlılığını ve etki düzeylerini azaltabileceğini, erişkinlerde ise CAG tekrar uzunluğu açısından farklılık gözlemlenirse de tepe standart sapmasının daha yüksek oranda zayıf ve obez kişilerle pozitif kolerasyon gösterdiğini fakat PWS grubunda bu durum gözlemlenmediğini ortaya koymuştur. Sonuçlar PWS'nin obezite ve kısırılıkta cinsiyet hormonları ve AR gen etkileşiminin rolünü desteklemektedir (Butler ve Manzardo, 2015).

1942'de Harry F. Klinefelter, Edward C Reifenstein ve Fuller Albright tarafından jinekolojik mastia, azospermi, hyalinize ve küçük testisler, yüksek folikül uyarıcı hormon (FSH) seviyeleri ve hipogonadizm ile karakterize edilen Klinefelter sendromu yaklaşık olarak her 660 erkekten birini etkileyen, en yaygın cinsiyet kromozomu bozukluğudur. Bu sendrom bir veya daha fazla ekstra X kromozomunun varlığı ile karakterize edilir ve en yaygın tipi karyotip 47,XXY olan bir hastalıktır. Klinefelter sendromlu 'prototipik' erkek geleneksel olarak uzun boylu, dar omuzlu, geniş kalçalı, seyrek vücut kılı, jinekomasti, küçük testisler, androjen eksikliği, azospermi ve azalmış sözlü zeka ile tanımlanmıştır (Bojesen ve Gravholt, 2007).

Klinefelter sendromlu hastalar, cinsel özelliklerin, kas kütlelerinin ve kemik yapısının uygun erkeksi gelişimini sağlamak ve hipogonadizmin uzun vadeli zararlı sonuçlarını önlemek için ergenlik döneminde başlayan ve ömür boyu devam edecek olan testosteron takviyesi ile tedavi edilmelidir; bununla birlikte, Klinefelter sendromlu hastalar için optimal testosteron rejimi henüz belirlenmemiştir (Bojesen ve Gravholt, 2007).

Klinefelter sendromlu erkeklerde cinsel işlev ayrıntılı bir şekilde araştırılmamıştır ancak %70'inde 25 yaşından itibaren libido azalması bildirilmiştir (Bojesen ve Gravholt, 2007). Yaşın yanı sıra, hormon kalıpları ve testis hacmi de KS hastalarında sperm üretim oranlarını etkilemektedir (Corona vd., 2017). Eretil disfonksiyon prevalansı yaş ile birlikte artarken, serum testosteron seviyeleri azaldıkça libido azalması yaygın hale gelir (Barbonetti vd., 2021). KS'de androjen eksikliğinin yaşla birlikte kötüleşmesinin düşük testosteron seviyelerinin oluşmasına neden olabileceği ve eretil disfonksiyonu arttırabileceği varsayılmaktadır (Barbonetti vd., 2021).

D vitamini sistemik kalsiyum homestazı ve kemik mineralizasyonu bağlantılı bir vitamindir. D vitamini metabolizmasında anahtar işlevlere sahip olan 1 α -hidroksilaz

(Cyp27B1) birçok hücre ve dokudan ekspres edilir, D vitamininin klasik etkilerinin dışında etki yaratabileceğini düşündürür (Tiosano ve Weisman, 2019).

VDR ve CYP27B1, hem insanlarda hem de farelerde üreme organlarında, kadınlarda endometrium ve plasenta dahil olmak üzere oositler, teka ve granüloza hücreleri ve erkeklerde Leydig hücrelerinde, germ hücrelerinde, olgun spermatozoa, epididim ve prostatta ekspres edilir (Tiosano ve Weisman, 2019).

Farelerde D vitamini eksikliğinin bozulmuş doğurganlıkla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Tiosano ve Weisman, 2019).

Kalıtsal 1,25-Dihidroksi Vitamin-D Direçli Riket (HDVRR) dişi ve erkek cinsiyetlerinin eşit oranda etkilendiği otozomal resesif bir hastalıktır. Tiosano ve Weisman çalışmasında 16 HDVRR'li hasta (4 evli erkek, 2 evli kadın, 7 bekar kadın, 3 bekar erkek) çalışmaya dahil edilmiştir. Bireylerin menarj yaşları, korunma zamanları, gebelik sayıları, kürtaj, sağlıklı yenidoğan sayıları incelenmiş ve çalışma sonucunda üreme sağlığı açısından HDVRR'nin normal D vitamini seviyelerine sahip kişilerden farklı olmadığı gözlemlenmiştir ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Tiosano ve Weisman, 2019).

Kistik Fibrozis, ilk olarak akciğerler olmak üzere bağırsaklar, pankreas, karaciğer ve böbrekleri etkileyen genetik bir hastalıktır. KF'li hastaların %95-98'i azospermiktir (Sawyer vd., 2015).

22q11.2 Delesyon Sendromu (22q11.2DS) veya DiGeorge Sendromu, insanlarda en sık görülen mikrodelesyon sendromudur. Bebeklik ve erken çocukluk dönemlerinde gözlemlenmeye başlayan ciddi konjenital kalp hastalığı, palatal anomaliler ve neonatal hipokalsemi mevcuttur. Daha sonrasında ilerleyen dönemlerde zihinsel problemler, tekrarlayan nöbetler, tiroid hastalığı, psikiyatrik durumlar gözlemlenir. 22q11.2DS'li (75 erkek, 83 kadın, ortalama yaş 34.3 yıl) 158 yetişkin birey üzerinde geriye dönük olarak yürütülen bir çalışmadan örnek vakalar alınarak yürütülen bir çalışmada, genel nüfusa kıyasla esas olarak 22q11.2DS'li bebeklerle ilgili olarak, gebelik yaşına göre, küçük canlı doğan yavru prevalansı yüksek gözlemlenmiştir. Bu durumun sebepleri arasında sosyal destek yetersizliği, üreme sağlığı bilgisinin yetersizliği, güvenli olmayan cinsel uygulamalar gibi durumların olabileceği düşünülmüştür (Chan vd., 2015).

1.5.10. Ağır Metaller ve Kimyasal Maddeler

Kurşun ve civa gibi ağır metaller, böcek ilaçları, organik çözücüler, radyasyon, endokrin bozucu bileşikler ve ev yapıştırıcıları gibi çevresel kirleticilerin erkek üreme işlevini tehlikeye attığı yönünde çalışmalar mevcuttur (Sengupta vd., 2017). Yakın tarihli bir rapor, BPA ve diğer pestisitlere maruz kalmanın erkek üreme sağlığı açısından risk taşıdığını göstermektedir (Sengupta vd., 2017; Pizzol vd., 2021).

Spesifik olarak, Ji ve ark., BPA'ya çevresel maruziyetin azalmış sperm konsantrasyonları ve bozulmuş sperm hareket özellikleri ile ilişkili olduğunu buldukları bir kesitsel çalışma yürütmüştür. Srivastava ve ark., daha yüksek seviyelerde BPA ile beslenen sıçanların daha düşük testis ağırlıklarına, daha düşük sperm sayılarına, seminifer tübüllerin germinal tabakasında artan dejeneratif değişikliklere ve daha düşük testosteron seviyelerine sahip olduğu sonucuna ulaşmıştır. Benzer şekilde, Marchiani ve ark., bir ftalat (diizobütil ftalat) ile in vitro inkübasyondan sonra sperm üzerindeki etkileri incelemiş ve bu ftalat ile inkübasyonun sperm progresif motilitesinde önemli bir azalmaya yol açtığını ve spontan sperm akrozom reaksiyonunu indüklediğini gözlemlemiştir (Mann vd., 2020).

Nassan ve diğerleri tarafından yürütülen çalışmada ise birçok ev ürününde bulunan bir antibakteriyel madde olan triklosan, morfolojik olarak daha düşük sperm yüzdesi ile ilişkilendirilmiştir (Mann vd., 2020).

Tüm bu etkenlerin dışında uyku süresi ve kalitesi, yüksek iş stresi, sedanter yaşam tarzı gibi diğer yaşam koşulları da erkek doğurganlığı konusunda söz sahibi olan diğer konulardır (Mann vd., 2020).

1.6. İnfertilite ve Beslenme

Fiziksel, zihinsel ve sosyal yönden tam bir iyilik halinde olma durumu şeklinde tanımlanan sağlık kavramının önemli ve ayrılmaz bir parçası da üreme sağlığıdır. Beslenme ise büyüme, sağlığın korunması ve yaşamın sürdürülmesi için besinlerin kullanılması şeklinde tanımlanmaktadır (Baysal, 2009). Beslenmenin yeterli olmaması veya dengeli bir şekilde yapılmaması bazı hastalıklar üzerinde doğrudan bazılarında ise dolaylı etkilere sahiptir (Baysal vd., 2008). Üreme sağlığı açısından

beslenmenin etkisi de son dönemde üzerinde pek çok çalışma yapılan alanlardan biridir.

Beslenme tipimize ve aldığımız besin maddelerine göre sperm kalite belirteçlerinin değiştiğini gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Bir çalışmada 1 yıl içinde semen analizi yapılan ve besin tüketim sıklığı analizi yapılabilir durumda olan 129 erkek birey, sağlıklı ve sağlıksız olmak üzere belirlenen iki diyet tipine göre değerlendirilmiştir. Sağlıklı beslenme düzenine yüksek uyumun olduğu grupta semen kaliteleri daha yüksek gözlemlenmiştir. Ayrıca bu grupta daha düşük DNA fragmantasyon indeksi daha yüksek ilerleyici hareketlilik yüzdesi ile bağlantılı bulunmuştur (Oostingh vd., 2017). Tam yağlı süt ürünleri, tatlılar ve işlenmiş etlerin düşük alımı; meyve ve sebzeler gibi folat açısından zengin gıda kaynaklarının yüksek miktarda alımı, sağlıklı sperm kalitesi ile pozitif olarak ilişkilendirilmiştir (Oostingh vd., 2017). Yüksek düzeyde meyve, sebze, balık ve tam tahıl tüketimi normalden daha az sperm DNA hasarı ile ilişkilendirilmiştir (Oostingh vd., 2017). Sağlıksız diyet modelinde yer alan şekerin tüketimi ile sperm motilitesi arasında da ters ilişki gözlemlenmiştir (Oostingh vd., 2017).

Beslenme şeklinin kısırlık üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada, infertilite kliniğine tanı amacıyla başvuran hafif oligozoospermisi olan 336 erkek üzerinde çalışılmıştır. Katılımcılarla görüşme yapılmış ve kendilerinden meni örneği sağlanmıştır. Diyet, yiyecek sıklığı anketi ile değerlendirilmiş ve diyet kalıpları faktör analizi ile belirlenmiştir. Erkekler, her bir diyet düzeninin puanlarına göre batı tarzı beslenme, karışık beslenme ve sağlıklı beslenme şeklinde üç gruba ayrılmıştır. Sağlıklı beslenme modeli, yüksek miktarda balık, tavuk, meyve, turpgiller, domates, yeşil yapraklı sebzeler, baklagiller ve tam tahıl alımı ile karakterize edilirken, Batı modeli yüksek miktarda kırmızı ve işlenmiş et, tereyağı, yüksek yağ alımı, tam yağlı süt ürünleri, rafine tahıllar, pizza, atıştırmalıklar, yüksek enerjili içecekler, mayonez ve tatlılar ile karakterize edilmiştir. Çalışma sonucunda sağlıklı beslenme benimseyen deneklerde sperm konsantrasyonunun ve testosteron düzeyinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Jurewicz vd., 2018).

Et alımı ile meni kalite göstergeleri (toplam sperm sayısı, sperm konsantrasyonu, progresif hareketlilik, morfoloji ve meni hacmi) arasındaki ilişkiyi inceleyen ve 155 erkek katılımcı üzerinde yapılan bir diğer çalışmada ise işlenmiş et alımı sperm morfolojisi ile ters orantılı olarak gözlemlenmiştir. Balık alımı ise daha yüksek

sperm sayısı ve morfolojik olarak normal sperm yüzdesi ile ilişkilendirilmiştir (Afeiche vd., 2014).

215 üniversite öğrencisi üzerinde yürütülen başka bir çalışmada da Akdeniz diyet modeli (yüksek sebze, meyve ve deniz ürünleri alımı ile karakterize edilen) ve Batı diyet modeli (yüksek işlenmiş et, patates kızartması ve atıştırma alımı ile karakterize edilen) olmak üzere iki diyet modeli kullanılmıştır. Akdeniz diyet modelini kullanan bireylerde toplam sperm sayısı ile pozitif ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Cutillas-Tolín vd., 2015). Robbins ve ark. ise batı tarzı bir diyet tüketen 21-35 yaşları arasındaki 117 sağlıklı erkeğin diyetine günlük 75 gr ceviz eklemiş ve 12 hafta sonunda ceviz tüketiminin sperm kalitesi üzerine etkisini incelemiştir. Ceviz tüketen grupta sperm canlılığı, hareketliliği ve morfolojisinde iyileşme görülmüş ancak normal diyetine devam eden grupta herhangi bir değişiklik görülmemiştir (Robbins vd., 2012).

Asya popülasyonu üzerinde yürütülen ve sağlıklı diyet, batı tarzı diyet, yüksek karbonhidratlı diyet, yüksek şeker içeren yiyecekler ve yüksek tuzlu yiyecekler şeklinde 5 farklı diyet modelini içeren bir çalışmada batı tarzı diyetle sperm hareketliliğinin ve normal sperm morfolojisinin istatistiksel olarak düşme eğiliminde olduğu gözlemlenmiştir. Benzer şekilde yüksek şekerli besinlerle beslenen grupta düşük sperm konsantrasyonları gözlemlenmiştir. Yüksek sodyumlu beslenme modeli ise sperm morfolojisinde anormalliğin artması ile ilişkilendirilmiştir (Liu vd., 2015). Yüksek karbonhidratlı besinlerin tüketiminin sperm motilitesi ve ilerleyici sperm hareketliliği açısından anormalliklerin artmasına sebep olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca çalışma, yüksek yağlı süt ve et ürünlerinin tüketiminin de semen kalitesini düşürebileceğini vurgulamaktadır (Liu vd., 2015).

Sağlıksız diyetlerden alınan doymuş yağların ve trans yağ asitlerinin aşırı tüketimi, bunların testis hücrelerinde birikmesine neden olabilir. Bu, plazma zarının yağ asidi bileşimini ve spermatogenez sürecini etkileyebilir, testosteron üretimini engelleyebilir ve Leydig hücrelerinin apoptozunu indükleyebilir (Suliga ve Głuszek, 2020).

Yüksek yağlı bir diyet ve obezite, spermatozoanın yapısını, yavru gelişimini ve yaşamın sonraki aşamalarında sağlık durumunu etkileyebilir. Obez bireylerde, hipotalamik-hipofiz gonadal ekseninde bozukluklar, ayrıca östrojen seviyelerinde

artış ve aynı zamanda testosteron, LH ve FSH seviyelerinde azalma gözlemlenir. Sağlıklı beslenme modelleri, daha iyi sperm kalitesi, sperm sayısı, sperm konsantrasyonu ve motilitesi ve daha düşük sperm DNA fragmantasyonu gibi parametrelerde düşük anormallik riski ile ilişkilidir (Skoracka vd., 2020). 701 sağlıklı erkek üzerinde yapılan bir çalışmada, doymuş yağ tüketimi menide daha düşük sperm konsantrasyonu ve daha düşük meni sayısı ile sonuçlanmıştır (Skoracka vd., 2020). Afeiche ve ark. tarafından yapılan çalışmada işlenmiş kırmızı et tüketiminin, ejakülattaki toplam sperm sayısı ve aynı zamanda ilerleyici sperm hareketliliği yüzdesi ile ters orantılı olduğu gözlemlenmiştir (Skoracka vd., 2020).

Besin grupları açısından, yüksek posa alımı, düşük glisemik indeksli besin seçimi (Mahan ve Raymond, 2019) ve antioksidan bakımından zengin sebzeler, meyveler, sert kabuklu yemişler ve tam tahıllar ile balık, deniz ürünleri, kümes hayvanları ve az yağlı süt ürünleri, sperm kalitesi ile pozitif olarak ilişkilendirilmiştir (Salas-Huetos vd., 2019).

Ayrıca vitaminler ve eser elementler gibi mikronütrientlerde sperm motilitesi, normal testiküler gelişim ve spermatogenez ile bağlantılıdır. Fertil ve subfertil erkeklerde seminal plazmadaki folik asit ve çinko sülfat düzeylerinin birbirinden farklı olduğu gözlemlenmiştir. C ve E vitaminin de sperm kalitesi üzerinde olumlu etkilerinden bahsedilmektedir (Oostingh vd., 2017).

Bir çalışmada ise artan selenyum ve çinko, omega-3 (ω -3) yağ asitleri, koenzim Q10 ve karnitin takviyeleri alımının sperm kalitesi ile olumlu bir ilişkisi olduğunu vurgulanmaktadır (Salas-Huetos vd., 2019). Prospektif randomize bir çalışmada ise infertilite problemi olan 70 hastaya CoQ10 ve Se takviyesi yapılmıştır. CoQ10 ve selenyum tedavisi ile 3 aylık tedaviden sonra OAT'li infertil erkeklerde sperm konsantrasyonunda, hareketliliğinde ve semen antioksidan kapasitesinde bir gelişme olduğu gözlemlenmiştir (Alahmar ve Sengupta, 2021).

1.6.1. Besin Bileşenleri

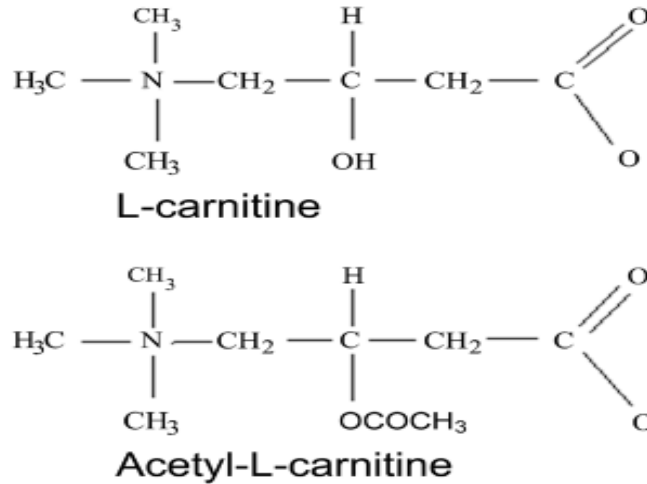
Erkek üreme sağlığı açısından çeşitli vitamin, mineral ve antioksidan öğeler kullanılabilir. Çalışmamızda LC ve CoQ10 açısından zengin besin öğelerinin ve takviyelerin etkileri incelenmiştir. Literatürde LC ve CoQ10 iki antioksidan öğe olarak üzerinde durulan maddelerdir.

1.6.1.1. L-Karnitin

Karnitin, epididimde yüksek konsantrasyonlarda bulunan, esas olarak insan diyetinden elde edilen suda çözünür antioksidan olarak tanımlanmaktadır (Bisht vd., 2017). Serbest karnitin (3-hidroxy-4-N-trimetilaminobutyric asit) ilk olarak 1905 yılında Rus bilim insanları tarafından kastan izole edilmiştir ve sadece L-isomer (L-karnitine, LC) biyoaktif olarak bulunmuştur (Zhou vd., 2007).

L-asetil karnitin (LAC) ve L-karnitin (LC) gibi karnitinler, çoğu memelide metabolizmaya katılır (Salas-Huetos vd., 2019).

L- karnitin, doğada polar ve suda çözünür bir kuaterner amin şeklinde bulunan bir öğedir (Agarwal ve Said, 2004).



Şekil1.1:L-Karnitin ve Asetil-L-Karnitin Biyokiyasal Yapısı

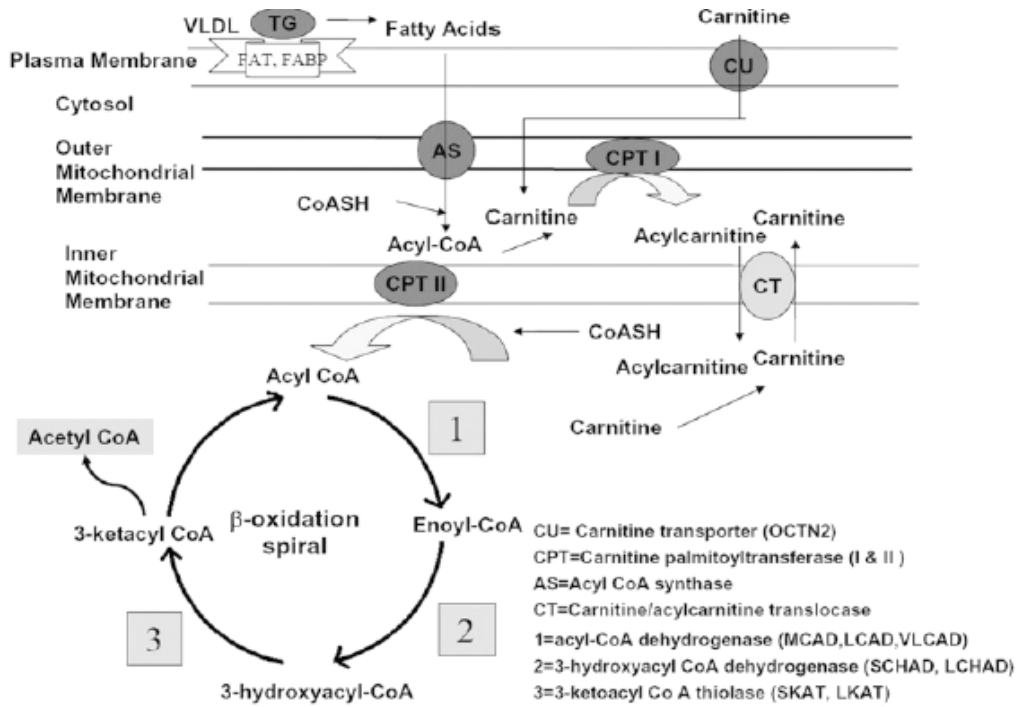
Kaynak:Virmani ve Diedenhofen, 2015

Aslında, LC insan vücudu tarafından de novo biyosentezlenebilir. L-karnitinin yaklaşık %75'i vücut depolarından, %25'i diyetten elde edilirken, sadece %25'i lizin ve metioninden de novo sentezlenir (Abd-Elrazek ve Ahmed-Farid, 2018). Bununla birlikte, insan dokularında bulunan LC, diyetle esas olarak et, kümes hayvanları ve balıklardan gelen eksojen kaynaklıdır (Zhou vd., 2007).

L-karnitin, özellikle kas, iskelet, kalp ve üreme sisteminde epididim gibi yüksek enerji gerektiren dokularda yoğunlaşmıştır (Abd-Elrazek ve Ahmed-Farid, 2018).

Vücuttaki L-karnitin'in yaklaşık %98'i iskelet kaslarında ve kalpte depolanır. L-karnitin, karaciğer %1 ile %6 arasında bulunurken, hücre dışı sıvılarda %0 ile %6 arasında bir konsantrasyonda bulunur (Agarwal ve Said, 2004).

L-karnitin, uzun zincirli yağ asitlerinin hücresel sitozolden mitokondriyal matrikse translokasyonu için gerekli olan taşıma mekanizmalarında önemli bir rol oynar, burada oksitlenebilir, enerji üretebilir ve solunum zinciri komplekslerini uyarabilir (Comhaire ve Mahmoud, 2003; Mongioi vd., 2016).



Şekil1.2:Yağ asitlerinin mitokondriyal β -oksidasyon aşamaları ve L-karnitin ve çeşitli enzimlerin aşamalarda etkilerinin şematik gösterimi

Kaynak:Shekhawat vd., 2005

Karnitinler epididimde hem serbest hem de asetillenmiş formlarda birikir ve serbest yağ asitlerinin mitokondriye girişini ve kullanımını kolaylaştırarak mitokondrideki hücresel enerjiyi artırırlar, ayrıca yağ asidi oksidasyonunu azaltarak mitokondriyal zarların fosfolipid bileşimini iyileştirirler (Mora-Estevés ve Shin, 2013).

Ayrıca karnitin, hücre zarını ve DNA'yı serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hasara karşı korur (Zhou vd., 2007). Antioksidan olarak rol oynar (Salas-Huetos vd., 2018). Protein oksidasyonunu ve laktat oksidatif hasarını önler (Zhou vd., 2007).

LC ve LAC, sperm motilitesini, spermatogenik süreci ve olgunlaşmayı olumlu yönde etkileyen spermatozoa tarafından kullanılmak üzere anında mevcut enerji sağlayarak sperm metabolizmasında önemli görev üstlenir (Salas-Huetos vd., 2018; Mongioi vd., 2016). Sperm olgunlaşmasında ve metabolizmasında anahtar rol oynayan LC, spermlerin hücresel enerjisini artırarak yağ asidi oksidasyonunu azaltmaktadır (Bisht vd., 2017).

Aktif sekreter mekanizması nedeniyle epididimal sıvıda bulunan yüksek LC seviyeleri, sperm metabolizmasında önemli bir role sahiptir ve ayrıca sperm motilitesinin başlamasının epididim lümeninde LC ve sperm hücrelerinde LAC artışıyla ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır (Zhou vd., 2007).

Varikoselli veya varikoselsiz oligo- ve/veya asteno- ve/veya teratozoospermili 104 denekte yürütülen bir çalışmada LC, LAC ve diğer mikro besinlerle 6 aylık takviyenin sperm kalitesi üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonunda takviye alan grupta sperm sayısı ve konsantrasyonun önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir (Busetto vd., 2018).

LC'in antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptotik özelliklere sahip olduğu vurgulanmaktadır (Abd-Elrazek ve Ahmed-Farid, 2018; Agarwal ve Said, 2004). Antioksidan aktivitesinin bir sonucu olarak sperm glikoz alımını ve sperm canlılığını artırdığına ve kromatin kalitesini yükselttiğine yönelik çalışmalar da mevcuttur (Abd-Elrazek ve Ahmed-Farid, 2018; Aliabadi vd., 2012).

Lenzi ve ark. tarafından yaşları 20-40 arasında olan 100 infertil erkeğe 2g/gün LC takviyesi ve plasebo şeklinde gerçekleştirilen çalışmada LC takviyesi yapılan grubun semen kalitesinin arttığı gözlemlenmiştir (Lenzi vd., 2003).

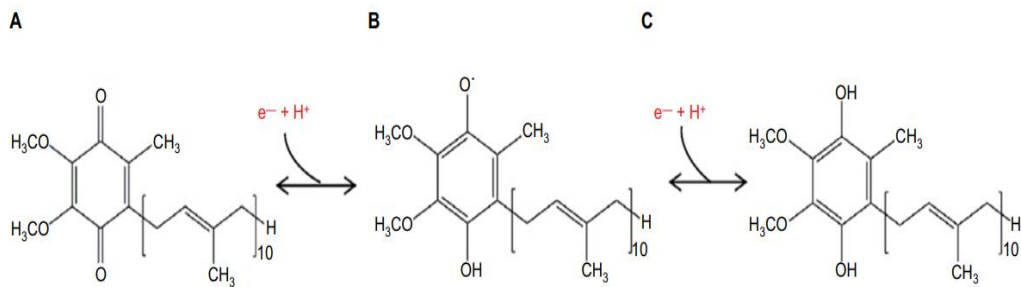
Ortalama yaşı 30 olan 60 idiyopatik astenozoospermiden etkilenen infertil erkeklerde LC veya LAC veya kombine LC ve LAC tedavisinin kullanıldığı 6 aylık, çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, uzun süreli karnitin tedavisinin sperm fonksiyonunu ve döllenme kapasitesini iyileştirmede etkili olabileceği gözlemlenmiştir. Çalışmanın bitiş noktalarını takiben, idiyopatik astenozoospermiden etkilenen hastalarda, özellikle başlangıç değerleri ve başlangıç toplam oksiradikal

değerlerinin daha düşük olduğu, LC ve LAC uygulamasının sperm motilitesini arttırmada etkili olduğu sonucuna varılmıştır (Balercia vd., 2005).

Bir prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik deneyde 19-44 yaş arasında idiyopatik OAT'li 175 erkek 12 ay boyunca LC takviyesinin yapıldığı bir deneye tabi tutulmuştur. Karnitin takviyesinin sperm üzerinde ilerleyici hareketlilik, canlılık ve sperm DNA parçalanmasında koruma açısından pozitif etkileri olduğu gözlemlenmiştir (Micic vd., 2019). Diyabetik sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışma ise LC'nin serum glikoz seviyesini düşürdüğünü, spermatojenik hücre epitelinin çapını ve kalınlığını iyileştirdiğini, germ hücrelerinin apoptozunu azalttığını ve epididimal sperm parametrelerini iyileştirdiğini göstermiştir (Mardanshahi vd., 2019).

1.6.1.2. Koenzim Q10

Ubiquinone olarak da bilinen koenzim Q10, elektron taşıma zincirinde merkezi role sahip bir antioksidan moleküldür ve aerobik hücresel solunuma katılır (Salas-Huetos vd., 2019). CoQ10 aerobik şartlarda yükseltgenmiş kinon formunda (ubikinon 10), anaerobik şartlarda ise indirgenmiş kinol halinde (ubikinol 10) bulunur (Ercan, 2009).

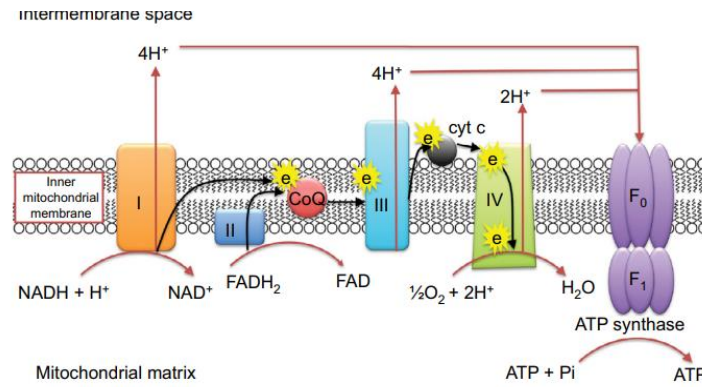


Şekil1.3: A.Koenzim Q10 biyokimyasal yapısı [Ubiquinone, CoQ (2,3-dimethoxy-5-methyl-6-decaprenyl-1,4-benzoquinone)] B.Semikinon radikal formu, CoQH C.Ubiquinol, CoQH (2,3-dimethoxy-5-methyl-6-decaprenyl-1,4-benzohydroquinone)

Kaynak:Rodick vd., 2018.

Koenzim Q10, seminal sıvıda organik peroksit oluşumunu engelleyerek sperm OS'sini azaltabilir ve sperm kalitesini artırabilir (Salas-Huetos vd., 2019).

CoQ10, hücresel solunumda ayrılmaz bir rol oynar ve yüksek seminal CoQ10 seviyeleri, sperm motilitesi ve antioksidan kapasite ile ilişkilidir (Omar vd., 2019). CoQ10'un ayrıca insan hücre sinyalizasyonu, metabolizması ve taşınmasında yer alan genlerin ekspresyonunu etkilediği gösterilmiştir (Banihani vd., 2014). CoQ10, mitokondriyal solunum zincirinin bir bileşenidir ve hem enerji metabolizmasında hem de hücre zarları ve lipoproteinler için yağda çözünür zincir kırıcı antioksidanlar olarak çok önemli bir rol oynar (Balercia vd., 2009b; Lafuente vd., 2013).



Şekil1.4:Koenzim Q10' nun mitokondriyal elektron transport zincirindeki rolü

Kaynak:Rodick vd.,2018

Ayrıca CoQ10, tokoferol ve askorbat gibi diğer antioksidanları geri dönüştürebilir ve yenileyebilir (Safarinejad, 2012).

CoQ10'un ekzojen uygulaması semendeki hem ubiquinone hem de ubiquinol seviyelerini artırır ve idiyopatik astenozoospermiden etkilenen hastalarda sperm kinetik özelliklerini iyileştirmede etkili olabileceği vurgulanmıştır (Banihani vd., 2014).

CoQ10'un eksojen uygulamadan sonra semen kalitesi üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada 6 aylık tedaviden sonra sperm hücresi hareketliliği açısından olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Bir başka meta analizde CoQ10'un sperm hareketliliği üzerinde etkili olduğu gözlemlenmiştir (Vishvkarma vd., 2020). Bu durumun

muhtemel nedeninin ise mitokondriyal biyoenerjideki rolü ve antioksidan özelliklerinin varlığı olabileceği düşünülmüştür (Balercia vd., 2004).

Balercia ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışma CoQ10 uygulamasının sadece mitokondriyal solunum zincirindeki işleviyle değil, aynı zamanda antioksidan özellikleriyle de ilişkili olarak astenozoospermi tedavisinde olumlu bir rol oynayabileceği yönünde sonuçlar elde etmiştir (Balercia vd., 2009a).

287 infertil erkek üzerinde gerçekleştirilen çalışmada 12 ay boyunca 300 mg CoQ10 takviyesinin sperm yoğunluğu, morfolojisi ve hareketliliğini arttırdığı tespit edilmiştir (Safarinejad, 2012).

Mevcut çalışmamız sperm motilitesi, canlılığı, sayısı, kalitesi üzerinde olumlu etkileri olduğu çeşitli çalışmalarla da vurgulanmış olan CoQ10 ve LC açısından zengin 11 farklı besin ve 2 gıda takviyesinin vücuttaki sindirimini incelemek ve biyoerişilebilirliğini anlayabilmek amacıyla yürütülmüştür. Biyoerişilebilirlik için çalışma in vitro ortamda gastrointestinal sindirim aşamaları takip edilerek tamamlanmıştır. İn vivo ve in vitro ortam arasında biyoerişilebilirlik bağlantısının tespiti, besin biyoyararlanımını ayırt etmek açısından önemli görülmektedir (Dupont vd., 2010; Barbé vd., 2013). İn vitro sindirim aşamaları ağız, mide ve ince bağırsak ortamlarından oluşmaktadır.

İKİNCİ BÖLÜM

METARYEL VE METOD

Çalışma İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Beslenme ve Gıda Laboratuvarında Ocak-Temmuz 2021'de yürütülmüştür. Çalışmaya L-Karnitin açısından zengin tavuk, balık, kaşar peyniri, süt ve kırmızı et; KoenzimQ10 açısından zengin yumurta,

kırmızı et, ıspanak, ilek, brokoli ve karnabahar ile 30 mg CoQ10 içeren gıda takviyesi ve 500 mg serbest form LC içeren besin takviyesi alınmıştır.

2.1.Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler; Askorbik Asit(AA), Sodyum Klorür (NaCl), re, ürik asit, Pankreatin (domuz pankreasından 8xUSP spesifikasyonlarından) ve Alfa-amilaz (*Aspergillus oryzae* tozu,1.5 U/mg), Sodyum Hidroksit (NaOH), Hidrojen Klorür (HCl), Potasyum Klorür (KCl), Kalsiyum Kloridmonohidrat ($\text{CaCl}_2\text{H}_2\text{O}$), Sodyum Bikarbonat (NaHCO_3) şeklinde dir.

2.2.Numunelerin hazırlanması

Numuneler öncelikle tüketime hazır hale getirildi. Et grubu besinler önceden ısıtılmış 180°C fırında, tavuk, balık 20 dk., kırmızı et 30 dk. süre ile pişirildi. Daha sonra blenderdan geçirilerek öğütüldü. Kaşar peyniri blenderden geçirildi, yumurta kaynamaya başladıktan sonra 5 dk daha haşlandı ve soğutulup küçük parçalar haline getirildi. ilek atal yardımıyla ezildi. Karnabahar, brokoli ve ıspanak 5 dk haşlandıktan sonra küçük parçalar haline getirildi. Bu gıda maddelerinin tamamından sindirim öncesi ve sonrası metotları uygulanmak üzere 3 adet 5 gramlık numuneler hassas terazi yardımı ile alındı. Sindirim metotları uygulanmasında standart olarak SIGMA SA-840092 L-Karnitinden 1,4 gram, SIGMA SA-C9538 Koenzim Q10'dan 0,287 gram kullanıldı.

2.3.SolüsyonveStandartlarınHazırlanması

Fosfat Tampon özeltisi (0,1 M): 1 L'lik balon jojeye1 g L-askorbik asit ve 13,6 g potasyum dihidrojen fosfat tartıldı, hacim deiyonize suyla tamamlandı ve pH 7,5 olacak şekilde hazırlandı (Mızrak, 2019).

Sodyum Asetat (0.1M) İçeren özelti: 100 ml'lik bir erlene 0.82 g sodyum asetat, 1 g askorbik asit ve 10 g sodyum klorit tartıldı. Karışım deiyonize suda çözdürüldü. Sonrasında 1 M NaOH ile pH 4,5'e getirildi ve hacim deiyonize su ile tamamlandı.

Tampon çözeltisinin deiyonize su ile seyreltilmesiyle SAX kolon şartlandırma tampon çözeltisi (0.01M) hazırlandı ve pH tekrar 7,2'ye ayarlandı (Mızrak, 2019).

Sodyum Hidroksit Çözeltisi (%20): 20 g sodyum hidroksit 100 ml'lik balon jøjeye tartılarak alındı ve su veya buz banyosunun içinde çözündürülerek deiyonize suyla hacmine tamamlandı (Mızrak, 2019).

Hidroklorik Asit Çözeltisi (0,1 M): 8,28 ml hidroklorik asit 1 L'lik balon jøjeye alındı, hacim deiyonize suyun üzerine hidroklorik asidin yavaş yavaş eklenmesiyle tamamlandı (Mızrak, 2019).

2.4.Sindirim Ortamlarının Hazırlanması

Ağız ortamı için, 280 mg a-amilaz, 25 mg müsin, 1,7 ml NaCl (175,3 g/L), 15 g ürik asit, 8 ml üre (25 g/L) 500 ml'lik bir erlende deiyonize su içinde çözdürüldü sonrasında hacim deiyonize suyla tamamlandı. pH, yaklaşık 6,8 ($\pm 0,2$) olacak şekilde ayarlandı. Eğer pH istenen aralıkta değilse, NaOH veya HCl çözeltileri kullanılarak uygun aralığa getirilmiştir (Mızrak, 2019).

Mide ortamı için, 6,5 ml HCl (37 g/L), 2,5 g pepsin ve 3 g musin, 18 ml CaCl₂H₂O (22 g/L), 1 g sığır serumu albümini 500 ml'lik bir erlen içinde deiyonize suyla çözdürüldükten sonra, hacim deiyonize su ile tamamlandı. pH 1,5'a ($\pm 0,02$) getirildi. Eğer pH istenen aralıkta değilse, NaOH veya HCl çözeltileri kullanılarak uygun aralığa getirilmiştir (Mızrak, 2019).

İnce bağırsak ortamı için, 6,3 ml KCl (89,6 g/L), 2 g sığır serum albümini, 9 ml CaCl₂H₂O (22,2 g/L), 1 g pankreatin ve 1,5 g lipaz 500 ml'lik bir erlen içerisinde deiyonize suyla çözüldü ve hacim deiyonize su ile tamamlandı. pH 8,0 ($\pm 0,2$)'e ayarlandı. Eğer pH istenilen aralıkta değilse, NaOH veya HCl çözeltileri yardımı ile uygun aralığa getirilmiştir (Mızrak, 2019).

Safra solüsyonu için ise 68,3 ml NaHCO₃ (84,7 g/L), 1,8 g sığır serum albümini, 10 ml CaCl₂H₂O (22,2 g/L) ve 30 g safra 500 ml'lik bir erlende deiyonize su içerisinde çözüldü ve sonrasında hacim deiyonize suyla tamamlandı. pH 7,0 ($\pm 0,2$)'ye ayarlandı (Mızrak, 2019).

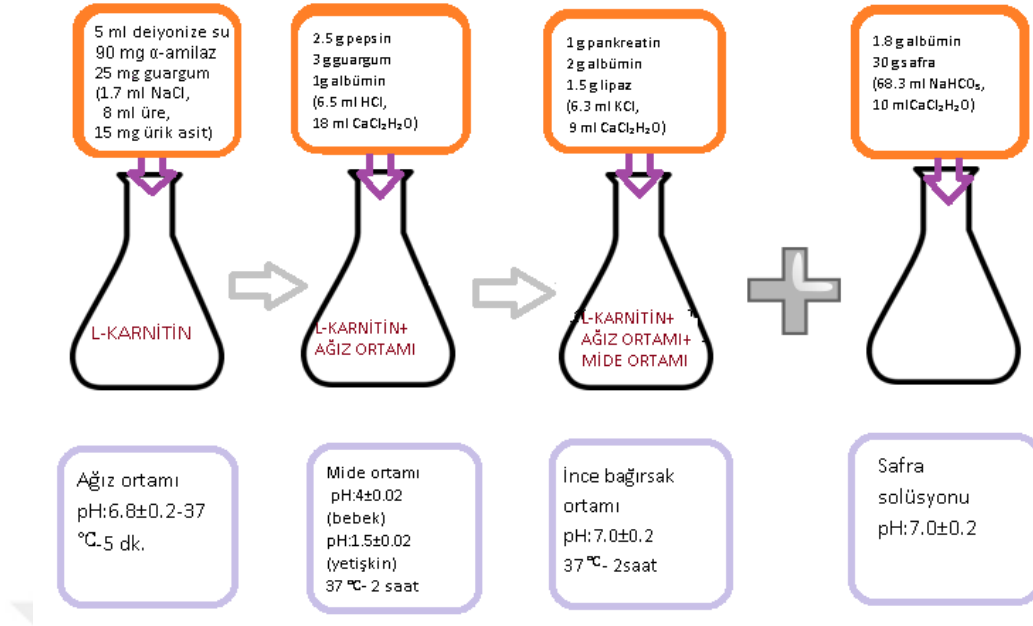
2.5.L-Karnitin Sindirim Prosedürü

Solüsyonlar hazırlandıktan sonra in vitro ortamda referans çalışmalara göre sindirim prosedürü uygulanmıştır (Vervei, 2004; Kamstrup vd., 2016). 100 ml'lik erlenlere 5'er gram L-Karnitin numunelerinden tartıldı ve sırasıyla ağız, mide, ince bağırsak ortam solüsyonları eklenerek in vitro ortamda sindirimi gerçekleştirildi (Mızrak, 2019).

Ağız ortamı için, 100 ml'lik bir beher içerisinde 5 gram olacak şekilde tartılan L-Karnitin numunesinin üzerine, ağız solüsyonundan 5 ml ilave edilerek karıştırıldı sonrasında 30 saniye boyunca vorteks ile karıştırıldı ve homojen hale getirildi. Daha sonra karışım 5 dakika süre ile 37 °C'de çalkalandı ve su banyosunda inkübe edildi (Mızrak, 2019).

Mide ortamında ağız ortamından alınan karışıma 12 ml mide solüsyonu eklendi. Karışım, 30 saniye boyunca vorteks ile karıştırıldı daha sonra 2 saat boyunca 37 °C'de çalkalandı ve su banyosunda tekrar inkübe edildi (Mızrak, 2019).

İnce bağırsak ortamı için ise mide ortamından elde edilen karışıma 10 ml ince bağırsak solüsyonu ve 5 ml safra solüsyonu ilave edildi. Karışım, 2 saat boyunca 37°C'de tekrar çalkalandı ve su banyosunda inkübe edildi. Sindirim işlemi bitirildikten sonra son hacim, 50 ml'ye deiyonize su ile tamamlanarak seyreltildi. Sonrasında numuneler 8000 rpm'de 10 dk santrifüjlendi, 0.22 mikron CA filtreden süzöldükten sonra analiz edilene kadar -80 °C'de dondurucuda saklandı (Mızrak, 2019).



Şekil2.1:L-Karnitinin in vitro gastrointestinal sindirim metodu

2.6.Koenzim Q10 Sindirim Prosedürü

Koenzim Q10 için de ağız, mide, ince bağırsak ve safra solüsyonları hazırlandı.100 ml'lik erlene 5'er gram Koenzim Q10 numuneleri tartıldı daha sonra sıra ile ağız, mide, ince bağırsak ortamı solüsyonları ilave edildi ve in vitro ortamda sindirimi gerçekleştirildi.

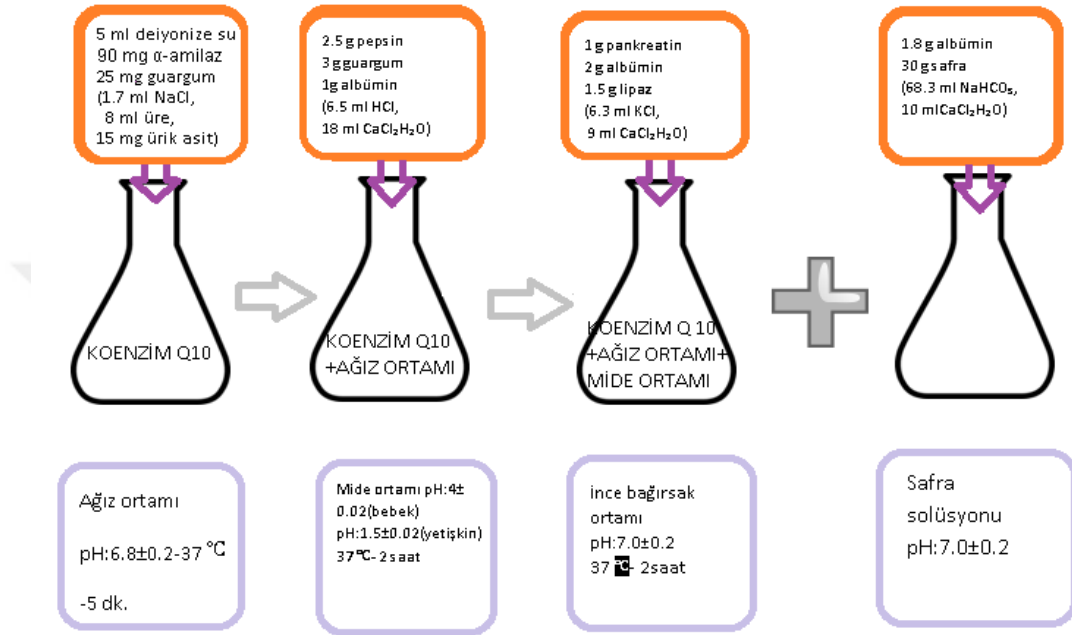
Ağız ortamı için, 100 ml'lik bir behere 5'er gram CoQ10 numuneleri tartıldı. Hazırlanmış ağız solüsyonundan 5 ml ilave edilerek karıştırıldı ve sonrasında 30 saniye boyunca vorteks ile karıştırıldı ve homojen hale getirildi. Sonrasında bu karışım 5 dakika süre ile 37 °C'de çalkalandı ve su banyosunda inkübe edildi (Mızrak, 2019).

Mide ortamı için, ağız ortamından elde edilen karışıma 12 ml mide solüsyonu eklendi. Karışım, 30 saniye boyunca vorteks ile karıştırıldı daha sonra 2 saat boyunca 37 ° C'de çalkalanarak su banyosunda tekrar inkübe edildi (Mızrak, 2019).

İnce bağırsak ortamı için, mide ortamından elde edilen karışıma 10 ml ince bağırsak solüsyonu ile 5 ml safra solüsyonu eklendi ve karışım, 2 saat boyunca 37°C'de tekrar çalkalandı ve su banyosunda inkübe edildi. Sindirim prosedürü tamamlandıktan sonra nihai hacim, 50 ml'ye deiyonize suyla tamamlanarak seyreltildi. Daha sonra numuneler 8000 rpm'de 10 dk boyunca santrifüj edildi, 0.22 mikron CA filtreden

süzüldü daha sonra analiz edilene kadar -80°C 'de dondurucuda saklandı (Mızrak, 2019).

-80 derecede muhafaza edilen numuneler oda sıcaklığında çözdürüldükten sonra Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) cihazı yardımıyla CoQ10 miktarı tayin edildi (Mızrak, 2019).



Şekil 2.2: Koenzim Q10'un in vitro gastrointestinal sindirim metodu

2.7. Kromatografik Basamaklar

LC ve CoQ10 besinlerdeki miktarı, ters fazlı yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi yardımıyla belirlendi (Mızrak, 2019).

LC için HPLC-UV dedektör kullanıldı. HPLC sistemi, bir Shimadzu RF-10AXL UV-Vis dedektör ile (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japonya) Shimadzu LC20AT pompadan oluşmuştur (Mızrak, 2019).

L-Karnitin için HPLC kullanımına geçerken mobil faz için 1000 ml saf su içerisine 0,7 mg amonyum asetat eklenerek karıştırıldı. Karışımın asit dengesini ayarlamak için orta fosforik asit, baz dengesini ayarlamak için ise sodyum hidroksit eklenerek pH 3,4 seviyesine getirildi.

500 ml saf su içerisine 10 ml periklorik asit çözeltisinden 100 ml alınıp L-Karnitinden 100 mg ilave edildi. Karışım ultrasonik banyoda karıştırıldı. Hazırlanan son 100 ml'lik çözeltiden 1 ml çekilerek 50 ml'lik periklorik asit çözeltisi hazırlandı ve ultrasonik banyoda karıştırıldı. Hazırlanan son çözeltiden 1,5 ml alındı. Bu çözelti, mobil fazla birlikte Shimadzu marka HPLC cihazının rack B kısmına yerleştirildi. Son olarak enjeksiyon miktarı 5 mikrolitre olarak seçildi. L-Karnitin içeren numuneler olarak kırmızı et, tavuk, balık, kaşar peyniri ve süt ayrı ayrı vorteks ile karıştırıldıktan sonra periklorik asit eklendi. Ardından santrifüje verilerek 5 dakika beklendi. Enjektör yardımıyla numuneler 1,5 ml'lik tüplere alındı.

HPLC tespit için 30 °C de 225 nm de başlatıldı. Son ayarlama 25°C 225 nm şeklinde uygulandı.

CoQ10 için HPLC sistemi, Shimadzu RF-20A floresanlı bir Shimadzu Nexera-i dedektörü (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japonya) kullanıldı.

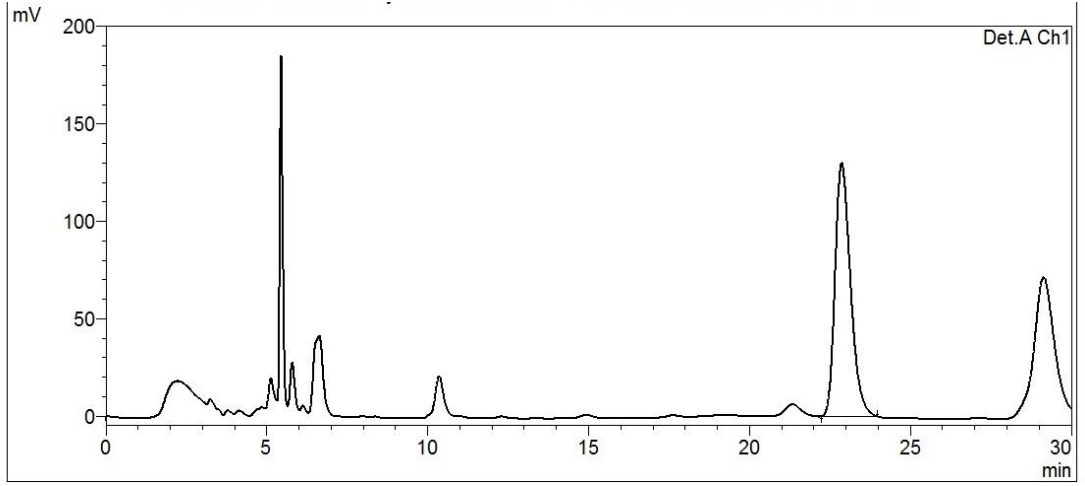
CoQ10 için HPLC analizinde 1 ml/dk akış hızında bir mobil faz olarak 500 ml asetonitril, 450 ml tetrahidrofuran ve 50 ml su hazırlanarak, 25°C'de ters fazlı bir Luna C18 150x4.6 mm, 5 µm partikül boyutundaki kolon kullanıldı. Daha sonra 95:5 oranında n-hekzan-tetrahidrofuran içeren organik çözücü hazırlandı (Rakusa vd., 2017). Bu çözücü karıştırıldıktan sonra numunelere eklendi, ardından 10 dakika boyunca 25°C'de ve 5000 rpm'de santrifüjlendi. Berrak hale getirilen solüsyon, 40°C'de nitrojen akımı altında buharlaştırıldıktan sonra 1,5 ml'lik tüplere alındı.

Bütün analizler üç kez tekrar edildi, ortalama değer alındı. Uygulamalar arasındaki farklılıklar tek yönlü varyans analizi yöntemi yardımı ile istatistiksel olarak değerlendirildi (ANOVA $p < 0.05$, Tukey testi) (Mızrak, 2019).

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

BULGULAR

HPLC ölçümü sonrası L-Karnitin örneklerinden elde edilen sonuçlar aşağıdaki şekilde gösterilmiştir.



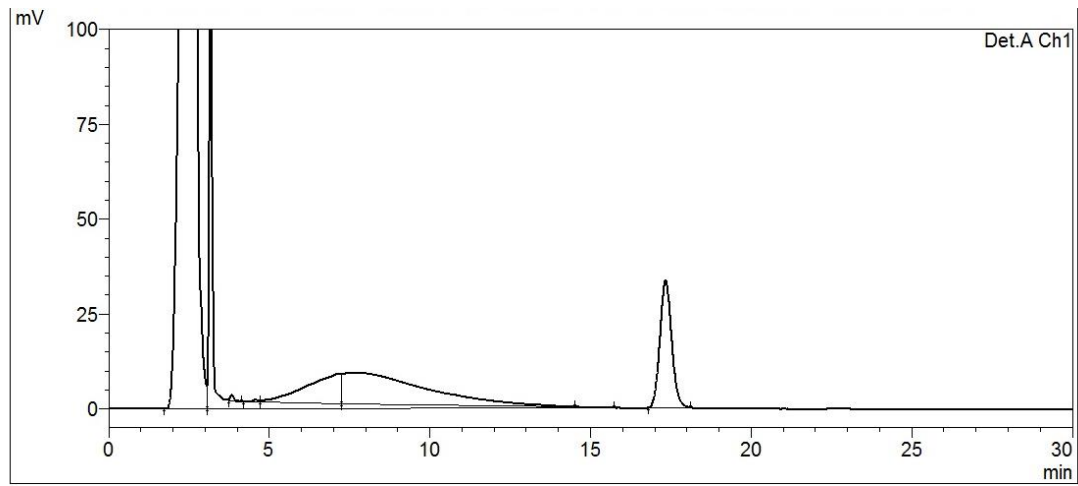
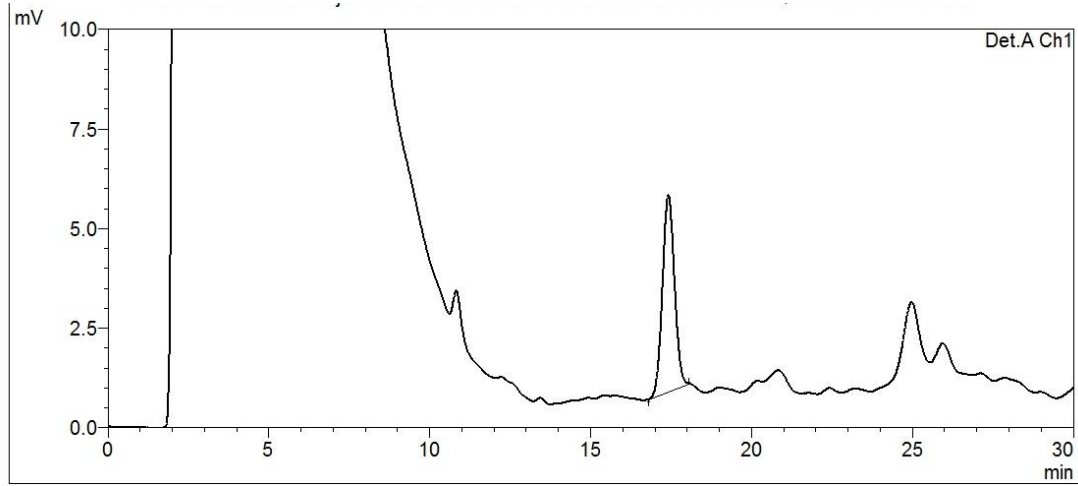
Şekil3.1:L-Karnitin HPLC’de Kromotografisi

Tablo 3.1: Besinlerin Sindirim Öncesi ve Sonrası L-Karnitin Miktarları ve Biyoerişebilirlikleri

L-Karnitin	Sindirim Öncesi µg/100g	Sindirim Sonrası µg/100g	% Bioaccessibility
Tavuk	71.3±3.2	51.1±2.3	72±3
Balık	78.1±3.5	70.9±3.2	91±4
Kaşar Peynir	0.082±0.004	0.074±0.003	90±4
Süt	0.427±0.019	0.357±0.016	83±4
Kırmızı Et	48.8±2.2	57.6±2.6	118±5
L-Karnitin GT	0.670±0.030	0.215±0.010	32±1

Besinlerin 100 gramında bulunan L-Karnitin miktarları sindirim öncesi ve sonrasında farklılıklar içermektedir. L-Karnitin içeren gıda takviyesinin biyoerişebilirliği ise %32'dir. Gıdalardaki LC'nin biyoerişilebilirliği oldukça yüksektir.

HPLC ölçümü sonrası Koenzim Q10 örneklerinden elde edilen sonuçlar aşağıdaki şekilde gösterilmiştir.



(Q10 standart)

Şekil3.2:Koenzim Q10'nun Gıda Takviyesi ve Standartın HPLC'de Kromotografileri

Tablo 3.2: Besinlerin Sindirim Öncesi ve Sonrası Koenzim Q10 miktarları ve Biyoerişebilirlikleri

Koenzim Q10	Sindirim Öncesi mg/100g	Sindirim Sonrası mg/100g	% Bioaccessibility
Yumurta	0.216±0.010	0.207±0.009	96±4
Kırmızı Et	36.766±1.663	24.601±1.113	67±3
Ispanak	0.406±0.018	0.234±0.011	57±3
Çilek	0.330±0.015	0.097±0.004	29±1
Brokoli	0.559±0.025	0.103±0.005	18±1
Karnabahar	0.287±0.013	0.138±0.006	48±2
Koenzim Q10 GT	mg/1 tablet 109±5	mg/1 tablet 60±3	55±2

Benzer şekilde besinlerin 100 gramında bulunan Koenzim Q10 miktarları sindirim öncesi ve sonrasında farklılıklar içermektedir. KoenzimQ10 gıda takviyesinin biyoerişebilirliği ise %55'tir.

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

TARTIŞMA

LC yağ asidi ve enerji metabolizması, solunum zinciri komplekslerinin uyarılması, ROS'un yarattığı hasara karşı koruma işlemlerinin gerçekleşmesi ve bu sayede antioksidan rol oynama yeteneğine sahip olması açısından değerli vitamin benzeri biyoaktif bir maddedir. LAC ve LC, epididimde yüksek miktarda konsantredir. Bu duruma paralel olarak yapılan araştırmalar, LC ve LAC'nin sperm metabolizması için önemli olduğunu ve sperm olgunlaşma süreçlerinde de yer aldığını göstermektedir. L-Karnitin, metabolizmada kullanım için uzun zincirli yağ asitlerini mitokondriye taşıyarak β -oksidasyonu sağlar ve bunun sonucunda açıl-CoA:CoA oranının tamponlanması yoluyla sperm hücresi enerji eldesini en üst seviyeye çıkarır. L-Karnitin ayrıca potansiyel olarak toksik serbest asil gruplarını temizler ve mitokondriden dışarı taşır (Agarwal ve Said, 2004). Asetil-L-karnitin, membran fosfolipidlerinin asetilasyonuna dahil olması yoluyla hücre zarı stabilitesinin korunmasına yardımcı olur. LAC'nin işlevi sadece epididim ile sınırlı değildir, ek olarak spermatogenezde testis düzeyinde kritiktir ve yaralanmayı takiben kök hücre iyileşmesini kısaltabilir (Agarwal ve Said, 2004). Bu açılardan LC seviyelerinin artırılmasının sperm motilitesini iyileştirebileceği varsayılmaktadır (Omar vd., 2019).

LC lizin ve metionin gibi aminoasitlerden metabolik yollarla elde edildiği gibi besinsel kaynaklar yoluyla eksojen olarak vücudumuza alınmaktadır. Et grubu ve sebze grubunun birlikte tüketildiği bir beslenme programında diyetle LC'nin %80'i karşılanabilmektedir (Rigault vd., 2008). LC 'nin diyetel kaynakları et, tavuk, balık gibi besinler ile süt ürünleri, tahıllar, meyve ve sebzelerdir (Kurt ve El, 2011).

Diyetel kaynaklar tüketime hazır hale getirilip kullanıldıktan sonra gastrointestinal sistemler boyunca sindirilir, emilir ve gerekli vücut bölgelerine taşınarak kullanılırlar. Biyoyararlanım, besin öğesinin metabolik kullanımı, bağırsaktan emilimi, gerekli alanlara taşınması, metabolize edilmesi ve vücuttan atılması basamaklarını içerir (Mızrak, 2019). Oral biyoyararlanım, biyoerişilebilirlik, absorpsiyon ve biyomoleküllerin dönüşümünden etkilenmektedir. Biyoerişilebilirlik ise sindirim sisteminin epitel tabakası yoluyla absorpsiyon için erişilebilir hale gelen,

sindirilmiş bir biyobileşenin fraksiyonudur (Dima vd., 2020). Biyoerişilebilirlik çeşitli fizyolojik ve biyokimyasal süreçlerden etkilenmektedir.

Besinlerin tüketime uygun hale getirilmesi için uygulanan işlemler vitamin ve mineral kayıplarına neden olabilmektedir. Bu kayıpların miktarını pişirme şekli, pişirme koşulları (sıcaklık, ışık, oksijen, pişirme süresi, pH vb.) ve besinin çeşidi belirlemektedir (Kurt ve El, 2011). Ancak özellikle et grubu besinlerde uygulanan ısı işleminin biyoyararlanımı arttıracığı yönünde görüşler de mevcuttur (Sansar ve Yavunç Yeşilkaya, 2021).

Çalışmamız in vitro ortamda yürütüldü ve besin maddelerindeki biyoerişilebilirlikler incelendi. LC içeren besinlerin sindirim öncesi ve sonrası miktarları arasındaki farkın düşük olmasının ve biyoerişilebilirlik açısından değişikliklerin gözlemlenmesinin sebebinin sindirim sırasındaki pH değişikliklerinden ve biyobozunmalardan kaynaklanıyor olabileceği düşünüldü (Floros vd., 2022). Kırmızı ette sindirim sonrası L-Karnitin miktarı öncesine göre daha fazla olmasının sebebi ise ince dokulardaki miktarların sindirimle açığa çıkmasından kaynaklanıyor olabilir (Kurt ve El, 2011). Aynı zamanda öncesinde uygulanan ısı işlemi et açısından biyoerişilebilirliği arttırmış olabilir (Kurt ve El, 2011). Gıda takviyesinin içindeki koruyucular, diğer etken maddeler liflerin bozunmalarına ve yapının değişmesine sebep olabilir. Gıdalarda olduğu gibi takviyelerde de sindirim sırasındaki pH değişiklikleri biyoerişilebilirliği etkileyebilir (Floros vd., 2022). Sindirim öncesi ve sindirim sonrası L-Karnitin miktarı 3'te 1 oranında azalma olduğu gözlemlenmiştir.

Elektron taşıma zincirinde önemli işlevi olan Koenzim Q10, mitokondri, diğer hücre bölümleri ve plazma lipoproteinlerinde yer alan (Podadera-Herreros vd., 2022) yağda çözünen vitamin benzeri bir benzokinon bileşimidir (Ercan ve El, 2010). Bilişsel ve kardiyovasküler işlevler, cilt, göz ve kas sağlığının korunması bakımından önemli görülen CoQ10 aynı zamanda üreme sağlığı açısından da üstünde durulan antioksidan öğelerdendir (Cirilli vd., 2021). CoQ10 tüm hücre zarlarında bulunur ve organizmanın tüm dokularında endojen olarak sentezlenir. Bir miktarda diyetel kaynaklarla temin edilir (Podadera-Herreros vd., 2022). Besinler açısından zengin kaynakları dana eti, tavuk ve balıktır. Bu kaynakların dışında ıspanak, karnabahar, brokoli, soya fasulyesi gibi bitkisel gıdalarda değişik oranda ihtiva etmektedir (Ercan ve El, 2010).

CoQ10 açısından zengin besinler de LC'de olduğu gibi tüketime hazır hale getirilirken biyoerişilebilirlik açısından değişikliklere uğrayabilmektedir. Çalışmalarda kırmızı ete uygulanan kızartma işleminin %14-32 civarında kayba neden olabileceği vurgulanmıştır. Yumurta ve sebzelerde haşlama ile önemli bir kayıp olmadığı vurgulanmıştır (Ercan ve El, 2010). Bilinmesi gereken noktalardan biri ise her ne kadar besinleri ısı işlemlere tabi tutmak bazı kayıplara neden oluyor gibi görünse de antinutrient bazı besinlerin inaktif hale gelmesini sağlaması açısından avantajlıdır.

Bitki bazlı besinlerde bulunan antinutrientler besinlerde var olan vitamin, mineral ve biyoaktif maddelerin emiliminin azalmasına neden olabilir. Bunlar besinlerin yapısında doğal veya sentetik olarak bulunan ve emilimi etkileyen maddelerdir (Rousseau vd., 2019). Temelde bu maddelerin varlığının sebebi bitkileri dış etkenlere (böcek, haşere, insan) karşı korumaktır. Yine bitkisel besinlerde bulunan diyet lifleri sindirim ve biyoerişilebilirliği etkileyebilmektedir (Rousseau vd., 2019).

CoQ10 içeren besinlerin miktarları arasındaki farkın ve biyoerişilebilirliğin düşük olmasının sebebi, sindirim sırasındaki pH değişiklikleri ve biyobozunmalardan kaynaklanıyor olabilir (Floros vd., 2022). Koenzim Q10 miktarında en yüksek biyoerişilebilirlik yumurta daha sonrada kırmızı ette gözlemlenmiştir. Bu durum daha ette pişirme ile CoQ10 kaybı olabileceği görüşünü desteklemektedir (Tobin vd., 2014). Çilek, karnabahar, brokoli gibi besinlerde biyoerişilebilirliğin düşük olduğu gözlemlenmektedir.

Bir başka açıdan CoQ10 yağda çözünen bir moleküldür ve et, tavuk, balık, yumurta ve süt gibi besinler içerik bazında yağ molekülü ihtiva ederler. Oysaki sebze ve meyve grubunda yer alan besinler bu açıdan zayıftır. Bu durum biyoerişilebilirlik açısından etkili olabilir.

LC'ye göre gıda takviyesinin biyoerişilebilirliği daha yüksek olduğu gözlemlenmektedir. Gıda takviyesinin içindeki koruyucular, liflerin bozunmalarına ve yapının değişmesine sebep olabilir. Gıdalarda olduğu gibi takviyelerde de sindirim sırasındaki pH değişiklikleri biyoerişilebilirliği etkileyebilir (Floros vd., 2022). Sindirim öncesi 1 tablette bulunan Koenzim Q10 miktarı 109 mg iken, sindirim sonrası bu oran 60 mg'a düşmüştür.

BEŞİNCİ BÖLÜM

SONUÇ VE ÖNERİLER

Besin maddelerinin biyoerişilebilirlikleri ile ilgili in vivo çalışmaların kısıtlı olmasından dolayı in vitro ortamdan veriler elde edilmesi oldukça önemlidir. Günlük beslenme programlarımızda hedeflenen iyileştirme amacına yönelik olarak besin seçimlerinin yapılmasında in vitro biyoerişilebilirlikler yol gösterici olarak kullanılabilir. Bu çalışma sonuçlarından da gözlemlendiği gibi hem LC hem CoQ10 için biyoerişilebilirlik açısından en iyi kaynakların hayvansal bazlı kaynaklar olduğu gözlemlenmektedir. Özellikle doğru pişirme yöntemlerinin tercih edilmesi, uygun sindirim basamaklarının gerçekleşmesi ve sağlıklı ve uygun asidik ve bazik özelliklere sahip bir sindirim sistemi daha yüksek biyoerişilebilirlik açısından önemlidir.

Her ne kadar özellikle bitkisel bazlı besinlerin CoQ10 açısından biyoerişilebilirlikleri düşük gözlemlense de omnivor beslenme tipinin tercih edilmesi tek bir besin grubu yerine çeşitli besin gruplarının alınmasının sağlanması ve yeterli, dengeli ve çeşitli beslenme açısından değerlidir. Ayrıca sadece hayvansal kaynakların tüketimi besin içeriğinden kaynaklı doymuş yağ alınmasını artırma durumunu ortaya çıkarabilir. Bu durum sperm üretim ve salınım süreçlerinin olumsuz etkilenmesine sebep olabilir.

Aynı zamanda besinlerin iyi bir şekilde sindirilmesi için uygun yağ ve su miktarının sağlanması biyoerişilebilirliği ve bu sayede biyoyararlanımı olumlu yönde etkileyebilir.

KAYNAKÇA

Abd-Elrazek, A. M., Ahmed-Farid, O. A. H. (2018). Protective effect of L-carnitine and L-arginine against busulfan-induced oligospermia in adult rat. *Andrologia*,50(1).

Abdel-Fadeil M. R., Abd Allah , E. SH., Iragy, H. M., Elgamal, D. A., Abdel-Ghani, M. A. (2019). Experimental obesity and diabetes reduce male fertility: Potential involvement of hypothalamic Kiss-1, pituitary nitric oxide, serum vaspin and visfatin. *Pathophysiology*, 26(3-4):181-189.

Afeiche, M.C., Gaskins, A.J., Williams, P.L., Toth, T.L., Wright, D.L., Tanrikut, C., Hauser, R., Chavarro, J.E. (2014). Processed meat intake is unfavorably and fish intake favorably associated with semen quality indicators among men attending a fertility clinic. *J Nutr.*, 144(7):1091-8.

doi: 10.3945/jn.113.190173.

Agarwal, A., Said, T.M. (2004). Carnitines and male infertility. *Reproductive Bio Medicine Online*, 8(4):376-384.

Ahmadi, S., Bashiri, R., Ghadiri-Anari, A., Nadjarzadeh, A. (2016). Antioxidant supplements and semen parameters: An evidence based review. *Int J Reprod Bio Med*, 14(12):729-736.

Akça, S. N., Sargın, H.S., Mızrak, Ö.F., Yaman, M. (2019). Determination and assessment of the bioaccessibility of vitamins B1, B2, and B3 in commercially available cereal-based baby foods. *Microchemical Journal*, V:150.

<https://doi.org/10.1016/j.microc.2019.104192>.

Akın, A., Bahar Ö.Ş., Özgülnar, N., Dilbaz, B., Gülersoy Özeydın, N. (2009). *Cinsel Sağlık/Üreme Sağlığı, Üreme Sağlığına Giriş Katılımcı Rehberi*. ANKARA, T.C.Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü.

Alahmar, A.T., Sengupta, P. (2021). Impact of Coenzyme Q10 and Selenium on Seminal Fluid Parameters and Antioxidant Status in Men with Idiopathic Infertility. *Biological Trace Element Research*, 199(4):1246-1252.

Aliabadi, E., Soleimani Mehranjani, M., Borzoei, Z., Talaei-Khozani, T., Mirkhani, H., Tabesh, H. (2012). Effects of L-carnitine and L-acetyl-carnitine on testicular sperm motility and chromatin quality. *Iran J Reprod Med.*, 10(2):77-82.

Asghar, W., Velasco, V., Kingsley, J.L., Shoukat, M.S., Shafiee, H., Anchan, R.M., Mutter, G.L., Tüzel, E., Demirci, U. (2014). Selection of functional human sperm with higher DNA integrity and fewer reactive oxygen species. *Adv Healthc Mater*, 3(10):1671-9.

Balercia, G., Mosca, F., Mantero, F., Boscaro, M., Mancini, A., Ricciardo-Lamonica, G., Littarru, G. (2004). Coenzyme Q(10) supplementation in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: an open, uncontrolled pilot study. *Fertil Steril*, 81(1):93-8.

doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.05.009.

Balercia, G., Regoli, F., Armeni, T., Koverech, A., Mantero, F., Boscaro, M. (2005). Placebo-controlled double-blind randomized trial on the use of L-carnitine, L-acetyl carnitine or combined L-carnitine and L-acetylcarnitine in men with idiopathic asthenozoospermia. *Fertil Steril*, 84(3):662-71.

doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.03.064.

Balercia, G., Mancini, A., Paggi, F., Tiano, L., Pontecorvi, A., Boscaro, M., Lenzi, A., Littarru, G.P. (2009a). Coenzyme Q10 and male infertility. *J Endocrinol Invest.*, 32(7):626-32.

doi: 10.1007/BF03346521.

Balercia, G., Buldreghini, E., Vignini, A., Tiano, L., Paggi, F., Amoroso, S., Ricciardo-Lamonica, G., Boscaro, M., Lenzi, A., Littarru, G. (2009b). Coenzyme Q10 treatment in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: a placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Fertil Steril*, 91(5):1785-92.

doi:10.1016/j.fertnstert.2008.02.119.

- Banihani, S., Agarwal, A., Sharma, R., Bayachou, M. (2014). Cryoprotective effect of L-carnitine on motility, vitality and DNA oxidation of human spermatozoa. *Andrologia*, 46(6):637-41.
- Barbé, F., Ménard, O., Le Gouar, Y., Buffière, C., Famelart, M. H., Laroche, B., Rémond, D. (2013). The heat treatment and the gelation are strong determinants of the kinetics of milk proteins digestion and of the peripheral availability of amino acids. *Food Chemistry*, 136(3-4):1203-1212.
- Barbonetti, A., D'Andrea, S., Vena, W., Pizzocaro, A., Rastrelli, G., Pallotti, F., Condorelli, R., Calogero, A.E., Pasquali, D., Ferlin, A., Foresta, C., Jannini, E.A., Maggi, M., Lenzi, A., Pivonello, R., Isidori, A., Garolla, A., Francavilla, S., Corona, G., KING, Klinefelter ItaliaN Group. (2021). Erectile Dysfunction and Decreased Libido in Klinefelter Syndrome: A Prevalence Meta-Analysis and Meta-Regression Study. *J Sex Med.*, 18(6):1053-1064.
- Bartello, P.R. (2020). Sperm biology and male reproductive health. *Nature*, 10(1):21879.
- Baysal, A. (2009). *Beslenme*. Hatipoğlu yayınevi, 12. Baskı .
- Baysal, A. , Aksoy, M., Besler , H.T., Bozkurt, N., Keçecioglu, S., Kutluay Merdol, T., Pekcan, G., Mercanlıgil, S.M., Yıldız, E. (2008). *Diyet El Kitabı*. Hatipoğlu yayınevi, 5. Baskı.
- Bisht, S., Faiq, M., Tolahunase, M., Dada, R. (2017). Oxidative stress and male infertility. *Nature*, 14(8):470-485.
- doi: 10.1002/adhm.201400058.
- Boivin, J., Bunting, L., Collins, J.A., Nygren, K.G. (2007). International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod.*, 22(6):1506-12.
- Bojesen, A., Gravholt, C.H. (2007). Klinefelter syndrome in clinical practice. *Nat Clin Pract Urol.*, 4(4):192-204.
- Bu, F-L., Feng ,X., Yang, X-Y., Ren, J., Cao, H-J. (2020). Relationship between caffeine intake and infertility: a systematic review of controlled clinical studies. *BMC Women's Health*, 20(1):125.

Busetto, G.M., Agarwal, A., Virmani, A., Antonini, G., Ragonesi, G., Del Giudice, F., Micic, S., Gentile, V., De Berardinis, E. (2018). Effect of metabolic and antioxidant supplementation on sperm parameters in oligo-asthenoteratozoospermia, with and without varicocele: A double-blind placebo-controlled study. *Andrologia*, 50(3).

<https://doi.org/10.1111/and.12927>.

Busetto, G.M., Guidice, F.D., Virmani, A., Sciarra, A., Maggi, M., Ferro, M., Porreca, A., Chung, B.I., Agarwal, A., Berardinis, E.D. (2020). Body mass index and age correlate with antioxidant supplementation effects on sperm quality: Post hoc analyses from a double-blind placebo-controlled trial. *Andrologia*, 52(3):e13523.

Butler, M.G., Manzardo, A.M. (2015). Androgen receptor (AR) gene CAG trinucleotide repeat length associated with body composition measures in non-syndromic obese, non-obese and Prader-Willi syndrome individuals. *J Assist Reprod Genet.*, 32(6):909-15.

Chan, C., Costain, G., Ogura, L., Silversides, C.K., Chow, E.W., Bassett, A.S. (2015) Reproductive Health Issues for Adults with a Common Genomic Disorder: 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Genet Couns.*, 24(5):810-21.

Cirilli, I., Damiani, E., Dlundla, P. V., Hargreaves, I., Marcheggiani, F., Millichap, L. E., Orlando, P., Silvestri, S., Tiano, L. (2021). Role of Coenzyme Q₁₀ in Health and Disease: An Update on the Last 10 Years (2010-2020). *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(8):1325.

<https://doi.org/10.3390/antiox10081325>

Comhaire, F.H., Mahmoud, A. (2003). The role of food supplements in the treatment of the infertile man. *Reproductive Bio Medicine Online*, 7(4):385–91.

Corona, G., Pizzocaro, A., Lanfranco, F., Garolla, A., Pelliccione, F., Vignozzi, L., Ferlin, A., Foresta, C., Jannini, E.A., Maggi, M., Lenzi, A., Pasquali, D., Francavilla, S., Klinefelter ItaliaN Group (KING). (2017). Sperm recovery and ICSI outcomes in Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.*, 23(3):265-275.

- Cutillas-Tolín, A., Mínguez-Alarcón, L., Mendiola, J., López-Espín, J.J., Jørgensen, N., Navarrete-Muñoz, E.M., Torres-Cantero, A.M., Chavarro, J.E. (2015). Mediterranean and western dietary patterns are related to markers of testicular function among healthy men. *Hum Reprod.*,30(12):2945-55.
doi: 10.1093/humrep/dev236.
- Dima, C., Assadpour, E., Dima, S., Jafari, S.M. (2020). Bioavailability and bioaccessibility of food bioactive compounds; overview and assessment by in vitro methods. *Compr Rev Food Sci Food Saf.*:1–22.
- Dohlea, G.R., Colpib, G.M., Hargreavec, T.B., Pappd, G.K., Jungwirthe, A., Weidnerf, W. (2005). EAU Guidelines on Male Infertility. *European Urology*, 48:703–711.
- Dupont, D., Mandalari, G., Mollé, D., Jardin, J., Rolet-Répécaud, O., Duboz, G., Mackie, A. R. (2010). Food processing increases casein resistance to simulated infant digestion. *Molecular nutrition & food research*, 54(11):1677-1689.
- Emekçi, Ö., Özay, A.C., Okyay, R.E., Gülekli, B. (2015). İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst.*,8(4):101- 3.
- Ercan, P. (2009). *Bazı Gıdalarda ve Farklı Koenzim Q10 Preparatlarıyla Zenginleştirilmiş Gıdalarda İn Vitro Koenzim Q10 Biyoyararlılığının Saptanması*. [Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi].
- Ercan, P., El, S.N. (2010). Koenzim Q10'un Beslenme ve Sağlık Açısından Önemi ve Biyoyararlılığı, *TÜBAV Bilim Dergisi*, 3(2):192-200.
- Floros S., Toskas A., Pasidi E., Varelzis P. (2022). Bioaccessibility and Oxidative Stability of Omega-3 Fatty Acids in Supplements, Sardines and Enriched Eggs Studied Using a Static In Vitro Gastrointestinal Model. *Molecules*. Jan 9;27(2):415.
- Gore, A.C., Chappell, V.A., Fenton, S.E., Flaws, J.A., Nadal, A., Prins, G.S., Toppari, J., Zoeller, R.T. (2015). EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev*, 36(6):E1-E150.

Guo , D., Wu, W., Tang, Q., Qiao, S., Chen, Y., Chen, M., Teng, M., Lu, C., Ding, H., Xia, Y., Hu, L., Chen, D., Sha, J., Wang, X. (2017). The impact of BMI on sperm parameters and the metabolite changes of seminal plasma concomitantly. *Oncotarget*, 8(30):48619-48634.

doi: 10.18632/oncotarget.14950.

Günes, S., Metin Mahmutoglu, A., Aslan, M.A., Henkel, R. (2018) .Smoking Induced Genetic And Epigenetic Alterations In Infertile Men. *Andrologia*, 50(9):E13124.

Hajizadeh Maleki, B., Tartibian, B. (2018). Resistance exercise modulate male factorin fertility through anti-inflammatory and antioxidative mechanisms in infertile men: A RCT. *Life Sci.*, 15(203):150-160.

Hajizadeh Maleki, B., Tartibian, B., Chehrazi, M. (2021). Effectiveness of Exercise Training on Male Factor Infertility: A Systematic Reviewand Network Meta-analysis. *Sports Health*.

Hansen, M.L., Thulstrup, A.M., Bonde, J.P., Olsen, J., Hakonsen, L.B., Ramlau-Hansen, C.H. (2012). Does last week's alcohol intake affect semen quality or reproductive hormones? A cross-sectional study among healthy young Danish men. *Reprod Toxicol*, 34(3):457–462.

Jensen, T.K., Swan, S., Jørgensen, N., Toppari, J., Redmon, B., Punab, M., Drobnis, E.Z., Haugen, T.B., Zilaitiene, B., Sparks, A.E., Irvine, D.S., Wang, C., Jouannet, P., Brazil, C., Paasch, U., Salzbrunn, A., Skakkebak, N.E., Andersson, A.M. (2014). Alcohol and male reproductive health: a cross-sectional study of 8344 healthy men from Europe and the USA. *Hum Reprod.*, 29(8):1801-9.

doi: 10.1093/humrep/deu118.

Jurewicz, J., Radwan, M., Sobala, W., Radwan, P., Bochenek, M., Hanke, W. (2018). Dietary Patterns and Their Relationship With Semen Quality. *American Journal of Men's Health*, 12(3):575–583.

doi: 10.1177/1557988315627139.

- Kamstrup, D., Berthelsen, R., Sassene, P.J., Selen, A., Müllertz, A. (2016). In vitro model simulating gastro-intestinal digestion in the pediatric population (neonates and young infants). *Am.Assoc. Pharm. Sci*, 18(2):317–329.
- Kurt, Ö., El, S.N. (2011). Biyoaktif Bir Gıda Bileşeni L-Karnitin: Beslenme ve Sağlık Açısından Önemi ve Biyoyararlılığı. *TÜBAV Bilim Dergisi*,4(2):97-102.
- Lafuente, R., González-Comadrán, M., Solà, I., López, G., Brassesco, M., Carreras, R., Checa, M.A. (2013). Coenzyme Q10 and male infertility: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.*, 30(9):1147-56.
- La Vignera, S., Condorelli, R.A., Balercia, G., Vicari, E., Calogero, A.E. (2013). Does alcohol have any effect on male reproductive function? A review of literature. *Asian J Androl*, 15(2):221–5.
- Lenzi, A., Lombardo, F., Sgrò, P., Salacone, P., Caponecchia, L., Dondero, F., Gandini, L. (2003). Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double-blind cross over trial. *Fertil Steril*, 79(2):292-300.
- Liu, C.Y., Chou, Y.C., Chao, J.C., Hsu, C.Y., Cha, T.L., Tsao, C.W. (2015). The Association between Dietary Patterns and Semen Quality in a General Asian Population of 7282 Males. *PLoS One*,10(7):e0134224.
- Mahan, L.K., Raymond, J.L. (2019). *Kruase's Food & The Nutrition Care Process*. Elsevier,14 th. ed.
- Mann, U., Shiff, B., Patel, P. (2020). Reasons for World wide decline in male fertility. *Current Option In Urology*,30(3):296-301.
- Mascarenhas, M.N., Flaxman, S.R., Boerma, T., Vanderpoel, S., Stevens, G.A. (2012). National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med.*, 9(12):e1001356.
- Mardanshahi, T., Rezaei, N., Zare, Z., Shafaroudi, M.M., Mohammadi, H. (2019). Effects of L-Carnitine on the sperm parameters disorders, apoptosis of spermatogenic cells and testis histopathology in diabetic Rats. *International Journal of Reproductive Bio Medicine*, 17(5):325–336.

Mızrak, Ö.F. (2019). *Ülkemizde bebek ve küçük çocuk mamalarına takviye edilmiş folik asidin biyoerişilebilirliğinin in vitro gastrointestinal sistem ile incelenmesi*, [Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi]

Micic, S., Lalic, N., Djordjevic, D., Bojanic, N., Bogavac-Stanojevic, N., Busetto, G.M., Virmani, A., Agarwal, A. (2019). Double-blind, randomised, placebo-controlled trial on the effect of L-carnitine and L-acetylcarnitine on sperm parameters in men with idiopathic oligoasthenozoospermia. *Andrologia*, 51(6):e13267.

doi: 10.1111/and.13267.

Mongioli, L., Calogero, A.E., Vicari, E., Condorelli, R.A., Russo, G.I., Privitera, S., Morgia, G., La Vignera, S. (2016). The role of carnitine in male infertility. *Andrology*, 4(5):800-7.

<https://doi.org/10.1111/andr.12191>.

Mora-Esteves, C., Shin, D. (2013). Nutrient supplementation: Improving male fertility fourfold, *Semin Reprod Med.*,31:293-300.

Muthusami, K.R., Chinnaswamy, P. (2005). Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. *Fertil Steril*, 84(4):919–24.

Nelson, C.M.K., Bunge, R.G. (1974). Semen Analyses: Evidence for Changing Parameters of Male Fertility Potential. *Fertility and Sterility*, 25(6):503-507.

Noreini, S.N., Malmir, M., Ghafarizadeh, A., Faraji, T., Bayat, R. (2021). Protective effect of L-carnitine on apoptosis, DNA fragmentation, membrane integrity and Lipid peroxidation of spermatozoa in the asthenoteratospermic men. *Andrologia*, 53(2):e13932.

Omar, M.I., Pal, R.P., Kelly, B.D., Bruins, H.M., Yuan, Y., Diemer, T., Krausz, C., Tournaye, H., Kopa, Z., Jungwirth, A., Minhas, S. (2019). Benefits of Empiric Nutritional and Medical Therapy for Semen Parameters and Pregnancy and Live Birth Rates in Couples with Idiopathic Infertility: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.*,75(4):615-625.

<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.12.022>

Oostingh, E.C., Steegers-Theunissen, R.P., de Vries, J.H., Laven, J.S., Koster, M.P. (2017). Strong adherence to a healthy dietary pattern is associated with better semen quality, especially in men with poor semen quality. *Fertil Steril*, 107(4):916-923.e2.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.02.103>

Pizzol, D., Smith, L., Fontana, L., Carusa, M.G., Bertoldo, A., Demurtas, J., McDermott, D., Garolla, A., Grobovac, I., Veranoce, N. (2020). Associations between body mass index, waist circumference and erectile dysfunction: a systematic review and META-analysis. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 21(4):657-666.

Pizzol, D., Foresta, C., Garolla, A., Demurtas, J., Trott, M., Bertoldo, A., Smith, L. (2021). Pollutants and sperm quality: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int.*, 28(4):4095-4103.

doi: 10.1007/s11356-020-11589-z.

Podadera-Herreros, A., Alcalá-Díaz, J.F., Gutiérrez-Mariscal, F.M., Jiménez-Torres, J., Cruz-Ares, S., Yubero-Serrano, E.M. (2022). Long-term consumption of a mediterranean diet or a low-fat diet on kidney function in coronary heart disease patients: The CORDIOPREV randomized controlled trial. *Clin Nutr.*, 41(2): 552-559.

Rakusa, Z.T., Srećnik, E., Roskar, R. (2017). Novel HPLC-UV Method for Simultaneous Determination of Fat-soluble Vitamins and Coenzyme Q10 in Medicines and Supplements. *Acta Chim. Slov.*, 64:523–529.

Ricci, E., Viganò, P., Cipriani, S., Somigliana, E., Chiaffarino, F., Bulfoni, A., Parazzini, F. (2017). Coffee and caffeine intake and male infertility: a systematic review. *Nutr J.*, 16(1):37.

doi: 10.1186/s12937-017-0257-2.

Rigault, C., Mazue, F., Bernard, A., Demarquoy, J., Le Borgne, F. (2008). Changes in L-carnitine content of fish and meat during domestic cooking. *Meat Science*, 78(3):331–335.

www.sciencedirect.com.

Robbins, W.A., Xun, L., Fitz Gerald, L.Z., Esguerra, S., Henning, S.M., Carpenter, C.L. (2012). Walnuts improve semen quality in men consuming a Western-style diet: randomized control dietary intervention trial. *Biol Reprod.*, 87(4):101.

<https://doi.org/10.1095/biolreprod.112.101634>.

Rodick, T.C., Seibels, D.R., Babu, J.R., Huggins, K.W., Ren, G., Mathews, S.T. (2018). Potential role of coenzyme Q10 in health and disease conditions, *Nutrition and Dietary Supplements*, 10:1–11.

Rousseau, S., Kyomugasho, C., Celus, M., Hendrickx, M.E.G., Grauwet, T. (2019). Barrier impairing mineral bioaccessibility and bioavailability in plant-based foods and the perspectives for food processing. *Critical Reviews in Food Science And Nutrition*, 60(5):826-843.

<https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1552243>.

Rowe, P.J., Comhaire, F.H., Hargreave, T.B., Mahmoud, A.M.A. (2000).

WHO manual for the standardised investigation and diagnosis of the infertile couple. "REPRODUCTIVE HEALTH" [Cambridge University Press].

<https://www.who.int/westernpacific/health-topics/reproductive-health/>

Rutstein, S.O., Shah, I.H. (2004). *Infecundity infertility and childlessness in developing countries*. Geneva: World Health Organization.

Sade, G., Özkan, H., Mucuk, Ö. (2019). Erkek Üreme Sağlığı Sorunları ve Ebelik Yaklaşımı. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 8(4):253-258.

Safarinejad, M.R. (2009). Efficacy of Coenzyme Q10 on Semen Parameters, Sperm Function and Reproductive Hormones in Infertile Men. *The Journal of Urology*, 182:237-248.

Safarinejad, M.R. (2012). The effect of coenzyme Q10 supplementation on partner pregnancy rate in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: an open-label prospective study. *Int Urol Nephrol*, 44:689–700.

- Salas-Huetos, A., Jamesa, E.R., Astona, K.I., Jenkinsa, T.G., Carrella, D.T. (2019). Diet and sperm quality: Nutrients, foods and dietary patterns. *Reproductive Biology*, 19(3):219–224.
- Salas-Huetos, A., Rosique-Esteban, N., Becerra-Tomás, N., Vizmanos, B., Bulló, M., Salas-Salvadó, J. (2018). The Effect of Nutrients and Dietary Supplements on Sperm Quality Parameters: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Adv Nutr.*, 9(6):833-848.
- doi: 10.1093/advances/nmy057.
- Sansar, D.D., Yavunç Yeşilkaya, B. (2021). L-Karnitin Metabolizması ve Beslenme Tedavisi ile İlişkisi. *Bosphorus Med J*, 8(1):54–62.
- Sawyer, S.M., Farrant, B., Cerritelli, B., Wilson, J.(2005). A survey of sexual and reproductive health in men with cystic fibrosis: new challenges for adolescent and adult services. *Thorax.*, 60(4):326-30.
- Sengupta, P., Borges Jr, E., Dutta, S., Krajewska-Kulak, E. (2017).Decline in sperm count in European men during the past 50 years. *Human and Experimental Toxicology*, 37(3):247-255.
- Shechawat, P.S., Matern, D., Strauss, A.W. (2005). Fetal Fatty Acid Oxidation Disorders, Their Effecton Maternal Health and Neonatal Outcome: Impact of Expanded Newborn Screening on Their Diagnosis and Management, *Pediatr Res*, 57: 78–86.
- Shiels, M.S., Rohrmann, S., Menke, A., Selvin, E., Crespo, C.J., Rifai, N., Dobs, A., Feinleib, M., Guallar, E., Platz, E.A. (2009). Association of cigarette smoking, alcohol consumption, and physical activity with sex steroid hormone levels in US men. *Cancer Causes Contro*, 20(6):877-86.
- doi: 10.1007/s10552-009-9318-y.
- Skoracka, K., Eder, P., Łykowska-Szuber, L., Dobrowolska, Y., Krela-Ka'zmierczak, I. (2020). Diet and Nutritional Factors in Male (In)fertility— Under estimated Factors. *J. Clin. Med.*, 9(5):1400.
- Suliga, E., Głuszek, S. (2020). The relationship between diet, energy balance and fertility in men. *Int J Vitam Nutr Res*, 90 (5–6):514–526.

- Tiosano, D., Weisman, Y. (2019). Reproductive history of patients with hereditary 1,25-dihydroxy vitamin D-resistant rickets. *Fertil Steril.*, 112(1):156-161.
- Tobin B.D., O'Sullivan M.G., Hamill R., Kerry J.P., (2014). Effect of cooking and in vitro digestion on the stability of co-enzyme Q10 in processed meat products. *Food Chem.*, 150:187-92.
- Vervei, M. (2004). *Bioavailability of Folate from Fortified Milk Products* [Phdthesis, Wageningen University, Wageningen, The Netherlands].
- Virmani, A., Diedenhofen, A. (2015). The possible mechanisms involved in the protection strategies against radiation-induced damage by carnitines, *International Journal of Clinical Medicine*, 6:71-80.
- ▼ Vishvkarma, R., Alahmar, A.T., Gupta, G., Rajender, S. (2020). Coenzyme Q10 effect on semen parameters: Profound or meagre?. *Andrologia*, 52(6):e13570.
- World Health Organization. (2018). *International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11)*, Geneva.
- Zeren, F. (2016). *İnfertilite Tedavisi Alan Çiftlerde, Çift Uyumunun Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi*. [Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi] .
- Zhou, X., Liu , F., Zhai, S. (2007). Effect of L-carnitine and/or L-acetyl-carnitine in nutrition treatment for male infertility: a systematic review. *Asia Pac J Clin Nutr*, 16:383-390.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	: BÜŞRA SAĞIR
Eğitim Durumu	
Lisans Öğrenimi	: Atatürk Üniversitesi
Yüksek Lisans Öğrenimi	: İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi
Bildiği Yabancı Diller	: İngilizce
Bilimsel Faaliyetleri	: 7. Uluslararası Beslenme, Obezite Ve Toplum Sağlığı Kongresi Katılım ve Sözlü Bildiri, Güncel Klavuzlar Eşliğinde Tıbbi Beslenme Tedavisi eğitim programı (Türkiye Diyetisyenler Derneği, 2022), KEPAN E-Kongre 2021 Eğitim Kongresi, Obezite Cerrahisi Diyetisyenliği Eğitim Programı 2021,
İş Deneyimi	
Stajlar	: Atatürk Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi ve Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik ve Kurum Stajları
Projeler	:
Çalıştığı Kurumlar	: Malatya Evin Bakım Merkezi, Çatalca İlyas Çokay Devlet Hastanesi .