

**T.C.
SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞ HASTALARINDA
PLAZMA AMİNO ASİT DÜZEYLERİNDEKİ
DEĞİŞİKLİKLERİN BELİRLENMESİ**

ZEYNEP ERTEMÜR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

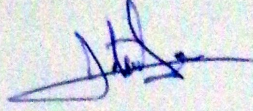
BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. HÜSEYİN AYDIN**

SIVAS-2020

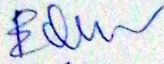
“Kırım Kongo Kanamalı Ateş Hastalarında Plazma Amino Asit Düzeylerindeki Değişikliklerin Belirlenmesi” adlı **Yüksek Lisans Tezi**, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Biyokimya Ana Bilim Dalında Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan



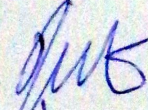
Prof. Dr. Hüseyin AYDIN

Üye



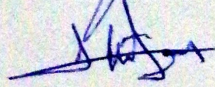
Prof. Dr. Aynur ENGİN

Üye



Prof. Dr. Ayşe Yeşim GÖÇMEN

Üye (Danışman)



Prof. Dr. Hüseyin AYDIN

ONAY

Bu tez çalışması, 27.10.2020 tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Zübevda AKIN POLAT
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ

Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 18.02.2015 tarihli ve 4/4 sayılı kararı ile kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna göre hazırlanmıştır.

ÖZET

KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞ HASTALARINDA PLAZMA AMİNO ASİT DÜZEYLERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİN BELİRLENMESİ

Zeynep ERTEMÜR
Yüksek Lisans Tezi
Biyokimya Ana Bilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Hüseyin AYDIN
2020, 79 sayfa

Bu çalışma, Kırım Kongo Kanamalı Ateş (KKKA) Virüsü ile enfekte olmuş hastaların akut ve konvalasen dönemde plazma amino asit profilini ve etkilenen olası metabolik yolları belirlemek, hastalığın patofizyolojisine ve literature katkı sağlamak amaçlandı.

Çalışmaya, Mayıs-Ağustos 2019 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Servisinde RT-PCR /ELISA yöntemiyle ile KKKA tanısı almış 35 gönüllü randomize seçildi.

Araştırmaya alınabilme kriterlerini taşıyan 35 bireyin hastaneye yatışlarının ilk gününde alınan kan örnekleri akut grubu, hastaneden taburcu edilmeden önce alınan kan örnekleri ile konvalesan grubu oluşturuldu. Yaş ve cinsiyet açısından hasta grubuna benzerlik gösteren 35 sağlıklı gönüllüden alınan örnekler ile kontrol grubu oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubundan alınan örneklerin plazma amino asit düzeyi *LC-MS/MS* cihazında *CE-IVD* sertifikalı *Jasem* marka *Amino Asit Kiti* kullanılarak ölçüldü.

Araştırmadan elde edilen sonuçlara göre, kontrol ile akut grubu karşılaştırıldığında; taurin, fenilalanin, tirozin, GABA, glutamate, lösin, aspartat, ornitin amino asitleri önemli ölçüde artarken ($p<0,05$), triptofan, glutamin, prolin, arjinin, sitrülünin azaldığını ($p<0,05$) gördük. Konvalesan grubun plazma amino asit düzeylerinde ise (alanin, asparajin, aspartat, fenilalanin, glutamin, histidine, lösin, serin, sitrülün, tirozin, triptofan) akut gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulduk ($p<0,05$).

Sonuç olarak, KKKA hastalarında akut ve konvalesan dönem arasında amino asit profillerinin değiştiği görüldü. Değişen plazma amino asit düzeylerinin immün sistemle ilişkisini araştırmaya yönelik planlanacak ileri çalışmalar için yol gösterici olabileceği ve KKKA hastalığının prognozu için önemli bir destek sağlayabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA), Amino Asit, Protein, Beslenme



ABSTRACT

CRIMEAN-CONGO HEMORRHAGIC FEVER PATIENTS AMINO ACID LEVELS IN PLASMA DETERMINING CHANGES

Zeynep ERTEMÜR

Master Thesis

Department of Biochemistry

Supervisor: Prof. Dr. Hüseyin AYDIN,

2020, 79 pages

This study aimed to determine the plasma amino acid profile and possible metabolic pathways affected in patients infected with Crimean Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) virus in the acute and convalescent period, and to contribute to the pathophysiology and literature of the disease.

Thirty-five volunteers diagnosed with CCHF by RT-PCR/ELISA method in Sivas Cumhuriyet University Hospital Infectious Diseases Service between May and August 2019 were randomized to the study.

Acute blood samples of 35 individuals who met the inclusion criteria were formed on the first day of their hospitalization, and the convalescent group was created with blood samples taken before discharge from the hospital. The control group was formed with samples taken from 35 healthy volunteers who were similar to the patient group in terms of age and gender. Plasma amino acid levels of the samples taken from the patient and control groups were measured in the LC-MS / MS device using Jasem brand Amino Acid Kit.

According to the results obtained from the research, when the control and acute group are compared; We found that while the amino acids taurine, phenylalanine, tyrosine, GABA, glutamate, leucine, aspartate, ornithine increased ($p<0.05$), tryptophan, glutamine, proline, arginine and citrulline decreased ($p<0.05$). We found a decrease in plasma amino acid levels of the convalescent group (alanine, asparagine, aspartate, phenylalanine, glutamine, histidine, leucine, serine, citrulline, tyrosine, tryptophan) compared to the acute group ($p<0.05$).

As a result, it was observed that the amino acid profiles of CCHF patients changed between the acute and convalescent periods. It shows that changing plasma amino acid levels can be a guide for further studies to be planned to investigate the relationship with

the immune system and can provide an important support for the prognosis of CCHF disease.

Keywords: Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF), Amino Acid, Protein, Nutrition



TEŐEKKÖR

Yüksek lisans eğitimim süresince hoşgörü, bilgi ve emeklerini esirgemeyen, başta tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Hüseyin AYDIN'a ve Prof. Dr. Aynur ENGİN'e,

Tez çalışmamın veri toplama aşamasında bana yardımcı olan Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Servisindeki tüm personele,

Kliniğimde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm Göğüs Cerrahi ekip arkadaşlarıma,

Tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen başta eşim Murat ERTEMÖR'a ve çok sevgili çocuklarım Kerem ve Ecem'e...



Sivas 2020

Zeynep ERTEMÖR

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇ KAPAK	i
ONAY	ii
YÖNERGE	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	viii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
GRAFİKLER DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
KISALTMALAR DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi.....	1
1.2. Araştırmanın Amacı.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi.....	2
2.1.1. Tanımı.....	2
2.1.2. Tarihçesi.....	2
2.1.3. Epidemiyolojisi.....	2
2.1.4. Bulaş Yolları ve Risk Grupları.....	4
2.1.5. Vektör Olarak Keneler.....	5
2.1.6. Patogenez.....	6
2.1.7. Klinik Bulgular ve Hastalığın Seyri.....	7
2.1.8. Tanı.....	9
2.1.8.1. Seroloji.....	10
2.1.8.2. Virüsün İzolasyonu.....	10
2.1.8.3. Moleküler Yöntem.....	10
2.1.9. Tedavi.....	11
2.1.9.1. Antiviral Tedavi.....	11
2.1.9.2. Destek Tedavi.....	11
2.1.9.3. İmmün Plazma Tedavisi.....	11
2.1.10. Korunma ve Kontrol.....	12
2.2. Amino Asitler.....	13
2.2.1. Genel Özellikleri.....	13
2.2.2. Sınıflandırma.....	14
2.2.3. Amino Asit Metabolizması.....	15
2.2.3.1. Amino Asitlerin Vücuda Alınması.....	15
2.2.3.2. Amino Asitlerin Biyosentezi.....	16
2.2.3.2.1. Non-Esansiyel Amino Asitlerin Biyosentezi..	16
2.2.6. Plazmada Amino Asit Seviyeleri, Özellikleri ve Metabolik Önemi	17
2.2.6.1. Plazma AA Oranı (Ra).....	17
2.2.6.2. Plazmadan Kaybolan AA Oranı (Rd).....	18
2.2.6.3. Plazma AA Konsantrasyonunu Etkileyen Faktörler.....	19
2.2.7. Aminoasit ve İmmün Yanıt.....	19
2.2.7.1. Bağışıklık Sistemine Genel Bakış.....	19

2.2.8. Bağışıklık ve Amino asit.....	20
2.2.9. Enfeksiyon Durumunda Amino Asit Metabolizması.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Araştırmanın Tipi.....	24
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri.....	24
3.3. Araştırmanın Örneklemi.....	24
3.4. Verilerin Toplaması	24
3.5. Kan Alınması.....	25
3.6. Gereçler.....	25
3.6.1. Cihazlar.....	25
3.7. Kan Örneklerinin Hazırlanması ve Amino Asit Ölçüm Yöntemi.....	25
3.8. Verilerin Değerlendirilmesi.....	26
3.9. Araştırmanın Etik Yönü.....	26
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIşMA.....	37
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	52
7. KAYNAKLAR.....	54
8. EKLER.....	66
EK 1. Ön Değerlendirme Formu.....	66
EK 2. Bilgilendirilmiş Olur Formu 1 (hasta grubu için).....	69
EK 3. Bilgilendirilmiş Olur Formu 2 (kontrol grubu için).....	72
9. İZİNLER.....	75
EK 4. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı Kurul Kararı.....	75
10. ÖZGEÇMİş.....	78

TABLÖLAR

Sayfa No

Tablo 1: Plazma AA Konsantrasyonlarının Etkileyen Faktörler	19
Tablo 2: Amino Asitlerin İmmün Yanıtlardaki Rollerini	20
Tablo 3: Günlük Tüketilen Protein Miktarı	29
Tablo 4: Kilo Takibi	31
Tablo 5: Sağlıklı Kontrol Grubu ve KKA Hastalarında Plazma Amino Asit Düzeyleri	32



GRAFİKLER

Sayfa No

Grafik 1: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu 2008-2017 KKKA Vakalarının ve Ölümlerinin Yıllara Göre Dağılımı.....	4
Grafik 2: Gruplar Arası Beden Kitle İndeksi Grafiği.....	28
Grafik 3: Gruplar Arası Kan ve Kan Ürünü Replasmanı Grafiği.....	29
Grafik 4: KKKA Hastalarında Hastalık Dönemine Göre Kas Ağrısı Varlığı.....	31
Grafik 5: Sağlıklı Kontrol Grubu ve KKKA Hastalarında Plazma Amino Asit Düzeylerinin İkili Karşılaştırması	33



ŞEKİLLER

Sayfa No

Şekil 1. KKKA Salgın Dağılımı Haritası	4
Şekil 2. Hyalomma Kenelerinin İki Konutlu Yaşam Döngüsü	6
Şekil 3. KKKA'nın Klinik ve Laboratuvar Seyri	8
Şekil 4. Amino Asitlerin Genel Gösterimi	13
Şekil 5. KKKA Hastalığında Olası Metabolik Yol	23



KISALTMALAR

AA	Amino Asit
AFR	Akut faz reaktanları
Ala	Alanin
ALT	Alanin Transferaz
AMP	Antimikrobiyal Peptidler
ANS	Antranilik Asit
ARDS	Akut Respiratuar Distres Sendromu
Arg	Arginin
Asn	Asparagin
AST	Aspartat Transferaz
BCAA	Dallı Zincirli Amino Asit
BKİ	Beden Kitle İndeksi
CDC	Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
CE	Kılcal Elektroforezi
CPK	kreatinin fosfokinaz
CRP	C-reaktif protein
Cys	Sistein
DCSAM	Dekarboksillenmiş S-Adenosilmetiyonin
DİK	Dissemine İntravasküler Koagülopati
EPN	Epinefrin
ESR	Eritrosit Sedimantasyon Hızı
GABA	Gama-Aminobutirat
Gln	Glutamindir
Gly	Glisin
His	Histidin
HMB	B-Hidroksi-B Metilbutirat
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
Ile	İzolösin
KKKA	Kırım Kongo Kanamalı Ateş
KKKAV	Kırım Kongo Kanamalı Ateş Virüsü
LC-MS/MS	Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektrometresi
LDH	Laktik dehidrogenaz
Leu	Lösin
Lys	Lizin
Met	Metiyonin
NAS	N-Asetilserotonin
NEPN	Norepinefrin
NO	Nitrik Oksit
P5C	Pirolin-5-Karboksilat
Phe	Fenilalanin
Pro	Prolin

Ra	Plazmada AA Görünüm Oranına
Rd	Plazmadan Kaybolma Oranına
RT-PCR	Revers Transkriptaz-Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SAA	Serum Amiloid-A
Ser	Serin
SF	Serum Fizyolojik
sPLA2-II	Pankreatik Olmayan Tip II Fosfolipaz A2
TauCl	Taurin Kloramin
TCA	trikarboksilik asit
TDP	Taze Donmuş Plazma
Thr	Treonin
Trp	Triptofan
TÜBER	T.C Sağlık Bakanlığı Beslenme Rehberi
Tyr	Tirosin
Val	Valin
VKA	Viral Kanamalı Ateş
WBC	Beyaz Kan Hücresi Sayısı

1. GİRİŞ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Sağlıklı bir insanda anabolik ve katabolik reaksiyonlara bağlı olarak plazma amino asit konsantrasyonu denge halindedir. Çeşitli patolojik durumlarda bu denge bozularak birçok metabolik yol etkilenir (1,2). Enfekte konakta kas proteinlerinin yıkımı artması sonucu açığa çıkan amino asitler birçok metabolik yolda substrat olarak kullanılır (3). Enfeksiyon varlığında görülen iştahsızlığa bağlı gıda alımı azalarak negatif azot dengesi görülür (4,5). Enfeksiyonun akut döneminde ihtiyaç duyulan protein miktarı yaklaşık %20-25 kadar artmaktadır. Enfeksiyonun tipine ve süresine göre protein ihtiyacı değiştiği gibi kötü ve yetersiz beslenme durumunda da enfeksiyona yatkınlık artmaktadır. Enfeksiyon veya bulaşıcı hastalıklarda görülen metabolik değişikliklerde dolaylı amino asit (AA) ihtiyacı değişir. Buna bağlı olarak enfeksiyon/bulaşıcı hastalıklarda diyetle belirli amino asitlerin eklenmesinin bağışıklık sistemini güçlendirip morbidite ve mortaliteyi azalttığını bildiren yayınlar vardır (1). Çalışmamızda Kırım-Kongo Kanamalı Ateş (KKKA) hastalarının akut ve konvalesan dönemdeki plazma amino asit profilini belirleyip bunların metabolik yollar üzerindeki etkilerine bakarak, hastalığın seyri üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

1.2. Araştırmanın Amacı

Günümüzde viral enfeksiyonlarda dünya genelinde bir artış söz konusudur. Kırım Kongo Kanamalı Ateş Hastalığı da viral bir enfeksiyon olup özellikle son yıllarda görülme sıklığında artış vardır. Hastalığın patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Enfeksiyon varlığı katabolik ve anabolik reaksiyonlardaki artışa bağlı olarak plazma amino asit seviyelerinde anlamlı değişikliklere neden olmaktadır. KKKA hastalarında da benzer durum söz konusu olabilir. Nitekim Aydın ve ark.'ları KKKA hastalarında plazma glutamin düzeyinin azaldığını bildirmişlerdir (6).

Biz bu çalışmada KKKAV (Kırım-Kongo Kanamalı Ateş Virus) ile enfekte olmuş hastaların akut ve konvalesan dönemde ki plazma amino asit profillerine bakarak, amino asitlerin artması/azalmasının metabolik yolları nasıl etkilendiği hakkında fikir yürütmeye çalıştık. Böylece hastalığın patofizyolojisini anlamaya ve literature katkı sağlamaya çalıştık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi

2.1.1. Tanımı

KKKA, dünyadaki viral kanamalı ateş (VKA)'ler içinde önemli bir yere sahiptir. Bu hastalık, Bunyavirales grubunun Nairovirüs ailesinin Orthonairovirus genusunda sınıflandırılan Kırım Kongo Kanamalı Ateş Virüsü (KKKAV) ile enfekte olduğunda ortaya çıkmaktadır (7,8). KKKA hastalığı, kene ile taşınan, tıbbi açıdan önemi olan, viral hastalıklar arasında geniş coğrafik dağılıma sahiptir (8).

2.1.2. Tarihçesi

Kırım-Kongo kanamalı ateş ilk olarak 12. yüzyılda Tacikistan'da tanımlandı. Dünyanın farklı bölgelerinde KKKA'ı tanımlamak için farklı isimler kullanılmıştır. Bunlardan bazıları, Asya Ebola, Khungribta (kan alma), Khunymuny (burun kanaması) veya Karakhalak (Kara Ölüm)'dür (9).

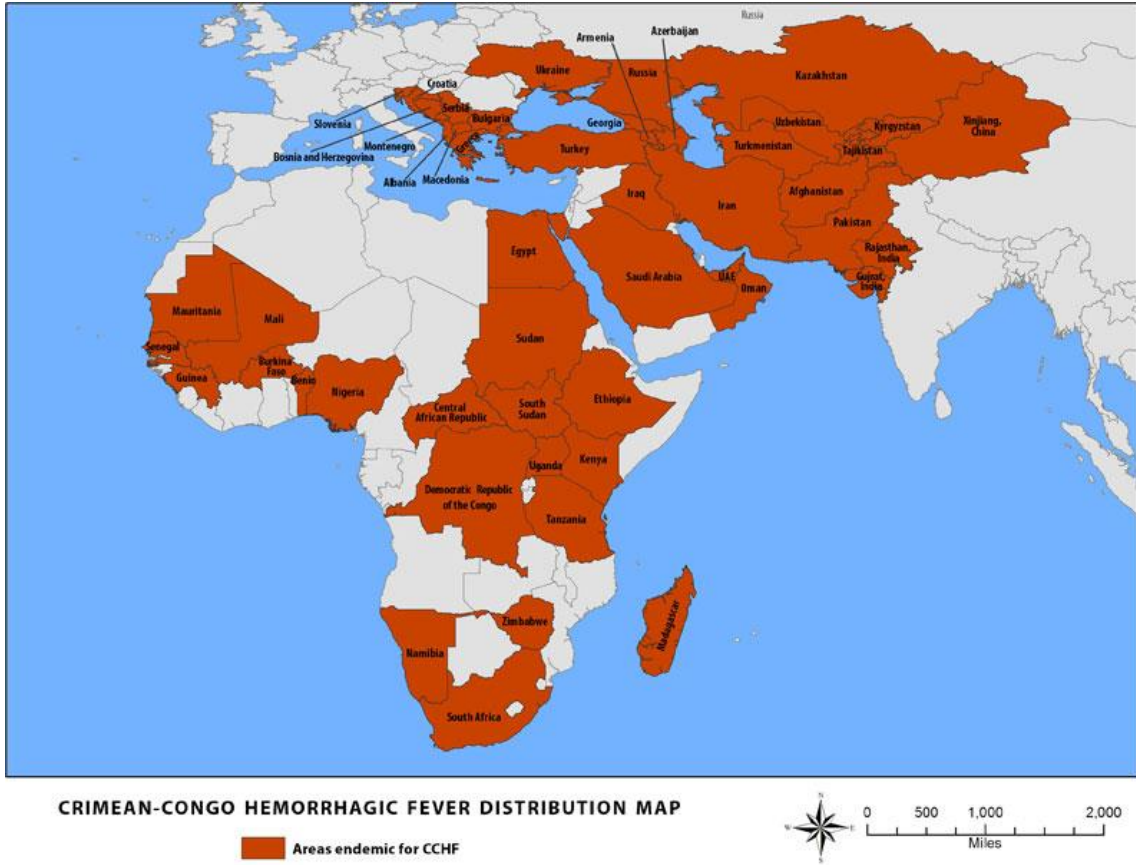
Kırım-Kongo kanamalı ateşi, modern literatürde ilk olarak II. Dünya savaşı yıllarında Batı Kırım'da yaz aylarında tarım çalışmalarına yardım eden 200'den fazla Sovyet askerinde (10) ve Kırım Yarımadası'nda ölüm oranı %10 olan şiddetli hemorajik ateş salgını olarak bildirilmiştir (11). Hastalığın keneden bulaştığı tespit edilerek, hastalığa Kırım Kanamalı Ateşi adı verilmiştir (10).

1969 yılında ise Kırım Hemorajik Ateşi virüsleri ile Kongo virüsünün biyolojik olarak benzer yapıda olduğu görülmüştür. Bunun sonucunda da hastalık bugünkü adı olan Kırım-Kongo Kanamalı Ateş adını almıştır (11).

2.1.3. Epidemiyolojisi

KKKAV yaygın bir coğrafi dağılıma sahiptir. Hastalık Afrika, Orta Doğu, Avrupa ve Asya'nın birçok bölgesinde bildirilmiş ve birkaç ülkede KKKA virüsünün neden olduğu salgınlar kaydedilmiştir (12). 1970'lerden önce olguların çoğu Kırım, Rostov Astrahan, Kazakistan, Özbekistan, Tacikistan, Bulgaristan, Uganda ve Zaire'den bildirilmiştir. 1975-2000 yıllarında Kongo, Moritanya, Güney Afrika Cumhuriyeti, Burkina, Faso, Senegal ve Tanzanya'da birçok çalışma yapılmış ve Ortadoğu ülkelerinden Pakistan, Irak, Birleşik Arab Emirlikleri, Umman Sultanlığı, Çin ve Suudi Arabistan'dan önemli sayıda olgular raporlanmıştır. 2000 yılı itibariyle Pakistan, İran, Senegal, Arnavutluk, Yugoslavya, Kenya, Moritanya, Bulgaristan, Türkiye ve Yunanistan'da salgınlar

görülmüştür (13). KKKA Virüsünün 2014 yılında, dünya çapındaki dağılımı gösteren harita şekil 1’de gösterilmiştir (14,Şekil 1).



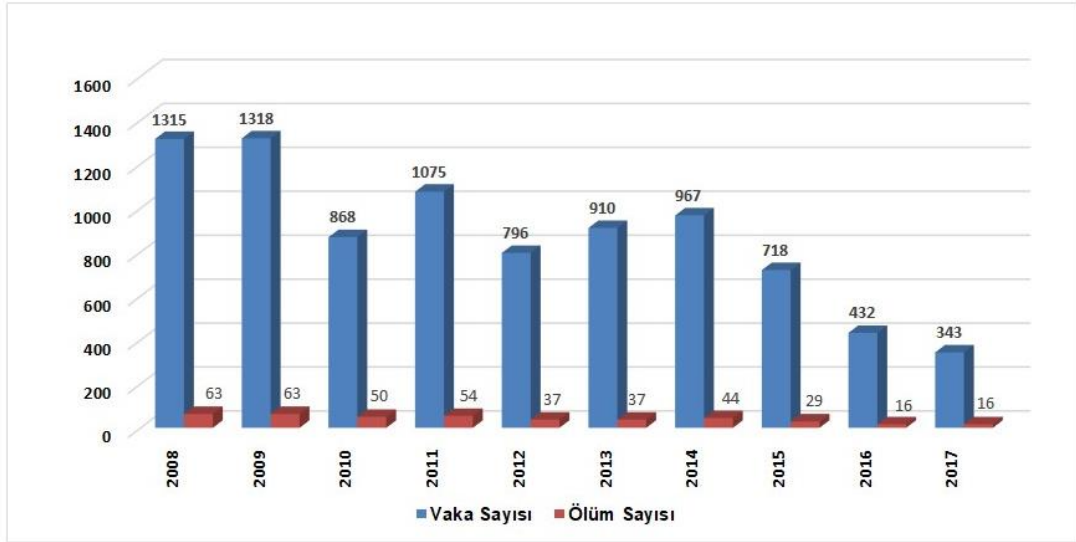
Şekil 1. KKKA Salgın Dağılımı Haritası (14)

İklim, nüfus artışı, hareketlilik, tarım, ekolojik değişiklikler ve hayvancılığın yaygınlaşması gibi birçok faktör, KKKAV'nin daha önce etkilenmemiş ülkelere yayılmasına neden olabilmektedir (15).

2012 yılındaki bir çalışmaya göre KKKA görülme sıklığında 2008'den sonra bir artış görülmüştür (15). KKKA salgınları, salgın potansiyeli, yüksek ölüm oranı, hastane enfeksiyonu olasılıkları ve tedavi ve korunma zorlukları nedeniyle dünya sağlığı için bir tehdit oluşturmaktadır (16,17).

KKKA, ülkemizde 2002 yılında Tokat ve çevresinde görülmeye başlamıştır. Sonraki iki yıl içinde Erzurum, Erzincan, Sivas, Yozgat, Amasya, Çorum, Karabük, Samsun, Giresun, Ordu, Artvin ve Gümüşhane gibi İç ve Doğu Anadolu Bölgelerinin kuzeyi ile Karadeniz Bölgesi'nin güneyini içine alan geniş bir coğrafik alanda görülmeye başlamıştır (18). Ülkemizde KKKA her yıl Nisan-Eylül aylarında görülmekte olup Temmuz ayında pik yapmaktadır. Hastalık yaklaşık %4-5 fatalite hızıyla seyretmektedir.

Yıllar itibariyle vaka görülme sıklığına bakıldığında artış ve azalış eğilimleri görülebilmektedir. 2002-2016 yılları arasındaki takipte en yüksek vaka 2009 yılında görülmüş olup toplam 1318 vaka kaydedilmiş ve bunlardan 63'ü ölümlerle sonuçlanmıştır. Her ne kadar 2017 yılında 16'sı ölümlerle sonuçlanan 343 vaka tespit edilmiş olsa da hastalık ülkemizde hala önemini korumaktadır. Türkiye'de 2008-2017 yılları arasında KKKA vaka ve ölüm sayıları aşağıdaki grafikte yer almaktadır (Grafik-1) (19).



Grafik 1. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu 2008-2017 KKKA vakalarının ve ölümlerinin yıllara göre dağılımı (19)

2.1.4. Bulaş Yolları ve Risk Grupları

KKKA hastalığının yayılması mevsimler, iklim, yabani hayvanların sayısı, çevre, sosyoekonomik koşullar ve sosyal hareketlilik gibi nedenlerle yakından ilişkilidir (18). Son yıllarda hastalığın artışında rol alan faktörler; iklim ve çevre koşullarındaki değişiklikler (sıcaklık artışı enfeksiyon riskini artırmaktadır), küresel ısınmaya bağlı tarım alanlarında ve bitki örtüsündeki değişiklikler, vahşi hayvan popülasyonundaki artış, keneleri taşıyan hayvanların kene kontrolü yapılmadan ticaretinin yapılması olarak sayılabilir (20). Ayrıca göçmen kuşlar da ülkeler arası kenelerin taşınmasıyla enfeksiyonun yayılmasına neden olabilmektedir (21).

Hastalık, insanlara kenelerin tutunması, enfekte insan/hayvanların kan, vücut sıvıları veya dokularına temasla bulaşmaktadır. Keneler hastalığın doğadaki ana taşıyıcısı kabul edilirler. Virüs kenelerin hayatta kaldığı süre boyunca (1-1,5 yıl) kalabilmekte ve

çoğalabilmektedir. Evcil ve yabani hayvanlarda ise virüsün yaşam süresi ortalama 7-10 gündür (22).

Hastalık, daha çok aktif yaşamında keneye maruz kalan, tarım ve hayvancılıkla uğraşanlarda daha sık görülür. Ülkemizde hastaneye başvuran vakaların %90'ı çiftçilikle uğraşan ve %60'ının ise kene ile temas öyküsü bulunmaktadır. Sağlık çalışanları ise en çok etkilenen ikinci basamağı oluşturmaktadır (8).

Toplumlarda görülen salgınlar ile paralel olarak KKKA'nın sağlık çalışanlarına bulaşı ve ölümler bildirilmiştir. Özellikle KKKA hastalarının kan örnekleri ile temasta risk oranı %8,7 iken, enfekte iğnenin batması durumunda risk oranı %33 olarak bildirilmiştir (8). Steril edilmemiş tıbbi malzemelerle ve hastalığın ilk 7-10 gününde kişiden kişiye yakın temasla bulaştığını bildiren yayınlar vardır (23,24). Bu nedenle, KKKA'li hastaları tedavi eden hastaneler daima enfeksiyon kontrol prosedürlerini takip etmeli ve tüm iğneler, cerrahi aletler ve bedensel atıklar da dahil olmak üzere tüm biyolojik tehlikeli atıklar bertaraf edilmeden önce dekontamine edilmelidir (25).

Hayvanların taşınma ya da muayenesi sırasında maske ve/veya eldiven takmamak gibi yüksek riskli davranışlar ve hayvanların yetkisiz kişilerce uygun olmayan ortamlarda kesilmesi, hastalığın bulaşmasını kolaylaştırır (26). KKKA, mezbaaha çalışanlarında enfekte hayvanların kesilmesi ve sonrasında etin işlenmesi sırasında da hastalık bulaşabilir. Kesim sonrası kas dokusunun hızlı asidifikasyonu virüs inaktive olduğundan eti satın alan kişilerde enfeksiyon riski düşünülmemektedir (24). Enfeksiyonun aerosol ve/veya damlacık yolu ile bulaşı Rusya'da bazı vakalarda süphelenilmiş fakat raporlanmamıştır. Bu nedenlerden dolayı Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), KKKA'nın biyogüvenlik seviyesini dörde yükseltmiştir (23).

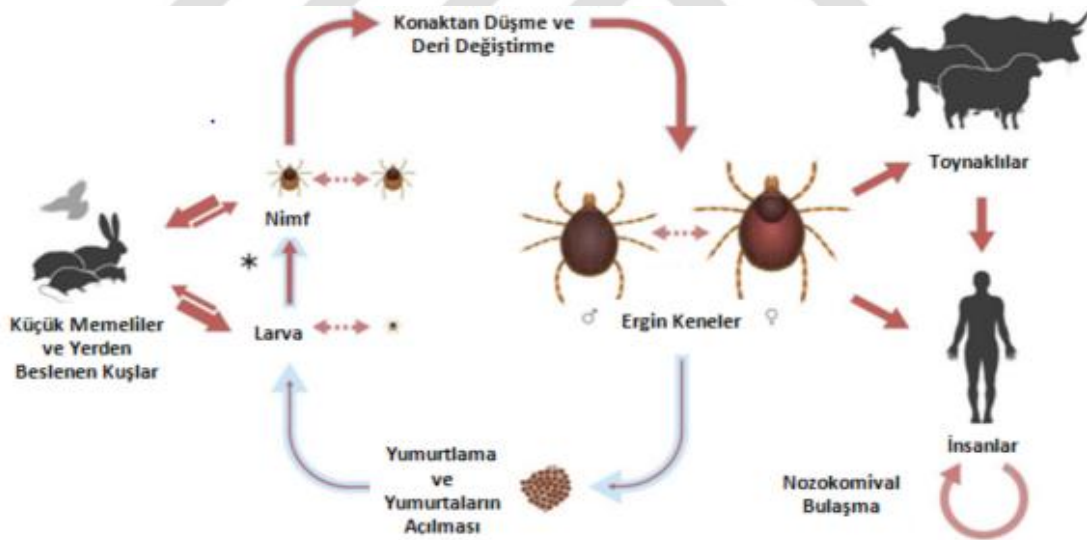
Kene ısırmasından sonra gelişen olgulara göre, nozokomiyal KKKA epidemilerinde mortalite oranları daha yüksektir. KKKAV vertebralılar arasında sadece insanlarda şiddetli ve fatal enfeksiyon oluşturmaktadır (27).

2.1.5. Vektör Olarak Keneler

Virüs, Hyalomma ve cinsi kenelerle özellikle *Hyalomma marginatum marginatum* ile insana bulaşmaktadır. Virüs ayrıca, *Rhipicephalus* ve *Hyalomma anatolicum anatolicum* cinsi keneden de izole edilmiştir. Virüsün farklı tür kenelerden izole edilmesi

epidemiolojik açıdan önemlidir. Hyalomma cinsi keneler belli bir enlemin üzerinde iklim koşullarından dolayı yaşayamamaktadır (9).

Hastalığın yayılışını belirleyen önemli faktör konak seçimidir. Larva ve nimf evresindeki keneler beslenmek için özellikle tavşan ve kirpi gibi küçük yabani hayvanlarla karga, keklik, sığırcık gibi topraktan beslenen kuşları seçmektedirler. Nimf döneminde 2-3 hafta boyunca kan emip beslenen nimf toprağa düşer. Bunlar çevre koşullarına göre 4 ile 20 günde aç erişkin haline gelirler. Bu erişkin keneler toprakta ya da bodur bitkiler altında saklanarak, hayvanların yaydığı ısı, titreşim ve amonyak, laktik asit ve butirik asit sayesinde uygun konağa tutunurlar. Bu konaklar insan, evcil/yabani hayvanlar olabilir. Bu tutundukları konaklarda 9 ile 14 gün boyunca kan emerek çoğalırlar. Doyan dişi keneler toprağa düşerek 7000 kadar yumurta bırakır ve ölürlür (22,28). Bazı dişi keneler kan emerken parazitleri sindirim sisteminden ovaryumlarına geçer. Böylece parazitler ovaryumdan yumurtaya geçerek, yumurtaları enfekte eder. Enfekte yumurtadan çıkan enfekte larvalar da kan emerken virüsü hayvanlara taşır. Buna transovarial nakil denir. Doğada bu şekilde bulaş riski düşüktür (29).



Şekil 2. *Hyalomma* kenelerinin iki konutlu yaşam döngüsü (24).

2.1.6. Patogenez

KKKA virüsü, endotel hücrelerinde hasara neden olur. Bu hasar sonucunda kollajen açığa çıkar ve trombositler uyarılır. Trombositler hasarlı bölgede toplanarak pıhtı oluşturur. Endotel hasarı devam ettiği için trombositlerin oluşturduğu pıhtı yetersiz kalır. Bu durumda intrinsek koagülasyon sistemi aktive olur ve fibrin oluşur. Konak fibrin

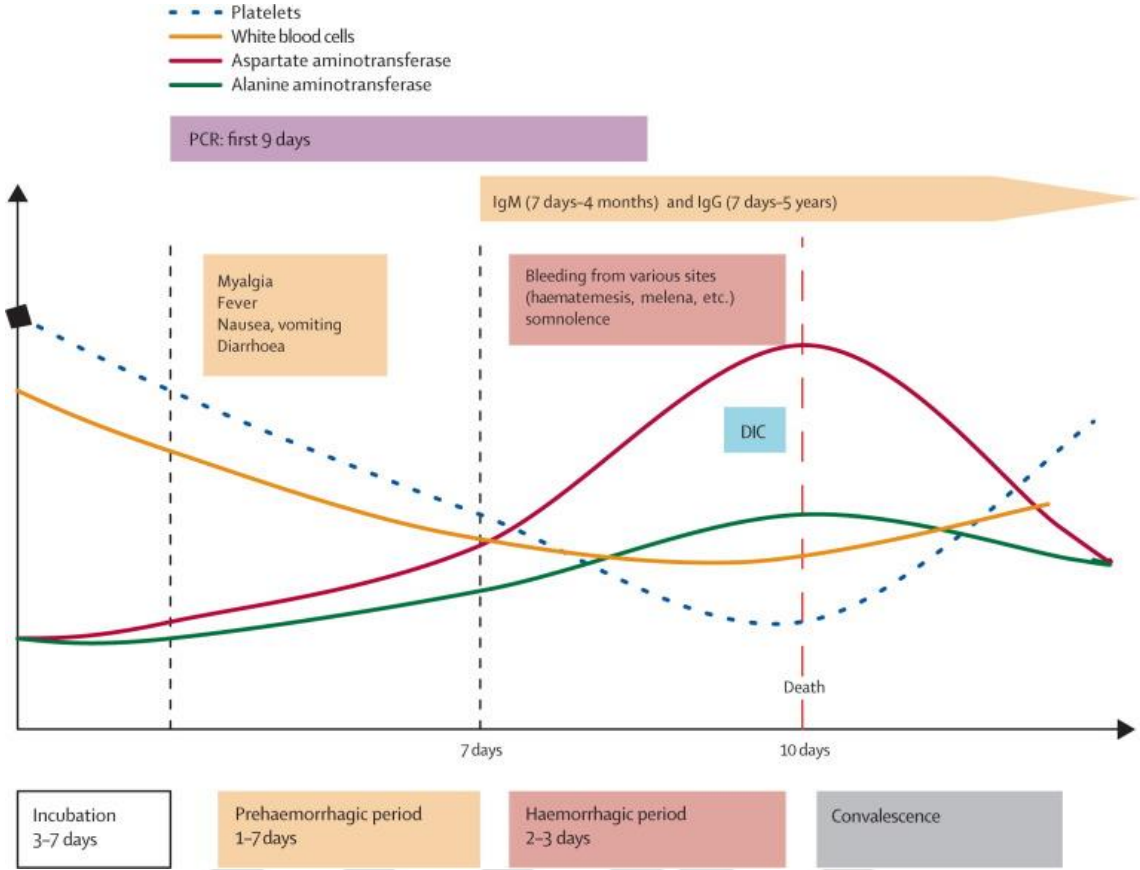
miktarına göre, pıhtılaşmayı durdurmak için, antikoagülan maddelerden protein C ve protein S'yi devreye sokar. Böylece fibrinolitik sistem aktive edilir ve fibrin yıkım ürünleri oluşturulur. Yani KKKA'de bir yandan pıhtı oluşurken, bir yandan da fibrin parçalanarak fibrin yıkım ürünleri oluşur (30,31). Sonuç olarak vasküler permeabilite artar, koagülasyon sistemi aktive olur ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) gelişir ve kanama bulguları görülür (32).

Endotel hasar sonucu immünolojik ve inflamatuvar yollarda aktive olur (33,34). Bunun sonucunda, sitokinler, kemokinler ve diğer proinflamatuvar mediatörlerin salınımı artar (32). Proinflamatuvar sitokinlerin, KKKA hastalığının patogenezinde önemli rol oynadığını gösteren çalışmalar vardır. Ölen hastalarda interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve IL-8'in, yaşayan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır (16,31,35).

Patogeneizde önemli rol oynayan olaylar; endotel hasarının derecesi, trombositopeni, sitokin fırtınası, hemofagositoz, karaciğer hücre nekrozu ve DİK bulunmaktadır. KKKA hastalarının endotel hücreleri içinde viral antijen ve RNA saptanmıştır. Böylece virüsün asıl hedefinin, endotel hücreleri, mononükleer fagositler ve hepatositler olduğu gösterilmiştir. KKKA virüsünün hepatositleri infekte etmesi sonucu, hücrelerde ödem, nekroz ve karaciğer enzimlerinde artış görülür. Bunun sonucunda, hemofagositoz ve karaciğer disfonksiyonu gelişerek kanama bulguları görülür (32,35).

2.1.7. Klinik Bulgular ve Hastalığın Seyri

İnsanlar, hastalığın klinik semptomlarının gözlemlendiği tek konakçısıdır. KKKA'nin tipik seyrine bakıldığında, inkübasyon, prehemorajik, hemorajik ve iyileşme olmak üzere 4 ayrı dönem gözlenir (8).



Şekil 3. KKKA'nın klinik ve laboratuvar seyri (8).

İnkübasyon Dönemi: Hastalığın inkübasyon süresi virüsün giriş yoluna bağlıdır. Kene tutunmasını takip eden infeksiyonda inkübasyon süresi genellikle 1-3 gün olmakla beraber, en fazla 9 gün sürer. İnfekte kan ya da doku ile temas sonrasındaki inkübasyon süresi 5-6 gün, en fazla 13 gün olabilmektedir (20).

Prehemorajik Dönem: Bu dönem ani yükselen ateş ($39-41^{\circ}\text{C}$), baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, miyalji ve baş dönmesi ile başlar. Ateş yüksekliği ortalama 4-5 gün sürer. Ek olarak ishal, bulantı kusma ve öksürük görülebilir. Yüz, boyun ve göğüste kızarıklık, skleral ve konjunktival hiperemi bu dönemde görülür. Bu dönem 1-7 gün sürer. Epigastrik ve abdominal ağrı ile bu bölgelerde hassasiyet olabilir. Bazen akut apandisit ya da akut batın acilleri ile karıştırılabilir (8,20).

Hemorajik dönem: Bu dönem hızlı gelişir ve genellikle hastalığın 3 ile 5. günleri arasında başlar, 2-3 gün sürer. Ateş yüksekliği ve kanamanın başlaması arasında bir ilişki yoktur. Kanama bulguları mukoza da ve ciltte peteşiden geniş hematomlara kadar değişiklik gösterebilir. En sık kanayan bölgeler; burun, gastrointestinal sistem (melena,

hematemez, intraabdominal kanama), dişeti, vajinal ve subkonjunktival alanlardır. Hastaların üçte birinde hepatomegali ve splenomegali olguları bildirilmiştir (8,20).

Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda %20-40 oranında hepatomegali görülürken, splenomegali görülme oranı ise %14-23 arasında bildirilmiştir. Ağır seyreden vakalarda hepatorenal sendrom, kardiyovasküler ve Dissemine İntravasküler Koagülopati (DİK) gelişebilir. Kötü prognoz göstergeleri ise beyin kanaması, konfüzyon ve somnolansdır (36).

Konvalesan dönem: Bu dönem hastalığın başlangıcından 10 günden sonra ortaya çıkar. Bu dönemde taşikardi, işitme kaybı, saç dökülmesi, polinörit, nefes almada güçlük, ağız kuruluğu, görmede azalma, hafıza kaybı gibi belirtiler görülebilir (37).

2.1.8 Tanı

Akut faz yanıtı enfeksiyon, travma ve inflamatuvar hastalıklar sonucu gelişen bir dizi fizyolojik süreci içerir. Akut faz yanıtında bazı serum protein düzeylerinde değişiklikler ile ateş, artmış vasküler geçirgenlik ve metabolik değişiklikler görülür. Akut faz reaktanları (AFR) inflamatuvar yanıtta serum konsantrasyonları artan veya azalan proteinlerdir. Bu proteinlerden artanlara pozitif akut faz proteinleri, azalanlara negatif akut faz proteinleri denir (38).

Pozitif AFR'ları; C-reaktif protein (CRP), Serum Amiloid-A (SAA), fibrinojen, beyaz kan hücresi sayısı (WBC), Pankreatik Olmayan Tip II Fosfolipaz A2 (sPLA2-II), serum ferritin, serum haptoglobin, seruloplazmindir.

Negatif AFR'ları ise; serum albümin, transtiretin (önceden prealbümin olarak adlandırılırdı), serum trasferrin, antitrombin sayılabilir (39).

Yapılan çalışmalar, plazma veya serumda akut faz protein konsantrasyonlarını belirlemenin, hastalığın tanı ve prognozu hakkında önemli tanısal bilgiler sağladığını göstermiştir. Bu amaçla en sık kullanılan akut faz proteinleri arasında CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) bulunur. SAA da en önemli pozitif akut faz proteinlerinden biridir. Bu protein, enflamatuvar ve otoimmün hastalıkların tanı ve prognozu için destekleyici bir belirteç olarak kabul edilmektedir. SAA, klinik ayırıcı tanının zor olduğu ve viral izolasyonun mümkün olmadığı viral enfeksiyonlarda yararlı bir inflamatuvar belirteçtir (39).

Vakaların çoğunda trombositopeni ve lökopeni görülür. Ciddi kanamalardan sonra eritrosit sayısı ve hemoglobin düşebilir. Ciddi kanaması olmayan KKKA hastalarında

anemi gözlenmez. Başlangıçta proteinüri, daha sonra hematüri görülebilir. Laktik dehidrogenaz (LDH), alanin transferaz (ALT), aspartat transferaz (AST), ve kreatinin fosfokinaz (CPK) değerleri artar. Total protein albümin değerleri azalabilir. Kanama zamanı, PT ve aPTT uzar. Fibrin yıkım ürünleri artarak fibrinojen düzeyi düşebilir. Az sayıda ciddi olguda bilirubin, üre ve kreatin değerleri artabilir (40). Ayrıca vakaların seyir durumuna göre bazı ağırlık kriterleri tanımlanmıştır. Bakır ve ark.'larının yaptığı çalışmada, KKKAV nedeniyle ölen hastalarda AST, CK, LDH enzimleri ile INR değeri, sağ kalanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (41).

Sağ kalan hastalarda laboratuvar testleri 5-9 günde normal sınırlara döner. Kesin tanı ise virüsün izolasyonu, serolojik yöntemler ve moleküler yöntemlere dayanılarak konulmaktadır (7).

2.1.8.1 Seroloji

İnaktive virüs veya enfekte fare beyninden elde edilen özütler kullanılarak KKKAV'nü teşhis etmek için serolojik yöntemler geliştirilmiştir (42). ELİSA tekniğinin duyarlılığı >%90 olduğu için, KKKA'inde antikor tespiti için kullanılan en yaygın tekniktir. İFA'nın ise duyarlılığı daha yüksektir. KKKA IgM ve IgG antikorları enfeksiyonun birinci haftasının sonuna doğru kanda saptanır. KKKA IgM antikorları 1-4 ay sonra kaybolur. KKKA antikorları IgG ise en az 5 yıl süreyle kanda saptanabilir (9,20).

2.1.8.2 Virüsün İzolasyonu

Virüsün bulaşma riski yüksek olduğundan virüsün izolasyonu ve kültürü biyogüvenlik seviyesi 4 olan laboratuvarlarda yapılmalıdır. Kültürün alınması vireminin olduğu ilk bir hafta içinde önerilir (9).

2.1.8.3 Moleküler Yöntem

Revers Transkriptaz-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi hızlı (8 saat gibi kısa sürede), hassas ve güvenilirliği yüksek bir yöntemdir. Antikor tespit edilemeyen vakalar ya da kültürde üretilmeyen durumlarda erken dönemde hastalığın tanısının konulmasını sağlar (43).

2.1.9. Tedavi

2.1.9.1 Antiviral Tedavi

Ribavirinin hastalarda tedavi ve profilaksi amacıyla kullanılmaya başlanması, KKKA virüslerinde in vitro etkili olduğu ve hayvan deneylerinde viremiyi azalttığı gösterilmesiyle başlamıştır. Ancak KKKA tedavisinde ribavirinin etkinliği konusunda görüş birliği yoktur. KKKA hastalığının tedavisinde Ribavirinin etkili olduğuna dair bilgiler literatürde yer almaktadır. Ribavirin kullanımıyla ilgili en kapsamlı bildiri İran'da Mardani ve ark.'ları tarafından yapılmış olup; oral ribavirin kullanan 69 hastada sağkalım oranının %88,4 olduğu raporlanmıştır. Ülkemizde ise bu konuyla ilgili yapılan ilk ve tek kontrollü çalışmada mortalite üzerine, oral ribavirin kullanmanın etkisinin olmadığı görülmüştür (9). Yine ülkemizde 2013 yılında Dokuzoğuz ve ark.'larının yapmış olduğu bir çalışmada ise ribavirinin vaka ölüm oranını azalttığı sonucuna varılmıştır (44).

2.1.9.2 Destek Tedavi

KKKA'da tedavinin esası destek tedavisidir. Destek tedavisinde sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması, dolaşım volümü, kan basıncının kontrolü, kanama kontrolü ve gerekli durumda kan ürünlerinin verilmesi yer alır. Hastalığa özgü tedavi seçenekleri sınırlıdır. Sıvı ve elektrolitler izlenerek, kanama sonrası ve şok gelişiminde gerekli sıvı desteği sağlanır. Ciddi vakalarda akciğer içi kanama veya Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) benzeri bir klinik tablo yönünden hasta izlenerek, gerekli durumda solunum desteği sağlanır. Hematolojik parametrelerden özellikle PT, PTT, INR, trombosit değerleri takip edilerek gerekli, durumlarda trombosit, eritrosit süspansiyonu ve/veya taze donmuş plazma replasmanı sağlanır (40).

2.1.9.3 İmmün Plazma Tedavisi

Bu tedavi, hastalığı geçirmiş olan bireylerden alınan plazmaların akut dönemdeki hastalara verilerek virüsün nötralize edilmesi prensibine dayanmaktadır. Hastalığı geçirenlerin tekrar virüs ile enfekte olmaması, KKKA'ne karşı ömür boyu bağışıklık kazanıldığını düşündürmektedir (9).

KKKA geçirenlerden elde edilen konvalesan plazmanın pasif immünoterapi olarak uygulanması, yedi hastada yararlı bulunurken (45), Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise KKKA virüsüyle enfekte olan hastalara uygulanan hiperimmün globulin tedavisinin, mortaliteyi azaltmada anlamlı bir katkısı saptanamamıştır (46).

2.1.10. Korunma ve Kontrol

İnsan ve hayvanların riskli bölgelerde virüs ve kenelerle temasını kesecek kontrol önlemlerinin alınması oldukça önemlidir. Ayrıca aşı çalışmaları da korunma tedbirleri açısından önemli bir yere sahiptir (47).

1970'lerde Eski Sovyetler Birliği ve Bulgaristan'da fare beyninden izole edilen virüsün formalin ile inaktivasyonu ile hazırlanmış aşı kullanılmış olsada (23), günümüzde modern anlamda insanlarda kullanılan herhangi bir aşı yoktur (10).

Korunma ve kontrol, toplumsal düzeyde ve sağlık kuruluşlarında olmak üzere iki başlık altında incelenebilir. Toplumsal düzeyde korunmada öncelik kene ile teması en aza indirgeyecek kişisel korunma önlemleri alınmasıdır (30,47,48). Bu önlemler şu şekilde sıralanabilir:

1. Hayvana ait vücut sıvıları ile temas edileceği zaman gerekli korunma önlemleri alınmalıdır.

2. Hyalomma cinsi keneler genel olarak Nisan ve Ekim aylarında sık görülür. Bu dönemlerde konakçılar kenelerden uzak tutulmalıdır.

3. Kenelerin bulunduğu alanlardan mümkün olduğu kadar kaçınılmalıdır. Hayvan barınakları veya kenelerin yaşayabileceği alanlarda bulunulacağı zaman, açık renk ve tümüyle kapalı kıyafetler giyilerek vücut kene yönünden belirli aralıklarla kontrol edilmeli; vücuda yapışmamış keneler dikkatlice toplanmalı, yapışan keneler ise kenenin ağız kısmı koparılmadan penset ile çıkarılmalıdır.

4. Piknik amaçlı su kenarı ve otlak yerlerde bulunanlar, kene bakımından üzerlerini kontrol etmeli ve kene varsa uygun şekilde vücuttan uzaklaştırmalıdır.

5. Orman işçileri gibi bölgede bulunması zorunlu olanlar lastik çizme giyerek veya pantolonlarının paçalarını çorap içine alarak korunmalıdır.

6. Hayvanlar kenelere karşı uygun ilaçlarla, uygun aralıklarla ilaçlanmalıdır.

7. Keneden korunmak için repellent olarak bilinen böcek kovucular kullanılabilir. Repellentler sıvı, losyon, krem, katı yağ veya aerosol şeklinde hazırlandıkları için, cilde veya elbiselere sürülerek kullanılabilir. Aynı maddeler hayvanlara kenelerin tutunmasını engellemek amacıyla baş veya bacaklarına da uygulanabilir (9).

Sağlık çalışanları KKA için önemli bir risk grubunu oluşturmaktadır. Enfekte hasta ve çıktıları ile temas edecek her personel bu konuda eğitim almış olmalıdır. Hastalar, izole edilmelidir (47,48). Hava yolu ile bulaşmadan genellikle söz edilmemektedir. Ancak hasta ve hastanın vücut sıvıları ile temas halinde mutlaka

üniversal enfeksiyon kontrol önlemleri alınmalıdır (9). Sağlık çalışanları, tek kullanımlık eldiven, önlük, maske ve yüz koruyucu kullanmalıdır. Aerosol oluşturacak işlemler sırasında ve viral yükü yüksek olabilen ağır vakaların takibi sırasında N95 maske kullanılmalıdır. Hasta odası terk edilirken bütün koruyucu ekipman odada çıkartılmalı, güvenli bir şekilde atılmalı veya dezenfekte edilmelidir (30,47,48). Kan ve vücut sıvıları ile temastan kaçınılmalı, eğer böyle bir temas söz konusu ise, ribavirin profilaksisi almalı ve temas eden kişi en az 14 gün ateş ve diğer semptomlar yönünden takip edilmelidir (9).

2.2. Amino Asitler

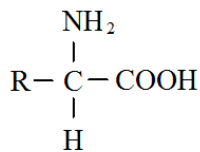
2.2.1. Genel Özellikleri

Amino asitler, organizmada önem bakımından sudan sonra ilk sırada yer alan, organik polimer bileşiklerinden olan proteinlerin yapı taşlarını (monomerlerini) oluşturmaktadır (49). Bakterilerden insanlara kadar, tüm canlı türlerinin her biri, amino asit polimerleri proteinlerden oluşmaktadır (49,50).

Proteinlerle ilgili ilk çalışmalar, proteinlerden elde edilen serbest amino asitler üzerinde başlamıştır (51). Protein yapısında ilk olarak 1806'da asparajin keşfedilmiştir. 20 amino asitinin sonuncusu olan treonin 1938'de bulunmuştur. Ayrıca, 1986 yılında keşfedilen ve proteinlerde sınırlı miktarda bulunan selenosistein amino asidine ek olarak 2002 yılında pirolizin amino asiti keşfedildi (50). Tüm amino asitlerin genel isimleri vardır. Bazılarına ilk izole edildikleri kaynaktan türetilen isimler verilmiş; asparajin asparagusta (kuşkonmazda), glutamat buğday gluteninde, tirozin Yunanca tyros (peynir) türetilmiş ve glisin Yunanca glykos (tatlı) özelliğinden bu isim verilmiştir (49,51).

Proteinlerdeki amino asitler α -amino asitlerdir. İnsanlar ihtiyacı olan amino asitlerin bir kısmını endojen olarak sentezlerken, bir kısmını da eksojen olarak besinlerle almak zorundadır (49).

Günümüze kadar doğada 300'den fazla amino asit olduğu tanımlanmıştır. Bunların 20 tanesi proteinlerin yapısına girer ve miktar olarak diğerlerinden daha çoktur. Amino asitler α -karbona bağlı bir amino, bir karboksil grubu, bir hidrojen ve yan zincir (R grubu) içerirler (Şekil 4) (49,50).



Şekil 4. Amino asitlerin genel gösterimi (50)

2.2.2 Sınıflandırma

Amino asitler için farklı sınıflandırma çeşitleri vardır. Bunlar;

1. Protein yapısında bulumalarına göre üçe ayrılır;

- a) Standard amino asitler: Protein yapısında yer alır.
- b) Standard olmayan amino asitler: Protein yapısında yer alır ancak standard yapısı proteine girdikten sonra değişmiştir.
- c) Serbest amino asitler: Biyolojik öneme sahip, protein yapısında yer almayan amino asitlerdir.

2. Amino asitlerin, R grubunun özelliğine göre beş gruba ayrılır;

- a) **Nonpolar alifatik amino asitler:** Bu amino asitteki R grupları polar olmayan ve hidrofobiktir. Glisin (Gly), Alanin (Ala), Valin (Val), Lösin (Leu), İzölösin (Ile), Metiyonin (Met), Prolin (Pro).
- b) **Aromatik amino asitler:** Fenilalanin (Phe), Tirosin (Tyr) ve Triptofan (Trp), aromatik yan zincirleri ile nispeten polar değildir (hidrofobik).
- c) **Polar ve yüksüz amino asitler:** Bu amino asitlerin R grupları, su ile hidrojen bağları oluşturan gruplar içerdiğinden daha fazla hidrofildir. Bunlar; Serin (Ser), Treonin (Thr) Sistein (Cys), Asparagin (Asn) ve Glutamindir (Gln).
- d) **Asidik amino asitler:** R-grubunun asidik veya negatif yüklü olduğu amino asitler. Glutamik asit (Glu) ve Aspartik asit (Asp).
- e) **Bazik amino asitler:** R-grubunun bazik veya pozitif yüklü olduğu amino asitlerdir. Lizin (Lys), Arginin (Arg), Histidin (His) (50,52).

3. Amino asitlerin, biyolojik (metabolik ihtiyaçlara) önemlerine göre sınıflandırılması

Amino asitlerin bazıları vücutta sentezlenebilirken bazıları sentezlenemez. Bu yüzden metabolik açıdan ihtiyaç olması halinde amino asitlere sağlanan kaynaklar göz önüne alınarak sınıflandırma yapılabilir. İç kaynaklar “*endojenik*” dış kaynaklar ise “*eksojenik*” olarak adlandırılır (51).

- a) **Esansiyel amino asitler:** Vücudun sentezleyemediği, besinlerle dışardan alınması zorunlu olan amino asitlere “esansiyel” veya “eksojen” amino asitler denir. Bu amino asitler histidin, izolösin, lösin, lizin, metiyonin, fenilalanin, treonin, triptofan ve valindir.
- b) **Esansiyel Olmayan amino asitler:** Vücutta sentezlenebilen ve besinlerle alınması zorunlu olmayan AA'lere “esansiyel olmayan” veya “endojen” amino asitler denir.

Arginin, glutamin, tirozin, sistein, glisin, prolin, serin, ornitin, alanin, asparagin ve aspartat (51,52).

c) **Yarı-Esansiyel amino asitler:** Hastalık, bebeklik, büyüme ve gelişme dönemleri gibi duruma bağlı olarak artan ihtiyaç ve yoksunlukla esansiyel olan amino asitlerdir (51).

4. Metabolik temele göre amino asitlerin sınıflandırılması

a) **Glukojenik amino asitler:** amino asidin katabolizması sırasında piruvat, α -ketoglutarat, süksinil CoA, fumarat veya oksaloasetat gibi glikoz öncüleri üreten amino asitlere denir. Bu amino asitler; glisin, alanin, serin, aspartik asit, asparagin, glutamik asit, glutamin, prolin, valin, metiyonin, sistein, histidin ve arginindir.

b) **Ketojenik amino asitler:** amino asidin katabolizması sırasında asetil CoA ve asetoasetil CoA üreten amino asitlere denir. Bunlar, Lösin ve Lizin.

c) **Hem glukojenik hem de ketojenik amino asitler:** amino asidin katabolizması sırasında hem glikoz hem de keton cisimleri üreten amino asitlere denir. Bunlar, izolösin, fenilalanin, triptofan ve tirozin (52).

2.2.3. Amino Asit Metabolizması

Amino asit metabolizması azot metabolizması olarak da düşünülebilir. Toplam azot alınımı ile kaybı arasındaki fark, azot dengesi olarak adlandırılır. Yetişkin bir insanda beslenme ile alınan azot ile idrar ve feçesle atılan azot birbirine eşittir; yani azot denge halindedir. Azotlu bileşiklerin turnoverının sabit olabilmesi için beslenme ya da açlık ayırılmadan sürekli olarak vücuttan azot uzaklaştırılır.

Pozitif azot dengesi: Azot alımının atılımdan fazla olduğu durumdur. Bu azot kazancı büyüme, gebelik, laktasyon, travma durumlarında görülür.

Negatif azot dengesi: Azot alımının atılandan az olduğu durumdur. Bu biyosentetik azot gereksiniminin artığı durumlar açlık, yaşlılık, bazı ameliyat sonrası hastalarda ve enfeksiyonda görülür. (53).

2.2.3.1 Amino Asitlerin Vücuda Alınması

70 kg ağırlığında bir yetişkin insanın azot dengesini sağlaması için günde yaklaşık 70 g (1g/kg vücut ağırlığı) kadar proteine ihtiyaç duymaktadır (49,53). Sağlık için günde 100 g protein alınması önerilmekte fakat günlük alınan 30 g proteinin de yaşamın sürdürülebilmesi için yeterli olabileceği savunulmaktadır (49).

Hayvansal ve bitkisel gıdalardan alınan proteinler, mide ısısı ve HCl etkisiyle denatüre olurlar. Denatüre olan proteinler, mide ve ince bağırsaklarda proteinaz ve peptidazların etkisiyle parçalanırlar (49,53).

Besinle alınan proteinler, sindirim kanalında hidrolitik enzimlerin etkisiyle parçalanarak amino asitler açığa çıkar. İnce bağırsak lümenindeki amino asitlerin büyük çoğunluğu intestinal villuslar tarafından emilerek portal kana geçip karaciğere taşınırlar. Karaciğere gelen AA'lerden bazıları, diğer doku ve organların ihtiyacını karşılamak üzere sistemik kan dolaşımına geçer (53).

2.2.3.2 Amino Asitlerin Biyosentezi

Vücutta sentezlenen AA'lerin tümü glikolizdeki, sitrat döngüsü ve pentoz fosfat yolundaki ara ürünlerden oluşurlar; azot, glutamat veya glutamin vasıtasıyla bu yollara girer. Memeliler 20 standart amino asidin yalnızca yarısını sentez edebilirken, bakteri ve bitkilerin çoğu bu amino asitlerin hepsini sentezleyebilirler (49,51,53).

2.2.3.2.1 Non-Esansiyel Amino Asitlerin Biyosentezi

Esansiyel olmayan amino asitler, diğer amino asitler ve metabolik ara ürünlerden sentez edilir. Glikolitik yoldaki komponentler tarafından serin, sistein, glisin, ve alanin oluşturulur; trikarboksilik asit (TCA) döngüsünün ara maddeleri de diğer altı esansiyel olmayan AA için karbon iskeleti oluşturur. α -ketoglutarat, glutamin, glutamat, arjinin ve prolin sentezi için prekürsördür; oksaloasetat, asparajin ve aspartat sentezi için karbon sağlar (49,50,53).

Tirozin, esansiyel AA olan fenilalaninden sentezlenir. Alanin, pirüvik asit ve glutamattan ALT etkisiyle sentezlenir. Glutamat, α -ketoglutarat ve amonyaktan glutamat dehidrojenaz etkisiyle veya bir başka AA'ten aminotransferaz (transaminaz) etkisiyle sentezlenir. Glutamin, glutamat ve amonyaktan glutamin sentetazın katalitik etkisiyle irreversibl bir reaksiyonla oluşur. Aspartat, oksaloasetat ve glutamattan AST etkisiyle sentezlenir. Aspartat, asparajin ve glutaminden asparajin sentetazın katalitik etkisiyle irreversibl bir reaksiyonla oluşur. Serin, glisin ve sistein, 3-fosfoglisierattan bir dizi reaksiyon sonucu sentezlenir. Sistein, ayrıca metioninden oluşan homosistein ile serinden de sentezlenebilmektedir. Prolin ve arjinin, glutamattan bir dizi reaksiyon sonucu sentezlenirler. Tirozin, esansiyel amino asit olan fenilalaninin (fenilalanin hidroksilaz etkisiyle) hidroksillenmesi sonucu sentezlenir (51,53).

2.2.6. Plazmada Amino Asit Seviyeleri, Özellikleri ve Metabolik Önemi

Plazmadaki serbest AA havuzu, hücre içindeki AA havuzu ve proteine bağlı AA havuzunun üçü denge içindedir. Bu denge homeostazla düzenlenmektedir. Böylece fizyolojik ortamda, AA'lerin plazma konsantrasyonları değişken seyretmektedir (54).

Endojen proteinlerde ve diyetle AA'ler farklı miktarlarda bulunur. De-novo sentezin plazmada AA görünüm oranına (Ra) katkısı her amino asit için farklıdır. Örneğin; de novo arginin sentezinin, sağlıklı yetişkinlerde Ra'ya katkısı %5-15'tir;; bu durum plazma havuzuna giren Arg'nin büyük miktarının diyetten ve protein yıkımından karşılandığını göstermektedir. Alanin amino asitinin Ra'ya katkısı ise çok daha yüksektir (55).

Plazma AA konsantrasyonları hormonlar ile düzenlenmektedir. Özellikle insülin ve glukagon hipoaminoasidemiye neden olur. Kortizol ise, hiperaminoasidemiye neden olur. Patolojik durumlarda da, katekolaminler, tiroid hormonları ve sitokinler, plazma AA seviyesini düzenler. Protein alımından sonra AA'ların periferik mevcudiyeti, üregez aktivasyonu ile karaciğer tarafından kontrol edilir. Bağırsaktaki arginin-sitrülin yolu da bu adaptasyon sürecinde önemli rol oynar. Bütün bu özellikler, özellikle enerji harcaması için glutamin ve arginin ihtiyacındaki artış, stresli hastalarda morbiditeye (örneğin bağırsak atrofisi, kas kaybı ve immün fonksiyon bozukluğuna) neden olur (55).

Plazma AA seviyeleri 12 saatlik açlıktan sonra deneklerden elde edilen periferik venöz kandaki AA'ların konsantrasyonudur (55). Periferik venöz kanda plazma AA konsantrasyonunu ölçmenin önemi şu şekilde sıralanabilir.

1. Heparinize plazma amino asitleri serumdakinden daha stabildir. Plazma amino asitlerinin birçoğu -20°C'de stabilken, sistin 25°C'de stabildir (56).
2. Venöz kandaki AA profili, arter kanındaki AA profilinden farklıdır. Arteriyel konsantrasyonlar AA homeostazını temsil eder. Bununla birlikte, arteriyel kan örneği almak venöz kan örneği almaktan zordur ve acı verir (55).

2.2.6.1 Plazma AA Görülme Oranı (Ra)

Plazma AA konsantrasyonlarındaki değişim, plazmadaki görülme oranı (Ra) ile plazmadan kaybolma oranına (Rd) bağlıdır (55).

Ra'nın bağlı olduğu faktör: doku ve kaslardan AA salınımı ve protein alımıdır. Protein alımı plazma AA seviyelerini değiştirir. Bazı AA'lerin (örn. Glutamat ve Gln) büyük oranı karaciğer ve barsaklar gibi siplanik dokular tarafından ekstrakte edilir, yani

dışardan alınan miktarlarının %30'undan daha azı periferik kanda görülür. Bunun aksine dallı zincirli amino asit (BCAA)'lerde bağırsakta ve karaciğerde zor metabolize olur (55). Bu nedenle, protein diyetinden sonra BCAA'daki artış yüzdesi, tüketilen protein içeriğinden beklenenden (%20 ila %25) daha fazla olduğu görülmüştür (% 50<) (57).

Dokulardan salınan AA'lar proteoliz ve de novo sentezden gelir. Proteolizin plazma AA havuzuna etkisinin değerlendirilmesi zordur. Çünkü proteoliz sonucu açığa çıkan AA'lar hücre içi havuza katılır ve protein sentezi için tekrar kullanılır. Fizyolojik olarak plazma amino asit konsantrasyonuna de novo sentezin, proteolizin katkısından daha büyüktür. Kaslarda diğer AA'lerden sentezlenen ve proteinlerde düşük miktarda bulunan Gln ve Ala AA'leri, emilim sonrasında kan dolaşımına serbest bırakılır (55).

2.2.6.2 Plazma AA Kayıp Oranı (Rd)

Rd, AA'lerin oksidasyon ve metabolizmasının (proteinlerin yapısına katılması, az miktarda idrar ve feçesle atılması vb.) toplamını ifade etmektedir. Doku alımı kalitatif ve kantitatif olarak fizyolojik duruma bağlıdır. Yani, pozitif emilim durumunda karaciğer, glukoneogenezi desteklemek için AA kullanan temel dokudur, postprandiyal durumda ise, tüm dokular, özellikle kaslar, protein sentezi için AA'leri kullanır (55,58).

AA'lerin vücut kayıpları asgari düzeydedir çünkü böbrekler tarafından geri emilirler. Bazı patolojik durumlarda bu kayıplar belirginleşir. Örneğin travma sırasında idrar yolu ile, bazı yanıklarda deri yolu ile kayıp belirgindir (58).

2.2.6.3 Plazma AA Konsantrasyonunu Etkileyen Faktörler

Sağlıklı deneklerde 12 saatlik açlık sonrası AA konsantrasyonu etkileyen faktörler vardır. Normal değerleri etkileyen bu faktörler tablo-1 de verilmiştir (55).

Tablo 1; Plazma AA Konsantrasyonlarının Etkileyen Faktörler

Analitik faktörler
Kan tüpünün özelliği (örneğin pıhtılaşma önleyici faktörün özelliği)
Santrifüj sıcaklığı
Deproteinizasyon ajanı
Depolama sıcaklığı ve süresi (analizden önce)
Test türü
Nüfusa bağlı faktörler
Yaş
Cinsiyet
Coğrafik konum veya etnik köken

Nüfusa bağlı faktörler arasında cinsiyete bakıldığında; BCAA, Fenilalanin, Prolin ve Ornitin konsantrasyonları erkeklerde kadınlardan daha yüksektir (59); yaş faktörüne bakılırsa genç yetişkinlerde BCAA konsantrasyonları daha düşüktür (60). Coğrafi konum (örneğin etnik köken) açısından bakıldığında tüm numuneler aynı laboratuvarında analiz edildiğinde, sağlıklı Guatemala erişkinlerinin plazma BCAA konsantrasyonları İsveçli yetişkinlere göre daha düşük bulunmuştur (61).

2.2.7 Aminoasit ve İmmün Yanıt

2.2.7.1 Bağışıklık Sistemine Genel Bakış

Bağışıklık sistemi, vücuda giren antijenlere (bakteri, virüs, mantar, parazit gibi) ve hastalıklara karşı koruyan güçlü bir savunma sistemidir. Bağışıklık sistemi; doğuştan (veya doğal) ve sonradan kazanılan (spesifik veya uyarlanabilir) olarak iki sınıfa ayrılır (62).

Doğal immünitinin hafızası yoktur ve bu nedenle bir organizmaya maruz kalmadan etkilenmez. Tüm çok hücreli canlılarda (omurgalılar hariç) konağı enfeksiyonlara karşı koruyan ilk savunma hattı doğal bağışıklıktır (63). Doğal bağışıklığın amacı konak

hücrede bulunmayan ve farklı mikroorganizmalar üzerinde ortak olarak bulunan yapıları, reseptörlerle tanıyarak hedef hücreyi ayırt edip anında müdahale etmektir (62,63,64). Doğal bağışıklık güçlü bir erken savunma sistemidir, kazanılmış bağışıklığın devreye girmeden önce birçok enfeksiyonu kontrol ettiği ve kazanılmış bağışıklığın en etkili şekilde gelişmesini sağlamaktadır. Doğal bağışığın patojene gösterdiği yanıt, kazanılmış bağışıklığından farklıdır (63).

2.2.8. Bağışıklık ve Amino asit

Canlılar pek çok mikroorganizma ile mücadele edebilmek için çok çeşitli ve oldukça etkili antimikrobiyal peptidler (AMP) üretirler (65,66). Bu proteinler 10-50 aminoasit içerikli, pozitif yüklü ve amfipatik özelliktedir (66,67). Bu proteinlerin, zararlı patojenlerin yüzeylerindeki zarlara bağlanıp gözenekler oluşturarak antimikrobiyal etkilerini gösterirler (66). Bu peptidlerden bazıları, antibakteriyel enkinliklerinin dışında antimikotik ve antiviral etkilere de sahiptir (65).

Enfekte konakçıda katabolik ve anabolik olaylar sırasında amino asitlerin kullanımındaki artışı ve plazma serbest amino asit havuzları üzerindeki etkisini belirlemeye yönelik birçok çalışma vardır (1,3,68,69). Her amino asitin immün yanıtta farklı rolleri vardır; bu roller kısaca tablo 2 de özetlenmiştir (1).

Tablo 2; Amino asitlerin İmmün yanıtlardaki rolleri

Amino Asit	Ürün	Majör Fonksiyon
Alanin	Doğrudan	Apoptozun inhibisyonu; lenfosit proliferasyonunun uyarılması
Arjinin	NO	Sinyal molekülü; patojenlerin öldürülmesi; sitokin üretiminin düzenlenmesi; ve otoimmün hastalıkların mediatörü
BCAA	Doğrudan	Protein sentezinin düzenlenmesi ve hücresel mTOR sinyali yoluyla sitokin üretiminin aktivasyonu
	Glutamin	Bağışıklık sistemi hücreleri için büyük bir yakıt; T-lenfosit proliferasyonunun, protein sentezinin yanı sıra; makrofaj aktivasyonu; apoptozun inhibisyonu
Sistein	Taurin	Antioksidan; hücresel redoks durumunun düzenlenmesi
Glutamat	GABA	Nörotransmitter; inflamasyonun inhibisyonu
Glutamin	Glu and Asp	Nörotransmitterler; hücre metabolizması
Glisin	Doğrudan	Hücre zarındaki glisin kanalından kalsiyum akışı
	Serine	Seramid ve fosfatidilserin oluşumu Hemoproteinler (örn. Hemoglobin, miyoglobin, katalaz ve sitokrom c); karbon monoksit üretimi (CO, bir sinyal molekülü)

Histidin	Histamin	Alerjik reaksiyon; vazodilatördamar genişletici; ve santral asetilkolin sekresyonu
Lösin	HMB	Bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesi
Lizin	Doğrudan	NO sentezinin düzenlenmesi; antiviral aktivite
Methionin	Homosistein	Oksidan; NO sentezinin inhibitörü
	Sistein	H ₂ S (sinyal molekülü) glutasyon sentezi ve üretimi
	DCSAM	Proteinlerin ve DNA'nın metilasyonu; poliamin sentezi; gen ifadesi
Fenilalanin	Doğrudan	Tetrahydrobiopterin (NO sentezi için bir kofaktör) sentezinin düzenlenmesi
	Tirozin	Nöronal fonksiyonu ve hücre metabolizmasını düzenleyen nörotransmitterlerin sentezi
Proline	H ₂ O ₂	Patojenleri öldürmek; bağırsak bütünlüğü; bir sinyal molekülü; bağışıklık
	P5C	Hüresel redoks durumu; DNA sentezi; lenfosit proliferasyonu; ornitin ve poliamin oluşumu; gen ifadesi
Serine	Glisin	Antioksidan; tek karbonlu birim metabolizma; Nörotransmitter
	Doğrudan	Apoptozun inhibisyonu; lenfosit proliferasyonunun uyarılması
Taurine	TauCl	Anti-inflamasyon
Treonin	Doğrudan	Bağırsak bağışıklık fonksiyonunu korumak için gerekli olan müsin proteininin sentezi; apoptozun inhibisyonu; lenfosit proliferasyonunun uyarılması
Triptofan	Serotonin	Nörotransmitter; enflamatuar sitokin ve süperoksit üretiminin inhibisyonu
	NAS	Tetrahydrobiopterin sentezinin inhibitörü; antioksidan; enflamatuar sitokin ve süperoksit üretiminin inhibisyonu
	Melatonin	Antioksidan; enflamatuar sitokin ve süperoksit üretiminin inhibisyonu
	ANS	Otoimmün nöroenflamasyonun önlenmesi; bağışıklığı arttırmak
Tirozin	Dopamin	Nörotransmitter; bağışıklık yanıtının düzenlenmesi
	EPN ve NEPN	Nörotransmitter; hücre metabolizması
	Melanin	Antioksidan; enflamatuar sitokin ve süperoksit üretiminin inhibisyonu
Arg ve Met	Poliaminler	Gen ekspresyonu; DNA ve protein sentezi; apoptoz; sinyal iletimi; antioksidanlar; hücre fonksiyonu; lenfosit proliferasyonu
Arg, Met ve Gly	Kreatin	Antioksidan; antiviral; antitümör
Arg, Pro ve Gln	Ornitin	Glutamat, glutamin ve poliamin sentezi; mitokondriyal bütünlük

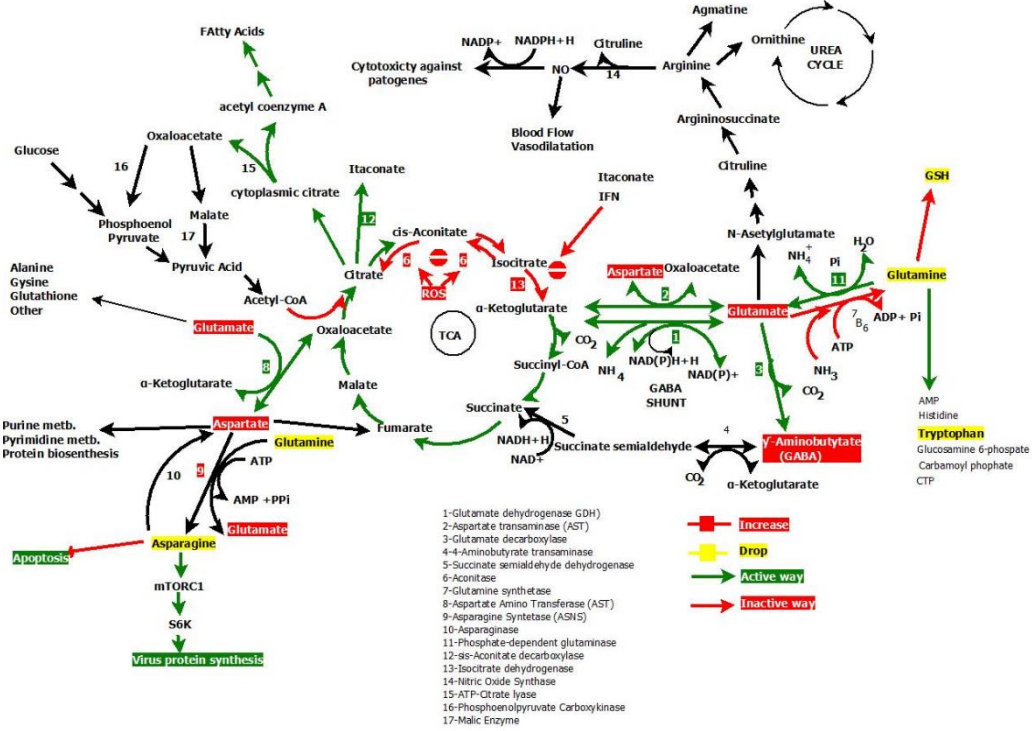
Cys,Glu ve Gly	Glutasyon	Serbest radikal temizleyici; antioksidan; hücre metabolizması (örn. lökotrienlerin oluşumu, glutatyonilspermidin, glutasyon-NO eklentisi ve glutatyonilproteinler; sinyal transdüksiyonu; gen ekspresyonu; apoptoz; hücrel redoks durumu; bağışıklık yanıtı
GlnAsp ve Gly	Nükleik asitler	Genetik bilgi kodlaması; gen ifadesi; hücre döngüsü ve işlevi; protein ve ürik asit sentezi; lenfosit proliferasyonu
	Ürik asit	Antioksidan
Gln, Glu ve Pro	Sitrülin	Antioksidan; arginin sentezi
Gln ve Trp	NAD(P)	Oksidoredüktazlar için koenzimler
Lys, Met ve Ser	Karnitin	Oksidasyon için uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriye taşınması; enerjinin asetilkarnitin olarak depolanması

ANS, antranilik asit; BCAA, dallı zincirli amino asitler; DCSAM, dekarboksillenmiş S-adenosilmetiyonin; EPN, epinefrin; GABA, -aminobutirat; HMB, β -hidroksi- β metilbutirat; NAS, N-asetilserotonin; NEPN, norepinefrin; P5C, pirolin-5-karboksilat, TauCl, taurin kloramin (1).

2.2.9. Enfeksiyon Durumunda Amino Asit Metabolizması

Enfeksiyon durumundaki plazma serbest amino asit düzeyleri, açlık durumunda gözlemlenenen belirgin bir şekilde farklıdır (3).

Doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemleri, immünoglobulinlerin ve sitokinlerin sentezini içeren oldukça etkileşimli bir kimyasal iletişim ağı ile düzenlenmektedir (70). Her iki bağışıklık sistemi de, yeterli miktarda amino asit ve bazı önemli biyolojik moleküllere ihtiyaç duyar (71). Bu maddelere, nitrik oksit (NO), süperoksit, hidrojen peroksit, histamin, glutasyon ve antranilik asiti örnek verebiliriz. Bağışıklık sistemi sağlık için hayati öneme sahip olsa da, belirli koşullar altında işlevini sürdüremeyebilir ve bu durumda insüline bağımlı diabetes mellitus, romatoid artrit ve astım gibi otoimmün hastalıklarının gelişmesine neden olabilir (72). Aydın ve ark.'ları da KKA hastalarında plazma glutamin düzeyinin azaldığını bildirmiş ve bu azalmanın bozulmuş kas metabolizması veya karaciğerin tutulumuna bağlı olarak karaciğerde glutamin sentezinin etkilenmesinden kaynaklanabileceğini düşünmüşlerdir (6) (Şekil 5).



Şekil 5: KKA hastalığında olası metabolik yol (6)

Besinler, bağışıklık sistemini kısmi ya da tamamen etkileyebilir. Besinlerin bireylerdeki bağışıklık fonksiyonunu değerlendirmek için çok sayıda farklı yöntem vardır. Deneysel koşullara, analitik testlerin mevcudiyetine ve araştırmacının ilgisine bağlı olarak yönetime karar verilir (73).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Araştırma, klinik araştırma özelliğindedir.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri

Araştırma, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği ile Tıbbi Biyokimya AD arasında multidisipliner olarak olarak yürütülmüştür.

3.3. Araştırmanın Örnekleme

Bu çalışmada $\alpha= 0,05$; $\beta= 0,10$ ve $(1 - \beta)= 0,90$ alındığında her bir gruba 35 birey alındı ve testin gücü $p=0,90744$ bulundu.

Çalışmanın örneklemini 02.05.2019-12.09.2019 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde KKKA ön tanısıyla yatan hastalardan oluşturuldu. Hastalar, yaş ve cinsiyetleri bakımından herhangi bir ayırma tabi tutulmaksızın, rastgele alındı.

Dışlama kriterleri; Alkol ve madde kullanımı olan, akut/kronik bir hastalığı olanlar (diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, malignite, hematolojik bozukluklar, vb), enfeksiyon odağı mevcut olanlar ve olağan dışı beslenme alışkanlığı olanlar (örneğin, diyetten bazı gıda gruplarını elimine edenler) çalışmaya alınmadı.

3.4. Verilerin Toplaması

Bu çalışmaya Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde yatarak takip edilen, RT-PCR ve/veya ELISA yöntemiyle KKKA tanısı almış 35 hasta rastgele yöntemle seçilerek alındı. Hastalar Bakır ve ark.'larının tanımladığı kriterlere göre, klinik açıdan hafif, orta ve ağır şeklinde gruplandırıldı (74). Çalışma gruplarına EK-1 de yer alan sorular bire bir sorularak bilgiler alındı. Hasta grubunun hastanede yattığı süre boyunca hastalara uygulanan kan ve kan ürünü transfüzyonları, ağrı yaşama durumları, ajitasyon ve bilinç bulanıklığı durumları da sorgulandı. Ayrıca hasta grubun hastanede yattıkları süre içinde hastane diyetisyeni tarafından belirlenen ve tabuldotla dağıtılan yiyeceklerden günlük yedikleri miktarlar ve çeşitler not edildikten sonra protein oranları hastane diyetisyeninin önerdiği şekilde gr

cinsinden hesaplanarak veriler toplandı. Bu veriler için Ulusal Gıda Kompozisyon Veri Tabanı (75), T.C Sağlık Bakanlığı Beslenme Rehberi 2015 (TÜBER) (76) ve CÜTF Araştırma ve Uygulama Hastanesi Diyet bölümünde kullanılan Bebis 7.1 programı referans alınarak hesaplama yapıldı. Çalışma gruplarının ağırlık ve boyları, ayakkabı olmadan ölçülmüştür. Beden kitle indeksi (BKİ)'leri ağırlıkları boyun karesine bölünerek hesaplanmıştır.

Beslenme şekli ve gıda alımından etkilenebilecek amino asitlerin plazma ölçümü yapılırken, kan örneklemesinin standartlaştırılmasına ihtiyaç vardır. Gece 12 saatlik açlıktan sonra örneklemedeki küçük değişikliklerin plazma amino asit profillerini ciddi şekilde etkilemediği kabul edildiğinden (77), bu çalışmada kan örnekleri, gıda alımının etkisini en aza indirmek amacıyla 12 saatlik açlık sonrası toplanmıştır. Bunda ki amaç KKKA hastalarında karaciğer metabolizmasının değişimini yansıtan amino asit profillerinin varyasyonu hakkında da fikir yürütebilmektir.

3.5. Kan Alınması

Çalışmaya alınan gönüllü hasta (akut ve konvalesan dönemlere ait) ve sağlıklı bireylere olur formları okutulup imzaları alındı. Hasta ve kontrol grubuna katılan gönüllülerden 12 saat açlık sonrası heparinli biyokimya tüplerine yaklaşık 5 ml venöz kan örnekleri alındı. Bu örnekler oda ısısında 5-10 dk. bekletildikten sonra 4000 rpm'de 5 dk. santrifüj edildi. Üstte oluşan süpernatant (plazma) alınarak ephendorf tüplerine porsiyonlanıp, testler çalışılincaya kadar -80°C'de saklandı.

3.6. Gereçler

3.6.1. Cihazlar

Nuve NF1200 model soğutmalı santrifüj

Ayarlanabilir otomatik pipetler

Uğur marka derin dondurucu (-80°C) ve

Arçelik marka buzdolabı (+4°C)

3.7. Kan Örneklerinin Hazırlanması ve Amino Asit Ölçüm Yöntemi

Biyolojik materyallerde ki amino asitlerin ölçümü için birçok yöntem vardır. Bunlar, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), gaz kromatografisi ile kılcal elektroforezi (CE) ve Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektrometresi (LC-MS/MS)'dir.

Analizi yapılacak numunenin özelliğine ve mevcut laboratuvar şartlarına göre uygun yöntem seçilir. Biz çalışmamızda LC-MS/MS yöntemini kullandık.

Kullanılan malzemeler; farklı konsantrasyonda kararlı izotop etiketli liyofilize kalibratörü, numune hazırlık reaktifi, hareketli faz, analitik kolon, kromatografik ayırım ve kütle dedeksiyon metod parametreleri, CE-IVD sertifikalı Jasem LC-MS/MS amino asit analiz kiti (Sem Laboratuvar Cihazları Pazarlama San. ve Tic A.Ş, İstanbul, TÜRKİYE) ve LC-MS/MS cihazı

Yöntem; Kit kalibrasyon setindeki kalibrantlar, kit numune hazırlığı prosedürüne göre hazırlanıp LC-MS/MS sistemine enjekte edilerek, amino asitlerin kantitasyonu için gerekli kalibrasyon eğrileri elde edildi.

İstenilen sayıya ulaşıldığında numuneler -80°C 'den çıkartılıp çözüldükten sonra deney tüpüne 50 μl konuldu, üzerine 50 μl kararlı izotop standart ve 700 μl reaktif-1 ilave edilerek 5 saniye kadar vorteksle karıştırıldı. Daha sonra 5000 rpm'de 5 dk boyunca santrifüj edildi. Daha sonra oluşan süpernatant kısmı LC-MS/MS sistemine enjekte edildi.

3.8. Verilerin Değerlendirilmesi

Araştırmanın istatistiksel değerlendirmesinde; çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS (Ver:23.0) bilgisayar programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesi yapıldı. Çalışmamızdaki sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum; kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sayısal değişkenlere *Shapiro-Wilk* ($n < 50$) normallik sınaması uygulandı. Analiz sonucunda ölçümlerin normal dağıldığından dolayı Parametrik testler uygulandı. Hasta gruplarına göre ölçümlerin karşılaştırılmasında *Bağımsız T-testi* ve *F (ANOVA) Testi* kullanıldı. Çalışmamızda arasında bağlantı olan gruplarda iki kategorili değişkenlerin karşılaştırılmasında *Wilcoxon İşaret Testi* uygulandı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise *Ki-kare testi* kullanıldı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi (α) %5 olarak alındı.

3.9. Araştırmanın Etik Yönü

Araştırmanın her aşaması etik ilkelere uygun olarak yürütüldü. Uygulamaya geçmeden önce etik kuruldan (02/04/2019 tarihli, 2019-04/02 sayılı) (EK-2) yazılı izin alındı. Hasta

ve sağlıklı gönüllülere veya yasal varislerine bilgilendirilmiş olur formları (EK-3 ve EK-4) okutup/bilgilendirildikten sonra, yazılı onam formu imzalatıldı. Daha sonra bu gönüllülerden kan örnekleri alınarak çalışmaya dahil edildi.



4. BULGULAR

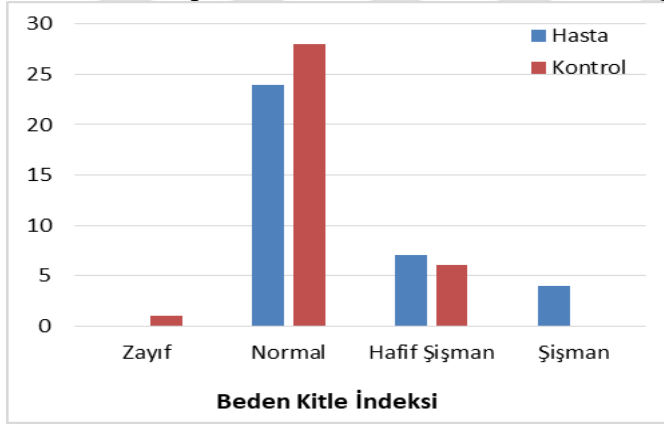
Yapılan çalışmamızdaki hasta (akut ve konvalesan) ve kontrol grubuna ait bilgiler aşağıda verilmiştir.

Çalışmaya alınan 35 kişilik hasta grubunun yaş aralığı 17-80 (yıl) olup, yaş ortalaması 44.00 ± 20.171 olarak hesaplandı. 35 sağlıklı bireyin yaş aralığı ise 19-68 yıl olup, ortalama 44.60 ± 12.793 yıl idi. Gruplar arası farklılık *Bağımsız T-testi* ile değerlendirilmiş ve gruplar arasında yaş açısından istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,882$; $p>0.05$).

Hasta grubunun 22'si (%63) erkek, 13'ü (%37) kadın, kontrol grubunun ise 23'ü (%63) erkek, 12'si (%37) kadındı. Gruplar arası farklılık *Ki-kare testi* ile değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.803$; $p>0.05$).

Hasta grubunun *Beden Kitle İndeksi (BKİ)*'ne hesaplandığında, 24'ü (%69) normal, 7'si (%20) hafif şişman, 4'ü (%11) şişman olarak hesaplandı. Kontrol grubunda ise 1 kişi (%3) zayıf, 28 kişi (%80) normal, 6 kişi (%17) hafif şişman olarak hesaplandı.

Grafik 2: Gruplar Arası *Beden Kitle İndeksi* Grafiği



Gruplar arası farklılık *Ki Kare Testi* ile değerlendirilmiş ve *BKİ* açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,146$; $p>0.05$).

Hasta grubundaki bireylerin akut dönem tedavileri sırasındaki beslenme şekillerine bakıldığında; 2'si (%6) rejim 1 (sıvı gıdalar) ile, 8'i (%23) rejim 2 (yumuşak gıdalar) ile, 25'i (%71) rejim 3 (normal gıdalar) ile beslenmekteydi.

Rejim 1 ile beslenen hastalara destek tedavi olarak 1 hastaya %5 Dextroz ve %0.9 Serum Fizyolojik replasmanı yapıldı, 1 hastaya da enteral hiperalbuminasyon desteği yapıldı.

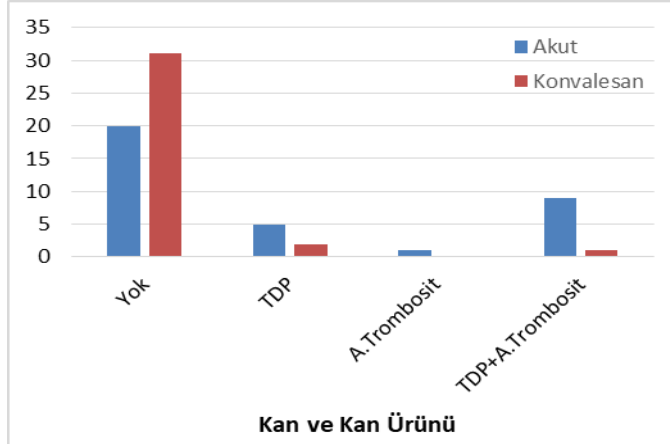
Rejim 2 ile beslenen hastalardan 2 kişiye hiç bir destek tedavi yapılmamışken, %5 Dextroz ve %0.9 Serum Fizyolojik (SF) replasmanı ile desteklenen hasta sayısı 6'dır.

Çalışmaya KKKA tanısı almış toplamda 35 gönüllü katıldı. Bu hastaların hastanede yatış süresi ortalama $7,69 \pm 1,92$ gün olarak hesaplandı.

Kan ve kan ürünleri verilmesi; hastalığın akut döneminde, çalışmaya alınan hastalara ihtiyaçlarına göre çeşitli kan ürünleri verildi; bu hastalardan 20'sine (%57) hiç bir kan ürünü verilmemiş iken, 1 hastaya (%3) Aferez Trombosit, 5 hastaya (%14) TDP, 9 hastaya (%26) Aferez Trombosit + TDP replasmanı yapılmıştır.

Konvalesan dönemde ki kan sonuçlarına göre, replase edilen kan ürünlerine bakıldığında 2'sine (%6) Taze Donmuş Plazma (TDP) replasmanı yapıldı, 1'sine (%6) Aferez Trombosit ve TDP replasmanı yapıldı, 31 hastaya ise herhangi bir kan ürünü verilmedi.

Grafik 3: Gruplar Arası Kan ve Kan Ürünü Replasmanı Grafiği



Beslenme şekline göre günlük protein tüketimi; kontrol grubu ile hasta grubun akut ve konvalesan dönemlerindeki günlük protein tüketimleri sırasıyla $55,97 \pm 8,63$, $39,12 \pm 12,29$, $43,26 \pm 9,59$ olarak hesaplandı.

Tablo 3: Günlük Tüketilen Protein Miktarı

	Mean(g/L) \pm SD	Min.-Maks.	p
Kontrol Grubu (n=35)	$55,97 \pm 8,64$	36,0-72,0	
Akut Dönem (n=35)	$39,13 \pm 12,29$	16,1-56,4	$1,07 \times 10^{-9}$
Konvalesan Dönem (n=35)	$43,26 \pm 9,59$	20,6-58,3	
Hastalık Öncesi (n=35)	$47,17 \pm 08,32$	28,0-60,0	

KKKA tanısı almış olan hastaların, hastaneye yatmadan önceki günlük ortalama aldığı protein miktarları $47,17 \pm 08,32$ olarak hesaplandı. Hastalık öncesi dönemlerindeki günlük protein tüketimleri şu şekilde hesaplandı; Ek-1 de yer alan sorulara verdikleri yanıtlara göre hastaneye yatmadan önceki beslenme alışkanlıkları, beslendikleri gıda çeşitleri ve miktarları not edildikten sonra protein oranları gr cinsinden hesaplandı. Bu hesaplama için Ulusal Gıda Kompozisyon Veri Tabanı (75) ve CÜTF Araştırma ve Uygulama Hastanesi Diyet bölümünde kullanılan Bebis 7.1 programı referans alındı.

Yatışı yapıldıktan sonra (akut dönem) hastalardaki günlük tüketilen protein miktarı hesaplandı. Hastane diyetisyeninin belirlediği ölçülerde tabuldotla hastalara verilen menülerdeki protein miktarı $39,13 \pm 12,29$ olarak bulundu. Bu dönemde 10 vakanın (%29) protein tüketiminin azaldığı, 13'nün (%37) arttığı, 12'sinin (%34) ise değişmediği görüldü. Dolayısıyla hastaların günlük protein tüketiminin etkilenmiş olduğu görüldü. İyileşip hastaneden taburcu edilmeden önce (Konvalesan dönem) günlük protein tüketimi $43,26 \pm 9,59$ olarak hesaplandı. Bu dönemdeki protein tüketiminin 4 vakada (%11) azaldığı, 14'de (%40) arttığı, 17'sinde ise (%49) değişmediği saptandı.

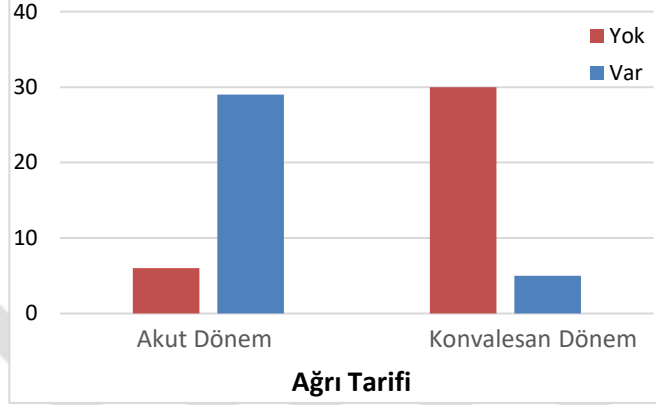
Gruplar arası günlük protein tüketimi ikişerli karşılaştırıldığında p değerleri; Hastalık öncesi dönem-akut dönem $p=5,80 \times 10^{-10}$, hastalık öncesi dönem-konvalesan dönem $p=1,19 \times 10^{-6}$, akut-konvalesan dönem $p=0,096$ olarak hesaplandı.

Günlük protein tüketimi açısından baktığımızda, kontrol grubu ile akut ve konvalesan dönem arasındaki fark *ANOVA testi* ile değerlendirilmiş ve üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=1,07 \times 10^{-9}$; $p < 0.01$). KKKA tanısı konan hastaların akut ve konvalesan dönemde günlük tüketilen protein miktarları karşılaştırıldığında, hastaların iyileşme döneminde protein tüketimi artmış olmasına rağmen gruplar arasındaki (akut-konvalesan) fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,096$, $p > 0,005$).

Hastalık şiddeti; hastalar Bakır ve ark.'larının tanımladığı kriterlere göre, klinik açıdan hafif, orta ve ağır şeklinde gruplandırıldığında (74); akut dönemde ki hastaların 30'u (%86) hafif, 5'i (%14) orta şiddetli olarak skorlandı.

Kas ağrısı; hastaların kas ağrıları sorgulandığında akut dönem hastalarından 29 kişi (%83) kas ağrısı tariflerken, 6 kişi kas ağrısı (%17) tariflememiştir. Konvalesan dönemde de 30 kişinin (%86) kas ağrısı tarifi olmazken 5 kişi (%14) kas ağrısının devam ettiğini iletmiştir (Grafik 4).

Grafik 4: KKA Hastalarında Hastalık Dönemine Göre Kas Ağrısı Varlığı



Bilinç bulanıklığı; hastaların bilinç bulanıklığı değerlendirildiğinde, 1 kişide (%3) bilinç bulanıklığı gözlenirken, 34 kişide (%97) bilinç bulanıklığı gözlenmedi.

Ajitasyon; hastalarda tedavi süresinde ajitasyon durumlarına bakıldığında; 2 kişide (%6) ajitasyon olduğu görülürken, 33 (%94) kişide gözlenmedi.

Kilo takibi; hasta grubun hastaneye yattığı ilk gün ve taburcu edildiği gün kilo ölçümleri yapıldı. Taburculuk kilolarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlemlendi.

Tablo 4: Kilo Takibi

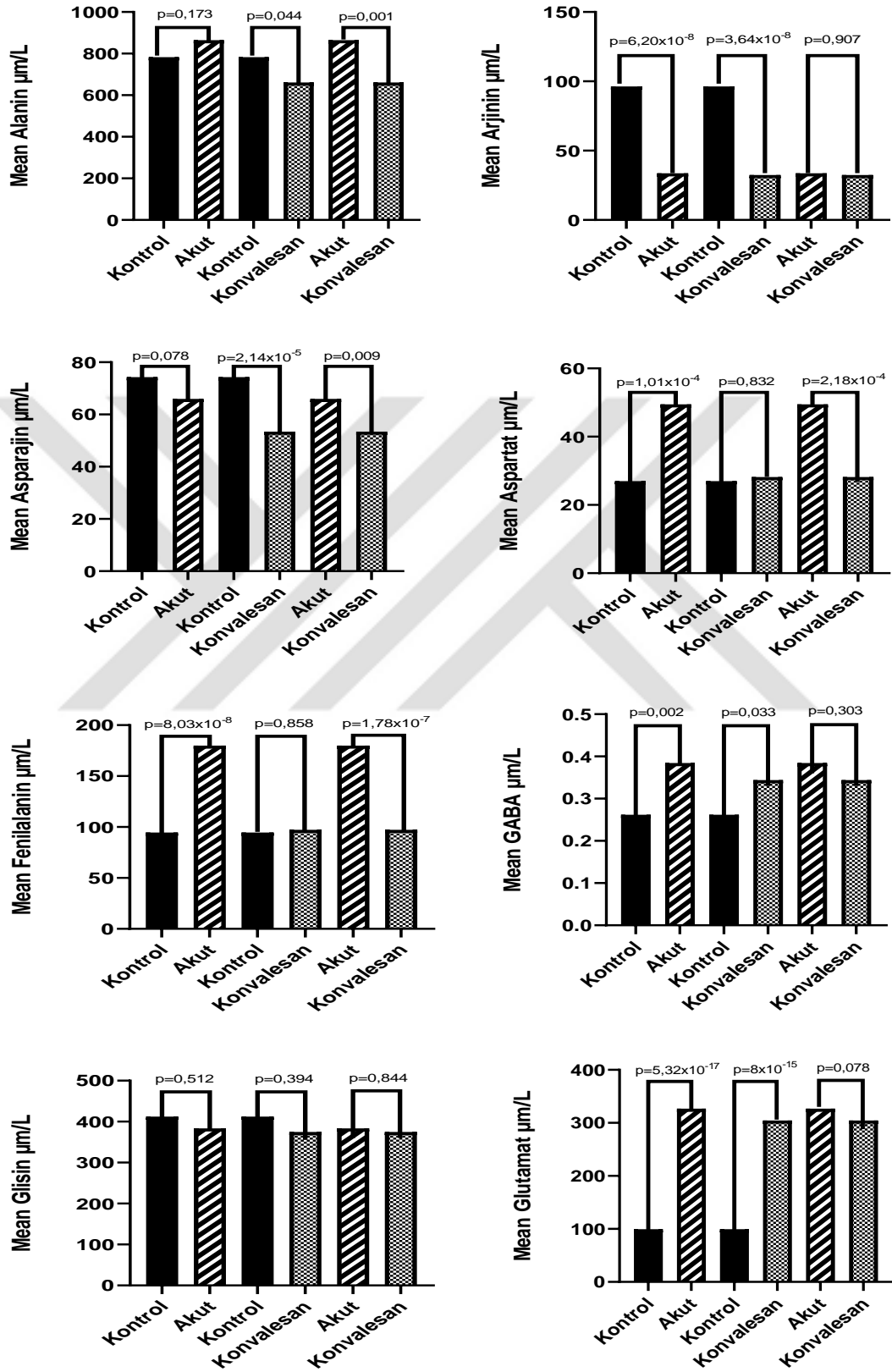
	Mean (kg)±SD	Min.-Maks	p
Yatış kilosu	67,03±9,87	50-88	1,51x10 ⁻⁴
Taburculuk kilosu	66,11±10,09	49-88	

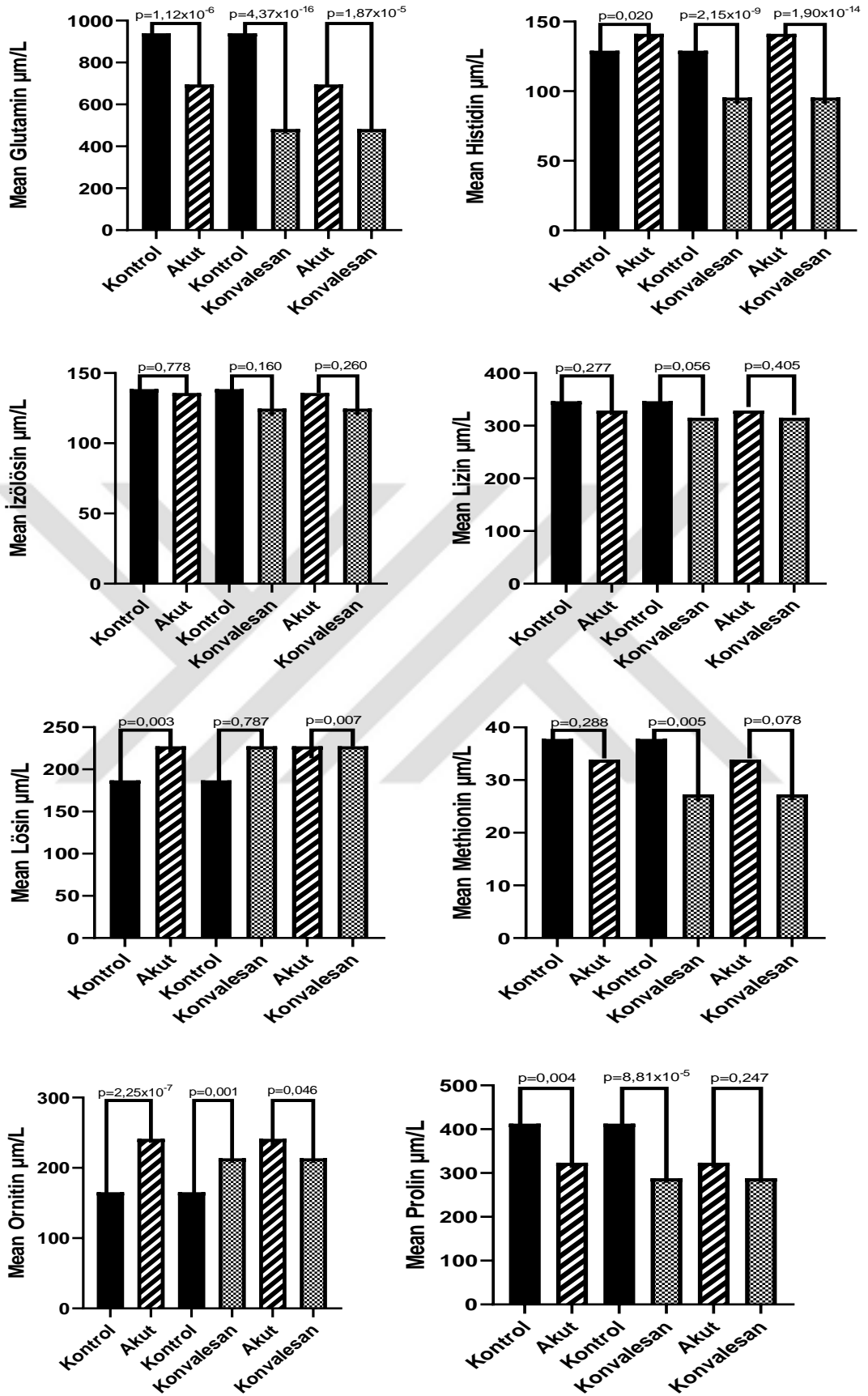
Tablo 5: Sağlıklı Kontrol Grubu ve KKA Hastalarında Plazma Amino Asit Düzeyleri

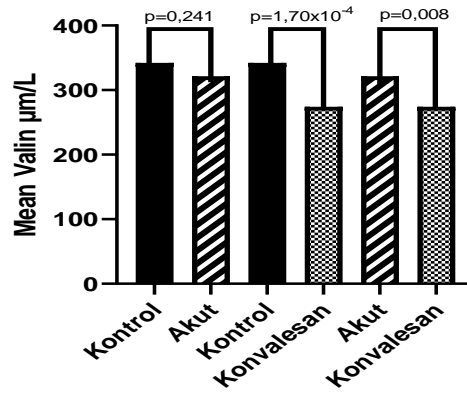
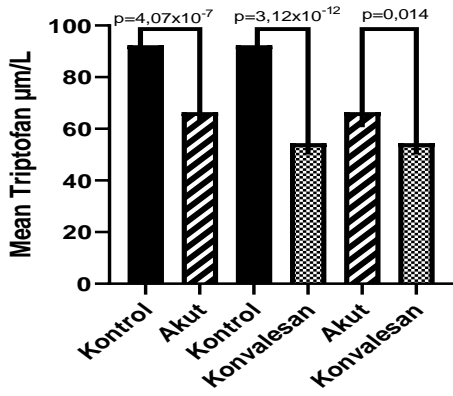
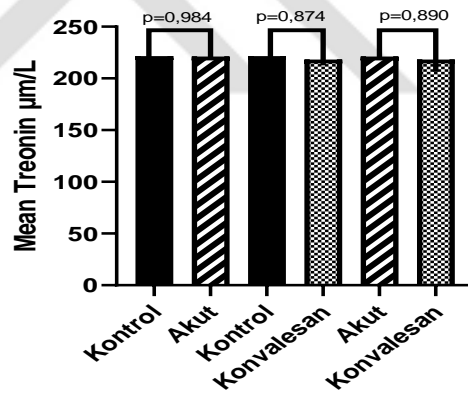
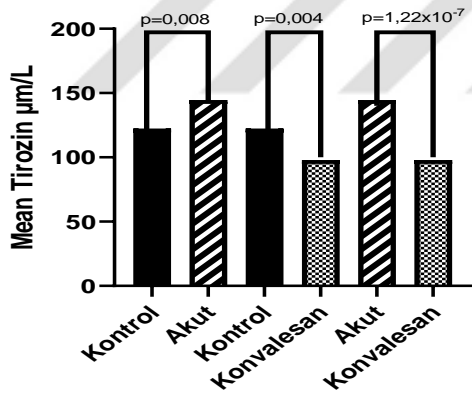
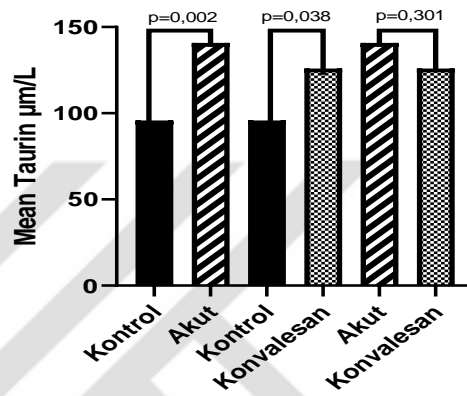
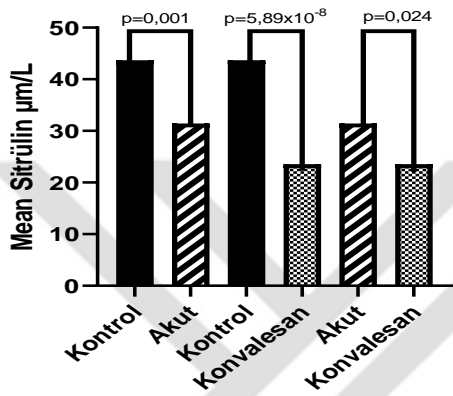
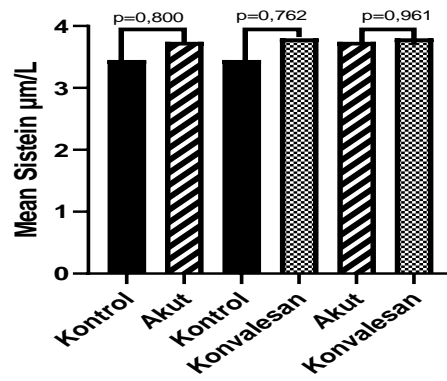
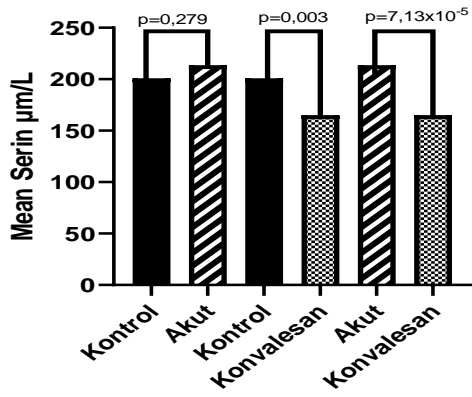
Amino asit	Kontrol			Akut			Konvelesan			p
	Mean (µmol/L)	SD±	Min.-Maks.	Mean (µmol/L)	SD±	Min.-Maks.	Mean (µmol/L)	SD±	Min.-Maks.	
Ala*	782,84	33,94	325-1144	864,38	51,44	331-2126	661,61	38,62	242-1212	0,0037
Arg*	96,3	10,18	17-302	33,71	6,63	7-190	32,45	4,95	3-135	4,89x10 ⁻⁹
Asn*	73,83	2,89	44-108	65,94	3,86	16-144	53,41	3,11	10-95	1,43x10 ⁻⁴
Asp*	26,99	2,42	10-84	49,46	5,76	8-185	26,16	2,69	9-64	7,95x10 ⁻⁵
Phe*	94,65	2,25	69-124	179,89	17,30	83-614	97,30	4,60	59-190	1,47x10 ⁻⁸
GABA*	0,26	0,009	0,13-0,37	0,38	0,02	0,18-0,64	0,34	0,04	0,14-1,41	0,006
Glu*	99,35	4,27	61-148	326,69	19,46	198-589	304,50	19,11	140-607	2,60x10 ⁻¹⁸
Gln*	939,63	23,45	655-1205	695,03	37,90	281-1162	482,99	36,85	65-902	3,72x10 ⁻¹⁵
Gly	412,41	21,32	197-733	383,37	32,42	20-1151	374,65	37,61	17-1252	0,670
His*	129,11	3,37	97-176	141,19	4,05	92-182	95,44	3,40	60-126	3,16x10 ⁻¹⁴
İle	138,60	7,77	83-319	135,82	6,97	59-245	124,71	5,93	63-224	0,330
Leu*	186,99	8,03	119-308	227,32	10,46	113-368	190,61	9,6	109-329	4,49x10 ⁻³
Lys	346,43	11,83	214-519	328,67	9,92	183-462	315,06	12,57	209-481	0,159
Met*	37,83	1,57	21-60	33,88	3,64	0,5-87	27,29	2,19	6-51	0,019
Ornitin*	165,5	7,03	100-241	241,34	7,92	93-292	213,74	12,95	79-371	1,06x10 ⁻⁶
Pro*	412,83	25,67	168-781	323,62	18,25	117-562	288,10	20,16	134-584	0,28x10 ⁻⁴
Ser*	200,92	8,97	114-287	213,69	9,57	119-385	165,10	5,87	121-246	2,08x10 ⁻⁴
Cys	3,45	0,97	0-25	3,74	0,67	0-21	3,80	0,78	0-18	0,94
Taurin*	95,86	8,0	53-305	140,87	11,20	42-309	125,98	10,90	30-323	0,008
Tyr*	122,35	4,35	75-173	144,50	7,52	81-243	98	4,97	60-211	7,76x10 ⁻⁷
Thr	251,58	19,28	9-410	221,16	11,63	90-396	218,23	12,69	14-406	0,985
Trp*	92,40	3,21	46-128	66,44	4,14	17-123	54,46	2,64	24-82	1,04x10 ⁻¹¹
Val*	342,07	12,98	223-567	321,54	13,04	184-525	274,12	10,77	191-436	0,001
BCAA*	667,66	27,83	466-1186	684,68	28,94	357-1075	589,44	9,60	109-329	8,57x10 ⁻³⁰
AAA*	309,39	7,69	218-392	390,83	24,69	214-912	249,75	10,09	170-418	6,27x10 ⁻⁸
Fischer*	2,57	0,11	2-4	1,77	0,11	0-3	2,62	0,14	1-5	4,52x10 ⁻⁶
BTR*	4,94	0,19	3-7	4,48	0,18	2-6	5,74	0,28	3-10	0,001

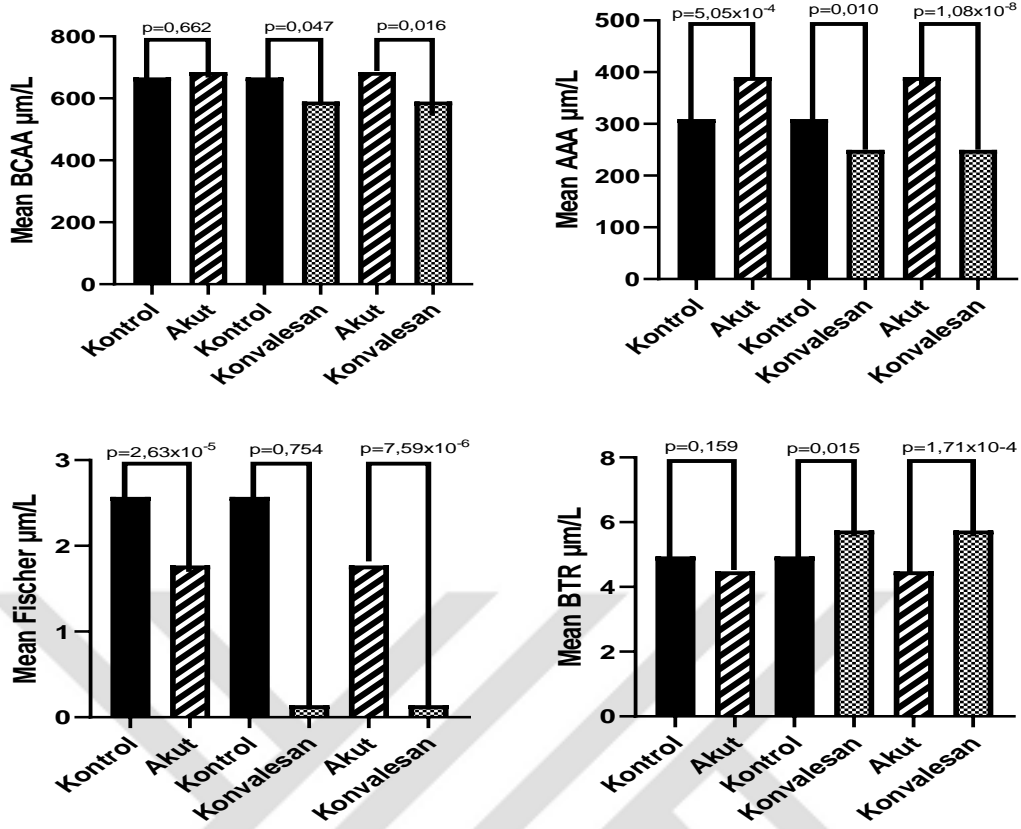
* p<0,05

Grafik 5: Sağlıklı Kontrol Grubu ve KKKA Hastalarında Plazma Amino Asit Düzeylerinin İkili Karşılaştırması









Çalışmada, elde edilen plazma aminoasit düzeyleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında akut grupta; plazma aspartat, glutamat, GABA, histidin, lösin, ornitin, fenilalanin, taurin, tirozin düzeylerinde anlamlı artış görülürken ($p < 0,05$), arjinin, sitrülün, glutamin, prolin ve triptofan düzeylerinde anlamlı azalma görüldü ($p < 0,05$). Konvalesan gruba bakıldığında ise; plazma alanine, arjinin, asparajin, sitrülün, glutamin, histidin, methionine, serin, triptofan, tirozin ve valin düzeylerinde anlamlı azalma ($p < 0,05$) görülürken, GABA, glutamate, ornitin ve taurin düzeylerinde ise kontrol gruba göre anlamlı artış ($p < 0,05$) görüldü.

5. TARTIŞMA

Proteinlerin yapı taşı olan amino asitler, hücre ve dokuların büyümesi, bakımı, onarımı gibi birçok metabolik yollarda önemli rol oynamaktadır. Aynı zamanda virus, bakteri, mantar gibi birçok mikro-organizmanın metabolizmasında rol oynayan biyomoleküllerden biridir. Dolayısıyla amino asitler konakçı için gerekli olduğu kadar patojenler için de gereklidir.

Enzimler, hormonlar, nörotransmitter, sitokinler gibi birçok metabolik yollarda kullanılan amino asit ihtiyacı; büyüme, travma, kanser, diyabet, viral/bakteriyal enfeksiyonlar ve birçok metabolik hastalıklara bağlı olarak değişmektedir (53,55,78). Bu yüzden plazma amino asit düzeyleri birçok araştırmacının dikkatini çekmiştir. Ancak plazma AA seviyesinin, AA havuzuna kıyasla çok küçük olması, birçok metabolik yola katılması, eksojen ve endojen kaynaklara bağlı olarak değiştiği için yorumlaması oldukça zordur (55).

Düzenli beslenen sağlıklı bir insanda anabolik ve katabolik reaksiyonlara bağlı olarak plazma amino asit konsantrasyonu denge halindedir. Ancak çeşitli patolojik durumlara bağlı olarak denge bozulduğunda bir çok metabolik yol etkilenmektedir. Plazma amino asit konsantrasyonunun artması/azalması ile birçok metabolik yol etkilendiği gibi bağışıklık sistemi, morbidite ve mortalitenin etkilendiği gösteren çok sayıda yayın da vardır (1,2).

Kas proteini vücudun toplam protein içeriğinin yaklaşık %40'ını oluşturur. Enfekte konakta kas proteinlerinin yıkımı artar, açığa çıkan amino asitler enerji kaynağı ve birçok metabolik yolakta substrat olarak kullanılmaktadır. Bu durumda plazmada artan amino asit, enfeksiyon/bulaşıcı hastalıklarda katabolik yanıtın büyüklüğünün klinik bir göstergesi olabilir (3).

Plazma amino asitleri konak ve konakçı hücrelerin (virus, bakteri, mantar gibi) çoğalması, büyümesi ve yaşamını sürdürmesi için de gereklidir. Kontamine olmuş konakçı kendini mikro-organizmadan korunmak için; akut faz reaktanları, interlökinler, sitokinler gibi biyomolekülleri sentezlemek ve immün hücrelerini çoğaltmak için plazma amino asitlerine ihtiyaç duymaktadır (3,62,79) (Tablo 2). Yapılan çalışmalarda, tifo, tularemi gibi bir çok bakteri ve virüs enfeksiyonunda negatif azot dengesi görüldüğü bildirilmiştir (80). Ayrıca bir çok mikrobiyal hastalıklarda iştahın azalması (4,5) sonucunda konak ve konakçı için gerekli olan amino asitlerin büyük bir çoğu endojen kaynaklardan sağlanır. Bu da birçok enfeksiyon hastalıklarında kilo kaybıyla beraber

negatif azot dengesi görülmesinin nedenini açıklamaktadır. Bizim çalışmamızda, akut dönemdeki hastaların kilo ortalaması $67,03 \pm 9,87$, konvalesan dönemdeki hastaların kilo ortalamasını ise $66,11 \pm 10,09$ kg idi. İki grup arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=1,51 \times 10^{-4}$) (Tablo 4). Bu da birçok enfeksiyon hastalıklarında olduğu gibi KKKKA hastalığında da negatif azot dengesiyle beraber kilo kaybı görülmesini desteklemektedir.

Çalışmada kontrol, sağlıklı dönem, akut ve konvalesan grupların günlük protein tüketimleri Ek-1'e göre alınan bilgiler doğrultusunda hesaplandı. Akut grubun günlük protein tüketimi, sağlıklı dönem ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın olduğu bulundu ($p<0,05$) (Tablo 3). Bu veriler doğrultusunda akut dönemde azalan ve konvalesan dönemde artan protein alımıyla beraber, plazma amino asitlerinin nasıl etkilendiğini tartışılmıştır.

Yapılan literatür taramasında KKKKA hastalarında plazma amino asit düzeyi ile ilgili Aydın ve ark.'larının çalışması (6) dışında başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Biz bu çalışmada KKKAV (Kırım-Kongo Kanamalı Ateş Virusü) ile kontamine olmuş hastaların akut ve konvalesan dönemde plazma amino asit profillerine bakarak, amino asitlerin artması/azalmasının metabolik yolları nasıl etkilendiği hakkında fikir yürütmeye çalışarak, hastalığın patofizyolojisine ve literature katkı sağlamayı amaçladık.

Dallı zincirli amino asitler (BCAA'lar; lösin, izolösin ve valin), esansiyel amino asitlerdir (81). BCAA'ler kasın önemli enerji kaynaklarından biri olmasının yanı sıra, protein sentezi gibi birçok metabolik yolların da substratıdır. Kas ve karaciğer plazma BCAA düzeyini kontrol eden başlıca iki dokudur (82). BCAA'ler karaciğer sirozu, böbrek yetmezliği, sepsis, travma, yanık ve kanser gibi birçok hastalıkta etkileneceği düşüncesiyle bir çok araştırmacının dikkatini çekmiştir. Yapılan çalışmalarda, birçok patolojik durumda BCAA metabolizmasındaki değişikliklerin yaygın olduğu görülmüş olup terapötik etkilerini daha iyi açıklamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (81,82).

Amino asitler eksojen ve endojen olmak üzere iki kaynaktan sağlanmaktadır. Plazma BCAA düzeyini belirleyen en önemli faktörlerden biri eksojen kaynaklardır (82). Çeşitli araştırmalarda plazma BCAA düzeylerinin artması/azalmasının immün sistemi ve mortaliteyi etkilediği gösterilmiştir (83,84,85,86). Freund ve ark.'leri sepsisli hastaların koma döneminde plazma BCAA'lerinin arttığı, iyileşenlerde BCAA'lerin düştüğü, ölenlerde ise ciddi düşüş olduğunu bildirmişlerdir ($p<0,05$) (68). Ziegler ve ark.'ları da

(2017), HIV ile enfekte hastalarda plazma BCAA konsantrasyonunda anlamlı düşüş ($p<0,05$) bildirmişlerdir (87). Yang ve ark.'larının hepatitli hastalarda yaptığı çalışmada, akut hepatit'te BCAA'lerde artış, kronik hepatit'te ise BCAA'lerde düşüş bildirmişlerdir (88). Petra ve ark.'ları da Dang Humması'nda plazma BCAA'lerde düşüş bildirmiştir (89). Bizim çalışmamızda akut dönemdeki hastaların plazma BCAA düzeyi kontrol grubuna göre artmıştı ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,662$). Oysa konvalesan grubundaki düşüklüğü hem kontrol hem de akut gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bulduk. Bu sonuçlar diğer viral hastalıkların sonuçlarıyla paralellik göstermektedir.

Akut grubun günlük protein tüketimini hastalık öncesi döneme ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azaldığını bulduk ($p<0,05$) (Tablo 3). Akut grubun plazma BCAA düzeyinde azalma beklerken hafif bir artış gözlemlendi. Bu artışın da endojen kaynaklara bağlı olabileceğini düşündük. KKKA hastalarında en yaygın klinik belirtilerden birtanesi de yaygın kas ağrısıdır (20). Hasta grubumuzda akut dönemde 29 kişide kas ağrısı varken, konvalesan grupta 5 kişi ağrı tariflemekteydi (Grafik 4). Akut dönem kas ağrısı şikayeti olan hastaların plazma BCAA sonuçlarına baktığımızda anlamlı bir artış olduğunu gördük. Bu durumun hastalarımızdaki artmış kas katabolizması nedeniyle olması mümkündür. KKKA hastalarında sıkça gözlemlediğimiz kas ağrılarının kaslardaki protein katabolizmasında artış ile ilişkili olması muhtemeldir. Ancak çalışmamızın metodoloji ve amacı bu konuda kesin bir yargıya varmak için uygun değildir. KKKA hastalarında kaslarda protein katabolizmasının artıp artmadığına yönelik yapılacak çalışmalar ile konu hakkında daha kesin bir yargıya ulaşmak mümkün olacaktır.

Konvalesan dönemdeki hastalarımızda günlük protein tüketiminin artmasına rağmen plazma BCAA düzeyindeki azalma, birçok metabolik yollarda kullanılmasına bağlı olabilir. Birçok viral ve bakteriyel enfeksiyonların iyileşme döneminde anabolik reaksiyonların arttığı, pozitif azot dengesinin görüldüğü (4), kısa ve uzun süreli açlıkta BCAA'lerin kaslar tarafından enerji kaynağı olarak kullanıldığı bilinmektedir (82,90). Plazma BCAA düzeyindeki azalmanın anabolik reaksiyonlardaki artışa ve enerjide kullanılmasına bağlı olması mümkündür.

BCAA'ler ve aromatik amino asitler (AAA; fenilalanin, tirozin, triptofan) benzer yolla beyne taşınırlar. BCAA'ler ile AAA'ler arasındaki yarış, bazı nörotransmitterlerin, özellikle dopamin, norepinefrin ve serotonin sentezini etkileyebilir. Bu nedenle, akut dönem kan plazmasındaki BCAA'nın yükselmesi, beyindeki nörotransmitter düzeylerini,

davranış ve beyin fonksiyonunu etkileyebilir (82). Çalışmamızda hasta grubumuzda ajitasyon ve bilinç bulanıklığı yaşayan hasta sayılarının az olmasından dolayı istatistiksel analiz yapılmadı. Bu yüzden KKA hastalarında akut dönemdeki BCAA'lerin nörotransmisyon üzerine etkilerini daha iyi anlamak için ajitasyon ve bilinç bulanıklığı yaşayan uygun sayıdaki hasta üzerinde çalışma yapılması uygun olacaktır.

BCAA'leri tek tek inceleyecek olursak; Freund ve ark. sepsisli hastaların plazma lösin düzeyinin arttığını, valin ve izölösinin ise azaldığını bildirmişlerdir (68). Ziegler ve ark.'ları da (2017), HIV'li hastalarda plazma lösin, izolösün ve valinde düşüş bildirmişlerdir (87). Yang ve ark.'ları akut hepatitli hastalarda lösin ve izolösünde artış, valinde düşüş, (88), Petra ve ark.'ları ise Dang Humması'nda plazma lösin, izolösün ve valin değerlerinde düşüş bildirmişlerdir (89). Çalışmamızda kontrol grubu ile akut dönem hasta grubu karşılaştırıldığında plazma lösin düzeyinin arttığı, izolösünün değişmediği ve valin düzeyinde ise azalmanın olduğu görüldü (Tablo 5, Grafik 5). Lösin ve valin açısından, bizim sonuçlarımızla Freund ve ark.'ları ve Yang ve ark.'ların çalışma sonuçları paralellik gösterirken, diğer araştırmacıların sonuçlarıyla uyumlu bulunmadı. İzölösün açısından ise çalışma sonuçlarımız ile diğer çalışmalar arasında bir benzerlik yoktu. Bu durumun çalışmalardaki hastalık etkenlerinin farklı olması, yöntemin farklı olması ve hasta evrenindeki farklılıklar nedeniyle olması mümkündür. Zhang ve ark.'nın yaptığı çalışma sonucunda lösinin bağışıklık fonksiyonu üzerinde etkisinin izolösün ve valinden daha büyük olduğu vurgulanmıştır (91). BCAA'ler, protein sentezi üzerinde uyarıcı etki gösterdiği gibi proteoliz üzerindeki önleyici etki gösterir, bunu da lösin ve metabolitleri tarafından yapar. BCAA'nın proteoliz üzerindeki inhibitör etkisi, dallı zincirli ketoasit (BCKA)'ler ve β -hidroksi- β -metilbutirat (HMB) tarafından kontrol edilir (92). Bu sonuçlara göre çalışmamızda akut ve konvalesan dönemde lösinin yüksek seyretmesinin protein sentezinin devamlılığına katkı sağlayıp bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde rol almasından (Tablo 2) kaynaklı olabileceğini düşündük. Ayrıca bazı çalışmalarda, lösinin iştahı azalttığını ve vücut yağlanmasını azaltabileceği vurgulanmıştır (82). Bu da bizim çalışmamızda akut dönemdeki hastalarda görülen iştah azlığını sonucunu ve yaşadıkları kilo kaybını desteklemektedir. Fakat konvalesan dönemde lösinin yüksek olmasına rağmen hastaların iştahsızlık tarifinde azalma olmuştur. Ancak enfeksiyon durumunda salınan bazı sitokinlerin de iştah azalması yaptığı bilinmektedir (93). Bu nedenle hastalarda iştahın tamamen düzelmesi iyileşme süreci içinde biraz zaman alabilecektir.

İskelet kasında BCAA katabolizması sonucunda açığa çıkan amino grubunu, piruvata verirse alanine, α -keto glutarata verirse glutamata ve glutamata verirse glutamine dönüştürerek periferik dolaşıma verilir (82,94). Alanin karaciğer tarafından glukoneogenez için substrat olarak kullanılırken, lökositler tarafında hem alanin hem de glutamin TCA ara bileşiklerine dönüşmektedir (1,6,95). Sepsisli hastalar yapılan çalışmada plazma alanin düzeyinin arttığı bunun da BCAA metabolizmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür (68). Yang ve ark.'ları akut hepatitli hastalarda plazma alanin düzeyinde değişiklik olmadığını, kronik hepatitlilerde ise düşüş olduğunu bildirmişlerdir (88). HIV'li hastalarda (87) ve Dang Hummalı'larda (89) plazma alanin düzeyinde düşüş bildirilmiştir. Çalışmamızda KKKA'de akut dönemde plazma alanin düzeylerinde artış ($p=0,173$), konvalesan dönemdeki ise istatistiksel olarak anlamlı düşüş ($p=0,044$) bulduk (Tablo 5, Grafik 5). KKKA hastalarında akut ve konvalesan dönemde immün sistemin aktive olduğu bilinmektedir (95). Akut dönemde katabolik reaksiyonlarda artış olmasına rağmen plazma alanin düzeyindeki artışın anlamlı olmaması ve konvalesan dönem hastalarında anlamlı bir azalmanın olması, enfeksiyon seyri sırasında alaninin kullanımında artışın olabileceğini akla getirmektedir.

Aspartat ve glutamat, lökositlerin metabolizmasında ve fonksiyonunda önemli rol oynayan non-esansiyel amino asitlerdir. Aspartat, lenfositlerin çoğalması ile pürin ve pirimidin nükleotitlerin sentezi için önemlidir (96) ve glutamatla birlikte immün yanıtta katkıları büyüktür (97). Bu amino asitler, lökosit metabolizmasındaki rollerinin yanı sıra, merkezi ve periferik sinir sistemlerinde uyarıcı nörotransmitterlerdir (96). Glutamat, hem lenfositlerde (98) hem de makrofajlarda GABA sentezi için bir substrattır (99). Glutasyon sentezinin de bir öncüsü olarak, oksidanların uzaklaştırılmasında ve böylece bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde rol alır (100). Yang ve ark.'ları akut hepatitte plazma glutamat düzeyinde artış, kronik hepatitte ise akuta göre azalma bildirmişler. Plazma aspartate düzeyinde ise akut ve kronik hepatitte istatistiksel olarak anlamsız düzeyde artış bildirmişler (88). Ziegler ve ark.'ları HIV'de plazma glutamate düzeyinde artış, aspartat düzeyinde düşüş bildirmişlerdir (87). Petra ve ark.'ları da Dang Humması'nda glutamate düzeyinde artış saptamışlardır (89). Çalışmamızda ise aspartat ve glutamat düzeyleri akut dönem KKKA hastalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış ($p<0.01$) (Tablo 5, Grafik 5) göstermiştir. Konvalesan dönem hastalarında ise plazma glutamat düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış saptanırken ($p<0.01$) iken, aspartattaki artış anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 5, Grafik 5). Akut ve konvalesan dönem

karşılaştırıldığında ise konvalesan dönemlerde görülen düşüş eğilimi glutamatta anlamsız ($p=0,078$), aspartatta anlamlı ($p<0,05$) bulunmuştur. Glutamattaki artış ile birlikte GABA miktarında da istatistiksel olarak anlamlı artış ($p<0.01$) görülmüştür. Akut gubun plazma glutamattaki artış anlamlı iken alanindeki artış anlamlı değildi. Buda konvalesan grubunda BCAA'lerin enerji metabolizmasında kullanılmasına bağlı olarak azalmasını açıklamaktadır. Glutamattaki artışın bağışıklık yanıtını arttırarak, substratı olduğu GABA miktarıda artmıştır diyebiliriz. Aspartattaki artış, pürin ve pirimidin nükleotit sentezine katkı sağlamak için artmış olabilir.

Glutamin (Gln) plazma düzeydeki azalma immün sistem işlevleri için hız sınırlayıcıdır. Ayrıca azalan Gln düzeyinin kaslarda BCAA kullanımını için itici bir güç olduğunu gösteren çalışmalar vardır (101). Gln sitozolde en bol bulunan serbest amino asittir. Gln ve alanin yapısal kas proteininin sadece %6-8'ini oluştursa da Gln ile alanin stres ve sepsis sırasında iskelet kası tarafından salınan amino asitlerin %70'ini oluşturur. Stres ve sepsis sırasında, serum ve hücre içi Gln konsantrasyonu azalır ve bu koşullar altında, esansiyel bir amino asit haline gelir (102). Ayrıca Gln, bağışıklık sistemi hücreleri için önemli bir enerji substratı (103), glutatyon (104), pürin ve pirimidin nükleotitlerin sentezi için oldukça önemlidir (105). Ziegler ve ark.'ları (2017) HIV'li hastalarda plazma Gln düzeyinde düşüş bildirirken (87), Petra ve ark.'ları ise Dang Humması'nda plazma Gln düzeyinde artış bildirmişlerdir (89). KKKA hastalarına baktığımızda plazma Gln düzeyi akut dönemde ($p=1,12 \times 10^{-6}$) ve konvalesan dönemde ($p=4,37 \times 10^{-16}$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulduk (Tablo 5, Grafik 5). Aydın ve ark. Yaptıkları çalışmada, KKKA hastalarında glutaminoliz yolağının aktive olmasına bağlı olarak glutamin kullanımının arttığını ileri sürmüşlerdir (6) (Şekil 5). Bu da bizim çalışmamızı desteklemektedir. Yapılan bir çalışmada da KKKA hastalarında oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir (106). Çalışmamızdaki Gln düzeyinin düşüklüğünü oksidatif strese, pürin pirimin sentezinin artışına ve glutaminoliz yolağına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Asparagin (Asn), ATP bağımlı asparagin sentaz enzimi ile aspartat ve Gln'den sentezlenen esansiyel olmayan bir amino asittir. Petra ve ark.'ları Dang Humması'nda plazma asparajin düzeyinde düşüş bildirmişlerdir (89). Çalışmamızda akut grubunun plazma asparajin düzeyindeki düşüklük kontrol grubuna göre anlamlı değilken ($p=0,078$), konvalesan gruptaki düşüklük anlamlı bulundu ($p<0.01$) (Tablo 5, Grafik 5). Akut dönem ile konvalesan dönemdeki hasta sonuçları karşılaştırıldığında ise konvalesan gruptaki azalış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=2,14 \times 10^{-5}$). Pek çok non-esansiyel amino

asit, de-novo sentezi için Gln metabolizmasının ara maddelerine gereksinim duyarken, Asn sadece Gln'ne bağımlıdır (107). Asn düzeyinde ki düşüklüğün plazma Gln'nin düzeyindeki azalmaya bağlı olabileceği düşünüldü. Ayrıca plazma Asn seviyelerinin enziminin azalmış aktivitesinden de kaynaklanması mümkündür. Çünkü ATP bağımlı olan *Asparajin Sentetaz* enzimi, Asn'ın biyosentezini katalize eden tek enzimdir (107).

Aromatik amino asitler (AAA)'in metabolizmasında karaciğer önemli rol oynayan organdır. AAA'ler de karaciğerde, fenilalanin hidrosilaz ve tirozin aminotransferaz enzimleri tarafından metabolize edilir. Bu nedenle karaciğer hastalıklarında en çok araştırılan amino asitler AAA'ler olmuştur (88). Dejong ve ark.'nın yaptığı çalışmada ensefalopatide, plazma AAA seviyelerini arttırdığını bildirmişlerdir (108). Yang ve ark.'ları da hepatitli hastalarda plazma AAA'lerin arttığını ve karaciğer fonksiyonunun bir göstergesi olan Fischer oranının (Leu+Val+Ile/Tyr+Phe) (88) azaldığını bildirmişlerdir. Bunun da BCAA'lerde azalma ve AAA'lerdeki artmaya bağlı olduğunu belirtmişlerdir (88). Biz de Fischer oranını akut dönemde anlamlı düştüğünü ($p<0,05$), konvalesanda ise değişmediğini gördük (Tablo 5). Kawamura ve ark. BTR (BCAA/Try) oranının Fischer oranından daha uygun ve basit olabileceğini savunmuşlar. Karaciğer hasarı ve Kronik Hepatit B enfeksiyonu olanlarda BTR oranının anlamlı düzeyde azaldığını bulmuşlardır. Ayrıca BTR oranıyla karaciğer hasarının şiddetinin ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (109). Akut Hepatit B ve Hepatit C hastalarında da benzer sonuçlar bulunmuştur (110). Bizim çalışmamızda ise BTR oranında, kontrol grubuna göre akutta hafif artış, konvalesan grupta ise anlamlı yükseliş görüldü ($p<0,05$) (Tablo 5). Hasta grubumuz Bakır ve ark.'larının tanımladığı ciddiyet skorlamasına göre hafif ve orta şiddetli olarak değerlendirilmiştir. Hastalarda karaciğer fonksiyon testlerine göre şiddetli karaciğer hasarı yoktu. Bu durumda bizim sonuçlarımızın Fischer oranıyla uyumlu değilken BTR oranıyla uyumlu olduğunu göstermektedir.

Serotonin ve melatoninin öncülü olan Triptofan esansiyel bir amino asittir (53). Triptofan metabolitlerinin, hem doğal hem de sonradan kazanılmış bağışıklığı etkilediği ileri sürülmektedir (111). Petra ve ark.'ları Dang Humması'nda plazma triptofan düzeyinin azaldığını bildirmişler (89). Hortin ve ark. HIV'li hastalarda plazma triptofan konsantrasyonunda anlamlı düşüş (%52 oranında) olduğunu göstermişlerdir (69). Bizim çalışmamızda Hasta grubumuzun akut dönem plazma triptofan düzeyine baktığımızda kontrol grubuna göre %28 oranında ki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo 5). Yukardaki araştırmacıların sonuçları bizim çalışmamızla benzerdir.

HIV ile ilgili çalışmada yazarlar, triptofan miktarındaki düşüşü enfeksiyona karşı verilen yanıtla bağlamışlardır (69). Benzer şekilde bizim çalışmamızda KKKA hastalarında saptadığımız plazma triptofan düşüklüğü, enfeksiyona karşı verilen immün yanıt ile ilişkili olabilir.

Enfeksiyonlarda görülen plazma amino asitlerindeki değişim, açlıkta görülen değişimden belirgin şekilde farklıdır. Wannemacher çalışmasında, bakteriyel veya viral enfeksiyonlarda plazma triptofan ve fenilalanin (Phe) düzeylerinin arttığını bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda çeşitli enfeksiyon hastalıklarında *fenilalanin hidroksilaz/dihidropteridin redüktaz* enzimlerinin inhibisyonuna bağlı olarak plazma fenilalanin düzeyinin arttığını bildirmektedirler (3). Yang ve ark.'ları ayrıca akut hepatitli hastalarda plazma fenilalanin düzeyinde %16, kronik hepatitte ise %33 artış bildirmişlerdir (88). Ziegler ve ark.'ları HIV'de plazma fenilalanin miktarında anlamlı düşüş bildirmişlerdir (87). Powanda ve ark. tularemi ile enfekte olan farelerde *fenilalanin hidroksilaz* aktivitesinin azaldığını (113), Wannemacher ise pnömoni olan farelerde karaciğer *fenilalanin hidroksilaz* aktivitesinin değişmediğini ileri sürmektedirler (3). Petra ve ark.'ları Dang Humması'nda plazma fenilalaninde anlamlı artış bildirmişler (89). Freund ve ark. sepsisli hastalarda plazma fenilalanin konsantrasyonunda normalin %157 oranında arttığını, iyileşme döneminde ise bu artışın %52 oranında azaldığı görmüşler ve bunu da karaciğer yetmezliği ile birlikte yaygın kas kütlesi proteolizine bağlamışlardır (68). Bizim çalışmamızda ise kontrol grubuna göre plazma Phe düzeyi akut dönemde %90 oranında artmıştı ($p=8,03 \times 10^{-8}$), konvalesan grupta ise değişmediğini gördük (Tablo 5, Grafik 5). Ayrıca çalışmamızda Konvelasan grubun plazma Phe düzeyinin akut gruba göre %54 oranında azaldığını ($p=0,858$) gördük (Tablo 5, Grafik 5). Çalışma sonuçlarımız Freund ve ark.'nın çalışmasıyla paralellik göstermektedir. Enfeksiyon sırasında protein sentezinin azalması, katabolizmanın artması ve *fenilalanin hidroksilaz/dihidropteridin redüktaz* enzim inhibisyonu gibi durumlar plazma fenilalanin konsantrasyonuna etkili olabilir. KKKA hastalarında *fenilalanin hidroksilaz/dihidropteridin redüktaz* aktivitelerine bakılmadı. KKKA hastalarında *fenilalanin hidroksilaz/dihidropteridin redüktaz* enzimlerinin ekspresyonu veya aktivitesinin nasıl etkilendiği araştırılması hastalığın patogenezinin anlaşılması açısından önemli olabilir.

Fenilalanin katıldığı reaksiyonlardan birisi de karaciğerde tirozin sentezidir (51, 53). Tirozin, organizmada yeterli fenilalanin varlığından esalsiyel olmaktan çıkar. Açlık durumunda ise, fenilalaninin sadece küçük bir kısmı tirozin sentezine katılırken büyük

bir çoğunluğu protein sentezine katılır (3). Tirozin birçok biyomolekülün (katekolamin ve tiroid hormonlarının) öncülüdür (53). Hortin ve ark.'ları (69) ile Ziegler ve ark.'ları (87) HIV'de plazma tirozinin düzeyinde azalma bildirmişlerdir. Perte ve ark.'ları da Dang Humması'nda plazma tirozinde azalma bildirmişlerdir (89). Yang ve ark.'ları akut hepatitte plazma tirozinin %25, kronik hepatitte ise %37 oranında arttığını görmüşlerdir (88). HIV'de plazma tirozin (Tyr) düzeyinde azalma bildirilmiştir (87). Freund ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, sepsisli hastalarda plazma tirozinin düzeyinde %194 kadar bir artış olduğunu, tedavi sonrası iyileşip taburcu olanlarda ise %50 oranında azaldığını bildirmişlerdir (68). Çalışmamızda KKA hastalarında akut dönemdeki plazma Tyr düzeyini sağlıklı gruba göre %18 arttığını ($p=0,008$), tedavi sonrası iyileşip taburcu olanlarda ise %79,5 oranında azaldığı ($p=0,004$) saptadık (Tablo 5, Grafik 5). Bizim sonuçlarımız Yang ve ark.'ları ve Freund ve ark.'larının çalışma sonuçlarıyla uyumlu bulunurken, diğer araştırmacıların sonuçlarıyla uyumlu değildi.

Glisin glutasyon sentezi ve pürin nükleotitleri gibi birçok metabolik yollar için gereklidir (71). Genel olarak nonesansiyel bir amino asit olarak bilinmesine rağmen, belirli miktarda endojen olarak sentezlenebildiğinden, şartlı esansiyel amino asit de denilmektedir (112). Ayrıca serbest radikalleri temizleyen güçlü bir antioksidandır (114). Hortin ve ark.'ları HIV'de plazma glisin değerinde %23 artış olduğunu bildirmişlerdir (69). Yang ve ark.'ları akut ve kronik hepatitte (88), Petra ve ark.'ları da Dang Humması'nda (89) plazma glisin değerinde azalma olduğunu bildirmişlerdir (88). Ziegler ve ark.'ları HIV'de anlamlı bir değişim olmadığını bildirmişlerdir (87). Çalışmamızda hasta grubumuzda akut ve konvalesan dönem plazma glisin değerleri kontrol grubuna göre azalmıştı ancak bu azalma istatistiki olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 5, Grafik 5). Çalışmamızdaki plazma glisin düzeyi, Hortin ve ark.'larının sonuçlarıyla uyumlu değilken, Petra ve ark. ve Yang ve ark.'larının sonuçlarıyla paraleldi. Viral enfeksiyonda, replikasyonun ve oksidatif stresin arttığı uzun zamandan beri bilinmektedir. KKA hastalarında oksidatif stresin arttığı, oksidatif hasarı önlemek için antioksidan sistemin devreye girdiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (106). Bu metabolik yolların aktive olmasıyla glisin amino asitinin kullanımının da ki artışa bağlı olarak plazma glisin düzeyinde düşüklük görülmüştür.

Prolin, organizmada glutamattan sentezlenebileceği gibi argininden de sentezlenebilen non-esansiyel bir amino asittir (53). Prolin oksidasyon ürünü olan H_2O_2 , bir sinyal molekülüdür ve patojenik bakteriler için sitotoksik ajandır (71). Prolinin karbon

iskeletinin yıkılması sonucu oluşan α -ketoglutarat, sitrat döngüsüne girerek enerji oluşumu için değerlendirilir (53). Prolin 5-karboksilat (P5C), prolinin hem sentezi hem de katabolizmasının bir ara ürünüdür (1). Prolin, ornitine transamine olup ve glutamata oksitlenerek katabolize olur. Prolin ve hidroksiprolin, kollajen içindeki amino asitlerin üçte birini oluşturur ve bunlar bağışıklık sistemi için önemlidir (115,116). Yapılan çalışmalarda, akut/kronik hepatitte (88) ve HIV’de (87) plazma prolin düzeyinin düştüğü bildirilmiştir. Hasta grubumuzda akut ve konvalesan dönem plazma prolin düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı düşüş ($p<0.01$) görülmüştür. Fakat akut-konvalesan grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,247$) (Tablo 5, Grafik 5). Bizim sonuçlarımızda bahsedilen bu çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Plazma ornitin ve glutamat düzeylerinin akut ve konvalesan dönemdeki artışını göz önünde bulundurursak; prolinin, akut ve konvalesan dönemde bağışıklığı desteklemek için aktif kullanıldığı ve prolin-P5C döngüsünün katabolize olma yönünde sürdürüldüğünü açıklamaktadır. Bu döngünün KKKA hastaları üzerindeki etkisi tam bilinmediği için bu yolaktaki ara ürünlerin de konsantrasyonlarına bakarak daha ayrıntılı araştırma yapmak gerekebilir. Prolinin yer aldığı kollajen, vasküler yapıları koruyan önemli bir yapıdır. Prolin eksikliği sonucu kolajen sentezinde azalmaya bağlı vasküler yapılarda hasar görülebilir (116). Çalışmamızda hastaların vasküler yapıları ile ilgili bilgi olmadığı için bu yolun daha iyi değerlendirilebilmesi açısından daha fazla çalışmalara ihtiyaç duyulmuştur. Ancak KKKA hastalarında damar endotel hasarı olduğu bilinmektedir.

Arginin büyüme ve gelişme döneminde esansiyel amino asittir. Arginin ihtiyacı gelişme çağında ve enfeksiyonda artmaktadır. Bu nedenle koşullu esansiyel amino asit olarak değerlendirilmektedir. Endojen olarak glutamat ve sitrülinden sentezlenebilir. Arjinaz enzimi etkisiyle katabolize olan argininden ornitin ve üre oluşur (53). Argininin katıldığı önemli metabolik yollardan biri, nitrik oksit (NO) sentezidir. NO’te immün yanıtta önemli rol oynar (117). Freund ve ark. sepsiste arjinin seviyesinde %24’ü kadar düşüş (68), Hortin ve ark.’ları HIV’de %23 düşüş (69) bildirirken, Ziegler ve ark.’ları ise HIV’de anlamlı bir değişim olmadığını bildirmişlerdir (87). Yang ve ark.’ları ise akut ve kronik hepatitte plazma arginininde artış olduğunu bildirmişlerdir (88). Çalışmamızda KKKA hastalarının akut ve konvalesan dönem plazma arginin ve sitrülün düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş ($p<0.01$) bulduk. Endojen arginine kaynaklarından; glutamat ve sitrülünde ki anlamlı düşüş ($p<0.01$) ve eksojen olarak artan protein alımına rağmen arginine miktarında düşüş görmemiz; KKKA hastalarında akut

ve konvalesan dönemde enfeksiyöz patojenlere cevabın artmasına bağlı olabilir. Bu hipotezin doğruluğunu kesinleştirmek amacıyla hasta grununun aldığı protein içeriğindeki arginine miktarlarında hesaplanması gerekmektedir. Ayrıca, sitrülünün aktive edilmiş makrofajlarda arginin haline dönüştürülmesi için de aspartat gereklidir. Çalışmamızda aspartate miktarı akut dönemde istatistiksel olarak anlamlı artarken ($p < 0.01$), konvalesan dönemde düşüş eğilimi göstermiştir (Tablo 5, Grafik 5). Bu durumda enfeksiyon durumunda plazma da aspartat artışı ile sitrülün ve arjinin oranlarında düşüş olması makrofajlar tarafından sitrülünün arginine dönüştürülmediği ve aspartatın bu yolakta aktif kullanılmadığı görülmektedir. Bu durumda aspartattaki artış pürin pirimidin nükleotit sentezlerinin devalılığı için kullanılıyor olabilir.

Plazma, histidin bakımından zengin glikoprotein içerir (118). Histidin büyüme ve gelişme döneminde esansiyel olan amino asittir (53). Histidin, immünolojik açıdan önemi, histidin dekarboksilaz tarafından enflamatuar reaksiyonların ana mediatörü olan histamini üretmek ile başlar (119). Histidin, ayrıca bir dizi reaksiyon sonucu glutamata dönüştürülüp daha sonra TCA döngüsünde kullanılmak üzere α -ketoglutarat da oluşturabilir (116). Hortin ve ark.'ları HIV'de plazma histidin düzeyinde anlamsız artış bildirirken (69). Ziegler ve ark.'ları ise değişiklik bildirmemişlerdir (87). Yang ve ark.'ları akut ve kronik hepatitte plazma histidin düzeyinde anlamlı düşüş bildirmişlerdir (88). Petra ve ark.'ları da Dang Humması'nda anlamlı düşüş bildirmişlerdir (89). Çalışmamızda ise akut dönem KKKHA hastalarında plazma histidin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artış ($p = 0,02$) gözlenirken, konvalesan dönemde de istatistiksel açıdan anlamlı bir düşüş ($p = 2,15 \times 10^{-9}$) gözlenmiştir (Tablo5, Grafik 5). Ayrıca, histidin, histidin dekarboksilazın etkisi altında histamine dönüştürülebilir (116). Protein alımındaki artışa rağmen histidin miktarında konvalesan dönemde düşüş görülmesi immün sistemi desteklemek amacıyla histamin üretiminde artışa neden olmuş olabilir. Histidin histamin yolğunun ayrıntılı düzenlenmesi ve KKKHA'deki rolünün değerlendirilebilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulabilir. Ayrıca plazma glutamattaki artışı da göz önüne alırsak, histidin regülasyonu, TCA'nın inhibisyonu için öncelikli olabilir (116).

Serin non-esansiyel bir amino asittir. Hidroksimetil transferaz etkisiyle glisinden ve 3-fosfogliserrattan oluşur. Serinin kullanıldığı birçok yol vardır; bunlar; pürin ve primidin sentezi, etanolamin, seramid ve fosfatidilserin sentezidir (1,71). Hortin ve ark.'ları HIV'de (69), Yang ve ark.'ları akut ve kronik hepatitte (88) plazma serin düzeyinde artış bildirmişlerdir. Petra ve ark.'ları ise Dang Humması'nda plazma serin düzeyinin

azaldığını bildirmişler (89). KKKKA hastalarında ise, plazma serin düzeyi akut dönemdeki artış istatistiksel olarak anlamlı değilken ($p=0,279$), konvalesan dönemde anlamlı düşüş ($p=0,003$) (Tablo 5, Grafik 5) gözlemlendi. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar yukarıda bahsettiğimiz çalışmalardaki HIV ve hepatit hastalarının sonuçlarıyla uyumlu bulunurken Dang Humması hastalarınıninkiyle uyumlu değildi.

Sistein, serin ve metiyoninden oluşur. Sisteindeki kükürt atomu metiyoninden geldiği için yetersiz metiyonin durumunda sistein amino asidi esansiyel kabul edilir. Diyetle yeterli miktarda sistein alındığında sistein oluşturmak için yıkılan metiyonin konsantrasyonu azalır (53). Sistein, glutation (GSH) ve H_2S öncüsüdür (114). GSH eksikliği, sıtma, tüberküloz, kanser ve AIDS gibi birçok hastalıkla ilişkili olup, enfeksiyon ve sepsis sırasında kükürt içeren amino asitlere olan ihtiyacı artırmaktadır (120). Metiyonin, DNA ve proteinlerin metilasyonuna, spermidinin ve sperminin sentezine ve gen ekspresyonunun düzenlenmesine katılan metil grubunun donörüdür (121). Metiyonin, kolin, fosfatidilkolin ve asetilkolinin sentezi ve lökosit metabolizması için de gerekli olan bir amino asittir (71). Hortin ve ark.'ları HIV'de plazma methionine ve sistein konsantrasyonlarında anlamlı düşüş gözlerken (69). Ziegler ve ark.'ları ise sisteinde anlamsız düşüş, methioninde ise anlamlı düşüş bildirmişlerdir (87). Freund ve ark.'ları sepsisli hastalarda koma döneminde artan methiyonin ve sistein konsantrasyonunun iyileşenlerde normal seviyeye geldiğini bildirmişlerdir (68). Yang ve ark.'ları da akut ve kronik hepatitte sistein ve methionine düzeyinde anlamlı artış bildirmişlerdir (88). Petra ve ark.'ları ise Dang Hummasında plazma methiyonin düzeyinde anlamlı bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir (89). Çalışmamızda hasta grubumuzun plazma methiyonin düzeyinde akut dönemde anlamlı bir fark bulunmazken ($p=0,288$) (Tablo 5), konvalesan dönemde istatistiksel olarak anlamlı düşüş ($p=0,005$) gözlenmiştir. Plazma sistein düzeylerine baktığımız da ise tüm ikili karşılaştırma grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 5, Grafik 5). Bu durumu konvalesan dönemde artan protein alım oranından kaynaklı olabileceğini söyleyebiliriz.

Metiyoninden oluşan homosistein, serin ile reaksiyona girer. Reaksiyon sonucu oluşan sistatyon da sistein ve α -ketobitürata dönüşür. Sistein de, safra asitlerinin konjugatlarını oluşturan taurine dönüşür. Taurinde glisinle beraber safra tuzlarının yapısına katılır. Ayrıca Taurin, lenfositlerde en güçlü serbest amino asit ve güçlü bir antioksidandır (114). Ayrıca, taurinin, aktive edilmiş monositler ve nötrofiller tarafından üretilen bir mikrobisidal ajan olan hipokloröz asit ile reaksiyonu sonucu taurin kloramin

oluşur. Bu uzun ömürlü oksidan, proenflamatuar sitokinlerin (örn., IL-1, IL-6 ve TNF α) ve prostaglandin E2'nin üretimini azaltır (122). Yapılan çalışmalarda plazma taurinin eksikliğin trombositlerdeki kümeleşmeyi arttırdığı bildirilmiştir (123,124). Freund ve ark.'ları sepsiste koma evresinde olup iyileşen hastalarda plazma taurine düzeyinin %170 arttığını, ölenlerde ise %200 oranında artış (68) olduğunu bildirmişlerdir. Hortin ve ark.'ları ise HIV'de %230 artış (69) bildirmişlerdir. Çalışmamızda KKKA hastalarının plazma taurin düzeylerinde kontrol grubuna göre akut dönemde (p=0,002) ve konvalesan dönemde (p=0,038) anlamlı artış gözlenmiştir. Akut döneme göre konvalesan dönemdeki düşüş ise istatistiki olarak anlamsız bulunmuştur (p=0,301) (Tablo 5, Grafik 5). Çalışmamızda hasta grubumuzun hastalık şiddeti hafif ve orta olarak değerlendirilmiş ve ex olan hastamız olmamıştır. Taurinin trombosit agregasyonu ile ilişkisi bilinmektedir. KKKA hastalarında trombositopeni en önemli laboratuvar bulgularından birisidir. Ayrıca hastalarda kanamaya eğilim vardır. Bu açıdan bakıldığında, plazma taurin düzeyi ile trombosit agregasyonu ve/veya fonksiyonu arasında bir ilişki olup olmadığının çalışılması KKKA patogenezi daha iyi anlamak açısından yararlı olacaktır.

Lizin esansiyel ve ketojenik amino asittir; asetil-CoA ve asetoasetat oluşturur. Lizinin hidrosillenmesiyle hidrosilizin oluşur (53). Hortin ve ark.'ları HIV'de plazma lizin AA konsantrasyonunda anlamlı bir artış gözlerken (69), Ziegler ve ark.'ları anlamlı düşüş bildirmiştir (87). Yang ve ark.'ları akut ve kronik hepatitte plazma lizin düzeyinde anlamlı artış bildirmişlerdir (88). Petra ve ark.'ları ise Dang Humması'nda plazma lizin düzeyinde anlamlı düşüş bildirmişlerdir (89). Çalışmamızda hasta grubunun akut ve konvalesan dönem plazma lizin seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hafif derecede düşüktü ancak istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 5, Grafik 5).

Yukarıda bahsedildiği gibi birçok metabolik yolda ve enfeksiyonlarda anabolik/katabolik reaksiyonlara bağlı olarak meydana gelen değişiklikler plazmanın biyomolekül konsantrasyonunu etkilemektedir. Aynı zamanda iştahın azalmasına bağlı olarak eksojen kaynakların azaldığı bilinmektedir. Bu durumda canlı organizma metabolik yanıtı oluşturmak için gerekli olan biyomolekülleri katabolik reaksiyonları arttırarak endojen kaynaklardan sağlamaktadır. Açığa çıkan biyomoleküller genel dolaşıma katılmaktadır. Biz KKKA tanısı almış olan hastalarda; hastalığa yakalanmadan önceki besin tüketimi hakkında bilgi edinmek için Ek-1 formunu doldurmalarını istedik. Bu şekilde günlük protein tüketimi ve hastanede kaldıkları süre içinde tüketilen besinlerin

BEBİS programına göre günlük protein tüketimini hesapladık. KKKA tanısı alan gönüllü 35 hastanın akut ve konvalesan dönemdeki plazma amino asit düzeylerine baktık. Bu amino asitlerin yukarıda bahsedildiği gibi bazıları azalırken, bazıları arttı, bazı aminoasitlerin plazma düzeyi ise değişmedi. Plazma amino asitleri endojen ve eksojen kaynaklardan sağlanırken aynı zamanda hem konak hemde konakçı tarafından kullanılmaktadır. Çalışmada, akut grupta 11 plazma amino asiti artarken, 10 amino asit azaldı, 2 amino asitte değişim görülmedi. Konvalesan grupta 7 plazma amino asiti artarken, 16 amino asit azaldı (Tablo 5). KKKA hasta plazmalarında akut dönemde daha fazla sayıda amino asit artarken konvalesan dönemde ise daha ziyade azaldığı görüldü. Bu durumun akut dönemdeki katabolizmaya bağlı olduğu, konvalesan dönemde ise anabolik reaksiyonlardaki artışa bağlı olduğu düşüldü. Akut dönemde azalan amino asitlerin hücrel ve immün yanıtta (sitokin, interlökin, akut faz reaktan sentezi, pürin, primidin sentezi gibi) kullanıldığı düşünülmektedir. Amino asitler bir çok metabolik yolağa katıldığı için bunları tek tek tartışmak oldukça zordur. Biz bu çalışmada KKKA hastalarının plazma amino asit profilini çıkartık. KKKA hastalarında plazma düzeyi artan/azalan amino asitleri belirlemek, bu konuda planlanacak daha spesifik çalışmaların yapılmasını mümkün kılacaktır.

İnsan ve hayvan çalışmalarında, eksojen protein/amino asit eksikliğinin, plazma amino asit konsantrasyonunun azalmasına bağlı olarak, immün sistemin bozulduğu ve bulaşıcı hastalıklara yatkınlığın arttığı ileri sürülmektedir (1). Bu nedenle, maksimum sağlık yararı elde etmek için etkili enteral veya parenteral tedavi stratejileri geliştirmek için birçok çalışmalara ihtiyaç vardır. Her ne kadar beslenme immünolojisi alanında büyük ilerlemeler kaydedilmiş olsa da, amino asitlerin bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerin hakkında yeterli bilgi yoktur. Bu eksiklik, genomik, transkriptomik, metabolomik, proteomik, sistem biyolojisi gibi modern ve yüksek verimli teknolojileri ile giderilebilecektir (100,125).

Son zamandaki bir çok hayvan deneyinde, bazı amino asitlerin (fenilalanin, lizin, tirozin, triptofan, glisin, arjinin, glutamate, histidine gibi) diyetten çıkarılmasının immün yanıtı zayıflattığı, diyete ilavesinin ise immün yanıtı güçlendirdiği bildirilmiştir (118,126,127,128,129,130). İnsanlarda yapılan çalışmalarda; BCAA takviyesinin peritonitli hastalarda ve ensefalopatide mortalite üzerine etkisinin olmadığı bildirilirken (131,132), sepsiste mortalitenin azaldığı bildirilmiştir (68). Glutamin takviyesinin ise Sepsis ve Hepatit C’de hastalığın prognozuna olumlu etki gösterdiği, mortalite oranını

azalttığı ileri sürülmüştür (68,133). HIV’li hastalara enteral veya parenteral yolla arginin desteğinin klinik septomları düzelttiği söylenirken (87), sepsis veya çoklu organ yetmezliği gibi kritik hastalarda ise etkisinin az olduğu bildirilmektedir (127). Herpes simpleks virüsünün tedavisinde lizin takviyesinin hastalığın seyri ve süresini kısalttığı ve klinik sonuçların iyileştiği görülmüştür (134).

Yukarıda görüldüğü gibi birçok hastalıkta amino asit takviyesinin hastalık prognozuna, patafizyolojisine ve mortaliteye etkileriyle ilgili görüş birliği yoktur. Çalışmamızda ölen olan hasta olmadığından, plazma amino asit konsantrasyonlarının mortalite oranına etkisini tartışamadık. Bu çalışmada KKKA hastalarının artan/azalan plazma amino asit düzeylerini belirleyerek metabolik yollar ve immün sistem üzerine olası etkilerini tartıştık. Hastaların idrarlarındaki amino asit ve metabolit düzeylerine bakmadık. Bu çalışmamızın eksik ve zayıf yönlerinden biridir. Çalışma sonuçlarımız göz önüne alınarak, KKKA hastalarında amino asit takviyesinin metabolik yollar, immün yanıt ve mortalite üzerindeki etkisine yorum yapabilmek için bu amaçla planlanmış daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bu çalışmada KKKA hastalarında akut ve konvelesan dönemde ki aminoasitlerin plazma düzeylerine baktık ve iki dönem arasında farklı aminoasit profillerinin varlığını göstermiş olduk.

Bu çalışma, KKKA'in değerlendirilmesinde plazma amino asitlerin kullanımını ele alan ilk çalışmadır. Amino asit analizi diğer biyokimyasal testler ile karşılaştırıldığında nispeten pahalıdır. Bununla birlikte, günümüzde yüksek verimli metabolit ölçümü ile ilgili teknolojik yenilikler ortaya çıkmaktadır ve yakın gelecekte amino asit analizi düşük bir maliyetle kullanılacaktır (135).

Metabolik analiz ile, KKKA hastalarının *akut döneminde*; taurin, fenilalanin, tirozin, GABA, glutamate, lösin, aspartat, ornitin gibi amino asitlerin önemli ölçüde arttığı, triptofan, glutamin, prolin, arjinin gibi amino asitlerin ise azaldığını gördük. *Konvelesan dönemde* ise taurin, glutamate, ornitin gibi amino asitler önemli ölçüde artarken, triptofan, metiyonin, valin, serin, asparajin, glutamin, prolin, histidin ve arjinin gibi amino asitlerin azaldığını saptadık. Yukarıda da bahsedildiği gibi KKKA hastalarında akut ve konvelesan dönemde artan ve azalan amino asitler farklıdır. Bu durumun her iki dönemdeki metabolik yolların farklılığından kaynaklanmış olması mümkündür.

Akut dönem ile konvelesan dönemi karşılaştırıp önemli ölçüde değişenlere baktığımızda artan amino asitler; asparajin, aspartat, fenilalanin, glisin, histidin, lösin, serin ve tirozin olarak bulunmuştur. Bu amino asitlerin, immün yanıtta ve enerji metabolizmasının korunmasında önemli bir rol oynadıkları bilinmektedir. Böylece bu amino asit profillerinin KKKA hastalığının prognozu için önemli bir destek sağlaması mümkündür.

Enfeksiyonun neden olduğu katabolizma nedeniyle vücutta protein kaybı meydana gelir ve bu kayıp iyileşme sırasında protein alımını artırılarak dengelenebilir. Yetersiz beslenme, vücudun enfeksiyona tepkisini zayıflatabilir. Protein ihtiyacı, akut ve kronik enfeksiyonlar sırasında ortaya çıkan negatif azot dengesine yansyarak vücut ağırlığında kayba yol açar (4). Bu durum çalışmamızda KKKA hastalarının konvelesan dönem kilolarındaki anlamlı azalmayı açıklamaktadır.

Vücudun protein ihtiyacı, enfeksiyonun iyileşme döneminde artar ve protein ihtiyacı bu sürede özellikle karşılanmalıdır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda protein/amino asit takviyesinin tıbbi tedaviye yardımcı olabileceğini ileri süren çok

sayıda çalışmaya rastlarken, protein/amino asitlerin aşırı alımının hangi metabolik problemlere neden olacağını gösteren çalışmalar yok denecek kadar azdır.

Çalışmamızda gördüğümüz bir konu da, hastalık şiddeti hafif seyreden hastalar, protein alımlarını günlük yaşamdakine benzer şekilde sürdürürken, hastalık şiddeti orta seyreden hastaların protein alımları ise günlük yaşamlarında aldıkları protein göre anlamlı azalma olduğu görüldü.

Sonuç olarak bu çalışmada KKKKA hastalarında akut ve konvelesan dönemde farklı aminoasitlerin plazma düzeylerine bakılmış olup iki dönem arasında farklı amino asit profillerinin varlığını göstermiş olduk. Plazma düzeyi artan ya da azalan amino asitler ile immün sistem ilişkisini araştırmaya yönelik planlanacak ileri çalışmaların, hastalığın daha iyi anlaşılmasına ve tedavi açısından amino asit takviyesinin gerekli olup olmadığına yönelik yaklaşımda yol gösterici olması mümkün olabilecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Li P, Yin YL, Li D, Kim SW and Wu G: Amino acids and immune function. *British Journal of Nutrition* (2007), 98, 237–252, doi: 10.1017/S000711450769936X
2. Dasgupta M, Sharkey JR & Wu G (2005) Inadequate intakes of indispensable amino acids among homebound older adults. *J Nutr Elderly* 24, 85–99.
3. R W Wannemacher, Key role of various individual amino acids in host response to infection, *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 30, Issue 8, August 1977, Pages 1269-1280, <https://doi.org/10.1093/ajcn/30.8.1269>
4. Kurpad, Anura. (2006). The requirements of protein & amino acid during acute & chronic infections. *The Indian journal of medical research*. 124. 129-48.
5. Lara B. Pupim, Cathi J. Martin, T. Alp Ikizler, Chapter 10 - Assessment of Protein and Energy Nutritional Status, Editor(s): Joel D. Kopple, Shaul G. Massry, Kamyar Kalantar-Zadeh, *Nutritional Management of Renal Disease*, Academic Press, 2013, Pages 137-158, ISBN 9780123919342, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-391934-2.00010-2>
6. Aydın, H., Engin, A., Keleş, S., Ertemur, Z. ve Hekim, SN (2020), Kırım - Kongo Hemorajik Ateşi olan hastalarda glutamin tükenmesi. *J Med Virol*. Kabul Edilen Yazar El Yazması. doi: 10.1002 / jmv.25872
7. Adams MJ, Lefkowitz EJ, King AMQ, Harrach B, Harrison RL, Knowles NJ. Changes to taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses. *Arch Virol*. 2017; 162: 2505–2538.
8. Ergönül Ö. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis*. 2006 Apr; 6(4): 203-214.
9. Bodur H. Kırım-Kongo kanamalı ateşi ve DAS yönetimi. 5.Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi-2007; 509-520.
10. Akın L. Kırım Kongo Hemorajik Ateşi. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 2008;39:134-143
11. Bajpai S, Nadkar MY. Crimean Congo hemorrhagic fever: requires vigilance and not panic. *J Assoc Physicians India*. 2011;59:164-167.
12. Chinikar S, Ghiasi SM, Moradi M, et al. Geographical distribution and surveillance of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2010;10(7):705-708
13. Chinikar S, Ghiasi SM, Hewson R, Moradi M, Haeri A. CrimeanCongo hemorrhagic fever in Iran and neighboring countries. *J Clin Virol*. 2010;47(2):110-114.

14. <https://www.cdc.gov/vhf/crimean-congo/resources/distribution-map.html>
15. Maltezou HC, Andonova L, Andraghetti R, et al. CrimeanCongo hemorrhagic fever in Europe: current situation calls for preparedness. *Euro Surveill*. 2010;15(10):19504.
16. Papa A, Bino S, Llagami A, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Albania, 2001. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21(8):603-606.
17. Papa A, Maltezou HC, Tsiodras S, et al. A case of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Greece, June 2008. *Euro Surveill*. 2008 14;13(33).
18. Ergönül Ö. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi. *ANKEM Derg*. 2009; 23 (Ek 2): 234-240.
19. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/zoonotikvektorel-kkka/zoonotikvektorel-kkka-istatistik> (ET:11.03.2019)
20. Seçmeer G, Çelik H.İ. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi. *J. Pediatr inf*. 2010; 4: 152-9.
21. Zeller HG, Cornet JP, Camicas JL. Experimental transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus by west African wild ground-feeding birds to *Hyalomma marginatum rufipes* ticks. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 50:676-81
22. Vatansever Z. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Epidemiyolojisinde Çevresel, Vektörel, İklimsel Değişikliklerin Rolü. 3.Ulusal VirolojiKongreKitabı, Bursa, 2007;203-20
23. Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *AntiviralRes* 2004;64:145-205.
24. Bente DA., Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral research*. 2013;100:159-189
25. Appannanavar SB, Mishra B. An Update on Crimean Congo hemorrhagic fever. *J Glob Infect Dis*. 2011;3(3):285-292.
26. Chinikar S, Goya MM, Shirzadi MR, et al. Surveillance and laboratory detection system of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Iran. *Transbound Emerg Dis*. 2008;55(5-6):200-204.
27. Bakır M. Kırım Kongo Hemorajik Ateşi *Ankem Derg*. 2004;18(Ek 2): 90-93
28. Gargılı A. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi'nin Vektörleri, Vektör Biyolojisi. 3. Ulusal Viroloji Kongre Kitabı, Bursa, 2007:200-202

29. Kazimírová M, Thangamani S, Bartíková P, et al. Tick-Borne Viruses and Biological Processes at the Tick-Host-Virus Interface. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:339. Published 2017 Jul 26. doi:10.3389/fcimb.2017.00339
30. Gök ŞE. Okmeydanı Tıp Dergisi. 2016; 32 (Ek sayı): 13-19, doi:10.5222/otd.2016.013
31. Taşdelen Fışgın N. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi: Patogenez ve klinik bulgular. *Türkiye Klinikleri. J Inf DisSpecial Topics* 2014;7(2):14-8.652, <https://doi.org/10.1093/ajcn/73.3.647>
32. Bray M. Comparative pathogenesis of Crimean Congo hemorrhagic fever and Ebola hemorrhagic fever. In: Ergonul O, Whitehouse CA. Dordrecht, NL, eds. *Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective*: Springer; 2007. p.221-31. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4020-6106-6_17 21.
33. Chen JP, Cosgriff TM. Hemorrhagic fever virus-induced changes in hemostasis and vascular biology. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2000, 11: 461-483.
34. Peters CJ, Zaki SR. Role of the endothelium in viral hemorrhagic fevers. *Crit Care Med* 2002;30(5):268-73. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200205001-00016>
35. Ergonul O, Tuncbilek S, Baykam N et al. Evaluation of serum levels of interleukin (IL)-6, IL-10, and tumor necrosis factor-alpha in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 2006;193(7):941-4. <http://dx.doi.org/10.1086/500836>
36. Çevik M. Kırım-Kongo Kanamalı ateşi: Klinik özellikleri. *Klinik Derg* 2004;17:59- 61.
37. Ergönül Ö. Viral Kanamalı Ateşler. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds) *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3.Baskı Nobel Tıp Kitabevleri* 2008; 1:1251-1265.
38. Sari I, Bakir S, Engin A, Aydın H, Poyraz O. Some acute phase reactants and cholesterol levels in serum of patient with Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences.* 2013 Feb;13(1):21-26. DOI: 10.17305/bjbms.2013.2408.
39. Ahmed MS, Jadhav AB, Hassan A, Meng QH. Acute phase reactants as novel predictors of cardiovascular disease. *ISRN Inflamm.* 2012;2012:953461. Published 2012 May 6. doi:10.5402/2012/953461
40. Özkurt Z. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2007; 7 (1): 85-90.

41. Bakir M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, Bodur H, Tasyaran MA, Vahaboglu H. Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: A multicentre study of clinical features and outcome measures. *J Med Microbiol* 2005;54:385-9.
42. Shayan S, Bokaeian M, Shahrivar M R, Chinikar S, Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Lab Med Summer 2015;46:180-189
43. Kırbaş A, Özdemir H. Kırım Kongo Kongo Kanamlı Ateşi. *F.Ü.Sağ.Vet.Derg.* 2012; 26(1) 53-60
44. Dokuzoğuz B, Çelikbaş AK, Gök ŞE, Baykam N, Eroğlu MN, Ergönül Ö. Severity scoring of index for Crimean-Congo hemorrhagic Fever and the impact of ribavirin and corticosteroids on fatality. *Clin Infect Dis.* 2013 Nov;57(9):1270-4
45. Vassilenko SM, Vassilev TL, Bozadjiev LG, Bineva IL, Kazarov GZ. Specific intravenous immunoglobulin for Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet.* 1990; 335(8692): 791-2.
46. Kubar A, Hacıomeroglu M, Ozkul A, et al. Prompt administration of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus hyperimmunoglobulin in patients diagnosed with CCHF and viral load monitorization by reverse transcriptase-PCR. *Jpn J Infect Dis.* 2011; 64(5): 439-43.
47. Karaer Z. Kırım–Kongo’da Çözüm Giderken Bilinmesi ve Yapılması Gerekenler. *Türk Vet Hek Bir Derg* 2008; 8 (1-2): 67-69.
48. Tarantola, A, Ergonul O, Tattevin P. Estimates and prevention of Crimean Congo hemorrhagic fever risks for health care workers. In *Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective*, Ergonul, O. and Whitehouse, C.A (eds.), Springer, Dordrecht, the Netherlands, 2007, p.281. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4020-6106-6_21
49. Onat, T., Emerk, K., Sözmen, E.Y., (2002), “Bölüm 4: Amino Asitler, Peptidler ve Proteinler”, *İnsan Biyokimyası*, Ankara: Palme Yayıncılık, 1. bs. 82-102
50. David W. Ball, John W. Hill ve Rhonda J. Scott, “Properties of Amino Acids“, *The Basics of General, Organic, and Biological Chemistry*, 18.1: (2019 Ağustos). (erişim 13.10.2019)
51. Nelson, D.L., Cox, M.M., 2005. *Lehninger Biyokimyanın Temelleri*. Palme Yayıncılık, Ankara, 116-118.
52. <https://microbenotes.com/amino-acids-properties-structure-classification-and-functions/> (E.T:26.06.2019)
53. <https://www.mustafaaltinisik.org.uk/89-1-19.pdf> (E:T:19.10.2019)

- 54.** Abumrad NN, Darmaun D, Cynober L. Approaches to studying amino acid metabolism: from quantitative assays to flux assessment using stable isotopes. In: Cynober L, ed. Amino acid metabolism and therapy in health and nutritional disease. Boca Raton: CRC Press, 1995:15
- 55.** Cynober, L. A. (2002) Plasma amino acid levels with a note on membrane transport: characteristics, regulation, and metabolic significance. *Nutrition* 18: 761–766.
- 56.** Dewolfe M.S, Bařkurt S, Cochrane WA. Automatic amino acid analysis of blood serum and plasma, *Clinical Biochemistry* Volume 1, 1967, Pages 75-81. doi.org/10.1016/S0009-9120(67)80009-2
- 57.** Wahren J, Felig P, Hagenfeldt L. Effect of protein ingestion on splanchnic and leg metabolism in normal man and in patients with diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1976;57:987
- 58.** Jeevanandam M, Young DH, Ramias L, Schiller W. Aminoaciduria of severe trauma. *Am J Clin Nutr* 1989;49:814
- 59.** Cynober L, Blonde´ F, Nguyen Dinh F, Gerbet D, Giboudeau J. Mesure des acides amine´s plasmatiques et urinaires par chromatographie en phase gazeuse chez des sujets sains. Variations en fonction de l’aˆge et du sexe. *Ann Biol Clin* 1983;41:33
- 60.** Caballero B, Gleason RE, Wurtman RJ. Plasma amino acid concentrations in healthy elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1991;53:1249
- 61.** Klassen P, Fu`rst P, Schulz C, Mazariegos M, Solomons NW. Plasma free amino acid concentrations in healthy Guatemalan adults and in patients with classic dengue. *Am J Clin Nutr* 2001;73:647
- 62.** Morris SM Jr. Regulation of arginine availability and its impact on NO synthesis. In: Ignarro LJ, ed. Nitric oxide: biology and pathology. San Diego: Academic Press, 2000;187
- 63.** Turvey SE, Broide DH: Innate immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(Suppl 2):24-32.
- 64.** Abbas AK, Lichtman AH: Temel İmmünoloji – İmmün sistemin işlev ve bozuklukları. Çeviri Ed. Camcıoğlu Y, Deniz G. 1. Baskı. İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2007;21-39
- 65.** Schwarz T: Immunology. Dermatology. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. 3rd edition. China, Elsevier Limited, 2012; 81-98.

- 66.** Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K: Fitzpatrick' Dermatology in General Medicine. 8th edition. USA, McGrawHill Companies Inc, 2012;105-499.
- 67.** Nakatsuji T, Gallo RL: Antimicrobial peptides: old molecules with new ideas. *J Invest Dermatol* 2012;132:887-95.
- 68.** Freund HR , Ryan JA Jr , Fischer JE . Amino acid derangements in patients with sepsis: treatment with branched chain amino acid rich infusions. *Ann Surg.* 1978 Sep;188(3):423-30.
- 69.** Hortin, G & Landt, M & Powderly, William. (1994). Changes in plasma amino acid concentrations in response to HIV-1 infection. *Clinical chemistry.* 40. 785-9. 10.1093/clinchem/40.5.785.
- 70.** Calder PC (2006) Branched-chain amino acid and immunity. *J Nutr* 136, 288S–293S.
- 71.** Kim SW, Mateo RD, Yin YL & Wu G (2007) Functional amino acids and fatty acids for enhancing production performance of sows and piglets. *Asian-Aust J Anim Sci* 20, 295–306.
- 72.** Wu G (1996) Effects of concanavalin A and phorbol myristate acetate on glutamine metabolism and proliferation of porcine intraepithelial lymphocytes. *Comp Biochem Physiol* 114A, 363–368.
- 73.** Calder PC & Yaqoob P (2004) Amino acids and immune function. In *Metabolic & Therapeutic Aspects of Amino Acids in Clinical Nutrition*, 2nd ed., pp. 305–320 [LA Cynober, editor]. Boca Raton, FL: CRC Press.
- 74.** Bakir M, Engin A, Gozel MG, Elaldi N, Kilickap S, Cinar Z. A New Perspective to Determine the Severity of Cases With Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *J Vector Borne Dis.* 2012; 49 (2): 105-110.
- 75.** <http://www.turkomp.gov.tr/> (E.T:12.09.2019)
- 76.** <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/10915,tuber-turkiye-beslenme-rehberipdf.pdf> (E.T:12.09.2019)
- 77.** Zhang, Qingwei & Takahashi, Mitsuo & Noguchi, Yasushi & Sugimoto, Tetsuya & Kimura, Takeshi & Okumura, Akihiko & Ishikawa, Tetsuya & Kakumu, Shinichi. (2006). Plasma amino acid profiles applied for diagnosis of advanced liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology.* 34. 170-7. 10.1016/j.hepres.2005.12.006.

- 78.** Bansal V & Ochoa JB (2003) Arginine availability, arginase, and the immune response. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 6, 223–228.
- 79.** Kaiser JC, Heinrichs DE. Branching Out: Alterations in Bacterial Physiology and Virulence Due to Branched-Chain Amino Acid Deprivation. *mBio*. 2018;9(5):e01188-18. Published 2018 Sep 4. doi:10.1128/mBio.01188-18
- 80.** Wannemacher, R. W., Jr., R. E. Dinterman, R. S. Pekarek, P. J. Bartelloni And W. R. Beisel. Urinary amino acid excretion during experimentally induced sandfly fever in man. *Am. J. Clin. Nutr.* 28:110,1975
- 81.** Bifari F, Nisoli E. Branched-chain amino acids differently modulate catabolic and anabolic states in mammals: a pharmacological point of view. *Br J Pharmacol.* 2017;174:1366–77.
- 82.** Holeček, M. Branched-chain amino acids in health and disease: metabolism, alterations in blood plasma, and as supplements. *Nutr Metab (Lond)* 15, 33 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12986-018-0271-1>
- 83.** Jose DG & Good RA (1973) Quantitative aspects of nutritional essential amino acid deficiency upon immune responses to tumours in mice. *J Exp Med* 137, 1–9
- 84.** Freund HR, Ryan JA Jr & Fisher JE (1978) Amino acid derangements in patients with sepsis: treatment with branched-chain amino acid rich infusions. *Ann Surg* 188, 423–430.
- 85.** Cerra FB, Mazuski JE, Chute E, Nuwer N, Teasley K, Lysne J, Shronts EP & Konstantinides FN (1984) Branched-chain metabolic support. A prospective randomized, double-blind trial in surgical stress. *Ann Surg* 199, 286–291.
- 86.** Tamanna N, Mahmood N. Emerging Roles of Branched-Chain Amino Acid Supplementation in Human Diseases. *Int Sch Res Notices.* 2014;2014:235619. Published 2014 Nov 12. doi:10.1155/2014/235619
- 87.** Ziegler TR, Judd SE, Ruff JH, McComsey GA, Eckard AR. Amino Acid Concentrations in HIV-Infected Youth Compared to Healthy Controls and Associations with CD4 Counts and Inflammation. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2017;33(7):681-689. doi:10.1089/AID.2015.0369
- 88.** Yang, J., He, J., Cao, H. et al. Correlation between plasma amino acid profiles and the various stages of hepatitis B infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 31, 2045–2052 (2012). <https://doi.org/10.1007/s10096-011-1538-x>

- 89.** Petra Klassen, Peter Fürst, Christine Schulz, Manolo Mazariegos, Noel W Solomons, Plasma free amino acid concentrations in healthy Guatemalan adults and in patients with classic dengue, *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 73, Issue 3, March 2001, Pages 647–
- 90.** Holeček M, Mičuda S. Amino acid concentrations and protein metabolism of two types of rat skeletal muscle in postprandial state and after brief starvation. *Physiol Res*. 2017;66:959–67.
- 91.** Zhang S, Zeng X, Ren M, Mao X, Qiao S. Novel metabolic and physiological functions of branched chain amino acids: a review. *J Anim Sci Biotechnol*. 2017;8:10.
- 92.** Tischler ME, Desautels M, Goldberg AL. Does leucine, leucyl-tRNA, or some metabolite of leucine regulate protein synthesis and degradation in skeletal and cardiac muscle? *J Biol Chem*. 1982;257:1613–21.
- 93.** Andréasson A, Arborelius L, Erlanson-Albertsson C, Lekander M. A putative role for cytokines in the impaired appetite in depression. *Brain Behav Immun*. 2007 Feb;21(2):147-52. doi: 10.1016/j.bbi.2006.08.002. Epub 2006 Sep 22. PMID: 16996241.
- 94.** Holecek M, Siman P, Vodenicarovova M, Kandar R. Alterations in protein and amino acid metabolism in rats fed a branched-chain amino acid- or leucine-enriched diet during postprandial and postabsorptive states. *Nutr Metab (Lond)*. 2016;13:12.
- 95.** Kudsk KA (2006) Immunonutrition in surgery and critical care. *Annu Rev Nutr* 26, 463–479.
- 96.** Newsholme P, Procopio J, Lima MMR, Pithon-Curi TC & Curi R (2003) Glutamine and glutamate – their central role in cell metabolism and function. *Cell Biochem Funct* 21, 1–9.
- 97.** Wu G & Meininger CJ (2002) Regulation of nitric oxide synthesis by dietary factors. *Annu Rev Nutr* 22, 61–86.
- 98.** Tian JD, Lu YX, Zhang HW, Chau CH, Dang HN & Kaufman DL (2004) g-Aminobutyric acid inhibits T cell autoimmunity and the development of inflammatory responses in a mouse type I diabetes model. *J Immunol* 173, 5298–5304.
- 99.** Stuckey DJ, Anthony DC, Lowe JP, Miller J, Palm WM, Styles P, Perry VH, Blamire AM & Sibson NR (2005) Detection of the inhibitory neurotransmitter GABA in macrophages by magnetic resonance spectroscopy. *J Leukoc Biol* 78, 393–400.
- 100.** Wu G, Bazer FW, Cudd TA, Meininger CJ & Spencer TE (2004) Maternal nutrition and fetal development. *J Nutr* 134, 2169–2172.

- 101.** Hardy G, Hardy IJ. Can glutamine enable the critically ill to cope better with infection? *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2008;32:489–91.
- 102.** Kudsk KA (2006) Immunonutrition in surgery and critical care. *Annu Rev Nutr* 26, 463–479.
- 103.** Newsholme P, Curi R, Curi TCP, Murphy CJ, Garcia C & de Melo MP (1999) Glutamine metabolism by lymphocytes, macrophages, and neutrophils: its importance in health and disease. *J Nutr Biochem* 10, 316–324.
- 104.** Wu G, Fang YZ, Yang S, Lupton JR & Turner ND (2004) Glutathione metabolism and its implications for health. *J Nutr* 134, 489–492.
- 105.** Wu G, Field CJ & Marliss EB (1992) Enhanced glutamine and glucose metabolism in cultured rat splenocytes stimulated by phorbol myristate acetate plus ionomycin. *Metabolism* 41, 982–988.
- 106.** Aydin H, Guven FM, Yilmaz A, Engin A, Sari I, Bakir D. Oxidative stress in the adult and pediatric patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever. *J Vector Borne Dis.* 2013;50(4):297-301.
- 107.** Zhang J, Fan J, Venneti S, et al. Asparagine plays a critical role in regulating cellular adaptation to glutamine depletion. *Molecular Cell* 2014; 56: 205-218.
- 108.** Dejong CH, van de Poll MC, Soeters PB, Jalan R, Olde Damink SW (2007) Aromatic amino acid metabolism during liver failure. *J Nutr* 137(6 Suppl 1):1579S–1585S; discussion 1597S–1598S
- 109.** Kawamura-Yasui N, Kaito M, Nakagawa N, Fujita N, Ikoma J, Gabazza EC, Watanabe S, Adachi Y (1999) Evaluating response to nutritional therapy using the branched-chain amino acid/tyrosine ratio in patients with chronic liver disease. *J Clin Lab Anal* 13(1):31–34
- 110.** Ninomiya T, Yoon S, Sugano M, et al. Improvement of molar ratio of branched-chain amino acids to tyrosine (BTR) associated with liver fibrosis in chronic hepatitis C patients treated with interferon-alpha. *Dig Dis Sci.* 1999;44(5):1027-1033. doi:10.1023/a:1026629202076
- 111.** Platten M, Ho PP, Youssef S, Fontoura P, et al. (2005) Treatment of autoimmune neuroinflammation with a synthetic tryptophan metabolite. *Science* 310, 850–855.
- 112.** Hortin, G & Landt, M & Powderly, William. (1994). Changes in plasma amino acid concentrations in response to HIV-1 infection. *Clinical chemistry.* 40. 785-9. 10.1093/clinchem/40.5.785.

- 113.** Powanda, M. C., R. E. Dinterman, R. W. Wannemacher, Jr. And G. D. Herbrandson. Distribution and metabolism of phenylalanine and tyrosine during tularaemia in the rat. *Biochem. J.* 144: 173, 1974.
- 114.** Fang YZ, Yang S & Wu G (2002) Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition* 8, 872–879.
- 115.** Abumrad NN & Barbul A (2004) The use of arginine in clinical practice. In *Metabolic & Therapeutic Aspects of Amino Acids in Clinical Nutrition*, 2nd ed., pp. 595–611 [LA Cynober, editor]. Boca Raton, FL: CRC Press.
- 116.** Wang, L., Liu, S., Yang, W. et al. Plasma Amino Acid Profile in Patients with Aortic Dissection. *Sci Rep* 7, 40146 (2017). <https://doi.org/10.1038/srep40146>
- 117.** Wu G, Flynn NE, Flynn SP, Jolly CA & Davis PK (1999) Dietary protein or arginine deficiency impairs constitutive and inducible nitric oxide synthesis by young rats. *J Nutr* 129, 1347–1354.
- 118.** Jones AL, Hulett MD & Parish CR (2005) Histidine-rich glycoproteins: a novel adaptor protein in plasma that modulates the immune, vascular and coagulation systems. *Immunol Cell Biol* 83, 106–118.
- 119.** Tanaka S & Ichikawa A (2006) Recent advances in molecular pharmacology of the histamine systems: immune regulatory roles of histamine produced by leukocytes. *J Pharmacol Sci* 101, 19–23.
- 120.** Grimble RF (2006) The effects of sulfur amino acid intake on immune function in humans. *J Nutr* 136, 1660S–1665S
- 121.** Wu G, Bazer FW, Wallace JM & Spencer TE (2006) Intrauterine growth retardation: implications for the animal sciences. *J Anim Sci* 84, 2316–2337
- 122.** Wojtecka-Lukasik E, Marton A, Krajewska K, Burakowski T, Gujski M, Maslinska D & Maslinska S (2004) Taurine chloramine modifies carrageenin- and casein-induced inflammation in the rat. *Inflamm Res* 54, S21–S22.
- 123.** Hayes KC, Pronczuk A, Addesa AE, Stephan ZF. Taurine modulates platelet aggregation in cats and humans. *Am J Clin Nutr.* 1989;49(6):1211-1216. doi:10.1093/ajcn/49.6.1211
- 124.** Welles EG, Boudreaux MK, Tyler JW. Platelet, antithrombin, and fibrinolytic activities in taurine-deficient and taurine-replete cats. *Am J Vet Res.* 1993;54(8):1235-1243.

- 125.** Wang X, Qiao SY, Liu M & Ma YX (2006) Effects of graded levels of true ileal digestible threonine on performance, serum parameters and immune function of 10–25kg pigs. *Anim Feed Sci Tech* 129, 264–278.
- 126.** Konashi S, Takahashi K & Akiba Y (2000) Effects of dietary essential amino acid deficiencies on immunological variables in broiler chickens. *Br J Nutr* 83, 449–456.
- 127.** Suchner U, Heyland DK & Peter K (2002) Immune-modulatory actions of arginine in the critically ill. *Br J Nutr* 87, S121–S132.
- 128.** Lin CM, Abcouwer SF & Souba WW (1999) Effect of dietary glutamate on chemotherapy-induced immunosuppression. *Nutrition* 15, 687–696.
- 129.** Chen C, Sander JE & Dale NM (2003) The effect of dietary lysine deficiency on the immune response to Newcastle disease vaccination in chickens. *Avian Dis* 47, 1346–1351.
- 130.** Esteban S, Nicolaus C, Garmundi A, Rial RE, Rodriguez AB, Ortega E & Ibars CB (2004) Effect of orally administered L-tryptophan on serotonin, melatonin, and the innate immune response in the rat. *Mol Cell Biochem* 267, 39–46.
- 131.** F. J. Jimenez Jimenez, C. O. Leyba, S. M. Mendez, M. B. Perez, and J. M. Garcia, “Prospective study on the efficacy of branched-chain amino acids in septic patients,” *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, vol. 15, no. 3, pp. 252–261, 1991.
- 132.** L. L. Gluud, G. Dam, M. Borre et al., “Oral branched-chain amino acids have a beneficial effect on manifestations of hepatic encephalopathy in a systematic review with meta-analyses of randomized controlled trials,” *Journal of Nutrition*, vol. 143, no. 8, pp. 1263–1268, 2013.
- 133.** Ando T, Imamura H, Suzuki R, et al. Visualization and measurement of ATP levels in living cells replicating hepatitis C virus genome RNA. *PLoS Pathogens* 2012; 8: 1002561.
- 134.** Griffith RS, Norins AL & Kagan C (1978) Multicentered study of lysine therapy in herpes-simplex infection. *Dermatologica* 156, 257–267.
- 135.** Villas-Boas SG, Moxley JF, Akesson M, Stephanopoulos G, Nielsen J. High-throughput metabolic state analysis: the missing link in integrated functional genomics of yeasts. *Biochem J* 2005;388:669–77.

8. EKLER





SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ HASTA BİLGİ FORMU

ANKET NO:
BİRİM:

Bu anket formu Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Bölümü'nde Yüksek lisans tezi için yürütülen bir araştırma için hazırlanmıştır. Çalışmanın amacı Kırım Kongo Kanamalı Ateş hastalarında ait amino asit düzeylerinin ve bu parametrelerin hastalığının gelişimi, hastalığın seyri ve iyileşme süreci açısından önemini belirlemesidir. Bilimsel nitelik taşıyan bu araştırmanın, idari veya siyasi herhangi bir yönü yoktur. Lütfen anket formuna adınızı, soyadınızı veya kimliğinizi belirten hiçbir şey yazmayınız. Bu ankette, 13 adet soru bulunmaktadır. Sorulara eksiksiz, gerçekçi ve içtenlikle cevap vermeniz, bu araştırmanın amacına ulaşmasına katkıda bulunacaktır. Soruları, parantez içindeki boşluklara X işareti koyarak cevaplandırınız. Örnek: (X) Verilen şıklarda, size uygun cevaplar olmadığı takdirde, “başka (belirtiniz.....” şeklindeki boşluklara yanıtınızı yazabilirsiniz. Sorulara vereceğiniz cevaplarla yapacağınız değerli yardım ve katkılarınız için şimdiden teşekkür ederiz. Saygılarımızla..

Prof. Dr. Hüseyin Aydın
Araştırma Yöneticisi

Prof. Dr. Aynur Engin
Araştırmacı

Zeynep Ertemür
Araştırmacı

SORULAR

1. Yaşınız

- | | | |
|----------------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1.() 31-35 yaş arası | 2.() 36-40 yaş arası | 3.() 41-45 yaş arası |
| 4.() 46-50 yaş arası | 5.() 51-55 yaş arası | 6.() 56-60 yaş arası |
| 7.() 61 yaş ve daha büyük | | |

2. Cinsiyetiniz?

Kadın () Erkek ()

3. Öğrenim durumunuz?

- 1.()Herhangi bir öğretim kurumundan mezun değilim 2.()İlkokul mezunu
3.()İlköğretim (ortaokul) mezunu
4.()Lise ve dengi okul mezunu
5.()Yüksekokul / üniversiteye devam ediyorum
6.()Yüksekokul / üniversite mezunu
7.()Başka (belirtiniz).....

4. Nerde ikamet ediyorsunuz?

- 1.() İl merkezi 2.() İlçe merkezi 3.() Kasaba / belde
4.() Merkez köy 5.() İlçe köy 6.() Diğer (belirtiniz.....)

5. Mesleğiniz nedir?

.....

6. Boyunuz?

.....

7. Kilonuz?

.....

8. Sigara Kullanımı

Evet () Hayır ()

Kullanma sıklığı (Gün/Adet):.....

9. Alkol kullanımı

Evet () Hayır ()

Kullanma sıklığı (Gün/kadeh-bardak):.....

10. Düzenli kullandığınız ilaç var mı?

Evet () Hayır ()

Cevabınız Evet ise ilaç ismini yazınız

11. Bildiğiniz kronik hastalığınız var mı?

Evet () Hayır ()

Cevabınız Evet ise belirtiniz (Yıl/hastalık).....

12. Bildiğiniz akut hastalığınız var mı?

Evet () Hayır ()

Cevabınız Evet ise belirtiniz (Ay/hastalık).....

13. Besin tüketim sıklığı

1. Yumurta Evet () Hayır ()
Tüketim sıklığı (Gün/Adet)
2. Peynir Evet () Hayır ()
Tüketim sıklığı (Gün/Adet)
3. Yoğurt Evet () Hayır ()
Tüketim sıklığı (Gün/Kase)
4. Kırmızı et Evet () Hayır ()
Tüketim sıklığı (Gün/Porsiyon)
5. Beyaz et Evet () Hayır ()
Tüketim sıklığı (Gün/Porsiyon)
6. Kuru baklagil Evet () Hayır ()
Tüketim sıklığı (Gün/Porsiyon)
7. Yeşil sebze Evet () Hayır ()
Tüketim sıklığı (Gün/Porsiyon)
8. Sebze Evet () Hayır ()
Tüketim sıklığı (Gün/ Porsiyon)
9. Fast-food Evet () Hayır ()
Tüketim sıklığı (Gün/Adet)



**SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ KLİNİK
ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ
OLUR FORMU**

Sayın ...

Bu katılacağınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı “Kırım Kongo Kanamalı Ateş (kene yoluyla bulaşan enfeksiyona neden olan hastalık) Hastalarında Plazma (kanın sıvı bileşeni) Amino Asit (vücutta çok sayıda kritik göreve sahip bileşenler) Düzeylerindeki Değişikliklerin Belirlenmesi”dir.

Bu araştırmanın amacı, Kırım Kongo Kanamalı Ateş (kene yoluyla bulaşan enfeksiyona neden olan hastalık) hastalarına ait amino asit (vücutta çok sayıda kritik göreve sahip bileşenler) düzeylerinin ve bu parametrelerin hastalığın seyri ve iyileşme süreci açısından öneminin olup olmadığının belirlenmesidir. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmada yer almanız için sabah aç karnına 1 kez ve hastalığın belirtilerinin azaldığı iyileşme döneminde de 1 kez kan vermeniz yeterli olacaktır. Toplamda iki farklı zaman diliminde kan alınacaktır. Araştırmada yer alacak sizin gibi gönüllülerin sayısı 35’dir. Çalışma 1 yıl sürecektir

Bu araştırma ile ilgili olarak sizden istenen 12 saatlik açlık sonrası sabah kan vermek ve araştırıcının (yaş, cinsiyet, beslenme alışkanlığı gibi ek-1 de verilmiş olan bilgi formundaki) sorulara uygun ve doğru cevap vermektir.

Bu araştırmada beklenen yararlar, Kırım Kongo Kanamalı Ateş (kene yoluyla bulaşan enfeksiyona neden olan hastalık) hastalığın seyrinin ve iyileşme sürecinin belirlenmesine katkı sağlamış olmanızdır.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Aynur Engin veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 10 ml (2 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Alınan kanda amino asit (vücutta çok sayıda kritik göreve sahip bileşenler) miktarı ölçülecektir.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:

1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz.

2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun ya da istenmeyen etki için 05326377490 numaralı telefondan araştırmacı Aynur Engin'e başvurabilirsiniz.

Ayrıca bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununuzun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahale sizden ücret talep edilmeden ve sosyal güvenceniz kullanılmadan sağlanacaktır.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz. Bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır, çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana

yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın gönüllü olarak kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Tarih ve İmza:



**SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU SAĞLIKLI KONTROL GRUBU İÇİN
BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU**

Sayın ...

Bu katılacağınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı “Kırım Kongo Kanamalı Ateş (kene yoluyla bulaşan enfeksiyona neden olan hastalık) Hastalarında Plazma (kanın sıvı bileşeni) Amino Asit (vücutta çok sayıda kritik göreve sahip bileşenler) Düzeylerindeki Değişikliklerin Belirlenmesi”dir. Siz bu araştırmanın **sağlıklı kontrol grubu** içinde yer alacaksınız. Sizden elde edilecek bilgiler ve veriler, çalışmanın diğer grubundan elde edilecek bilgi veya verilerle karşılaştırılarak bir sonuca ulaşılacaktır.

Bu araştırmanın amacı, Kırım Kongo Kanamalı Ateş (kene yoluyla bulaşan enfeksiyona neden olan hastalık) hastalarına ait amino asit (vücutta çok sayıda kritik göreve sahip bileşenler) düzeylerinin ve bu parametrelerin hastalığın seyri ve iyileşme süreci açısından öneminin belirlenmesidir. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmada yer almanız için bir defa sabah aç karnına kan vermeniz yeterli olup, araştırmada yer alacak sizin gibi gönüllülerin sayısı 35’dir. Çalışma 1 yıl sürecektir

Bu araştırma ile ilgili olarak sizden istenen 12 saatlik açlık sonrası sabah kan vermek ve araştırmacının (yaş, cinsiyet, beslenme alışkanlığı gibi ek-1 de verilmiş olan bilgi formundaki) sorulara uygun ve doğru cevap vermektir. Böylece sizden elde edilen veriler, hasta gruptan elde edilen verilerle karşılaştırılacaktır.

Bu araştırmada beklenen yararlar Kırım Kongo Kanamalı Ateş (kene yoluyla bulaşan enfeksiyona neden olan hastalık) hastalığın seyrinin ve iyileşme sürecinin belirlenmesine katkı sağlamış olmanızdır.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Aynur Engin veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 10 ml (2 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Alınan kanda amino asit (vücutta çok sayıda kritik göreve sahip bileşenler) miktarı ölçülecektir.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:

1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz.

2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun için 05326377490 numaralı telefondan araştırmacı Aynur Engin'e başvurabilirsiniz.

Ayrıca bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununuzun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahale sizden ücret talep edilmeden ve sosyal güvenceniz kullanılmadan sağlanacaktır.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz. Bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır, çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermeme için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi,

transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın gönüllü olarak kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Tarih ve İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kırım Kongo Kanamalı Ateş Hastalarında Plazma Amino Asit Düzeylerindeki Değişikliklerin Belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Cumhuriyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı TR-58140 Merkez/Sivas
	TELEFON	0 346 219 10 10 / Dahili: 2092
	FAKS	-
	E-POSTA	cuetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Hüseyin Aydın			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	--			
	DESTEKLEYİCİ	--			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	--			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	--			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>				
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>				
İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>				
DİĞER İSE BELİRTİNİZ					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. N. Özlem Saygılı Yöner
İmza:





Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kırım Kongo Kanamalı Ateş Hastalarında Plazma Amino Asit Düzeylerindeki Değişikliklerin Belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
Diğer:	<input type="checkbox"/>						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2019-04/02	Tarih: 02.04.2019					
	<p>Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmann gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmann/çalışmann başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.</p> <p>İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.</p>						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. N. Özlem Saygılı Yönetim

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. N. Özlem Saygılı Yönetim (Başkan)	Gastroenteroloji	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ayşe Demirkazık	Biyofizik	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Derya Özdemir Doğan	Protetik Diş Tedavisi	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Gülay Yıldırım (Başkan Yardımcısı)	Tıp Tarihi ve Etik	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ahmet Altun (Bildirimlerden sorumlu üye)	Tıbbi Farmakoloji	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğret. Üyesi Ziyet Çınar	Biyostatistik	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğret. Üyesi Mahmut Ekici	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğret. Üyesi Hatice Acar Çınar	Din Psikolojisi	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. N. Özlem Saygılı Yönetim
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kırım Kongo Kanamalı Ateş Hastalarında Plazma Amino Asit Düzeylerindeki Değişikliklerin Belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

Uzm. Dr. Mustafa Tosun	Dermatoloji	Sivas Numune Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Ahmet Yılmaz	Aile Hekimi	Sivas Sağlık Müdürlüğü	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğr. Gör. Mehmet Sevim	Hukukçu	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğret. Mehmet Şahin	Türk Dili Edebiyatı Öğretmeni	Sivas Kongre Anadolu Lisesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma



Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. N. Özlem Saygılı Yöner
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

ÖZGEÇMİŞ



Adı ve Soyadı: ZEYNEP ERTEMÜR

Doğum Tarihi: 10.04.1988

Doğum Yeri: SEYHAN

Medeni Hali: Evli

Cep Telefonu:05452833102

İş Adresi: Cumhuriyet Üniversitesi Göğüs Cerrahi AD (2010-Halen)

E-postası: zynbilgic@hotmail.com

Katıldığı Kurslar:

Tarih	Kursun Konusu
29.03.2013	Katater Kaynaklı ve Ventilator İlişkili İnfeksiyonların Önlenmesi ile İlgili Uygulamalar
29.04.2013-21.06.2013	Yoğun Bakım Hemşireliği Kursu
04.05.2017	Temel ve İleri Yaşam Desteği Kursu

Aldığı Sertifikalar ve Katılım Belgeleri:

- Türk Kardiyoloji Derneği Bölgesel Eğitim Toplantısı
- Yoğun Bakım Hemşireliği Sertifikası,
- Kateter Kaynaklı ve Ventilator İlişkili İnfeksiyonların Önlenmesi ile İlgili Uygulamalar,
- Dezenfeksiyon Uygulamalarına Genel Bakış,
- Hamile Eğitim Merkezi Gebe Eğitim Programı,
- 9. Ulusal Göğüs Cerrahisi Kongresi,
- Temel ve İleri Yaşam Desteği Kursu
- Organ Bağışi ve Yoğun Bakım

Derece	Bölüm	Üniversite	Yıl
Lisans	Hemşirelik	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	2005-2009
Y. Lisans	Tıbbi Biyokimya	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	2018 - 2020

Lisans Tez Başlığı ve Tez Danışmanı:

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı(KOAH)'nda Dispne ve Yorgunluğun Değerlendirilmesi, Prof. Dr. Hatice Tel

Yüksek Lisans Tez Başlığı ve Tez Danışmanı:

Kırım Kongo Kanamalı Ateş Hastalarında Plazma Amino Asit Düzeylerindeki Değişikliklerin Belirlenmesi, Prof. Dr. Hüseyin AYDIN

Bilimsel Kuruluşlara Üyelikler: Türk Hemşireler Derneği (2009- Halen)

Son iki yılda verdiği lisans düzeydeki dersler:

Akademik Yıl	Dönem	Dersin Adı	Haftalık Saati		Öğrenci Sayısı
			Teorik	Uygulama	
2018-2019	Bahar	Sivas Suşehri Sağlık Yüksekokulu 4. Sınıf Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Uygulama Stajı 1. Grup	10 st	70 st	25
		Sivas Suşehri Sağlık Yüksekokulu 4. Sınıf Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Uygulama Stajı 2. Grup	20 st	60 st	26

YAYINLAR**A. SCI, SSCI ve AHCI İndekslerine Giren Dergilerde Yayınlanan Makaleler**

Aydın, H, Engin, A, Keleş, S, Ertemur, Z, Hekim, SN. Glutamine depletion in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. J Med Virol. 2020; 1- 9.
<https://doi.org/10.1002/jmv.25872>

B. Yayınlanan Uluslararası Kitap Bölümleri:

Tel,H. Bilgiç,Z. Zorlu,Z. Evaluation of Dyspnea and Fatigue Among the COPD Patients, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2012)- Current Concepts and Practice, Dr. Kian-Chung Ong (Ed.), ISBN: 978-953-51-0163-5, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/chronic-obstructivepulmonary-disease-current-concepts-and-practice/evaluation-of-dyspnea-and-fatigue-among-the-copd-patients> DOI:10.5772/30788

C. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

Özgür Katrancıoğlu, Nurkay Katrancıoğlu, Zeynep Ertemür, Şule Karadayı, Ekber Şahin, Mayıs 2017, Görünen Köy Klavuz İster: Yabancı Cismin Skopi Eşliğinde Çıkarılması, 9. Ulusal Göğüs Cerrahisi Kongresi, Antalya