



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK
LİSANS
TEZİ**

**KIZAMIK ENFEKSİYONUNDA SERUM
NEOPTERİN DÜZEYİ VE ADENOSİN
DEAMİNAZ ENZİM AKTİVİTESİ
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

DENİZ NARİN

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

OCAK 2020



**KIZAMIK ENFEKSİYONUNDA SERUM NEOPTERİN DÜZEYİ VE
ADENOSİN DEAMİNAZ ENZİM AKTİVİTESİ İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Deniz NARİN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

OCAK 2020

Deniz NARİN tarafından hazırlanan “KIZAMIK ENFEKSİYONUNDA SERUM NEOPTERİN DÜZEYİ VE ADENOZİN DEAMİNAZ ENZİM AKTİVİTESİ İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Mustafa KAVUTÇU

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

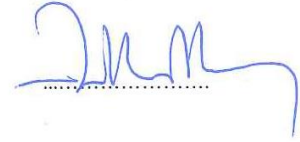
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum



Başkan : Prof. Dr. Neslihan BUKAN

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum



Üye : Prof. Dr. Hasan Serdar ÖZTÜRK

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum



Tez Savunma Tarihi:27/01/2020

Jüri üyeleri tarafından YÜKSEK LİSANS tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

.....
Prof. Dr. Mustafa ASLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Deniz NARİN

27/01/2020

KIZAMIK ENFEKSİYONUNDA SERUM NEOPTERİN DÜZEYİ VE ADENOZİN DEAMİNAZ ENZİM AKTİVİTESİ İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

(Yüksek Lisans Tezi)

Deniz NARİN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ocak 2020

ÖZET

Vücut sıvılarında neopterin ve Adenozin Deaminaz (ADA) aktivitesinin enfeksiyöz ve otoimmün hastalıklar, maligniteler, transplantasyon hastaları gibi hücrel immün sistemin aktive olduğu durumlarda arttığı ve birer immünolojik biyomarker olarak kullanılabileceği son yıllarda yapılan çalışmalarda ortaya konmaktadır. Çalışmamızın amacı; akut kızamık enfeksiyonunda serum neopterin düzeyi ve ADA aktivitesini araştırmak, kızamık OD değerleri ile neopterin ve ADA arasında bir korelasyon olup olmadığını belirlemektir. Ayrıca hastalığın akut dönemi ile iyileşme dönemi arasındaki değerleri incelemek, kontrol grubu ile karşılaştırmak ve elde edilen verilerin demografik bulgularla olan ilişkisini incelemektir. Kızamık IgM pozitif 136 hasta ve kontrol grubu olarak kızamık IgM negatif 40 hasta örneğinde neopterin düzeyi ve adenozin deaminaz aktiviteleri araştırılmıştır. Çalışmamızda neopterin testi için mikro ELISA yöntemi, ADA analizinde ise spektrofotometrik analiz methodu kullanılmıştır. Kızamık IgM pozitif hasta grubunda negatif gruba göre neopterin düzeyleri ve ADA aktivitesinin anlamlı derecede yüksek saptanması çalışmamızın en önemli bulgularından biri olarak ortaya çıkmıştır. Ayrıca ilk beş günlük dönemde alınan kan örneklerinde neopterin düzeyi ve ADA aktivitesi daha yüksek saptanmıştır. Sonuç olarak, bulgularımız neopterin düzeyi ve ADA aktivitesinin birer biyobelirteç olarak kızamık hastalığında akut dönemde tanıya yardımcı olabileceğini göstermiştir.

Bilim Kodu : 1010

Anahtar Kelimeler : Kızamık, Neopterin, Adenozin Deaminaz

Sayfa adedi : 56

Danışman : Prof. Dr. Mustafa KAVUTÇU

INVESTIGATION OF SERUM NEOPTERIN LEVELS AND ADENOSINE
DEAMINASE ENZYME ACTIVITY RELATIONSHIP IN MEASLES INFECTION

(M. Sc. Thesis)

Deniz NARİN

GAZİ UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

January 2020

ABSTRACT

In recent years, it has been demonstrated that neopterin and Adenosine Deaminase (ADA) activity in body fluids may increase upon cellular immune system activation in situations such as infectious and autoimmune diseases, malignancies and transplantation patients and this can be used as an immunological biomarker. The purpose of our study is to investigate serum neopterin level and ADA activity in acute measles infection and to determine whether there is a correlation between measles OD values and neopterin and ADA. In addition, we aim to examine the values for disease between acute and recovery periods, to compare them with the control group and to examine the relationship of the obtained data with the demographic findings. Neopterin level and adenosine deaminase activities were investigated in samples of 136 measles IgM positive patients along with a 40 measles IgM negative patients as the control group. Micro ELISA method for neopterin test and spectrophotometric method ADA analysis were used in the study. One of the most important findings of our study was the determination of significantly higher neopterin levels and ADA activity in the measles IgM positive group compared to the negative group. Besides neopterin level and ADA activity were higher in blood samples taken in the first five days. As a result, our findings have shown that neopterin level and ADA activity can assist in measles disease diagnosis in the acute period as biomarkers.

Bilim Kodu : 1010

Anahtar Kelimeler : Measles, Neopterin, Adenosine Deaminase

Sayfa adedi : 56

Danışman : Prof. Dr. Mustafa KAVUTÇU

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca değerli bilgilerini öğrencilerine aktarıp paylaşan, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tüm öğrencilerine karşı güler yüzünü ve samimiyetini esirgemeyen, bilimsel anlamda öğrencilerine sorgulamayı öğreten saygıdeğer danışman hocam; Prof. Dr. Mustafa KAVUTÇU'ya,

Öğrencilerinin her daim yanında olan ve desteklerini esirgemeyen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Neslihan BUKAN'a,

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesi için gerekli onayı veren Prof. Dr. Selçuk KILIÇ'a, çalışmanın yürütülebilmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaşan, yol gösteren sabırla, büyük bir ilgi ve alakayla konu, kaynak ve yöntem açısından bana sürekli yardımda bulunan sevgili Doç. Dr. Gülay KORUKLUOĞLU, Uzm. Dr. Yasemin COŞGUN'a, kıymetli bilgilerini ve görüşlerini paylaşarak katkı sağlayan Prof. Dr. Hasan Serdar ÖZTÜRK'e, istatistiksel yöntem için yardımını esirgemeyen Prof. Dr. Bülent ÇELİK'e,

Çalışmalarımda her zaman bana destek olan sevgili arkadaşlarım ve ablalarım, Fadime ERDİNÇ, Burcu GÜRER GİRAY, Tunca ATAK ve Hülya KARADEMİRTOK'a,

Son olarak beni sevgi, saygı kelimelerinin anlamlarını bilerek yetiştiren, bu günlere emekle getiren, en büyük şansım olan aileme ve en kıymetli varlığım güzel kızıma sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Neopterin.....	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Neopterin kimyasal yapısı.....	3
2.1.3. Neopterin biyosentezi	4
2.1.4. Serumda neopterin ölçme yöntemleri ve neopterin düzeyleri.....	6
2.1.5. Neopterin klinik önemi	6
2.2. Adenozin Deaminaz	8
2.2.1. ADA'nın genel özellikleri.....	8
2.2.2. ADA'nın fizyolojik rolleri	8
2.2.3. ADA izoenzimleri	12
2.3. Kızamık.....	14
2.3.1. Genel özellikleri.....	14
2.3.2. Patogenez	14
2.3.3. Laboratuvar tanı	15
2.3.4. Tedavi ve korunma.....	15

	Sayfa
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	17
3.1. Kızamık IgM Çalışma Prosedürü	17
3.2. Neopterin Çalışma Prosedürü	18
3.2.1. Kullanılan malzemeler	18
3.2.2. Uygulamalar	18
3.2.3. Sonuçların değerlendirilmesi	19
3.3. ADA Aktivitesi Ölçümü	19
3.3.1. Metodun prensibi	19
3.3.2. ADA çalışması için kullanılan cihazlar	19
3.3.3. ADA çalışması için kullanılan kimyasal maddeler	20
3.3.4. ADA aktivitesinin ölçümü ve hesaplanması	20
3.3.5. Reaktiflerin hazırlanışı	21
3.4. İstatistiksel Yöntem	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ	43
KAYNAKLAR	45
EKLER	53
EK-1. Etik Kurulu Karar Formu	54
ÖZGEÇMİŞ	56

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.1. Kızamık IgM pozitif ve negatif hastalarda OD'nin minimum, maksimum ve ortalama değerleri	23
Çizelge 4.2. Kızamık IgM pozitif ve negatif hastalarda neopterin düzeyinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri.....	24
Çizelge 4.3. Kızamık IgM pozitif ve negatif hastalarda ADA aktivitesinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri.....	25
Çizelge 4.4. Döküntü tarihlerine göre kızamık IgM pozitiflik oranlarının istatistiksel analizi	25
Çizelge 4.5. Kızamık IgM pozitif hastalarda döküntü tarihlerine göre OD'nin minimum, maksimum ve ortalama değerleri.....	26
Çizelge 4.6. Kızamık IgM pozitif grupta döküntü tarihlerine göre neopterin düzeyinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri	27
Çizelge 4.7. Kızamık IgM pozitif grupta döküntü tarihlerine göre ADA aktivitesinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri.....	27
Çizelge 4.8. Kızamık IgM pozitif ve negatif hasta gruplarında 0-5 günler arası OD'nin minimum, maksimum ve ortalama değerleri	28
Çizelge 4.9. Kızamık IgM pozitif ve negatif hasta grubunda 0-5 günler arası neopterin düzeylerinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri.....	29
Çizelge 4.10. Kızamık IgM pozitif ve negatif hasta grubunda 0-5 günler arası ADA aktivitesinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri	30
Çizelge 4.11. Kızamık IgM pozitif hasta grubunda cinsiyete göre neopterin düzeylerinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri.....	31
Çizelge 4.12. Kızamık IgM pozitif hasta grubunda cinsiyete göre ADA aktivitesinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri.....	32
Çizelge 4.13. Kızamık IgM negatif hasta grubunda cinsiyete göre neopterin düzeylerinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri.....	33
Çizelge 4.14. Kızamık IgM negatif hasta grubunda cinsiyete göre ADA aktivitesinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri	34
Çizelge 4.15. Kızamık IgM pozitif hasta grubunda; OD, neopterin, ADA ve yaş gruplarının birbirleriyle korelasyonu.....	35
Çizelge 4.16. Kızamık IgM negatif hasta grubunda; OD, neopterin, ADA ve yaş gruplarının birbirleriyle korelasyonu.....	37

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Neopterinin kimyasal yapısı	4
Şekil 2.2. İmmun yanıt esnasında, aktive T hücrelerinden interferon gama salınımı sonrası GTP siklohidrolaz enzimi uyarılmasıyla neopterin üretimi	4
Şekil 2.3. İnsanda neopterin sentez basamakları	5
Şekil 2.4. Neopterin biyosentezi	5
Şekil 2.5. Pürin nükleotid katabolizması	9
Şekil 2.6. ADA'nın katalizlediği tepkimeler	9
Şekil 2.7. ATP yolağıyla Adenozin sentezi ve metabolizması	10
Şekil 2.8. ADA enziminin metabolizması	10
Şekil 4.1. Kızamık IgM pozitif ve negatif hastalarda OD değerlerinin kutu (box-plot) grafiği ile gösterimi	23
Şekil 4.2. Kızamık IgM pozitif ve negatif hastalarda neopterin değerlerinin kutu (box-plot) grafiği ile gösterim	24
Şekil 4.3. Kızamık IgM pozitif ve negatif hastalarda ADA değerlerinin kutu (box-plot) grafiği ile gösterimi	25
Şekil 4.4. Kızamık IgM pozitif hastalarda döküntü tarihlerine göre OD'nin kutu (box-plot) grafiği ile gösterimi	26
Şekil 4.5. Kızamık IgM pozitif grupta döküntü tarihlerine göre neopterin düzeylerinin kutu (box-plot) grafiği ile gösteri	27
Şekil 4.6. Kızamık IgM pozitif grupta döküntü tarihlerine göre ADA aktivitesinin kutu (box-plot) grafiği ile gösterimi.....	28
Şekil 4.7. Kızamık IgM pozitif ve negatif hasta gruplarında 0-5 günler arası OD'nin kutu (box-plot) grafiği ile gösterimi.....	29
Şekil 4.8. Kızamık IgM pozitif ve negatif hasta gruplarında 0-5 günler arası neopterin düzeylerinin kutu (box-plot) grafiği ile gösterimi	30
Şekil 4.9. Kızamık IgM pozitif ve negatif hasta gruplarında 0-5 günler arası ADA aktivitesinin kutu (box-plot) grafiği ile gösterimi.....	31
Şekil 4.10. Kızamık IgM pozitif hasta grubunda cinsiyete göre neopterin düzeylerinin kutu (box-plot) grafiği ile gösterimi	32

Şekil	Sayfa
Şekil 4.11. Kızamık IgM pozitif hasta grubunda cinsiyete göre ADA aktivitesinin kutu (box-plot) grafiği ile gösterimi	33
Şekil 4.12. Kızamık IgM negatif hasta grubunda cinsiyete göre neopterin düzeylerinin kutu (box-plot) grafiği ile gösterimi	34
Şekil 4.13. Kızamık IgM negatif hasta grubunda cinsiyete göre ADA aktivitesinin kutu (box-plot) grafiği ile gösterimi	35
Şekil 4.14. Kızamık IgM pozitif hasta grubunda ADA ile yaş arasındaki negatif korelasyonun grafiği	36
Şekil 4.15. Kızamık IgM negatif hasta grubunda neopterin ile yaş arasındaki negatif korelasyonun grafiği	37

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
-----------------	--------------------

%	Yüzde
°C	Santigrat Derece
CN	Siyanür
Fe	Demir
H₂	Hidrojen
L	Litre
mL	Mililitre
mM	Milimolar
Na	Sodyum
NH₃	Amonyak
NO	Nitrik Oksit
OCL	Hipoklorit
OH	Hidroksil
γ	Gama
μmol	Mikromol

Kısaltmalar	Açıklamalar
--------------------	--------------------

ADA	Adenozin Deaminaz
ADP	Adenozin Difosfat
AML	Akut Miyelositer Lösemi
ATP	Adenozin Trifosfat
CMV	Cytomegalovirus (Sitomegalovirüs)
CRP	C-Reaktif Protein
DATP	Deoksiadenozin Trifosfat
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EBV	Ebstein-Barr Virüs

Kısaltmalar	Açıklamalar
ELISA	Enzim-Linked Immunosorbent Assay
F	Füzyon Proteinleri
GCH-I	Guanosine Triphosphate Cyclohydrolase-I
GTP	Guanozin Triposfat
H	Hemaglutinin
HBV	Hepatit B Virüsü
HCC	Hepatocellular Carcinoma
HCV	Hepatit C Virüsü
HIV	Human Immunodeficiency Virus (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü)
IFN	İnterferon
IgG	İmmunoglobulin G
IgM	İmmunoglobulin M
IL1	İnterlökin-1
IL2	İnterlökin-2
KML- BK	Kronik Miyeloid Lösemi-Blastik Kriz
NK	Naturel Killer (Doğal Öldürücü)
OD	Optik Dansite
PCR	Polimeraz Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
PTPS	6-Piruvoyil-Tetrahidropterin Sentaz
RNA	Ribonükleik Asit
SAH	S-Adenozin Homosistein
SCID	Severe Combined Immunodeficiency (Ağır Kombine İmmün Yetmezlik Sendromu)
sIL-R	Soluble İnterlökin Reseptörü
sTNF-R	Soluble Tümör Nekroz Faktör Reseptörü
Tbc	Tuberculosis (Tüberküloz)
TNF	Tümör Nekrozis Faktör

1. GİRİŞ

Neopterin, hücrel immün sistemin aktive olduğu transplantasyon, inflamatuvar hastalıklar, otoimmün ve malign hastalıklar gibi ciddi durumlarda son yıllarda popüler bir biyolojik marker olarak kullanılmaktadır [1]. İnterferon gama (IFN- γ) salınımının uyarılması ile birlikte dokularda artan bir pteridin türevi olan neopterin immünolojik olarak indüklenen oksidatif stresin bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir [2]. Günümüzde geliştirilmiş olan uygulaması kolay ELISA, HPLC yöntemleriyle serum ya da diğer vücut sıvılarında neopterin düzeyi hızlı bir şekilde ölçülebilmektedir [3-5]. Adenozin Deaminaz (ADA), özellikle T-lenfosit aktivasyonunun belirteci olarak bilinen, pürin metabolizması için gerekli olan bir enzim olup lenfoid hücrelerin farklılaşmasında önemli rol oynar. Özellikle enfeksiyöz hastalıklar, karaciğer sirozu ve hepatocellüler karsinom gibi hastalıklarda ADA aktivitesinin artması ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Spektrofotometrik yöntem ile ADA aktivitesi kan ve vücut sıvılarında belirlenebilmektedir [6].

Özellikle Human Immunodeficiency Virus (HIV) pozitif hastalar ve tüberküloz (Tbc) hastalarında neopterin ve ADA ile ilgili araştırmalar yapılmış ancak kızamık hastalığında bu konularla ilgili bir araştırmaya rastlanmamıştır. Kızamık hastalığı viral bir çocukluk çağı döküntülü hastalığı olup şiddetli seyredebilmekte ve özellikle akut dönemde antikor oluşumu yanında CRP, sedimentasyon hızı, platelet düzeyi gibi diğer akut faz reaktanları da artış göstermektedir.

Çalışmamızın amacı; Akut kızamık enfeksiyonunda serum neopterin düzeyi ve ADA aktivitesini araştırmak, kızamık OD değerleri ile neopterin ve ADA arasında bir korelasyon olup olmadığını belirlemektir. Ayrıca hastalığın akut dönemi ile iyileşme dönemi arasındaki değerleri incelemek, kontrol grubu ile karşılaştırmak ve elde edilen verilerin demografik bulgularla olan ilişkisini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Neopterin

2.1.1. Tarihçe

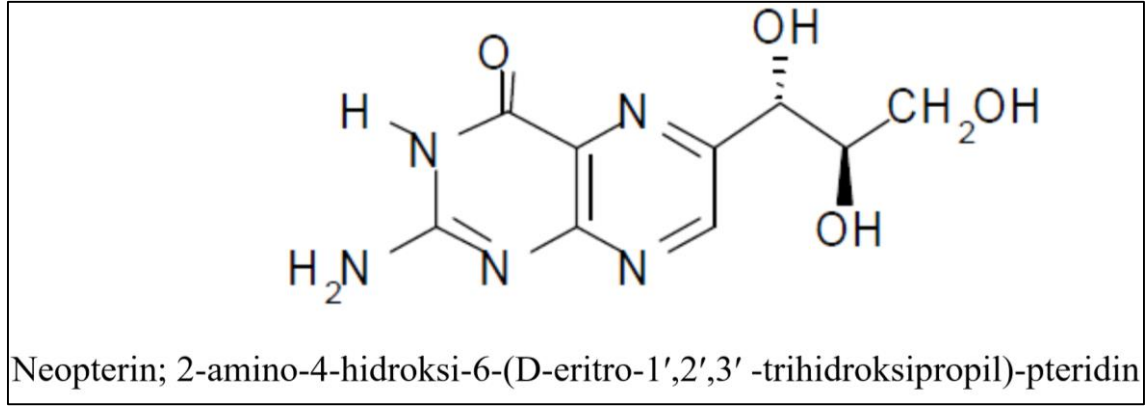
Neopterin ilk olarak 1963 yılında, arıların larvalarında keşfedilen bir pürin nükleotidi olan guanozin trifosfatın katabolik bir ürünüdür [1,7]. Kendisine özgü bir reseptörü olmayan neopterin, pteridin olarak bilinen kimyasal gruba aittir [8-10].

İnsanlarda ise neopterin varlığı 1967 yılında idrarda gösterilmiştir [11,12]. Sitokin, interferon-gama ile uyarılması üzerine insan monosit ve makrofajları tarafından sentezlenir ve pro-enflamatuar bir immün durumun göstergesidir [13-16]. Daha sonraki yıllarda maligniteli ve viral enfeksiyonlu hastalarda yükselmiş üriner neopterin konsantrasyonları bildirilmiştir [13-16].

2.1.2. Neopterinin kimyasal yapısı

Malign hastalıklı ve viral enfeksiyonlu hastaların vücut sıvılarında artmış neopterin konsantrasyonları bulunması, immün sistem bağlantılı pteridin sentezinin incelenmesine yol açmıştır [17]. Neopterin, damar dışına çıkmamakta ve böbreklerden değişime uğramadan atılmaktadır. Bu nedenle idrar neopterin düzeyi ile dolaylı olarak IFN-gama düzeyi değerlendirilebilmektedir. Ancak benign tümörlerdeki çalışmalarda normal neopterin düzeyleri bulunmuştur [18].

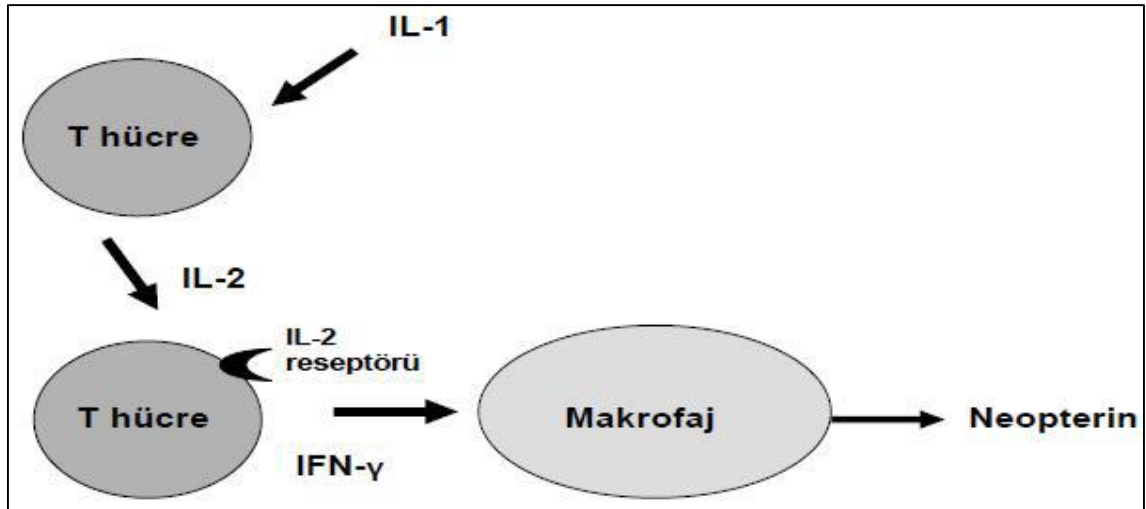
Sitokinler hedef hücrelere çok hızlı bağlanır ve çok çabuk nötralize edildikleri için dokudan kan dolaşımına geçişleri çok azdır ve rutin laboratuvar tanıda kullanımları sınırlıdır. Bu nedenle neopterin tüm immün sistem aktivasyonu göstergesi olarak ve rutin tanıda kullanılabilmesi açısından sitokin ölçümlerine göre daha avantajlıdır. Neopterin vücutta dihidroneopterin ve tetrahidroneopterin olmak üzere iki şekilde bulunmaktadır [7,19].



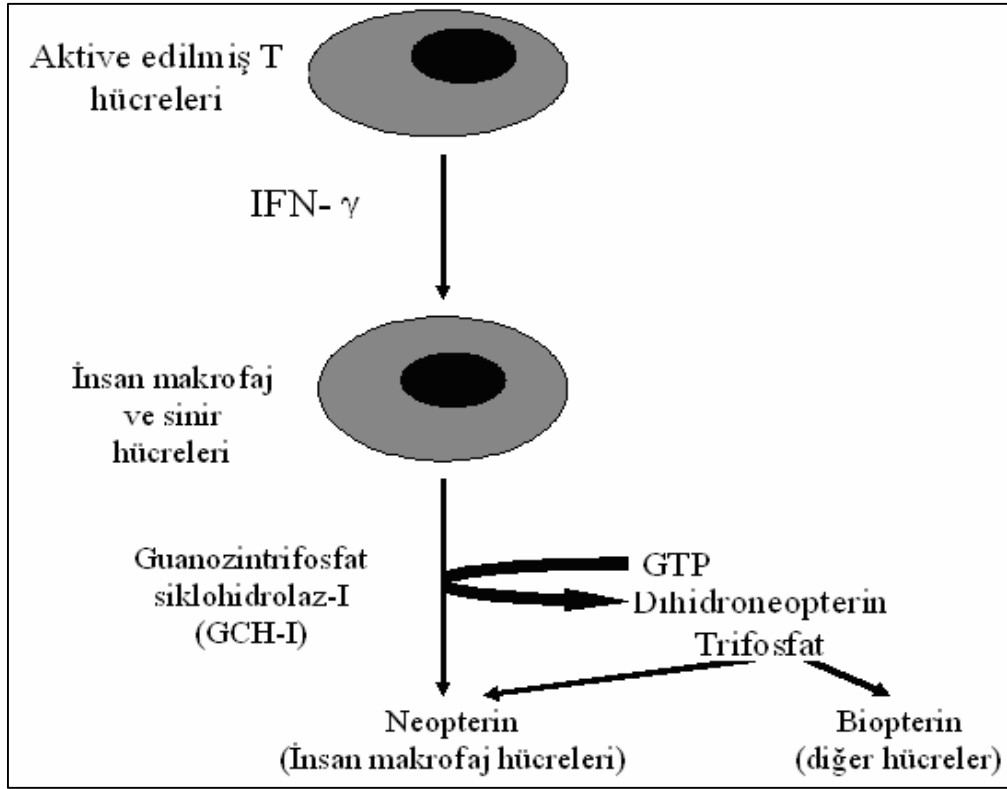
Şekil 2.1. Neopterinin kimyasal yapısı [20]

2.1.3. Neopterin biyosentezi

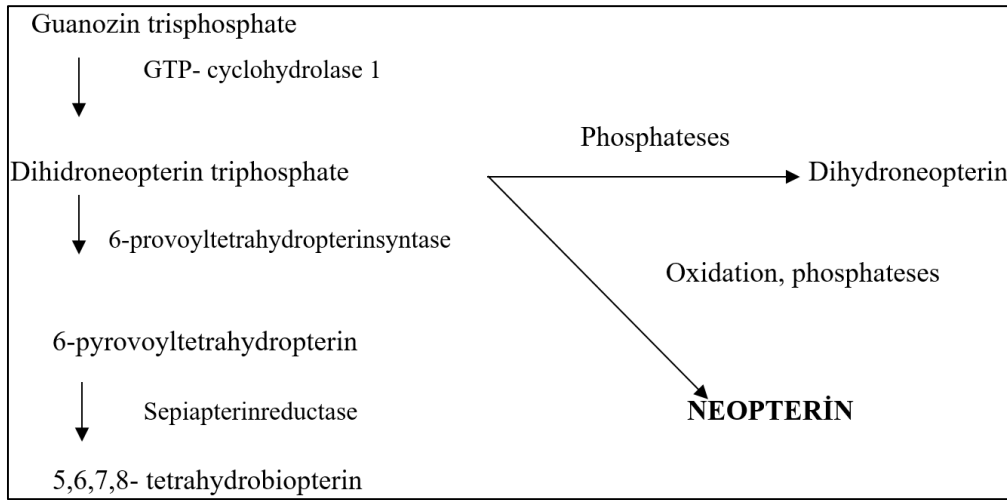
Neopterin, aktif monosit ve makrofajlarda Guanozin Trifosfat'tan (GTP) GTP siklohidrolaz-1 enzimi aracılığı ile sentezlenmektedir. GTP siklohidrolaz-1 neopterin biyosentezinde anahtar rol oynayan enzimdir. GTP siklohidrolaz-1, guanozin trifosfatı ara form olan 7,8-dihidroneopterin-trifosfata parçalar [2,21,22]. Diğer hücre ve türlerin aksine, insan monositler/makrofajları çok az miktarda biopterin oluşturuca enzim pürivol-tetrahydropterin sentaz (PTPS) ye sahiptirler, böylece yolak neopterin sentezi yönünde ilerler ve insanlarda neopterin ve 7,8 N-dihydroneopterin sentezi daha fazla meydana gelir [23]. Bu sınıflamaya göre, aromatik pteridin grubuna dahil edilen neopterin, düşük molekül ağırlıklı (253 Da), 2-amino-4 hidroksi (1'2'3'-trihidroksipropil)-pteridindir [12,15].



Şekil 2.2. İmmün yanıt esnasında, aktive T hücrelerinden interferon gama salınımı sonrası GTP siklohidrolaz enzimi uyarılmasıyla neopterin üretimi [24,25]



Şekil 2.3. İnsanda neopterin sentez basamakları



Şekil 2.4. Neopterin biyosentezi [26]

Monosit/makrofajlardan salgılanan reaktif oksijen türevleri ile neopterin düzeyi arasında güçlü bir ilişki saptanması, neopterinin immünolojik olarak indüklenen oksidatif stresin bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir [2]. Programlanmış hücre ölümü, neopterin türevleri ile uyarılırken eritropotein oluşumu inhibe edilir [27,28]. Yapılan son çalışmalar neopterin ve 7,8-dihydroneopterinin proto-onkogen salınımını aktive ettiğini göstermektedir [29].

2.1.4. Serumda neopterin ölçme yöntemleri ve neopterin düzeyleri

Neopterinin serum ya da idrardan ölçümleri eşit duyarlılıktadır. Günümüzde neopterin ölçümü için çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Bunlar, ELISA, RIA ve HPLC olarak söylenebilir. Neopterin immunoassay yöntemlerle ölçümünde 10-100 µl serum, plazma veya beyin omurilik sıvısı gereklidir. Sağlıklı erişkin bireylerde serum neopterin düzeylerinin üst limiti 10 nmol/L olarak kabul edilmektedir. Ortalama konsantrasyonlar 5,2±2,5 nmol/L'dir [20-23,28,30].

Serum ve plazma neopterin açısından oda sıcaklığında 3 gün boyunca stabildir. Örnekler bir haftadan daha az süre saklanacaksa +4°C'de, daha uzun bir süre saklanacaksa -20°C veya -80°C'de tutulmalıdır. Işıktan korunarak saklanmalıdır. Neopterin düzeyinin T-hücre proliferasyonundan 3 gün, spesifik antikör üretiminden de 1 hafta önce yükseldiği bilinmektedir. Neopterin bu özellikleri sayesinde hem hücresel bağışık yanıtın değerlendirilmesinde, hem de hastalıkların erken enflamasyon göstergesi olarak kullanılabilmektedir [7]. Neopterin vücutta serum, beyin omurilik sıvısı, sinoviyal sıvı, idrar, pankreatik sıvı, semen ve tükürükte tespit edilmiştir [7,20-23,28,30].

2.1.5. Neopterin klinik önemi

Neopterin düzeyi hastalığın erken döneminde prognostik açıdan bir belirleyici olabilmektedir [31,32]. Viral enfeksiyonlar (özellikle HIV), hücre içi patojenler (tüberküloz, sıtma vs.), otoimmün hastalıklar, inflamatuvar hastalıklar, allograft rejeksiyonu, malign hastalıklar ve kalıtsal pteridin metabolizma bozuklukları gibi endojen interferonların artışına eşlik eden durumlarda neopterin düzeyleri artar. Bu özellikleri ile neopterin çeşitli hastalıkların patojenezinde rol alan hücresel immün yanıtın belirlenmesinde bir belirteç olarak kullanılabileceği kabul edilmektedir [33-35]. Yapılan çalışmalarda IFN-γ'nın insan monosit ve makrofajlarında in vitro olarak büyük miktarda neopterin üretimi ve salınımına yol açtığı bulunmuştur [1,7,36]. Serum neopterin düzeyleri, viral enfeksiyonlarda (ör; HIV, CMV, HBV ve HCV) artmaktadır. Akut viral hepatitler, Epstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonu, kızamık, kabakulak, rubella ve influenza enfeksiyonlarında da serum neopterin düzeylerinde artış görülmektedir. Vücut sıvılarında yükselmiş neopterin düzeyleri inkübasyon süresinin sonunda klinik semptomlar başlamadan hemen önce saptanmakta ve klinik semptomların başlamasıyla birlikte belirgin bir artış göstermektedir [37,38].

En yüksek düzeylerine virüse karşı spesifik antikor oluşumundan hemen önce ulaşmakta, bu da neopterin üretiminde artışın başlamasından iki-dört hafta sonrasına denk gelmektedir. Konvelesan dönemde nötralizan antikorların ortaya çıkışından sonra ise azalarak normale döndüğü görülmektedir [19].

Küçük çocuklarda suçiçeği infeksiyonunu dramatik şekilde yükselen serum neopterin konsantrasyonuyla ilişkili olduğu ve artış düzeylerinin tipik olarak yeni lezyonların sonlanmasıyla saptandığı bildirilmektedir [39].

Neopterin, transplantasyon hastalarında, enfeksiyöz, otoimmün, kardiyak, renal ve malign hastalıklarda hücrel immün sistemin aktivasyonunu izlemek amacıyla popüler bir biyolojik marker olarak kullanılmaya başlanmıştır [19,36].

Günümüze kadar neopterin biyosentezinin, hücrel immün sistem aktivasyonu ile yakından ilişkili olduğunu gösteren destekleyici in vitro ve in vivo çeşitli araştırmalar yapılmıştır [24,40]. Bu tür hastalıklarda neopterin hücrel immün sistem patogeneze katıldığı ve neopterin konsantrasyonları ile bu hastalıkların prognozu arasında bağlantı bulunduğu gösterilmiştir [25,41].

Neopterin, invaziv patojenlere karşı vücutta oluşan reaktif oksijen metabolitlerinin sitotoksik etkilerini artırarak savunmada önemli rol oynamaktadır. Serum neopterin düzeylerinin artışı ile enflamasyon, enfeksiyon ve malignitenin şiddetinin artması arasındaki ilişki neopterin savunma sisteminin bir parçası olduğunu göstermektedir [42].

T-lenfositler yabancı ya da modifiye hücrelerle karşılaştıklarında interferon- γ gibi, lenfokinler diye adlandırılan çeşitli mediatörler üretirler. Oluşan interferon- γ neopterin üretimi ve salınımı için insan monosit/makrofajlarını uyararak neopterin oluşumunu ve salınımını indükler. İnterferon- γ 'a ek olarak tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), IL1, IL12 ve diğer sitokinlerle birlikte neopterin düzeyleri artmaktadır. Syclosporin-A gibi immunsupresör ilaçlar ise T-lenfosit oluşumunu inhibe ederek neopterin düzeylerini azaltmaktadırlar [43].

Günümüze kadar yapılan çok sayıda klinik ve deneysel çalışmada neopterin üretiminin hücrel immün aktivasyonla ilişkisi kanıtlanmış olup, neopterin düzeyleri ile enfeksiyöz ve

enflamatuvar hastalıkların şiddeti ve progresyonu arasında güçlü bir bağlantının olduğu gösterilmiştir [24,25].

Neopterin düzeyinin ölçülmesi, hücrel immün aktivasyonu belirlemek için kullanılır. Çeşitli hastalıklarda neopterin konsantrasyonları tespit edilmiş ve sTNF-R (soluble tümör nekroz faktör reseptörü), sIL-R (soluble interlökin reseptörü) ve IFN- γ gibi diğer sitokin immün aktivasyon belirteçlerin konsantrasyonlarıyla korelasyon bulunmuştur [44].

2.2. Adenozin Deaminaz

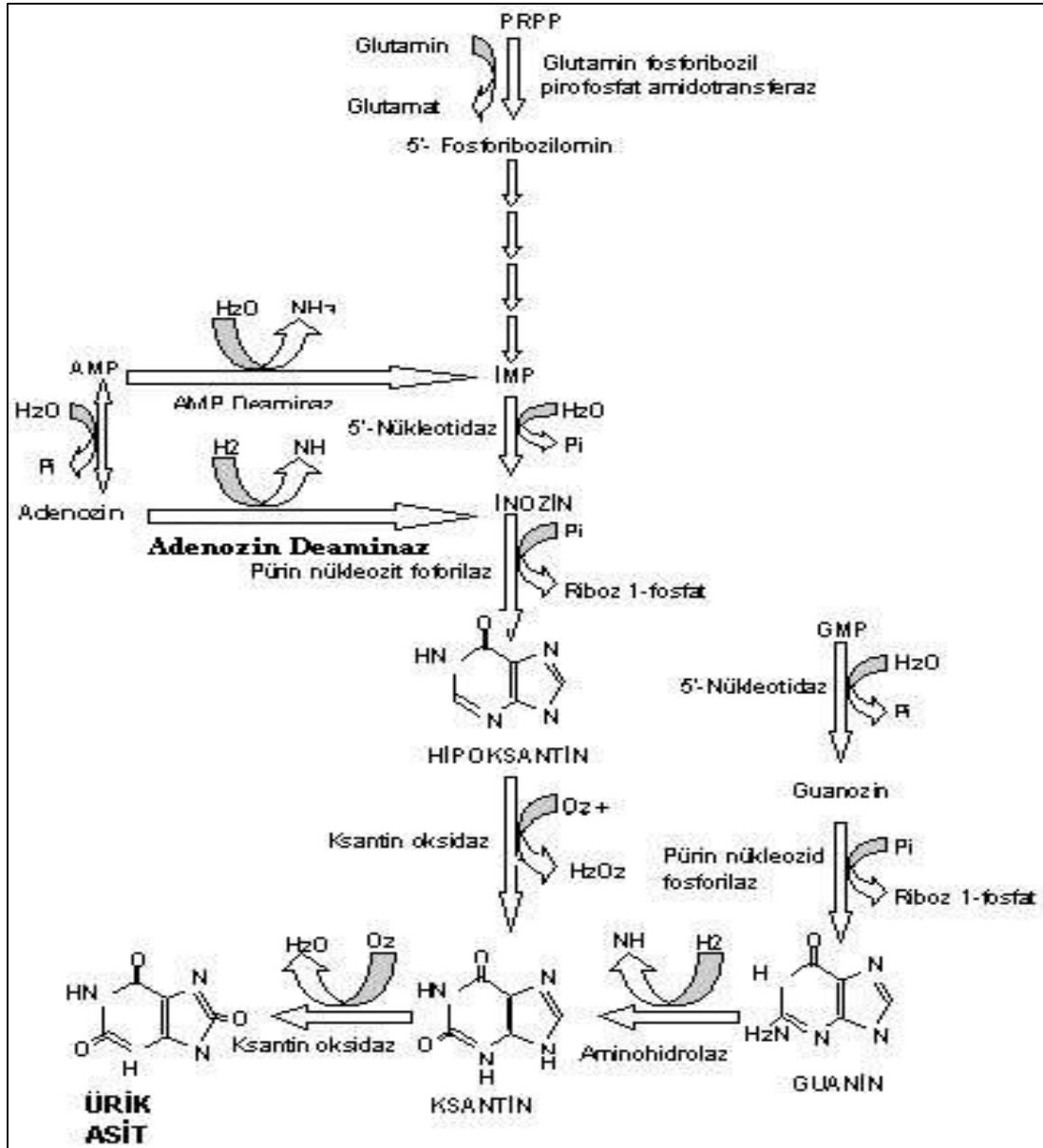
2.2.1. ADA'nın genel özellikleri

ADA, ilk defa Convey ve Cook tarafından 1939 yılında tanımlanmıştır.

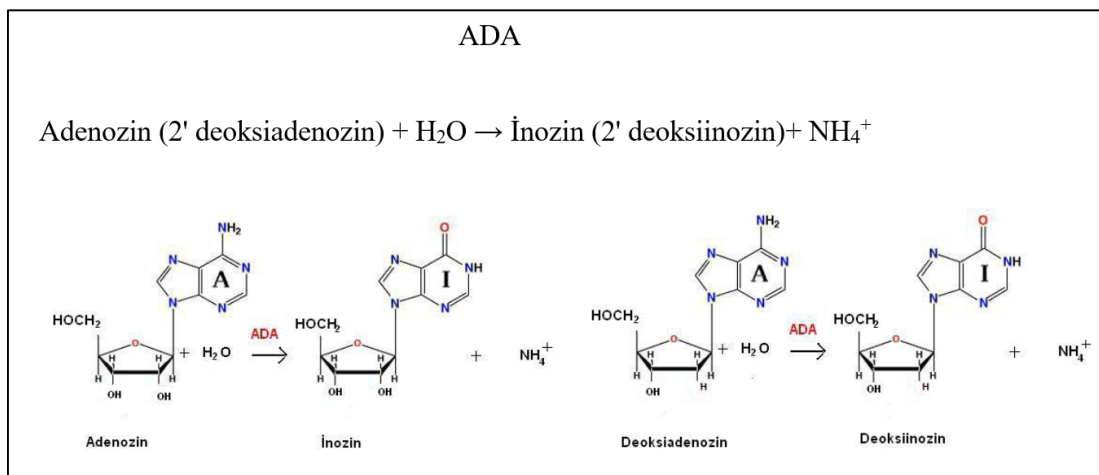
Adenozin deaminaz (ADA) pürin nükleotidlerin katabolizmasında rol oynayan ve adenozinin amin grubunu kopararak geri dönüşümsüz olarak inozin ve deoksiinozine dönüşümünü katalizleyen bir enzimdir. Temel etkinliği lenfosit çoğalması ve farklılaşmasıyla ilişkilidir [45].

2.2.2. ADA'nın fizyolojik rolleri

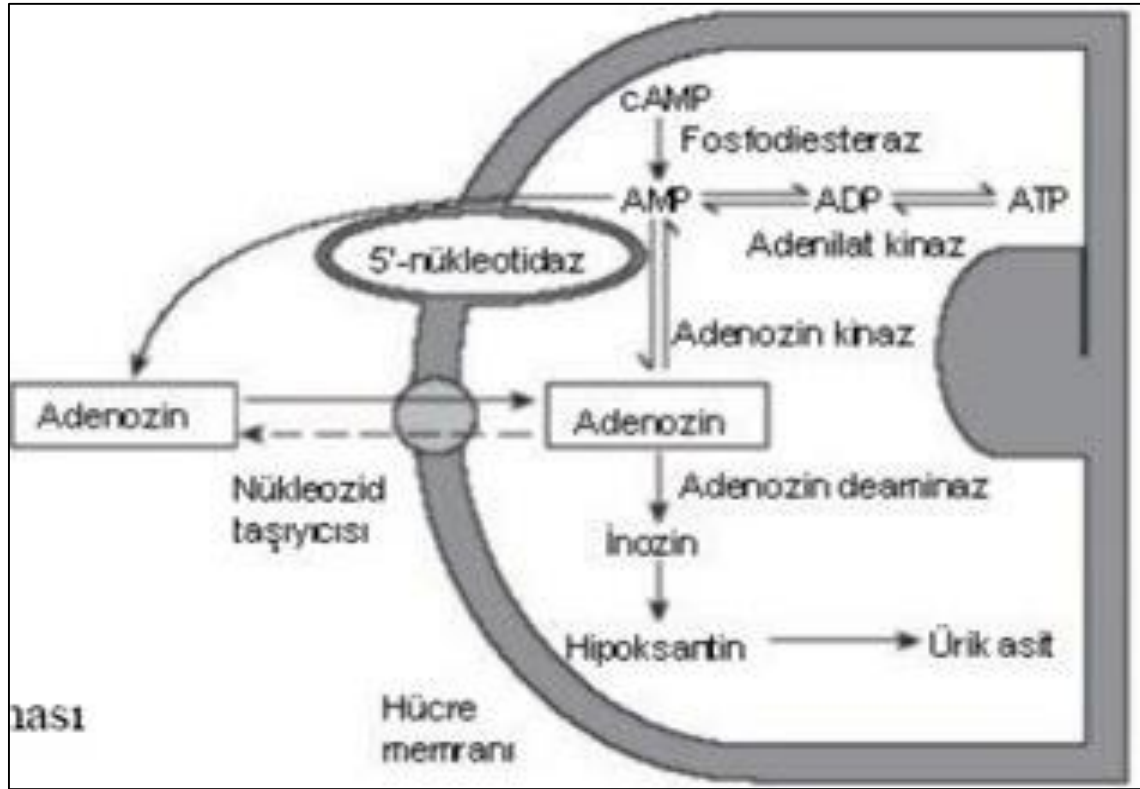
ADA'nın rol aldığı enzimatik tepkime Şekil 2.5'de gösterilmektedir [46]. Bu reaksiyon adenozinin hücre içi konsantrasyonunun kontrol edilmesi için çok önemlidir ve geri dönüşümsüz olduğu için adenozinin yıkılmasında kontrol basamağını oluşturmaktadır.



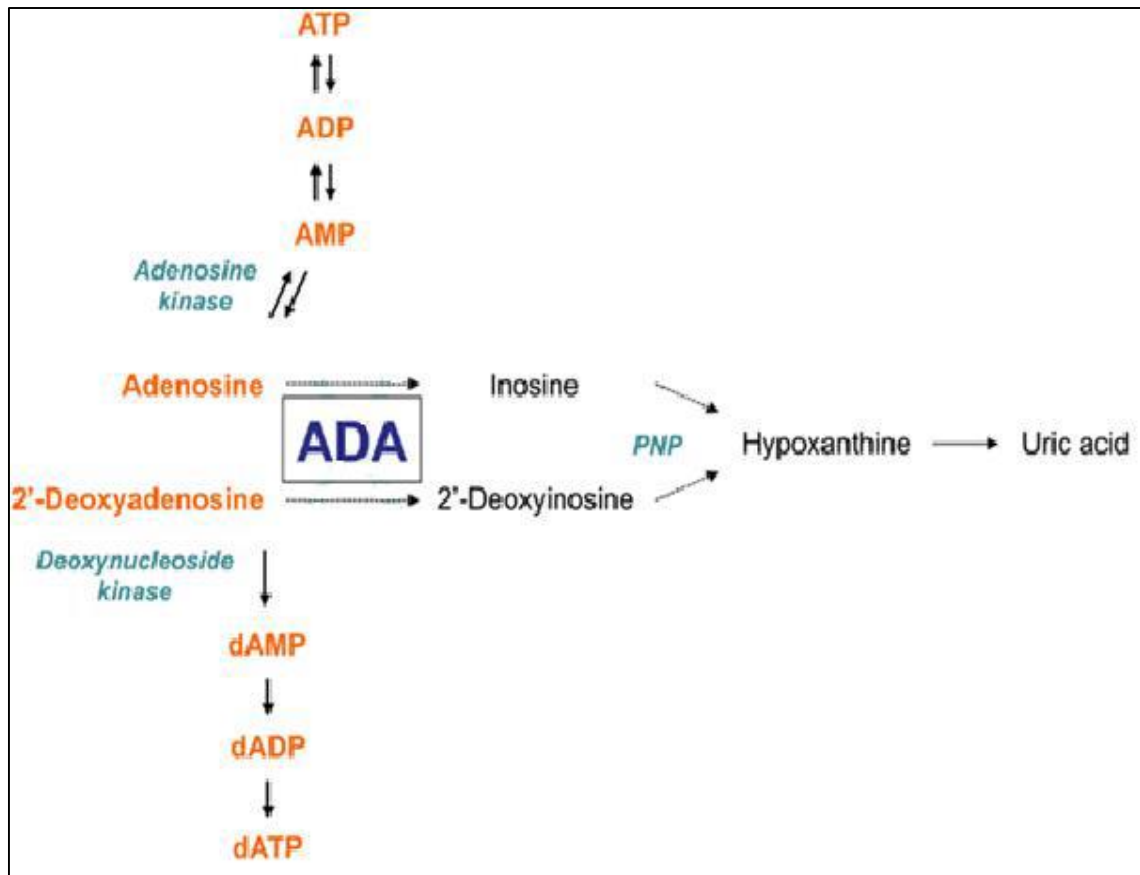
Şekil 2.5. Pürin nükleotid katabolizması [46]



Şekil 2.6. ADA'nın katalizlediği tepkimeler [47]



Şekil 2.7. ATP yoluyla Adenozin sentezi ve metabolizması



Şekil 2.8. ADA enziminin metabolizması

Adenozin deaminaz, pürin katabolizmasında adenozin ve deoksiadenozinden amonyağı ayrılması ile inozin ve deoksiinozin oluşumunu katalizler.

İskelet kası, deri ve kemikte aktivitesi düşükken, dalak ve intestinal mukozada aktivitesi yüksektir [6].

Adenozin Deaminaz (ADA), pürin metabolizması için gerekli olan bir enzim olup lenfoid hücrelerin farklılaşmasında önemli rol oynar. T-lenfositlerde hücre matürasyonu ve mitogeneze etkilidir. ADA eksikliği hücresel immünitenin bozulduğu, B ve T lenfosit disfonksiyonu ve immünglobulin üretiminde azalma görülen otozomal resesif yaygın kombine immün yetmezlik hastalığına (SCID, severe combined immunodeficiency disease) neden olur. Bu hastalıkta ADA'yı kodlayan gende tek bir defekt (kromozom 20q13.11) görülmektedir. SCID genellikle yaşamın ilk birkaç günü içinde ölümle sonuçlanır. İmmün yetmezlik ile ADA eksikliği arasındaki ilişki, infant SCID'lerde kemik iliği transplantının değerlendirilmesinde, eritrositlerdeki enzim yokluğunun bulunması ile keşfedilmiştir. SCID'de vücuttaki bütün hücrelerde ADA enzim aktivitesi kaybolmasına rağmen sadece immün sistem anlamlı şekilde etkilenmektedir. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki; SCID'deki immün yetmezliğin nedeni olgunlaşmamış lenfositlerin ADA substratlarının (adenozin ve/veya 2 deoksiadenozin) toksik etkilerine çok hassas olmalarıdır. ADA eksikliğinde, yükselmiş adenozin hücre sinyal mekanizmasında bozukluğa ve yükselmiş 2'-deoksiadenozin metabolik bozukluğa neden olur [48-50].

Ayrıca hastalığın seyri sırasında ciddi düzeyde hipogamaglobulinemi görülmektedir. İmmün sistemin normal fonksiyonunu yerine getirebilmesi için yeterli miktarda ADA enzimi bulunmalıdır. T lenfositlerin proliferasyonu ve aktivasyonunun önemli rol oynadığı tüberküloz gibi hastalıklarda ADA düzeyinin artmış olduğu görülmüştür. Bu nedenle ADA T hücre aktivasyonunun non spesifik bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. ADA eksikliği lenfopeni, ağır derecede bozulmuş hücresel ve humoral immünite, gelişme geriliği ve ölümcül ciddi infeksiyonlar ile seyretmektedir. Özellikle timik hipoplazi ile T lenfosit, B lenfosit ve naturel killer (NK) hücrelerinde azalma görülmektedir. Viral hepatitlerde viremi ile beraber T hücre cevabının oluştuğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda; ADA düzeyinin viral hepatitlerde yüksek saptandığı ve hastalığın seyri sırasında karaciğerin durumunu değerlendirmede ve takipte önemli bir parametre olabileceği gösterilmiştir [46,51].

2.2.3. ADA izoenzimleri

ADA enziminin ADA-1 ve ADA-2 olmak üzere iki farklı tipi bulunmaktadır. ADA-1 timus, eritrosit ve kalpte olmak üzere, böbrek dışı tüm vücut hücrelerinde bulunur. ADA-2 ise karaciğer, böbrek ve barsaklarda bulunmaktadır. ADA-1 düşük molekül ağırlığına sahipken, ADA-2 yüksek molekül ağırlığına sahiptir [52].

Serum ADA aktivitesinin ana kaynağı ADA-2'dir. İki molekül ADA-1, bir glikoproteinle birleşerek ADA-2 formunu meydana getirdiği gösterilmiştir. Artmış ADA aktivitesinin izlendiği tüm durumlarda dominant olan form ADA-2'dir [53,54]. ADA-2 aktivitesi özellikle Akut miyelositer lösemi (AML) ve kronik miyelositer lösemnin blastik krizindeki (KML- BK) gibi nonlenfoid kökenli lösemilerde yüksek bulunurken ADA-1 ise lenfoid ve nonlenfoid hücrelerde tespit edilmiştir. ADA-1 hemolitik anemi, pankreatit, paratiroid adenomları ve kardiyovasküler hastalıklarda artış gösterirken, ADA-2 özellikle enfeksiyöz hastalıklar, karaciğer sirozu, hepatocellüler karsinom (HCC), otoimmün romatizmal hastalıklar, kolon ve akciğer hastalıklarında artmaktadır [55].

Bu enzim insan dokularında, özellikle lenfoid dokularda, yaygın dağılım göstermekte ve insan kan monosit ve makrofajlarının olgunlaşma ve fonksiyonunda rol almaktadır. ADA aktivitesi lenfositlerin ve monosit-makrofaj hücre sisteminin mitojenik cevabı sürecinde artar. Bu nedenle lenfosit ve monositlerde fizyolojik ADA aktivitesi, bu hücrelerin farklılaşma ve çoğalmasıyla ilgilidir. Bundan dolayı, ADA hücre-aracılı immünitenin önemli bir immünoenzim belirteci olarak tanımlanmaktadır. En yüksek ADA aktivitesine lenfositler, özellikle T lenfositler ve monositler sahiptir.

ADA aktivitesi, T4 lenfositlerde T8 lenfositlere oranla daha yüksek düzeyde bulunur. T hücrelerindeki ADA aktiviteleri B lenfositlere göre daha yüksektir. ADA aktivitesi, T hücre aktivasyonunun ve hücreyel immünitenin spesifik olmayan bir belirteci olarak kabul edilmektedir. ADA inhibe edildiğinde veya enzim eksikliğinde, substratları olan adenozin ve deoksiadenozin hücrede birikerek toksik etki meydana getirir.

ADA inhibe edildiğinde ortaya çıkan toksik etkinin sebepleri [56-59];

1. Hücrelerin normal fonksiyonu ve çoğalması nükleotidlerin sentezine bağlıdır. Nükleotidler DNA ve RNA sentezinde ve diğer metabolik yollarda kullanılır. Fazla miktarda adenoazin, deoksiadenoazin ve dATP oluşur. dATP birikimi ribonükleotid redüktaz enzimini inhibe eder. Bu durumda deoksinükleotidlerin düzeyi azalarak DNA sentezi bozulur.
2. Adenozinin artışı, S-Adenozil homosistein hidrolaz ile S-adenozin homosistein (SAH) oluşumunu artırır. SAH miktarının artışı ile DNA sentezi için de gerekli olan metilasyon reaksiyonları inhibe olur. DNA sentezi için gerekli olan metilasyon reaksiyonlarının bozulması hücreye zarar verir. ADA' nın inhibisyonu sonucu dATP ve SAH miktarının artışı hücre için toksiktir.

Bu nedenle ADA inhibitörlerinin malign hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla ADA inhibitörleri deneysel olarak kullanılmaya başlanılmış ve alınan olumlu sonuçlardan dolayı klinikte kullanılmaya başlanmıştır. Deoksiformisin ADA'nın kuvvetli inhibitörüdür ve lösemi tedavisinde kullanılmaktadır.

ADA'nın iki çeşit inhibitörü vardır. Bu inhibitörler sırasıyla temel durumdaki ve geçiş durumundaki inhibitörler olarak adlandırılır. Bu inhibitörler araştırmalarda, viral enfeksiyon terapilerinde ve malign hücrelerde özellikle bu bileşiklere hassas olan lenfoproliferatif bozuklukların bazılarında kullanışlıdır. Ayrıca bu ilaçların insan B ve T hücre malignitelerinde immün cevabı düzenlediği bilinmektedir [56]. ADA'nın hücre dışı formuna Ekto-ADA denilmektedir. ADA bazı hücrelerde Ekto-ADA formunda bulunmaktadır. Ekto-ADA bazı hücreler arasında, hücre-hücre bağlantılarının kurulmasını sağlamaktadır. Böylelikle Ekto-ADA lenfoid dokuların gelişimine ve lenfositlerin olgunlaşmasına katkıda bulunur [58]. ADA lenfoid hücre farklılaşmasındaki esas rol oynayan enzimdir. Hücresel immünitinin bir göstergesi olarak, bu enzimin serum aktivitesi hücre aracılı immün yanıtı neden olan çeşitli otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda artmaktadır [59].

2.3. Kızamık

2.3.1. Genel özellikleri

Kızamık (Rubeola, Measles, Morbili) çocukluk döneminin döküntülü akut viral bir hastalığıdır [60]. Hastalığın etkeni Paramyxoviridae ailesinden bir RNA virusudur. Tek bir serotipi vardır. İnsan tek konakçısıdır. Altı yapısal proteininden ikisi H (hemaglutinin) ve F (füzyon) proteinleri, konakta bağışıklığın oluşmasından asıl sorumlu olanlarıdır. H proteine karşı nötralizan antikorlar hastalıktan korunmayı sağlarken, F proteine karşı gelişen antikorlar, hastalık sırasında virusun büyümesini sınırlar [61-63].

2.3.2. Patogenez

Virus hava yolu ve damlacık yolu ile bulaşmaktadır [60]. Virus ile karşılaşmayı takiben nazofarenks ve konjonktivada lokal enfeksiyon gelişir. Virüs burdan bölgesel lenf nodlarına yayılır. Böylece birincil viremi oluşur. Virus lenf nodlarında çoğalarak bölgesel ve uzak retiküloendotelial sisteme organlarına ulaşarak daha şiddetli olan ikincil viremisini yapar. Bu sırada virus deri, konjonktiva, solunum yolu ve diğer organlarda çoğalır. Temas sonrası kanda ve enfekte dokularda 11-14. günlerde virus en yüksek sayıya ulaşır, bunu izleyen 2-3. günde hızla azalır. Tipik döküntü büyük olasılıkla bir hipersensitivite reaksiyonudur ve hücrel bağışıklık sistemi baskılanması olanlarda görülmeyebilir [60,61].

Tipik makulopapüler döküntüleri ve ağızdaki koplik lekeleri ile klinik tanı konulabilir.[64] Sağlık Bakanlığı tarafından kızamık vaka tanımlaması yapılmıştır [65].

Buna göre klinik tanımlama:

- 38°C dereceden yüksek ateş,
- Yaygın makulopapüler döküntü,
- Öksürük, burun akıntısı veya konjonktivit

Tanı için laboratuvar kriterleri:

- Kızamık virus izolasyonu veya
- Kızamık spesifik IgM antikorunun saptanması veya

- Kızamık spesifik IgG antikor titresinde en az 4 kat artış
- Vaka sınıflaması:
- Olası vaka : Klinik tanıma uyan vaka
- Kesin vaka: Tanı için laboratuvar kriterlerinden biri ile doğrulanmış olası vaka veya başka bir kesin vaka ile epidemiyolojik bağlantısı olan olası vakadır.

2.3.3. Laboratuvar tanı

Serolojik değerlendirmede enzim-linked immunosorbent assay (ELISA) ve immun floresans testleri yapılabilir [60]. Kolay ve güvenilir bir teknik olarak tercih edilecek ELISA yöntemi ile IgM ve IgG antikor testleri tanı koydurucudur [60]. Kızamık IgM düzeylerinin, 1-2. günden başlayarak 1 ay sonuna dek yükselmesi beklense de, hastalığın ilk 72 saatinde alınan kızamık Ig M negatifse, tekrar edilmesi gerekebilir. Akut hastalıktan 2-4 hafta sonra Ig G düzeyinde 4 kat ve üzerinde artış gösterilmesi tanı koydurucudur. Virüsün kan, idrar, solunum yolu örneklerinden kültür yapılarak üretilmesi, stopatik etkinin gösterilmesi ve viral RNA'nın PCR tekniği ile gösterilmesi mümkündür [65]. Hastalığın akut döneminde CRP, prokalsitonin, sedimentasyon hızı, platelet düzeyi artışı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. [66-68].

2.3.4. Tedavi ve korunma

Spesifik tedavisi yoktur, semptomatik tedavi uygulanır [60]. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde kızamığa bağlı mortalite %5-15 düzeylerindedir. Pnömoni ve ishal en önemli ölüm nedenidir [69]. Kızamık aynı zamanda önlenabilir körlüğün de en önemli nedenlerindendir. Dünyada kızamığa bağlı ölümlerin %98'i vitamin A eksikliğinin olduğu gelişmekte olan ülkelere aittir. Bu ülkelere olgu fatalite hızı %1-30 arasında olmaktadır [64].

Hastalığı geçirenlerde hümmoral ve hümmresel bağışıklık oluşur. Doğal enfeksiyon sonrası bağışıklığın yaşam boyu olduğu düşünülmektedir [70].

İmmün yetmezlikli hastalarda kızamık daha uzun, ağır ve ölümcül seyredebilir, hastalığın ciddiyeti hümmresel immünite bozukluğunun şiddetine bağlıdır. Hastalığın tanısında antikor oluşumu bakılır ancak bağışıklık temel olarak T-lenfosit işlevleri ve belleğine bağlıdır [71].

Kızamık hastalığı nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarda yüksek doz vitamin A'nın mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir [60]. Kızamıktan korunma pasif bağışıklama ve aktif bağışıklama şeklinde olabilmektedir. Pasif bağışıklama, aşı yapılamayan gebelik gibi durumlarda temastan 6 gün sonrasına dek 0,25ml/kg immunoglobulin kas içine uygulanabilir. Intravenöz immunoglobulin de yeterli miktarda koruyucu antikor içerebilir. 100-400 mg/kg dozunda düzenli olarak intravenöz immunoglobulin alanlarda koruyuculuk üç hafta yeterli olacaktır [72]. Aktif bağışıklama kızamık aşısı ile yapılmaktadır.

Temas sonrası sağlıklı kişilerde 72 saat içinde yapılan aşı koruyucu olabilmektedir [72]. İkinci aşı sonrası oluşan yanıt kişinin bağışıklık durumu ile belirlenir [73]. Kızamık aşısından sonra bazı istenmeyen yan etkiler görülebilir. Bunlar ateş, döküntü nadiren trombositopeni ve ensefalopatidir [72]. Başarılı bir aşılama sonrası oluşan bağışıklık yanıt pek çok açıdan doğal enfeksiyona benzer. Aşı sonrasında doğal enfeksiyona benzer şekilde hem salgısal hem hücrel bağışıklık gelişmekte, hem de interferon sağlanmaktadır. Uygun koşullar altında bile kızamık aşısına %5 yanıtızsızlık olabilebilmektedir [64].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya 102 kadın, 74 erkek olmak üzere toplam 176 hastaya ait serum örnekleri dahil edilmiştir. Ülkemizde 2014-2015 yıllarında kızamık salgını sırasında kızamık vaka tanımına uyan ve laboratuvar tarafından doğrulanmış serum örnekleri çalışmamızda kullanılmıştır. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ulusal Viroloji Referans Laboratuvarında ayrılmış ve $-80 (\pm 10) ^\circ\text{C}$ 'de saklanmış olan örneklerden 136 kızamık IgM pozitif ve 40 negatif (kontrol grubu) olmak üzere 176 örneklik havuz oluşturulmuştur. Tüm örneklerde neopterin düzeyi ve ADA aktivitesi araştırılmıştır. Çalışma prospektif olarak yapılmıştır. Kızamık enfeksiyonu açısından serolojik olarak pozitif saptanan hasta grubu örnekleri ile negatif saptanan kontrol grubu örnekleri arasında neopterin düzeyi ve ADA aktiviteleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığı analiz edilmiştir. Bu hastalarda döküntünün başlama tarihi ile neopterin düzeyi ve ADA aktivitesi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Hasta grubunun yaş ve cinsiyet gibi demografik bulgularına göre de neopterin düzeyi ve ADA aktiviteleri ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışmamızda neopterin testi için mikro ELISA yöntemi (Neopterin ELISA, IBL, Germany) ile ELISA yıkayıcı ve okuyucu cihazları kullanılmıştır. ADA analizi spektrofotometrik olarak Shimadzu model UVmini 1240 cihazı kullanılarak yapılmıştır.

3.1. Kızamık IgM Çalışma Prosedürü

Serum numuneleri laboratuvara ulaştıktan sonra $-80 (\pm 10) ^\circ\text{C}$ 'de muhafaza edilmiştir. Test öncesi serumlar bir saat bekletilerek oda ısısına geldiğinde işleme alınmıştır. İnsan serumunda kızamık virüsüne karşı Kızamık IgM antikorlarının belirlenmesi amacıyla Enzygnost® Anti-Measles Virus/IgM (Siemens, Marburg, Germany) kiti kullanılmıştır. Yöntem indirekt ELISA prensibine dayanmakta olup test çalışması kullanılan ticari kitin prospektüsündeki öneriler doğrultusunda manuel pipetaj, ELISA yıkayıcı (ELX50 BioTek, Winooski, USA) ve okuyucu (ELX800, BioTek, Winooski, USA) cihazları kullanılarak uygulanmıştır. ELISA testinin aşamaları gerçekleştirildikten sonra mikropiplakların optik dansite değerleri 450 nm dalga boyunda okutulmuştur. Testin değerlendirmesi kit içinde bulunan pozitif ve negatif kontrollerin ve hasta örneklerinin kızamık virüsü antijeni kaplı kuyucuklarda oluşturduğu reaksiyona bağlı renk değişikliği ELISA okuyucu ölçümlerinden elde edilen abzorban değerleri göz önüne alınarak yapılmıştır. Ölçülen optik dansite (OD) değerleri düzeltme faktörü ile çarpılarak elde edilen düzeltilmiş OD değerleri;

$\Delta A \text{ OD} < 0,100$ ise Anti-Measles IgM negatif

$\Delta A \text{ OD} > 0,200$ ise Anti-Measles IgM pozitif

$0,100 \leq \text{Test Corrected OD} \leq 0,200$ Anti-Measles IgM ara değer olarak sonuçlandırılmıştır.

3.2. Neopterin alıřma Prosedürü

Neopterin testi; Neopterin ELISA (IBL, Hamburg, Germany) kiti ile çalışılmıştır.

Çalışma için ELX50 (BioTek, Winooski, USA) ELISA yıkayıcı ve (ELX800, BioTek, Winooski, USA) ELISA okuyucu cihazları kullanılmıştır.

Analiz için ise Kc Junior yazılım sistemi kullanılarak okumalar yapılmıştır.

3.2.1. Kullanılan malzemeler

1. Micropipettler
2. Vorteks karıştırıcı
3. Reaktif hazneli 8 kanallı mikropipetör
4. Yıkama řiřesi
5. 450 nm'de absorbandsı okuyabilen mikrotitre plaka okuyucu
6. Deiyonize su
7. Kağıt havlular, pipet uçları ve zamanlayıcı

3.2.2. Uygulamalar

1. Her bir standart, kontrol, serum, plasma numunesinin 20 μl 'si, mikro-titre plakasının ilgili kısmına pipetlenmiştir.
2. Her kuyuya 100 μl enzim konjugatı pipetlenmiştir.
3. Her kuyuya 50 μl neopterin antiserum eklenmiřtir.
4. Siyah yapışkan folyo ile plaka kapatılmıştır. Karanlıkta 500 rpm olan shakerda 18-25 derecede 90 dakika inkübe edilmiştir.
5. Yapışkan folyo çıkarılmıştır. İnkübasyon solüsyonunu dökölüp 4x300 μl dilue wash buffer ile yıkanmıştır. Kağıt havlu üzerinde ters plakaya dokunarak fazla olan solüsyon çıkarılmıştır.

6. Substrat ve Stop solüsyonu kullanmak için, 8 kanallı micropipet kullanılmıştır. Pipetleme, substrat ve solüsyon işlemi aynı zaman aralıklarında yapılmıştır. Hava kabarcıklarının oluşması önlenmiştir.
7. Her kuyuya 150 µl TMB substrat solusyonu pipetlenmiştir.
8. 10 dak inkübasyona bırakılmıştır.
9. Her kuyuya 150 µl TMB stop solüsyonu eklenerek substrat reaksiyonu durdurulmuştur. Kısa bir süre hafifçe sallanarak karıştırılmıştır.
10. 15 dakika içinde 450 nm de okutulmuştur.

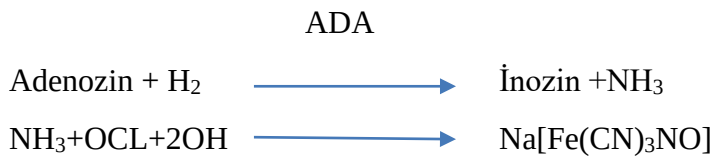
3.2.3. Sonuçların değerlendirilmesi

Kitin prospektüsüne göre < 10 nmol/L değerler normal, > 10 nmol/L değerler yüksek olarak verilmiştir.

3.3. ADA Aktivitesi Ölçümü

3.3.1. Metodun prensibi

ADA şekilde gösterildiği gibi adenzinden inozin oluşumunu katalize etmektedir. Bu sırada amonyak açığa çıkar. Amonyak, sodyum hipoklorid ve alkali ortamda fenol çözeltisi ile mavi renkli indefenol bileşiğine çevrilir. Bu reaksiyonda sodyum nitroprussiyat katalizör olarak görev yapar. Amonyak konsantrasyonu oluşan indofenol ile orantılıdır.



3.3.2. ADA çalışması için kullanılan cihazlar

1. Sartorius Basic Model Dijital Terazi
2. Waring Blender
3. Heidolph DIA 900
4. Braun Melsungen homojenizatör
5. Heidolph marka magnetik karıştırıcı

6. Wrlmix marka vortex karıştırıcı
7. Grant instruments CB₂ 5O₂ su banyosu
8. Shimadzu model UV mini 1240 spektrofotometre
9. Heraeus marka sepatech spektrofotometre
10. Braun marka 10-100; 100-250 ve 250-1000µl'lik otomatik pipetler
11. Plastik ve cam laboratuvar malzemeleri

3.3.3. ADA çalışması için kullanılan kimyasal maddeler

Çalışma esnasında kullanılan bütün kimyasal maddeler analiz için gereken biyokimyasal saflıkta hazırlanmıştır.

- Amonyum sülfat (NH₄)₂SO₄
- Potasyum dihidrojen fosfat KH₂PO₄
- Disodyum hidrojen fosfat Na₂HPO₄
- Adenozin Substrat
- Hipoklorit ise ticari olarak temin edilmiştir ve hipoklorit miktarı titrasyonla belirlendikten sonra uygun seyreltmeler yapılmak suretiyle kullanılmıştır.

3.3.4. ADA aktivitesinin ölçümü ve hesaplanması

Literatürde ADA aktivitesi ölçümü için çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Bu çalışma için uygunluğu ve tekrar edilebilirliği açısından Giusti tarafından tarif edilen metod kullanılmıştır [6].

$$\text{Aktivite (IU/L)} = \frac{(\text{AN} - \text{ANK})}{(\text{AS} - \text{ASK})} \times 50$$

AN: Numunenin absorbansı

ANK: Numune körünün absorbansı

AS: Standartın absorbansı

ASK: Standart körünün absorbansı

50: Faktör olup 60 dakikalık inkübasyon süresi ile açığa çıkan amonyak konsantrasyonu arasındaki çarpan.

Adenozin deaminaz aktivitesi deneyinin yapılışı

	Örnek Tüpü (Numune)	Kör Tüpü	Standart Tüpü	Standart Kör Tüpü
Adenozin Çözeltisi	0,5 ml	0,5 ml		
Örnek (Numune)	25 µl			
Standart Çözeltisi			0,5 ml	
(Amonyum Sülfat)				0,5 ml
Fosfat Tamponu				
Distile su			25 µl	25µl

Deney tüpleri karıştırıldıktan sonra 37°C su banyosunda 60 dakika süreyle inkübe edilir.

Aşağıda verilen sıra ile devam edilir.

Fenol nitroprussid çözeltisi	1,5 ml	1,5 ml	1,5 ml	1,5 ml
Örnek (Numune)		25 µl		
Alkali hipoklorid çözeltisi	1,5 ml	1,5 ml	1,5 ml	1,5 ml

Deney tüpleri karıştırıldıktan sonra 37°C su banyosunda 30 dakika daha inkübe edilmiştir.

Bunun ardından 628 nm dalga boyunda distile suya karşı absorpsanları ölçülmüştür. Bütün çözeltiler 0-4°C’de saklanmalıdır. 3 ve 5 nolu reaktifler kahverengi şişede saklanmalıdır. Absorpsan 1,00’in üstüne çıkarsa distile su ile 2-5 kez seyreltilerek deney tekrarlanmalıdır.

3.3.5. Reaktiflerin hazırlanışı

1. Fosfat tamponu (50 mM , pH 6,5) : 4,73 gr. $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ve 5,62 gr. $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ tartılıp distile suda çözülerek hacim 1 litreye tamamlanır.
2. Adenozin çözeltisi (2 mM) : 140 mg adenozin tartılıp 25 ml fosfat tamponunda(50 mM, pH 6,5), sıcak su banyosunda çözülerek hazırlanır ve soğutulur.
3. Amonyum sülfat stok çözeltisi (15 mM): 1,982 gr anhidroz amonyum sülfat $[(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4]$ tartılıp distile suda çözülerek hacim 1 litreye tamamlanır.

4. Amonyum sülfat standart çözeltisi ($75 \mu\text{M}$) : 0,5 ml amonyum sülfat stok çözeltisi fosfat tamponu kullanılarak 100 ml hacime tamamlanır.
5. Fenol nitroprussid çözeltisi (106 mM fenol ve 0,17 mM sodyum nitroprussid) : 10 gr fenol ve 50 mg sodyum nitroprussid tartılarak distile suda çözülür ve hacim 1 litreye tamamlanır.
6. Alkali hipoklorid çözeltisi (11 mM NaOCL ve 125 mM NaOH) : 125 ml 1 N NaOH ve 16,4 ml Clorox (%5 w/v) karıştırılır ve hacim distile suyla 1 litreye tamamlanır.

3.4. İstatistiksel Yöntem

Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesi ve tabloların oluşturulması amacıyla SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 15 kullanılmıştır. Ölçümle elde edilen sürekli değişkenlerin (nicel değişkenler) sunumu için ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri, kategorik değişkenlerin (nitel değişkenler) sunumu için ise frekans ve yüzde değerler kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Fisher's Exact testi kullanılmıştır. Nicel değişkenlerin karşılaştırılmasında ilk olarak parametrik test koşullarının (normal dağılıma uygunluğun araştırılması) sağlanıp sağlanmadığı Kolmogorov-Smirnov ya da Shapiro-Wilk testleri ile araştırılmıştır. İki bağımsız grubun karşılaştırılması amacıyla parametrik test koşulları sağlanmadığı için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesi amacıyla Spearman korelasyon katsayısı kullanılmış ve ilişkiler saçılım grafiği olarak da gösterilmiştir. Bütün istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ değeri kabul edilmiştir.

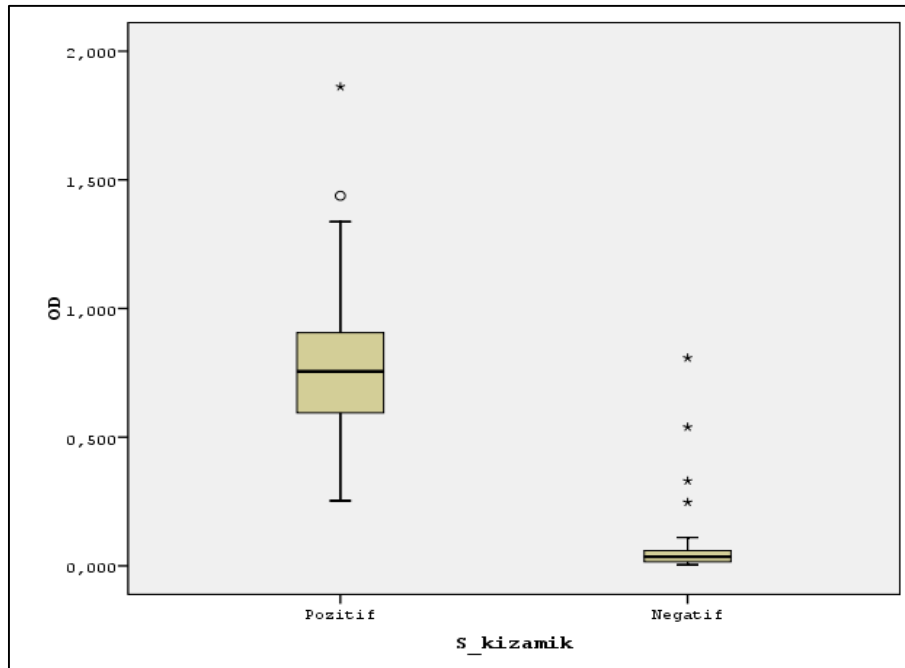
4. BULGULAR

Kızamık IgM pozitif hastalarda kızamık IgM OD değerleri minimum, median ve maksimum değerleri sırasıyla; 0,25, 0,76 ve 1,86 saptanmış, kızamık negatif hastalarda kızamık IgM OD değerleri minimum, median ve maksimum değerleri sırasıyla; 0,01, 0,03 ve 0,10 olarak belirlenmiş ve aralarındaki istatistiksel fark anlamlı bulunmuştur, ($p < 0,001$) (Çizelge 4.1 ve Şekil 4.1).

Çizelge 4.1. Kızamık IgM pozitif ve negatif hastalarda OD'nin minimum, maksimum ve ortalama değerleri

		OD					Z*	P
		Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum		
S_kızamık	Pozitif	0,77	0,25	0,76	0,25	1,86	-9,21	<0,001
	Negatif	0,08	0,15	0,03	0,01	0,10		

* Mann-Whitney U testi



Şekil 4.1. Kızamık IgM pozitif ve negatif hastalarda OD değerlerinin kutu (box-plot) grafiği ile gösterimi

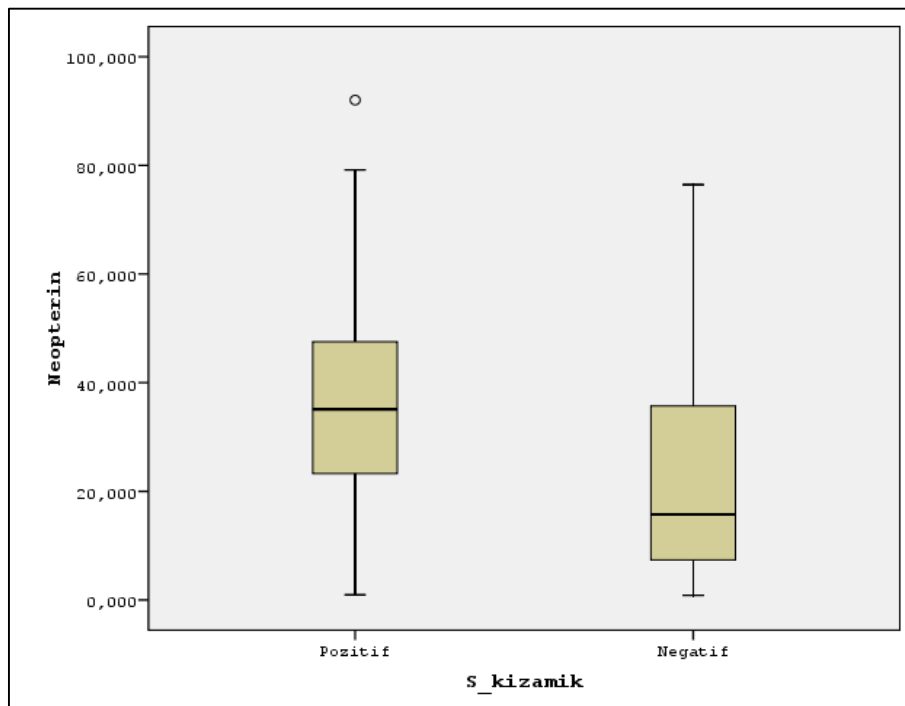
Kızamık IgM pozitif hastalarda neopterin değerleri minimum, median ve maksimum değerleri sırasıyla; 0,94, 35,11 ve 92,02 saptanmış, kızamık negatif hastalarda kızamık IgM neopterin değerleri minimum, median ve maksimum değerleri sırasıyla; 0,86, 15,73 ve 76,45

olarak belirlenmiş ve aralarındaki istatistiksel fark anlamlı bulunmuştur, ($p < 0,001$) (Çizelge 4.2 ve Şekil 4.2).

Çizelge 4.2. Kızamık IgM pozitif ve negatif hastalarda neopterin düzeyinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri

		Neopterin					Z*	P
		Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum		
S_kızamık	Pozitif	36,48	18,77	35,11	0,94	92,02	-3,77	<0,001
	Negatif	23,92	21,48	15,73	0,86	76,45		

* Mann-Whitney U testi



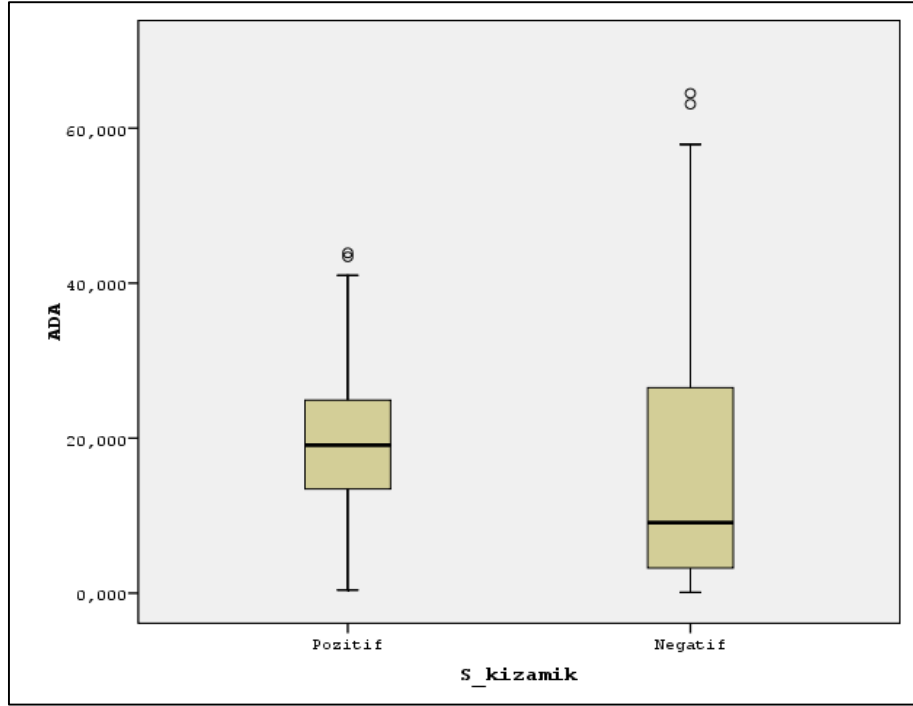
Şekil 4.2. Kızamık IgM pozitif ve negatif hastalarda neopterin değerlerinin kutu (box-plot) grafiği ile gösterim

Kızamık IgM pozitif hastalarda ADA değerleri minimum, median ve maksimum değerleri sırasıyla; 0,40 , 19,10 ve 43,90 saptanmış, kızamık negatif hastalarda kızamık IgM ADA değerleri minimum, median ve maksimum değerleri sırasıyla; 0,10, 9,10 ve 64,50 olarak belirlenmiş ve aralarındaki istatistiksel fark anlamlı bulunmuştur, ($p = 0,011$) (Çizelge 4.3 ve Şekil 4.3).

Çizelge 4.3. Kızamık IgM pozitif ve negatif hastalarda ADA aktivitesinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri

		ADA					Z*	P
		Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum		
S_kızamık	Pozitif	19,13	9,86	19,10	0,40	43,90	-2,54	0,011
	Negatif	16,94	18,77	9,10	0,10	64,50		

* Mann-Whitney U testi



Şekil 4.3. Kızamık IgM pozitif ve negatif hastalarda ADA değerlerinin kutu (box-plot) grafiği ile gösterimi

Pozitif saptanan sonuçlara ait örneklerin %86,8'i döküntü tarihinden itibaren ilk 0-5 günlük dönemde, %13,2'si ise 6-15 günlük dönemde alınan kan örneklerinden oluşmuştur. Negatif saptanan sonuçlara ait örneklerin tamamı 0-5 günlük dönemde alınan kan örneklerinden oluşmuştur (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4. Döküntü tarihlerine göre kızamık IgM pozitiflik oranlarının istatistiksel analizi

			Kızamık		Total
			Pozitif	Negatif	Pozitif
Dokuntu	0-5 gun	Hasta sayısı	118	40	158
		%	86,8%	100,0%	89,8%
	6-15 gun	Hasta sayısı	18	0	18
		%	13,2%	0%	10,2%
Total		Hasta sayısı	136	40	176
		%	100,0%	100,0%	100,0%

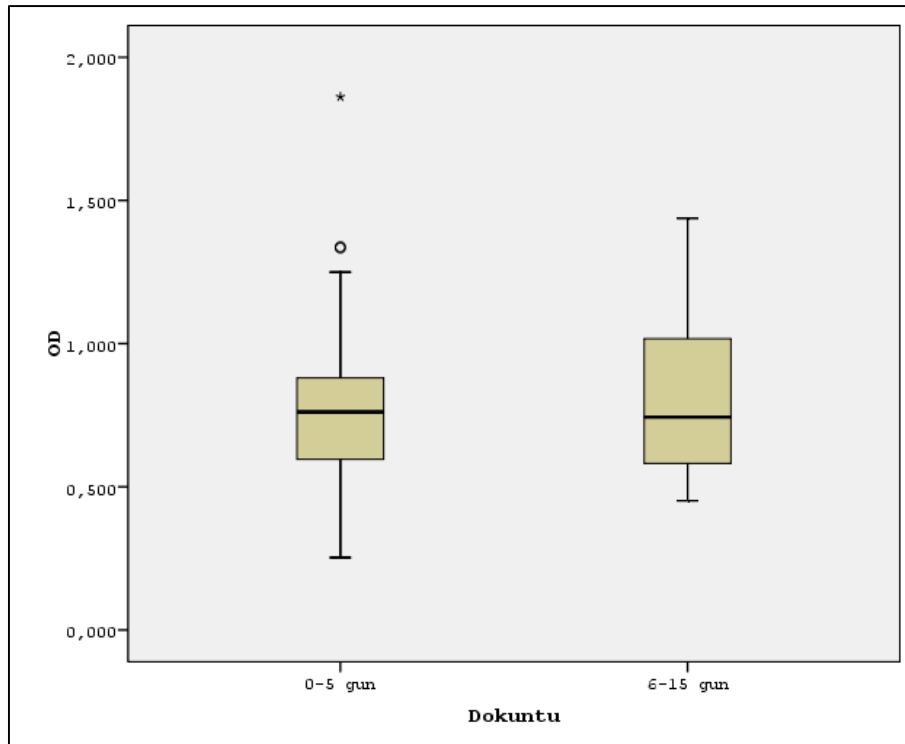
Fisher's Exact Test: Ki-kare değeri=5,897 p=0,014

Kızamık pozitif grupta döküntü tarihlerine göre kızamık IgM OD değerleri açısından 0-5 gün ve 6-15 günlük dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir, ($p = 0,579$) (Çizelge 4.5 ve Şekil 4.4).

Çizelge 4.5. Kızamık IgM pozitif hastalarda döküntü tarihlerine göre OD'nin minimum, maksimum ve ortalama değerleri

		OD					Z*	P
		Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum		
Dokuntu	0-5 gün	0,764	0,25	0,76	0,25	1,86	-0,56	0,579
	6-15 gün	0,82	0,28	0,74	0,45	1,44		

* Mann-Whitney U testi



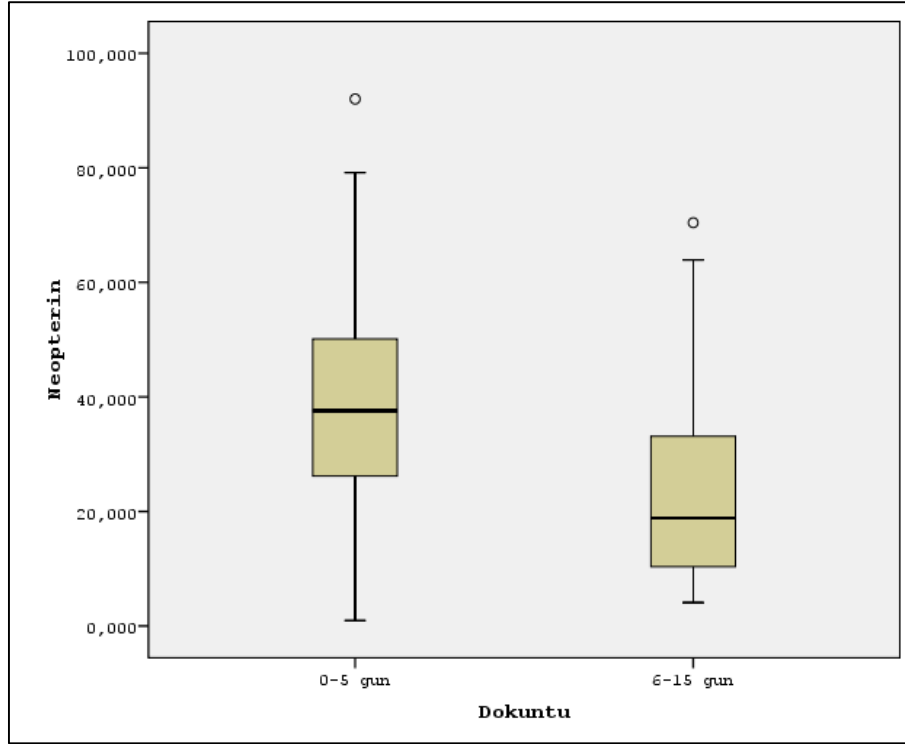
Şekil 4.4. Kızamık IgM pozitif hastalarda döküntü tarihlerine göre OD'nin kutu (box-plot) grafiği ile gösterimi

Kızamık IgM pozitif grupta döküntü tarihlerine göre neopterin değerleri için 0-5 günlük dönemde median değeri 37,58, 6-15 günlük dönemde ise median değeri 18,83 olarak bulunmuştur. 0-5 ve 6-15 günlük dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür, ($p = 0,002$) (Çizelge 4.6 ve Şekil 4.5).

Çizelge 4.6. Kızamık IgM pozitif grupta döküntü tarihlerine göre neopterin düzeyinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri

		Neopterin					Z*	P
		Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum		
Dokuntu	0-5 gun	38,32	18,17	37,58	0,94	92,02	-3,17	0,002
	6-15 gun	24,40	18,67	18,83	4,01	70,41		

* Mann-Whitney U testi



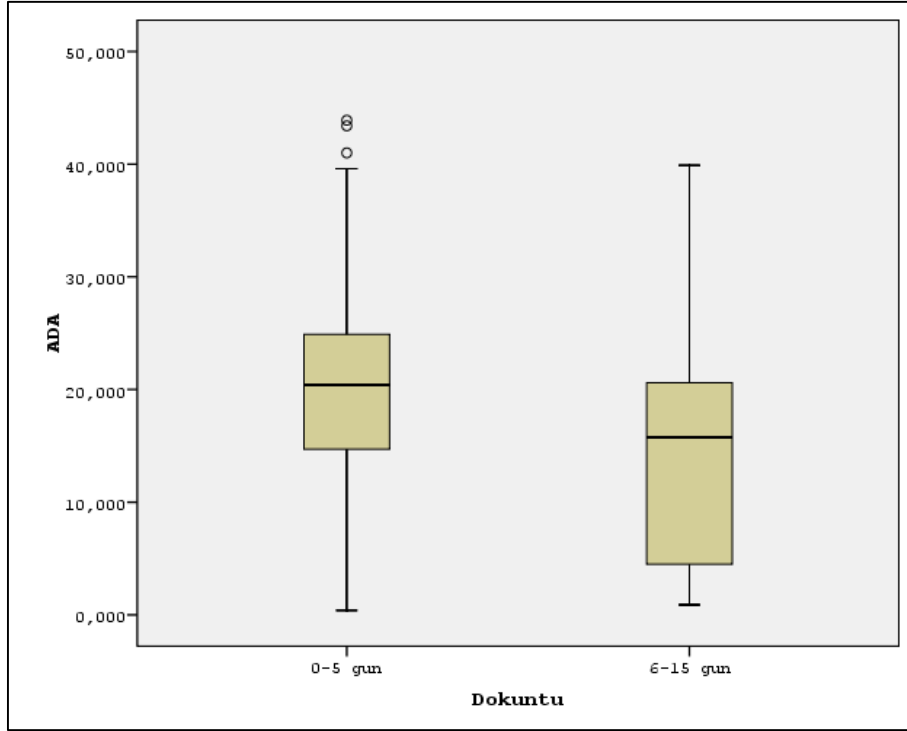
Şekil 4.5. Kızamık IgM pozitif grupta döküntü tarihlerine göre neopterin düzeylerinin kutu (box-plot) grafiği ile gösteri

Kızamık IgM pozitif grupta döküntü tarihlerine göre ADA değerleri 0-5 günlük dönemde daha yüksek değerler saptanmış ancak 6-15 günlük dönemle arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir, ($p = 0,082$) (Çizelge 4.7 ve Şekil 4.6).

Çizelge 4.7. Kızamık IgM pozitif grupta döküntü tarihlerine göre ADA aktivitesinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri

		ADA					Z*	P
		Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum		
Dokuntu	0-5 gun	19,73	9,64	20,40	0,40	43,90	-1,74	0,082
	6-15 gun	15,24	10,73	15,75	0,90	39,90		

* Mann-Whitney U testi



Şekil 4.6. Kızamık IgM pozitif grupta döküntü tarihlerine göre ADA aktivitesinin kutu (box-plot) grafiği ile gösterimi

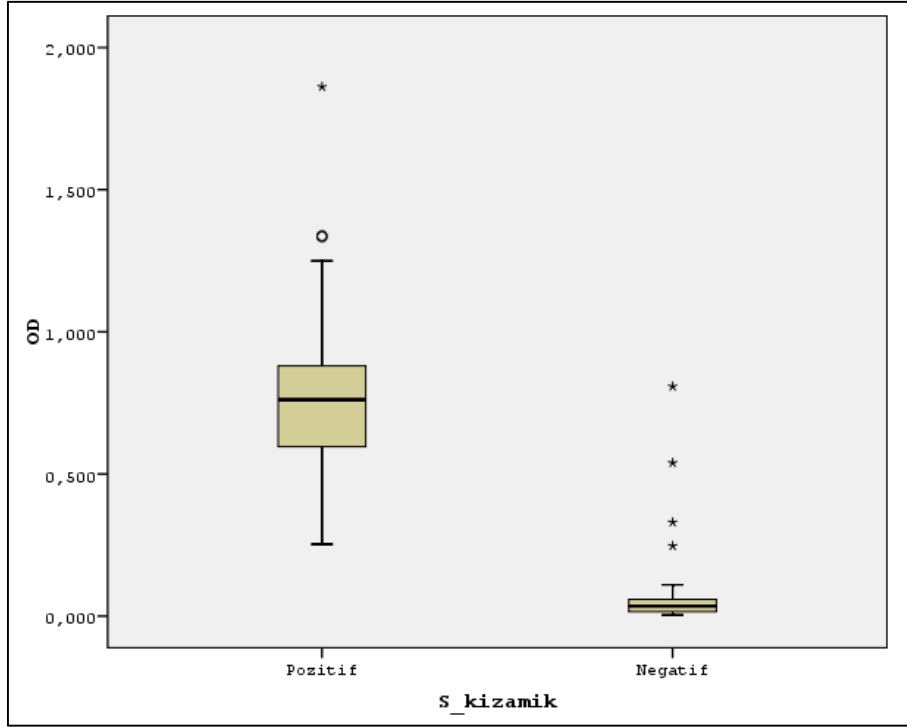
Kızamık IgM pozitif ve negatif grupta 0-5 günler arası değerler karşılaştırıldığında;

Kızamık IgM OD değerleri 0-5 günlük dönemde daha yüksek saptanmış aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur, ($p < 0,001$) (Çizelge 4.8 ve Şekil 4.7).

Çizelge 4.8. Kızamık IgM pozitif ve negatif hasta gruplarında 0-5 günler arası OD'nin minimum, maksimum ve ortalama değerleri

		OD					Z*	P
		Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum		
S_kızamık	Pozitif	0,76	0,25	0,76	0,25	1,86	-9,05	<0,001
	Negatif	0,08	0,15	0,04	0,01	0,81		

* Mann-Whitney U testi



Şekil 4.7. Kızamık IgM pozitif ve negatif hasta gruplarında 0-5 günler arası OD'nin kutu (box-plot) grafiği ile gösterimi

Kızamık IgM pozitif ve negatif grupta 0-5 günler arası değerler karşılaştırıldığında;

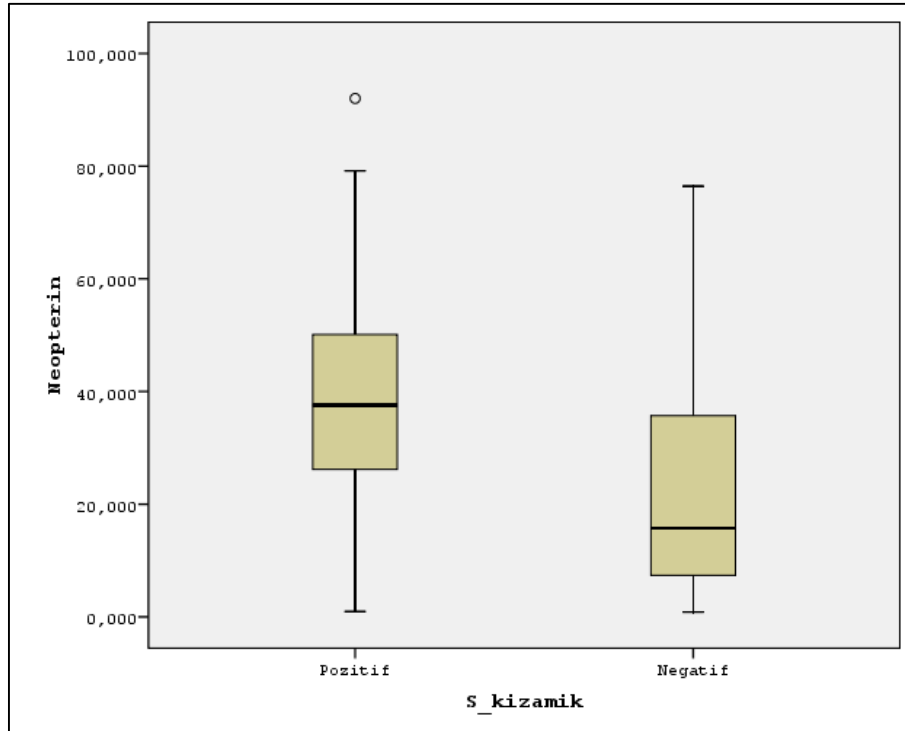
Kızamık IgM pozitif grupta neopterin değerleri 0-5 günlük dönemde daha yüksek saptanmış, negatif grupla aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur,

($p < 0,001$) (Çizelge 4.9 ve Şekil 4.8).

Çizelge 4.9. Kızamık IgM pozitif ve negatif hasta grubunda 0-5 günler arası neopterin düzeylerinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri

		Neopterin					Z*	P
		Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum		
S_kizamik	Pozitif	38,32	18,17	37,58	0,94	92,02	-4,14	<0,001
	Negatif	23,92	21,41	15,73	0,86	76,45		

* Mann-Whitney U testi



Şekil 4.8. Kızamık IgM pozitif ve negatif hasta gruplarında 0-5 günler arası neopterin düzeylerinin kutu (box-plot) grafiği ile gösterimi

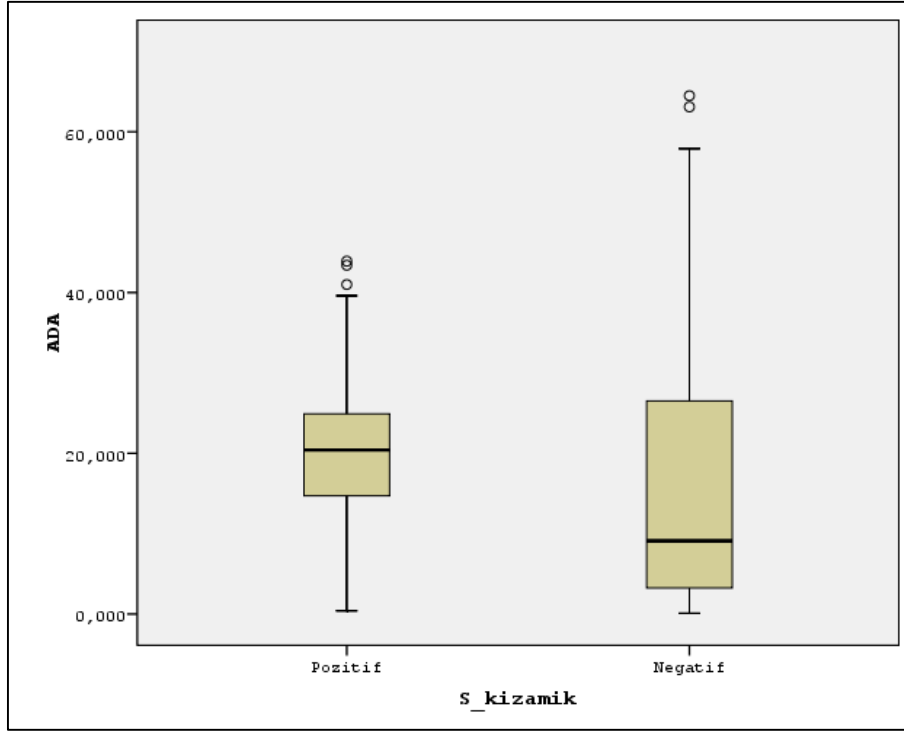
Kızamık IgM pozitif ve negatif grupta 0-5 günler arası değerler karşılaştırıldığında;

Kızamık IgM ve ADA değerleri 0-5 günlük dönemde daha yüksek saptanmış aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur, ($p < 0,001$) (Çizelge 4.10 ve Şekil 4.9).

Çizelge 4.10. Kızamık IgM pozitif ve negatif hasta grubunda 0-5 günler arası ADA aktivitesinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri

		ADA					Z*	P
		Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum		
S_kizamik	Pozitif	19,73	9,64	20,40	0,40	43,90	-2,74	<0,001
	Negatif	16,94	18,77	9,10	0,10	64,50		

* Mann-Whitney U testi



Şekil 4.9. Kızamık IgM pozitif ve negatif hasta gruplarında 0-5 günler arası ADA aktivitesinin kutu (box-plot) grafiği ile gösterimi

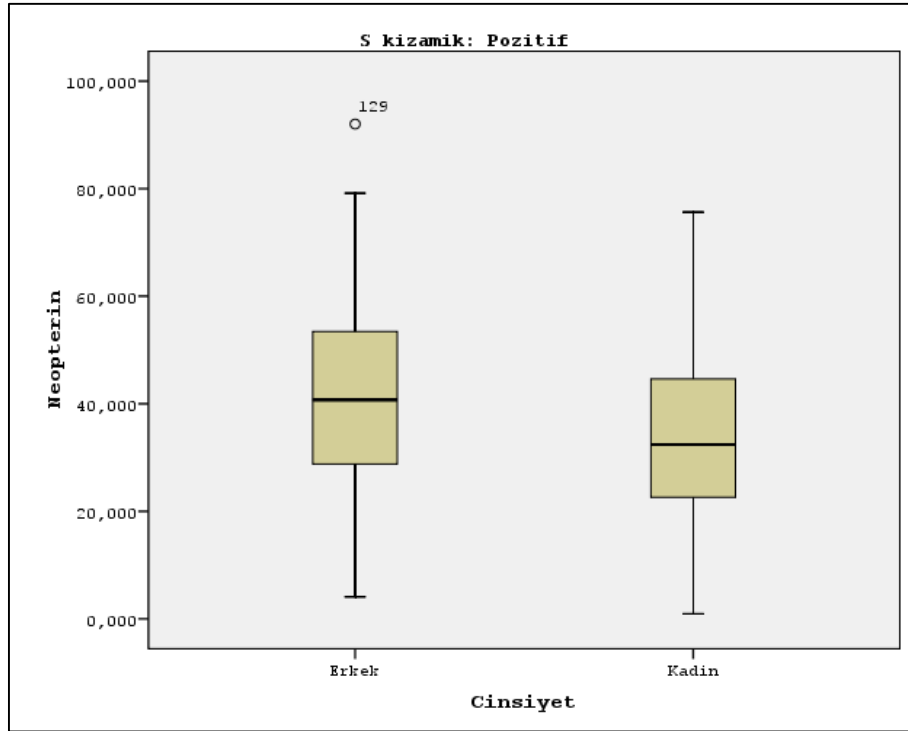
Kızamık IgM pozitif olduğu bilinen 136 örneğin 82'si kadın, 54'ü erkek cinsiyete aitti. Kızamık IgM negatif olduğu bilinen kontrol grubuna ait 40 örneğin ise 20'si kadın, 20'si erkeklerden oluşmaktaydı.

Kızamık IgM pozitif hastalarda neopterin düzeyi açısından erkeklerde median değer daha yüksek bulunmuş ve kadın/erkek cinsiyet arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır, ($p=0,032$) (Çizelge 4.11 ve Şekil 4.10).

Çizelge 4.11. Kızamık IgM pozitif hasta grubunda cinsiyete göre neopterin düzeylerinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri

		Neopterin					Z*	P
		Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum		
Cinsiyet	Erkek	40,59	19,45	40,72	4,01	92,02	-2,14	0,032
	Kadın	33,68	17,89	32,41	0,94	75,65		

* Mann-Whitney U testi



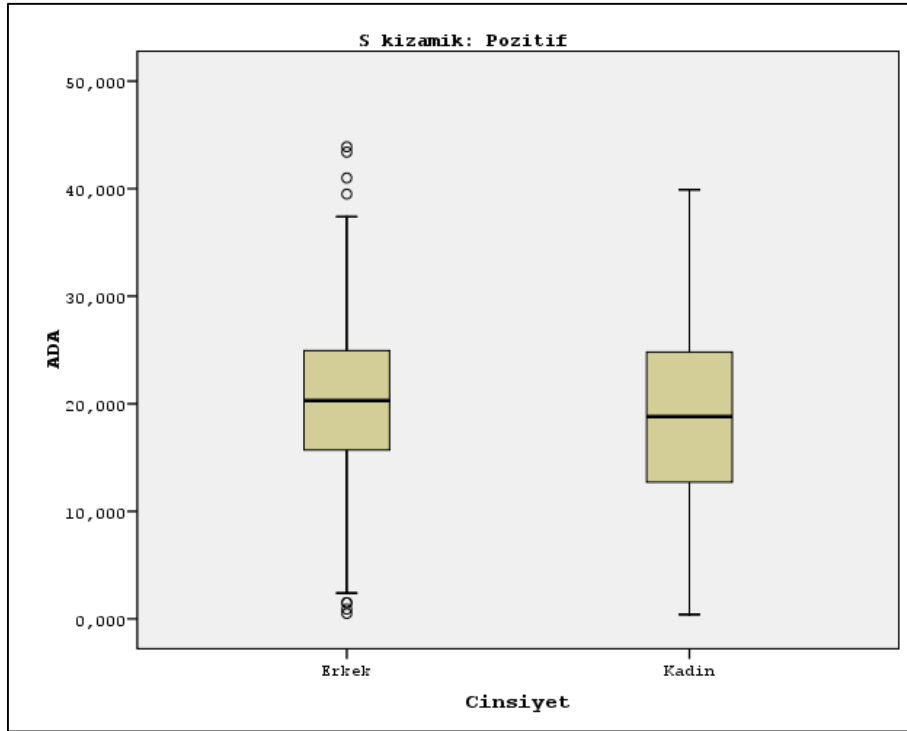
Şekil 4.10. Kızamık IgM pozitif hasta grubunda cinsiyete göre neopterin düzeylerinin kutu (box-plot) grafiği ile gösterimi

ADA aktivitesi açısından ise kadın/erkek cinsiyet arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır, ($p=0,807$)

Çizelge 4.12. Kızamık IgM pozitif hasta grubunda cinsiyete göre ADA aktivitesinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri

		ADA					Z*	P
		Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum		
Cinsiyet	Erkek	19,60	10,63	20,30	0,50	43,90	-0,24	0,807
	Kadın	18,82	9,37	18,80	0,40	39,90		

* Mann-Whitney U testi



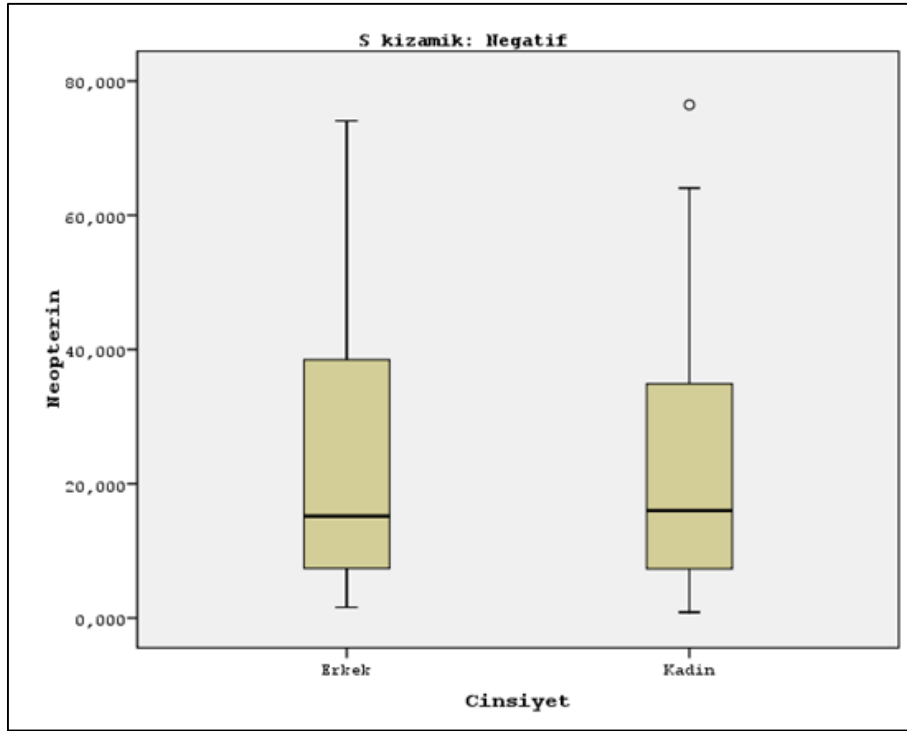
Şekil 4.11. Kızamık IgM pozitif hasta grubunda cinsiyete göre ADA aktivitesinin kutu (box-plot) grafiği ile gösterimi

Kızamık IgM negatif hastalarda neopterin düzeyi ve ADA aktivitesi açısından kadın/erkek cinsiyet arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır, ($p = 0,871$ ve $0,705$) (Çizelge 4.13 ve Şekil 4.12).

Çizelge 4.13. Kızamık IgM negatif hasta grubunda cinsiyete göre neopterin düzeylerinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri

		Neopterin					Z*	P
		Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum		
Cinsiyet	Erkek	24,60	21,39	15,17	1,60	74,07	-0,16	0,871
	Kadin	23,25	21,96	16,01	0,86	76,45		

* Mann-Whitney U testi

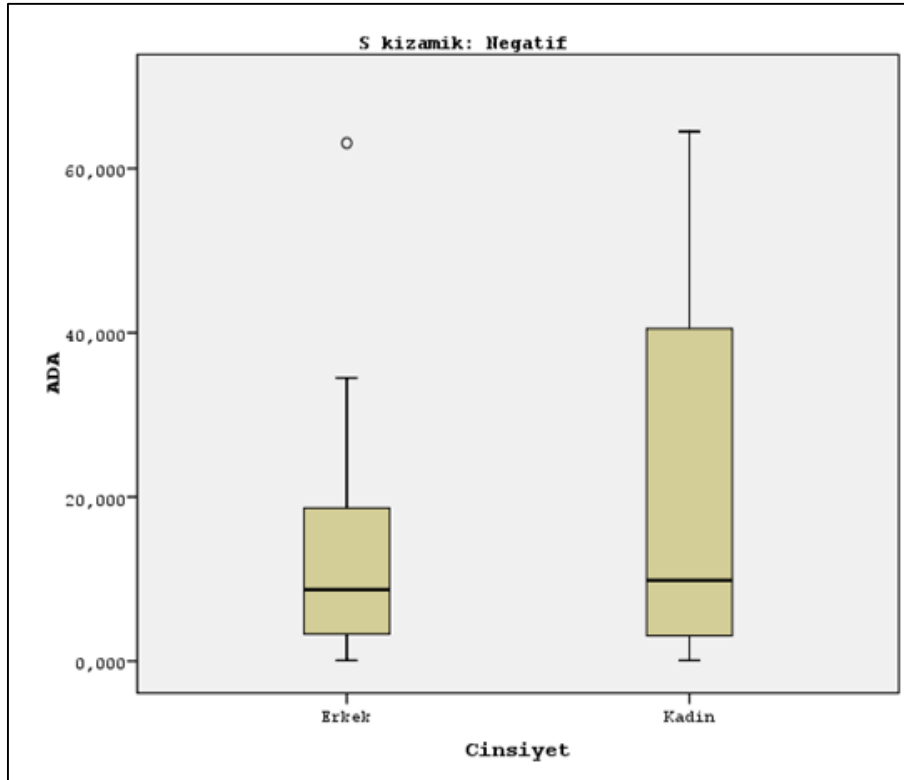


Şekil 4.12. Kızamık IgM negatif hasta grubunda cinsiyete göre neopterin düzeylerinin kutu (box-plot) grafiği ile gösterimi

Çizelge 4.14. Kızamık IgM negatif hasta grubunda cinsiyete göre ADA aktivitesinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri

		ADA					Z*	P
		Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum		
Cinsiyet	Erkek	13,76	15,22	8,70	0,10	63,10		
	Kadin	20,13	21,68	9,85	0,10	64,50	-0,38	0,705

* Mann-Whitney U testi



Şekil 4.13. Kızamık IgM negatif hasta grubunda cinsiyete göre ADA aktivitesinin kutu (box-plot) grafiği ile gösterimi

Pozitif hasta grubuna ait yaş ortalaması 15,39 , median değer ise 7 bulunmuş, negatif hasta grubuna ait yaş ortalaması 8,63, median değer ise 3,5 bulunmuştur.

Pozitif hasta grubunda; Kızamık IgM OD ve neopterin değerlerinin yaş grupları ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. P değerleri sırasıyla, 0,068 ve 0,640 hesaplanmıştır. ADA ve yaş arasında ise negatif yönde korelasyon anlamlı bulunmuştur, ($p = 0,008$) (Çizelge 4.15 ve Şekil 4.14).

Çizelge 4.15. Kızamık IgM pozitif hasta grubunda; OD, neopterin, ADA ve yaş gruplarının birbirleriyle korelasyonu

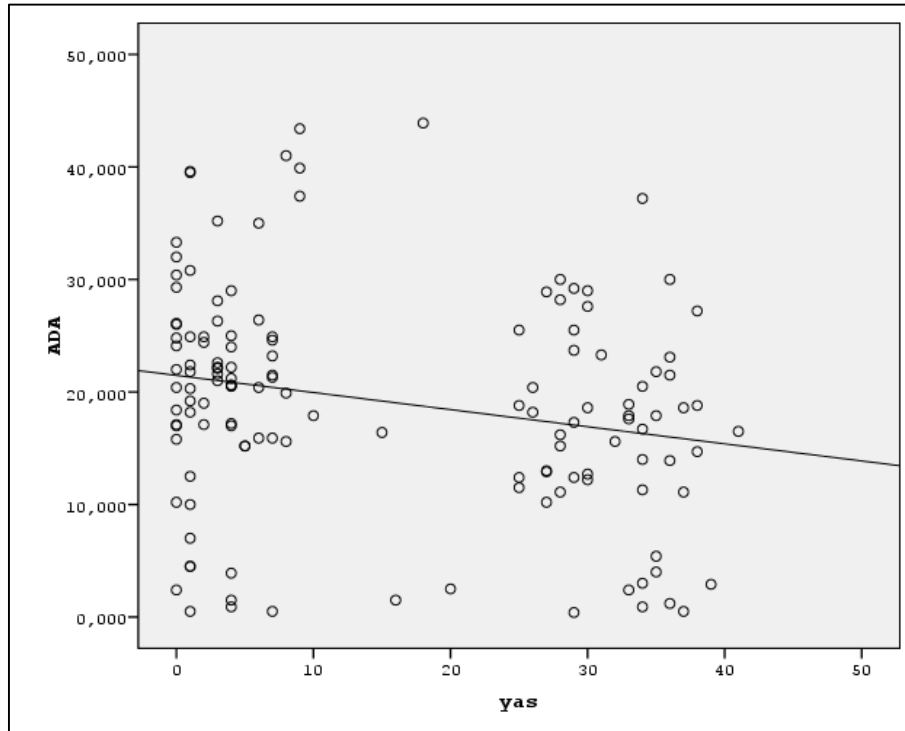
			OD	Neopterin	ADA	yaş
*Spearman's rho	OD	Correlation Coefficient	1,00	-0,06	0,04	0,16
		Sig. (2-tailed)	.	0,46	0,64	0,068
		N	136	136	136	136
	Neopterin	Correlation Coefficient	-0,06	1,00	0,08	-0,04
		Sig. (2-tailed)	0,46	.	0,35	0,640
		N	136	136	136	136
	ADA	Correlation Coefficient	0,04	0,08	1,00	-0,225(**)

Çizelge 4.15. (devam) Kızamık IgM pozitif hasta grubunda; OD, neopterin, ADA ve yaş gruplarının birbirleriyle korelasyonu

		OD	Neopterin	ADA	yaş
yaş	Sig. (2-tailed)	0,64	0,35	.	0,008
	N	136	136	136	136
	Correlation Coefficient	0,16	-0,04	-0,225(**)	1,00
	Sig. (2-tailed)	0,068	0,640	0,008	.
	N	136	136	136	136

* Spearman's rho testi

** p= 0,01 level (2-tailed).



Şekil 4.14. Kızamık IgM pozitif hasta grubunda ADA ile yaş arasındaki negatif korelasyonun grafiği

Negatif hasta grubunda; Kızamık IgM OD ve ADA değerlerinin yaş grupları ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. P değerleri sırasıyla, 0,833 ve 0,542 hesaplanmıştır.

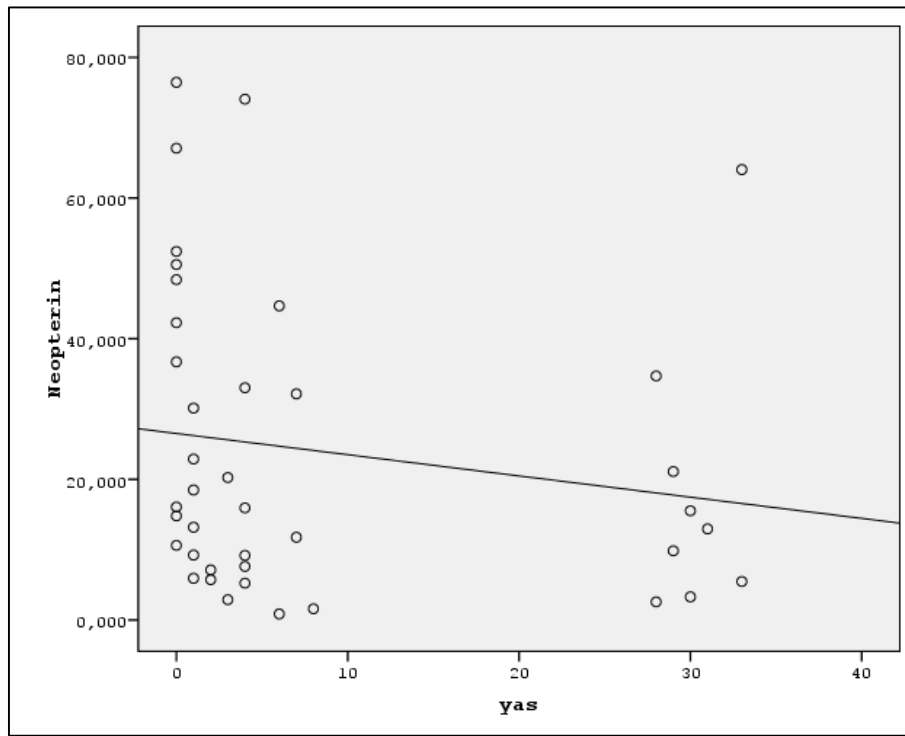
Neopterin ve yaş arasında ise negatif yönde korelasyon anlamlı bulunmuştur, (p= 0,019) (Çizelge 4.16 ve Şekil 4.15).

Çizelge 4.16. Kızamık IgM negatif hasta grubunda; OD, neopterin, ADA ve yaş gruplarının birbirleriyle korelasyonu

			OD	Neopterin	ADA	yaş
*Spearman's rho	OD	Correlation	1,00	-0,21	-0,19	-0,03
		Coefficient				
		Sig. (2-tailed)	.	0,19	0,24	0,833
	Neopterin	N	40	40	40	40
		Correlation	-0,21	1,00	0,12	-0,37(**)
		Coefficient				
		Sig. (2-tailed)	0,19	.	0,46	0,019
	ADA	N	40	40	40	40
		Correlation	-0,19	0,12	1,00	-0,10
		Coefficient				
		Sig. (2-tailed)	0,24	0,46	.	0,542
	yaş	N	40	40	40	40
		Correlation	-0,03	-0,37(**)	-0,10	1,00
		Coefficient				
		Sig. (2-tailed)	0,833	0,019	0,542	.
		N	40	40	40	40

* Spearman's rho testi

** p= 0,05 level (2-tailed).



Şekil 4.15. Kızamık IgM negatif hasta grubunda neopterin ile yaş arasındaki negatif korelasyonun grafiği

5. TARTIŞMA

Neopterinin uyarılmış hücresel immün yanıtın bir biyokimyasal belirteci olduğu kabul edilmektedir [1]. Birçok viral enfeksiyonda neopterin düzeylerinin arttığı bilinmektedir. HIV pozitif hastalar, Kırım-Kongo kanamalı ateşi ve Dengue virüs enfeksiyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda neopterin düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir [31,74,75]. Tüberkülozlu hastalarda da neopterin düzeylerinin arttığını gösteren çok sayıda araştırma mevcuttur [75,76]. Kızamıkta, SSPE hastalarında yapılmış çok eski çalışmaların olduğu görülmüş ancak akut kızamık enfeksiyonu geçirmekte olan hastalarda neopterin düzeyi ve ADA aktiviteleri ile ilgili şu ana kadar yapılmış çalışmaya rastlanmamıştır [77,78]. Neopterin düzeyi hastalarda erken tanı belirteci olabilir. Grüngrief ve arkadaşları (1999) hepatit C olgularında neopterin düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptamışlardır. HIV pozitif hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada neopterinin prognostik bir belirteç olarak yararlı olduğu gösterilmiştir [42]. Pnömonili hastalarda yapılan çalışmalarda serum neopterin düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir [79]. Bir başka çalışmada da artmış neopterin düzeylerinin mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [80]. Bizim çalışmamızdaki hasta grubunda hastalığın prognozu, mortalite ve morbiditesi, SSPE gibi komplikasyonların gelişimi vb. gibi durumlar açısından hasta takibi yapılamamış olması çalışmamızın kısıtlamalarından biridir.

Çalışmamızda kızamık pozitif hastalarda kızamık IgM OD değerleri minimum, median ve maksimum değerleri sırasıyla; 0,25, 0,76 ve 1,86 saptanmıştır. 0,20 OD değerinin üzeri pozitif olarak kabul edildiğine göre bu durum, çalışma grubunun, düşük pozitif, pozitif ve yüksek pozitif değerlere sahip geniş bir hasta örneklem grubunu kapsadığını göstermektedir. Çalışmamızın esas amaçlarından olan kızamık hastalığını geçirmekte olan kızamık IgM pozitif hasta grubunda negatif gruba göre neopterin düzeylerinin anlamlı derecede yüksek saptanması çalışmanın en önemli bulgularından biri olarak ortaya çıkmıştır ($p<0,001$). Akut kızamık enfeksiyonunda neopterin düzeyi ile ilgili literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmamış olmasına rağmen diğer enfeksiyon hastalıklarında neopterin düzeyinin araştırıldığı çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir. Serum neopterin düzeyleri, enfeksiyonlar, cerrahi girişimler ve malign hastalıkların yanı sıra IFN tedavisi alanlarda da yükselmektedir [21,81]. Hücresel immün sistem göstergesi olarak, pek çok malignite, enfeksiyon hastalıkları ve otoimmün hastalıkta kan ve idrarda neopterin düzeyleri artmaktadır [78,82]. Son zamanlarda, HIV-1 hastalarında dolaşımdaki IFN- γ 'nin arttığı

bildirilmiştir. Enfeksiyon ile neopterin konsantrasyonları arasında güçlü bir korelasyon gözlemlenmiştir. Daha yüksek neopterin konsantrasyonları, T hücrelerinin antijenlere cevabını olumsuz yönde etkileyebilmektedir [83].

Siherdon ve arkadaşlarının yetişkin yoğun bakım hastalarında yaptıkları bir çalışmada C-reaktif protein (CRP) ile birlikte neopterin düzeylerinin de enfeksiyonlu hastalarda arttığını bildirmişlerdir [84,85]. Çalışmamızda pozitif ve negatif grup arasında neopterin düzeyi arasında oldukça büyük bir fark görülmüş ($p<0,001$) olup diğer çalışmalarda istatistiksel olarak bu kadar anlamlı çıkan sonuca rastlanmamıştır. Bu da neopterin kızamık hastalığının erken tanısında bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesi fikrini desteklemektedir.

Döküntü tarihlerine göre incelendiğinde neopterin düzeylerinin ilk 5 günlük dönemde alınan kan örneklerinde 6-15 günlük dönemde alınanlara göre anlamlı derecede yüksek saptandığı görülmüştür ($p=0,002$). İlk 5 günlük dönemde neopterin median değeri: 37,58, 6-15 günlük dönemde 18,83 olarak hesaplanmıştır. Kızamık hastalarında ilk 3 günlük dönemde hastaların %20 sinde spesifik IgM antikoru saptanamamakta sadece moleküler testlerle virüs varlığı belirlenebilmektedir. Bu nedenle ilk 5 günlük dönemde neopterin ve ADA'nın yüksek saptanması akut dönemde kızamık tanısında yardımcı olabilir. Akut solunum yolu hastalıklarında yapılan bir çalışmada erken dönem ve iyileşme dönemi neopterin düzeyleri karşılaştırılmış ve hastaların akut serumlarında 34,2 nmol/ L, iyileşen serumlarda 5,1 nmol/L olarak ortalama neopterin düzeyleri belirlenmiştir [21]. Bu da neopterin düzeylerinin hastalığın özellikle ilk günlerinde ve akut dönemde tanıda yardımcı olabileceğini göstermiştir. Kızamık pozitif ve negatif grupta 0-5 günler arası değerler karşılaştırıldığında; Kızamık IgM pozitif grupta neopterin değerleri 0-5 günlük dönemde median değer 37,58, negatif grupta median değer 15,73 saptanmış ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,001$). Kızamık IgM negatif hasta grubunun da aslında ateş, döküntü şikayetleri olan ve kızamık ön tanısı ile örnek gönderilen hasta grubu olduğu göz önüne alındığında bu grupta neopterin düzeylerinin daha düşük çıkması neopterin kızamık hastalığı akut döneminde diğer döküntülü ateş etkenlerinin ayırıcı tanısında da kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bununla ilgili diğer döküntülü ateş etkenlerinin pozitif saptandığı hasta grupları ile karşılaştırmalı çalışma sonuçlarına ihtiyaç vardır. Çalışmamızın kısıtlamalarından biri de tüm hastalarda aşılama bilgilerine ulaşılamamış olması ve aşıya bağlı IgM pozitifliği ile vahşi virüse bağlı IgM pozitifliği arasında neopterin ve ADA açısından bir kıyaslama yapılamamış olmasıdır. Kızamık IgM pozitif hastalarda

neopterin düzeyi açısından erkeklerde median değer daha yüksek bulunmuş ve kadın/erkek cinsiyet arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ($p = 0,032$). Bunun sebebi ile ilgili net bir açıklama yapılamamış olmakla birlikte çalışmanın yapıldığı popülasyona bağlı olarak farklı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir [13,85,91,92].

Kızamık IgM pozitif hasta grubunda neopterin değerlerinin yaş grupları ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir negatif korelasyon saptanmamıştır ($p = 0,64$). Kızamık IgM negatif hasta grubunda ise neopterin ve yaş arasında negatif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p = 0,019$). Yani yaş küçüldükçe neopterin düzeyinin yükseldiği görülmüştür.

Yapılan bir çalışmada herhangi bir hastalıkla ilişkisi olmaksızın serum neopterin düzeylerinin yaş ile değiştiği gösterilmiştir [21]. 18 yaş altında ve 75 yaş üzerinde serumda neopterin düzeyi yüksek saptanırken, 18-75 yaş arası döneme bakıldığında yaş ile ilişkili neopterin düzeyinde değişim görülmemektedir [82,86]. Daito ve arkadaşlarının hastaların 8'i 30 yaş üzerinde, 6'sı 30 yaş altında olması koşuluyla 14 kronik hepatit B'li hasta üzerinde yaptığı çalışmada, serum neopterin düzeyleri ile yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır [86]. Lucas ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise, enfeksiyon hastalığı olmayan, stres altındaki 302 sağlıklı erişkinde hastaların yaşı arttıkça serum neopterin düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir [87]. Negatif hasta grubunda böyle bir korelasyon saptanmasının sebebi bu grup hastanın kızamık dışı döküntülü ateş hastalığı olan vakalar olması veya negatif hasta grubunun yaş median değerinin pozitif gruba göre daha düşük olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

ADA T lenfosit aktivasyonu ve hücrel immünitenin özgün olmayan bir belirteci olarak kabul edilmektedir [88]. T lenfositlerin önemli rol oynadığı tüberküloz gibi enfeksiyöz hastalıklarda ADA aktivitesinin arttığı bilinmektedir [89-91].

Çalışmamızda ADA aktivitesi açısından kızamık IgM pozitif hastalarda negatif hastalara göre daha yüksek median değerler elde edilmiş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,011$). Akut kızamık enfeksiyonunda ADA aktivitesi ile ilgili de literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Tbc plörezili olgularda plevral sıvı ADA aktivitesinin arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur [92,93]. Solomon ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada plevral sıvı ve serum ADA aktivitesi araştırılmış ve Tbc'li olgularda

serum ADA aktivitesinin malignite, pnömoni ve romatoid artritli olgulardan daha yüksek olduğu saptanmıştır [94].

Kızamık pozitif grupta döküntü tarihlerine göre ADA değerleri 0-5 günlük dönemde daha yüksek saptanmış ancak 6-15 günlük dönemle arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p = 0,082$). İlk 5 günlük dönemde ADA median değeri 20,40, 6-15 günlük 15,75 olarak bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada Düşük ADA aktivitesi tbc plörezinin başlangıç döneminde saptanabilmiş ve tekrarlayan torasentezlerde düzeyin arttığı görülmüştür [95].

Kızamık IgM pozitif hasta grubunda yaş ile ADA aktivitesi arasında negatif yönde korelasyon saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p= 0,008$). Negatif hasta grubunda ise anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Vasudha ve arkadaşlarının (2006) 158 viral hepatitli hastada yaptıkları çalışmada ADA aktivitesi sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ancak yaş grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kaya ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 73 hepatit B ve 71 hepatit C hastası incelenmiş ve serum ADA ve transaminaz aktiviteleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [96].

Çalışmamızda kadın/erkek cinsiyet arasında ADA aktivitesi açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 0,807$). Akciğer tüberkülozlu hastalarda ülkemizden yapılan çalışmalarda da serum ADA aktivitesi ile cinsiyet arasında bir korelasyon saptanmamıştır. [79,97].

6. SONUÇ

Kızamık IgM pozitif hasta grubunda negatif gruba göre neopterin düzeyleri ve ADA aktivitesinin anlamlı derecede yüksek saptanması çalışmamızın en önemli bulgularından biri olarak ortaya çıkmıştır. Döküntü tarihlerine göre incelendiğinde neopterin düzeylerinin ilk 5 günlük dönemde alınan kan örneklerinde 6-15 günlük döneme göre anlamlı derecede yüksek saptandığı görülmüştür. ADA aktivitesi de 0-5 günlük dönemde daha yüksek saptanmış ancak 6-15 günlük dönemle arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Bu bulgularla akut dönemde iyileşme dönemine göre her iki parametrenin de yüksek saptanması akut faz reaktanı gibi davrandıklarını düşündürmektedir. Kızamık hastalığında ilk üç günde hastaların bir kısmında henüz IgM pozitifleşmeden neopterin düzeyi ve ADA aktivitesinin yüksek saptanması, bunların kızamık ön tanısı için ön ve destekleyici bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür. Kızamık IgM pozitif hastalarda neopterin düzeyi açısından erkeklerde median değer daha yüksek saptanmış olup cinsiyetin önemi konusunda yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür. Kızamık IgM pozitif hasta grubunda neopterin değerlerinin yaş grupları ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamış, ADA aktivitesi arasında ise negatif yönde korelasyon saptanmış ve yaş küçüldükçe ADA aktivitesinin arttığı görülmüştür.

Sonuç olarak, bulgularımız eşliğinde neopterin düzeyi ve ADA aktivitesinin birer biyobelirteç olarak kızamık hastalığında akut dönemde tanıda yardımcı olabileceğini göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Fuchs, D., Weiss, G., and Wachter, H. (1993). Neopterin, biochemistry and clinical use as a marker for cellular immune reactions. *International Archives of Allergy and Immunology*, 101(1), 1-6.
2. Werner, R., Werner-Felmayer, G., Fuchs, D., Hausen, A., Reibnegger, G., Yim, J., and Wachter, H. (1990). Tetrahydrobiopterin biosynthetic activities in human macrophages, fibroblasts, THP-1, and T 24 cells. GTP-cyclohydrolase I is stimulated by interferon-gamma, and 6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase and sepiapterin reductase are constitutively present. *Journal of Biological Chemistry*, 265(6), 3189-3192.
3. Johnston, D. T., Gagos, M., Raio, N., Ragolia, L., Shenouda, D., Davis-Lorton, M. A., and De Leon, J. R. (2006). Alterations in serum neopterin correlate with thrombolysis in myocardial infarction risk scores in acute coronary syndromes. *Coronary Artery Disease*, 17(6), 511-516.
4. Westermann, J., Thiemann, F., Gerstner, L., Tatzber, F., Kozák, I., Bertsch, T., and Krüger, C. (2000). Evaluation of a new simple and rapid enzyme-linked immunosorbent assay kit for neopterin determination. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 38(4), 345-353.
5. İnternet: *Immunoassay Portfolio*. Web: https://www.iblinternational.com/media/catalog/product/R/E/RE59321_IFU_EU_en_Neopterin_ELISA_2018-10_sym4.pdf, adresinden 18 Kasım 2019'da alınmıştır.
6. Giusti, G., and Galanti, B. (1984). Colorimetric method. Edt. Bergmeyer, H. U., In: *Methods of enzymatic analysis*. 1st Edition. Weinheim, Germany: Verlag Chemie, 315-323.
7. Wachter, H., Fuchs, D., Hausen, A., Reibnegger, G., and Werner, E. R. (1989). Neopterin as marker for activation of cellular immunity: immunologic basis and clinical application. *Advances in Clinical Chemistry*, 27, 81-141.
8. Zvetkova, E., Wirleitner, B., Tram, N. T., Schennach, H., and Fuchs, D. (2001). Aqueous extracts of *Crinum latifolium* (L.) and *Camellia sinensis* show immunomodulatory properties in human peripheral blood mononuclear cells. *International Immunopharmacology*, 1(12), 2143-2150.
9. Zimmerman, A. W., Jyonouchi, H., Comi, A. M., Connors, S. L., Milstien, S., Varsou, A., and Heyes, M. P. (2005). Cerebrospinal fluid and serum markers of inflammation in autism. *Pediatric Neurology*, 33(3), 195-201.
10. Durukan, H., Hürmeriç, V., Akgül, E. Ö., Erdem, Ü., Kılıç, S., Erbil, K., ve Bayraktar, Z. (2004). Üveitli olgularda idrar neopterin düzeyi ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. *Medikal Network Oftalmoloji*, 11(3), 238-242.
11. Beigel J. (2005). The emerging utility of neopterin. *Clinical Immunology*, 116, 1-2.

12. Hyland, K., and Howells, D. W. (1988). Analysis and clinical significance of pterins. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, (429), 95-121.
13. Wachter, P. (1979). Chapter 19 Europium chalcogenides: EuO, EuS, EuSe and EuTe. *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths*, (2), 507-574.
14. Rokos, H., Rokos, K., Frisius, H., and Kirstaedter, H. J. (1980). Altered urinary excretion of pteridines in neoplastic disease. Determination of biopterin, neopterin, xanthopterin, and pterin. *Clinica Chimica Acta*, 105(2), 275-286.
15. Stea, B., Halpern, R. M., Halpern, B. C., and Smith, R. A. (1981). Urinary excretion levels of unconjugated pterins in cancer patients and normal individuals. *Clinica Chimica Acta*, 113(3), 231-242.
16. Dhondt, A. A., Schillemans, J., and De Laet, J. (1982). Blue tit territories in populations at different density levels. *Ardea-Wageningen*, 70, 185-188.
17. Werner, E. R., Werner-Felmayer, G., Fuchs, D., Hausen, A., Reibnegger, R., Yim, J. J., and Wachter, H. (1991). Biochemistry and function of pteridine synthesis in human and murine macrophages. *Pathobiology*, 59(4), 276-279.
18. Conrad, F., Bodner, E., Fuchs, D., Grubauer, G., Hausen, A., Reibnegger, G., and Wachter, H. (1984). Determination of neopterin-a marker of cellular immunity-in gastrointestinal and pancreatic carcinoma. *Biochemical and Clinical Aspects of Pteridines*, 3, 357-366.
19. Fuchs, D., Weiss, G., Reibnegger, G., and Wachter, H. (1992). The role of neopterin as a monitor of cellular immune activation in transplantation, inflammatory, infectious, and malignant diseases. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 29(3-4), 307-344.
20. Windholz, M., Budavari, S., Stroumtsos, L. Y., and Fertig, M. N. (1976). *The Merck index. An encyclopedia of chemicals and drugs*. (9th Edition). Rahway: Merck & Corporation, 117.
21. Berdowska, A., and Zwirska-Korczala, K. (2001). Neopterin measurement in clinical diagnosis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 26(5), 319-329.
22. Murr, C., Widner, B., Wirleitner, B., and Fuchs, D. (2002). Neopterin as a marker for immune system activation. *Current Drug Metabolism*, 3(2), 175-187.
23. Werner-Felmayer, G., Werner, E. R., Fuchs, D., Hausen, A., Reibnegger, G., and Wachter, H. (1990). Neopterin formation and tryptophan degradation by a human myelomonocytic cell line (THP-1) upon cytokine treatment. *Cancer Research*, 50(10), 2863-2867.
24. Baize, S., Leroy, E. M., Georges, A. J., Capron, M., Bedjabaga, I., and Mavoungou, E. (2002). Inflammatory responses in Ebola virus-infected patients. *Clinical and Experimental Immunology*, 128(1), 163-168.

25. Rieder, J., Lirk, P., and Hoffmann, G. (2003). Neopterin as a potential modulator of tumor cell growth and proliferation. *Medical Hypotheses*, 60(4), 531-534.
26. Hamerlinck, F. F. V., Van Gool, T., Faber, W. R., and Kager, P. A. (2000). Serum neopterin concentrations during treatment of leishmaniasis: Useful as test of cure?. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 27(1), 31-34.
27. Baier-Bitterlich, G., Fuchs, D., Murr, C., Reibnegger, G., Werner-Felmayer, G., Sgonc, R., and Wachter, H. (1995). Effect of 7, 8-neopterin on tumor necrosis factor- α induced programmed cell death. *FEBS Letter*, 95, 227-232.
28. Schobersberger, W., Hoffmann, G., Hobisch-Hagen, P., Böck, G., Völkl, H., Baier-Bitterlich, G., and Fuchs, D. (1996). Neopterin and 7, 8-dihydroneopterin induce apoptosis in the rat alveolar epithelial cell line L2. *FEBS Letters*, 397(2-3), 263-268.
29. Schobersberger, W., Jelkmann, W., Fandrey, J., Frede, S., Wachter, H., and Fuchs, D. (1995). Neopterin-induced suppression of erythropoietin production in vitro. *Pteridines*, 6(1), 12-16.
30. Wirleitner, B., Obermoser, G., Böck, G., Neutrauer, G., Schennach, H., Sepp, N., and Fuchs, D. (2003). Induction of apoptosis in human blood T cells by 7, 8-dihydroneopterin: The difference between healthy controls and patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical Immunology*, 107(3), 152-159.
31. Chan, C. P., Choi, J. W., Cao, K. Y., Wang, M., Gao, Y., Zhou, D. H., and Lehmann, M. (2006). Detection of serum neopterin for early assessment of dengue virus infection. *Journal of Infection*, 53(3), 152-158.
32. Kaleli, I., Demir, M., Cevahir, N., Yılmaz, M., ve Demir, S. (2006). Serum neopterin levels in patients with replicative and nonreplicative HBV carriers. *BMC Infectious Diseases*, 6(1), 157-162.
33. Fuchs, D., Hausen, A., Kofler, M., Kosanowski, H., Reibnegger, G., and Wachter, H. (1984). Neopterin as an index of immune response in patients with tuberculosis. *Lung*, 162(1), 337-346.
34. Huber, C., Batchelor, J. R., Fuchs, D., Hausen, A., Lang, A., Niederwieser, D., Reibnegger, G., Swetly, P., Tropmair, J., and Wachter, H. (1984). Immune response-associated production of neopterin. Release from macrophages primarily under control of interferon-gamma. *Journal of Experimental Medicine*, 160(1), 310-316.
35. Yuksekol, I., Ozkan, M., Akgul, O., Tozkoparan, E., Al-Rashed, M., Balkan, A., ve Demirci, N. (2003). Urinary neopterin measurement as a non-invasive diagnostic method in pulmonary tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 7(8), 771-776.
36. Müller, M. M., Curtius, H. C., Herold, M., and Huber, C. H. (1991). Neopterin in clinical practice. *Clinica Chimica Acta*, 201(1-2), 1-16.
37. Hausen, A., Fuchs, D., and Reibnegger, G. (1989). Neopterin in clinical use. *Pteridines* (1), 3-10.

38. Reibnegger, G., Fuchs, D., Grubauer, G., Hausen, A., and Wachter, H. (1984). Neopterin excretion during incubation period, clinical manifestation and reconvalescence of viral infection. Edt. Pfeleiderer, W., Wächter, H., and Curtius, H. C., In: *Biochemical and Clinical Aspects of Pteridines*, 3rd Edition. Berlin-New York: Walter de Gruyter, 433-437.
39. Yenişehirli, G., ve Bulut, Y. (2006). Yoğun bakım ünitesinden izole edilen enterokok suşlarında antibiyotik direnci. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 26(5), 477-82.
40. Murr, C., Schroecksadel, K., Schönitzer, D., Fuchs, D., and Schennach, H. (2005). Neopterin concentrations in blood donors differ between AB0 blood group phenotypes. *Clinical Biochemistry*, 38(10), 916-919.
41. Razumovitch, J. A., Fuchs, D., Semenкова, G. N., and Cherenkevich, S. N. (2004). Influence of neopterin on generation of reactive species by myeloperoxidase in human neutrophils. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1672(1), 46-50.
42. Baier-Bitterlich, G., Fuchs, D., and Wachter, H. (1997). Chronic immune stimulation, oxidative stress, and apoptosis in HIV infection. *Biochemical Pharmacology*, 53(6), 755-763.
43. Oxenkrug, G., Tucker, K. L., Requentina, P., & Summergrad, P. (2011). Neopterin, a marker of interferon-gamma-inducible inflammation, correlates with pyridoxal-5'-phosphate, waist circumference, HDL-cholesterol, insulin resistance and mortality risk in adult Boston community dwellers of Puerto Rican origin. *American Journal of Neuroprotection and Neuroregeneration*, 3(1), 48-52.
44. Widner, B., Laich, A., Sperner-Unterweger, B., Ledochowski, M., and Fuchs, D. (2002). Neopterin production, tryptophan degradation, and mental depression – what is the link?. *Brain, Behavior and Immunity*, 16(5), 590-595.
45. Sauer, A. V., Brigida, I., Carriglio, N., and Aiuti, A. (2012). Autoimmune dysregulation and purine metabolism in adenosine deaminase deficiency. *Frontiers in Immunology*, (3), 265.
46. Balis, M. E. (1985). Adenosine deaminase and malignant cells. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 451, 142-149.
47. Corrons, J. L. V., Rozman, C., Pujades, M. A., Colomer, D., Vila, E. P., Anegón, I., and Montserrat, E. (1988). Combined assay of adenosine deaminase, purine nucleoside phosphorylase, and lactate dehydrogenase in the early clinical evaluation of B-chronic lymphocytic leukemia. *American Journal of Hematology*, 27(3), 157-162.
48. Martin, M., Centelles, J., Huguet J., Echevarne, F., Colomer, D., Vives-Corróns, J., and Franco R. (1993). Surface expression of adenosine deaminase in mitogen-stimulated lymphocytes. *Clinical and Experimental Immunology*, 93(2), 286–291.
49. İnternet: Dolezal, T. (2001). *Adenosine deaminase. Review of physiological roles*. Web: <http://www.entu.cas.cz/fyziol/seminars/ada.html>, adresinden 22 Kasım 2019'da alınmıştır.

50. İnternet: Evans C. *Adenosine demainase*. Web: <http://ccvans.myweb.uga.edu/bcmb8010/report.pdf>, adresinden 27 Kasım 2019'da alınmıştır.
51. Rosi, F., Tabucchi, A., Carlucci, F., Galieni, P., Lauria, F., Zanoni, L., and Pagani, R. (1998). 5'-nucleotidase activity in lymphocytes from patients affected by B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Clinical Biochemistry*, 31(4), 269-272.
52. Gakis, C. (1996). Adenosine deaminase (ADA) isoenzymes ADA1 and ADA2: Diagnostic and biological role. *European Respiratory Journal*, 9(4), 632-633.
53. Ungerer, J. P., Ossthuizen, H. M., Bissbort, S. H., and Vermaak, W. J. (1996). Serum adenosine deaminase isoenzymes and diagnostic application. *Clinical Chemistry*, 38(7), 1322-1326.
54. Seegmiller, J. E. (1985). Overview of possible relation of defects in purine metabolism to immune deficiency a. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 451(1), 9-19.
55. Ratech, H., Martinuik, F., and Borer, W. (1988). Differential expression of adenosine deaminase isoenzymes in acute leukemia. *Blood*, 72, 1627-1632.
56. Ho, A. D., and Ganeshaguru, K. (1988). Enzymes of purine metabolism in lymphoid neoplasms, clinical relevance for treatment with enzyme inhibitors. *Klinische Wochenschrift*, 66(11), 467-474.
57. Drexler, H. G., Gaedicke, G., and Minowada, J. (1985). Biochemical enzyme analysis in acute leukaemia. *Journal of Clinical Pathology*, 38(2), 117-127.
58. Bennett, J. E., Dolin, R., and Blaser, M. J. (2014). *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases: Vol. 1*. Edinburgh: Elsevier Health Sciences, 72-73.
59. Venna, I. C. (2003). Nelson textbook of pediatrics. *Indian Journal of Pediatrics*, 70(11), 892-892.
60. Kliegman, R. M., Behrman, R. E., Jenson, H. B., and Stanton, B. M. (2007). *Nelson textbook of pediatrics e-book*. Edinburgh: Elsevier Health Sciences, 88-89.
61. Centers for Disease Control and Prevention. (2015). Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. *Washington DC Public Health Foundation*, 2, 20-22.
62. Pickering, L. K., Baker, C. J., Kimberlin, D. W. and Long, S. S. (2012). *Measles red book: Report of the Committee on Infectious Disease*. Illinois: American Academy of Pediatrics, 98-103.
63. Morley, D. C. (1974). Measles in the developing world. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 67(11), 1112-1115.
64. Kaplan, L. J., Daum, R. S., Smaron, M., and McCarthy, C. A. (1992). Severe measles in immunocompromised patients. *Jama*, 267(9), 1237-1241.

65. İnternet: World Health Organization. (2002). *The World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life*. World Health Organization, Web: <https://www.who.int/whr/2002/en/>, adresinden 12 Aralık 2019'da alınmıştır.
66. Pei, L., Wen, G. F., Song, W. L., Yang, N., and Liu, C. F. (2015). Risk factors for the development of acute respiratory distress syndrome in children with measles. *The Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 17(3), 245-248.
67. Lo Vecchio, A., Krzysztofiak, A., Montagnani, C., Valentini, P., Rossi, N., Garazzino, S., Raffaldi, I., Di Gangi, M., Esposito, S., Vecchi, B., Melzi, M. L., Lanari M., Zavarise, G., Bosis, S., Valenzise, M., Cazzato, S., Sacco, M., Govoni, M. R., Mozzo, E., Cambriglia, M. D., Bruzzese, E., Di Camillo, C., Pata, D., Graziosi, A., Sala, D., Magurano, F., Villani, A., Guarino, A., Galli, L., and SITIP Measles Study Group. (2019). Complications and risk factors for severe outcome in children with measles. *Archives of Disease in Childhood*, 315290.
68. Buonsenso, D., Supino, M.C., La Penna, F., Scateni, S., Marchesi, A., Reale, A., Boccuzzi, E., and Mediterr, J. (2018). Laboratory biomarkers to facilitate differential diagnosis between measles and Kawasaki Disease in a pediatric emergency room: A retrospective study. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 10(1), e 2018033.
69. Krugman, S., Katz, S. L., Gershon, A. A., and Wilfert, C. M. (1998). Diagnosis of acute exanthematous diseases. (Edt. Krugman, S., Katz, S. L., Gershon, A. A., and Hotez, P. J.). In: *Krugman's infectious diseases of children*. (10th Edition). USA: Mosby, 709-714.
70. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. (2003). *Red book: 2003 report of the Committee on Infectious Diseases*. USA: American Academy of Pediatrics, 128-140.
71. Redd, S. C., Markowitz, L. E., and Katz, S. L. (1999). *Measles vaccine*. (Edt. Plotkin, S. A. and Orenstein, W. A.) In: *Vaccines*, 3rd Edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 222-266.
72. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. (2009). *Genişletilmiş bağışıklama programı genelgesi*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı, 17.
73. Mac Neil, A., Lee, C., and Dietz, V. (2014). Issues and considerations in the use of serologic biomarkers for classifying vaccination history in household surveys. *Vaccine*, 32(39), 4893– 4900.
74. Kırkoyun-Uysal, H., Sohrabi, P., and Kocazeybek B. (2016). Neopterin and Soluble CD14 levels as indicators of immune activation in cases with indeterminate pattern and true positive HIV-1 infection. *PLoS One*, 11(3), e0152258.
75. Eisenhut, M. (2013). Neopterin in diagnosis and monitoring of infectious diseases. *Journal of Biomarkers*, 196432, 1-10.
76. Shintaku, H., Murata, R., Hattori, H., Matsuoka, O., Nakajima, T., Imamura, T., and Sawada Y. (1993). Neopterin in subacute sclerosing panencephalitis. *Chemistry and Biology of Pteridines and Folates*, 247-250.

77. Murata, R., Hattori, H., Matsuoka, O., Nakajima, T., and Shintaku, H. (1992). Ferritin, creatine kinase, and neopterin in subacute sclerosing panencephalitis. *Brain and Development*, 14(6), 391-395.
78. Bozkurt, E., Gödekmerdan, A., Elbasan, Z., ve Alp, N. (2002). Akut koroner sendromlu hastalarda yeni bir inflamasyon göstergesi olan serum neopterin seviyeleri. *Türk Kardiyoloji Derneği Araştırması*, 30, 473-477.
79. Koşar, F., Yurt, S., Arpınar, B., Şeker, B., Özçelik-Kutbay, H., ve Uzun, H. (2015). Plevral tüberküloz tanısında plevra sıvısı adenoazin deaminaz ve neopterin düzeylerinin kıyaslanması. *Tüberküloz ve Toraks*, 63(4), 243-249.
80. Adamik, B., Kübler-Kielb, J., Golebiowska, B., Gamian, A., and Kübler, A. (2000). Effect of cardiac surgery with cardiopulmonary bypass on plasma levels of nitric oxide metabolites, Neopterin and procalcitonin: correlation with mortality and postoperative complications. *Intensive Care Medicine*, 26, 1259–1267.
81. Ellaurie, M., Calvelli, T., and Rubinstein, A. (1992). Neopterin concentrations in pediatric human immunodeficiency virus infection as predictor of disease activity. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 11, 286-289.
82. Hamerlinck, F. F. V. (1999). Neopterin: A review. *Experimental Dermatology*, 8, 167-176.
83. Fuchs, D., Shearer, G. M., Boswell, R. N., Clerici, M., Reibnegger, G., Werner, E. R., Zajac, R. A., and Wachter H. (1990). Increased serum neopterin in patients with HIV-1 infection is correlated with reduced in vitro interleukin-2 production. *Clinical and Experimental Immunology*, 80(1), 44–48.
84. Ayata, A., Genç, H., ve Sütçü, R. (2004). Çocukluk çağı enfeksiyonlarının tanı ve takibinde prokalsitonin, neopterin ve C-reaktif proteinin rolü. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 2(1), 11-17.
85. Fukushima, T., and Nixon, C. (1980). Analysis of reduced forms of biopterin in biological tissues and fluids. *Analytical Biochemistry*, 102(1), 176-188.
86. Daito, K., Suou, T., and Kawasaki, H. (1994). Serum and urinary neopterin levels in patients with chronic hepatitis B treated with interferon. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*, 83(3), 303-316.
87. Lucas, R. B., Ponsonby, A. L., and Stress, K. (2007). Mid-life stress is associated with both-up and down- regulation of markers of humoral and cellular immunity. *Stress*, 10(4), 351-361.
88. Ateş, Y., Ergün, H., Tüzün, A., Bağcı, S., Kurt, İ., İnal, A., Polat, Z., ve Dağalp K. (2005). Ailesel Akdeniz Ateşi olan hastalarda lenfosit alt grupları ve serum adenoazin deaminaz düzeyleri. *Akad Gastroenteroloji Dergi*, 4(2), 112–116.
89. Collazos, J., España, P., Mayo, J., Martínez, E., and Izquierdo F. (1998). Sequential evaluation of serum adenosine deaminase in patients treated for tuberculosis. *Chest*, 114(2), 432–435.

90. Bittencourt, P. L., Farias, A. Q., and Porta, G. (2008). Frequency of concurrent autoimmune disorders in patients with autoimmune hepatitis: Effect of age, gender, and genetic background. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 42(3), 300–305.
91. Teufel, A., Weinmann, A., and Kahaly, G.J. (2010). Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 44(3), 208–213.
92. Burgess, L. J., Maritz, F. J., Le Roux, I., and Taljaard, J. J. (1995). Use of adenosine deaminase as a diagnostic tool for tuberculous pleurisy. *Thorax*, 50(6), 593-594.
93. Banales, J. L., Pineda, R. L., and Fitzgerald, J. M. (1991). Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions. A report of 218 patients and review of the literature. *Chest*, 99(2), 355-357.
94. Al-Shammary, F. J. (1997). Adenosine deaminase activity in serum and pleural effusions of tuberculous and non-tuberculous patients. *Biochemistry and Molecular Biology International*, 43(4), 763-779.
95. Gopi, A., Madhavan, S. M., Sharma, S., and Sahn, S. (2007). Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest*, 131, 880-889.
96. Kaya, S., Cetin, E. S., Aridogan, B. C., Arikan, S., and Demirci, M. (2007). Adenosine deaminase activity in serum of patients with hepatitis – a useful tool in monitoring clinical status. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 40(4), 288–292.
97. Alataş, F., Uslu, S., Moral, H., Alataş, Ö., Metintaş, M., Erginal, S., ve Uçgun, İ. (2003). Akciğer tüberkülozunda serum adenoazin deaminaz aktivitesi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 51(3), 277-281.

EKLER

EK-1. Etik Kurulu Karar Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

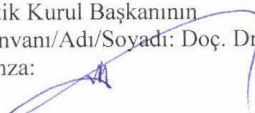
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kızamık Enfeksiyonu İle Serum Neopterin Düzeyi Ve Adenozin Deaminaz İlişkisinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ DR. ABDURAHMAN YURTARSLAN ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	T.C Sağlık Bakanlığı İl Sağlık Müdürlüğü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman YURTARSLAN Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No:56 Yenimahalle-06200/ANKARA
	TELEFON	0 312 336 96 81
	FAKS	0 312 336 96 81
	E-POSTA	cavidetoprak6@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Mustafa KAVUTÇU			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi			
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	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☒		
	Diğer ise belirtiniz			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Lütfi DOĞAN
İmza:



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

EK-1. (devam) Etik Kurulu Karar Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kızamık Enfeksiyonu İle Serum Neopterin Düzeyi Ve Adenozin Deaminaz İlişkisinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SIGORTA	☐					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐					
	ILAN	☐					
	YILLIK BİLDİRİM	☐					
	SONUÇ RAPORU	☐					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2019-09/401	Tarih: 18.09.2019					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Lütfi DOĞAN						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza	
Doç. Dr. Lütfi DOĞAN	Genel Cerrahi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Olcay KANDEMİR	Patoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Necati ALKİŞ	Tıbbi Onkoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Mustafa ARSLAN	Fizyoloji/Anestezi	Gazi Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Nur AKSAKAL	Halk Sağlığı	Gazi Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		
Doç. Dr. Tolga Reşat AYDOS	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Doç. Dr. Aşkın Esen HASTÜRK	Beyin Cerrahi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Doç. Dr. Neriman SARI	Hematoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Doç. Dr. Eşref Oğuz GÜVEN	Üroloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Doç. Dr. Merih KIZIL ÇAKAR	Hematoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		
Doç. Dr. Nazan ÇİLEDAĞ GÖKBAYRAK	Radyoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Op. Dr. Hakan BULAK	Genel Cerrahi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Uz. Dr. Özlem ŞEN	Anestezi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		
Av. Arzu BATUR	Avukat	Ankara İl Sağlık Md.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		
Uz. Fiz. Müh. Dinçer YEĞEN	Fiz. Mühendisi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		

Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Lütfi DOĞAN
İmza:

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

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, Adı : NARİN, Deniz
 Uyruğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 29/08/1984 ANKARA
 Medeni hali : Bekar
 Telefon : 0542 662 55 06
 E-posta : denis_narin@hotmail.com



Eğitim Derecesi	Program	Mezuniyet Yılı
Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi/Tıbbi Biyokimya A.D.	Devam Ediyor
Lisans	Niğde Üniversitesi/Biyoloji Bölümü	2006
Lise	50.Yıl Süper Lisesi	2002

İş deneyimi, Yıl	Çalıştığı Yer	Görev
2016-devam ediyor	Ankara Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Mikrobiyoloji Laboratuvarı Viroloji Bölümü	Biyolog
2015	Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi PGD Laboratuvarı	Biyolog
2013-2015	Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genetik Bölümü	Biyolog
2012-2013	Engin Tıbbi Ürünler ve Lab. Malz. Tic. Ltd.	Aplikasyon Uzmanı
2007-2012	Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Biyolog

Yabancı dil

İngilizce



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..

Ex libris

