









## Akut Pankreatitli Hastalarda Plazma Amino Asit Profilinin İncelenmesi

## Investigation of Plasma Amino Acid Profile in Patients with Acute Pancreatitis

Nihayet BAYRAKTAR<sup>1</sup> , Ataman GÖNEL<sup>1</sup> , İsmail KOYUNCU<sup>1</sup> , Oruç ASLAN<sup>1</sup> , Mehmet ENEŞ<sup>1</sup> ,  
Ahmet UYANIKOĞLU<sup>2</sup> , Mehmet BAYRAKTAR<sup>3</sup> , Hamza ERDOĞDU<sup>4</sup> 

<sup>1</sup> Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

<sup>3</sup> Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

<sup>4</sup> Harran Üniversitesi İşletme Fakültesi, İstatistik Bilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

## Öz.

**Amaç:** Akut pankreatit (AP), yüksek mortalite riski olan yaygın bir gastrointestinal hastalıktır. bakteriyel olmayan akut inflamasyon. Amino asitler, organizmaların süreçlerinde metabolik ara ürünler olarak protein yıkımında, yeni blokların oluşumunda ve metabolizmanın analizinde önemli bir yer oluşturur. amino asitopatiler; AP'li hastalar akut metabolik dekompanasyon, bulantı, kusma ve beslenme sırasında gastroözofageal ve karın ağrısı gibi gastrointestinal disfonksiyon ile başvurlar. Bu çalışmanın amacı, akut pankreatitli hastalarda plazma amino asit profillerinin bir belirteç olarak hareket edip edemeyeceğini ortaya koymak ve akut pankreatitte amino asit profilinin önemini vurgulamaktır.

**Materyal ve metod:** Çalışmaya 65 akut pankreatitli hasta, Çalışılan hastalar da karın ağrısı, serum amilaz ve lipaz değerlerinin 3-5 kat artışı ile konuldu. Sağlıklı kontrol grubunda 50 kişi mevcut hastalık öyküsü ve patolojik durumu olmayanlar seçildi. Plazmada aminoasit profili ölçümü 8045 LC-MS/MS cihazında çalışıldı.

**Bulgular:** Yaptığımız çalışmada akut pankreatitli hastaların serum amino asit profilineki amino asitlerin 1- metil histidine, 2-aminoadipik asit, 2-minobutrik asit, 3-metil histidine, aspartat, sitrulin, glutamin methyonin ve valine amino asitlerinin anlamlı olarak arttığı; ancak 5-hidroksi lizin, alanin, sistine, tirozin ve izoleüsin seviyelerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düştüğü saptandı ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Aminoasit konsantrasyonları tüm vücut işlevlerine bağlıdır ve gastrointestinal hastalıklarda değişiklik yapabilir. Yapılan çalışmalarda, aminoasit profillemesi tıp bilminde metabolik hastalıklar, akut pankreatit hastalarda bir potansiyel belirteç olarak kullanıldığı, diyet proteinleri ve aminoasitler pankreas fonksiyonunu düzenleyebildiğini ileri sürmüşlerdir. Plazma aminoasitlerinin seviyeleri vücuttaki aminoasitlerin akışına tesir eden tüm faktörlerin net tesirini gösterir. Enfeksiyonun varlığında oluşan değişikliklerin bu hastaların plazmalarındaki aminoasitler tarafından iletiliyor olabileceği düşünülmektedir. Akut pankreatit enfeksiyonu hastalarda yapacak olduğumuz çalışma sonucunda bazı aminoasitlerin akut pankreatit enfeksiyonlu hastalarda bulunması, bu aminoasitlerin enfeksiyonun gelişimi yönünde önemli bir role sahip olduğunu göstermek ve ileriye dönük bu konu hakkında karar verirken yardımcı olabilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Akut Pankreatit, Serbest Aminoasit profili, LC-MS/MS

## Abstract

**Background:** Acute pancreatitis (AP) is a common gastrointestinal disease with a high mortality risk. non-bacterial acute inflammation. Amino acids form an important place in protein breakdown, formation of new blocks and analysis of metabolism as metabolic intermediates in the processes of organisms. amino acidopathies; Patients with AP present with acute metabolic decompensation, nausea, vomiting, and gastrointestinal dysfunction on feeding such as gastroesophageal and abdominal pain. The aim of this study is to reveal whether the plasma amino acids profiles may act as markers in patients with acute pancreatitis and highlight the importance of amino acids profile in the acute pancreatitis.

**Materials and Methods:** 65 patients with acute pancreatitis were included in the study with abdominal pain, 3-5 fold increase in serum amylase and lipase values. In the healthy control group, 50 people without current disease history and pathological conditions were selected. Amino acid profile measurement in plasma was studied in 8045 LC-MS/MS device.

**Results:** In our study, the amino acids 1-methyl histidine, 2-aminoadipic acid, 2-minobutyric acid, 3-methyl histidine, aspartate, citrulline, glutamine methionine and valine amino acids increased significantly in the serum amino acid profile of patients with acute pancreatitis; however, 5-hydroxylysine, alanine, cystine, tyrosine and isoleucine levels were found to be significantly lower when compared to the healthy control group ( $p<0.01$ ).

**Conclusions:** Amino acid concentrations are dependent on all bodily functions and may be altered in gastrointestinal diseases. Studies have suggested that amino acid profiling is used in medical science as a potential marker in patients with metabolic diseases and acute pancreatitis, and that dietary proteins and amino acids can regulate pancreatic function. Levels of plasma amino acids show the net effect of all factors that affect the flow of amino acids in the body. It is thought that the changes that occur in the presence of infection may be transmitted by the amino acids in the plasma of these patients. The finding of some amino acids in patients with acute pancreatitis infection as a result of our study in patients with acute pancreatitis infection is to show that these amino acids have an important role in the development of infection and to assist in making a decision on this issue for the future.

**Keywords:** Acute Pancreatitis, Free Amino acid profile, LC-MS / MS

## Sorumlu Yazar / Corresponding Author

**Dr. Nihayet BAYRAKTAR**  
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,  
Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: nihayetmehmet@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 17.02.2022

Kabul tarihi / Accepted: 14.07.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1070511

## Giriş

Akut pankreatit, Pankreasın akut inflamasyonudur, doğuştan metabolizma hastaları dahil olmak üzere, birçok teşhis edici faktörle birlikte yaşamı tehdit eden inflamatuvar bir durumdur.

Pankreasın interstisyel ödemi ile karakterize klinik tablolar ve akut pankreatitli hastaların çoğunda patolojik sonuçlar ortaya çıkar (1, 2). Pankreas inflamasyonunda kendi ürettiği sindirim enzimleri kendi dokusuna zarar verip ve toksinlerin salınmasına yol açabilir. Ayrıca bakteriyel olmayan bir hastalıktır (3-5). Sistemik komplikasyonlara sebebiyet verip sepsis ve şok gibi ölümle sonuçlanır. Safra yolu hastalıkları ve kolelitiazise sebep olduğu ileri sürülmektedir. ERCP işlemi uygulanmış hastaların bazılarında akut pankreatite neden olduğu görülmüştür. (5). Organik asiduri, amino asidopatiler ve konjenital hiper ammonemileri olan hastalar, akut metabolik dekompanseasyonun, bulantı, kusma, gastroözofageal, karın ağrısı ve gastrointestinal fonksiyon bozukluğu gösterir (6,7). Akut pankreatit tanısında amilaz ve lipaz enziminin artması önemli bir belitedir (8). Alkolik kişilerde lipazın amilaz enzimine göre kanda daha uzun süre yüksek değerde kalabilir (8-10).

Akut pankreatitli hastalarda hemoglobinin oksijen bağlanma yeteneği bozulur, dokularda hipoksi gelişmesine, pulmoner damarlarda hasar oluşumuna neden olup ve lesitinaz surfaktan üretimini engeller. Bunlardan dolayı alveoler kollapsa ortaya çıkar (11). Pulmonerden serbest yağ asitleri salgılanarak alveolar membranı yırtılır ve endotel bozulur. Sonuçta toksik etkiler akciğerlerde infiltrasyona daha sonra adult respiratuvar distres sendromuna (ARDS) yol açır diffüzyon kapasitesini düşürür (10). İnspirasyon volümü yetersizliği nedeniyle akciğer komplikasyonlar oluşur ve hipoksiye neden olur (12,13).

Yapılan çalışmada metabolik değişiklikler sonucunda, serbest oksijen radikallerini antioksidan enzimlerinin akut pankreatit ilerlememesini göstermişlerdir (11). İlaçlar, safra taşları ve alkolün inflamasyonda rolü olduğu ve proteolitik enzimleri aktive etmesinde önemli rolü olduğu öne sürülmüştür (14).

Amino asitler, kritik metabolik işlevleri yerine getirir, örneği; proteinlerin sentezi, organizmalarının metabolik ara maddeler olarak deprotein taşlarının oluşturulmasında, biyokimyasal analizlerin çalışmasında marker olduğu ortaya konulmuştur (15). İnsan sağlığını korumak için gerekli miktarlarda alınmayan amino asitler diyet takviyesi ile alınır (16). Akut pankreatitli hastalarda amino asit miktarı değiştiği öne sürülmüştür (17). Son zamanlarda yapılan araştırmalarda aminoasit profillemesi tıp biliminde metabolik hastalıklar, akut pankreatit hastalarda bir potansiyel belirteç olarak kullanılabilir. Yapılan bir araştırmada diyet proteinleri ve aminoasitler pankreas fonksiyonunu gözlemlendiği ön görülmüştür (18). Ayrıca pankreatik enflamasyonun oluşmasında pankreasın proteolitik enzimleri rol oynadığı ve bu enzimlerin pankreas dokusu içinde belli bir aktivite ile çalıştıkları ileri sürülmektedir. Bazı enfeksiyonların kendi yapısına özgü

plazma aminoasit profillerini oluşturma ihtimali bu hastalıkların teşhis ve nereden köken aldığı konusunda aminoasitlerin önemli rollerinin olduğu düşündürmüştür (18). enfeksiyonlar bakteriyel veya viral olabilir, enfeksiyon direkt sitotoksik etkisi oluşturarak veya kan akımında oluşturduğu değişiklikler nedeniyle hasar oluşturabilir (19). Hepatitler, kabakulak, Epstein-Barr, ve kızamık virüsleri akut pankreatit oluşumunda primere sebep olabilir (20). Yapılan çalışmalarda mikroorganizmaların veya parazitlerin safra yollarını tıkaıyabildiği ve buda akut pankreatite yol açtığı gösterilmiştir (21).

Pankreatik enflamasyonun oluşmasında pankreasın proteolitik enzimleri tarafından oluşturduğu ve inaktif formdaki amino asit pankreas dokusu içinde bazı biyokimyasal mekanizmalarla aktive oldukları yapılan araştırmalarda öne sürülmüştür. Bu amaçla; akut pankreatit enfeksiyonu hastalarda yapacak olduğumuz çalışma sonucunda bazı aminoasitlerin akut pankreatit enfeksiyonlu hastalarda bulunması, bu aminoasitlerin enfeksiyonun gelişimi yönünde önemli bir role sahip olduğunu göstermek ve ileriye dönük bu konu hakkında karar verirken yardımcı olabilmektir.

## Materyal ve Metod

Çalışmaya 65 akut pankreatitli hasta alındı, Çalışılan hastalarda karın ağrısı, serum amilaz ve lipaz değerleri yaklaşık 3-5 kat artış olması ile konuldu. Çalışmamızda AP hasta grubunun toplam 65 kişi (39'ü erkek ve 26'sı kadın) yaş ortalaması (54.00 ± 11.00) yıl, sağlıklı kontrol grubu 50 kişi mevcut hastalık öyküsü ve patolojik durumu olmayanlar seçildi, toplam 50 kişi (28'i erkek ve 22'si kadın) yaş ortalaması (55,43±15,5) yıldır.

Bu çalışmaya başlamadan önce Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden etik kurul onayı alındı (20/09/2021 tarih ve HRU21.16.19 sayılı karar). Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu'nda belirlenen kriterlere uygun olarak planlandı. Hem bu çalışmaya katılan akut pankreatitli hastalarından hem de sağlıklı kontrollerden bilgilendirilmiş onam formu alındı. 12 saatlik açlıktan sonra açlık amilaz, lipaz enzim aktivitesi ve amino asit profili düzeylerini belirlemek için kan alındı. Plazmada aminoasit profili ölçümü 8045 LC-MS/MS cihazında çalışıldı. Plazmada aminoasit profili ölçümü LC-MS/MS ile incelenmesi hücre pelletinin üzerine 350 µl ve 25 µl internal standart eklenerek 5sn karıştırıldı. 5 dk 1000 g' de santrifüj edilerek süpernatant alındı ve 8045 LC-MS/MS cihazında çalışıldı. Çalışmaya alınan hastalarımızdan bilgilendirilmiş onam alınmıştır. AP hastalarından abdominal BT çekilmiş ve radyolojuzmanları tarafından değerlendirilmiştir. Abdominal BT'de; pankreasın çapında artmıştır, ve pozitif olan hastalara akut pankreatit tanısı konuldu.

## İstatistiksel Analiz

Sonuçlar ortalama ± standart sapma (SD), verilmektedir. Çalışma verilerimiz istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) ve bu programda 22.0 windows kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi.

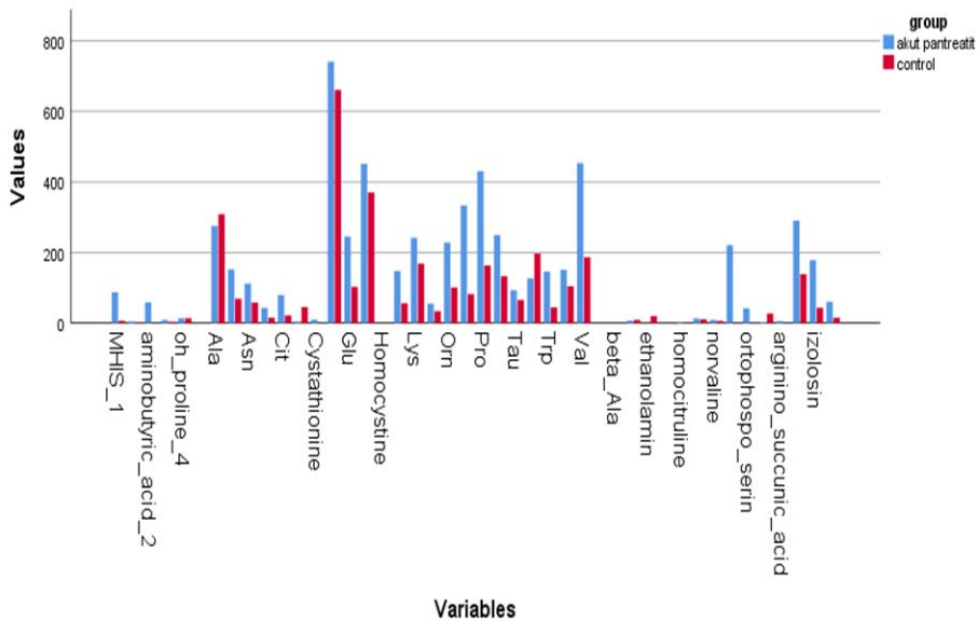
## Bulgular

**Tablo 1.** Akut pankreatitli hastalar ve sağlıklı kontrol gruplarının serum serbest amino asit seviyeleri ve anlamlılık değerleri.

Variables	Akut Pantreatit Group			Kontrol Group			Anlamlılık Değerleri P
	Min	Max	$\bar{X} \pm SD$	Min	Max	$\bar{X} \pm SD$	
MHIS-1	40.3	117.8	87.0 ± 18,7	1.2	30.1	6.5 ± 6,3	<0.05*
Amino adipic-acid-2	1.8	6.9	3.9 ± 1.4	0.1	1.7	0.5 ± 0.4	<0.05*
Amino butyric-acid-2	16.5	59.3	60.5 ± 10.6	8.9	43.9	38.6 ± 13.2	<0.05*
MHIS-3	7.3	9.6	8.8 ± 0.8	3.3	3.9	3.6 ± 1.4	<0.05*
Oh-proline-4	9.2	16.5	13.5 ± 2.5	0.5	1.3	1.5 ± 0.7	<0.05*
Alanin	60,2	90.5	100.4 ± 42.2	55.6	348.7	308.8 ± 137.2	<0.05**
Arjinin	133.9	217.1	158.4 ± 62.9	18.8	73.9	68.9 ± 28,1	<0.05*
Asparajin	86.9	179.9	152.4 ± 23.15	43.1	72.2	58.0 ± 13.8	<0.05*
Aspartik asit	81.2	159.2	111.6 ± 26.5	21.5	101.8	85.4 ± 19.8	<0.05*
Sitruilin	12.2	61.1	42.6 ± 17.4	4.4	29.4	21.7 ± 8.9	<0.05*
Sistin	11.9	58.5	45.4 ± 19.9	59.6	91.4	79.4 ± 12.5	<0.05**
Glisin	143.4	316.4	241.5 ± 73.7	23.9	152.4	102.6 ± 67.5	<0.05*
Glutamin	0.17	4.6	4.6 ± 0.1	1.1	4.3	2.3 ± 2.3	<0.05*
Glutamat	6.4	11.4	9.5 ± 1.6	1.6	9.8	6.6 ± 1.7	<0.05*
Metyonin	63.4	316.4	228.5 ± 79.7	23.9	182.4	131.6 ± 61.5	<0.05*
Histidin	124.3	517.6	370.3 ± 178.4	129.5	355.4	245.5 ± 95.9	<0.05*
5-Oh Lizin	18.4	135.7	55.9 ± 35.7	176.4	1192.8	451.4 ± 248.1	<0.05**
Fenilalanin	99.6	230.7	168.5 ± 46.7	182.6	304.1	261.5 ± 35,2	<0.05**
Prolin	16.7	73.1	33.9 ± 12.0	42.9	65.3	55.1 ± 44.1	<0.05*
Serin	60.2	251.4	228.6 ± 7.2	22.9	159.2	156.2 ± 40.0	<0.05*
Tironin	27.8	114.4	81.9 ± 38.7	257.9	377.4	383.7 ± 52.1	<0.05*
Tirozin	213.5	592.3	563.2 ± 84.7	212.1	507.5	470.5 ± 46.2	<0.5**
Triptofan	12.2	157.7	159.9 ± 65.2	17.4	89.4	65.3 ± 36.1	<0.5**
Valin	42.3	214.1	196.9 ± 104.5	75.5	158.8	126.9 ± 25.4	<0.05*
Karnozine	22.8	171.2	145.9 ± 27.2	31.6	62.9	44.4 ± 16.4	<0.05*
Etanol amin	33.1	163.1	150.8 ± 13.1	48.9	143.5	103,9 ± 38.9	<0.05*
GABA	65.9	481.7	453.1 ± 21.1	53.5	239.8	196.9 ± 62.1	<0.05*
Orto fosforil etanol amin	0.2	6,5	2.2 ± 4,6	0,01	11.6	9.5 ± 2.1	<0.05**
Losin	4.9	13.4	14.1 ± 0.05	3.5	13.8	14.9 ± 1.6	>0.05
izolosin	35.6	102.9	97.4 ± 3.5	46.8	123.5	120.9 ± 1.6	<0.05**
Alloizolosin	13.5	25.6	22.6 ± 9.8	14.3	25.8	21.5 ± 2.9	>0.05

\*: Artış göstermiş, \*\*: Azaldığını göstermiş

MHIS-1: 1-Metil histidin, MHIS-3: 3- Metil histidin, GABA: Gama amino bütirik asit

**Grafik 1.** Akut pankreatitli hastalar ve sağlıklı kontrol gruplarının serum serbest amino asit seviyesi

Yaptığımız çalışmada akut pankreatitli hastaların serum amino asit profilindeki amino asitlerin 1- metil histidine, 2- amino adipik asit, 2-mino butrik asit, 3-metil histidin, histidin, aspartat, sitrulin, glutamin, valine oh-prolin, triptofan, arjinin, glisin, serin, Fenil alanin, karnozin, etanol amin ve GABA amino asitlerinin anlamlı olarak arttığı; ancak lizin, alanin, cysteine, tirozin izolösün ve ortho fosforil etanol amin seviyelerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düştüğü ve saptandı ( $P<0.05$ ; Tablo 1).

## Tartışma

Akut pankreatit nedeni pankreasın iltihaplı olmasıdır. Ani den başlar ve karnın üst bölgesinde (epigastrik bölgede) daha sonra şiddetli ağrı şeklinde devam eder. Pankreatitten kaynaklanan şiddetli karın ağrısı bazende sırtta vurabilir (1,5). Pankreatik enflamasyonun oluşmasında pankreasın proteolitik enzimlerinin önemli rollerinin olduğu düşünülmüştür (14). Aminoasitler proteinlerin başlıca yapı taşlarını oluşturur. Yaptığımız çalışmada akut pankreatitli hastaların serum amino asit profilindeki arginin ve metiyonin amino asitlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak arttığı ( $p<0.05$ : Tablo 1) buda arginin arginaz enzimiyle üre ve ornitine metabolize olmaktadır. Metiyonin ve ornitin amino asitlerinden ise poliaminler olan spermidin, spermin ve pütresinler bileşimleri elde edilir. Poliaminler hücrelerde nükleotid ve protein sentezini uyararak hücre proliferasyonunda önemli görevlerde yer alır. Plazma aminoasitlerinin seviyeleri vücuttaki amino asitlerin akışına etki eden tüm faktörlerin net

tesirini göstermektedir (22). Enfeksiyonun varlığında oluşan değişikliklerin bu hastaların plazmalarındaki aminoasitler tarafından oluştuğu düşünülmekte ve hastalığın şiddetini göstermektedir. Serum glutamat düzeyi akut pankreatitli hastalarda serum glutamin konsantrasyonunun tersine kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, anlamlı derecede artığı görülmüştür. Buda artmış semptomların başlamasında ve akut pankreatitli hastalarda hücre içi glutaminin glutamata dönüşümündeki artışı nedeniyle hücre içi artan glutaminin glutamata dönüşüm metabolizmasındaki süresine bağlı olduğu düşünülmektedir (22,23).

Akut Pankreatitli hastalarda başlangıçta, histidine, 1- metil histidine ve 3- metil histidine, amino asitlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak arttığı ( $p<0.05$ : Tablo 1) görülmektedir. bilindiği gibi histidin; histaminin bir öncüsüdür ve protein için bir substrattır. Artmış histidin konsantrasyonu histamin konsantrasyonunun düşüklüğüne neden olabilir. Histidin histamin reseptörüne bağlandığı ve mide asidi salgılanmasında rol oynadığı bilinmektedir. Azalmış histamin üretimi, protein sindirimini azalmasına neden olabilir (24).

Yaptığımız çalışmada akut pankreatitli hastaların serum amino asit profilindeki amino asitlerin 2-aminoadipik asit, 2-aminobutrik asit, aspartik asit, glisin, valin ve karnozin amino asitlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak arttığı ( $p<0.05$ : Tablo 1), bu değişiklikler, enflamatuar olgular ve organ fonksiyonlarına bağlı olabilir.

Çalışmamızda akut pankreatitli hastaların serum aromatik amino asit profilindeki amino asitlerin fenil alanin, tirozin ve triptofan amino asitlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düştüğü ( $p<0.05$ : Tablo 1) görülmektedir. Serum amino asitlerin konsantrasyonundaki bu anlamlı düşüş özellikle aromatik ve esansiyel amino asitler, ekzokrin nedeniyle proteinin yetersiz sindirime neden olur. Pankreas proteazları arasında kimotripsin peptid bağlarının hidrolizini katalize eder ve böylece fenilalaninin tirozine dönüşümünü fenilalanin hidroksilaz aktivitesi ile gerçekleştirir. Buda yetersiz beslenmesinin etkileri ile dengelenebilir (25). Amino asitler önemli substratlardır; protein sentezi, glikoz ve üre sentezi, enerji üretimi, biyolojik olarak aktif maddelerin sentezi, nitrik oksit, katekolaminler, tiroid hormonları, kreatinin ve karnitin özel metabolik ve düzenleyici işlevleri, sinaptik bakım, insülin ve glukagon sekresyonunun düzenlenmesi gibi önemli fonksiyonları vardır (16,26). Bazı amino asitler sinyal molekülleri ve gen ekspresyonunun düzenleyicisidir. Böylece, amino asit konsantrasyonu insan sağlığının korunması için gereklidir.

Standart 20 aminoasit arasında sülfür molekülü içeren aminoasitlerden sistein ve metiyonin. Metiyonin'nin türeviden olan S-adenozil metiyonin, bir çok enzimatik reaksiyonlarda yer alan metil grubu vericisidir. Sistein, karnitin ve taurin sentezinde özellikle metiyonin, transsülfürasyon reaksiyonlarında önemli yer tutar. Fosfolipidlerin ve özellikle fosfatidilkolin sentezinde rol oynar. Metiyoninin dönüşümündeki mekanizmalarda bir çok patolojik hastalıklara akut pankreatit gibi hastalıklara neden olabilir. Yapılan çalışmalarda, genetik ve çevresel değişikliklerin ve yüksek metabolizma hızının bir sonucu olarak hücre içi reaktif oksijen türlerinin (ROS) artığı gösterilmiştir. Bu yüksek ROS seviyeleri, oksidatif strese doğrudan katkıda bulunur. Yüksek ROS seviyelerini dengelemek için, enflamatuar hücreleri indirgenmiş GSH formunun korunması yoluyla kısmen indirgen eşdeğerlerin üretimini arttırır (11,16). Sistin, GSH'nin yapı taşlarından biri olduğu için, GSH'nin yüksek üretimi, endojen sistin kaynaklarını tüketebilir buda artışa neden olur (28). Yaptığımız çalışmada akut pankreatitli hastaların serum amino asit profilindeki amino asitlerin sistin, tironin, izolösün, ortofosforil ve ortofosforil etanol amin amino asitlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düştüğü ( $p<0.05$ : Tablo 1) göstermektedir, serum amino asitlerin konsantrasyonundaki bu anlamlı düşüş özellikle lizozomal amino asit konsantrasyonundaki azalmasıyla ortaya çıkmaktadır. Sindirim aktivitesi enzimlerinin azalmasıyla sindirim bozukluğu ortaya çıkar. Akut pankreatit genellikle gıda alımının azalması nedeniyle kilo kaybına neden olur ve sindirim bozukluğu proteinlerin, lipitler ve karbonhidratlar buda yetersiz beslenme komplikasyonları oluşumuna neden olur (1,3,11). Yapılan çalışmalarda, beslenme parametresinin önemli olduğunu ve proteince yetersiz beslenmesinin azalması serum amino asit konsantrasyonları ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (27).

Amino asitlerin serum konsantrasyonunu etkileyen başka bir mekanizma, iskelet kası proteininin katabolizmasının artması olabilir. Enflamatuar bir hastalık olan Akut pankreatit,

bazen kas proteinini anabolizmadan katabolizmaya kaydırabilir. Ayrıca iskeletin katabolizmasında kas proteinin artmasında rol oynayabilir, buda serum konsantrasyonundaki azalmaya ve proteinin yetersiz sindirimine neden olur. Bunun dengelenmesi kastan salınan amino asitler yardımı ile olabilmektedir (18,27).

Yaptığımız çalışmada akut pankreatitli hastaların serum amino asit profilindeki amino asitlerin alanin, cysteine, tirozin ve *izolösin* seviyelerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düştüğü saptandı ( $P<0.05$ ; Tablo 1). Akut pankreatitli hastaların amino asit seviyelerinin azalmasının nedeni birikmiş metabolitler, enfeksiyon, sistem tutulumu nedeniyle ilerlemiş durumlarda solunum yolu tıkanıklığı, hastaların yaşam kalitesinin bozulması gibi faktörlere bağlıdır ve bu faktörlerin ortadan kaldırılıp tedavi edilmesi gerekmektedir (18,29).

Akut pankreatit, pankreas enzimlerinin özellikle parankim hücrelerinin içine girmesi ve hücre içerisinde aktive olması glandın sindirimi sonucu oluşan bakteriyel olmayan akut enflamasyondur (1). Sağlıklı insanlarda aminoasit dengesinin normal olması, metabolik değişiklikler, ve bir çok metabolik ve kronik hastalıklar ile değiştiği öne sürülmüştür (6). Fizyolojik aminoasit konsantrasyonları organların fonksiyonuna bağlıdır ancak patolojik hastalıklarda değişiklik gösterebilir. Son yıllarda, aminoasit profillemesi tıp biliminde metabolik hastalıklar, akut pankreatit hastalarda bir potansiyel belirteç olarak kullanılabilir. Bazı çalışmalarda diyet proteinleri ve aminoasitler pankreas fonksiyonunu düzenleyebilirliğini göstermiştir (30). Pankreas enflamasyonuna neden olan proteolitik enzimleri düşünülse de inaktif olan bu enzimlerin pankreas dokusu içersine sızar ve aktive olması çalışma konusudur. Alloizolösin ve losin konsantrasyonlarının artışı doğru bir eğilim de gözlemlendi, ancak farklılıklar istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ( $P>0.05$ ; Tablo 1). Esansiyel amino asitler (lizin, alanin, sistein, izolösin ve treonin aromatik amino asitler (fenil alanin, triptofan, tirozin) gibi seçilmiş amino asitlerin konsantrasyon toplamında önemli bir azalma bulundu ( $P<0.05$ ; Tablo 1). Gama amino bütirik asit; engelleyici nörotransmitterdir, özellikle sinir sisteminde bir çok işleve katılır (29). GABA insanlarda bir beyin iletilicisi ve hayvanlarda ha-periferik nöronal iletilicisidir.

## Sonuç

Bazı amino asitlerin azalmış serum konsantrasyonu, muhtemelen protein yetersiz sindiriminden kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, yetersiz beslenme ve sistemik kronik enflamasyonun serum amino asitleri üzerindeki etkisi, akut pankreatit seyrinde pankreas ekzokrin yetmezliğinin değerlendirilmesine yardımcı olabileceği ve seçilen amino asitlerin takviyesinin verilmesi görüşündeyiz. Ayrıca protein yetersizliği nedeniyle bazı amino asitlerin serum konsantrasyonundaki azalma, akut pankreatit, seyri sırasında protein yetersiz sindirimine, birkaç amino asidin serum konsantrasyonlarının değişmeden kalmasının, buda bazı seçilmiş amino asitlerin takviyesinin gelişmiş akut pankreatit 'de değerli olabileceğini düşünmekteyiz. Bazı enfeksiyonların kendi yapısına özgü

plazma aminoasit profillerini oluşturma ihtimali bu hastalıkların teşhisi nasıl ve nereden köken aldığı konusunda aminoasitlerin önemli rollerinin olduğu düşündürmüştür.

**Etik onam:** Bu çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 20/09/2021 tarih ve HRU21.16.19 sayılı karar ile etik onam alınmıştır.

### Yazar Katkıları:

**Konsept:** N.B., A.U.

**Literatür Tarama:** N.B., M.B.

**Tasarım:** N.B., A.G., İ.K.

**Veri toplama:** N.B., O.A.

**Analiz ve yorum:** N.B., H.E., M.E.

**Makale yazımı:** N.B., M.B.

**Eleştirel incelenmesi:** N.B., M.B.

**Çıkar Çatışması:** Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluşun finansal destek sağlanmamıştır.

## Kaynaklar

1. Sternby H, Mahle M, Linder N, Erichson K L, Mean muscle attenuation correlates with severe acute pancreatitis unlike visceral adipose tissue and subcutaneous adipose tissue. *United European Gastroenterol J.* 2019; 7(10):1312–1320.
2. Zheng Z, Ding Y, Xu Qu Y, Cao F, Li F. A narrative review of acute pancreatitis and its diagnosis, pathogenetic mechanism, and management. *Ann Transl Med.* 2021; 9(1): 69.
3. Meher S, Subhadarshan M T, Sasmal P K, t Rathet S. Role of Biomarkers in Diagnosis and Prognostic Evaluation of Acute Pancreatitis. Rakesh Sharma, Bikram Rout, Manoj Kumar Sahu. *J Biomark.* 2015; 519534.
4. Knerr I, Weinhold N, Vockley J, K. Gibson M. Advances and challenges in the treatment of branched-chain amino/keto acid metabolic defects. *J Inherit Metab Dis.* Author manuscript; available in PMC 2014 Aug 18. Published in final edited form as: *J Inherit Metab Dis.* 2012; 35(1): 29–40.
5. Lakananurak N, Gramlich L. Nutrition management in acute pancreatitis: Clinical practice consideration. *World J Clin Cases.* 2020 May 6; 8(9): 1561–1573.
6. Shah P A, Mourad M M, Bramhall S R. Acute pancreatitis: current perspectives on diagnosis and management. *J Inflamm Res.* 2018; 11: 77–85.
7. Mayerle J, Sendler M, r Hegyi E, Beyer G. Genetics and pathophysiology of pancreatitis. *Gastroenterology.* Author manuscript; available in PMC 2020, Published in final edited form as: *Gastroenterology.* 2019; 156(7): 1951–1968.e1.
8. Noel P, Patel K, Durgampudi C, Trivedi R N, C de Oliveira. Peripancreatic fat necrosis worsens acute pancreatitis independent of pancreatic necrosis via unsaturated fatty acids increased in human pancreatic necrosis collections. *Et al. Gut.* 2016; 65(1): 100–111.
9. Gunn IR, Faye S, Clavron MG. Prospective evaluation of urinary amylase test strip. *Lancet* 1986; 11: 51-62. Serum amylase and lipase and urinary trypsinogen and amylase for diagnosis of acute pancreatitis *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Apr; 2017(4): CD012010;
10. Wong ECC, Burch AW, Rosenblum JL, Ladenson LH, Score MG. The clinical chemistry laboratory and pancreatitis. *ClinChem* 1993; 39: 234-243.
11. Zheng Z, Ding YX, Xu Qu Y, Cao F, L Fei. A narrative review of the mechanism of acute pancreatitis and recent advances in

- its clinical management *Ann Transl Med.* 2021; 13(3): 833–852.
12. Kleinhans H, Mann O, Schurr P G, T J Kaifi et al., Oxygen radical formation does not have an impact in the treatment of severe acute experimental pancreatitis using free cellular hemoglobin. *World J Gastroenterol.* 2006;14; 12(18): 2https:// doi: 10.3748/wjg.v12.i18.2914PMCID.
  13. Liang X-Y, Jia T-X, Zhang M. Intestinal bacterial overgrowth in the early stage of severe acute pancreatitis is associated with acute respiratory distress syndrome. *World J Gastroenterol.* 2021; 21; 27(15): 1643–1654.
  14. Meher S, Subhadarshan T M, K S Prakash, Rath S, Sharma R, Rout B, Kumar S M. Role of Biomarkers in Diagnosis and Prognostic Evaluation of Acute Pancreatitis. *J Biomark.* 2015; 2015: 519534. Published online 2015; 5. doi: 10.1155/2015/519534. PMCID: PMC4541003
  15. Rius-Pérez S, Pérez S, Torres-Cuevas I, Martí-Andrés P, Taléns-Visconti R, Paradelo A, Guerrero L, et al. Blockade of the trans-sulfuration pathway in acute pancreatitis due to nitration of cystathionine  $\beta$ -synthase. *Redox Biol.* 2020; 28: 101324. Published online 2019 Sep 8. doi: 10.1016/j.redox.2019.101324. PMCID: PMC6811996
  16. JY Kyung, Kim H. A Mini-Review on the Effect of Docosahexaenoic Acid (DHA) on Cerulein-Induced and Hypertriglyceridemic Acute Pancreatitis. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(11): 2239.
  17. Zhang X, Jin T, Shi N, Yao L, Yang X, Han C, et al. Mechanisms of Pancreatic Injury Induced by Basic Amino Acids Differ Between L-Arginine, L-Ornithine, and L-Histidine. *Front Physiol.* 2018; 9: 1922.
  18. Li J, Luo S, Tan C, Shi T, Wang Y, Wang H. Hyperhomocysteinemia Associated with Multiple Organ Failure in Acute Pancreatitis Patients. *Biomed Res Int.* 2020; 2020: 6960497.
  19. Zhang X, Jin T, Shi N, Yao L, Yang X, Han C, et al. Mechanisms of Pancreatic Injury Induced by Basic Amino Acids Differ Between L-Arginine, L-Ornithine, and L-Histidine *Front Physiol.* 2018;https:// doi: 10.3389/fphys.2018.01922. PMCID: PMC6341295.
  20. H. Rinderknecht, I. G. Renner, C. Carmack. Trypsinogen variants in pancreatic juice of healthy volunteers, chronic alcoholics, and patients with pancreatitis and cancer of the pancreas. *Gut.* 1979; 20(10): 886–891. https:// doi: 10.1136/gut.20.10.886.
  21. Vadlakonda L, Indracanti M, Kalangi S K, Gayatri M, et al. The Role of Pi, Glutamine and the Essential Amino Acids in Modulating the Metabolism in Diabetes and Cancer. *J Diabetes Metab Disord.* 2020; 19(2): 1731–1775. https:// doi: 10.1007/s40200-020-00566-5.
  22. Garib R, Garla P, Torrinhas RS., Moretti Ana IS. Effect of Previous High Glutamine Infusion on Inflammatory Mediators and Mortality in an Acute Pancreatitis Model. *Mediators Inflamm.* 2016; online 2016. https:// doi: 10.1155/2016/4261419.
  23. Pan L-L, Li J, Shamoan M, Bhatia M, Sun J. Recent Advances on Nutrition in Treatment of Acute Pancreatitis. *Front Immunol.* 2017; 8: 762.
  24. Minowa K, Suzuki M, Fujimura J, Saito M, Koh K, Kikuchi A, et al. L-Asparaginase-Induced Pancreatic Injury is Associated with an Imbalance in Plasma Amino Acid Levels. *Drugs R D.* 2012 Jun; 12(2): 49–55.
  25. Adrych K, Smoczynski M, Stojek M, Sledzinski T, Slominska E, Goyke E, et al. Decreased serum essential and aromatic acid in patients with chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2010;16(35):4422–4. 21; 16(35): 4422–4427. https:// doi: 10.3748/wjg.v16.i35.4422.
  26. Zhang X, Jin T, Shi N, Yao L. Mechanisms of Pancreatic Injury Induced by Basic Amino Acids Differ Between L-Arginine, L-Ornithine, and L-Histidine *Front Physiol.* 2018; 9: 1922.
  27. Ren Y-F, Wang M-Z, Bi J-B, Zhang J, Zhang L, Liu W-M, et al. Irisin attenuates intestinal injury, oxidative and endoplasmic reticulum stress in mice with L-arginine-induced acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2019; 7; 25(45): 6653–6667.
  28. Ramírez-Zamora S, Méndez-Rodríguez L M, Olguín-Martínez M, Sánchez-Sevilla L, Increased Erythrocytes By-Products of Arginine Catabolism Are Associated with Type 2 Diabetes Mellitus. *PLoS One.* 2013; 8(6): e66823.
  29. Urbano F, Bugliani M, Filippello A, Scamporrino A. Atorvastatin but Not Pravastatin Impairs Mitochondrial Function in Human Pancreatic Islets and Rat  $\beta$ -Cells. Direct Effect of Oxidative Stress. *Sci Rep.* 2017; https:// doi: 10.1038/s41598-017-11070-x. *Sci Rep.* 2020; 10: 22034.
  30. Nagao S, Taguchi K, Sakai H, Yamasaki K, Watanabe H, Otagiri M, et al. Carbon monoxide-bound hemoglobin vesicles ameliorate multiorgan injuries induced by severe acute pancreatitis in mice by their anti-inflammatory and antioxidant properties. *Int J Nanomedicine.* 2016; 11: 5611–5620.
  31. Hobbs P M, Johnson G W, Graham Y D. Management of pain in chronic pancreatitis with emphasis on exogenous pancreatic enzymes. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2016;7(3):370–386. https:// doi: 10.4292/wjgpt.v7.i3.370.
  32. Lugea A, Waldron R T, Olga AM, Shalbuueva N, Deng N, S Hsin-Yuan et al. Human Pancreatic Acinar Cells: Proteomic Characterization, Physiologic Responses, and Organellar Disorder in ex Vivo Pancreatitis. *Am J Pathol. Am J Pathol.* 2017; 187(12): 2726–2743. https:// doi: 10.1016/j.ajpath.2017.08.01.