



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SKLERODERMA HASTALARINDA SERUM PROLİDAZ
AKTİVİTESİ**

Muhammed Nur BİRER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

KAHRAMANMARAŞ 2015

T.C.

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**SKLERODERMA HASTALARINDA SERUM PROLİDAZ
AKTİVİTESİ**

Hazırlayanın Adı Soyadı

Muhammed Nur BİRER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMAN
Doç.Dr. Ahmet ÇELİK**

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Metin KILINÇ

Jüri Üyesi

Yrd. Doç.Dr. Nurdan ÖZLÜ CEYLAN

KAHRAMANMARAŞ-2015

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü öğrencisi Muhammed Nur BİRER, tarafından hazırlanan “**Skleroderma Hastalarında Serum Prolidaz Aktivitesi**” adlı bu tez, jürimiz tarafından 08 / 07 / 2015 tarihinde oy birliği / oy çokluğu ile Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Ünvan, Ad ve Soyad (DANIŞMAN)

Doç. Dr. Ahmet ÇELİK

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

Ünvan, Ad ve Soyad (ÜYE)

Prof. Dr. Metin KILINÇ

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

Ünvan, Ad ve Soyad (ÜYE)

Yrd. Doç.Dr. Nurdan ÖZLÜ CEYLAN

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,

Zirve Üniversitesi

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

Doç. Dr. Mehmet BOŞNAK

.....

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, alıntı yapılan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

(İmza)

(Adı Soyadı)

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirimlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi, beceri ve tecrübelerini benimle paylaşan, eğitime değerli katkıları bulunan, desteklerini hiçbir koşulda esirgemeyen, daima ileriye bakmamı ve başarıya adım atmamı sağlayan, her zaman en iyiyi ve en günceli öğreten öğrencisi olmaktan onur duyduğum kıymetli, başarılı, tez danışmanım Doç. Dr.Ahmet Çelik'e

Çalışmamın her aşamasında anlayış ve sabırla yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen değerli eşim Zeliha Birer'e

Her koşulda yanımda olduklarını hissettiğim ve beni bugünlere getiren Aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

MAYIS-2015

Adı Soyadı

SKLERODERMA HASTALARINDA SERUM PROLİDAZ AKTİVİTESİ

(Yüksek Lisans)

Muhammed Nur Birer

ÖZET

Amaç: Skleroderma deri ve iç organların bağ dokularında fibrozis ile karakterize bir hastalıktır. Hastaların deri ve iç organlarında, esas olarak kollajenden oluşan ekstrasellüler matriks birikimi vardır. Prolidaz hücre içi protein yıkımının son basamağında, özellikle yüksek miktarda prolin içeren prokollajenin yıkımı aşamasında ve prolinin kollajen yapımı döngüsüne yeniden katılımında rol oynamaktadır. Skleroderma gibi hastalıklarda fibroblast aktivitesi doğru şekilde sonlanmamakta ve fazla skar oluşumu gerçekleşmektedir. Fibrozisten, hücre dışı matriks moleküllerinin birikiminden, kollajenin aşırı üretilmesinden ve kollajen modifiye eden enzimlerin artışından da aktive fibroblastlar sorumludurlar. Bu çalışmada sistemik skleroderma hastalarında serum prolidaz aktivitesinin nasıl değiştiği ve hastalığın farklı klinik tipleri ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya, 35 Skleroderma hastası ve kontrol grubu olarak hastalar ile yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi benzerlik gösteren sağlıklı 41 kişi dâhil edildi. Hastalar, Diffüz kutanöz sistemik skleroz (dSSc) ve Sınırlı kutanöz sistemik skleroz (sSSc) olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Böbrek, akciğer, kalp ve GİS tutulumu, dijital ülser, dijital gangren ve fleksiyon kontraktürü olup olmaması, Rodnan skoru (RS), Valentini skoru (VS), fonksiyonel skor (FS) ve hastalık şiddet indeksi (HŞİ) hesaplanarak kaydedildi. Ayrıca hastalar, organ tutulumu olup olmamasına göre de alt gruplara ayrıldı. SPA ölçümü, 3 aşamalı olarak Myara ve ark. modifiye metodu ve Chinard reaksiyonu ile çalışıldı. Gruplar arasında normal dağılıma sahip değişkenler Student t testi ile normal dağılım göstermeyen değişkenler ise Mann Whitney-U testi ile karşılaştırıldı. Korelasyon analizleri için Pearson ve Spearman korelasyon testleri kullanıldı. **Bulgular:** SPA düzeyleri, hastalar ve kontroller arasında anlamlı fark göstermezken ($p=0,469$), ek olarak dSSc hastalarında, hem sSSc hastalarından hem de kontrollerden anlamlı olarak daha düşük bulundu (sırasıyla p değerleri; 0,021 ve 0,024). Ayrıca hem tüm hastalar, hem de sadece dSSc hastaları organ tutulumu olup olmamasına göre gruplandırıldığında SPA düzeylerinde anlamlı farklılık olmadığı görüldü (herbiri için $p>0,05$ idi). Genel olarak hastalarda SPA düzeyleri ile VKİ, tanı yaşı, semptom yaşı RS, VS, HŞİ, FS arasında anlamlı korelasyon bulunmadı (herbiri için $p>0,05$). **Sonuç:** Düşük SPA düzeyleri kollajen turnover azalmış olmasının, sentezin artıp yıkımın azalmasının sonucu olabilir. Ayrıca düşük SPA düzeyleri hastalardaki azalmış fiziksel fonksiyonlara da bağlanabilir. Skleroderma hastalarına ait FS değerleri bu noktada dikkat çekebilir. Çalışmamızda FS değerleri ile SPA değerleri arasında ilişki bulunmamıştır, fakat daha geniş hasta gruplarında farklı bulgular elde edilebilir. SPA düzeyi ile beraber, kollajen yapım ve yıkım belirteçlerini de içeren, RS, VS ve HŞİ daha yüksek olan, daha büyük hasta gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kollajen, Skleroderma, Serum Prolidaz Aktivitesi

Sayfa Adedi: 53

Danışman: Doç.Dr. Ahmet Çelik

SERUM PROLIDASE ACTIVITY IN SCLERODERMA DISEASE

ABSTRACT

Muhammed Nur Birer

Master

Purpose: Scleroderma is a disease characterised by the fibrosis of skin and tissues of internal organs. There are extracellular matrix units originated from collagen in the skin and internal organs of patients. Prolidase plays an important role in the last step of intercellular breakdown protein, especially of precollagens that contain high amount of proline and in the process of proline's involvement in making of collagen turnover. Fibrosis activity does not end up correctly and we see a lot of extra produced scars in diseases like scleroderma, Active fibroblasts are responsible for fibrosis, the accumulation of extracellular matrix molecules, the over-production of collagen and the enzymes that control collagen modification. In this study we tried to observe how serum prolidase activity changed in systemic scleroderma patients as well as its relation between the different clinic types of the disease. **Materials and methods:** We have included 35 scleroderma patients and age, sex and body mass index matched (BMI) 41 healthy persons as control group. to this study. The patients have been divided into two groups called Diffuse cutaneous systemic sclerosis (dSSc) and Limited cutaneous systemic sclerosis (sSSc). Whether or not that there were liver, lung, heart and GIS involvement, digital ulcer, digital gangrene and flexion contracture, were measured and recorded with Rodnan score (RS) Valentini score (VS) functional score (FS) and Disease Severity Index (DSI). Additionally the patients were divided into lower groups according to their organ involvements. The Serum Prolidase Activity (SPA) was measured by modified Myara method and the Chinard reaction. Between the groups, the variables with normal distribution were compared with Student test and the variables with dispersed distribution were compared with Man Whitney-U test. Pearson's and Spearman's correlation tests were used for the correlation analysis. **Results:** There were no significant differences in SPA levels between the patients and the control group, ($p=0,0469$), in addition, the patients with dSSc had significantly lower SPA levels when compared to sSSc patients and controls (p values; 0,021 and 0,024 respectively). When all patients and only the dSSc patients were classified according to organ involvement, there were no significant differences in the SPA levels. ($p>0,05$ for each one). Generally, there were no significant correlation between SPA levels, BMI, diagnosis age, symptom age, RS, VS, DSI and FS in patients ($p>0,05$ for each one). **Conclusion:** Lower SPA levels may be the result of lower collagen turnover, higher synthesis and lower breakdown. Additionally, lower SPA levels may be related with less physical functions in patients. The FS values of scleroderma patients can be interesting in this point. In our study we could not find any relation between FS and SPA levels. But there could be different findings when tested with larger patients groups. Studies containing collagen formation and breakdown indicators besides of SPA levels in larger groups of patients have higher RS, VS and DSI should be designed.

Keywords: Collagen, Scleroderma, Serum Prolidase Activity

Page Number: 53

Supervisor: Assoc. Prof. Ahmet Çelik

İÇİNDEKİLER

| | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| KABUL ve ONAY | i |
| ÖNSÖZ..... | iii |
| ÖZET | iv |
| İNGİLİZCE ÖZET | v |
| İÇİNDEKİLER | vi |
| SİMGELER VE KISALTMALAR..... | viii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1.Romatolojik Hastalıklar | 2 |
| 2.2.Romatolojik Hastalıklarda Epidemiyoloji Ve Etiyoloji | 2 |
| 2.3.Skleroderma | 2 |
| 2.4.Skleroderma Grubu Hastalıkların Sınıflandırılması | 6 |
| 2.5.Skleroderma ve İmmün Sistem | 9 |
| 2.6.Skleroderma ve Vasküler Değişiklikler | 11 |
| 2.7.Skleroderma ve Suçlanan Diğer Faktörler | 11 |
| 2.8.Sklerodermada Klinik Bulgular | 12 |
| 2.9.Kollajen Doku Metabolizması | 17 |
| 2.10.Prolidaz Enzimi | 23 |
| 2.11.Kollojen Doku ve Prolidaz Enzimi | 25 |

| | |
|--|----|
| 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER | 28 |
| 3.1.Çalışma Grupları | 28 |
| 3.2.Serum Prolidaz Aktivitesi Ölçümü | 30 |
| 3.3. Hesaplama | 30 |
| 3.4. İstatistiksel Analizler | 30 |
| 4. BULGULAR | 31 |
| 5. TARTIŞMA | 37 |
| 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER | 40 |
| 7. KAYNAKLAR | 41 |
| 8. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ | 48 |
| 9. TABLOLAR DİZİNİ | 49 |
| 10. EKLER DİZİNİ | 49 |
| 11. EKLER | 49 |
| 12.ÖZGEÇMİŞ | 51 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|--------------|--|
| ACA | :Antisentromer Antikorları |
| ANA | :Anti-Nükleer Antikor |
| ARA | :Anti-RNA Polimeraz 3 |
| ASO | :Antistreptolizin O |
| BD | :Behçet Hastalığı |
| CMV | :Sitomegalovirüs |
| CPK | :Kreatin Fosfokinaz |
| CREST | :Calsinois, raynoud Fenomeni, Eusephageal dismotility, Sklrodaktili, Telengiectasis) |
| CRP | :Reaktif Protein |
| CTGF | :Bağ Dokusu Büyüme Faktörünün |
| dcSSC | :Difüz kutanöz sistemik skleroz |
| dSSC | :Difüz kutanöz sistemik skleroz |
| DİF | :Distal İnterfalangeal |
| DLCO | :Karbon monoksit diffüzyon kapasitesi |
| EBVE | :Pstein-Barr Virüsü |
| ESR | :Eritrosit Sedimantasyon Hızı |
| ET-1 | :Endotelin-1 |
| FS | :Fonksiyonel skor |
| GAG | :Glikozaminoglikanların |
| GİS | :Gastrointestinal Sistem |
| GÖR | :Gastroözefageal Reflü |
| HŞİ | :Hastalık Şiddet İndeksi |
| Hyp | :Hidroksiprolin |
| IL | :İnterlökin |
| İAH | :İnterstisyel Akciğer Hastalığı |
| KKY | :Konjestif Kalp Yetmezliği |
| lcSSC | :Sınırlı kutanöz sistemik skleroz |
| MKF | :Metakarpofalangeal |
| MMP | :Matriks Metalloproteinaz 1 |
| MTF | :Metatarsofalangeal |
| NO | :Nitrik Osit |
| OA | :Osteoartrit |
| PAH | :Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon |
| PİF | :Proksimal İnterfalangeal |
| Pro | :Prolin |
| PSS | :Progresif Sistemik Skleroz |
| RA | :Romatoid artrit |
| Rf | :Raynaud Fenomeni |
| RF | :Romatoid Faktör |
| sSSC | :Sınırlı kutanöz sistemik skleroz |
| SLE | :Sistemik Lupus Eritematozus |
| SPA | :Serum Prolidaz Aktivitesi |
| TGF-β | :Transforme Edici Büyüme Faktörü beta |
| TNF-α | :Tümör Nekrotizan Faktör-Alfa |
| VKİ | :Vücut kitle indeksi |

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Romatizmal hastalıkların büyük bir çoğunluğu sistemik bulgularla seyreder. Sistemik romatizmal hastalıkların teşhis ve tedavisinin yönlendirilmesinde klinik bulgular esastır. Ancak pek çok laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri, klinik bulgularla birleştirilerek, gerek teşhis ve tedavinin planlanmasında ve gerekse de hastaların organ tutulumları açısından değerlendirmelerinde sıklıkla kullanılabilir. Romatolojik hastalıklardan olan Skleroderma aynı zamanda kollajen doku hastalığıdır. Kollajen doku metabolizmasının yapımı yıkımı sürecinde meydana gelen ve bu hastalıkların oluşumunu etkileyen enzimler bulunmaktadır (1,2).

Romatolojik hastalıklar hareket sisteminde ağrı, şişlik, hareket kısıtlaması yapan bazen de iç organları da etkileyen hastalık türleridir. Bu hastalıkların tanı sürecinde birçok tetkik ve yöntem kullanılmaktadır. Ayrıca tanı ile vücuttaki metabolik değişimlerin de etkisi araştırılmaktadır. Çoğu romatolojik hastalıkların patofizyolojik mekanizmaları net değildir. Patofizyoloji ile beraber vücut doku yapımı ve yıkımında yer alan enzim ve proteinlerin etkisi de göz önüne alınmaktadır. Bu enzimlerden biride prolidaz enzimidir. Prolidaz enzimi kollojen doku metabolizmasında yer alır. Prolidaz enzimi kollajen metabolizmasında görevli; eritrositler, lökositler, plazma, dermal fibroblastlar, böbrek, beyin, kalp, timüs ve uterusda olduğu tespit edilmiş olan bir enzimdir. Prolidaz enzimi (EC: 3.4.3.7, İminodipeptidaz), C terminalinde prolin veya hidroksiprolin bulunan iminodipeptidleri yıkan enzimdir. Bu dipeptidler, organizmada kollajen yıkımında açığa çıkar. Kollajen, art arda bir kaç reaksiyonla, iminodipeptidlere ve bunlar da serbest aminoasitlere ayrılır. Bu aminoasitler, genel sistemik aminoasit havuzuna katılmadan tekrar kollajen yapımına girer. Prolin ve hidroksiprolinin her biri kollajendeki aminoasitlerin % 10'unu oluşturur. Fakat hidroksiprolin kollajen sentezine katılmadığından ve polipeptid zincirinin postranslasyonel modifikasyonu sonucu prolinin hidroksillenmesiyle ortaya çıktığından dolayı, kollajendeki aminoasitlerin % 20'sini prolinin oluşturduğu kabul edilir (3-6).

Prolidaz son zamanlarda bağ dokusu hastalıklarında ve özellikle sklerodermada araştırmalara konu olmaktadır. Bu çalışmada sistemik skleroderma hastalarında serum prolidaz aktivitesinin nasıl değiştiği ve hastalığın kliniği ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Romatolojik Hastalıklar

Romatizma sözü ilk kez 1642 yılında, Fransız Dr. G. Baillou tarafından kullanılarak literatüre geçmiştir. Yalnız başına “romatizma” terimi somut bir anlam taşımazsa da genel olarak “romatizmal hastalıklar” ile eş anlamda sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle hareket sistemi, ağrı, şişlik ve hareket kısıtlanması yapan ve bazen içorganları da hastalandıran medikal (cerrahi olmayan) hastalıklara “Romatizmal Hastalıklar” bu hastalıkları inceleyen bilim dalına “Romatoloji” denir (1).

2.2.Romatolojik Hastalıklarda Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Romatizmal hastalıklar tüm dünyada en sıklıkla rastlanan hastalıkların ilk sıralarında yer almaktadır. Ortalama olarak hekime başvuran her 5-6 hastadan birinde romatizmal bir hastalık söz konusudur. Öldürücü karakteri ön planda olmayan bu hastalıkların en belirgin karakterleri çoğunun ağrılı, kronik, tekrarlayıcı oluşları ve bazen sakatlık yapabilmeleridir. Toplumda romatizmal hastalıkların sıklığı yaşla artmakta ve ortalama %10-15 civarındadır (1).

Bugün için romatizmal hastalıkların pek çoğunun nedeni bilinmemektedir. Kesin nedeni belli olanlar arasında infeksiyöz artritler, reaktif artritler, febris römatis ve gut sayılabilir. Yaş, cins, kalıtım ve çevre faktörleri hastalığın ortaya çıkmasında önemli rol oynarlar. Örneğin febris römatis ve ailevi Akdeniz ateşi hemen daima çocukluk çağında başlar. Osteoartroz ise yaşlılık çağının simgesidir. Sistemik lupus eritematosus ve skleroderma kadınlarda erkeklerin 8-10 katı fazla görülürken, gut ve spondilitis ankilopoyetika, ailevi Akdeniz ateşi ve gut'ta önemli faktördür (1).

2.3. Skleroderma

Skleroderma deri ve iç organların bağ dokularında fibrozis ile karakterize bir hastalıktır. Bu isim önceleri skleroderma deri ve deri altını ilgilendiren bir dermatoz olarak düşünüldüğü için konmuştur. Skleroderma kelimesi “sert deri” anlamına gelir. Sklerodermalı olguların deri ve iç organlarında, esas olarak kollajenden oluşan ekstrasellüler matriks birikimi vardır. Hastalığın tipik klinik bulguları, Raynaud Fenomeni (RF), deride sertleşme ve

kalınlaşma ile özofagus tutulumu sonuca gelişen yutma güçlüğüdür. Sklerodermanın başka bir özelliği de, olgularda anti-sentromer ve anti-Scl-70 (anti-topoizomeraz) antikolar gibi, hastalığa özgü otoantikolar gelişmesidir. Skleroderma, özellikle genç kadınlarda fizyonomiyi etkilemesiyle önemli psiko-sosyal sorunlara yol açmaktadır. Ayrıca, neden olduğu deri sertlikleri ve kontraktürlerle morbiditeyi ve iç organ tutulumlarıyla da morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde etkilenmektedir (1).

2.3.1. Skleroderma ve tarihçe

Literatürde ilk skleroderma olgusu, 1753 yılında Cario Curzio tarafından yapılmıştır. Maurice Raynaud 1865 yılında Raynaud Fenomenini yayınladı. Hastalığın visseral yönlerini Goetz ortaya koydu ve progresif sistemik prognoz tanımını önerdi 1964 yılında ise Winterbauer, daha sonra CREST (Calsinois, raynoud Fenomeni, Eusephageal dismotility, Sklrodaktili, Telengiectasis) olarak adlandırılacak olan sınırlı kutanöz formu yayınladı (7).

2.3.2. Epidemiyoloji

Skleroderma insidans ve prevalansı, etnik ve bölgesel faktörlerle ilişkili olarak, önemli farklılıklar gösterebilmektedir. Hastalık en sık 30-50 yaşlarında görülmektedir ve kadın/erkek oranı 8/1'dir. Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkin popülasyonda skleroderma insidans ve prevalansı sırasıyla milyonda 19,3 ve 242 olarak bildirilmiştir (8,9).

2.3.3. Etiyoloji

Etiyoloji tam olarak bilinmemesine karşın genetik yatkınlık, çevresel faktörler, infeksiyonlar ve mikrokimerizm patogenik süreci tetikleyen olası araçlar olarak belirtilmektedir (10). Birinci derece yakınlarında Skleroderma bulunan bireylerde, Skleroderma gelişme olasılığı artmaktadır. Normal popülasyonda Skleroderma gelişme riski % 0,026 iken, birinci derece yakınlarında SSk bulunan bireylerde bu risk % 2,6 olarak tespit edilmiştir (11). İkiz çalışmalarında, anti-nükleer antikor (ANA) konkordans oranı yüksek (tek yumurta ve çift yumurta ikizlerinde sırasıyla % 90, % 40), klinik konkordans oranı ise düşük (% 4,7) olarak bulunmuştur (12). Genetik faktörler tek başına açıklayıcı değildir (13). Ayrıca silika tozları, vinil klorid, L-triptofan, meme silikon implantları ve organik çözücüler, SSk ile ilişkilendirilen çevresel faktörler arasındadır 1980'li yıllarda, İspanya'da kolza yağı kullanımı ile oluşan epidemik toksik yağ sendromu ve ilerleyen yıllarda Amerika Birleşik

Devletleri’nde görülen L-triptofan kullanımı ile ilişkilendirilen eozinofili-miyalji sendromunun deri bulguları, Skleroderma ile benzerlikler göstermektedir (14). Birçok çevresel ve mesleki faktörlerin Skleroderma ile ilişkileri araştırılmasına rağmen, bu risk faktörlerinin birçok hastada bulunmayışı SSK etiopatogenezinden tek başlarına sorumlu tutulamayacaklarını düşüncesini netleştirmiştir. Çeşitli bakteriyel ve/veya viral infeksiyöz ajanların (helikobakter pilori, sitomegalovirüs [CMV], parvovirüs B19, Epstein-Barr virüsü [EBV] ve retrovirüsler) Skleroderma etiolojisinde rol alabileceği bildirilmiştir (15). İnfeksiyöz ajanlar, moleküler benzerlik ve/veya konağın öz antijenlerine ve endotel hücrelere karşı immün reaksiyonlarını uyararak, Skleroderma etiopatogenezine katkı yapıyor olabilir. Son olarak Skleroderma hastalarının kanlarında ve deri lezyonlarında, fetal orijinli mikrokimerik hücrelerin artmış olduğu belirlenmiştir (16).

2.3.4. Sklerodermanın patofizyolojisi

Skleroderma patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır, ancak hastalığın, immün sistem, damarlar ve mezankimal hücreler (fibroblastlar) arasındaki etkileşim sonucu geliştiğine inanılmaktadır. Patogenesin endotel hücre hasarı immün aktivasyon bölümü için, genetik ve çevresel faktörler ve mikrokimerizm tetikleyici risk faktörleri olarak belirtilmektedir (17). Skleroderma patogenezi kompleks ve tam olarak anlaşılamamıştır, yaygın fibrozis, vasküler değişiklikler, çeşitli hücre antijenlere karşı otoantikorların bulunması hastalığın başlıca özelliklerindedir (18). Skleroderma patogenezinin 3 ana ögesi vardır. Patogenesin 1. ana ögesi; fonksiyonel ve yapısal vaskülopati patogenezin en temel unsurudur. Bu klinik olarak Raynaud fenomenine yol açmakta, patolojik olarak da endotel hücre hasarına ve hastalığın diğer belirtilerinin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Patogenesin 2. ana ögesi inflamasyondur ve bu evrede perivasküler monositik/makrofaj infiltrasyonu gelişmektedir. Skleroderma mortalite ve morbiditeye en çok patogenezin 3. ögesi olan fibrozis sebep olur. Hücre dışı matriks bileşenlerinin fazla birikimi ve normal hücre yapımının bozulması, organ ve doku fonksiyon bozukluğunun nedeni olarak açıklanmaktadır (19,20).

2.3.4.1. Skleroderma patogenezinde epitelin rolü

Epitel tüm vücutta yaygın şekilde bulunur (derinin dış örtüsü, iç organların ve boşlukların yüzeyi gibi); salgı, geri emilim, koruma, hücreler arası taşıma, algılama, seçici geçirgenlik ve doku hasarı sonrası yaraların iyileşmesinde önemli rolü vardır. Skleroderma’da

bu yenilenmenin bozulduğunu destekleyen kanıtlar bulunmaktadır (21). Birçok epitelyal kaynaklı faktör, fibroblastları etkilemektedir. Transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β) ve endotelin-1 (ET-1) gibi mediyatörlerin profibrotik aktivite gösterdikleri, akciğer fibrozisinde epitelyal-mezenkimal değişiminde etkileri oldukları bilinmektedir (22, 23).

2.3.4.2. Skleroderma patogenezinde fibroblastların rolü

Fibroblastlar, bağ dokusunun yapısal bütünlüğünü oluşturmakta, fibriller prokollajen ve fibronektin salgılamaktadırlar. Kollejenaz gibi proteazlar yolu ile de hücre dışı matriks bileşenlerinin düzenlenmesini sağlamaktadırlar. Doku hasarı sonrasında yara iyileşmesi ve inflamasyon sürecinde fibroblastlar aktive olmakta, granülasyon dokusu ve provizyonel matriks oluşturmaktadırlar. Skleroderma gibi hastalıklarda bu süreç doğru şekilde sonlanmamakta ve fazla skar oluşumu gerçekleşmektedir (24). Fibrozisten, hücre dışı matriks moleküllerinin birikiminden, kollejenin aşırı üretilmesinden ve kollajen modifiye eden enzimlerin artışıdan da aktive fibroblastlar sorumludurlar (25).

2.3.4.3. Skleroderma patogenezinde immünolojik mediyatörlerin rolü

Skleroderma patofizyolojisinde immün sistemin de önemli rolü vardır. Aktive lenfositler ve otoantikolar skleroderma hastalarında tespit edilmiştir. TGF- β 'nın, bağ dokusu büyüme faktörünün (CTGF), vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF), interlökinlerin (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13), kemokinlerin, sitokinlerin, tümör nekrotizan faktör- α 'nın (TNF- α) arttığı görülmüştür. Skleroderma hastalarında aktive T lenfositler hem dolaşımda hem de etkilenen organlarda mevcuttur. Dolaşımdaki IL-2 reseptör seviyeleri deri fibrozisinin yaygınlığı ile uyumlu çıkmıştır. Hastaların deri biyopsileri incelendiğinde etkilenen deriye B hücre infiltrasyonu olduğu gösterilmiştir (26, 27).

Skleroderma hastalarının çoğunun dolaşımında yüksek seviyede otoantikolar yer almaktadır. Bir grup otoantikolar (topoizomeraz, RNA polimeraz) nükleer antijenlere karşıdır, diğerlerinin de patojenik rolü vardır (apoptozize neden olan endotelyal hücre antikoları hastaların %44-88'inde pozitifdir). Anti-fibrillin-1 antikoları hastaların %50'sinde tespit edilmekte ve fibroblastların aktive olmasına ve TGF- β salınmasına sebep olmaktadır. Matriks metalloproteinaz 1 (MMP) ve MMP-3'e karşı olan otoantikolar yüksek oranda görülmekte ve kollajen yıkımını önlemektedirler. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (Anti-PDGF) antikoları da saptanmaktadır. Bütün bu antikolar fibroblast aktivasyonunda rol

almakta, reaktif oksijen partiküllerinin ve kollajen-1 kaskadının oluşmasına ve de fibroblastların miyofibroblastlara dönüşmesine neden olmaktadır (28).

2.3.4.4. Sklerodermada Vaskülopati

Sklerodermada vasküler yeniden şekillenme bozulmuştur. Bu hastalarda vaskülopati; endotel hasarı sonrası, bozulmuş veya uygunsuz iyileşme nedeniyle gelişmektedir. Vazokonstriktif, trombojenik, mitojenik ve proinflamatuvar faktörlerde artış, vazodilatatör, antimitojenik ve antitrombojenik faktörlerde azalma görülür. Bunların sonucunda vazokonstriksiyon, adventisyal ve intimal proliferasyon, inflamasyon ve tromboz ile karakterize vaskülopati gelişir (26).

Fibrotik intimal hiperplazi ile karakterize olan vaskülopati damar duvarının tüm katmanlarını tutmaktadır. Sonuçta damarlar elastikiyetlerini kaybetmekte ve daralmaktadır, zamanla arteryel intimada kalınlaşma olup, küçük arterlerin tıkanması in situ tromboza yol açmaktadır. Vaskülopatinin genelde organa özgü özellikleri olmasına rağmen bir takım benzerlikler de bulunmaktadır. Fibrozis tipik olarak orta büyüklükte arterlerin medyasında başlamakta intima ve adventisyaya yayılarak elastikiyeti bozmaktadır (29, 30).

2.4. Skleroderma Grubu Hastalıkların Sınıflandırılması

Skleroderma klinik bulgularına göre, lokalize ve sistemik skleroderma olarak iki alt gruba ayrılmaktadır. Lokalize formlarda, sistemik sklerodermadan farklı olarak RF, yapısal vasküler, otoimmün belirteçlerde olumluluk ve iç organ tutulumları bulunmamaktadır. En sık görülen lokalize skleroderma formu olan morfea, morfolojik paterni ve etkilenen deri dokusunun genişliğine göre alt gruplar bulunmaktadır (6).

2.4.1. Sistemik sınıflandırma

Deri tutulumuna vaskülopati, otoimmünite kanıtları veya iç organ tutulumlarına ilişkin klinik bulgular eşlik etmektedir. Hastalardaki ilk yakınmalar ve klinik bulgular çoğu zaman nonspesifiktir. RF, halsizlik-yorgunluk ve kas-iskelet sistemi yakınmaları başlıca klinik bulgular arasında yer almaktadır. Bu klinik bulgular haftalar-aylar boyunca devam edebilmektedir. İlk spesifik bulgu, el ve parmak derisindeki şişlik ve sertleşmedir. Bu aşamadan sonraki klinik seyir oldukça değişken rol oynamaktadır. Pre-skleroderma, tipik deri tutulumu olmaksızın, RF'ne sklerodermaya özgül otoantikörlerin olumluluğu veya tırnak

yatağı kapilleroskopik anormalliklerinin eşlik ettiği bir klinik tablodur. Sklerodermasız sklerodermada ise deri tutulumu bulunmaksızın, tipik iç organ tutulumları gözlenmektedir. Sınırlı cilt tutulumlu sklerodermada, deri tutulumu, gövde tutulumu olmaksızın, ekstremitelerin distal kısımlarına yerleşik olmaktadır. RF, lcSSc hastalarının çoğunda, deri tutulumundan ortalama 5-10 yıl önce başlamaktadır. lcSSc'da, dcSSc ile karşılaştırıldığında, iç organ tutulumları daha az görülmekte veya daha geç dönemde ortaya çıkmaktadır. lcSSc'dan farklı olarak, dcSSc'da RF ile deri tutulumunun başlangıcı arasındaki süre daha kısa olmaktadır. dcSSc'da, iç organ tutulumu (akciğer, kalp, böbrek ve gastrointestinal sistem) daha siktir ve prognoz daha kötüdür (6).

Tablo 1. Skleroderma Grubu Hastalıkların Sınıflandırılması.

| LOKALİZE | SİSTEMİK |
|---|--|
| <p>1. Plak morfea</p> <p>a. Plak morfea</p> <p>b. Guttat morfea</p> <p>c. Pasini ve Perini atrofoderması</p> <p>d. Keloid morfea</p> <p>2. Yaygın morfea</p> <p>3. Büllöz morfea</p> <p>4. Derin morfea</p> <p>a. Subkutanoz morfea</p> <p>b. Eozinofilik fasiit</p> <p>c. Morfea profunda</p> <p>5. Lineer skleroderma</p> <p>a. Lineer morfea</p> <p>b. En coup de sabre skleroderma</p> | <p>1. Pre-skleroderma</p> <p>2. Sınırlı kutanöz sistemik skleroz (lcSSC)</p> <p>3. Difüz kutanöz sistemik skleroz (dcSSC)</p> <p>4. Sklerodermasız skleroderma</p> <p>5. Çakışma sendromları</p> <p>(6).</p> |

2.4.1.1. Pre-skleroderma

Raynaud Fenomeni yanında sklerodermaya özgü otoantikolarlar (anti-scl70, anti-sentromer) bulunması veya tırnak yatağı kapiller örneğinin anormal olması halidir. Raynaud Fenomenli bir olguda, sklerodermaya özgü otoantikolardan birinin saptanması veya yine skleroderma için özgül olan tırnak yatağı kapillerinde anormallik görülmesi, olguda çok büyük olasılıkla skleroderma gelişeceğine işaret eder. Bu nedenle, yeni sınıflamalarda böyle olgular pre-skleroderma olarak sınıflanmaktadır.

2.4.1.2. Sınırlı kutanöz sistemik skleroz (sSSc)

Deri sklerozunun ekstremiteler, yüz ve boyuna sınırlı olduğu olgulardır. Raynaud Fenomeni ile deri sklerozu arasında geçen süre uzundur, genellikle yıllar alır. İç organ tutulumu da daha geç dönemde ortaya çıkar. Olgularda damarsal belirtiler baskındır. Prognoz genellikle daha iyidir. Ancak, bazı olgularda primer pülmoner hipertansiyon ve bilier siroz gibi mortalitesi yüksek tutulumlar gelişebilir.

2.4.1.3. Diffüz kutanöz sisitemikskleroz (dssc)

Yüzde, gövdede ve ekstremitelerde, hızla ilerleyen, simetrik deri sertleşmesi ile karakterizedir. Raynaud Fenomeni ile deri sertliği arasındaki süre kısadır. Genellikle aylar içinde klinik olarak saptanabilen deri sertliği başlar. Bu grup olgularda, hastalığın ilk yıllarından itibaren böbrek ve iç organ tutulumları gelişebilir.

2.4.1.4. Sklerodermasız skleroderma

Deri tutulumu olmadan sklerodermanın tipik iç organ tutulumlarının geliştiği olgulardır. Raynaud Fenomeni de her olguda bulunmaz. Tırnak yatağı kapillerinde genişleme ve sklerodermaya özgü otoantikolar görülebilir.

2.4.2. Lokalize sınıflandırma

2.4.2.1. Morfea

Bunun da lokalise ve jeneralize olmak üzere iki formu vardır. Lokalize morfeada, genellikle bir ve ya iki tane, çapları 10 cm'den küçük, sınırlı sklerotik deri bölgesi görülür.

Plakların en sık görüldüğü yerler, gövde ve ekstremitelerdir. Vücudun uç kısımları genellikle korunur. Lezyonlar küçük bir eritematöz deri lezyonu gibi başlar. Başlangıçta kaşıntı ciddi bir problem oluşturur. Lezyonun çevresinde endüre inflamatuvar bir kenar izlenmesi, lezyonun genişleyeceğinin göstergesidir. Zamanla lezyonda hipo veya hiperpigmente alanlar gelişebilir. Lokalize morfea plakları genellikle 3-5 yılda geriler. Ancak spontan gerileme bir kural değildir;25 yıldan daha uzun süre sebat eden morfea plakları bildirilmiştir. Jeneralize morfeada sklerotik deri lezyonları, daha fazla sayıda ve daha geniştir. Giderek genişleyip birbiri ile birleşerek, yaygın bir deri tutulumuna neden olabilirler.

Sistemik sklerozdan farklı olarak, elbileği distalindeki deri tutulmaz ve minör özofagus değişiklikleri dışında iç organ tutulumu görülmez. Ağır olgularda, kontraktürler, ekstremitelerde işlev bozukluğu ve inatçı ülserler gelişebilir. Literatürde, malign dejenerasyon gösteren jeneralize morfea olguları da tanımlanmıştır. Jeneralize morfea, 2-10 mm çaplarında multipli küçük deri lezyonlarından oluşursa, guttat morfea olarak adlandırılır. Guttat morfea, yalnızca boyun, omuzlar ve göğüz ön duvarını tutan “lichen sklerosus et atrophicus“ lezyonlarına çok benzediği için, ayrıca tanıya dikkat edilmelidir. Lineer skleroderma: Sklerotik alanlar, sıklıkla dermatomal yayılım gösteren, bir veya daha fazla sklerotik deri bandı şeklindedir. Tipik olarak asimetric olup, tutulmuş ekstremiteler boyunca uzanır.

Çocukluk çağı sklerodermasının en olağan formudur. Lineer sklerotik bantlar, deri altı, kas, periost ve kemik dokuda atrofiye neden olduğu için, özellikle çocuklarda çok ciddi deformitelere neden olabilir. En coup de sabre, yüz ve kafa derisinde ortaya çıkan lineer sklerodermadır. Tipik olarak yüzde hemiatrofiye neden olur. Böyle olgularda, beyinde vasküler anormallikler vücudun başka yerlerinde morfea lezyonları sık olarak saptanır. Çocuklarda, morfea ve / veya lineer skleroderma lezyonları yanında, sinovit veya nodüler tendon patolojileri de bulunabilmektedir. Eklem ve tendon hastalığının ön planda olduğu olgularda, yanlışlıkla juvenil kronik artrit tanısı konabilir.

2.5. Skleroderma ve İmmün Sistem

Sklerodermada, hem hümmoral, hemde hümmesel immün sistemlerde anormallikler görülmektedir. Bununla beraber immün sistemde ortaya çıkan değişiklikler jeneralize bir disfonksiyon değil, belirli antijenlere veya hümmre tiplerine sınırlı değişikliklerdir. Sklerodermada, patogeneizde aktif bir rol oynadıklarını düşündürecek şekilde, T hümmre aktivasyonu vardır; dolaşımında CD4/CD8 oranı ve solubl IL-2 reseptör düzeyi artmıştır,

dokularda aktif, α/β pozitif yardımcı T lenfosit infiltrasyonu saptanır. Ayrıca, skleroderma ile pek çok histolojik ve klinik benzerlikler gösteren insanlardaki kronik graft-versus-host hastalığının da T hücreleri aracılığı ile gelişen bir hastalık olması, T hücrelerinin skleroderma patogenezindeki rolünü vurgulamaktadır

Sklerodermadaki hümmoral anormallikler, sklerodermaya özgü otoantikordır. Hastalık için yüksek düzeyde özgüllük taşımalarına karşın, otoantikordların skleroderma patogenezinde ki rolleri henüz belli değildir. Örneğin; kompleman sistemini aktive edemezler ve çoğu kez hastalık aktivitesi ile paralellik göstermezler. Sklerodermada, Hep-2 hücreleri kullanılarak araştırılan ANA testinde %97 oranında pozitiflik sağlanabilir. IF örneğın özellikleri iyi değerlendirilirse, olguda hangi otoantikoron bulunduğu tahmin edilebilir (7).

Sistemik sklerozlu hastalarda T ve B lenfositlerin, makrofajların, bazofillerin, trombositlerin sayıları ve/veya aktiviteleri artmıştır. Lenfositlerin damar dışına çıkmaları, bir kısım kemotaktik faktörlerin etkisi ile lenfositlerdeki, damar endotel hücrelerindeki ve fibroblastlardaki reseptör ve karşıt reseptör ekspresyonu ile gerçekleşir. Damar endotel hücrelerinin aktivasyonu sonucu eksprese ettikleri VCAM-1, ICAM-1 ve E-selektin, lenfositler, trombositler, nötrofiller, monositler ve doğal öldürücü hücrelerin damar endotel hücrelerine bağlanmasını, adezyonunu ve migrasyonunu kolaylaştırır Sklerodermada, T hücre aktivasyonu görülür. CD4/CD8 oranı ve solubl IL-2 reseptör düzeyi artmıştır ve dokularda aktif α/β pozitif T helper hücre infiltrasyonu vardır. Sistemik sklerozlu hastalarda, birçok otoantikoron varlığı gösterilmiştir. Bunlar içinde en iyi bilinenleri, anti topoizomeraz-1, anti-sentromer, anti-RNA polimeraz I, II ve III'dür. Sistemik skleroz için bazı otoantikordların yüksek düzeyde spesifiklik taşımalarına rağmen, bu otoantikordların hastalığın patogenezindeki rolleri henüz yeterince belirlenememiştir. Aktif immün sistem hücreleri tarafından salgılanan sitokinlerin ve solubl mediatörlerin sistemik sklerozun patogenezinde önemli rollerinin olabileceği vurgulanmaktadır (31). Skleroderma'nın erken inflamatuvar dönemlerinde mononükleer hücre infiltrasyonu ve bu hücrelerin endotel hücrelerine adezyonları arasında bir korelasyon bulunmuştur (32). Sklerodermanın fibrozis gelişiminde hücrel immünite en önemli rolü oynar. CD4 ve CD8 (+) aktive T lenfositler; pro-fibrotik sitokinleri (TGF- β ve IL-4), Granzim B'yi, inflamatuvar hücreleri uyararak diğer sitokin ve mediyatörlerin, salınımına yol açar (33). İmmün aktivasyon kanıtları vaskülopatide olduğu gibi deri fibrozisi oluşmadan önce de gösterilebilmektedir. 55,56 Sklerodermalı hastaların cilt biyopsilerinin histopatolojik olarak incelenmesinde T lenfositler, makrofajlar, mast hücreleri ve daha az oranda B lenfosit infiltrasyonları saptanmıştır. 55 Trombosit, makrofaj, fibroblast

ve T lenfositlerden salınan TGF- β fibroblastik aktivitenin temel indükleyicisidir ve *invivo*, *invitro* kollajen gibi ekstraselüler matriks yapı taşlarının sentezini artırır (34). Aktive fibroblastlar aynı zamanda PDGF, IL-6, TGF- β ve kollajen doku büyüme faktörü (CTGF) gibi pro-fibrotik sitokin ve büyüme faktörlerini de üretirler.

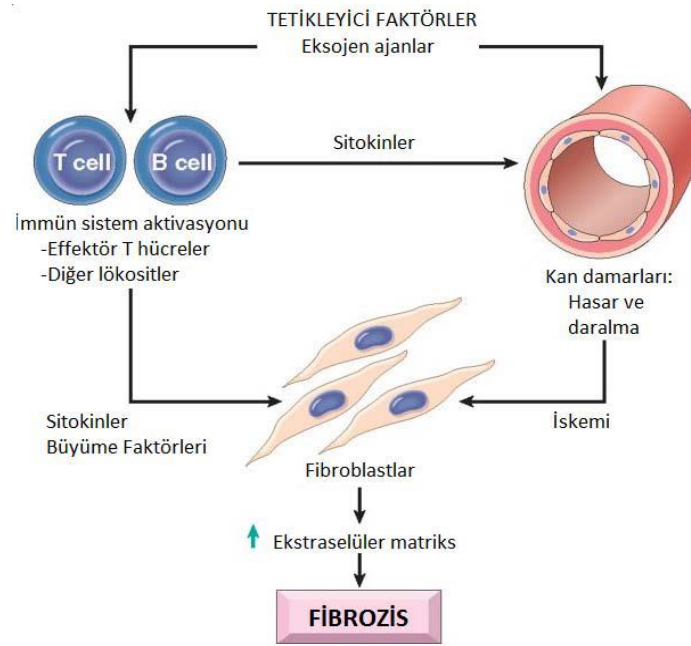
2.6. Skleroderma ve Vasküler Değişiklikler

Sistemik sklerozda damar değişikliklerine rağmen gerçek bir vaskülit gözlenmez (35). Endotelial bozukluk, intimal proliferasyon, aşırı kollajen birikimi ve ESM artışına bağlı vasküler lümen daralır. Endotelin-nitrik osit (NO) arasındaki dengesizlik mikrovasküler vazokonstriksiyona neden olur. Endotelinin fibrojenik etkileri de mevcuttur (36). Sklerodermalı hastalarda minimal fibrotik değişikliklerle giden primer damar hastalığı yaygın fibrotik değişikliklerle giden veya pulmoner hipertansiyonu olan alt gruplarda yapılan çalışmalarda ET-1(endotel) düzeyinin anlamlı olarak arttığı gözlemlenmiştir (37). NO, ET-1'in vazokonstriktif etkisini dengeler (38). Erken dönem diffüz AC tutulumu olan sklerodermalı hastalarda NO düzeyi yüksek bulunurken, geç dönem lokalize hastalarda normal bulunmuştur. NO, endotel hücrelerinin aktivasyonunu artırır aynı zamanda NO'nun ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin düzeyleri ile orantılı olarak arttığı tespit edilmiştir (39). Endotelden VCAM-1, ICAM-1, E-selektin, P-selektin, β integrinler gibi adezyon moleküllerinin ve IL-1, IL-8 gibi sitokinlerin sentez ve salınımını uyararak T, B lenfositlerin, NK hücrelerinin, monositlerin endotele adezyonuna ve bunların perivasküler alana migrasyonuna neden olur (40). Endotel hücre aktivasyonu ve hasarına cevap olarak küçük damarların intimasında miyointimal hücreler proliferer olurlar ve sonuçta bazal membran kalınlaşır, damar dışına plazma sızar ve periadventisyal fibrozis gelişir. Küçük arter ve arteriollerde lümen daralır, bu arada trombositler aktive olur. Trombosit granüllerinden açığa çıkan tromboglobülin, konnektif doku aktive eden peptidler, trombosit faktör 4, fibroblast aktive edici faktör ve TGFbeta ile "platelet derived growth factor"; endotel hücreleri, fibroblastlar ve immün sistem hücreleri üzerine etki gösterirler. Fibroblastların aktivasyonu sonucunda, ekstraselüler matriks sentezi de uyarılmış olur (31).

2.7. Skleroderma ve Suçlanan Diğer Faktörler

Skleroderma hastalarının kanlarında ve deri lezyonlarında, fetal orjinli mikrokimerik hücrelerin artmış olduğu gözlenmiştir. Skleroderma, kadınlarda erkeklerden yaklaşık 8 kat daha sık görülmekte ve çoğu hastada doğurganlık çağı sonrasında başlamaktadır. Allojenik

transplantasyonları izleyen komplikasyonlardan olan graft-versus-host hastalığı ile skleroderma arasında histolojik, patogenik ve klinik benzerlikler olması, skleroderma etiopatogenezinde mikrokimerizmin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ancak, sağlıklı bireylerde bile mikrokimerik hücrelerin saptanması, bazı hastalarda mikrokimerik hücrelerin bulunmaması, hastalığın başlangıcından önce hiç gebeliği olmayan kadın hastaların varlığı ve erkeklerde de hastalığın görülmesi, mikrokimerizmin Sklerodermanın etiopatogenezindeki rolü açısından soru işaretleri taşımaktadır (41).



Şekil 1. Skleroderma Patogenezi (42).

2.8. Sklerodermada Klinik Bulgular

2.8.1. Raynaud fenomeni

Raynaud Fenomeni, tipik olarak soğuğa maruz kalma ve emosyonel stresle başlayan parmak uçlarında epizodik iskemi sonucu gelişen trifazik renk değişiklikleridir. Önce vazospasma bağlı solukluk, sonra siyanoz ve daha sonra da hiperemi görülür (35). Bu değişikliklerle birlikte, ağrı, uyuşma ve yanma hissi bulunabilir. Raynaud Fenomeni'nin nedeni bilinmemekle birlikte Sklerodermalı hastalardan alınan cilt biyopsilerinde yapılan in vitro çalışmalarda normal damarlarla karşılaştırıldığında $\alpha 2$ adrenerjik aktivite de 300 katlık

bir artış olduğu görülmüştür. Teorik olarak damarlar dolaşımındaki katekolaminlere daha duyarlı hale gelmiş olabilir (43).

Bununla birlikte Sistemik sklerozdaki Raynaud Fenomeni, yapısal olarak anormal damarların vazospazmı sonucu gerçekleşir. Herhangi bir provakatör bulunmaksızın lümen daralmasının ciddiyetine bağı olarak Raynaud fenomeni gelişebilir. Raynaud fenomeni akut olarak gelişmişse, hasta orta veya ileri yaşta ise, oda sıcaklığında bile ağır bir raynaud fenomeni varsa, parmak uçlarında noktasal ülserler varsa, parmak eklemleri veya diğer eklemlerde şişlik varsa, ANA pozitif ise, tırnak yatağı kapillerinde kaybolma ve genişlemeler varsa raynaud fenomeninin kollajen doku hastalığına sekonder olabileceği düşünülür. Raynaud Fenomeni, Sklerodermalı hastaların genellikle ilk bulgularından birini oluşturur ve vakaların %95'inde bulunur (35).

2.8.2. Cilt tutulumu

Sklerodermanın en belirgin klinik bulgusu özellikle de diffüz tutulumda kütanöz fibrozisdir. Ancak nadiren (%5'in altında) cilt tutulumu olmadan tipik iç organ tutulumu ve laboratuvar bulgularıyla ortaya çıkan vakalar da vardır (sine skleroderma veya sklerodermasız skleroderma olarak adlandırılır). Sırayla ciltte ödem, endurasyon ve atrofi gelişir: Öncelikle ciltte gode bırakmayan ödem, eritem ve kaşıntı ile başlar, bu ilk faza ödematöz faz adı verilir. Bu faz aylar-yıllarca sürebilen fibrotik bir evreyle devam eder. Dermiste aşırı kollajen birikimi ile cilt kalınlaşır. Esnekliğini kaybeder ve cilt ekleri kaybolur. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde atrofi ve kalıcı kontraktürler gelişir. Diffüz kütanöz SSc'de cilt bulguları daha şiddetli ve daha hızlı seyreder. Ekstremiteler, yüz ve gövde cildinde tutulum olabilir. Özellikle göğüs derisi tutulumu iç organ tutulumuna da işaret eder. Sınırlı kütanöz SSc'de ise cilt tutulumu daha yavaş seyreder, parmaklar, el ve yüz de sınırlı kalır. Hastalığın ileri dönemlerinde el parmaklarında fleksiyon kontraktürleri gelişir. Yüz de maske yüzü görünümü ortaya çıkar. Cilt tutulumunun son aşamasında atrofi gelişmesi nedeniyle derideki sertlik ve kalınlaşma azalır. Hasta fonksiyonel olarak daha iyi duruma gelir. Yüz ve ellerde telenjiektaziler, eller de ve el bileğinin ekstansör yüzlerinde, diz ve dirseklerde subkütanöz kalsinozis, parmak uçlarında noktasal ülserler diğer cilt bulgularındandır (7).

2.8.3. Gastrointestinal tutulumu

Mikrostomi, dudaklar da incelme, oral mukoza da atrofi, dişler de periodental membranın kalınlaşması ve lamina duranın kaybı görülebilir. Skleroderma da GİS'de en sık tutulan bölge distal özefagustur, motor disfonksiyona bağlı özellikle katı gıdalara karşı oluşan disfaji sıklığıdır. Bununla birlikte sfinkter disfonksiyonu nedeniyle gastroözefageal reflü (GÖR), peptik özefajitlere ve ülserasyonlara neden olabilir. Özefagus tutulumu açısından sınırlı ve diffüz tip arasında farklılık bulunmaz. Gastrik fonksiyon bozukluğu sık değildir. Duedonum sıklıkla tutulur, postprandiya dispeptik yakınmalara yol açar. Atoni ve dilatasyon bulguları tespit edilebilir. İnce barsak tutulumu nadirdir. Kronik ishale sebep olabilir. İshalin nedeni ince barsak hipomotilitesi ve bakteri çoğalmasına bağlı malabsorbsiyondur. İnce barsak tutulumuna göre kolon tutulumu daha sıklığıdır. Konstipasyon ve psödoobstrüksiyona yol açabilir (44).

2.8.4. Kardiak tutulum

Sklerodermalı hastalar da perikardit, KKY (konjestif kalp yetmezliği), aritmi ve iletim bozuklukları görülebilir. Myokardiyal fibrozis, myokardiyal tutulumun önemli formudur. Bunun yanında vazospazma bağlı olarak myokardın, perfüzyonunda azalma, daha sonra fonksiyonlarında bozulma gelişir. Myokardiyal fibrozisin koroner damarlardaki geri dönüşümlü vazospazm veya tekrarlayan iskemi-perfüzyon hasarı nöbetleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (7).

2.8.5. Böbrek tutulumu

Skleroderma'lı hastalarda iki tip renal tutulum olabilir. Bunlar progresif olmayan orta derece de GFR azalması ve renal krizdir. RNA polimeraz 3 antikoru varlığı ve diffüz cilt tutulumu olması renal kriz riskini artırır. Hipertansiyonla birlikte veya hipertansiyonsuz yeni başlayan mikroanjiyopatik hemolitik anemi veya trombositopeni varlığı renal krizi düşündürmelidir. Progresif cilt tutulumu bulunan hastalarda malign hipertansiyon gelişebilir. Bununla birlikte Skleroderma'lı hastalar da renal fonksiyon kaybı olmaksızın orta derece de proteinüri en sık renal hastalık bulgusudur (43).

2.8.6. Kas-eklem-tendon tutulumu

İnflamatuvar myozit, kullanmamaya bağlı kas atrofisi ve distal kaslarda güçsüzlük poliartrit görülebilir. Tenosinovyal tutulum, karpal tünel sendromu, fleksör ve ekstansör tendonlar da kontraktürler bulunabilir. Tendon sürtünme sesi hemen her zaman diffüz skleroderma da ortaya çıkar, varlığı kötü prognoz göstergesidir (35).

2.8.7. Diğer klinik bulgular

Keratokonjunktivitis sikka, kserostomi görülebilir. Unilateral veya bilateral trigeminal nevralji, CREST Sendromunda otoimmün hepatit ve biliyer siroz, tiroid fonksiyonlarında bozukluk görülebilir bununla birlikte gebelik sırasında hipertansiyon; renal kriz, erken fetal kayıp riskleri artırır (43). Erkek hastalar da impotans sıktır. Depresyon, vücut görünüşünden hoşnutsuzluk gibi psikososyal sorunlar oluşturabilir.

Sklerodermada hastalık aktivitesini değerlendirmek için Valentini Kriterleri kullanılmaktadır. Toplam 10 parametreden oluşur, 10 puan üzerinden ≥ 3 olması durumunda hastalığın aktif olduğu kabul edilir ve “Valentini aktif” olarak değerlendirilir. Cilt kalınlaşmasının 17 anatomik bölgede 0 (normal) ve 3+ (belirgin kalınlaşma) arasında değerlendirilmesi (0-51 arası puanlama) ile “Rodnan skoru” hesaplanır (45, 46).

2.8.8. Sklerodermada laboratuvar bulguları

Sistemik sklerozun iki formu bulunmaktadır.

1. Sınırlı sistemik skleroz (eski CREST sendromu); subkütan kalsinoz, uzun Raynaud süresi, özefageal motilite bozukluğu, sklerodaktili, telenjektaziler ve daha belirgin dijital ülserlerle karakterize haldedir. Dolaşımda antisentromer antikorlar %70 oranında pozitiftir. Sınırlı sistemik sklerozda PAH (pulmoner arteriyel hipertansiyon) sıktır. Hastaların 1/6'sında İAH (İnterstisyel akciğer hastalığı) gelişir.

2. Difüz sistemik skleroz; kısa Raynaud süresi, renal kriz ile karakterizedir. Hastaların %30'unda antitopoizomeraz antikorlar bulunur. Antisentromer antikorları genellikle bulunmaz. İAH gelişimi daha sık olup, hastaların 1/3'ünde gelişir. Scl-70 pozitiflerde daha sık İAH görülürken önemli PAH daha çok sınırlı cilt tutulumunda ve antisentromer pozitif kadınlarda daha sıktır.

Sistemik skleroz için yüksek spesifisiteye sahip üç önemli otoantikor;

1. Topoizomeraza karşı oluşan antikorlar (ATA veya anti Scl-70),
2. Antisentromer antikorları (ACA),
3. Anti-RNA polimeraz 3 (ARA).

Tablo 2. Valentini Kriter Tablosu.

| | | |
|--|------|---|
| Modifiye Rodnan Deri Skoru>14 | 11 | Cilt kalınlaşmasının 17 anatomik bölgede 0 (normal) ve 3+(belirgin kalınlaşma) arasında değerlendirilmesi (0-51 arası puanlama) |
| Skleroderma | 00.5 | Dermal sızıntılar ve cilt kontur ve kıvrımlarının bozulması sonucu yumuşak doku kütlelerinde artış (özellikle parmaklarda) |
| Deri | 22 | Aşağıdaki soruya cevabın “daha kötü” olması durumunda: “Geçen bir ay içinde derinizin durumu nasıl değişti?” Daha kötü/ Aynı / Daha iyi |
| Dijital Nekroz | 00.5 | Küçük infarktlerden dijital gangrene kadar değişen aktif dijital ülser |
| Vasküler | 00.5 | Aşağıdaki soruya cevabın “daha kötü” olması durumunda: “Geçen bir ay içinde parmaklarınızın durumu nasıl değişti?” Daha kötü/ Aynı / Daha iyi |
| Artrit | 00.5 | Periferik eklemlerde simetrik şişlik ve hassasiyet |
| DLCO(Karbon monoksit diffüzyon kapasitesi) | 00.5 | Tek nefes yöntemi ile ölçülen DLCO değerinin beklenenin %80’inden az olması |
| Kalp/Akciğer | 22 | Aşağıdaki soruya cevabın “daha kötü” olması durumunda: “Geçen bir ay içinde nefes darlığınız nasıl değişti?” Daha kötü/ Aynı / Daha iyi |
| ESR>30 | 11.5 | Westergreen Yöntemiyle |
| Hipokomplementemi | 11 | Herhangi bir yöntemle düşük C3 veya C4 saptanması |

ATA antikorları ile İAH gelişimi arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. ACA pozitifliği, İAH gelişimiyle ilişkisiz ancak PAH gelişimiyle ilişkili bulunmuştur.

Limitli kutanöz formu, Raynaud fenomeni ile birlikte başlamakta, bulgu ve belirtiler yavaş ilerlemektedir. Göğüs ağrısı, dijital pitting skar veya ülser, parmak derisinde kalınlaşma, el sırtı ve ön kola ilerleyebilen sertlik, daha sonraları pulmoner fibrozise bağlı dispne, telenjektaziler (eller ve yüzde) ve ileri dönemler de pulmoner arteriyel hipertansiyona bağlı dispne görülebilir.

Diffüz formunda ise cilt değişiklikleri Raynaud fenomenin'den hemen sonra veya Raynaud fenomeni ile birlikte başlamakta ve iç organ tutulumu hastalığın ilk iki yılında hızlı bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Cilt tutulumu ilk 1-5 yılda hızlı ilerlemekte sonra yavaşlamaktadır. Genellikle iç organ tutulumu cilt tutulumu ile paralel seyretmez, fakat hastanın cilt skoru ne kadar fazla ise iç organ tutulumu ve hastalık şiddeti o derece artar. Pulmoner, kardiyak, gastrointestinal sistem fibrozisi hızlı ilerlemekte ve geri dönüşüzlü olmaktadır (47).

2.9. Kollajen Doku Metabolizması

Bağ dokusu, vücutta yaygın olarak bulunan ve hücreler arası(intersellüler) boşlukları dolduran, çok miktarda ekstrasellüler matriks ve bunun içerisinde dağılmış hücreler ve lifsel proteinlerden oluşan bir destek dokudur. Vücuttaki birçok önemli yapının başlıca bileşeni olan bağ dokusu kemik, kıkırdak, tendonlar, deri, damar duvarı ve yağ dokusunda birbirinden farklı özellikler gösterir. Belli bir bağ dokusundaki hücreler, hücreler arasını dolduran ekstrasellüler matriksin bileşimini, ekstrasellüler matriks de o bağ dokusunun fiziksel özelliklerini belirler.

Ekstrasellüler matrikste başlıca üç tip makromolekül bulunur.

(a) Yapısal proteinler olan kollajen, elastin, fibrilin,

(b) fibronektin ve laminin gibi özelleşmiş proteinler,

(c) glikozaminoglikanların (GAG) proteinlerle bağlanarak oluşturduğu proteoglikanlardır. Bu makromoleküller dokuların fonksiyonel gereksinimlerini karşılamak üzere farklı miktar ve şekillerde organize olmuşlardır. Örneğin yüksek gerilime direnci gösteren tendonlarda

kollajen, kırık gibi kopresyona karşı koyması gereken dokularda ise proteoglikanlar fazladır.

Önceleri ekstrasellüler matriksin omurgalılardaki başlıca görevinin dokuların fiziksel yapısını stabilize eden bir destek sağlamak olduğu düşünülmüş, ancak daha sonraki çalışmalarla matriksin oldukça kompleks ve aktif bir rolü olduğu anlaşılmıştır. Ekstrasellüler matriks etkileşim halinde olduğu hücrelerin, gelişimi, yaşam süresi, göçü, çoğalması biçim ve fonksiyonunu düzenler. Matriksin fonksiyonlarını yerine getirebilmek için kullandığı karmaşık moleküller etkileşimlerin temel özellikleri tanımlanmış, organizasyonu ile ilgili detaylar ise henüz aydınlatılamamıştır. Matriks makromoleküllerin büyük bölümü fibroblastlar tarafından, kırık ve kemik gibi özelleşmiş bağ dokularında ise fibroblast ailesinin üyeleri olan kondroblastlar ve osteoblastlar tarafından sentezlenir.

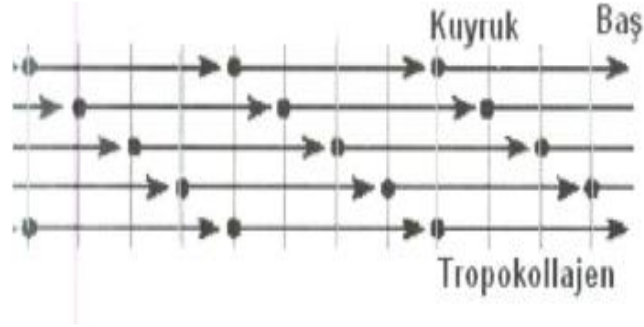
2.9.1. Bağ dokusu proteinleri

2.9.1.1. Bağ dokusunun yapısal proteinleri

Kollajen; Ekstrasellüler matriksin temel proteini olan kollajen, dokuların deformasyona direnç göstererek şeklini korumasını sağlayan fibröz (lifsel, fibriler) bir yapı proteindir. İnsan vücudundaki total proteinin %30'unu, vücut ağırlığının %6'sını oluşturan kollajen, yer aldığı dokunun yapısal ve fonksiyonel özelliklerine göre değişebilen çeşitli formlarda bulunur. Kollajenin temel yapısal birimi olan tropokollajen üç polipeptid zincirinden meydana gelmiştir. Her bir polipeptid zincirinin genel formülü $(-Gly-X-Y)_{333}$ 'tür. X ve Y pozisyonlardaki aminoasit kalıntıları genellikle prolin ve hidroksiprolindir. Bir glikoprotein olan kollajenin yapısındaki karbonhidrat birimleri, hidroksilzil kalıntılarına O-glikozidik bağla bağlanmış glikoz ve galaktozdur.

Alfa zinciri denilen her bir polipeptid zinciri yaklaşık 1000 aminoasit içerir. Sol el yönünde dönen düzenli bir heliks yapısına sahip olan zincirlerde tam bir heliks dönüşünde üç aminoasit kalıntısı bulunmaktadır. Üç alfa zinciri bir araya gelerek ortak bir eksen etrafında, sağ el yönünde dönen ve hidrojen bağlarıyla stabilize edilen üçlü bir süper sarmal oluşturur. Bu üçlü sarmal yapının oluşturduğu 300 nm uzunluğunda, oldukça katı ve lineer molekül tropokollajen adını alır. Her tropokollajen molekülünün bir diğere paralel ve uzunluğunun $\frac{1}{4}$ 'ü kadar kayarak yerleşmesiyle kollajen fibrilleri, fibrillerin demetler halinde gruplaşmasıyla da kollajen lifleri meydana gelir. Bu organizasyonda birinci sıradaki

tropokollajenin başı, beşinci sıradaki tropokollajenin başı ile aynı hizadadır. Bu diziliş, kovalent çapraz bağlarla stabilleştirilir.



Şekil 2. Tropokollojen dizilişi (48).

Bu güne kadar her biri farklı bir gen tarafından kodlanan 42 alfa zinciri tanımlanmıştır. Dokularda bu zincirlerin farklı kombinasyonları bulunmaktadır. Teorik olarak birbirinden farklı 42 alfa zincirinden, binlerce tip üçlü sarmal yapıda kollajen molekülünü oluşturmak mümkünken, yaklaşık 40 tip kollajen molekülü saptanmıştır. Bağ dokusunda bulunan başlıca kollajenler olan tip I, II, III, V ve XI'dir. Tekrarlayan aminoasit dizilerine sahip birçok proteinde olduğu gibi fibriller kollajen de DNA dizilerinin eşlemiyle türemiştir. Vücutta en fazla bulunan kollajen, deri ve kemiğin başlıca kollajeni olan Tip I'dir. Elektron mikroskopuyla kolayca görüntülenebilen kollajen fibrilleri 10- 300 nm çapında, yüzlerce mikrometre uzunluğunda ince yapılar olup, ışık mikroskopuyla görülebilen daha kalın kollajen liflerini oluşturmak üzere birleşirler.

Tip IX ve XII kollajenler, fibril-ilişkili kollajenler olarak adlandırılırlar. Bunların kollajen fibrillerini birbirlerine ve ekstrasellüler matriksin diğer bileşenlere bağlandıkları düşünülmektedir. Tip IV kollajenler ağ oluşturan kollajenlerdir ve bazal laminanın en önemli bileşenidir. Tip VII moleküler oluşturur ve bir araya gelerek bağlayıcı fibril denilen özel yapıları meydana getirir. Çok katlı epitel bazal laminasının bağ dokusuna tutunmasına yardımcı olan bağlayıcı fibriller özellikle deride bol bulunur.

Epitel hücrelerini, bazal lamina ile aralarındaki boşluk boyunca birleştiren yapılar olan hemidezmozomlarda tip XVIII kollajenin C-terminal bölgesinin ayrılmasıyla endostatin denilen bir peptid meydana gelir. Endostatinin yeni kan damarı oluşumunu inhibe edici etkisi olduğu anlaşıldığından kanser tedavisindeki etkinliği araştırılmaktadır.

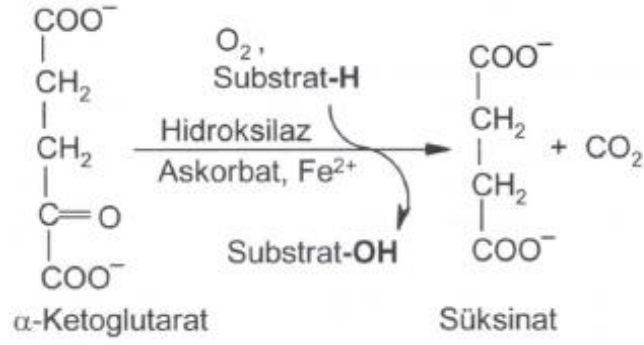
2.9.1.2. Kollajen biyosentezi

Prokollajen sentezi hücre içinde tamamlanır, posttransyonal ve postsekretuar işlemler ekstrasellüler matrikste devam ederek olgun kollajen yapılır. Kollajen biyosentezi çok sayıda posttransyonal modifikasyon içermesi açısından benzersizdir. Bu modifikasyonlar;

- (a) bazı prolil ve lizil kalıntılarının hidroksilasyonu,
- (b) bazı hidroksilizil kalıntılarının glikozilasyonu,
- (c) prokollajen polipeptidlerin üçlü sarmal oluşturması,
- (d) prokollajenin tropokollajene dönüşmesi,
- (e) tropokollajen moleküllerinin fibrilleri oluşturmak üzere organize olması,

(f) tropokollajen moleküllerinde sterik önemi olan ϵ - amin gruplarının oksidatif dezaminasyonu ile reaktif aldehitlerin oluşması, bunlar arasında çapraz bağlar kurulmasıyla fibrillerin güç ve dayanıklılık kazanması olarak sıralanabilir. Bu modifikasyonlardan ilk üçü hücre içinde, diğerleri ise hücre dışında gerçekleşir.

Hücre içi posttranslasyonel modifikasyonlar; Kollajeni oluşturan polipeptid zincirleri membrana bağlı ribozamlarda ayrı ayrı sentezlenir ve pro- α zincirleri denilen öncül moleküler halinde endoplazmik retikulum lümenine salınırlar. Bu öncüllerin hem amino –terminal sinyal petidi hem de N-C terminal propeptidleri bulunur. Prokollajen zincirleri endoplazmik retikulumda prolil 4-hidroksilaz (=prolil hidroksilaz), prolil 3-hidroksilaz ve lizilhidroksilaz tarafından hidroksillenir. Hidroksilasyon reaksiyonları katalizleyen her üç enziminde kofaktörleri Fe^{+2} , α -ketoglutarat, O_2 ve askorbik asittir. Hidroksilasyon reaksiyonu için gereken indirgeyici ekivalanlar α –ketoglutaratın dekarboksilasyonundan sağlanır. O_2 'nin bir atomu süksinatın yapısına girerken diğeride substratta oluşturulan hidroksil grubuna katılır. Hidroksilasyon reaksiyonu aşağıda gösterildiği gibi gerçekleşir;



Şekil 3. Hidroksilasyon reaksiyonu (48).

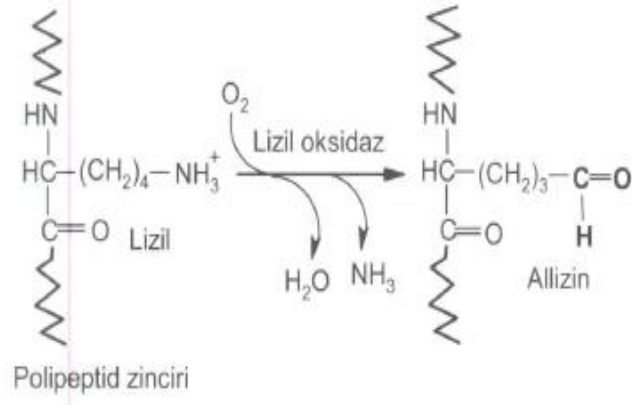
Kollajen biyosentezinde görev alan hidroksilazlar spesifik substratlara etkilidir, serbest prolin ve lizini substrat olarak kullanmazlar. Hidroksillenecek kalıntının peptid bağı içinde (minimum tripeptid) ve uygun X ve Y pozisyonunda yer alması gereklidir. Tekrarlayan Gly-X-Y dizisine sahip sentetik substratlar prolin Y pozisyonunda olduğu takdirde hidroksillenmekte, prolin X pozisyonunda iken hidroksilasyon gerçekleşmemektedir. Bu bulgu, primer yapıda hidroksiprolinin her zaman Y pozisyonunda olduğunu gösteren çalışmalarını doğrulamaktadır. Hidroksilasyon reaksiyonları translasyon aşamasıyla adeta eş zamanlı gerçekleştiğinden kotranslasyonel modifikasyon olarak adlandırılır. Hücre içindeki α -zincirlerindeki prolin kalıntılarının yaklaşık olarak yarısı, lizin kalıntılarının ise %15-20 kadarı hidroksillenir. Hidroksilasyonları takiben hidroksilizin kalıntıları glikozillenir. Bu aşamada üçlü sarmal yapıdaki prokollajen molekülünün oluşumu tamamlanarak hücre dışına salınır. Hidroksiprolin, hidroksil grupları aracılığıyla zincirler arası hidrojen bağları kurarak kollajenin üçlü sarmal yapısının stabilizasyonunu sağlar. Askorbat eksikliğinde endoplazmik retikulumda kollajen polipeptidlerin posttransyonal modifikasyonu bozulduğundan fibrillerin stabil yapısı oluşmaz. Bir bağ dokusu hastalığı olan skorbüt besinde C vitamini eksikliği sonucu ortaya çıkar. Skorbütte görülen patolojik değişikliklerin çoğu kollajenin sentezindeki bozuklukla ilgilidir. Böyle hastalarda kapiller fralijite nedeniyle diş eti ve deri altı kanamaları olur, kemik ve diş oluşumu yara iyileşmesi de bozulmuştur. Hidroksilzil kalıntılarının glikozilasyonu; kollajenin glikolizasyonu, endoplazmik retikulum lümeninde α zincirinin N-terminal ucuna yakın bölgedeki bazı hidroksilzil kalıntılarına galaktoz ve glikozilgalaktozun eklenmesiyle gerçekleşir. Glikozilasyon reaksiyonları hidroksilzil galaktoziltarnsferaz ve galaktozilhidroksilzil glikoziltarnsferaz enzimleri kataliz eder. Birinci enzim galaktozu UDP-galaktozdan hidroksilzil kalıntısına transfer ederken, ikinci enzim glikozu UDP-glikozdan galaktozilhidroksilzil kalıntısına aktarır. Her iki enzimin aktivatörü iki değerlikli kanyonlar, sıklıkla da mangandır. Glikolizasyon enzimlerinin substratı henüz üçlü sarmal yapısına

katılmamış polipeptidlerdir, sarmal oluştuğunda glikozillenme durur. Kollajen moleküllerindeki karbonhidrat birimleri fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte fibril organizasyonda rol aldıkları düşünülmektedir. Disülfid bağlarının kurulması prokollajen polipeptidlerin üçlü sarmal oluşturması; prokollajen zincirlerinin propeptid bölgeleri, zincir içi ve zincirler arası disülfid bağları kurabilecek sistein kalıntılarına sahiptir. Prokollajen polipeptidlerin üçlü sarmal oluşturabilmesi için;

(a) her bir pro α zincirinde en az 100 prolin kalıntısının hidroksillenmiş olması,

(b) N- ve C –terminal propeptidlerin bulunması,

(c) C-terminal propeptidde zincir içi disülfid bağlarının kurulmuş olması gerekir. Disülfid bağlarının kurulma ve üçlü sarmal yapının oluşma hızı hücreler arasında fark göstermekle beraber zincir içi disülfid bağları ancak translasyon sonlanmak üzereyken kurulur. Prokollajen sekresyonu; Hücre dışı posttranslasyonel modifikasyonlar; Hücre dışına verildikten sonra fibriler prokollajen moleküllerinin N- ve C- terminal propeptidlerin spesifik proteolitik enzimler tarafından uzaklaştırılır. Prokollajeni kollajene dönüştüren prokollajen aminopeptidaz ve prokollajen karboksiptidaz enzimleri nötral pH'da aktif endopeptidazlar olup, kofaktör olarak Ca^{2+} gibi katyonları, substrat olarak üçlü sarmalı kullanırlar. Olgun kollajen fibrillerinin oluşumu; Propeptidlerin uzaklaştırılmasıyla oluşan tropokollajen molekülleri özgün dizilişini alarak fibrilleri meydana getirir. Bu aşamada fibriller henüz olgunlaşmamıştır ve çapraz bağlarla sağlanacak gerilme gücüne sahip değildir. Çapraz bağ oluşumunda ilk adım, polipeptid zincirindeki bazı lizil ve hidroksilizil ϵ -amin gruplarının lizil oksidaz ile oksidatif dezaminasyona uğraması ve aldehit grubuna dönüşmesidir. Lizil oksidaz, Cu^{2+} içeren bir enzimdir ve aktivitesi için O_2 ve piridoksal fosfat gerekir. Benzer bir reaksiyonla hidroksilizin kalıntılarında da hidroksial lizil meydana gelir. Reaktif aldehit grupları diğer aldehitlerle aldol kondansasyon ürünleri veya oksitlenmiş lizil ve hidroksilizillerin ϵ -amin grupları ile schiff bazları oluştururlar. Bu reaksiyonlar ve bunları izleyen kimyasal düzenlemeler stabl, kovalent çapraz bağları meydana getirir. Lizil oksidaz, elastindeki çapraz bağların kurulmasında rol oynar.



Şekil 4. Polipeptid zincir dönüşüm tepkimesi (48).

Komşu tropokollajen moleküllerindeki allizil ve hidroksialliziller arasında, yapıları birbiriyle bağlanan moleküllerin türüne göre değişen çapraz bağlar oluşturan birleşmeler görülmektedir. Kollajen fibrillerinin sentez ve organizasyonunda görevli enzimlerin genetik eksikliğine bağlı birçok hastalık tanımlanmıştır. Tip I kollajenin primer yapısındaki mutasyon sonucunda kolayca kırılan, zayıf kemiklerle karakterize osteogenesis imperecta görülür. Tip II kollajen ile ilgili mutasyonlar kemik ve eklem deformitelerine yol açan, anormal kıkırdak dokusuyla karakterize kondrodisplazilere yol açar. Ehlers-Danlos Sendromları olarak adlandırılan hastalık grubunda ise kollajenin posttranslasyonel modifikasyonun çeşitli aşamalarındaki belirli enzimlerin eksikliğine göre değişen klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Genellikle dayanıksız deri, frajil kan damarları ve normalden fazla esnek eklemlerle kendini gösterir (48).

2.10. Prolidaz Enzimi

2.10.1. Prolidazın yapısı

Prolidaz (RC 3.4.13.9) C terminalinde prolin (pro)veya hidroksiprolin (Hyp) bulunan dipeptidlere spesifik bir hidrolazdır. Kollajenin yapısında yüksek miktarda (%25 pro ve Hyp) bulunduğu için bu enzim kollajen ve prokollajen yıkımında önemli rol oynar.

Prolidaz enzimi birçok memeli dokusunda ve mikroorganizmalarda dağılım gösterir. Doğal enzim, sitoplazmik, homodimerik bir metalloenzimdir. Mn^{2+} 'e ek olarak enzimin maksimum aktivitesi için aktif merkezinde arjinin ve anyonik aminoasit artıklarının olması gerekir. Proteazlar hep monomer yapıda olmasına rağmen tüm prolidazlar dimer yapı gösterirler ve ancak bu şekilde katalitik aktivite gösterirler (49). Prolidaz glikoprotein

yapısında ve ağırlık olarak %5 karbonhidrat içermektedir. Prolidazın saptanan sekonder yapısında α -heliks tabaka (%33), β -tabaka (%41) ve % 30 potansiyel beta bağlantı bölgelerine eşit bir şekilde dağılmış hidrofobik ve hidrofilik alanlar bulunmaktadır. Enzimin primer sırası bilinen proteinlere benzemez fakat bazı sıraları (%29'dan fazlası) F1-ATP az'ın α ve β subünitelerinin sırasına benzerlik göstermektedir. Prolidaz enziminin aktif merkezinde tiyol grubu yer alır ve bu grup bloke edilirse aktivite düşer. Bu da sisteinin enzimin aktivitesi için gerekli olduğunu gösterir. Doğal enzim için optimum pH 7,6-7,8'dir ve izoelektronik nokta pH'sı 4,4-4,5 olarak saptanmış olup bu değer yapıdaki asidik amino asitlerin varlığını belirtmektedir. Enzimin karakteristiği araştırıldığında DEAE (Dietilaminitil) selüloz dizi kromatografisinde prolidazın iki pik verdiği görülür (49). Prolidaz enzimi birçok memeli dokusunda ve mikroorganizmalarda dağılım göstermektedir (50).

2.10.1.1. İnsan prolidazının primer yapısı ve gen lokalizasyonu

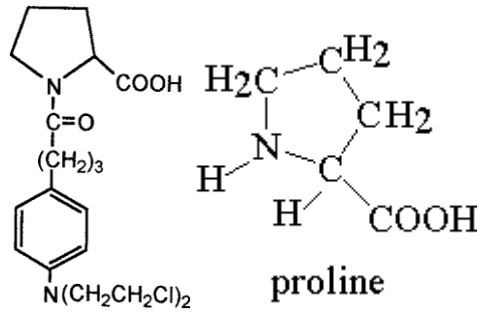
Prolidaz geni sembolü PEPD'dir ve insanda 19 numaralı kromozomun kısa kolunda lokalize şeklindedir. İnsan cDNA'sı 1482 baz çiftinin okunmasıyla oluşur bu da 493 amino aside karşılık gelmektedir. Enzimin komplementer DNA klonları insan karaciğeri ve plasental cDNA bankalarında izole edilmiştir. Prolidazın nükleotid sırası araştırılmış ve belirlenmiştir. Enzim aminoasit olarak X-Ala-Ala-Ala sırası ile başlamaktadır. Prolidaz geni (PEPD) polimorfik allelleri içerir, bu aktiviteyi engellemez ve bazı allelleri prolidaz eksikliğine sebep olmaktadır. Aminoasit sırasının saptanması ve gen lokalizasyonu enzimin eksikliğinin sebep olduğu kalıtsal hastalıkların temelini anlaşılması bakımından önemlidir (49).

2.10.1.2. Prolidazın izoenzimleri

Prolidazın substrat spesifitesi ile kimyasal özellikler bakımından farklılıklar gösteren 2 formundan (prolidaz I ve prolidaz II) oluşmaktadır. Prolidaz I birbirini tamamlayan eşit molekül ağırlığında 2 subüniteden oluştuğu (56kDa) bulunmuştur (51). Prolidaz II ise birbirine eş iki subüniteden (95 kDa) oluştuğu gözlenmiştir. Prolidaz I tüm dokularda oluşur. Tüm iminodipeptitlerle reaksiyona girmesine rağmen gly-pro-dipeptite afinitesi daha yüksektir. Aksine prolidaz II ise gly-pro dipeptidine karşı düşük bir afinite gösterir. Prolidaz II'nin en yüksek aktiviteyi gly-pro yerine metproya karşı gösterdiği saptanmıştır (52). Cosson ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda prolidaz I ve prolidaz II'yi kromatografik olarak ayırdıktan sonra izoenzimlerin farklı doku dağılımları gösterdiklerini bulmuşlardır (53).

2.10.1.3. Prolin

Prolin ve hidroksprolin prolidino halkasındaki azot atomuna bir hidrojen atomunun girmesi ile oluşmaktadır. Bunlar genelde iminoasit ismiyle adlandırılır. Aminoasitlerin iminoasitler sınıfında yer alan esansiyel olmayan glutamatın halka yapısındaki bir türevidir. Bu aminoasit diğer aminoasitlerden yan zinciri radikal grubunun hem amino grubu hem de α -karbon grubuna bağlı olarak siklik bir yapıya yol açması yönünden farklıdır. Bu anlamda nitrojen atomunun kimyasal modifikasyonu prolin amino asitinin genel polaritesini ve basitliğini etkilemektedir. Dahası bu amino asitin siklik yapısı polipeptid omurganın yapısal yönlerine temel sınırlamalar getirmektedir. Prolin siklik yapısının ikinci bir sonucu hiçbir fonksiyonel grup içermemesidir ki bu durumda hidrojen bağına veya peptid bir bağına rezonans stabilizasyonuna katılmayı engeller. Bu nedenle prolin α helix veya β tabakalı sekonder yapılarıyla uyumlu olmayan tek aminoasittir. Ancak prolin multipl prolin aminoasidinin bir protein içinde birikimli olduğu zaman sol elli bir helikal yapı ortaya koyar. Kemik, tendon ve destekleyici membran dokularının ana bileşeni olan kollajen, Prolinin yapısal özelliklerine belirgin bir şekilde bağlı olan bir helikal formasyondur (54).



Şekil 5. Prolin analogunun kimyasal yapısı (48).

2.11. Kollajen Doku ve Prolidaz Enzimi

2.11.1. Prolidaz inhibitörleri ve aktivatörleri

İnterstisyel kollajenaz enziminin kollajen molekülünün amino ucuna yakın bir yüzeyine bağlanmasıyla kollajen yıkımı başlamaktadır. Kollajen molekülüne etkili enzim

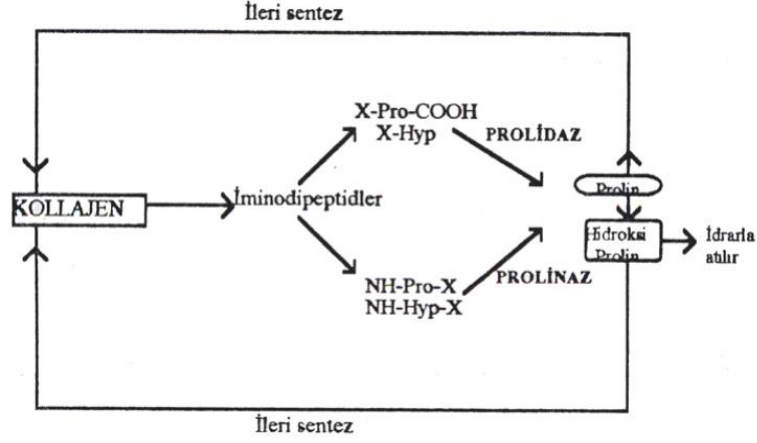
orijinal kollajen molekülünün üçlü sarmal yapıdaki %25 ve %75 kadarını taşıyan iki adet sarmal yapıda molekül açığa çıkarmaktadır. Sarmal yapıları dayanıklı olmayan bu küçük moleküllerin vücutta parçalanması ile elde edilen polipeptitler, proteazlar tarafından daha küçük peptitler veya serbest aminoasitlere yıkılmaktadır. Prolidaz, C- terminal ucunda prolin veya hidroksiprolin bulunan imidodipeptidleri ve imidotripeptidleri ayıran sitozolik egzopeptidazdır (54).

Prolin yeniden döngüye katılır ve yeni protein sentezinde kullanılırken hidroksiprolin idrarla atılmaktadır (54).

Kollajen dokudaki aminoasitlerin yaklaşık %25'ini prolin ve hidroksiprolin oluşturduğundan, prolidaz kollajen yıkımında önemli rol oynamaktadır. Kemik, tendon ve destekleyici membran dokularını ana bileşeni olan kollajen prolinin yapısal özelliklerine belirgin bir şekilde ilişkilidir. Prolidaz hücre içi protein yıkımının son basamağında, özellikle yüksek miktarda prolin içeren prokollajenin yıkımı aşamasında ve prolinin kollajen yapımı döngüsüne yeniden katılımında rol oynamaktadır (55).

2.11.2. Prolidaz eksikliği

Prolidaz eksikliği prolinin normal döngüsündeki bozulmayla sonuçlanır. Prolidaz eksikliğinde büyük miktarda prolin ve hidroksiprolin üre ile dışarı atılır. İminopeptidler gibi aminoasitleri bağlar ve sonuç olarak toplam prolin eksikliği oluşur. Etkilenen hasta bireylerde prolidaz enzim aktivitesi saptanamaz. İminopeptidüri, aynı zamanda raşitizm, hiperparatiroidizm ve paget hastalığı gibi durumlarda tanımlanır. Fakat İminopeptidüri prolidaz eksikliğinde çok daha yüksektir. Prolidaz eksikliği cilt ve diğer kollajen dokulardaki anormalliklerle karakterize bir sendromla sonuçlanır. Bu nadir genetik prolidaz eksikliği otozomal resesiftir. Prolidaz enziminin genetik eksikliğinin sonucunda mental gerilik, tekrarlayan infeksiyonlar ve deri lezyonları ile karakterize bir klinik tablonun ortaya çıktığı bildirilmiştir (51, 55, 56).



Şekil 6. Kollajen Yıkımında Prolidaz ve Prolidazın Yeri (48).

Kollajen yapısındaki aminoasitlerin %25'ini prolin ve hidroksi prolin ikilisinden oluşmaktadır. Kollajen yıkımında ve hücre içi protein yıkımının özellikle son basamağında yüksek miktarda prolin içeren prolidaz; peptid ve dipeptidlerin yıkımı aşamasında önemli rol oynamaktadır. Kollajenin vücut proteinlerimizin % 30 kadarını içermesi prolidaz eksikliğinin bizim için çok önemli olduğunu göstermektedir. Ayrıca prolidazın Pro ve Hyp içeren dipeptidleri yıkan tek enzim olması bu önemini daha da arttırmaktadır. Kemik, tendon ve destekleyici membran dokularının ana bileşeni olan kollajen prolinin yapısal özellikleri ile belirgin bir şekilde ilişkilidir. Fibroblastlar, bağ dokusunun yapısal bütünlüğünü oluşturmakta, fibriller prokollajen ve fibronektin salgılamaktadırlar. Kollajenaz gibi proteazlar yolu ile de hücre dışı matriks bileşenlerinin düzenlenmesini sağlamaktadırlar. Doku hasarı sonrasında yara iyileşmesi ve inflamasyon sürecinde fibroblastlar aktive olmakta, granülasyon dokusu ve provizyonel matriks oluşturmaktadırlar. SSc gibi hastalıklarda bu süreç doğru şekilde sonlanmamakta ve fazla skar oluşumu gerçekleşmektedir (24, 51, 55, 56). Bu çalışmada sistemik skleroderma hastalarında serum prolidaz aktivitesinin nasıl değiştiği ve hastalığın farklı klinik tipleri ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grupları

Bu çalışmanın yapılması için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi Etik Kurulundan ve çalışmaya alınan gönüllülerden yazılı olarak izin alındı.

Bu çalışmaya, Gaziantep Üniv. Tıp Fakültesi, Romatoloji Kliniğine başvuran 35 Skleroderma hastası ve kontrol grubu olarak hastalar ile yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi benzerlik gösteren sağlıklı 41 kişi dâhil edildi. Çalışmaya alınan bireylerin yaşı, cinsiyeti, alkol ve sigara kullanımı, hastaların semptomlarının başlangıç yaşı, Skleroderma tanısı aldığı yaşı, hastalık ile ilgili aile öyküsü ve gebelik olup olmadığı sorgulanarak veriler kaydedildi.

Çalışma protokolü, üniversitenin yerel etik kurulu tarafından onaylanmıştır. İkinci Helsinki Bildirisinde gösterildiği gibi, insani araştırmacıların ahlaki prensiplerine uyumludur. Çalışmada bulunan tüm denekler, katılmadan önce kendi rızaları olduğunu bildirmişlerdir.

Hamile, 65 yaş üstü ve 18 yaş altı olan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

3.1.1. Skleroderma hastalarının tanısı ve alt gruplara ayrılması

Bu çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Kliniğine başvuran, tanıları Amerikan Romatoloji Derneği'nin (American College of Rheumatology) sınıflama kriterlerine göre konulmuş olan 35 SSc hastası (32 kadın, 3 erkek) dahil edilmiştir (46)

Hastaların anamnezleri, fizik muayeneleri, rutin ve serolojik laboratuvar testleri, elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi (EKO), yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) bulguları ve tedavi süreçleri kaydedildi.

Klinik muayene ve rutin laboratuvar bulgularına göre hastalar, Diffüz kutanöz sistemik skleroz (dSSc) ve Sınırlı kutanöz sistemik skleroz (sSSc) olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Böbrek, akciğer, kalp ve GİS tutulumu, dijital ülser, dijital gangren ve fleksiyon kontraktürü olup olmaması, Rodnan, Valentini, FS ve HŞİ hesaplanarak kaydedildi. Valentini skoru 3 ve üzeri olanlar Valentini aktif olarak kabul edildi. Cilt kalınlaşmasının 17 anatomik

bölgede 0 (normal) ve 3+(belirgin kalınlaşma) arasında değerlendirilmesi (0-51 arası puanlama) ile Rodnan skoru hesaplandı (45,46).

Proteinüri olan hastalar Esbach metodu kullanılarak ve böbrek fonksiyonları glomerüler filtrasyon oranı ile değerlendirilmiştir.

Kardiyovasküler sistemini değerlendirmek için ECG ve ECO kullanıldı. PAH'a sahip olabilecek hastalar ayrıca sağ kardiyak kateterizasyon ile değerlendirilmiştir. 25 mmHg'dan büyük PAP'a sahip olan hastalar PHT olarak ele alınmıştır. Aritmi, perikardit, perikardiyal efüzyon, kalp yetmezliği ve/veya PHT'si bulunan hastalar, kardiyak tutulum, olarak değerlendirildi.

Hastaların solunum sistemlerini değerlendirmek için bütün hastalarda akciğer X-ray grafisi çekildi. Akciğer tutulumu muhtemel olan hastalar HRCT ile değerlendirildi. Buzlu cam manzarası ve bal peteği formasyonuna sahip hastalar akciğer tutulumu olarak değerlendirildi.

Özofagus tutulumu özofagografi ile değerlendirildi.

Deri tutulumu, modifiye edilmiş Rodnan deri skoru tarafından değerlendirilmiştir.(57) Hastalık aktivitesi Valentini kriterini kullanarak değerlendirilmiştir. Valentini kriterine göre, 3 ve daha fazla puana sahip hastalar, Valentini aktif olarak değerlendirilmiştir (58). Hastalığın şiddetini ölçmek için, hastalar Medger ve ark.'ın hastalık şiddet indeksine (HŞİ) göre kategorize edildi.

Bir gece öncesinden aç bırakılan hasta ve kontrol grubundaki bireylerden sabah aç olarak 10 ml venöz kan örneği antekübital venden alındı, beklemeden rutin testler için uygun tüplere aktarıldı. Ayrıca polipropilen tüplere 5 ml kan aktarılıp 30 dk pıhtılaşması beklendikten sonra 3000 x g 'de 10 dk ve +4 derecede santrifüj edildi. SPA çalışılmak üzere süpernatant serum örneği -80 derecede çalışma zamanına kadar saklandı.

Hastalar, sigara içip içmemesi, düşük/ölü doğum öyküsü olup olmaması, akciğer tutulumu olup olmaması, kalp tutulumu olup olmaması, digital ülser olup olmaması, digital gangren olup olmaması, fleksiyon kontraktürü olup olmaması, GİS tutulumu olup olmamasına göre de alt gruplara ayrıldı.

3.2. Serum Prolidaz Aktivitesi Ölçümü

Hastalardan ve kontrollerden SPA çalışılması için 5 mL venöz kan örneği alındı. 30 dk oda sıcaklığında pıhtılaşması beklendikten sonra 2500xg'de 10 dk sanrifüj edildi. supernatan alınarak -80 °C'de çalışma zamanına kadar saklandı. SPA ölçümü, 3 aşamalı olarak Myara ve ark. modifiye metodu ve Chinard reaksiyonu ile çalışıldı (59,60).

1. Aşamada; 2,5 mmolar MnCl₂, Tris tampon ve 100 µl serum ile hazırlanan 1/40 sulandırılmış karışım iyice vortekslenip ağzı kapalı bir şekilde 37 °C da 2 saat preinkübe edildi.

2. Aşamada; Tris Tampo, Gly-Pro substrat ve Preinkübe edilmiş örnek ile inkübasyon tüpleri ve sıfır zaman tüpleri hazırlandı. İnkübasyon tüplerinin ağzı iyice kapatılıp, vortekslendi ve 30 dakika 37 °C da su banyosunda inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonunda inkübasyon tüplerine 500 µl TCA ilave edildi ve reaksiyon durduruldu. Daha sonra sıfır zaman ve inkübasyon tüplerinin her ikisi de 5 dakika 2000 rpm'de santrifüj edildi. Oluşan süpernatant prolin ölçümü için kullanıldı.

3. Aşamada; Glasiyel asetik asit ve ninhidrin karışımına 2. Aşamada elde edilen süpernatant eklenerek 20 dakika kaynar su banyosunda tutuldu. Bu zaman sonunda tüpler buzlu su banyosunda soğutuldu. Spektrofotometrede köre karşı 515 nm'de optik dansite ölçüldü.

3.3. Hesaplama:

Prolidaz aktivite düzeyi=(İnk. tüp absorbanısı.–sıfır zaman tüp absorbanısı) x standart konsantrasyonu/ Standart absorbanısı x 40 x 15 x 30

Sonuç: mmol /L dakika olarak hesaplandı ve U/L olarak verildi.

3.4. İstatistiksel Analizler

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 17.0 programı kullanılarak yapıldı. Verilerin homojenliği varyans analizi ile test edildi. Gruplar arasında normal dağılıma sahip değişkenler Student t testi ile normal dağılım göstermeyen değişkenler ise Mann Whitney-U testi ile karşılaştırıldı. Ölçümle belirlenen değişkenler “ortalama ± standart sapma” olarak, sayımla belirlenen değişkenler “n” ve “%” olarak verildi. Korelasyon analizleri için Pearson ve Spearman korelasyon testleri kullanıldı.

4. BULGULAR

Hastalara ve kontrol grubuna ait demografik veriler, hastalık ile ilgili klinik özellikler ve SPA düzeyleri Tablo 3 ve 4’de ve Şekil 7-9’da verilmiştir.

Hastaların 32’si kadın, 3’ü erkek, kontrol grubunun ise 37’si kadın, 4’ü erkek idi. Hastaların yaş ortalaması $47,6 \pm 11,2$ yıl (22–67) iken, kontrol grubunun yaş ortalaması $45,5 \pm 10,1$ yıl (20-65) idi. Hastaların Vücut kitle indeksi (VKİ) $26,35 \pm 4,32$ kg/m² iken, kontrol grubunun VKİ’si ise $25,5 \pm 4,1$ kg/m² idi. Hastaların 24 tanesi dSSc (22 kadın, 2 erkek), 11 tanesi sSSc (10 kadın, 1 erkek) idi. Hastalar ve kontrollerden hiç biri alkol kullanmıyordu. Hastalar arasında 9 kişi, kontrol grubunda ise 15 kişi sigara kullanmakta idi. Hastaların; Tanı yaşı $4,5 \pm 4,6$ yıl; Semptom yaşı $7,4 \pm 6,5$ yıl; Rondnan skoru $17,1 \pm 8,7$; Valentini skoru $2,6 \pm 1,4$; Hastalık şiddet indeksi $6,8 \pm 3,4$; Fonksiyonel skoru $7,3 \pm 4,3$ olarak bulundu. Hastalarda SPA düzeyi $1572,81 \pm 384,6$ U/L iken, kontrol grubunda $1602,6 \pm 320,98$ U/L idi (Tablo 3).

Hastalardan sadece 1’inde Sklerodermaya ait aile öyküsü mevcut idi. Hastaların 21’inde düşük/ölü doğum öyküsü yok iken, 14 ‘ünde düşük/ölü doğum öyküsü mevcut idi. Hastaların 21’inde (% 60) akciğer tutulumu, 8’inde (% 22,85) kalp tutulumu, 9 ‘unda (% 25,71) digital ülser, 3’ünde (% 8,57) digital gangren, 10’unda (% 28,60) fleksiyon kontraktürü, 15’inde (% 42,90) gastrointestinal sistem (GİS) tutulum mevcut idi. Hastaların hiçbirinde böbrek tutulumu mevcut değildi ve 15 hasta (% 42,90) Valentini aktif olarak değerlendirildi (Şekil 7).

Hastalar dSSc ve sSSc olarak alt guruplara ayrıldığında; dSSc hastalarından 4 Kişi, sSSc hastalarından 5 kişi sigara kullanmakta. dSSc hastalarında yaş ortalaması $46,8 \pm 12,9$; VKİ $26,1 \pm 3,8$; Tanı Yaşı $5,5 \pm 5,2$; Semptom Yaşı $8,7 \pm 7,1$; Rondnan skoru $19,8 \pm 8,9$; Valentini skoru $2,7 \pm 1,5$; Hastalık şiddet indeksi $7,5 \pm 3,2$; Fonksiyonel skor $8,5 \pm 4,5$ iken sSSc hastalarında yaş ortalaması $49,2 \pm 6,2$; VKİ $26,1 \pm 3,8$; Tanı Yaşı $2,3 \pm 1,7$; Semptom Yaşı $4,5 \pm 3,7$; Rondnan skoru $11,4 \pm 4,6$; Valentini skoru $2,3 \pm 1,3$; Hastalık şiddet indeksi $5,2 \pm 3,5$; Fonksiyonel skor $4,7 \pm 2,7$ idi. SPA düzeyi, dSSc hastalarında $1396,39 \pm 324,91$; sSSc hastalarında $1846,67 \pm 541,87$; kontrol grubunda ise $1602,6 \pm 320,98$ U/L idi (Tablo 4).

Tablo 3: Hasta Ve Kontrol Grubuna Ait Demografik ve Klinik Özellikler ve SPA Düzeyleri.

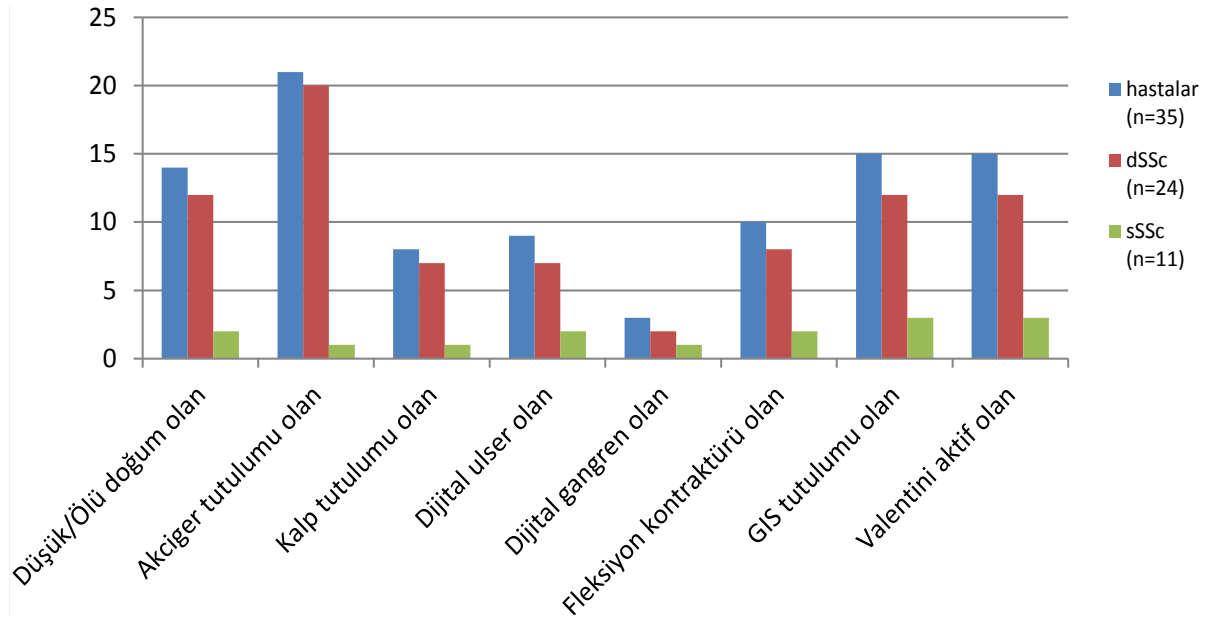
| Parametreler | Hastalar (n=35) | Kontrol grubu (n=41) | p |
|--------------------------|-----------------|----------------------|-------|
| Yaş | 47,6±11,2 | 45,5±10,1 | >0,05 |
| Cinsiyet (erkek, %) | 8,60 | 9,80 | >0,05 |
| VKİ | 26,35±4,32 | 25,5±4,1 | >0,05 |
| Alkol kullanan (%) | 0,00 | 0,00 | >0,05 |
| Tanı yaşı | 4,5±4,6 | - | - |
| Semptom yaşı | 7,4±6,5 | - | - |
| Sigara içen % | 25,70 | 24,40 | >0,05 |
| Aile öyküsü % | 2,85 | - | - |
| Düşük/Ölü doğum % | 40,00 | 32,40 | >0,05 |
| Böbrek tutulumu | 0,00 | - | - |
| Akciğer tutulumu% | 60,00 | - | - |
| Kalp tutulumu % | 22,85 | - | - |
| Dijital ülser % | 25,71 | - | - |
| Dijital gangren % | 8,57 | - | - |
| Fleksiyon kontraktürü % | 28,60 | - | - |
| GIS tutulumu % | 42,90 | - | - |
| Rodnan skoru | 17,1±8,7 | - | - |
| Valentini skoru | 2,6±1,4 | - | - |
| Valentini aktif % | 42,90 | - | - |
| Hastalık şiddeti indeksi | 6,8±3,4 | - | - |
| Fonksiyonel skor | 7,3±4,3 | - | - |
| SPA, U/L | 1572,8±384,6 | 1602,6±320,9 | 0,469 |

Kısaltmalar: GIS, Gastro intestinal sistem; SPA, Serum prolidaz aktivitesi; VKİ, Vücut kitle indeksi

Tablo 4: Hasta Alt Grupları ve Kontrol Grubuna Ait Demografik ve Klinik Özellikler ve SPA Düzeyleri.

| Parametreler | dSSc (n=24) | sSSc (n=11) | Kontrol grubu (n=41) | p1 | p2 | p3 |
|--------------------------|--------------|--------------|----------------------|-------|-------|-------|
| Yaş | 46,83±12,9 | 49,2±6,2 | 45,5±10,1 | >0,05 | 0,05 | 0,05 |
| Cinsiyet (erkek %) | 8,30 | 9,20 | 9,80 | >0,05 | 0,05 | 0,05 |
| VKİ | 26,1±3,83 | 26,92±5,42 | 25,5±4,1 | >0,05 | 0,05 | 0,05 |
| Alkol kullanan (%) | 0,00 | 0,00 | 0,00 | >0,05 | 0,05 | 0,05 |
| Tanı yaşı | 5,54±5,2 | 2,3±1,7 | - | 0,046 | | |
| Semptom yaşı | 8,71±7,1 | 4,45±3,7 | - | 0,047 | | |
| Sigara içen % | 7 (16,7) | 54,50 | 24,40 | | | |
| Aile öyküsü % | 4,20 | 0,00 | - | | | |
| Düşük/Ölü doğum % | 50,00 | 18,20 | 32,40 | | | |
| Böbrek tutulumu | 0,00 | 0,00 | - | >0,05 | | |
| Akciğer tutulumu % | 83,30 | 9,10 | - | | | |
| Kalp tutulumu % | 29,20 | 9,10 | - | | | |
| Dijital ulser % | 29,20 | 18,20 | - | | | |
| Dijital gangren % | 8,30 | 9,10 | - | >0,05 | | |
| Felksiyon kontraktürü % | 33,30 | 18,00 | - | | | |
| GIS tutulumu % | 50,00 | 27,30 | - | | | |
| Rodnan skoru | 19,79±8,95 | 11,36±4,61 | - | 0,005 | | |
| Valentini skoru | 2,73±1,45 | 2,32±1,31 | - | >0,05 | | |
| Valentini aktif % | 50,00 | 27,30 | - | | | |
| Hastalık şiddeti indeksi | 7,5±3,2 | 5,2±3,5 | - | 0,035 | | |
| Fonksiyonel skor | 8,5±4,53 | 4,73±2,2 | - | 0,011 | | |
| SPA, U/L | 1396,4±324,9 | 1846,7±541,9 | 1602,6±320,9 | 0,021 | 0,024 | 0,145 |

Kısaltmalar: GIS, Gastro intestinal sistem; SPA, Serum prolidaz aktivitesi; VKİ, Vücut kitle indeksi. p1: dSSc ile sSSc arasında, p2: dSSc ile kontrol arasında, p3: sSSc ile Kontrol arasında.



Şekil 7. Hastaların Organ Tutulumuna Göre Dağılımı.

dSSc hastalarından 1 kişide skleroderma hastalığına ait Aile öyküsü mevcut idi. dSSc hastalarından 12 kişinin, sSSc hastalarında ise 2 kişinin düşük/ölü doğum öyküsü mevcut idi. dSSc hastalarında 20 kişide akciğer tutulumu, 7 kişide kalp tutulumu, 7 kişide dijital ülser, 2 kişide dijital gangren, 8 kişide fleksiyon kontraktürü, 12 kişide GİS tutulumu mevcut iken, sSSc’de 1 kişide Akciğer tutulumu, 1 kişide Kalp tutulumu, 2 kişide Dijital ülser, 1 kişide Dijital gangren, 2 kişide Fleksiyon kontraktürü, 3 kişide GİS tutulumu tesbit edildi. dSSc’de 12 kişi Valentini aktif iken sSSc’de 3 kişi Valentini aktif olarak değerlendirildi (Şekil 7).

İstatistiksel analizler sonucunda; hastalar ve kontroller arasında yaş, VKİ, sigara içme oranı, kadın/erkek oranı da anlamlı fark göstermedi (her biri için $p > 0,05$). Ayrıca SPA düzeylerinde anlamlı fark bulunmadı ($p=0,469$) (Tablo 3).

Alt gurublara ait veriler arasında karşılaştırma yapıldığında dSSc ile sSSc hastaları arasında yaş ve VKİ anlamlı fark göstermezken (herbiri için $p > 0,05$), tanı yaşı, semptom yaşı, Rondnan skoru, HŞİ ve FS değerleri arasında anlamlı olarak farklılık olduğu bulundu (p değerleri sırasıyla 0,046; 0,047; 0,005; 0,035 ve 0,011). Ek olarak SPA, dSSc hastalarında, sSSc hastalarından anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p = 0,021$) (Tablo 4).

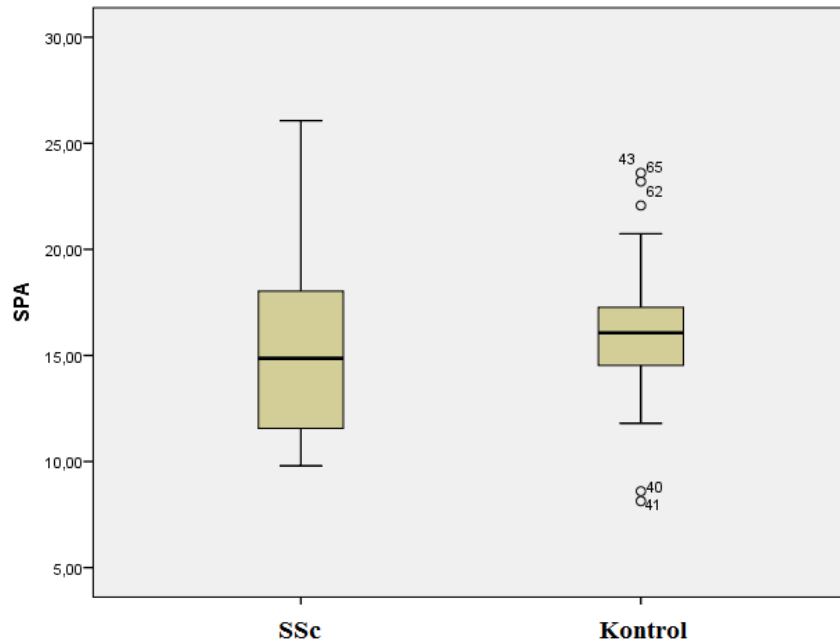
dSSc ile Kontrol grubu karşılaştırıldığında Yaş ve VKİ farklı bulunmaz iken SPA, dSSc ‘de anlamlı olarak daha düşük bulundu. ($p=0,024$). sSSc ile Kontrol grubu karşılaştırıldığında Yaş ve VKİ anlamlı fark göstermedi (her biri için $p > 0,005$). Ek olarak SPA düzeyleri arasında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0,145$) (Tablo 4).

Genel olarak hastalar sigara içip içmemesi, düşük/ölü doğum öyküsü olup olmaması, akciğer tutulumu olup olmaması, kalp tutulumu olup olmaması, digital ülser olup olmaması, digital gangren olup olmaması, fleksiyon kontraktürü olup olmaması, GIS tutulumu olup olmaması ve Valentini aktif olup olmamasına göre karşılaştırıldığında SPA düzeylerinde farklılık olmadığı görüldü (herbiri için sırasıyla p değerleri 0,598; 0,625; 0,125; 0,637; 0,299; 0,084; 0,571; 0,271; 0,795 idi).

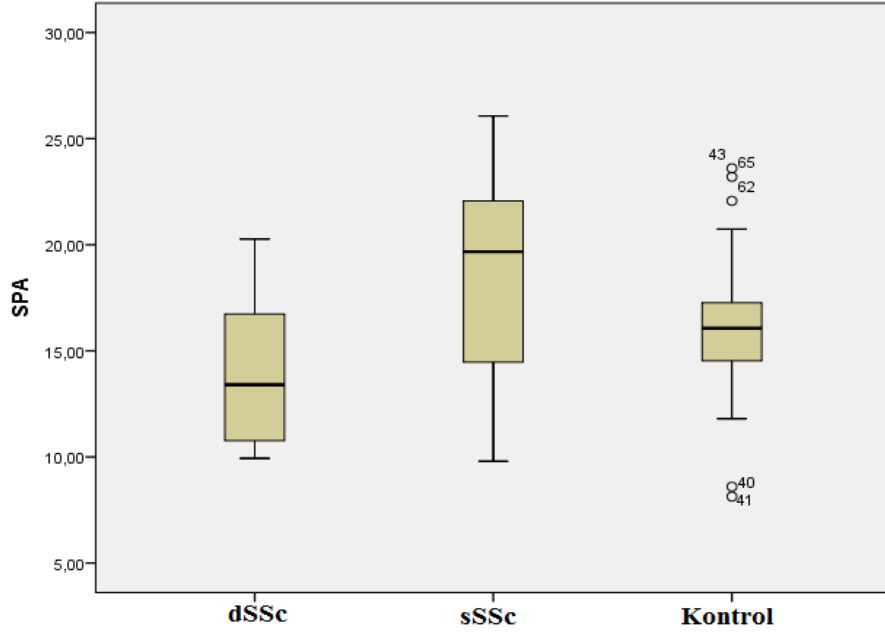
Sadece dSSc hastaları kendi içinde organ tutulumuna göre gruplandırıldığında her bir organ tutulumu için organ tutulumu olanlar ile olmayanlar arasında SPA düzeylerinde anlamlı fark bulunmadı (Herbiri için $P>0,005$).

Genel olarak hastalarda SPA düzeyleri ile yaş arasında anlamlı Pozitif korelasyon bulunurken ($P=0,037$), SPA düzeyleri ile VKİ, tanı yaşı, semptom yaşı Rodnan skoru, Valentini skoru, HŞİ, FS arasında anlamlı korelasyon bulunmadı (herbiri için $p>0,05$).

dSSc ve sSSc hastaları ayrı değerlendirdiğinde her ikisinde de SPA düzeyleri ile VKİ, Tanı yaşı, Semptom yaşı Rodnan skoru, Valentini skoru, HŞİ, FS arasında anlamlı korelasyon bulunmadı (her biri için $p>0,05$).



Şekil 8. Hastalarda ve Kontrol grubunda SPA düzeyleri (U/L).



Şekil 9. dSSc, sSSc ve Kontrol Gruplarına ait SPA Düzeyleri (U/L).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, SPA düzeyleri skleroderma hastalarında kontrol grubuna göre farklı bulunmazken, dSSc hastalarında, sSSc hastalarından anlamlı olarak daha düşük bulundu. sSSc hastalarına ait SPA değerleri hastaların geneline ait SPA ortalamasını bir miktar artırmıştır. Hastalar arasında sSSc hastalarının oranı azaldıkça fark daha da belirginleşecektir. Nihayetinde sadece dSSc hastalarında SPA değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Skleroderma ve prolidaz ile ilgili literatür taramasında tek bir çalışmaya rastlandı. Savaş ve ark.'nın (2014) Sistemik sklerozda SPA ve oksidatif stresi konu alan bu çalışmasında bizim çalışmamıza benzer sonuçlar bulunmuştur. SPA kontrol grubuna göre sklerodermalı olgularda anlamlı olarak düşük bulunmuştur (61).

Hücre dışı ve içindeki proteazlar hücre içi homeostazı ve birçok biyolojik süreci etkileyen spesifik substratların ileri derecede seçici, etkili ve sınırlı bir biçimde ayrılmasını sağlayan veya non-spesifik proteinlerin hidrolizini etkileyen enzimler olarak bütün canlı organizmalarda esansiyel işlevler sağlarlar. Yapısal proteinlerde bilinen 20 amino asit arasında en özel ve farklı olanı prolindir. Prolin, yan zincirinde siklik amino grubu iskeleti içerir ve peptidaz etkisiyle ayrıldığında bir prolidin halka açığa çıkarır. Bu yapısal özelliğine bağlı olarak prolin kollajen, immünomodülasyon ve koagülasyonda rol alan peptidler, sitokinler, büyüme faktörleri ve nöro ve vazoaktif peptidler gibi çeşitli moleküllerin yapısında bulunur ve onların konformasyonunu, biyolojik işlevlerini ve diğer özelliklerini etkiler (62, 63).

Bizim çalışmamızda hastalar arasında valentini aktif olan ve olmayanlar arasında SPA değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Savaş ve ark.'nın (2014) Sistemik sklerozda SPA ve oksidatif stresi konu alan çalışmasında da benzer sonuçlar bildirilmiştir. Hem bizim çalışmamızda hem de Savaş ve ark.'nın çalışmasında Valentini skoru ile SPA değerleri arasında anlamlı korelasyon olmadığı bulunmuştur (61). dSSc hastalarında Valentini aktif olanlar 12 kişi olup Valentini skorları ortalaması 3.7 ± 0.84 dır. Valentini skorunun daha yüksek olan hasta grubunda yapılacak olan benzer çalışmalar anlamlı ilişkiler ve birliktelikler ortaya çıkarabilir. Aynı şey Rodnan skoru için de düşünülebilir. Bizim çalışmamızda hastalara ait Rodnan skoru ortalaması dSSc hastalarında $19,79 \pm 8,95$; sSSc hastalarında $11,36 \pm 4,61$ ve genel olarak $17,1 \pm 8,7$ olarak hesaplanmıştır. Halbuki bu skor hastalığın şiddetine göre 51 değerine kadar ulaşabilir.

Çalışmamızda Akciğer tutulumu olan sklerodermalı hastalarda SPA düzeyleri farklı bulunmamıştır. Hastalarımızın % 60'ında akciğer tutulumu vardır. Literatürde bu oran %70-85 olduğu öngörülmektedir (64). Türkbeyler ve arkadaşlarının ratlarla yaptıkları çalışmalarda AC fibrosizinde SPA düzeyleri fibrosiz derecesi ile beraber artış göstermiştir (65).

Bizim sonuçlarımıza göre kardiyak tutulumu olan hastaların oranı % 22,85 tir ve kardiyak tutulum olması, Skleroderma hastalarının SPA düzeylerini anlamlı olarak değiştirmemiştir. Kardiyoloji hastaları ve SPA ile ilgili yapılmış çalışmalarda farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Demirbağ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sol ventriküler hipertrofiye bağımsız olarak hipertansiyon ile SPA arasında ilişki olduğu bulunmuştur (66). Akçakoyun ve arkadaşlarının yükselen aort anevrizmasında düşük prolidaz aktivitesi konulu çalışmasında serum prolidaz aktivitesi ile yükselen aort anevrizması ilişkili bulunmuştur (67). Sezen ve arkadaşlarının çalışmasında İdiopatik ve İskemik kardiyomiyopati hastalar ile serum prolidaz aktivitesi araştırılmış her iki hastalık grubunda SPA düşük bulunmuştur (68).

Kardiyak matrikste en yoğun bulunan ekstrasellüler matriks proteinleri olan tip I ve tip III kollajen, total kollajen miktarının yaklaşık %80-90'nı oluşturur. Miyokardiyal fibrozis, hipertrofi ve infarktüse bağlı kardiyak hasar durumunda tipI/III kollajen oranı değişir (69). Ancak bunun kalp tutulumu ile sınırlı olması durumunda anlamlı olabileceği düşünülebilir.

Bizim sonuçlarımıza göre GİS tutulumu olan hastaların oranı % 42,9 dur ve GİS tutulum olması, Skleroderma hastalarının SPA düzeylerini anlamlı olarak değiştirmemiştir. GİS hastaları ve SPA ile ilgili yapılmış çalışmalarda farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Çelik ve arkadaşları kollajen metabolizmasının insan karaciğerinde sirozun gelişimiyle değiştiğini, siroz hastalarında SPA kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğunu rapor etmişlerdir (70). Stanfliet ve arkadaşlarının çalışmasında karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda artmış SPA, karaciğer fibrozis varlığı ile ilişki bulunmuştur (71). Güven ve arkadaşlarının (2013) sedef hastalarında prolidaz aktivitesi adlı çalışmasında serum prolidaz aktivitesi sedef hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Sedef hastalarında tedavi türü ve cinsiyet ayırmaksızın bulunan SPA yüksekliğinin fibroblastlardaki kollajen biyosentezi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (72). Daha önce yapılmış bazı çalışmalarda Romatolojik hastalıklarda SPA düzeyleri araştırılmıştır. Uçar ve arkadaşları ankirozan spondilit ve romatoid artrit tanısı alan hastalarda sağlıklı kişilere göre SPA düzeylerini daha düşük bulmuşlardır. Bu sonuç kollajen turnover ve fibrozis ile bağlantısı olması sebebiyle her iki iltihaplı kas iskelet hastalığında bulunan azalmış fiziksel fonksiyonlara bağlanmıştır (73).

Skleroderma hastalarında bulduğumuz düşük SPA düzeyleri de bir yönden azalmış fiziksel fonksiyonlara bağlanabilir. Skleroderma hastalarına ait FS değerleri bu noktada dikkat çekebilir. Çalışmamızda FS değerleri ile SPA değerleri arasında ilişki bulunmamıştır, fakat daha geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalarda bu iki parametre arasında ilişki bulunması muhtemel olabilir.

Bozkurt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (2013) Aktif Behçet hastalığı (BD)'li hastalarda, SPA, inaktif hastalara ve kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur (74). Chamson ve grubu prolidaz eksikliğinde en önemli sonuçlardan birinin kollajen yıkımının hızla artması olduğunu, bu olayın gerçekte bağ dokusu hastalığının değil, kollajen biyosentezinin azalan prolin havuzu tarafından kısıtlanmasından kaynaklandığını bildirmişlerdir (75).

SPA düzeylerinin organ tutulumu olup olmamasına göre anlamlı fark göstermemesinin bir açıklaması, bu çalışmaya alınan hastaların tümünde sistemik tutulum olması olabilir. Kollajen metabolizması sistemik biçimde, başta deri olmak üzere geniş bir doku dağılımında etkilenmiştir, skleroz daha yaygındır.

Sistemik skleroz, deri ve organların fibrozisi ile karakterize bir hastalıktır. Fibroblastlar tarafından artmış kollajen sentezinin, Sistemik skleroz patofizyolojisinde önemli bir rolü vardır. Düşük SPA düzeyleri kollajen turnoverin azalmış olmasının, sentezin artıp yıkım azalmasının sonucu olabilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Prolidaz, biyolojik yapısı ve kataliz mekanizması kısmen açıklığa kavuşmuş, geniş doku dağılımlı ve iki subunitten oluşan multifonksiyonel bir metalloenzimdir.

Skleroderma hastalarında tesbit edilmiş düşük SPA düzeyleri, kollajen turnoverinin azalmış olmasının, sentezin artıp yıkım azalmasının sonucu olabilir.

SPA düzeyi ile beraber, kollajen yapım ve yıkım belirteçlerini de içeren VS, RS, HŞİ ve organ tutulumu oranları daha farklı olan geniş hasta gruplarında yapılacak olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Büyüköztürk K, Erol Ç. İç hastalıkları. Cilt 2, Medikal & Nobel Tıp Kitap sarayı, Ankara, 2007.
2. Memiş S. İçinde Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım Karadakovan A.Eti Aslan F.(Eds) , 1. Basım, Nobel Kitapevi, Adana, 2011.
3. Uysal AR.: Kemik ve Mineral Metabolizması.İç Hastalıkları, ;s. 2449-24561. Cilt.1, Güneş Kitapevi, Ankara, 2003.
4. Aksoy N, Celik H, Selek S, Guzel S, Aslan M, Elci K. Turk J Biochem; 30;1-172;2005
5. Onat T, Emerk K, Sözmen EY. İnsan Biyokimyası, Palme Yayıncılık, Ankara,2006
6. Özgen M, Koca SS. Sklerodermanın Etiyopatogenezi ve Güncel Tedavisi. F.Ü.Sağ. Bil. Tıp Derg. 24 (1); 69 – 76;2010.
7. Gümüşdiş G, Doğanavşargil E. Klinik Romotoloji. Deniz Matbaası, İstanbul, 1999
8. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. Rheum Dis Clin North Am 1996; 22: 751-764.
9. Mayes MD, Lacey JV, Beebe-Dimmer J. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. Arthritis Rheum 2003; 48: 2246-2255.
10. Koca SS, Ozgen M, Isik A. Sistemik skleroz etiyopatogenezi RAED Dergisi 4;39-46;2012
11. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. Arthritis Rheum 2001; 44: 1359-1362.
12. Feghali-Bostwick C, Medsger TA, Wright TM. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. Arthritis Rheum 2003; 48:1956-1963.

13. Romano E, Manetti M, Guiducci S, Ceccarelli C, Allanore Y, Matucci-Cerinic M. The genetics of systemic sclerosis: An update. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29(Supplement 2):75-86.
14. Nietert PJ, Silver RM. Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12:520-526.
15. Randone SB, Guiducci S, Cerinic MM. Systemic sclerosis and infections. *Autoimmun Rev* 2008; 8:36-40.
16. Artlett CM, Smith JB, Jimenez SA. Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. *N Engl J Med* 338;1186-1191;1998
17. Tamby MC, Chanseaud Y, Guillevin L, Mouthon L. New insights into the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2003; 2:152-157.
18. Gabrielli A, Avvedimento EV, and Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med* 360(19);1989-2003;2009
19. Huang XL, Wang YJ, Yan JW, Wan YN, Chen B, Li BZ, Yang GJ, Wang J. Role of anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-13 in systemic sclerosis. *Inflamm Res.* 2015; 64(3-4):151-9.
20. Denton CP, and Black CM. Scleroderma--clinical and pathological advances. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18(3):271-90
21. Abraham DJ, Krieg T, Distler J, Distler O. Overview of pathogenesis of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48 (Supplement 3):3-7.
22. Shi -Wen X, Denton CP, Dashwood MR, Holmes AM, Bou-Gharios G, Pearson JD et al Fibroblast matrix gene expression and connective tissue remodeling: role of endothelin-1. *J Invest Dermatol* 116(3);417-25;2001
23. Jain R, Shaul PW, Borok Z, Willis BC. Endothelin-1 induces alveolar epithelialmesenchymal transition through endothelin type A receptor-mediated production of TGF-beta1. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007;37(1):38-47.

24. Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, Galli A, Bochaton-Piallat ML, Gabbiani G. The myofibroblast: one function, multiple origins. *Am J Pathol* 170(6);1807-16;2007
25. Abraham DJ, Eckes B, Rajkumar V, Krieg T. New developments in fibroblast and myofibroblast biology: implications for fibrosis and scleroderma. *Curr Rheumatol Rep* 2007;9(2):136-43.
26. Kayser C, Fritzler MJ. Autoantibodies in systemic sclerosis: unanswered questions. *Front Immunol*. 2015; 15:6-167.
27. Steen VD, Engel EE, Charley MR, Medsger TA Jr. Soluble serum interleukin 2 receptors in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 23(4);646-9;1996
28. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(Supplement 12):13-24.
29. Elhai M, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Systemic sclerosis: Recent insights. *Joint Bone Spine*.2015;82(3):148-153
30. Abraham DJ, Vancheeswaran R, Dashwood MR, Rajkumar VS, Pantelides P, Xu SW et al. Increased levels of endothelin-1 and differential endothelin type A and B receptor expression in scleroderma-associated fibrotic lung disease. *Am J Pathol* 151(3);831-41;1997
31. Needleman BW. Immunologic aspects of scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 1992; 4:862-9
32. Rudnicka L, Majewski S, Blaszyk M, Skiendzielewska A, Makiela B, Skopinska M, Jablonska S. Adhesion of peripheral blood mononuclear cells to vascular endothelium in patients with systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1992; 35:771-5.
33. Sakkas LI. New developments in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmunity* 2005; 38: 113-116.
34. Ihn H. Autocrine TGF-beta signaling in the pathogenesis of systemic sclerosis. *J Dermatol Sci* 49;103-113;2008

35. Turgay M: Sistemik skleroz: in İliçin G. Biberoglu, K. Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları 2012; 419-3: 2536-2544
36. Levin, ER. Endothelins. N Engl J Med 333;356-363;1995
37. Vancheeswaran R, Magoulas T, Efrat G. Circulating endothelin-1 levels in systemic sclerosis (SSc) subsets — A marker of fibrosis or vascular dysfunction? J Rheumatol 21;1838-44;1994
38. Kahaleh MB, LeRoy EC. Autoimmunity and vascular involvement in systemic sclerosis (SSc). Autoimmunity 1999; 31: 195-214.
39. Andersen GN, Caidahl K, Kazzam E, Petersson AS, Waldenström A, Mincheva-Nilsson L, Rantapää-Dahlqvist S. Correlation between increased nitric oxide production and markers of endothelial activation in systemic sclerosis: findings with the soluble adhesion molecules Eselectin, intercellular adhesion molecule 1, and vascular cell adhesion molecule 1. Arthritis Rheum 2000; 43:1085-93.
40. Koniçe M:Skleroderma:in Büyüköztürk K, Atamer T,Dilmener M,Erzengin F,Kaysı A,Ökten A. İç hastalıkları 2007; 581-7:2849-2856
41. Jimenez SA, Artlett CM. Microchimerism and systemic sclerosis. Curr Opin Rheumatol 2005; 17:86-90.
42. Kumar V, Abbas K, Fausto N, Michell RN. Rheumatoid arthritis and scleroderma in Robins and Cotran Patologic Basis of Disease by Saunders, an imprint of Elsevier Inc 2010; 3121-5
43. Wigley FM. Scleroderma(systemic sclerosis) in L. Goldman D, Ausiello S. Ünal Cecil Textbook of medicine Elsevier and Saunders 2011; 341-7: 2032-2041
44. Öbek A. İç Hastalıkları Kitabı. Güneş Kitabevi, Bursa, 1990
45. Valentini G, Silman AJ, Veale D. Assessment of disease activity. Clin Exp Rheumatol 2003;21(3 Supplement 29):39-41

46. Bombardieri S, Medsger TA, Silman AJ, Valentini G. The assessment of the patient with systemic sclerosis. Introduction. Clin Exp Rheumatol 2003;21(3 Supplement 29):2-4
47. Şahin A, Pepeler MS. Derleme Sistemik skleroz: Neden ve nasıl? Deneysel ve Klinik Tıp Dergisi - Journal of Experimental and Clinical Medicine 30;39-45;2013
48. Telci A. Bağ Dokusu. İçinde: Biyokimya. Ed: Gürdöl F. Ademoğlu E. 3. Basım. Nobel kitabevleri, İstanbul, 2014
49. Mock WL, Zhuang H. Chemical modification locates guanidinly and carbokxylate groups within the active site of prolidase Biochem biophy Res Com. 1991;180(1): 401-406.
50. Phang JM, Yeh GC, Scriver. Disorders of Proline and Hydroxyproline Metabolism. In: The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease, (7th Ed) Scriver RC. Blandetal, Sly WS, (Eds) Mc Graw Hill, Montreal 1995; 1125-41.
51. Ohhashi T. Ohno T. Characterization of prolidase I and II From eritrocytes of a control patient with prolidase deficiency and her Mother. Clin Chim Acta. 1990; 187(1):1-9
52. Sugahara K. Ohno T. The Use of liquid chromatography Mass spectrometry for the identification and Quantification of Urinary immunodipeptides in prolidase deficiency Eur J clin Chem Clin Biochem 31(5);317-322;1993
53. Cesson C, Myara I. Only prolidase I Activity is present in human plasma. J Biochem 24(3);427-432;1992
54. Radzicka A. Wolfenden R Analogues of intermediates in Action of pig kidney prolidase. Biochemistry. 1991; 30: 4160-4164.
55. Alparslan S, Gültepe M. Serum Prolidase Activity. its value as an indicator of collagen accumulation in chronic liver diseases. Biyokimya Dergisi 18(1);1-9;1993
56. Taylor AK, Lueken SA, Libanati C, Baylink DJ. Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of bone metabolism. Rheum Dis Clin North Am 1994; 20(3): 589- 607.

57. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA, Jr, Altman RD, D'Angelo WA, Fries JF, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1980; 23:581–90.
58. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, White B, Weiner S, Martin R, et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 22;1281–5;1995
59. Myara I, Charpentier C, Lemonnier A, Optimal conditions for prolidase assay by proline calorimetric determination: application to iminodipeptiduria. *Clin Chim Acta* 1982; 125: 193–205.
60. Chinard FP Photometric estimation of praline and ornithine. *J Biol Chem* 199;91–95;1952
61. Savaş E, Aksoy N, Pehlivan Y, Sayiner ZA, Öztürk ZA, Tabur S, Örkmez M, Onat AM. Evaluation of oxidant and antioxidant status and relation with prolidase in systemic sclerosis. *Wien Klin Wochenschr.*2014;126(11-12):341-6
62. Vanhoof G, Goossens F, De Meester I et al Proline motifs in peptides and their biological processing. *FASEB J* 736–744; 1995
63. Yaron A, Naider F) Proline-dependent structural and biological properties of peptides and proteins. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 1993;28: 31–81
64. Kivanç T, Ekici Z., Yılmaz S., Eyüboğlu F. Ö, Nodüllerle Seyreden Skleroderma Akciğer Tutulumu. Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 2012
65. Türkbeyler I, Demir T, Pehlivan Y, Kaplan DS, Ceribasi AO, Orkmez M, Aksoy N, Taysi S, Kisacik B, Onat AM. Prolidase could act as a diagnosis and treatment mediator in lung fibrosis. 2012; 35(5):1747-52.
66. Demirbağ R, Yıldız A, Gur M, Yılmaz R, Elçi K, Aksoy N: Serum prolidase activity in patients with hypertension and its relation with left ventricular hypertrophy. *Clinical Biochemistry.* Accepted 2007.

67. Akçakoyun M, Pala S, Esen Ö, Acar G, Kargin R, Emiroğlu Y, Tigen K, İpçioğlu OM, Esen AM. Dilatation of the ascending Aorta is Associated with Low Serum Prolidase Activity. *TohokuJ. Exp. Med* 220;273-277;2010
68. Sezen Y, Bas M, Altıparmak H, Yıldız A, Büyükhatipoğlu H, Dag OF, Kaya Z, Aksoy N. Serum Prolidase Activity in Idiopathic and Ischemic Cardiomyopathy Patients. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 24;213–218;2010
69. Hein SSchaper J. The extracellular matrix in normal and diseased myocardium. *J Nucl Cardiol* 8;188-96;2001
70. Çelik H, Aksoy N, Aslan M, Nalgül Y, Barut Ş. Siroz Hastalarında Kollajen Metabolizmasının Bozulması *Turk J Biochem* 29 (1);1-172;2005
71. Stanfliet JC, Locketz M, Berman P, Pillay TS. Evaluation of the Utility of Serum Prolidase as a Marker for Liver Fibrosis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 00; 1–6 ;2014
72. Güven B, Murat C, Mehmet G, Rafet K. Serum prolidase activity in psoriasis patients *Arch Dermatol Res* 2013; 305:473–476
73. Uçar D, Em S, Bozkurt M, Oktayoglu P, Yüksel HK, Çağlayan M, Gezer O, Nas K. Serum prolidase activity in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2013; 46: 29-33.
74. Bozkurt M, Yüksel H, Em S, Oktayoglu P, Yıldız M, Akdeniz D, Nas K. Serum prolidase enzyme activity and oxidative status in patients with Behçet's disease 2014; *19(2):59-64*
75. Chamson A, Voigtlander V: Collagen Biosynthesis Anomalies in Prolidase Deficiency. Effect of Glycyl-L-Proline on the Degradation of Newly Synthesized Collagen. *Clin Physiol Biochem.* 1989; 7: 128-136

8. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No

ŞEKİLLER

| | |
|---|----|
| Şekil 1. Skleroderma patogenezi | 12 |
| Şekil 2. Tropokollojen dizilişi | 19 |
| Şekil 3. Hidroksilasyon reaksiyonu | 21 |
| Şekil 4. Polipeptid zincir d6n6Ő6m tepkimesi | 23 |
| Şekil 5. Prolin analogunun kimyasal yapısı | 25 |
| Şekil 6. Kollajen yıkımında prolidaz ve prolidazın yeri | 27 |

9. TABLOLAR DİZİNİ

| | <u>Sayfa No</u> |
|--|-----------------|
| Tablo 1: Skleroderma Grubu Hastalıkların Sınıflandırılması | 7 |
| Tablo 2: Valentini Kriter Tablosu..... | 16 |
| Tablo 3: Hasta Ve Kontrol Grubuna Ait Demografik ve Klinik Özellikler ve SPA Düzeyleri..... | 32 |
| Tablo 4: Hasta Alt Grupları ve Kontrol Grubuna Ait Demografik ve Klinik Özellikler Ve SPA Düzeyleri..... | 33 |

10. EKLER DİZİNİ

| | <u>Sayfa No</u> |
|----------------------|-----------------|
| EK1: Etik Kurul..... | 50 |
| EK 2: Özgeçmiş | 53 |

EK 1. ETİK KURUL

| KAHRAMANMARAS SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU | | | | |
|---|---|--|---|------------------------------------|
| BAŞVURU BİLGİLERİ | ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | "Romatolojik Hastalıklarda Serum Prolidaz Aktivitesi" | | |
| | ARAŞTIRMA PROTOKÖL KODU | 21 | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI | Yrd. Doç. Dr. Ahmet ÇELİK | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI | Tıbbi Biyokimya | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ | Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı | | |
| | DESTEKLEYİCİ | Sorumlu Araştırmacı | | |
| | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ | - | | |
| | ARAŞTIRMANIN TÜRÜ | Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyalleriyle yapılacak araştırmalar | | |
| | ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ <input type="checkbox"/> | ÇOK MERKEZLİ <input checked="" type="checkbox"/> | ULUSAL <input type="checkbox"/> |

Sayfa 1

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

| | | | | |
|---------------------------------------|--|--------------------------|--------------------------|--|
| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER | Belge Adı | Tarihli | Versiyon Numarası | Dili |
| | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ | 06.02.2013 | | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
| | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU | | | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
| | OLGU RAPOR FORMU | | | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
| | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ | | | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER | Belge Adı | Açıklama | | |
| | TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ | <input type="checkbox"/> | | |
| | SİGORTA | <input type="checkbox"/> | | |
| | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ | <input type="checkbox"/> | | |
| | BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU | <input type="checkbox"/> | | |
| | HASTA KARTI/GÖNÜLLÜKLERİ | <input type="checkbox"/> | | |
| | İLAN | <input type="checkbox"/> | | |
| | YILLIK BİLDİRİM | <input type="checkbox"/> | | |
| | SONUÇ RAPORU | <input type="checkbox"/> | | |
| | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ | <input type="checkbox"/> | | |
| DİĞER: | <input type="checkbox"/> | | | |
| KARAR BİLGİLERİ | Karar No: 2013/06-10 | Tarih: 04.04.2013 | | |
| | Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşımı ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir. | | | |

| | |
|--|--|
| KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU | |
| ÇALIŞMA ESASI | Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI | Prof. Dr. Metin KILINÇ |

| Unvanı/Adı/Soyadı | Uzmanlık Alanı | Kurumu | Cinsiyet | | Araştırma ile İlgili | | Katılım * | | İmza |
|---------------------------------------|---------------------|--------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--------|
| | | | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Metin KILINÇ Başkan | Tıbbi Biyokimya | KSÜ Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Mustafa GÜL Üye | Tıbbi Mikrobiyoloji | KSÜ Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR Üye | Gen Hastalıkları | KSÜ Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | İZİMLİ |
| Doç. Dr. Harun ÇIRALIK Üye | Tıbbi Patoloji | KSÜ Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Yusuf ERGÜN Üye | Tıbbi Farmakoloji | KSÜ Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | İZİMLİ |
| Doç. Dr. Tufan MERT Üye | Biyofizik | KSÜ Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Mehmet DAVUTOĞLU Üye | Çocuk Sağ. ve Hast. | KSÜ Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | İZİMLİ |
| Doç. Dr. Nispet ŞENOĞLU Üye | Anest. ve Rea. | KSÜ Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Gürkan ACAR Üye | Kardiyoloji | KSÜ Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Yrd. Doç. Dr. Ramazan KARANFİL Üye | Adli Tıp | KSÜ Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Mehmet Emin DARENDELİ Üye | Avukat | Serbest | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Mustafa ÇANSARAN Üye | Ziraat Mühendisi | İl Gıda, Tarım ve Hayv. Mad. | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Turan YILDIZ Üye | Öğretmen | Özel Ali KENGER Anadolu Lisesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |

* Toplantıda Bulunma

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu Kararları

Toplantı Tarihi : 23.02.2015
Toplantı Sayısı : 2015/03

KARAR 05:

Deniz MIHÇIOĞLU tarafından 27.01.2015 tarihinde Kurulumuza verilen " Morbid Obez Birleyle Mide Dokularında NIS Gen Ekspresyon Düzeyinin İncelenmesi " isimli klinik araştırma başvuru dosyası ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.

KARAR 06:

Fakültemiz Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Selman SARICA tarafından 30.01.2015 tarihinde Kurulumuza verilen " Kekeme Çocuklarda Sosyal Kaygının ve Depresyonun Değerlendirilmesi " isimli klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.

KARAR 07:

Fakültemiz Öğretim Üyesi Prof. Dr. Fatma İNANÇ TOLUN tarafından 06.02.2015 tarihinde Kurulumuza verilen " Gestasyonel Diyabeti Olan Gebelerde Paraoksonaz ve Arilesteraz Aktivitesi " isimli klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.

KARAR 08: Doç. Dr. Ahmet ÇELİK'in 09.02.2015 tarihli dilekçeleri görüşüldü.

Fakültemiz Öğretim Üyesi Doç. Dr. Ahmet ÇELİK'in sorumlu araştırmacı olduğu " Romatolojik Hastalıklarda Serum Prolidaz Aktivitesi " başlıklı çalışmanın başlığının " Skeroderma Hastalarında Serum Prolidaz Aktivitesi " olarak değiştirilmesinin uygunluğuna toplantıya katılan Etik Kurul üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.

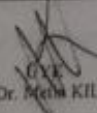
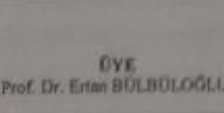
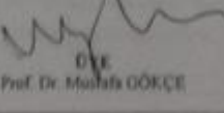
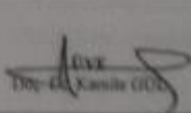

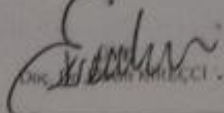
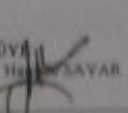
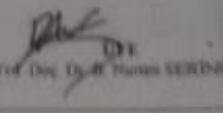
KARAR 09:

Fakültemiz Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Dilek TÜZÜN tarafından 09.02.2015 tarihinde Kurulumuza verilen " Tip 1 ve 2 Diyabetik Hastalarda Bilişsel Fonksiyonlar, EEG Bulguları ve Depresyon Anksiyete Ölçütleri " isimli klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.

ASLI GİBİDİR.

Mevlüt KUMRU

BASKAN
Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR

| | | | |
|---|--|--|--|
|  DYE Prof. Dr. Mehmet KILINÇ |  DYE Prof. Dr. Ertan BULBULOĞLU |  DYE Prof. Dr. Mustafa GÖKÇE |  DYE Doç. Dr. Xanite GÜL |
|  DYE Doç. Dr. Feriye ÖZTÜRK |  DYE Doç. Dr. Mehmet İNCE |  DYE Yrd. Doç. Dr. Halil SAYAR |  DYE Yrd. Doç. Dr. Harun SERİNGÖZ |

Ek 2: ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Muhammed Nur Birer
Uyruğu :TC.
Doğum tarihi ve yeri : 06/04/1986 Konya/ Karapınar
Medeni hali :Evli
Telefon :0506 558 97 46
Faks :
e-posta :birerer@hotmail.com

Eğitim

| Derece | Eğitim Birimi | Mezuniyet Tarihi |
|---------------|--|-------------------------|
| Yüksek Lisans | KSÜ/Sağlık Bilimleri Tıbbi Biyokimya | |
| Lisans | İnönü üniv. Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü | 2011 |
| Lise | Karapınar Lisesi | 2005 |

İş Deneyimi

| Yıl | Yer | Mezuniyet Tarihi |
|------------|------------|-------------------------|
|------------|------------|-------------------------|

Yabancı Diller

İngilizce

Hobiler

Doğa bilimleri, Futbol, yüzme