

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**LİPOİD PROTEİNOZİS HASTALARINDA SERBEST
AMİNO ASİT PROFİLİNİN İNCELENMESİ**

Mehmet EKMEN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi ATAMAN GÖNEL**

**ŞANLIURFA
2019**

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**LİPOİD PROTEİNOZİS HASTALARINDA SERBEST
AMİNO ASİT PROFİLİNİN İNCELENMESİ**

Mehmet EKMEK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi ATAMAN GÖNEL**

Bu tez, Hiçbir Kurum Tarafından Desteklenmemiştir

**ŞANLIURFA
2019**

T. C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Mehmet EKMEK'in hazırladığı "Lipoid Proteinosis Hastalarında Serbest Amino Asit Profiline İncelenmesi" başlıklı çalışması 18/06/2019 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Biyokimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

~~Dr. Öğr. Üyesi Ataman GÖNEL~~
Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

ÜYE

Dr. Öğr. Üyesi İsmail KOYUNCU
Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

ÜYE

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Abdullah YIMAZ
Dicle Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmasotik Kimya Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 27/06/2019 tarih ve 2019.11.125... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Fuat DİLMEÇ
Enstitü Müdürü



TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın hazırlanmasındaki zorlu çalışma sürecinde çok büyük emeği olan, anlayışlı, sabırlı ve destekleyici tutumuyla bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren her türlü bilgi ve deneyimini benimle paylaşan bilimsel yaklaşımları ve yorumlarını ortaya koyan, sorunların çözümüne katkı sağlayan Harran Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden danışman hocam; Sayın Dr. Öğr. Üys. ATAMAN GÖNEL'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmam sırasında katkısını ve yardımını esirgemeyen değerli hocam sayın Doç. Dr. NİHAYET BAYRAKTAR' a teşekkürlerimi sunarım

Tez konumu seçmemde büyük etkisi olan ve çalışmam sırasında katkısı ve yardımını esirgemeyen Harran Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden değerli hocam Sayın Dr. Öğr. Üys. İSMAİL KOYUNCU'ya teşekkürlerimi sunarım

Yüksek lisansa beraber başladığımız ve desteklerini esirgemeyen değerli arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Yine araştırmam sırasında manevi desteklerini esirgemeyen değerli aileme teşekkürlerimi borç bilirim.

Mehmet EKMEN

2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	v
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
INVESTIGATION OF FREE AMINO ACID PROFILE IN LIPOID PROTEINOSIS PATIENTS	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Lipoid Proteinozis	3
2.2. Lipoid Proteinozis Hastalığının Genel Özellikleri.....	4
2.3. Epidemoloji.....	10
2.4. Klinik Bulgular	11
2.5. Lipoid proteinoz: nöropsikiyatrik anormallikler	12
2.6. Lipoid proteinoz: histolojik ve biyokimyasal anormallikler.....	14
2.7. Amino asitler	16
2.7.1. Amino asitlerin yapısı ve Özellikleri	17
2.7.2. Standart Amino Asitler	19
2.7.3. Standart Amino Asitlerin Sınıflandırılması	19
Nonpolar R Gruplu	19
Polar R Gruplu.....	19
Esansiyel ve esansiyel olmayan amino asitler.....	19
Esansiyel olmayan amino asitler	20
2.7.4. Amino asit metabolizması	20
Lösinin.....	21
Lösinin Yararları	20
Lösin gıda kaynakları.....	21
Tirozin.....	21
Serine.....	22
Metiyonin.....	23
Metiyoninin Yararları.....	23
Histidinin.....	24
Glutamik asid.....	24
Glutamik Asidin Yararları.....	25
Glisinini.....	25

Glisinin Faydaları.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Yöntemler.....	27
3.2. Moleküler Yöntemler.....	27
3.3. Serbest Amino Asit Profilinin İncelenmesi	27
3.4. Analiz Durumu.....	28
3.5. İstatistiksel Yöntem.....	28
3.6. Bulgular.....	28
4. TARTIŞMA	42
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	46
6. KAYNAKLAR	47
7. EKLER	54
Etik Kurul Onayı.....	
Tez Orjinallik Raporu.....	
Turnitin Raporu.....	
Tez Veri Formu.....	

Şekiller Dizini

Şekil 2.1 Fibrin içeren ve hücre dışı subepidermal blister ve üst dermisteki (H ve E, 40X) perivasküler karışık lenfositler ve nötrofiller içeren perivasküler karışık infiltratlı kırmızı kan hücreleri	6
Şekil 2.2. Dermal damarlar çevresinde ve papiller dermiste pembe hiyalin PAS pozitif materyalin birikmesini gösteren Periyodik asit Schiff (PAS) boyaması (PAS boyası, 40X)	6
Şekil 2.3. Dilin dorsumunda çoklu ülserler	9
Şekil 2.4. Hem ciltte hem dirseklerde, hemde parmak eklemleri ve parmak kenarları üzerinde hiperpigmente ve verrucous lezyonları.....	9
Şekil 2.5. X-ışını kafatası.....	10
Şekil 2.6. Nöro-görüntüleme.....	13
Şekil 2.7. Lateral kafatası grafisi.....	13
Şekil 2.8. Düz BT taraması.....	14
Şekil 2.9. Lipoid proteinozun cilt biyopsi özellikleri.....	15
Şekil 2.10. Lipoid proteinozda ultra yapısal bulgular.....	15
Şekil 3.1. Lipoid grubu serbest aminoasit dağılımı.....	31
Şekil 3.2. Kontrol grubu serbest aminoasit dağılımı.....	33
Şekil 3.3. Gruplar arası serbest amino dağılımı.....	37
Şekil 3.4. Metiyonin ön ve son dağılım grafiği.....	39
Şekil 3.5. Post-Hoc güç analizi.....	40

Tablolar Dizini

Tablo 2.1. Standart Amino Asit	17
Tablo 3.1. Tanıtıcı istatistik sonuçları.....	29
Tablo 3.2. Gruplar arası serbest aminoasit seviyelerinin istatistiksel olarak kıyaslanması.....	35
Tablo 3.3. Bayes faktör bağımsız örneklem t testi sonuçları.....	39
Tablo 3.4. Uygulanan Güç Testi Protokolü.....	41

ÖZET

LİPOİD PROTEİNOZİS HASTALARINDA SERBEST AMİNO ASİT PROFİLİNİN İNCELENMESİ

Mehmet EKMEN

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Urbach-Wiethe sendromu (UWS) veya lipoid proteinoz, genellikle dermatolojik, oftalmolojik, otolarenkolojik ve nörolojik bulgular gösteren nadir bir otozomal resesif multisistem bozukluğudur. Hyalin materyalinin deri, mukoza ve çoklu iç organlara sızması ile karakterize multisistemik bir hastalıktır. 2002'de genomeidik bağlantı analizi kullanan LP, kromozom 1q21 üzerindeki bir lokasyonla eşleşti ve ECM1 genindeki patojen mutasyonlar tanımlandı, ama esas olarak gırtlak, cilt ve ilgili vücudun çeşitli dokularında eozinofilik hyalin benzeri bir madde birikimi ile karakterizedir. Her ne kadar en çarpıcı semptom ses kısıklığı olsa da genellikle bebeklik döneminde veya erken çocuklukta görülen, moniliform bleroz denilen kapak lezyonlarının hastalık için patogonomik olduğu düşünülmektedir. Lipoid proteinoz, otozomal resesif paternde kalıtsal olan nadir bir genodermatozudur. Lipoid proteinozis hastalığı hakkında genetik mutasyonlara dair bazı veriler elde edilse de biyokimyasal metaboliti hakkında yeterince bilgi ve donanımına sahip değiliz. Genetik mutasyonlara bağlı olarak hangi metabolik yolların kesintiye uğradığının bilinmesi hastalığın prognozu ve komplikasyonların yönetimi açısından faydalı olabilir. Son zamanlarda metabolitlerin tayini için yaygınlaşan LC/MS-MS cihazları gizli kalmış patolojik yolların tespitinde yol gösterici olabilir. Metabolitlerin düzeyleri hücresel fonksiyonların işleyiş bilgilerini yansıtır ve bunun sonucu olarak genetik veya çevresel değişikliklere bağlı hücrenin veya dokunun fenotipini tanımlar. Kütle spektrometrik ölçüm metodları serbest ve aminoasit profilinin tespiti ve hastalıkların patogenezinde fikir elde etme yönünde katkılar sağlamıştır. Bu çalışma, LP hastalarında metabolomik ile aminoasit metabolik yolağının tespiti ve objektif biyokimyasal belirteçlerin belirlenmesinde yeni bir yöntem ortaya koymayı amaçlamıştır. Çalışma sonucunda elde edeceğimiz profil değişikliklerinin, hastalığa özgü bulgular ortaya çıkartacağını umut ediyoruz. Genel bir

tarama gerçekleştirdiğimizde LP hastalarında serbest aminoasit profil ile ilgili herhangi bir çalışmanın yapılmadığını saptadık. Yapmayı planladığımız çalışmamız bu konuyla ilgili ilk çalışma özelliğindedir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlarla serbest aminoasit metabolik yollarının tanımlanmasıyla LP'nin patogenezinin netleştirilebileceği ve bu yollara müdahalelerle yeni tedavi protokollerinin araştırılabileceği tahmin edilebilir.

ANAHTAR KELİMELELER: Lipoid proteinozis, amino asit, LC-MS/MS

ABSTRACT

INVESTIGATION OF FREE AMINO ACID PROFILE IN LIPOID PROTEINOSIS PATIENTS

Mehmet EK MEN

Department of Medical Biochemistry, Master Thesis

Urbach-Wiethe syndrome (UWS) or lipid proteinosis is a rare autosomal recessive multisystem disorder that usually presents with dermatological, ophthalmologic, otolaryngological and neurological findings. It is a multisystemic disease characterized by the penetration of hyaline material into the skin, mucous membranes and multiple internal organs. In 2002, LP using genomeidic linkage analysis matched a location on chromosome 1q21 and pathogen mutations in the ECM1 gene were identified, but mainly characterized by the accumulation of eosinophilic hyaline-like material in the larynx, skin and various tissues of the related body. Although the most striking symptom is hoarseness, valve lesions called moniliform blerosis, usually seen in infancy or early childhood, are thought to be pathognomonic for the disease. Lipoid proteinosis is a rare genodermatosis inherited in an autosomal recessive pattern. Although some data on genetic mutations about lipoid proteinosis disease have been obtained, we do not have enough information about the biochemical metabolite. Knowing which metabolic pathways are interrupted due to genetic mutations may be useful for disease prognosis and management of complications. LC / MS-MS devices, which have recently become widespread for the detection of metabolites, can be used as a guide for the detection of hidden pathological pathways. The levels of metabolites reflect the functioning information of cellular functions and consequently define the phenotype of the cell or tissue due to genetic or environmental changes. Mass spectrometric methods have contributed to the determination of free and amino acid profile and to gain insight into the pathogenesis of diseases. This study aimed to present a new method for the determination of metabolic pathway and aminoacid metabolic pathway and objective biochemical markers in LP patients. We hope that the profile changes that will be obtained as a result of the study will reveal disease-specific findings. When we performed a general screening, we found that no studies on free

amino acid profile were performed in LP patients. The study we plan to do is the first study on this subject. With the results obtained in this study, it can be predicted that the pathogenesis of LP can be clarified by defining free amino acid metabolic pathways and new treatment protocols can be investigated by interventions to these pathways.

KEYWORDS: Lipoid proteinosis, amino acid, LC-MS/MS

1. GİRİŞ

Urbach-Wiethe sendromu (UWS) veya lipoid proteinoz, genellikle dermatolojik, oftalmolojik, otolarenjolojik ve nörolojik bulgular gösteren nadir bir otozomal resesif multisistem bozukluğudur. İlk olarak 1929'da dermatolog Urbach ve kulak burun boğaz uzmanı Wiethe tarafından tanımlanmıştır. Hyalin materyalinin deri, mukoza ve çoklu iç organlara sızması ile karakterize multisistemik bir hastalıktır. 2002'de genomeidik bağlantı analizi kullanan LP, kromozom 1q21 üzerindeki bir lokasyonla eşleştirdi ve ECM1 genindeki patojen mutasyonlar tanımlandı. O zamandan beri, missense, küçük, büyük delesyonlar ve insersiyon da dahil toplam 52 farklı patojen mutasyon bildirildi ve mutasyonların yaklaşık % 50'si genin ekson 6 ve 7'sinde ortaya çıktı. Protein-1 geni, kromozom 1q21 üzerinde bulunan hücre dışı matris mutasyonları UWS sorumludur, ama esas olarak gırtlak, cilt ve ilgili vücudun çeşitli dokularında eozinofilik hyalin benzeri bir malzeme birikimi ile karakterizedir. Her ne kadar en çarpıcı semptom ses kısıklığı olsa da genellikle bebeklik döneminde veya erken çocuklukta görülen, moniliform bleroz denilen kapak lezyonlarının hastalık için patogonomik olduğu düşünülmektedir. Lipoid proteinoz, otozomal resesif paternde kalıtsal olan nadir bir genodermatozdur. Klinik özellikler çok sayıdadır ve literatürde etkilenen hastalar arasındaki ciddiyette önemli farklılıklar tanımlanmaktadır. Lipoid proteinozis hastalığı hakkında genetik mutasyonlara dair bazı veriler elde edilse de biyokimyasal metaboliti hakkında yeterince bilgi ve donanımına sahip değiliz. Genetik mutasyonlara bağlı olarak hangi metabolik yolların kesintiye uğradığının bilinmesi hastalığın prognozu ve komplikasyonların yönetimi açısından faydalı olabilir. Son zamanlarda metabolitlerin tayini için yaygınlaşan LC/MS-MS cihazları gizli kalmış patolojik yolların tespitinde yol gösterici olabilir. Metabolitlerin düzeyleri hücresel fonksiyonların işleyiş bilgilerini yansıtır ve bunun sonucu olarak genetik veya çevresel değişikliklere bağlı hücrenin veya dokunun fenotipini tanımlar. Sağlıklı insanlarda normalde korunan aminoasit dengesi, metabolik değişiklikler nedeniyle kan düzeyleri değişime uğrar. Kütle spektrometrik ölçüm metodları serbest ve aminoasit profilinin tespiti ve hastalıkların patogenezinde fikir elde etme yönünde katkılar sağlamıştır. Bu çalışma, LP hastalarında metabolomik ile aminoasit metabolik yolağının tespiti ve objektif biyokimyasal belirteçlerin belirlenmesinde yeni bir yöntem ortaya koymayı amaçlamıştır. Çalışma sonucunda elde edeceğimiz profil değişikliklerinin, hastalığa

özgü bulgular ortaya çıkartacağını umut ediyoruz. Genel bir tarama gerçekleştirdiğimizde LP hastalarında serbest aminoasit profili ile ilgili herhangi bir çalışmanın yapılmadığını saptadık. Yapmayı planladığımız çalışmamız bu konuyla ilgili ilk çalışma özelliğindedir. Bu çalışmada 14 LP hastası (ortalama yaş $15,07 \pm 7,20$) ve 14 sağlıklı gönüllünün (ortalama yaş $15,42 \pm 8,54$ verileri kullanılmıştır.) Hastalar daha önceden biyopsi ile patolojik preparatları incelenerek LP tanısı almış aynı bölgede yaşayan birbiriyle akraba olan kişilerden seçildi. Bu çalışmada elde edilen sonuçlarla serbest aminoasit metabolik yollarının tanımlanmasıyla LP'nin patogenezinin netleştirilebileceği ve bu yollara müdahalelerle yeni tedavi protokollerinin araştırılabileceği tahmin edilebilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Lipoid Proteinozis

Urbach-Wiethe sendromu (UWS) veya lipoid proteinoz, genellikle dermatolojik, oftalmolojik, otolarenolojik ve nörolojik bulgular gösteren nadir bir otozomal resesif multisistem bozukluğudur. İlk olarak 1929'da dermatolog Urbach ve kulak burun boğaz uzmanı Wiethe tarafından tanımlanmıştır (1). Urbach ve Weithe (dermatolog ve otolaringolog) tarafından "Lipoidosis cutis et mukoza" olarak bildirildi ve tanımlandı. Urbach tarafından 1930'da (2) "lipoid proteinosis cutis et mukoza" olarak yeniden adlandırılmıştır. O zamandan beri, "Urbach-Weithe hastalığı", "lipoglikoproteinoz", "lipid proteinoz" ve "hyalinoz cutis et mukoza" gibi çeşitli terimlerle bilinmektedir. Hyalin materyalinin deri, mukoza ve çoklu iç organlara sızması ile karakterize multisistemik bir hastalıktır. 2002'de genomik bağlantı analizi kullanan LP, kromozom 1q21 üzerindeki bir lokasyonla eşleşti ve ECM1 genindeki patojen mutasyonlar tanımlandı (3,4). O zamandan beri, missense, küçük, büyük delesyonlar ve insersiyon da dahil toplam 52 farklı patojen mutasyon bildirildi ve mutasyonların yaklaşık % 50'si genin ekson 6 ve 7'sinde ortaya çıktı (5).

Protein-1 geni, kromozom 1q21 üzerinde bulunan hücre dışı matris mutasyonlar UWS'den sorumludur (6), ama esas olarak gırtlak, cilt ve ilgili vücudun çeşitli dokularında eozinofilik hyalin benzeri bir malzeme birikimi ile karakterizedir. Her ne kadar en çarpıcı semptom ses kısıklığı olsa da, genellikle bebeklik döneminde veya erken çocuklukta görülen, moniliform bleroz denilen kapak lezyonlarının hastalık için patogonomik olduğu düşünülmektedir (7,8). Lipoid proteinoz, otozomal resesif paternde kalıtsal olan nadir bir genodermatozudur. Klinik özellikler çok sayıdadır ve literatürde etkilenen hastalar arasındaki ciddiyette önemli farklılıklar tanımlanmaktadır. Heterozigot taşıyıcılar görünüşte normal bir fenotipe sahipken, ancak anormal diş çıkarma gibi ince değişiklikler olabilir. 1q21'de hücre dışı matris protein 1'i (*ECM1*) kodlayan gendeki işlev mutasyonlarının kaybı, lipoid proteinozun nedeni olarak tanımlandı (9,10). 6 ve 7 numaralı ekzonlar en yaygın yerler olarak görülmekle birlikte, gen boyunca çerçeve ve rastgele mutasyonlar tanımlanmıştır. Bu belirli bölgelerdeki mutasyonların genotip-fenotip alaka düzeyine sahip olduğu görülmektedir. Ekson 7 mutasyonlu hastalar hafif ılımlı klinik özellikler gösterirken, ekson 6'daki mutasyonlar daha şiddetli bir fenotip

özelliik gösterir. Lipoid proteinozun stabil veya yavaş ilerleyen bir seyri vardır ve erken belirtiler sonucun öngörüsüdür (11). Bu hastalığın varlığı solunum yolu tıkanması veya ölümcül nöbet aktivitesi ile değiştirilmedikçe normal bir yaşam süresi ile uyumludur.

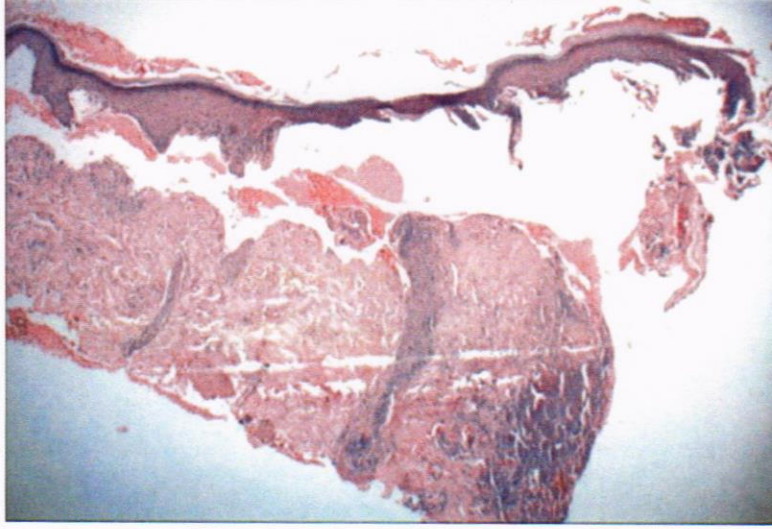
Bebeklerde ve yetişkinlerde ölüm oranları larinks tıkanıklığı nedeniyle hafif artar. Belirgin solunum yolu yetmezliği olan hastalar kalıcı trakeostomi gerektirebilir. Kadın ve erkekler eşit şekilde etkilenir, genellikle akraba evliliklerinde görülür. Lipoid proteinoz genetik bir hastalıktır ve tanı histopatoloji ile doğrulanan karakteristik klinik semptomlara dayanarak konulabilir. Lipoid proteinoz (LP) çok nadir görülen bir otozomal resesif genodermatozudur. Hyalin materyalinin deri, mukoza ve çoklu iç organlara sızması ile karakterize multisistemik bir hastalıktır.

2.2. Lipoid Proteinozis Hastalığının Genel Özellikleri

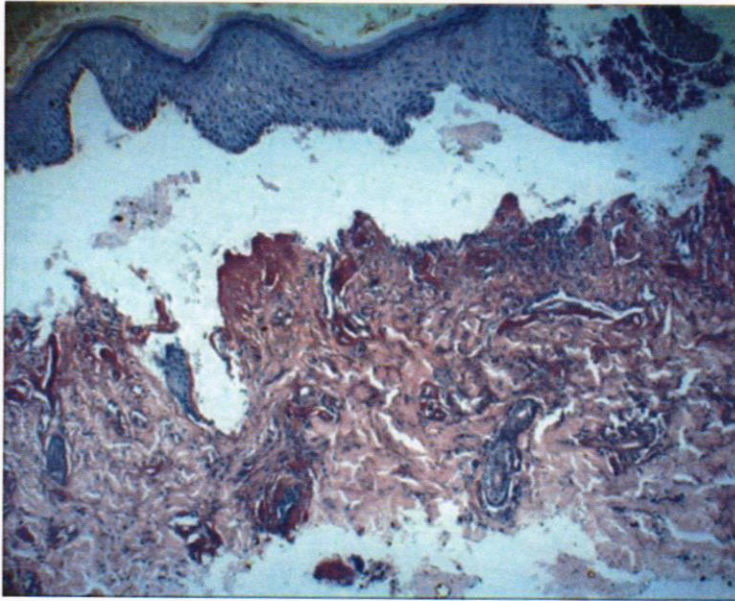
Lipoid proteinoz, histolojik olarak, periyodik asit Schiff-pozitif hiyalin materyalinin cilde, üst aerodigestif sisteme ve iç organlara sızmasıyla karakterize, nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Klasik klinik özellikler arasında deri skarı, boncuklu göz kapağı papülleri ve ses kısıklığına neden olan laringeal infiltrasyonlarda bulunur. Dahası, dilin içindeki sızıntılar dil hareketlerini sınırlar ve konuşma zorluğuna neden olur. Genellikle, kısık ses ilk tezahürü olarak doğumda veya erken bebeklik döneminde mevcuttur. Daha ciddi vakalarda, farinks ve larinksin yaygın olarak sızması, trakeostomi gerektiren zamanlarda solunum sıkıntısına neden olabilir. Bozukluğun yakın zamanda kromozom 1q21 üzerindeki hücre dışı matris protein 1 genindeki işlev kaybı mutasyonlarından kaynaklandığı gösterilmiştir. Protein hücre dışı matriks protein 1 geninin işlevi hala belirsizdir, ancak cilt fizyolojisi ve homeostazında önemli bir rol varsayılmıştır. Çoğunlukla dermatoloji literatüründe, tipik dermatolojik özellikleri vurgulayan birkaç LP hastası raporunun ortaya çıkmasına rağmen, LP'nin ilk klinik belirtisi, ses tellerinin mukoza zarlarına yayılan hiyalin materyalinin yaygın birikmesinden kaynaklanan ilerleyici ses kısıklığıdır (12). Bu ses kısıklığı doğumda, zayıf bir çığlık olarak mevcut olabilir veya daha sonra, yaşamın ilk birkaç yılında gelişebilir. Kısık sesin gelişmesi hastalarda fark edilen ilk semptomdu. Bu nedenle, LP önemi KBB uzmanları tarafından küçümsenmemelidir, bebeklik ve çocuklukta ses değişiklikleri ve ses kısıklığı, ayırıcı tanı olarak dahil edilmelidir (13). LP'nin klinik belirtileri etkilenen kişiler arasında önemli ölçüde değişebilir (14). Üst aerodigestif

sistemin cilt ve mukozal membranları primer olarak etkilenen olmasına rağmen, hastalık birçok sistemik tutulum gösterebilir. Diffüz cilt infiltrasyonu ve kalınlaşma yavaş yavaş meydana gelir ve bu da papüller ve suçiçeği benzeri izler ile sonuçlanır. Dilde sızmalar ve frenulum, dil hareketlerini sınırlar ve konuşma zorluğuna neden olur. Bazen nörolojik, psikiyatrik ve nöropsikolojik sekeller ile ilişkili temporal lob veya hipokampustaki kalsifikasyonlar olarak bildirilmiştir (15,16) LP'li çocukların derisi, suçiçeği benzeri yara izleri ve sarımsı papüllerin görünümüne yansıyan hasara karşı oldukça hassastır. Bu lezyonlar öncelikle yüz ve ekstremiteleri içerir ve nadiren başka yerlerde görülür. Daha sonra, derinin infiltrasyonu, aksilla ve dirsekler üzerinde siğil plakları grupları olarak ortaya çıkabilir. Göz kapağı kenarlarındaki boncuklu papüller (Moniliform Blefaroz) hastaların yaklaşık üçte ikisinde karakteristik bir bulgudur.

LP'nin tam patogenezi bilinmemektedir. Her ne kadar üst solunum yollarının cilt ve mukozası sıkça etkilense de, herhangi bir organda etkilenebilir (17). Prognoz genellikle iyidir; hastalar genellikle normal yaşam beklentisine sahiptir, ancak üst solunum yolu tutulumu özellikle bebeklik döneminde solunumu olumsuz etkileyebilir (17,18). Klinik bulgular değişkendir. Genellikle, bebeklik döneminde vokal kord mukozasının tutulmasına bağlı ikincil bir ağlama vardır. Göz kapaklarının kenarları boyunca boncuklu papüller, kalınlaşmış bir frenulum nedeniyle sert ve daha az hareketli bir dil, kalınlaştırılmış protuberant dudaklar, erken çocukluk döneminde papül, bül, püstüller ve hemorajik kabuk ekinleri yüz ve gövde üzerinde sarkık benzeri izler oluşmasına neden olan aksilla, skrotum, dirsek ve diz ekstansörleri, erken diş kaybı ve sella turcica boyunca kalan bölgelerde patogonomik fasulye şeklinde kalsifikasyonlarda nodüller ve plaklar görülür (19,20). Diğer özellikler epilepsi, görme azalması ile korneal birikintiler, zihinsel gerilik ve diğer nöropsikiyatrik hastalıklar, diabetes mellitus, parotit ve parotis fistülü olarak söylenebilir (18,19).



Şekil 2.1. Fibrin içeren ve hücre dışı subepidermal blister ve üst dermisteki (H ve E, 40X) perivasküler karışık lenfositler ve nötrofiller içeren perivasküler karışık infiltratlı kırmızı kan hücreleri (21)



Şekil 2.2. Dermal damarlar çevresinde ve papiller dermiste pembe hiyalin PAS pozitif materyalin birikmesini gösteren Periyodik asit Schiff (PAS) boyaması (PAS boyası, 40X) (21)

Esas olarak klinik çalışmalarda yüz, boyun dirsekler ve dizler gibi mekanik travmaya maruz kalan bölgelerde bulunan sarımsı renkte olan papüller, nodüler ve keratoz lezyonları ile karakterizedir. Verrucose lezyonlarında yıpranma bulunan yerlerde ortaya çıkabilir. Küçük lezyonlar sıklıkla göz kapaklarının kenarlarında (moniliform bleroz) görülür; bu dağılım tanıda yararlı olabilir (22,23,24). Genellikle, başlangıçtaki klinik tezahür, doğumdan itibaren mevcut olabilen larinks infiltrasyonuna bağlı olarak kısıklıktır. Ailesel vakalarda anne, bu hastalığı olan çocuğu kısık

ağlamasıyla tanıyabilir (25,26). Burada tarif edilen vakalar, öncelikle ellerde, yumruklarda ve dirseklerde ve sonra yüz, boyun ve palpebral marjlarda karakteristik lezyonlar olarak gösterilebilir. Diğer klinik bulgular alopesi, hipohidro, yavaş unguial büyüme ve dental anormalliklerdir, ancak (24,27) bu değişiklikler sunulan olgularda bulunamadı. Merkezi sinir sistemi de etkilenebilmektedir. Bilateral intraserebral kalsifikasyonlar lipoid proteinozda sıklıkla bulunur bunlar bazen davranış bozuklukları ve epilepsiden nedenleri arasındadır (27,29). Ek olarak, genelleştirilmiş viseral tutulum olabilir, ancak bu asemptomatik olduğu için genellikle sadece otopside bulunur (22,23,24). bazı hastalarda konvülsif tonik-klonik krizler gözlenirken, kafatasının bilgisayarlı tomografilerinde parasellar bölgede bilateral kalsifikasyonlar görülmüştür. Histopatolojik çalışma ile ilgili olarak, kılcak damarlar, sudoripar bezler ve papiller dermisin etrafında amorf bir eozinofilik madde birikimi olduğunu göstermiştir. Birikimin derin dermiste bulunabilme ihtimali vardır. Bu hiyalin maddesi PAS pozitif ve diastaza dayanıklıdır (22,24,30,31).

Amorf bir hiyalin materyalin ciltte, mukozada ve iç organlarda glikoprotein yapısına sahip olmasıyla karakterize edilir. LP'nin etiopatogenezi hala tam olarak anlaşılmamıştır, ancak kollajenin sentezi ve metabolizmasındaki bir değişiklik ile ilgili gibi görünmektedir, bu da kan damarlarının endotel hücreleri tarafından IV ve V kollajen tiplerinin sentezinde bir artışa yol açmaktadır. Fibroblastlar tarafından üretilen bir glikoprotein maddesi ve kollajen tip I ve II'nin üretiminde azalma görülmektedir (32,34). Lipoid proteinoz genellikle vokal kord infiltrasyonu nedeniyle ses kısıklığı ile erken bebeklik döneminde ortaya çıkar. Daha sonra, genellikle kaşıntılı olan cilt ve mukoza zarının dağılmasıyla kalınlaşmasına neden olur. Kalınlaşan bu mukoza zarları birbirleriyle birleşebilen tekrarlayan kan veya irin dolgulu veziküller, büller, maküller, papüller ve ciltte renkli nodüller olarak toplanır (35). vücudun herhangi bir yerinde görülebilir (36). Kafa derisinin infiltrasyonu sıklıkla yamalı veya difüz alopesi olarak görülür. Mukokutanöz lenfatik sistem bu hastalıkta büyük rol oynar, çünkü lezyonlar genellikle yüksek plastisite gerektiren daha fazla mobilite gerektiren bölgelerde görülür, örneğin: Dizlerin, dirseklerin, antekubital fossaların bükülmesi ve uzatılması gibi, yeme ve konuşmada oral mukoza sonuç olarak gösterilebilir. Bu nedenle, mukokutanöz lenfanjiyogenez yetersizliği, LP'nin klinik özelliğini tetikleyebilir. LP'de nadiren kalsinoz cutis oluşumu bildirilmiştir. Dermisteki hiyalin materyalinin kalsifikasyon için

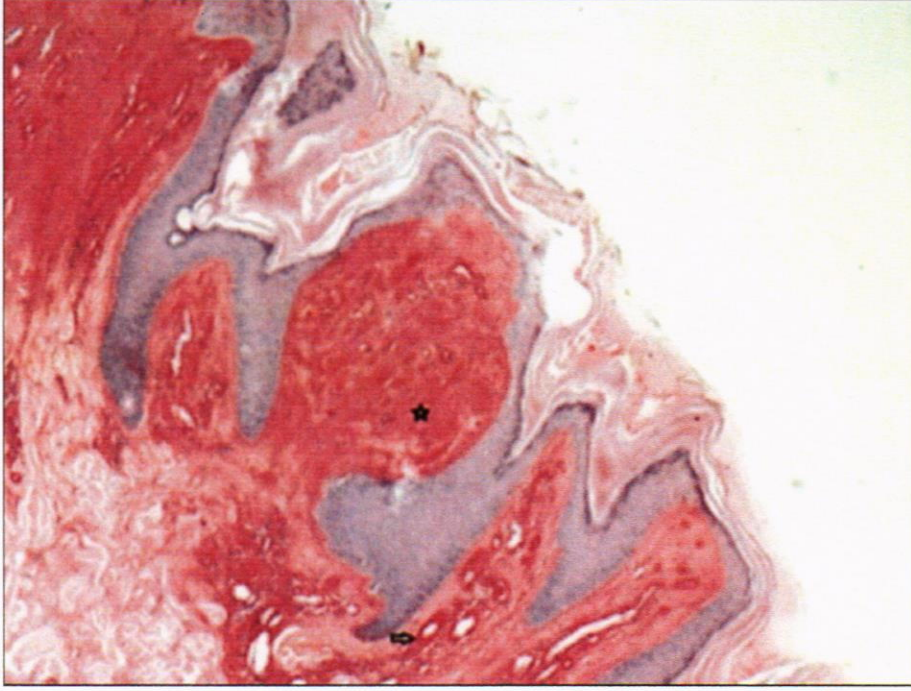
bir nidus olduğu düşünölmüştür (37). Oral mukoza genelleştirilmiş inci gibi papöler sarımsı tortular ile kendini gösterir. Dil sert, genişletilmiş, sert ve odunsu olabilir. Genellikle, düzensiz kalınlaşmış dudaklara sahip dişeti hipertrofisi bulunur (38). kalınlaşan Lingual frenulum, dil çıkartma ve konuşma sırasındaki dil hareketlerini kısıtlayan, tükürük bezlerinin, genellikle submandibular ve parotis bezlerinin sık sık dahil edilmesi, oral hijyene yol açan hiposalivasyon veya kserostomiye neden olabilir. Oral ülserasyonlar da görölmüştür (39,40). Ayrıca, solunum sistemi, üst gastrointestinal sistem, merkezi sinir sistemi, kan damarları ve lenf düğümleri de tutulabilir. LP'nin beyindeki temporal loblar veya hipokampusün kalsifikasyonuna sahip olduğu bilinmektedir bir başka olgumuzda radyografik incelemede suprasellar kalsifikasyonlar göröldü (41). Epilepsi, hafıza kaybı, şizofrenik davranış, zihinsel gerilik, duygusal değışiklikler ve diğer nöropsikiyatrik anormallikler bazı hastalarda görölebilir. Hyalin birikintileri de konjuktiva, kornea, trabekül ve retinada tarif edilmiştir (39). Kornea opasiteleri veya sekonder glokom daha sonra ortaya çıkabilir. Hem üst hem de alt palpebral konjuktiva (moniliform bleroz) sınırlarında boncuk benzeri papüllerin varlığı bu hastalığın evrensel işaretidir (42). Epiphora ayrıca oküler belirtilerden biridir. El bileğinde, parmaklarda ve tırnak yatağında hemorajik kabarcıklar bulunan tırnak distrofisi yaygın bir bulgudur. Histolojik görünüm, dermo-epidermal kavşakta, papiller dermiler, çevreleyen kılcal damarlarda ve ter bobinlerinin görünümünde adneksiyal epitelde hiyalin materyalinin birikmesi ile birlikte Anti-kollajen antikor ile immünofloresan etiketleme I ve kan damarlarının yaklaşık III kollajen bazal zarın bozulmasını veya çoğalmasını gösterir (42,43).



Şekil 2.2. Dilin dorsumunda çoklu ülserler (44)



Şekil 2.4. Hem ciltte hem dirseklerde, hemde parmak eklemleri ve parmak kenarları üzerinde hiperpigmente ve verrüköz lezyonlar (44)



Şekil 2.5. X-ışını kafatası dorsum sella üzerine yansıtılan, yoğunluğu arttırılmış odak alanları gösterdi. Lateral görüş, normal boyutlarda sella ile muhtemel suprasellar kalsifikasyon gösterdi. Histopatolojik incelemede , yüzeysel dermiste yoğun eozinofilik materyalin birikmesi ile birlikte hiperkeratoz, akantoz ve uzamış sırtlar gösteren LP tanısı vardı (44).

Nörolojik özellikler ayrıca lipoid proteinozlu kişilerde de yaygındır. Etkilenen bireyler, tekrarlayan nöbetler (epilepsi) veya baş ağrısı, agresif davranışlar, paranoya, halüsinasyonlar, kısa süreli hafıza kaybı ve korkunun yokluğunu içerebilecek davranışsal ve nörolojik problemlere sahip olabilir. Bu özelliklerin, beynin temporal lob olarak adlandırılan bölgelerinde tortuların varlığı ve kalsiyum birikimi (kalsifikasyon) ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Geçici loblar duyma, konuşma, hafıza ve duygu işlemeye yardımcı olur. Beyin anormallikleri ve nörolojik özellikler her zaman birlikte ortaya çıkmaz, bu yüzden nörolojik özelliklerin nedeni hala belirsizdir.

2.3. Epidemoloji

İnsidans ve prevalans bilinmemekle birlikte dünya genelinde literatürde 300'den fazla vaka (6 ile 67 yaş arası) bildirilmiştir. Hastaların çoğu Güney Afrika'ya yerleşen avrupa kökenlidir (Alman ve Hollanda). Ortadoğu ve Hindistan'dan da bir çok vaka bildirilmiştir. Hastalığın geçmişi 17. Yüzyılda güney afrikaya yerleşen bir alman erkeğe kadar uzanıyor. Hastalık daha çok genellikle akaraba evliliklerinde görülür.

2.4. Klinik Bulgular

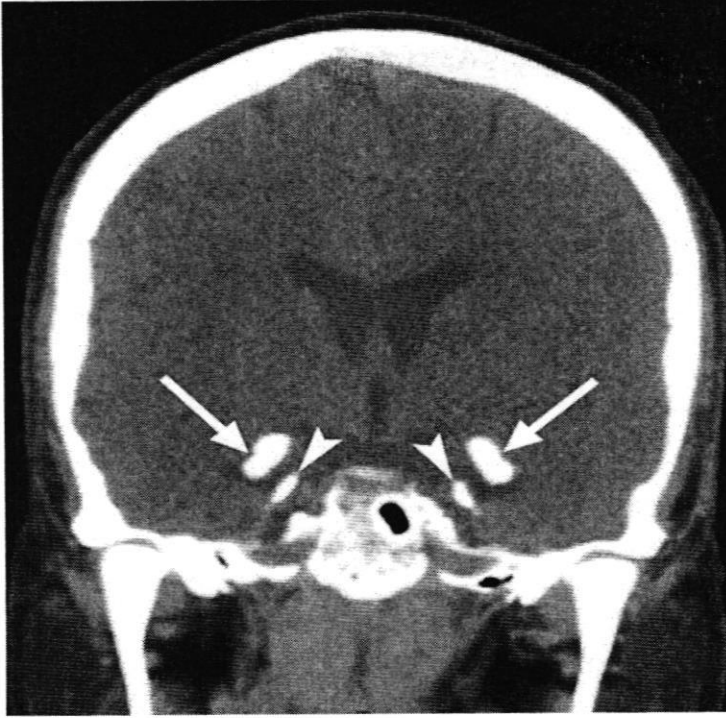
Teşhis klinik belirtilere dayanmaktadır (özellikle ses kısıklığı ve cilt belirtileri). Etkilenen kutanöz veya mukozal bölgelerin biyopsisindeki histolojik bulgular, papiller dermiste periyodik asit-Schiff pozitif amorf hiyalin materyali birikimini gösterir ve bu da tanıyı doğrular. Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme veya bilgisayarlı tomografi temporal lobda fasülye şeklinde intraserebral kalsifikasyon göstermektedir (hastaların% 75'inde). Moleküler genetik testler tanıyı doğrular niteliktedir.

Çoğu LP vakasında, ilk klinik işaret vokal kordların infiltrasyonuna bağlı olarak kısık bir çığlık veya sestir (35). Bu genellikle doğumdan hemen sonra veya yaşamın ilk yılında gelişir, ancak bazen birkaç yıl boyunca belirgin hale gelmeyebilir. Buna karşılık, cilt lezyonları genellikle yaşamın ilk birkaç yılında gelişir veya daha sonra ortaya çıkabilir. Ancak papüller infiltrasyon bazen oldukça ince olabilir. Nadiren, konjunktiva, kornea, trabekül ve Bruch membranında üveit ve hiyalin birikintileri oluşabilir (45). Diğer kutanöz değişiklikler arasında balmumu, sarı papüller ve genelleştirilmiş cilt kalınlaşması olan nodüller bulunabilir. Hiperkeratoz, eller, dirsekler, dizler, kalçalar ve eklem yerleri gibi mekanik sürtünmeye maruz kalan bölgelerde görülebilir. Fakat üst üste verruca vulgaris LP'de gözlemlenmiştir (46). Çocukluk döneminde, cilt küçük travma veya sürtünme nedeniyle kolayca zarar görebilir, bu da kabarma ve yara oluşumuna neden olabilir. Pock benzeri veya akneiform izler özellikle yüz ve ekstremitelerde belirgindir. Saç derisi tutulumu saç dökülmesine neden olabilir, ancak alopesi LP'nin çoğu vakasında önemli bir bulgu değildir. LP vakalarının çoğunda genel cilt anormallikleri olmasına rağmen, lokal cilt değişiklikleri bildirilmiştir (47). Farinks, dil, yumuşak damak, bademcikler ve dudakların mukozasına da sızma olur ve bu, özellikle trakeostomi gerektiren, özellikle üst solunum yolu enfeksiyonu ile bağlantılı olarak solunum zorluğuna neden olabilir. Gingival hipertrofi de gelişebilir (48). Tekrarlayan iltihaplı parotis ve submandibuler bez epizotları görülebilir, gerçekten de, LP'nin en güvenilir klinik tanısal belirtileri kısık bir ses ve dili tam olarak çıkarılamamasıdır. LP için kesin bir tedavi şekli yoktur. Oral dimetil sülfoksitin bazı durumlarda yararlı olduğu bildirilmiştir, ancak bazı hastalarda D-penisilinlamin de faydalı bir tedavi olarak önerilmiştir, ancak deneyim sınırlıdır (49,51).

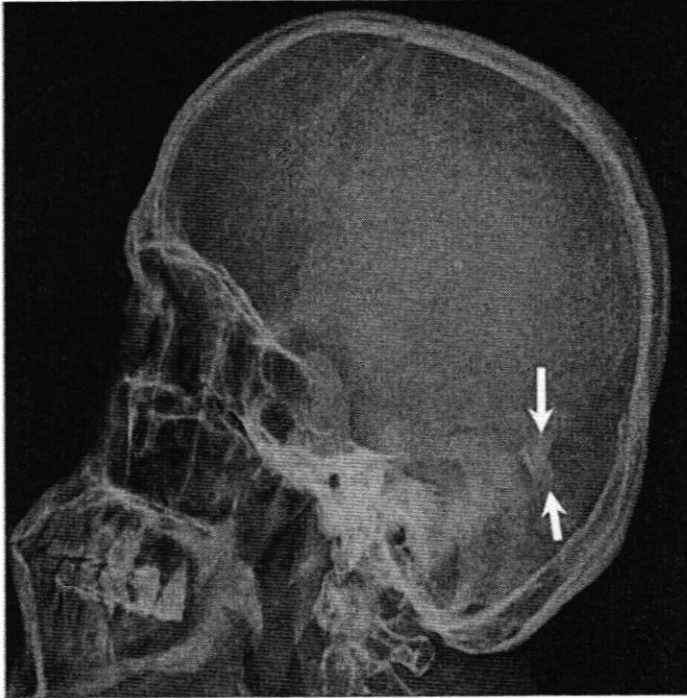
2.5. Lipoid proteinoz: nöropsikiyatrik anormallikler

LP'nin ekstrakutanöz özellikleri, bazen temporal loblarda veya hipokampus amigdala kompleksinde kalsifikasyon ile birlikte epilepsi ve nöropsikiyatrik anormallikleri içerebilir (35). LP'de intrakraniyal kalsifikasyon insidansı, yalnızca sınırlı sayıda etkilenen kısmın beyin görüntülemesine maruz kalması nedeniyle tahmin edilmesi zordur, ancak varlığı hastalık süresini yansıtabilir (52). Epilepsi (temporal lob nöbetleri dahil) LP'li bireylerin yaklaşık % 25'ini etkiliyor gibi görünmektedir ancak beyin kalsifikasyonunun varlığı veya yokluğu ile ilişkili görünmemektedir. Genelleştirilmiş distoni LP'de de bildirilmiştir (53). Etkilenen birçok kişide görülen nöropsikiyatrik patoloji, amigdala fonksiyon bozukluğunu yansıtabilir (54,55). LP'de gözlemlenen bulgular, anormal algı veya korku ve panik atakların değerlendirilmesini içerir, ancak bunlar bir epilepsi belirtisi değildir. Yüz ifadelerinde duyguları yorumlamada bilişsel anormallikler de ortaya çıkabilir (56). Genellikle seçici hafıza bozukluğu vardır. Örneğin, LP'li bireylerde yapılan resmi nöropsikiyatrik testler, otobiyografik bölümler için hafıza kaybı gösterebilir, ancak otobiyografik gerçekler için olmayabilir (56). Bu gözlemler, LP'de bulunan çok spesifik nöropsikiyatrik anormallikleri vurgulamaktadır ve disfonksiyonel bir amigdalanın klinik önemi konusunda ilginç yeni bilgiler sağlamaktadır.

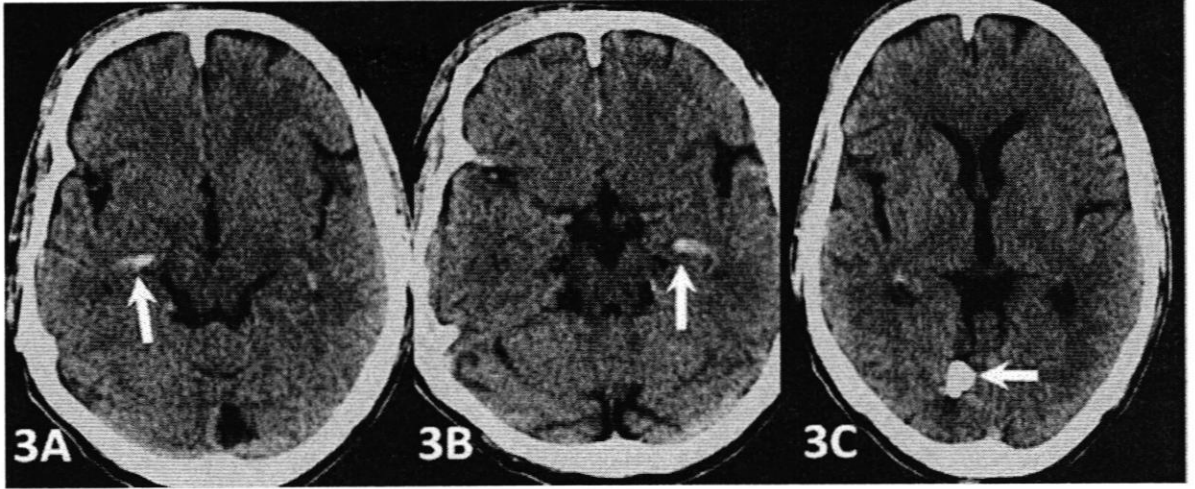
Nöropsikiyatrik bozukluklar, günlük hafıza (ancak uzak hafıza değil), paranoya, saldırgan davranış ve öfke, halüsinasyonlar, korku eksikliği ve normal güvensizlik veya tehlike duygusu eksikliği içerebilir. Nöropsikiyatrik bozukluklar çocuklukta ortaya çıkabilir ve ilerlidir. Lipoid proteinozlu bireyler, olumlu ve olumsuz duyguların yüz tanıma konusunda kötü performans gösterir. Bu nöropsikiyatrik belirtiler bazen amigdala bölgesindeki temporal loblardaki kalsifikasyonla birlikte ortaya çıkar (57).



Şekil 2.6. Nöro-görüntüleme. Takip BT'si, MRI'daki düşük sinyal odaklarının kalsifikasyonların tipik parlak BT görünümünü gösterdiğini doğruladı (ok). Ayrıca, BT komşu parahipokampal giritte (ok başları) daha küçük iki taraflı simetrik kalsifikasyonları vurgulamıştır (59).



Şekil 2.7. Lateral kafatası grafisinde posterior fossada intrakranial kalsifikasyon görülür (59).

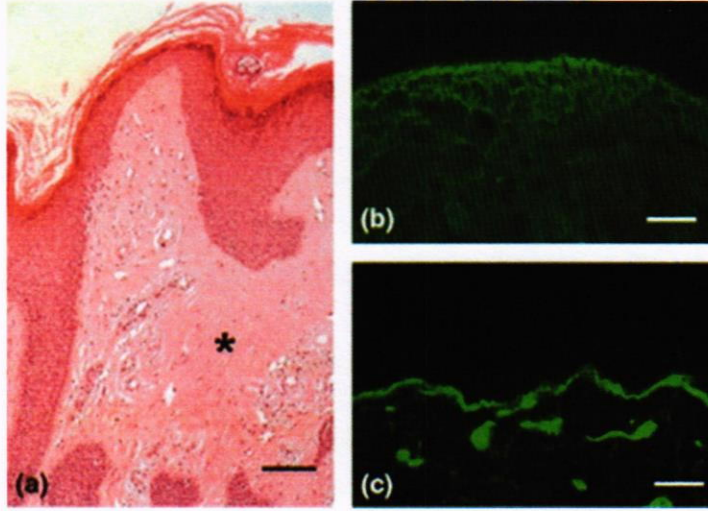


Şekil 2.8. Düz BT taraması (beyin penceresi görüntüleri) LP'de klasik olarak görülen temporal lobların (3A ve 3B) medial yönünde ince simetrik virgül şeklinde kalsifikasyonlar ve bu durumda yenilik olan posterior fossada (3C) ek kalsifikasyonlar gösterir (59).

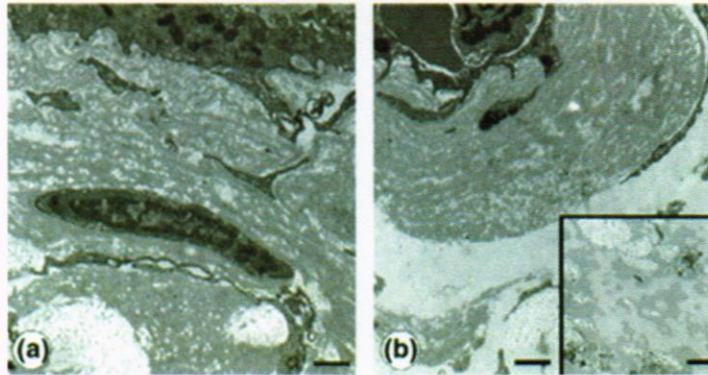
2.6. Lipoid proteinoz: histolojik ve biyokimyasal anormallikler

Histolojik olarak LP, dermalin epidermal kavşakta periyodik asit-Schiff (PAS) asit pozitif, ancak bazal membran kalınlaşması diastaz ile dirençlidir, dermisteki hyalin materyalinin biriktirilmesi ile karakterizedir (Şekil 2.9. a) (35). Ayrıca epidermal yapışma anormallikleri de mevcut olabilir (60). Anti tip IV kollajen antikoru ile etiketlenen immünofloresan, dermal epidermal kavşağında ve bazal membran kalınlaşması ile tutarlı kan damarlarının çevresinde parlak, kalın lekelenme bantları gösterir. Ayrıca anti tip kolajen IV antikoru ile etiketleme dermal epidermal birleşme yerindeki bazal membran kalınlaşmasını da doğrular (Şekil 2.9. b, c). Ultra yapısal inceleme, kan damarlarını çevreleyen fazla bazal membranların eşmerkezli halkalarını ve dermal epidermal kavşağında düzensiz lamina densa replikasyonu olduğunu göstermektedir (Şekil 2.9. a, b) (61). Hyalinoz bölgelerinde, ultrastrüktürel morfoloji yumuşak ve özelliksizdir: sadece ara sıra fibriller görülür ve az sayıda ayırt edici yapı not edilir (Şekil 11b eki). Defektif cilt lenfatikleri ve diğer mikrovasküler anomaliler de gösterilmiştir (62,63). Ek olarak, dermal fibroblastlar karakteristik sitoplazmik vakuol oluşumunu gösterir (Şekil 2.9. a). Dermal ektrin bezlerinde ve histiyositlerde kavisli tübüler profilli anormal lizozomların, Farber hastalığında görülenlere benzer şekilde, glikolipidlerin veya sfingolipidlerin bir bozulma yolundaki bir anormalliği yansıttığı düşünülen LP'li hastalarda da gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda LP'nin patolojisi, derinin ve kültürlenmiş fibroblastların biyokimyasal analizi kullanılarak değerlendirilmiştir (64,65). Spesifik olarak, Bauer ve ark. kültürlü LP fibroblastlarda artmış miktarlarda

heksuronik asit bildirdi. Fibroblast kültürlerinde tip I prokollajen için azalmış mRNA'da tarif edilmiştir, oysa tip IV kollajen tipindeki alfa polipeptidi için mRNA'nın artmış olduğu gösterilmiştir (66,68). Bu nedenle, toplu olarak, bazal membran kolajenlerinin aşırı üretimini dengelemek için elyaflı kolajenlerin yetersiz üretimi olduğu görülmektedir.



Şekil 2.9. Lipoid proteinozun cilt biyopsi özellikleri. (a) Işık mikroskopisi hiperkeratoz ve değişken akantozu gösterir, ancak en dikkat çekici özelliği dermisteki (yıldız) fokal hiyalin (camsı) değişimleridir (yıldız); (b) geniş retiküler anti kolajen IV immün boyama (bar = 25 µm) ile gösterilen düzensiz bazal membran kalınlaşması ve tekrarlanması; (c) aksine, normal kontrol cildindeki kolajen IV için immüno etiketleme, sadece dermal epidermal birleşme yerinde ve dermal kan damarlarının çevresinde (bar = 25 µm) doğrusal boyama gösterir (69).



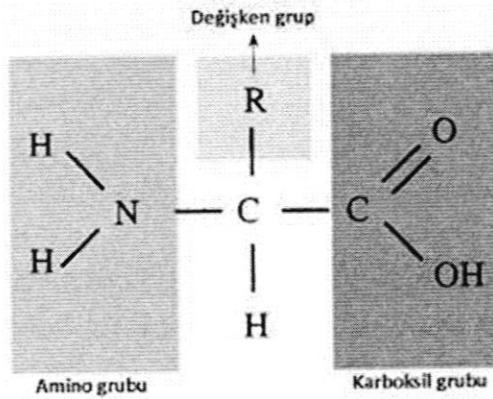
Şekil 2.10. Lipoid proteinozda ultra yapısal bulgular. (a) Transmisyon elektron mikroskobu, bir dermal fibroblastın (bar = 1 µm) çevresinde çok sayıda vakumun yanı sıra, lamina densa'nın muazzam bir şekilde çoğaltılmasını gösterir; (b) papiller dermiste bir kan da damarı çevreleyen bazal membran kalınlaşması vardır. Damarın yakınında eşmerkezli halkalarda aşırı bazal membran halkaları görünse de, bu malzeme damar lümeninden daha fazla amorf ve dağınık bir görünüme sahiptir. Çevredeki dermis az sayıda fibril ile soluk görünür (bar = 1 µm). Ek, komşu bir hyalinozis bölgesinin ultrastrüktürel görünüşünü gösterir. Hyalin değişim alanlarında görülen belirgin bir morfolojik özellik yoktur: az sayıda fibril vardır ve diğer ayırt edilebilir yapılar yoktur (bar = 1 µm) (69).

2.7. Amino asitler

Yapılarında amino grubu ($-NH_2$) ve karboksil grubu ($-COOH$) içeren bileşiklere amino asit denilmektedir. Proteinlerin (polipeptitlerin) monomeri yani yapıtaşı olan amino asitler karbon grubuna bağlı karbonil grubu, amino grubu ve radikal gruplardan oluşmaktadır. Doğada en iyi bilinen 20 çeşit amino asit çeşidi bulunmaktadır (70). Amino asit çeşitlerini tümü bitkilerde üretilmesine karşın insan ve hayvanlarda 12 çeşidi dönüşüm reaksiyonu sonucu elde edilirler. İnsan ve hayvanlar geriye kalan 8 amino asit çeşidini vücut içerisinde üretemedikleri için dışarıdan hazır olarak elde etmesi gerekmektedir.

Bu şekilde dışarıdan hazır olarak elde edilen amino asitlere temel (esansiyel) amino asitler denilmektedir. Bir amino asit;

- Karbonil grubu olarak adlandırılan asit kısmı ($-COOH$)
 - Amino grubu olarak adlandırılan baz kısmı ($-NH_2$)
 - Radikal grup olarak adlandırılan değişken kısımlardan oluşmaktadır.
- Amino grubu ($-NH_2$) – Radikal grup – Karboksil grup ($-COOH$)



Fizyolojik olarak pH'da amino asitlerin amino grubu pozitif (+) yüklü olan protonlarla yüklüdür. Amino asitlerin karbonil grubu ise negatif (-) yüklü parçacıklarla yüklüdür.

Doğada 300 kadar farklı amino asit bulunmaktadır.

- a. Standart Amino Asitler
- b. Nonstandart Amino Asitler
- c. Proteinlerin Yapısında Bulunmayan Amino Asitler

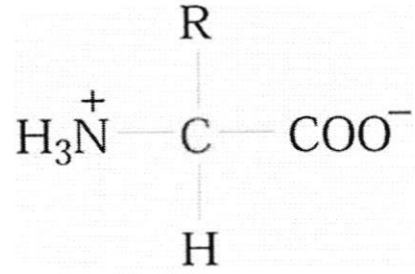
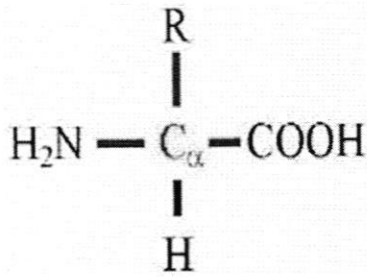
Tablo 2. 1. Standart Amino Asit

Amino asit	Kısaltma		Amino asit	Kısaltma	
Glisin	Gly	G	Treonin	Thr	T
Alanin	Ala	A	Sistein	Cys	C
Valin	Val	V	Metiyonin	Met	M
Lösin	Leu	L	Asparajin	Asn	N
İzölozin	Ile	I	Glutamin	Gln	Q
Prolin	Pro	P	Aspartat	Asp	D
Fenilalanin	Phe	F	Glutamat	Glu	E
Tirozin	Tyr	Y	Lizin	Lys	K
Triptofan	Trp	W	Arjinin	Arg	R
Serin	Ser	S	Histidin	His	H

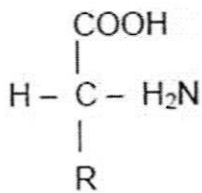
2.7.1. Amino asitlerin yapısı ve Özellikleri

Amino asitler proteinlerin (polipeptitlerin) monomerleri yani yapı taşlarıdır. Doğada en iyi bilinen 20 çeşit amino asit bulunmaktadır. 20 çeşit amino asitin tümü bitkilerde üretilebilmektedir. İnsanlar ve hayvanlar 20 amino asidin 12 tanesini dönüşüm reaksiyonu ile elde edebilirler. Geriye kalan 8 adet amino asidi ise dışarıdan hazır olarak elde ederler (70). Bu tür amino asitlere temel (esansiyel) amino asitler denilmektedir. Amino asitler karbonil grubu (-COOH), amino grubu(-NH₂) ve radikal (değişken) grup kısımlarından oluşmaktadır. Amino asitler sindirilemezler. Amino asitler karbonil grubunun içerisinde bulunan asit kısmı ve amino grubunda bulunan baz kısmı nedeniyle amfoter moleküllerdir. Proteinler her canlıda farklıdır yani bir diğer ifadeyle canlıya özgüdür. Bunun temel nedeni amino asitlerin sayısının, çeşidinin, dizilişinin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Proteinlerin özgün oluşundaki temel faktör canlıların genetik şifrelerinde gizlidir. Her canlının yapısında genetik bilgi bulunmakta ve bu genler her canlının kendine özgü amino asit üretmesine neden olur. tek yumurta ikizleri ve klonlanmış canlıları bir köşeye koyarsak tüm canlıların proteinleri birbirinden farklıdır diyebiliriz. Amino asitleri birbirine bağlayan peptit bağları bulunmaktadır. En yaygın 20 amino asitin geri kalanı, hem D hem de L stereoisomerleri olarak optik olarak aktiftir (70). Proteinlere katılan doğal olarak oluşan amino asitler, çoğunlukla, levorotator (L) izomeridir. Alfa (veya doymuş) karbon atomundaki ikame ediciler, düşük alkil gruplarından aromatik aminlere ve alkollere değişir. Asidik ve bazik yan zincirler ve iki benzer amino asit arasındaki ditiyol bağlantılarına oksitlenebilen tiyol zincirleri de vardır. Amino asitler, proteinlerin ve enzimlerin temel yapı taşlarıdır. mRNA ribozomlar tarafından çözülürken, genetik kodlara göre tRNA ile proteinlere dahil edilirler. Bir proteinin son montajı sırasında ve

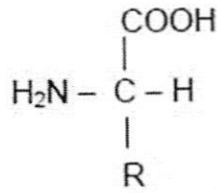
sonrasında amino asit içeriği, proteinin veya enzimin uzaysal ve biyokimyasal özelliklerini belirler. Amino asit omurgası, bir proteinin primer dizisini belirler, fakat yan zincirlerin doğası, proteinin özelliklerini belirler. Amino asit yan zincirleri polar, polar olmayan veya pratik olarak nötr olabilir. Polar yan zincirler, hücrelerde bulunan sulu ortam ile etkileşebilecekleri bir proteinin yüzeyinde mevcut olma eğilimindedir. Öte yandan, polar olmayan amino asitler (70), benzer polar olmayan komşularla etkileşebilecekleri proteinin merkezinde yer alma eğilimindedirler. Bu, kimyasal reaksiyonların polar olmayan bir atmosferde yürütülebileceği bir enzim içinde hidrofobik bir bölge oluşturabilir. Benzer şekilde, enzimler aynı zamanda, aktif bölge içinde, biyokimyasal sentez gerçekleştirecekleri bir polar bölge sağlayan polar amino asit ikame edicilerine de sahip olabilirler.



Amino asitler, yapılarında hem amino grubu (NH₂) hem de karboksil grubu (COOH) içeren bileşiklerdir. Fizyolojik pH'da, amino asitlerin amino grubu proton taşır ve pozitif yüklüdür; karboksil grubundan ise proton ayrılmıştır ve negatif yüklüdür. Amino asitlerin yapısında bir karbon atomunun dört valansına dört farklı grup bağlanmıştır. Bu gruplardan üçü (-COOH, -NH₂ ve -H) değişmez. Karbon atomunun 4. valansına bağlanan R grubu ise değişerek çeşitli amino asitlerin türemesini sağlar. R grubuna amino asidin yan zinciri denir. Amino asitler, amino grubunun karboksil grubuna göre bulunduğu pozisyona bağlı olarak D ve L amino asit şeklinde adlandırılırlar.



D-amino asit



L-amino asit

2.7.2. Standart Amino Asitler

Protein yapısında yer alan 20 amino asit doğada yaygın olarak bulunur. Amino asitlerin standart amino asitler diye bilinen 20 tanesi, DNA tarafından kodlanan ve proteinleri oluşturan birimlerdir (70).

2.7.3. Standart Amino Asitlerin Sınıflandırılması

Amino asitler yan zincirlerine göre yük taşıyan (pozitif veya negatif yüklü), aromatik zincir taşıyan, alifatik zincir taşıyan amino asitler olarak sınıflandırılabilir. Nonpolar alifatik R gruplu amino asitler, nonpolar aromatik R gruplu amino asitler Polar, fakat yüksüz R gruplu amino asitler, negatif yüklü R gruplu amino asitler, pozitif yüklü R gruplu amino asitler olarak sınıflandırılabilir (70).

Nonpolar R Gruplu

Amino asitler glisin, alanin, valin, lösin, izolösin, alifatik yan zincirli; metiyonin, kükürt içeren; prolin, siklik; fenilalanin ve triptofan aromatik yan zincirlidir (70).

Polar R Gruplu

Amino asitler asparajin ve glutamin, sırasıyla aspartik asit ve glutamik asidin amidi; serin, treonin ve tirozin hidroksil gruplu; sistein kükürt içeren amino asittir. Sistein, sistin diye adlandırılan bir kovalent bağlanmış dimerik amino asit şekline okside olabilir. Sistinde iki sistein molekülü bir disülfid köprüsü vasıtasıyla birbirine bağlanmıştır (70).

Esansiyel ve esansiyel olmayan amino asitler

Esansiyel amino asitler: vücutta sentezlenemezler, dışarıdan alınmaları zorunludur. Bunlar; valin, lösin, izolösin, treonin, metiyonin, fenilalanin, triptofan, lizin, histidindir. Arjinin büyüme çağında esansiyeldir (70).

Esansiyel olmayan amino asitler

Vücutta glikoliz ve sitrat döngüsündeki ara ürünlerden sentezlenebilirler. Bunlar; Glisin, alanin, serin, sistein, prolin, tirozin, glutamat, glutamin, aspartat, asparajindir (70).

2.7.4. Amino asit metabolizması

Amino asitler çok önemli, ancak temel protein birimleridir. Bir amino grubu ve bir karboksilik grubu içerirler. Gen ekspresyonu sürecinde, haberci RNA (mRNA) çevirisini kolaylaştıran protein fonksiyonlarının ayarlanmasını içeren geniş bir rol oynarlar. Doğada keşfedilen 700'den fazla amino asit türü vardır. Hemen hemen hepsi a-amino asittir. Bunlar: bakteri, mantarlar, algler ve bitkilerdir.

Amino asitler, peptidlerin ve proteinlerin temel bileşenleridir. Yirmi önemli amino asit, peptit ve proteinlerin içeriği için yaşamsal öneme sahiptir ve dünyadaki tüm canlıların yapı taşları olarak bilinir.

Amino asitler insan vücudunun sağlığını korumak için zorunludur. Genel olarak şunları teşvik eder: hormon üretimi, kas yapısı, sinir sistemi, çalışan hayati organlar, hücresel işleyiş. Amino asitlerin yetersiz olması durumunda, protein sentezi duracaktır. Alfa-amino asitler olmadan, insan yorgunluk, sinirlilik, hormonal dengesizlikler ve hatta bazen depresyon yaşayabilir. Peptitlerde ve proteinlerde sadece 20 amino asit bulunur. Bu doğal olarak oluşan amino asitlerdir, hücreler tarafından peptidleri ve proteinleri sentezlemek için kullanılır (70).

Lösin

Lösin, protein sentezi ve çeşitli metabolik fonksiyonlar için hayati bir amino asit olarak kabul edilir - başka bir deyişle, kan şekeri seviyelerinin düzenlenmesinde yardımcı olan, kas ve kemik dokularının büyümesini ve toparlanmasını destekleyen temel bir amino asittir. büyüme hormonu üretimi gibi. Bu amino asidin ayrıca yaralanma veya stresin neden olduğu kas proteinlerinin parçalanmasının önlenmesi ile de bilinir. Ek olarak, lösin, fenilketonüriden muzdarip insanlar için faydalı olabilir (71).

Lösinin Yararları

Lösin, sadece kas geliştirmek için değil, kilo vermek için de harika bir araç olarak ortaya çıkıyor. Çalışmalar, bu amino asidin benzersiz bir şekilde hareket ettiğini ortaya çıkardı: diğer amino asitlerin aksine, kas proteinlerini ayırıp kas kazanımını ve kütlesini arttırmada yardımcı olmalarını sağlayarak kasları yakmadan yağ yakmaya yardımcı olur. Araştırmalar, yeterli miktarda Lösin içeren protein bakımından zengin beslenen insanların daha fazla yağsız kas kütlesini korurken fazla vücut yağlarını kaybettiğini doğruladı (71).

Lösin gıda kaynakları

Lösinin esansiyel bir amino asit olduğu bilinmelidir. Vücudumuz doğal olarak üretilmez, ancak balık, tavuk, sığır eti, aynı zamanda süt ürünleri ve yumurta gibi protein yönünden zengin hayvansal gıdalardan elde edilebilir (71).

Tirozin

Genel olarak, tirozin, nörotransmitterler için bir başlangıç materyalidir. Bu amino asit ayrıca plazma nörotransmitter seviyelerini, özellikle dopamin ve noradrenalinini artırır, ayrıca vücutta ağrı giderici etkiler sağlayan enkefalinlerin sentezine katılır. Yukarıda belirtilen bileşikler beyin sağlığı açısından çok önemlidir, çünkü bunlar sinir uyarılarını iletmekten ve depresyon gibi durumları önlemekten sorumludur (72). Ayrıca, dopamin zihinsel işlevsellik ve ruh hali için de önemlidir ve bu nedenle hafif depresyon tedavisinde ve hatta cinsel dürtüyü uyarmada yaygın olarak kullanılır. Tüm dünyada yapılan çok sayıda araştırmaya göre, bu amino asidin stresi, kaygıyı azaltmada etkili olduğunu kanıtlamış ve hastaları genel olarak daha uyanık tutmuştur.

Tirozin, beyindeki nörotransmitterleri desteklemek ve yardım etmek için dünya çapında bilinir. Özellikle stresli, yaşlı veya yorgun insanlar için önemlidir, çünkü bu insanlarda, tirozinin mevcudiyeti tükenmiştir. Bu amino asit, tam olarak elde edilirse, stresi azaltmaya yardımcı olur, zihinsel uyanıklığı ve ruh halini geliştirir ve hatta iştah kesici olarak işlev görür (72).

Tirozin, metabolizma, zihinsel sağlık, cilt sağlığı ve insan büyüme oranının düzenlenmesinde kilit rol oynayan tiroksin gibi bir dizi önemli hormonun üretilmesi için gerekli olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca, vücut yağ içeriğinin azaltılması, cilt ve saç pigmentinin üretilmesine yardımcı olması ve tiroid, hipofiz ve adrenal bezinin pozitif olarak etkilenmesi ile bilinir.

Serin

Serin çeşitli biyosentetik yollarda önemli rol oynar. Ek olarak, glisin ve sistein gibi bazı amino asitlerin öncüsüdür. Ayrıca, enzimin reaksiyonunu katalize etmesine yardımcı olur - polipeptitler ve proteinlerdeki peptid bağlarının hidrolizi, temel olarak sindirim işleminde önemli bir fonksiyondur. Serin, glisin adı verilen başka bir amino asitten elde edilen esansiyel olmayan bir amino asit olarak kabul edilir ve hem fiziksel hem de zihinsel olarak genel sağlık açısından önemli olduğuna inanılır. Bu amino asit özellikle beyninizin ve merkezi sinir sisteminizin düzgün çalışması için gereklidir. Serinin işlevlerinden biri, insan vücudundaki her hücreyi oluşturmak için gerekli olan fosfolipitlerin oluşturulmasına yardımcı olmaktır (73). Ek olarak, bu amino asit, RNA ve DNA'nın işleyişinde, kas oluşumunda ve uygun bağışıklık sisteminin korunmasında rol oynar. Serotonin (ruh halini belirleyen bir beyin kimyasal maddesi) yapmak için kullanılan esansiyel bir amino asit olan triptofan da serin olmadan üretilemez. Bu arada, hem serotonin hem de triptofan kıtlığının depresyon, uykusuzluk ve kaygıya neden olduğuna inanılıyor. Çok sayıda araştırma, bu amino asidin düşük seviyelerinin kronik yorgunluk sendromu ve fibromiyaljiden sorumlu olduğunu göstermektedir.

Serin ayrıca, sağlıklı bir bağışıklık sistemi için immünoglobulinlerin ve antikorların üretilmesine yardımcı olduğu ve ayrıca kasların oluşturulmasına ve korunmasına yardımcı olan kreatinin emilmesine yardımcı olduğu için bilinmektedir.

Serinin insan vücudunda üretilmesi için uygun koşulları oluşturmak için, yeterli miktarda B vitamini ve folik asite ihtiyaç olabilir. Doğal olarak, bu amino asit et ve soya gıdalarından, süt ürünlerinden ve yer fıstığından türetilebilir, ancak çok fazla işlenmiş hazır gıda dahil olmak üzere modern batı diyetini hesaba katarsak, bunu elde etmekten daha zor olabilir (73).

Metiyonin

Metiyonin, farklı fosfolipidlerin biyosentezinde bir ara madde olarak işlev gören, kükürt içeren bir proteinojenik amino asittir. Tek karbon metabolizmasında önemlidir ve karaciğerde detoksifikasyona yardımcı olur. Bu arada, metiyoninin yanlış dönüşümü ateroskleroza neden olabilir. Başka bir deyişle, sağlığınız için gerekli olan temel amino asitlerden biridir, ancak sorun vücutta üretilmemesidir. Normal olarak, çoğu insan sağlıklı durumdayken metiyonin takviyesi almasına gerek yoktur. Doğal olarak, bu amino asidin bir kısmını et, balık ve süt ürünleri gibi gıdalardan elde edebilirsiniz. Düşük protein diyeti uygulayan organlar ve insanlar ise kepekli tahıllardan elde edebilirler (74).

Metiyoninin Yararları

Metiyonin aslında bir kükürt tedarikçisi ve vücudumuzun normal metabolizma ve büyüme için ihtiyaç duyduğu diğer birkaç bileşiktir. Bildiğiniz gibi, kükürt kilit bir unsurdur ve yaşamımız için çok önemlidir. Yeterli miktarda kükürt alımı yoksa, vücudunuz bazı antioksidan besinleri üretemez ve kullanamaz. Bu nedenle, metiyonin insan için sayısız faydalar sağlayan çok değerli bir besin bileşimidir. Örneğin, Avrupalı doktorlar bunu depresyon, iltihaplanma, karaciğer hastalıkları ve bazı kas ağrıları gibi durumları tedavi etmek için kullanmaktadır (74).

Histidin

Histidin genellikle yarı esansiyel bir amino asit olarak adlandırılır, çünkü yetişkinlerde gerekli değildir ancak bebekler ve böbrek hastalığı olan bireylerin diyetinde esastır.

Vücudumuzun çoğunlukla demir, bakır, molibden, çinko ve manganez gibi önemli eser elementleri düzenlemek ve kullanmak için histidine ihtiyacı vardır. Bu amino asit ayrıca, çok sayıda metal içeren antioksidan enzim gibi bileşikler oluşturulmasında esastır (75).

Bu arada, civa, kurşun ve kadmiyum gibi birçok toksik metal, çinko ve bakır gibi fazla miktarda mineral diğer mineralleri tehdit eder, genellikle bu hücreleri korumak için beyin, karaciğer ve böbreklerde hızlı bir şekilde metalotiyonin oluşumunu teşvik eder. Metalotiyoninin histidini oluşturması gerekir, bu nedenle vücudu ağır metallerle kontamine olmuş bir histidin diyetine sahip olmayan insanlar vücudun bu amino asidin yeterli depolarını tüketmesine ve böylece mineral-enzim eksikliklerine ve düzensizliklerine neden olurlar. Bu vücut durumu en iyi düşük kan plazması konsantrasyonu ile birlikte histidine bağımlı bileşiklerin işlevsizliği ile tanınır (75).

Glutamik asid

Bu amino asit, insan merkezi sinir sistemindeki nöronların ateşlenmesini artıran uyarıcı bir nörotransmitterdir. Ayrıca, glutamik asit, insan beyinde ve omurilikte önemli bir uyarıcı nörotransmitter olarak bilinir ve Glutamin veya Gamma-Aminobütirik Asite dönüştürülür. Bu amino asit, düzgün hücre çalışması için gereklidir, ancak insan vücudu tarafından üretilmediği için gerekli olmayan bir amino asit olarak kabul edilir (76).

Kan-beyin bariyerinden geçebilen az sayıdaki besinden biri olan bu amino asit, beyin fonksiyonunu destekliyor gibi görünüyor. Başka bir deyişle, glutamik asit insan beyninin birincil “yemeği” olarak ortaya çıktı. Beyine ulaştığında, metabolizmanın toksik bir atık ürünü olan tüm aşırı amonyağı, glutamin adı verilen amino aside dönüştürerek kullanır. Aslında, bu dönüşüm beynimizin detoksifiye olmak için kullandığı tek yoldur, sadece glutaminin toksik değil, aynı zamanda bazı temel antioksidan özelliklere sahip olduğunu gösterir (76).

Glutamik Asidin Yararları

'Kimyasal haberci' olarak da bilinen glutamik asidin zekanın geliştirilmesine yardımcı olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda insan beyninde bir elçi olduğu için, bir düşünce, zihinsel uyanıklık ve ruh halinin netliğini artırabilir. Bu amino asidin parkinson, yorgunluk, zeka geriliği, şizofreni, kas distrofisi ve alkolizm tedavisine yardımcı olmak için kullanılmasının nedeni budur. Ayrıca, kan-beyin bariyeri boyunca ve omurilik sıvısı içine potasyumun (önemli bir mineral) mekiğin taşınmasına yardımcı olduğuna inanılmaktadır (76).

Glutamik asit ayrıca kas hücrelerini detoksifiye etme kabiliyetiyle bilinir. Örneğin, yoğun egzersiz kas hücrelerinde (geri kazanımı yavaşlatan) artan amonyak seviyelerine yol açtığında, tıpkı beyinde olduğu gibi, bu amino asit glutamin oluşturmak için kendisini amonyağa bağlar. Ayrıca, glutamik asit krebs döngüsünde bir aracı görevi görür ve karbonhidrat metabolizması için önemlidir.

Glisin

Bu amino asit, sağlıklı bir sindirim sistemi için gerekli olanların ilkidir, çünkü yağları sindirmenize yardımcı olmak için kullanılan safra asidinin sentezini düzenlemeye yardımcı olur. Glisin ayrıca merkezi sinir sisteminizde, özellikle omurilikte, beyin sapında ve retinada inhibe edici bir nörotransmitter olarak rol oynar. Bu amino asit, insan iskelet kaslarının, dokularının ve yapısal bütünlüğünün yanı sıra nükleik asitlerin sentezi için de önemlidir. Diğer birçok amino asit gibi, kas dokusu oluşturmaya ve glikozu enerjiye dönüştürmeye yardımcı olmak için kullanılır (77). Ek olarak, sağlıklı insanlarda merkezi sinir ve sindirim sistemlerinin korunması için de

hayati öneme sahiptir. Son araştırmalar antioksidanlar yoluyla bazı kanser türlerine karşı da koruma sağlayabileceğini göstermiştir.

Glisinin Faydaları

Glisin insan vücudunda, temel olarak uygun hücre sel fonksiyon ve formasyon için gerekli olan genetik bir materyal olan normal DNA ve RNA ipliklerinin oluşturulmasına yardımcı olmak için kullanılır. Bu amino asit, kasların parçalanmasını önlemeye yardımcı olur, çünkü vücudumuzun kreatin seviyelerini artırabilir - kas kütle sini artırmaya yardımcı olan bir bileşiktir. Kasların yanı sıra, bu amino asidin yüksek konsantrasyonları da ciltte ve diğer bağ dokularında bulunur. Örneğin, cildi ve bağ dokularını sağlam ve esnek tutmaktan sorumlu olan bir kolajenin yaklaşık üçte biri glisinden oluşur. Başka bir deyişle, bu amino asit olmadan vücudunuz hasarlı dokuları onaramaz (77). Glisinin bir başka faydası, merkezi sinir sisteminin işleyişi için gerekli olmasıdır. Bazı araştırmalara göre, nöbet aktivitesine, hiperaktiviteye ve ayrıca manik (bipolar) depresyona neden olan nörotransmitterleri engellemeye yardımcı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, glisin, şizofreniyi yönetmeye yardımcı olmak için başka bir nörotransmittere dönüştürülebilir. Glisin fasulye, balık, et, süt ve peynir gibi çeşitli yüksek proteinli yiyeceklerde bulunur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine ciltte çatlama ve kuruma şikayetiyle başvuran hastalardan daha önceden biyopsi ile patolojik preparatları incelenerek LP tanısı almış aynı bölgede yaşayan birbiriyle akraba olan kişilerden seçildi. 14 LP hastası ve 14 sağlıklı gönüllünün verileri kullanılmıştır.

Çalışmanın etik açıdan uygunluğu Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, etik kurul başkanlığı tarafından verildi ve çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak tasarlandı ve yapıldı. Tüm çalışma katılımcılarından bilgilendirilmiş onam alındı.

3.1. Yöntemler

Klinik değerlendirmede ilk olarak, olgulardan öykü alındı, olguların fizik muayeneleri yapılarak elde edilen bulgular ve laboratuvar sonuçları derlendi ve etkilenmiş bireylerin fotoğrafları arşivlendi. Çalışma grubunun aile ağaçları çizilerek, sendromun kalıtım modeli ile uyumlu ve moleküler tetkik yapılması uygun olan bireylere ait bilgiler edinildi.

3.2. Moleküler Yöntemler

İlk aşamada etkilenmiş bireylerden 8 saatlik açlıktan sonra kan örnekleri alındı. Numuneler jel tüplerine alındı, 5000 rpm'de 10 dakika santrifüjlendi, sonra ayrılan serumlar eppendorf tüplerine yerleştirildi ve tahlile kadar -80 ° C'de saklandı. Serbest amino asit parametreleri ölçülmüştür. Serbest amino asitler Shimadzu 8040 triple quadripole kütle spektrometresi (MS / MS) cihazı (Shimadzu Kuzey Amerika, Columbia, MD, ABD) ile birleştirilmiş bir Shimadzu Nexera X2 ultra yüksek performanslı sıvı kromatografisi (UHPLC) kullanılarak ölçüldü.

3.3. Serbest Amino Asit Profilinin İncelenmesi

Numune, sırasıyla yaklaşık % 65.0 ve % 30.0'lük bir nisbi hacim / hacim oranında yaklaşık bir metanol ve sulu 3 mmol / L hidrat hidrazin çözeltisinden oluşan 200 uL ekstraksiyon çözeltisi kullanılarak elde edildi. Elde edilen karışım üzerine 50 uL amino asit internal standart solüsyonu (ISTD) eklenip 5 saniye vorteksledi. Ekstre edilen numune Shimadzu LCMS-8040'a enjekte edildi. Amino asit için kütle spektral

verileri, pozitif modda (CE-25V) 85 m / z öncül iyon taraması yoluyla elde edildi. Geri kazanılan her bir analitin yüzdesi, her bir analit için bir iç standartla karşılaştırılarak belirlendi. Standart konsantrasyonlar, amino asit için 6.6-142 umol / L aralığındaydı.

3.4. Analiz Durumu

FIA Flow 0.070 uL / dak'da 2.2 dakikalık bir çalışma uygulandı (A: Su +% 0.05 Formik Asit, B: Asetonitril, A / B:% 30 /% 70). Numune enjekte edilmiş Kolon Fırını 30 ° C, Arıtma Hattı 300 ° C, Isı 500 ° C, Nebülizasyon Gazı 3 L / dk, kurutma Gazı 20 L / dk. Toplanan tüm veriler, her bir bileşiğin konsantrasyonunu otomatik olarak hesaplayan Shimadzu Yenidoğan Yazılımı kullanılarak yeniden işlendi.

3.5. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler için SPSS Windows sürüm 25.0 paket programı kullanılmış ve $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov ve Shapiro wilk testleri ile incelendi. Normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası kıyaslamasında Student t testi uygulanırken, normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametrelerin gruplar arası ortalamalarının kıyaslanmasında Mann-Whitney U testi uygulandı. Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma değerleri verilmiştir.

3.6. Bulgular

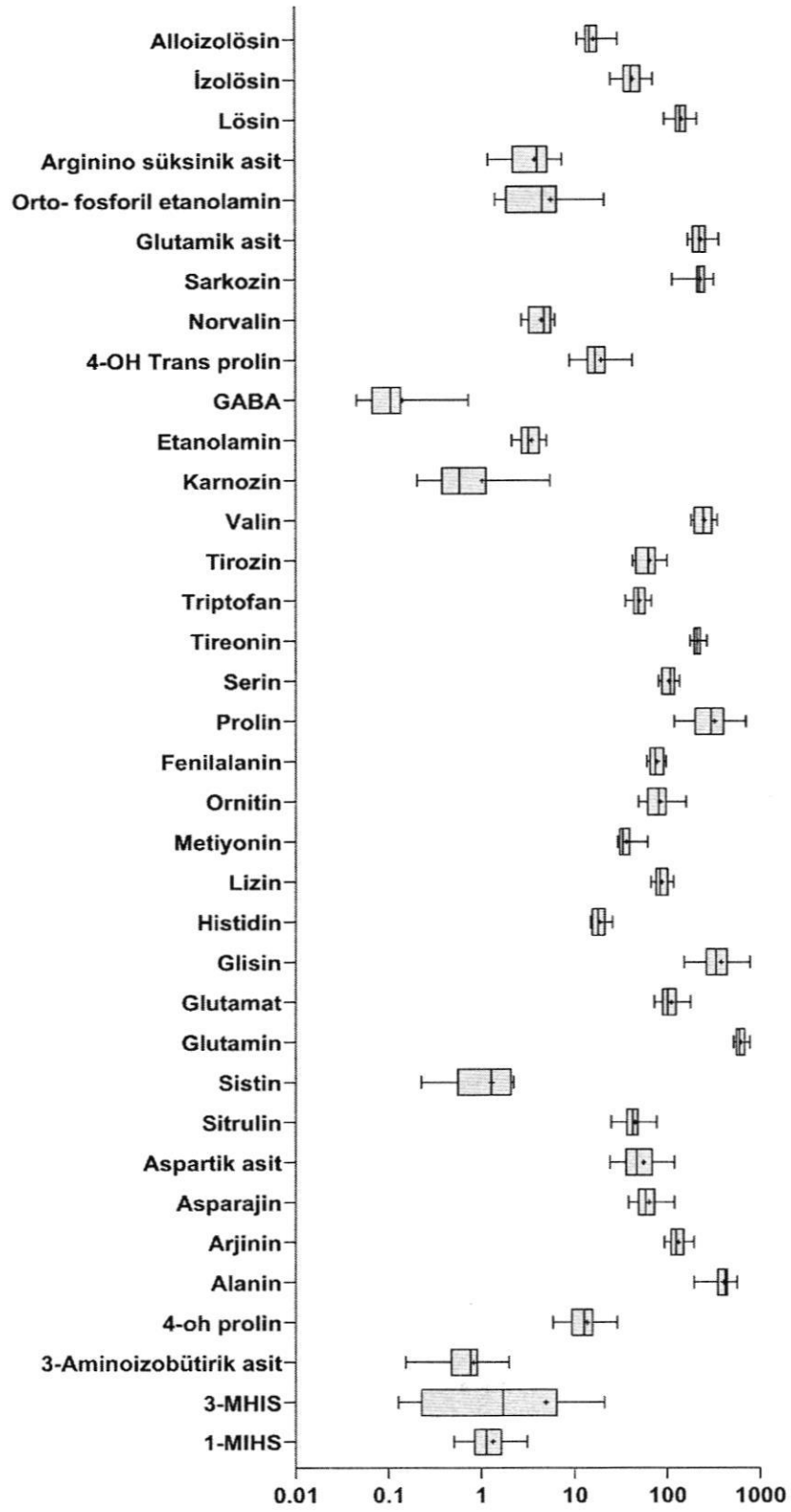
Bu çalışmada yürütülen karnitin profillemesi neticesinde elde edilen karnitin seviyelerini öncelikle tanıtıcı istatistik yapılarak ortamlar ve standart sapmalar incelendi. (Tablo 3.1.) Tablo 3.1.' e göre çalışılan serbest aminoasitlerin ortalama ve standart sapma değerlerinde anormal bir farklılık gözlenmedi ve normal dağılıma uygunluk testine geçildi.

Tablo 3.1. Tanıtıcı istatistik sonuçları

	Lipoid				Kontrol			
	Ort	Maks.	Min.	SD	Ort.	Maks.	Min.	SDD
1-MIHS	1,33	3,11	0,51	0,69	1,56	2,51	0,67	0,59
3-MHIS	4,96	21,09	0,13	6,84	2,26	9,73	0,00	2,58
3-Aminoizobütirik asit	,83	2,00	0,16	0,50	6,50	10,88	1,01	3,05
4-oh prolin	13,67	29,19	5,95	6,30	0,08	0,45	0,00	0,16
Alanin	402,92	569,30	195,36	100,96	474,28	694,53	365,54	92,81
Arjinin	132,60	196,04	93,83	27,41	132,35	193,02	58,99	45,66
Asparajin	64,11	121,06	38,90	21,75	71,18	149,12	33,22	25,50
Aspartik asit	56,17	120,98	24,31	29,10	45,06	79,52	22,18	18,70
Sitrulin	45,66	77,32	25,12	13,85	40,08	59,48	12,15	11,87
Sistin	1,30	2,26	0,23	0,75	2,63	5,56	0,67	1,34
Glutamin	624,17	778,67	522,37	79,87	565,07	682,17	480,87	64,43
Glutamat	111,68	179,52	73,57	30,93	124,57	176,30	61,32	33,38
Glisin	381,44	791,07	153,33	177,01	92,41	308,02	22,61	74,80
Histidin	18,91	26,00	14,92	3,42	28,53	33,35	22,27	3,69
Lizin	87,81	118,96	67,28	16,00	120,71	163,92	94,25	18,96
Metiyonin	36,64	62,15	29,45	9,15	41,98	59,58	30,67	7,61
Ornitin	84,94	162,30	49,77	28,19	109,57	164,17	57,77	33,07
Fenilalanin	78,52	97,94	61,26	13,75	83,63	110,76	68,13	13,39
Prolin	326,05	711,88	120,52	178,60	307,93	849,05	,00	196,30
Serin	105,97	137,78	81,60	17,42	140,24	235,69	77,48	48,48
Tireonin	214,17	270,94	178,86	24,63	231,08	297,16	183,64	26,15
Triptofan	50,90	68,46	36,02	10,05	47,31	64,03	37,46	5,91
Tirozin	65,06	100,85	43,18	17,52	79,96	102,48	41,78	17,45
Valin	253,64	349,29	183,36	54,96	259,96	388,94	195,44	54,49
Karnozin	1,04	5,51	0,21	1,36	1,88	4,53	0,88	1,02
Etanolamin	3,52	5,09	2,16	,90	3,90	5,17	2,49	0,83
GABA	0,14	0,73	0,05	0,17	0,10	0,18	0,03	0,05
4-OH Trans prolin	19,72	42,59	8,89	9,11	9,59	18,83	2,85	4,11
Norvalin	4,52	6,31	2,77	1,24	3,49	4,71	2,60	0,56
Sarkozin	231,37	322,25	115,12	49,66	78,89	104,99	53,91	13,95
Glutamik asit	236,48	363,64	169,89	56,74	157,35	239,61	84,36	45,21
Orto- fosforil etanolamin	5,72	21,15	1,45	5,36	3,03	9,74	0,00	2,58
Arginino süksinik asit	3,83	7,50	1,21	1,90	1,53	4,38	0,00	1,38
Lösün	147,56	216,59	95,34	31,63	188,52	269,75	104,35	41,63
İzolösün	43,64	72,08	24,94	12,58	42,73	64,03	17,13	11,74
Alloizolösün	16,58	29,97	11,03	5,29	17,45	26,69	4,96	5,54

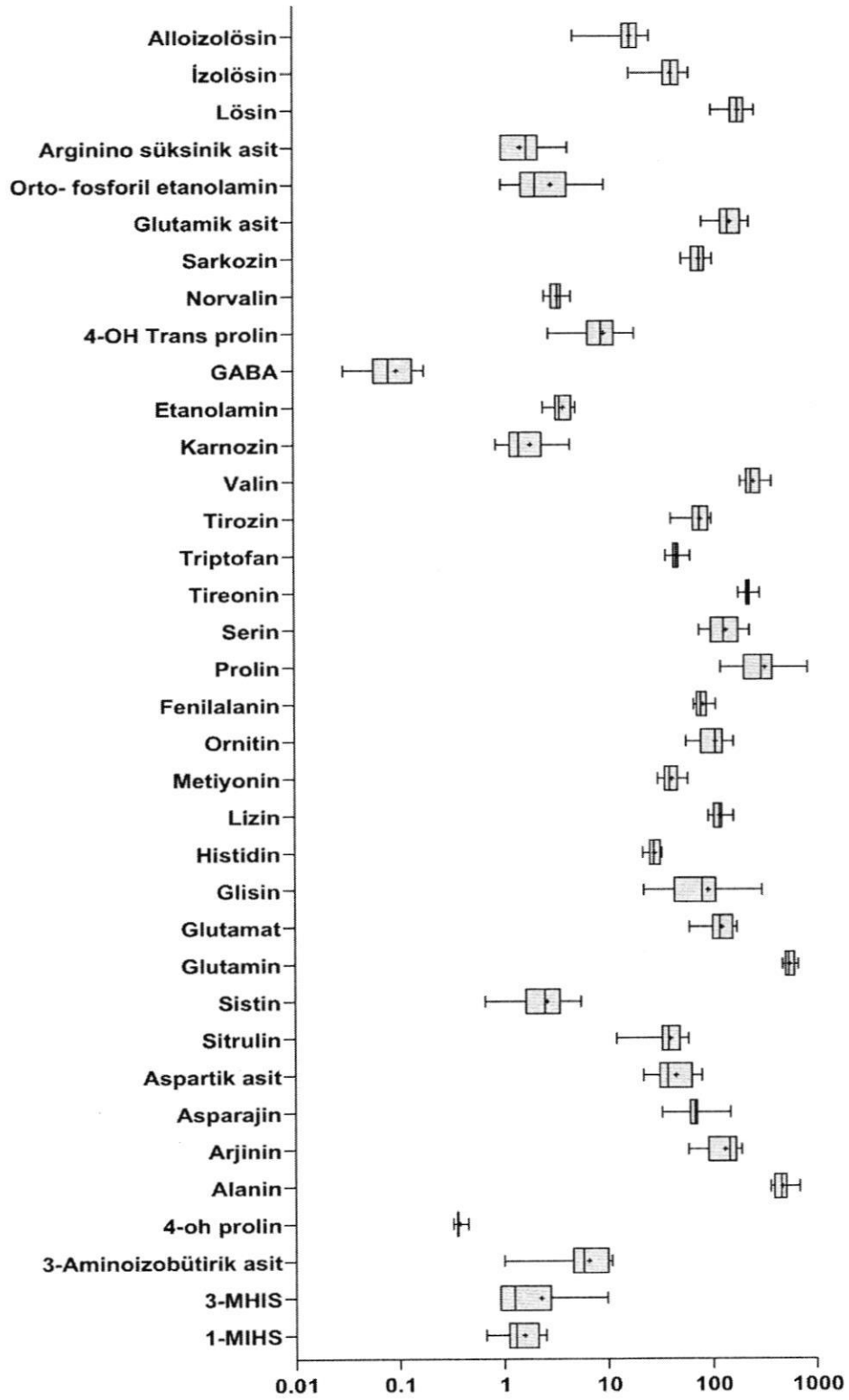
Çalışılan serbest aminoasitlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelendi. Elde edilen sonuçlar, 3-MHIS ($p=0,025$), 4-OH prolin ($p=0,000$), Asparajin ($p=0,000$), Glisin ($p=0,003$), Ornitin ($p=0,004$), Fenilalanin ($p=0,044$), Triptofan ($p=0,016$), Karnozin ($p=0,000$) ve Ortofosforil etanolamin ($p=0,025$)'in normal dağılıma uymadığını gösterirken, diğer aminoasitlerinin normal dağılıma uyduğunu göstermiştir ($p>0,005$).

Normal dağılıma uygunluğu test edilen aminoasitlerin gruplar arası kıyaslamasına geçildi. Söz konusu kıyaslamalarda normal dağılım gösteren aminoasitler için Student t-testi kullanılırken, anormal dağılım gösteren aminoasitlerinin kıyaslamasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çalışılan serbest aminoasitleri gruplara göre ortalama ve standart sapmaları Şekil 3.1. ve Şekil 3.2.'de görselleştirilmiştir.



Şekil 3.1. Lipoid grubu serbest aminoasit dağılımı

Şekil 3.1.'e göre lipoid grubunda serbest aminoasitleri değerlendirildiğinde, en çok artış gösteren serbest aminoasitin glutamin olurken, bunu alanin ve glisin izlediği görüldü. Bununla birlikte, çalışılan serbest aminoasitler en fazla düşüş gösteren serbest aminoasitin ise GABA olduğu görülmektedir.



Şekil 3.2. Kontrol grubu serbest amino

Şekil 3.2.'e göre kontrol grubunda serbest aminoasitleri değerlendirildiğinde, en çok artış gösteren serbest aminoasitin glutamin olurken, bunu alanin ve glisin izlediği görüldü. Bununla birlikte, çalışılan serbest aminoasitler en fazla düşüş gösteren serbest aminoasitin ise GABA olduğu görülmektedir.

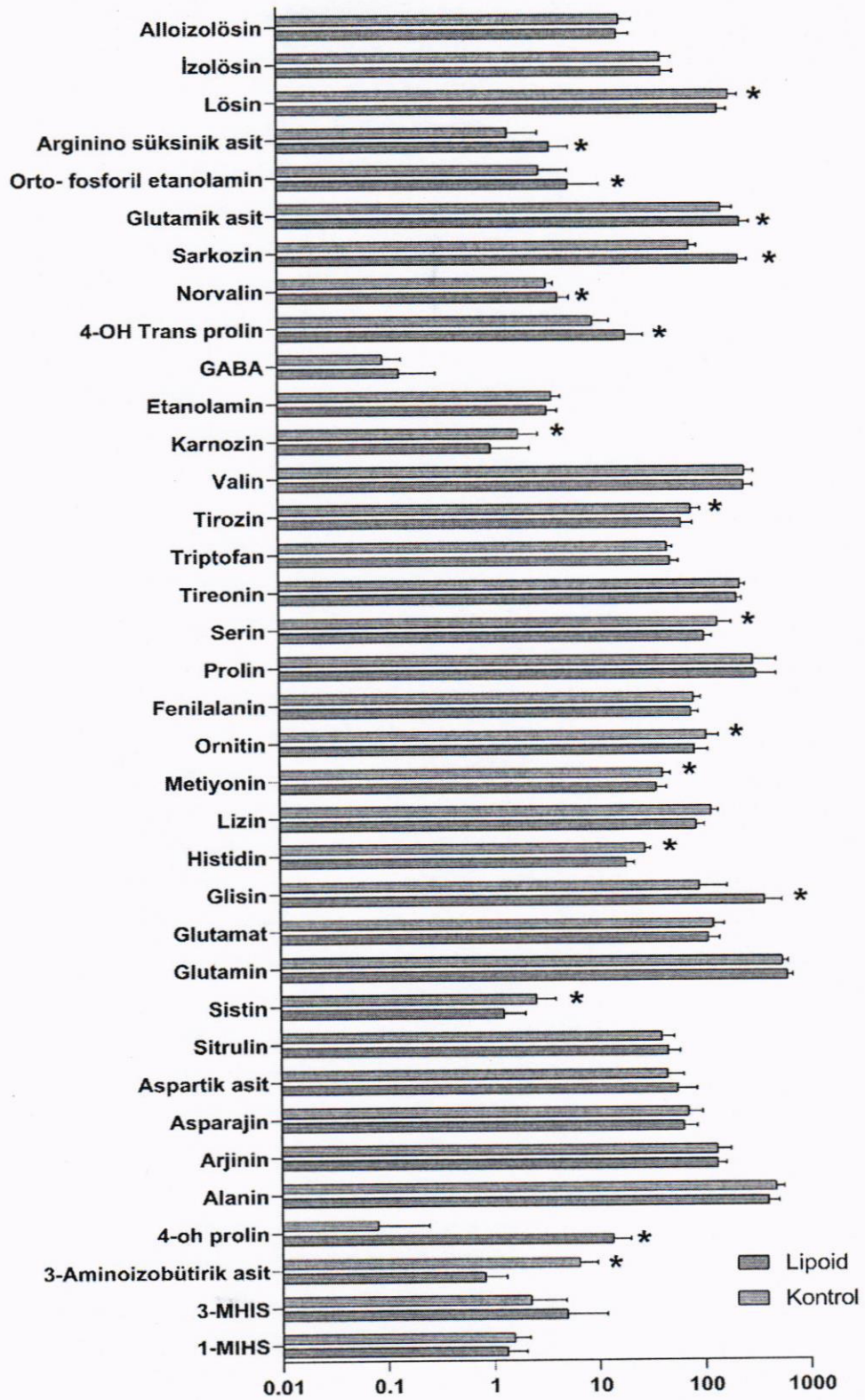
Tablo 3.2. Gruplar arası serbest aminoasit seviyelerinin istatistiksel olarak kıyaslanması

	Lipoid		Kontrol		P
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
1-MIHS	1,33	0,69	1,56	0,59	0,961
3-MHIS	4,96	6,84	2,26	2,58	0,593
3-Aminoizobütirik asit	,83	,50	6,50	3,05	0,001
4-OH prolin	13,67	6,30	0,08	0,16	0,001
Alanin	402,92	100,96	474,28	92,81	0,827
Arjinin	132,60	27,41	132,35	45,66	0,986
Asparajin	64,11	21,75	71,18	25,50	0,270
Aspartik asit	56,17	29,10	45,06	18,70	0,198
Sitrulin	45,66	13,85	40,08	11,87	0,263
Sistin	1,30	0,75	2,63	1,34	0,041
Glutamin	624,17	79,87	565,07	64,43	0,060
Glutamat	111,68	30,93	124,57	33,38	0,299
Glisin	381,44	177,01	92,41	74,80	0,001
Histidin	18,91	3,42	28,53	3,69	0,001
Lizin	87,81	16,00	120,71	18,96	0,106
Metiyonin	36,64	9,15	41,98	7,61	0,031
Ornitin	84,94	28,19	109,57	33,07	0,039
Fenilalanin	78,52	13,75	83,63	13,39	0,358
Prolin	326,05	178,60	307,93	196,30	0,800
Serin	105,97	17,42	140,24	48,48	0,024
Tireonin	214,17	24,63	231,08	26,15	0,090
Triptofan	50,90	10,05	47,31	5,91	0,262
Tirozin	65,06	17,52	79,96	17,45	0,027
Valin	253,64	54,96	259,96	54,49	0,762
Karnozin	1,04	1,36	1,88	1,02	0,002
Etanolamin	3,52	0,90	3,90	0,83	0,254
GABA	0,14	0,17	0,10	0,05	0,369
4-OH Trans prolin	19,72	9,11	9,59	4,11	0,001
Norvalin	4,52	1,24	3,49	0,56	0,011
Sarkozin	231,37	49,66	78,89	13,95	0,001
Glutamik asit	236,48	56,74	157,35	45,21	0,001
Orto- fosforil etanolamin	5,72	5,36	3,03	2,58	0,001
Arginino süksinik asit	3,83	1,90	1,53	1,38	0,002
Lösin	147,56	31,63	188,52	41,63	0,007
İzolösin	43,64	12,58	42,73	11,74	0,844
Alloizolösin	16,58	5,29	17,45	5,54	0,674

Tablo 3.2.'e göre; yürütülen bağımsız örneklem iki grup kıyaslamalarına göre, 3-aminobütirik asit lipoid grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalırken ($p=0,001$), 4-OH prolin seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu görülmüştür ($p=0,001$).

Ayrıca, sistin seviyesi lipoid grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edilmiştir. ($p=0,041$) Bunun yanında, histidin seviyesi de lipoid grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gösterirken ($p=0,001$), glisin seviyesinde anlamlı artış kaydedildi. ($p=0,001$) Çalışmamızda anlamlı bulunan bir diğer serbest aminoasit çifti metiyonin ($p=0,031$) ve ornitindir ($p=0,039$). Bu iki serbest aminoasitin de lipoid grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$) Dahası, çalışmamızda incelenen serin ($p=0,024$), tirozin ($p=0,027$), karnozin ($p=0,002$) ve lösin ($p=0,007$) aminoasitleri lipoid grubunda anlamlı bir şekilde dramatik düşüşler gösterdi. Bununla birlikte; 4-OH trans prolin ($p=0,001$), norvalin ($p=0,011$), sarkozin ($p=0,001$), glutamik asit ($p=0,001$), orto-fosforiletanolamin ($p=0,001$) ve arjinino süksinik asit ($p=0,002$) seviyeleri lipoid grubu katılımcılarında istatistiksel olarak arttığı tespit edilmiştir (Tablo 3.2.).

Çalışılan diğer aminoasitlerin gruplar arasında gösterdikleri dağılım farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p>0,05$) Serbest aminoasitlerinin gruplar arası ortalamaları şekil 3.3.'de özetlenmektedir.



Şekil 3.3. Gruplar arası serbest amino dağılımı

Şekil 3.3.'e göre gruplar arası serbest aminoasit seviyeleri değerlendirildiğinde; lösin, arjininio süksinik asit, orto-fosforil etanolamin, glutamik asit, sarkozin, norvalin, 4-OH trans prolin, karnozin, trozin, serin, ornitin, metiyonin, histidin, glisin, sistin, 4-OH prolin ve 3-aminoizobütirik asit seviyeleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterirken, diğer aminoasitler istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi.

Çalışmamızda serbest amino asitlerinin ortalamaları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterip göstermediği test edildi. Bu bölümde gruplar arasında anlamlı farklılık gösteren serbest aminoasitlerden normal dağılım gösterenlerin (3-aminoizobütirik asit, sistin, histidin, metiyonin, serin, 4-oh trans prolin, norvalin, sarkozin, glutamik asit, arginino süksinik asit ve lösin) Bayes faktörü hesaplandı.

Bayes faktörü, Bayesci hipotez testlerinin en önemli noktasıdır. Klasik p değerine karşın, hipotezin doğru olup olmadığını test etmede Bayes faktörü direkt yoruma sahiptir. Bir olayın şartlı olasılığını düzeltmede kullanılan yeni bilgiyi hesaba katan bir sonuçtur. Diğer bir deyişle, çeşitli sebeplerin aynı sonucu verdiği durumlarda, sonucun hangi ihtimalle ya da hangi sebeple ortaya çıktığı araştırıldığında kullanılır.

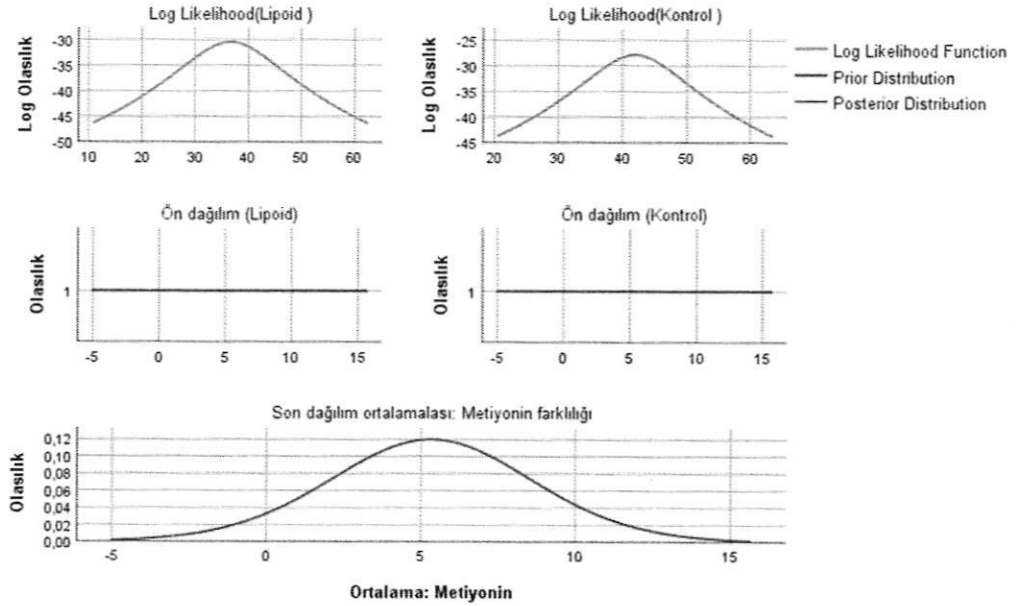
Bizim bu çalışmada Bayes faktörü hesaplama amacımız lipoid grubunda istatistiksel olarak artış gösteren aminoasitlerin hangi ihtimalle lipoid sonucunu doğurduğunu araştırmaktır. Diğer bir ifade ile, çalışılan ve lipoid grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde değişmiş bulunan aminoasitlerin lipoid patolojinin hangi olasılıkla sebebi olduğunu araştırmaktadır.

Tablo 3.3.' e göre; Bayes istatistiği sonucunda anlamlı farklılık gösteren aminoasitlerinin lipoid sonucunun nedeni olmadığı görülmektedir. Bu durum, tablo 3.3.'de listelenen ve lipoid patolojisinde anlamlı farklılık gösteren aminoasitlerin lipoid tanı ve tabiki için spesifik biyo-belirteç olarak kullanılamayacağına işaret etmektedir. Bunlar arasında H0 hipotezine en fazla karşı çıkan aminoasit metiyonindir. (BF:1,179) Ancak, söz konusu değişiklik yeterince güçlü değildir (BF<10) (Tablo 3.4.).

Tablo 3.3. Bayes faktör bağımsız örneklem t testi sonuçları

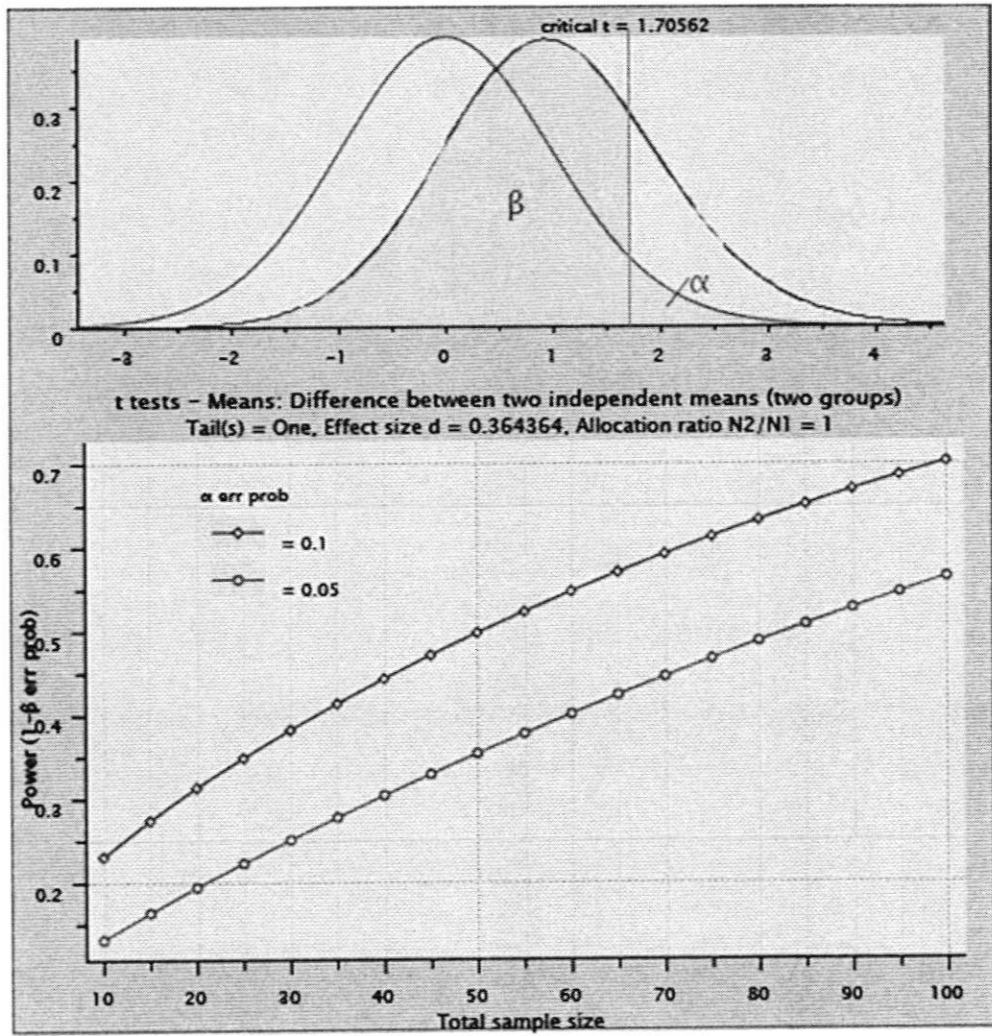
	Ort. Fark	Bayes Faktörü	T	P
3-Aminoizobütirikasit	5,6701	0,000	6,861	0,000
Sistin	1,3300	0,236	2,708	0,013
Histidin	9,6242	0,000	7,159	0,000
Metiyonin	5,3327	1,179	1,676	0,106
Serin	34,2703	0,335	2,489	0,020
4-OH trans prolin	-10,1337	0,024	-3,795	0,001
Norvalin	-1,0295	0,175	-2,842	0,009
Sarkozin	-152,4810	0,000	-11,061	0,000
Glutamik asit	-79,1309	0,013	-4,081	0,000
Arginino süksinit asit	-2,2951	0,044	-3,552	0,002
Lösin	40,9618	0,147	2,931	0,007

Metiyonin ön ve son dağılımı Şekil 3.4.'de görselleştirilmiştir



Şekil 3.4. Metiyonin ön ve son dağılımı grafiği

Son olarak, çalışmamızda elde edilen anlamlı bulguların klinik olarak etki değerini hesaplamak için post-hoc etki ve güç analizi yürütüldü. Test sırasında uygulanan protokolün özeti tablo 3'de özetlenmiş olup sonuç şekil 3.5.'de gösterilmiştir. Buna göre çalışmamızdaki güç ($1-\beta$ err prob) 0,24 olup düşük derecenin altında güç tespit edilmiştir (0-0,3). Sonuç olarak, elde edilen anlamlı verilerin klinik olarak karşılığı düşük seviyededir. Bu etkinin büyüklüğü 0,24'dür.



Şekil 3.5. Post-Hoc güç analizi (Güç $1-\beta$ err prob =0,24)

Tablo 3.4. Uygulanan Güç Testi Protokolü

t testi= Means: Wilcoxon-Mann-Whitney ve Student t test (iki grup)		
	Analiz	Post hoc: Güç analizi
Girdi= İki kuyruk	Dağılım	Anormal
	Etki büyüklüğü d	0,36
	α err prob	0,05
	Örnekleme büyüklüğü grup 1	14
	Örnekleme büyüklüğü grup 2	14
Çıktı	Noncentrality parameter δ	0.9524705
	Kritik t değeri	1.7056179
	Serbestlik derecesi	26
	Güç ($1-\beta$ err prob)	0.2466583

Bu çalışma grubuna alınan Lipoid proteinozis klinik tanılı 14 LP hastası verileri kullanılmıştır. bireye ait klinik bulgular ve moleküler analiz sonuçları değerlendirildi.

5. TARTIŞMA

Lipoid proteinozis hastalığı hyalin materyalinin deri, mukoza ve çoklu iç organlara sızması ile karakterize multisistemik bir hastalıktır. Protein-1 geni, kromozom 1q21 üzerinde bulunan hücre dışı matris mutasyonlar UWS sorumludur (6), ama esas olarak gırtlak, cilt ve ilgili vücudun çeşitli dokularında eozinofilik hyalin benzeri bir madde birikimi ile karakterizedir. Her ne kadar en çarpıcı semptom ses kısıklığı olsa da (7) genellikle bebeklik döneminde veya erken çocuklukta görülen, moniliform bleroz denilen kapak lezyonlarının hastalık için patogonomik olduğu düşünülmektedir (8). Lipoid proteinozis, otozomal resesif paternde kalıtsal olan nadir bir genodermatozudur. Klinik özellikleri çok sayıdadır ve literatür etkilenen hastalar arasındaki ciddiyette önemli farklılıklar tanımlamaktadır. Heterozigot taşıyıcılar görünüşte normal bir fenotipe sahipken, ancak anormal dış çıkarma gibi değişiklikler de olabilir. 1q21'de hücre dışı matris protein 1'i (*ECMI*) kodlayan gendeki işlev mutasyonlarının kaybı, lipoid proteinozun nedeni olarak tanımlanmıştır (9,10).

LP stabil veya yavaş ilerleyen bir seyir gösterir (78). Solunum yolu tıkanması veya hayatı tehdit eden epileptik nöbetlerin ortaya çıkmaması durumunda, bu hastalık normal bir yaşam seyri ile tutarlıdır. Ölüm genellikle larinks tıkanıklığı nedeniyle oluşur. İnsidansı düşük ve etiyoloji genetik bir mutasyonla ilişkili olduğundan, LP hastalığının prognozunda etkili olan sistemik etkilere müdahale için önerilen bir tedavi stratejisi yoktur. Sistemik hastalıkların metabolik profilinin belirlenmesi, literatürde hastalık hakkında edinilen birikmiş metabolitlerin biyokimyasal ipuçları için yararlı olmuştur (78). Metabolomik ve proteomik çalışmalarla, konjenital metabolik hastalıklarda sıklıkla kullanılan LC-MS/MS cihazlarıyla yeni biyokimyasal belirteçlerin belirlenmesi, koruyucu ve terapötik stratejilerin geliştirilmesine katkıda bulunabilir (79). LC-MS/MS tekniklerinde en çok ölçüm hatasının neden olduğu durum analit ve internal standart iyonizasyon değişimidir (80). İyonizasyonun optimizasyonu internal standart kullanımı ile sağlanır. Metabolik hastalıklarda rutin takibi gereken analit düzeylerinin doğru ölçülmesi komplikasyonları önleme açısından önemlidir (81,84). Hamada ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, LP patogenezinde rol oynayan bozulmanın kromozom-1'in uzun kolundan kaynaklandığı gösterilmiştir (85). Kromozom-1, kollajen dokusu hastalığı ve lipid metabolizması bozuklukları ile ilişkili bulunmuştur (86). LP'de, 52q kromozomundaki hücre dışı matris proteinini kodlayan

ECM1 ile birlikte 52'den fazla mutasyon tanımlanmıştır (87,88). Histolojik çalışmalarda hastalık, dermoepidermal komponentte diastaza direnç, bazal membranın kalınlaşması ve dermise ek olarak kan damarlarında ve adneksiyal epitelde hiyalin materyal birikimi ile karakterizedir. Farber hastalığına benzer anormal lizozomların bozulmuş glikolipid veya sfingolipid yolundaki anormallikleri yansıttığı düşünülen LP hastalarında gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda LP patolojisi, derinin ve kültür ortamında fibroblastların biyokimyasal analizi kullanılarak değerlendirilmiştir (89,90). Özellikle, Bauer ve arkadaşları, lizozomal materyal birikiminin karmaşıklığı nedeniyle, mukopolisakkarit lipid ve glikolipid metabolizma bozuklukları ile birlikte çoklu enzim defekti olabileceğini öne sürdüler (91). Bu hastalıkta lipid birikimi olduğu için serbest amino asit seviyeleri de etkilenir. LP vakaları nadir görülür ve az sayıda hasta ileri tanı merkezlerine erişebildiğinden, hastalığın etiyopatogenezi ve prognozu hakkında fikir verebilecek yok denecek kadar az laboratuvar verisi vardır. Lipoid proteinozis hastaları kontrol gurubu ile kıyaslandığında, lipoid proteinozis hastalarında lösin, karnozin, tirozin, serin, ornitin, metiyonin, histidin, sistin, aminoizobütirik asit amino asitlerinin sağlıklı bireylerde elde edilen değerlere göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi. Hasta grubunda belirlenen düşük seviyelerin nedeni büyük olasılıkla birikmiş metabolitler ve amino asit metabolizması ile birlikte genetik kusur ile ilişkili olabilir Lipoid proteinozis hastaları kontrol gurubu ile kıyaslandığında ise arjinino süksinik asit, orto-fosforiletanolamin, glutamik asit, sarkozin, norvalin, 4-OH-trans prolin, glisin, 4-OH-prolin amino asitlerinin oranlarının belirlenmesi LP grubu sağlıklı kontrol grubuna göre serbest amino asit kapasitenin azalmadığını göstermektedir. Serbest amino asit kapasitesinde azalma olmamasına rağmen, lizozomal metabolik depo hastalığı olan LP'de amino asit kan konsantrasyonlarındaki azalma, enzim kusurlarının ileri genetik analizlerini gerektirir.

LP'ye en çok benzeyen durum eritropoietik protoporfiriadır. Benzer cilt semptomları gösterir, ancak oral lezyonlar olmadan eritrositlerde artan protoporfirin değerleri farklılaşmanın anahtarıdır. LP'de güneş ışığına maruz olmayan bölgelerde ışığa duyarlılık olmaması ve cilt lezyonlarının varlığı ile klinik farklılaşma yapılabilir (92). Diğer ayırıcı tanımlar liken miksödem (93), diyabetik mikroanjiyopati (35), amiloidoz (35), ksantoma (94), histolojik olarak amiloid, PAS ve Kongo kırmızısı lekeleri için negatif lekelenme ile ayrılır. Kan damarları çevresinde görülen

ultrastrüktürel değişikliklerin bazıları, diyabetik mikroanjyopatide görülen anormalliklere de benzeyebilir.

LP için etkili ve net bir tedavi şekli yoktur. LP yaşam kalitesini bozar (96). Morfolojiyi bozan izleri ve çoklu sistem tutulumu nedeniyle ciddi durumlarda solunum yolu tıkanıklığı dışında, hastalık kendi içinde yaşamı tehdit edici değildir. Lezyonlar erken yaşta başlarsa, kendini sınırlayıcı olduğu görülür (95). Bununla birlikte, estetik değerlendirme için, görünümünden dolayı psikososyal olarak etkilenen hastaya bir yardım olabileceği için dermabrazyon yapılabilir. Kimyasal cilt soyma başka bir iyi seçenektir. Dimetilsülfoksit, D-pencillamine, etretinat, intralezyonal heparin ile tedavi de denenmiştir (93). Ses kalitesini korumak veya iyileştirmek için lazer mikrolarengoskopi, mukozal sıyırma veya ses tellerinin diseksiyonu ve biriktirme eksizyonu yapılabilir. Hasta ayrıca logopedik programa da tabi tutulabilir (96). Çok ciddi vakalarda, farinks ve larinksin solunum sıkıntısına neden olan bir sızıntısı varsa, trakeostomi gerekebilir (96). Semptomatik tedavi ve hastalığın kendi kendini sınırlayan doğasına bakılmaksızın, normal yaşam kalitesi kötüleşebilir. Bu nedenle, etkilenen çocukların ebeveynlerinin, diğer etkilenen yavrulara sahip olma riskleri ile ilgili genetik danışmanlık alınması önemlidir.

Lipoid proteinozis hastaları kontrol gurubu ile kıyaslandığında, lipoid proteinozis hastalarında lösin, karnozin, tirozin, serin, ornitin, metiyonin, histidin, sistin, aminoizobütirik asit amino asitlerinin anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edilmiştir.

Lipoid proteinozis hastaları kontrol gurubu ile kıyaslandığında ise arginino süksinik asit, orto-fosforiletanolamin, glutamik asit, sarkozin, norvalin, 4-OH-trans prolin, glisin, 4-OH-prolin amino asitlerinin kontrol gurubuna göre anlamlı bir şekilde arttığı tespit edilmiştir.

Son 10 yıla kadar LC-MS/MS tekniği ile hastalık tanısının konması ve tedavi takibinin yapılması sadece metabolizma uzmanları tarafından konjenital metabolik defektler için geçerliydi. Fakat son zamanlarda sistemik hastalıkların ve genetik etiyolojiye sahip hastalıkların da metabolik aktiviteye olan etkisi ve bu metabolitlerin kandaki değişimleriyle ortaya çıkan klinik yansımalar, bu cihazların rutine daha fazla dahil olmasına neden olmuştur. Bu çalışma ile dünyada 300 den fazla vaka sunumu ile tanımlanmış nadir görülen Lipoid Proteinozis hastalığının bölgemizde tanı almış 14 hastada yapmış olduğumuz aminoasit taraması ile metabolik altyapısı için literatüre yeni

veriler sağlanmıştır. Aminoasitler vücutta bir çok matebolik döngüye girdiğinden bu tür metabolit birikimiyle giden hastalıklarda konsantrasyonların tanımlanması kolay tarama ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından klinisyenlere yol gösterici yeni bir perspektif kazandırmıştır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

LP tanılı 14 hastadan olgunun, klinik bulguları, cildin histopatolojik bulguları, nöroradyolojik bulguları ve moleküler analiz sonuçları değerlendirildi ve olası genotip fenotip ilişkisinin varlığı ve serbest amino asit profilleri araştırıldı. Tüm olgularda cilt ve mukoza tutulumu bulguları; akneiform ve/veya atrofik lezyonlar, kirpik diplerinde papüller, dilde, dudak mukozasında kalınlaşma, laringeal infiltrasyon nedeniyle oluşan boğuk ses, diz ve dirsek cildinde kalınlaşma görüldü. Aksilla, dirsek veya dizlerde verrüköz lezyonlar 14 LP hastasının 7'inde mevcuttu. Saç diplerindeki lezyonlar iki olguda yamalı alopesiye neden olmuştu. Nörolojik ve/veya nöropsikiyatrik bulgular 14 LP'in beşinde gözlendi. Nörolojik ve/veya nöropsikiyatrik bulguları olan beş olguda beyin BT/MR görüntülemelerinde kalsifikasyon gözlenirken, bulgu gözlenmeyen 14 LP hastasının dördünde beyin BT veya MR görüntülemelerinde intrakraniyal kalsifikasyon lehine bulgu yoktu. Nöropsikiyatrik bulgu gözlenmeyen bu 14 LP hastanın birinde ise intrakraniyal kalsifikasyon saptandı. İntrakraniyal kalsifikasyonu olan dört LP hastasının ikisinde konvülsiyon ve/veya episodik absans benzeri dalma mevcutken, problem çözme ve planlama gibi yönetsel fonksiyonlarda bozulma, hafıza kaybı, agresif davranış yapısı mevcuttu.

LP hastaları ile sağlıklı bireyler arasında serbest amino asit profil düzeylerindeki farklılıkları ortaya çıkarmak amacıyla yapılan bu çalışmada, LC-MS / MS bazlı metabolomik başarı ile uygulanmıştır. Bu çalışmada kullanılan teknik ile ucuz, hızlı ve güvenilir serbest amino asit taramasının, şüpheli LP'li bireylerde destekleyici laboratuvar testi olarak ayırıcı tanıya katkı sağlayabileceği düşünülebilir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlarla amino asit metabolik yollarının tanımlanmasıyla LP'nin patogenezinin netleştirilebileceği ve bu yollara müdahalelerle yeni tedavi protokollerinin geliştirilmesine katkıda bulunulabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Urbach E, Wiethe C. Lipoidosis cutis and mucous membranes. *Virchows Arch Pathol Anat* 1929; 273 (2): 285-319.
2. Chan I, Liu L, Hamada T, Sethuraman G, McGrath JA. Molecular basis of lipoid proteinosis: Mutations in extracellular matrix protein 1. *Exp Dermatol* 2007; 16: 881-90.
3. Hamada T, McLean WI, Ramsay M, Ashton GH, Nanda A, Jenkins T, et al. Lipoid proteinosis maps, 1x (ECM1), *Human molecular genetics* 2002; 11 (7): 833-840.
4. Hougenhouck-Tulleken G. Molecular characterization of the extracellular matrix protein 1 gene in lipoid proteinosis in South Africa, *Br J Dermatol* 2004; 151: 413-23.
5. Youssefian L, Vahidnezhad H, Daneshpazhooh M, Abdollahzadeh S, Talari H, Khoshnevisan A, et al. Lipoid proteinosis: phenotypic heterogeneity in Iranian families with c. 507delT mutation in ECM1, *Experimental dermatology* 2015; 24 (3): 220-222.
6. Hamada T, McLean WH, Ramsay M, Ashton GH, Nanda A, Jenkins T, et al. Lipoid proteinosis is mapped to 1q21 and is caused by mutations in the extracellular matrix protein 1 gene (ECM1). *Hum mol Genet* 2002; 11 (7): 833-40.
7. Di Giandomenico S, Masi R, Cassandrini D, al-Hachem M, De Vito R, Bruno C, et al. Lipoid proteinosis: case report and review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2006; 26 (3): 162-7.
8. Sharma V, Kashyap S, Betharia SM, Gupta S, Pathak H. Lipoid proteinosis: a rare disease with pathognomonic valve lesions. *Clin Exp Ophthalmol* 2004; 32 (1): 110-2.
9. Hamada T, McLean WH, Ramsay M, Ashton GH, Nanda A, Jenkins T, et al. Lipoid proteinosis is mapped to 1q21 and is caused by mutations in the extracellular matrix protein 1 gene (ECM1). *Hum Mol Genet* 2002 Apr 1. 11 (7): 833-40.
10. Nasir M, Latif A, Ajmal M, Qamar R, Naeem M, Hameed A. Molecular analysis of lipoid proteinosis: Identification of a new nonsense mutation in the ECM1 gene in a Pakistani family. *Diagn Pathol* 2011 July 26th; 6: 69.
11. Hamie L, Knio Z, Abbas O, Akel R, Bardawil T, Kibbi AG, et al. Clinical clues in the early stages of life of individuals with lipoid proteinosis can determine the course of the disease. *Clin Exp Dermatol* 2017 February 28th. 42 (4), 428-430.
12. Wild MM, Crockett DM, McCabe BF. Lipoid proteinosis of the larynx: a cause of sound change in infants and young children. *IntJ Pediatric Otol* 1988; 15: 33-8.
13. St. MT, Mandaur MA, El-Gazzawi, Belal AEA, Tallant AM. Urbach-Wiethe disease in ORL practice. *J. Laryngol Otol* 1980; 94: 1309-19.
14. Hofer PA. Urbach-Wiethe disease (lipoglycoproteinosis; lipoid proteinosis; hyalinosis cutis meat mucosa): a review. *Acta Dermatol Venereol* 1973; 53 (App. 71): 152.

15. Friedman L, Mathews RD, Swanepoel PD. Radiographic and computed tomography findings in lipid proteinosis. A case report *S Afr Med J* 1984; 65: 734-5.
16. Kleinert R, Cervos-Navarro J, Kleinert G, Walter GF, Steiner H. The brain manifestation of the urethral mucosa (lipoid proteinosis cutis et mucosa): a clinical and patomorphological study. *Clin Neuropathol* 1987; 6: 43-5.
17. Cole JA, Novosel TA, Williams JV. Scars like a child's quiz case and sticking like sublingual papules. *Arch Dermatol* 2008; 144: 1383-8.
18. Mukhija P, Singh S, Singh SK, Mukhija RD. Lipoid proteinosis. *Indian J Dermatol* 2006; 51: 51-2.
19. Rao RS, Betkerur SS, Babu C, Sudha VM. Lipoid proteinosis. *J Oral Maxillofac Pathol* 2009; 13: 81-4.
20. Ko C, Barr RJ. Vesicular lesions in a patient with lipoid proteinosis: A possible acantholytic dermatosis. *J Dermatopathol* 2003; 25: 335-7.
21. Rameshwar G, Swapnil S, Parag T, Uday K. Lipoid proteinosis: Histopathological characterization of early papulovesicular lesions. *Indian Dermatol Online J* 2012 may. 3 (2): 148-9.
22. Muda AO, Paradisi M, Angelo C, Mostaccioli S, Atzori F, Puddu P, et al. Lipoid Proteinosis: Clinical, Histological and Ultra Structured Investigations. *Cutis* 1995; 56: 220-4
23. Böhme M, wahgren CF. Lipoid proteinosis in three children. *Acta Paediatr* 1996; 85 (8): 1003-5.
24. Piérard GE, Cauwenberge DV, Budo J, Lapière CM. A Clinicopathological Study of Six Lipoid Proteinosis Cases. *Am J Dermatopathol* 1988; 10 (4): 300-5.
25. Rizzo R, Ruggieri M, Micali G, Tin A, Safilippo S, Pavone L. Lipoid Proteinosis: A Case Report. *Pediatr Dermatol* 1997; 14 (1): 22-5.
26. Harper JI, Duance DC, Sims TJ, Light ND. Lipoid Proteinosis: Is it a hereditary collagen metabolism disorder? *Br J Dermatol* 1985; 113: 145-51.
27. Farolan MJ, Ronan SG, Suleyman LM, Loeff DS. Lipoid Proteinosis: Case Report. *Pediatr Dermatol* 1992; 9 (3): 264-7.
28. Singh G, Misra D. Lipoid Proteinosis. *Int J Dermatol* 1988; 27 (5): 344-5.
29. Cinaz P, Güvenir T, Gólúnsen G. Lipoid Proteinosis: Urbach-Wiethe disease. *Acta Paediatr* 1993; 82 (10): 892-3.
30. Egypt D, Metcalf J. *Metabolic Disease of Skin. Histology of Lever's Skin.* 8th ed. Philadelphia: Raven Publishers 1997: 375-6.
31. Williamson BK, Island R. Histology of Lipoid Proteinosis. *JAMA* 1994; 272 (7): 564-5

32. Piérard GE, Van Cauwenberge D, Budo J, Lapière CM. A clinicopathological study of six cases of lipoid proteinosis. *J Dermatopathol* 1988; 10: 300–5.
33. Harper JI, Duance VC, Sims TJ, Light ND. Lipoid proteinosis: a hereditary collagen metabolism disorder? *Br J Dermatol* 1985; 113: 145-51.
34. Williamson BK, Island R. Histology of lipoid proteinosis. *JAMA* 1994; 272: 564-5.
35. Hamada T. Lipoid proteinosis. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 624–9.
36. Brajac I, Kastelan M, Gruber F, Peris Z. Hyalinosis cutis meat mucosa: 30 years follow-up of a female patient. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 310–3.
37. Uchida T, Hayashi H, Inaoki M, Miyamoto T, Fujimoto W. Lack of mucocutaneous lymphangiogenesis may be below the clinical features of lipoid proteinosis. *Br J Dermatol* 2007; 156: 152-7.
38. Bazopoulou-Kyrkanidou E, Tosios KI, Zabelis G, Charalampopoulou S, Papanicolaou SI. Hyalinosis cutis et mucosa: Gingival involvement. *J Oral Pathol Med* 1998; 27: 233–7.
39. Nanda A, Alsaleh QA, Al-Sabah H, Ali AM, Anim JT. Lipoid proteinosis: Report of four brothers and a brief review of the literature. *Pediatric Dermatol* 2001; 18: 21–6.
40. Sargenti Neto S, Batista JD, Durighetto AF Jr. Oral recurrent ulcerative lesion in a patient with lipoid proteinosis (Urbach-Wiethe disease) *Br J Oral Maxillofac Surg* 2010; 48: 654-5.
41. Shivaswamy KN, Thappa DM, Laxmisha C, Jayanthi S. Lipoid proteinosis in two siblings: A report from South India. *Dermatol Online J* 2003; 9: 12.
42. Di Giandomenico S, Masi R, Cassandrini D, El-Hachem M, De Vito R, Bruno C, et al. Lipoid proteinosis: Case report and review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2006; 26: 162–7.
43. Chan I, Liu L, Hamada T, Sethuraman G, McGrath JA. Molecular basis of lipoid proteinosis: Mutations in extracellular matrix protein 1. *Exp Dermatol* 2007; 16: 881-90.
44. Kabre V, Rani S, Pai KM, Kamra S. Lipoid proteinosis: A review with two case reports. *Contemp Clin Dent* 2015 Apr-Jun; 6 (2): 233–236.
45. Sellami D, Masmoudi, A, Turki H, Mseddi M, Kammoun B, Elleuch N, et al. Ophthalmic symptoms of lipoid proteinosis. *Presse med* 2006; 35: 796-798
46. Pariak AH, Köybaşı S, Boran C, İbrahimbas Y. Lipoid proteinosis: an unusual presentation with verruca vulgaris. *Dermatol* 2005; 32: 751-755.
47. Hu S, Kuo TT, Hong HS. Lipoid proteinosis: a possible localized form statement on both hands and hands. *Int J Dermatol* 2005; 44: 408-410.

48. Kurtulus B, Dogan Onur O, Olgac V, Balik A, Batur B. OC12 lipoid proteinosis (Urbach Wiethe disease). *Oral Dis* 2206: 12: 12.
49. Wong CK, Lin CS. Oral dimethyl sulfoxide Lipoid Proteinosis remarkable response. *Br J Dermatol* 1988; 119: 48: 477-481.
50. Ozkaya-Beyazit, E, Ozarmagan G, Baykal C, Ulug T. Oral DMSO treatment in 3 patients with lipoid proteinosis. Results of long-term treatment. *Hautarzt* 1997; 48: 477-481.
51. Kaya TI, Göktürkçenin A, Tursen U, İkizoğlu G, Polat O. D-penicillamine treatment for lipoid proteinosis. *Pediatr Dermatol* 2002; 19: 359-362.
52. Appenzeller S, Chalouit E, Velho P, Souza EM, Araújo VZ, Cendes F, et al. Amygdala calcifications associated with the duration of the disease in lipoid proteinosis. *J Neuroimaging* 2006; 16: 154-156.
53. Teive HA, Pereira ER, Zavala JA, Lange MC, Paola L, Raskin S, et al. Generalized dystonic and striatal calcifications with lipoid proteinosis. *Neurology* 2004; 63: 2168-2169.
54. Wiest G, Lehner um Baumgartner E, Baumgartner C. Panic attacks to a person with bilaterally selective lesions of the amygdala. *Arch Neurol* 2006; 63: 1798-1801.
55. Hurlemann R, Wagner M, Hawellek B. Reich H, Pieperhoff P, Amunts K, et al. Amygdala caused the emotion control to forget and remember: Urbach - evidence of Wiethe's disease. *Neuropsychology* 2007; 45: 877-884.
56. Siebert M, Markowitsch HJ, Bartel, P. Amygdala, effects and cognition: evidence from of 10 patients with Urbach - Wiethe disease. *Brain* 2003; 126: 2627-2637.
57. Thornton HB, Nel D, Thornton D, Honk J, Baker GA, Stein DJ. Neuropsychiatry and neuropsychology of lipoid proteinosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008; 20: 86-92.
58. Dyer JA, Yu QC, Paller AS. M Free floating ker desmosomes in lipoid proteinosis: a natural defect in keratinocyte adhesion? *Pediatr Dermatol* 2006; 23: 1 - 6.
59. Kachewar SG, Kulkarni DS. A novel association of the additional intracranial calcification in lipoid proteinosis: A case report. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2012 Nov; 6: 9: 1579-1581.
60. Kowalewski C, Kozłowska A, Chan I, Górska M, Woźniak K, Jabłońska S. et al. Three-dimensional imaging revealed significant changes in skin microvasculature in lipoid proteinosis and lichen sclerosis. *Dermatol Sci* 2005; 38: 215 - 224.
61. Uchida T, Hayashi H, Inaoki E, Miyamoto T, Fujimoto W. Failure of mucocutaneous lymphangiogenesis may be below the clinical features of lipoid proteinosis. *Br J Dermatol* 2007; 156: 152 - 157.

62. Mirancea N, Hausser I, Beck R, Metze D, Fusenig NE, Breitkreutz D. Vascular anomalies in lipid proteinosis (hyalinosis cutis et mucosa): basement membrane components and ultrastructures. *J Dermatol Sci* 2006; 42: 231 - 239.
63. Mirancea N, Hausser I, Metze D, Stark HJ, Boukamp P, Breitkreutz D. Basal membrane skin and mucosal abnormalities of the skin in lipid proteinosis (hyalinosis cutis et mucosa). *J Dermatol Sci* 2007; 45: 175 - 185.
64. Moy LS, Moy RL, Matsuoka LY, Ohta A, Uitto J. Lipoid proteinosis: ultrastructural and biochemical studies. *J. Am Acad Dermatol* 1987; 16: 1193-1201.
65. Gjersvik PJ, Thorsrud AK, Jellum E. Lipoid proteinosis: high-resolution two-dimensional protein electrophoresis of the affected and unaffected skin. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 230 - 231.
66. Bauer EA, Santa Cruz D, Eisen AZ. Lipoid proteinosis: In vitro evidence of in vivo for a lysosomal storage disease. *J Invest Dermatol* 1981; 76: 119 - 125.
67. Olsen DR, Chu ML, Uitto J. Expression of basal membrane zone genes encoding type IV procollagen and laminin with fibroblasts in human skin in vitro: elevation of collagen mRNA levels of 1 (IV) in lipid proteinosis. *J Invest Dermatol* 1988; 90: 734 - 738.
68. Fleischmajer R, Krieg T, Dziadek E, Altchek D, Timpl R. Hyalinosis cutis, tissue and structure of connective tissue in cutaneous mucosa skin. *J Invest Dermatol* 1984; 82: 252-274.
69. Chan I, Liu L, Hamada T, Sethuraman G, and McGrath J.A. The molecular basis of lipid proteinosis: mutations in extracellular matrix protein 1 *Experimental Dermatology* 2007; 16: 881–890.
70. Aminoacid Assistant Professor Vladimir Masenko aminoacids guide. 2007-2019
URL: <https://aminoacidsguide.com/library/books/aminoacidsguide.htm> 2007-2019
71. Aminoacid Assistant Professor Vladimir Masenko aminoacids guide. 2007-2019
URL: <https://aminoacidsguide.com/library/books/aminoacidsguide.htm> 2007-2019
Leu.html
72. Aminoacid Assistant Professor Vladimir Masenko aminoacids guide. 2007-2019
URL: <https://aminoacidsguide.com/library/books/aminoacidsguide.htm> 2007-2019
Tyr.html
73. Aminoacid Assistant Professor Vladimir Masenko aminoacids guide. 2007-2019
URL: <https://aminoacidsguide.com/library/books/aminoacidsguide.htm> 2007-2019
Ser.html
74. Aminoacid Assistant Professor Vladimir Masenko aminoacids guide. 2007-2019
URL: <https://aminoacidsguide.com/library/books/aminoacidsguide.htm> 2007-2019
Met.htm

75. Aminoacid Assistant Professor Vladimir Masenko aminoacids guide. 2007-2019
URL: <https://aminoacidsguide.com/library/books/aminoacidsguide.htm> 2007-2019
His.html
76. Aminoacid Assistant Professor Vladimir Masenko aminoacids guide. 2007-2019
URL: <https://aminoacidsguide.com/library/books/aminoacidsguide.htm> 2007-2019
Glu.html
77. Aminoacid Assistant Professor Vladimir Masenko aminoacids guide. 2007-2019
URL: <https://aminoacidsguide.com/library/books/aminoacidsguide.htm> 2007-2019
Gly.html
78. Hamie L, Knio Z, Abbas O, Akel R, Bardawil T, Kibbi A, et al Clinical clues of lipids. *Clinical and experimental dermatology* 2017, 42, 428-430.
79. Rienstra M, McManus DD, Benjamin EJ. Novel risk factors for atrial fibrillation *Circulation* 2012, 125, e941-e946.
80. Patel D. Matrix effect in LC-MS / MS: an overview. *Int J Pharm Bio Sci* 2011; 2: 559-64.
81. Weijjs PJ, Cynober L, DeLegge M, Kreymann G, Wernerman J, Wolfe RR. Proteins and amino acids. *Critical care* 2014; 18 (6): 591.
82. Pourfarzam M, Zadhoush F. Newborn Screening for inherited metabolic disorders; news and views. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences* 2013; 18 (9): 801.
83. Kim HJ, Kang JS. Matrix effects: Hurdle for development and validation of bioanalytical methods. *Biodesign* 2016; 4: 46-58.
84. Huang Y, Shi R, Gee W, Bonderud R. Matrix effect and recovery terminology issues in regulated drug bioanalysis. *Bioanalysis* 2012; 4 (3): 271-9.
85. Hamada T, McLean WI, Ramsay M, Ashton GH, Nanda A, Jenkins T, et al Lipoid proteinosis maps to 1q21 in the extracellular matrix 1 gene (ecm1). *Human molecular genetics* 2002, 11, 833-840.
86. Schutte B, Carpten J, Forus A, Gregory S, Horii A, White P. 2000. Cytogenetic and *Genome Research* 2001, 92, 23-48.
87. Youssefian L, Vahidnezhad H, Daneshpazhooh M, Abdollahzadeh S, Talari H, Khoshnevisan A, et al. Lipoid proteinosis: Phenotypic heterogeneity in iranian families with c. 507delt mutation in ecm1. *Experimental dermatology* 2015, 24, 220-222.
88. Chan I, Liu L, Hamada T, Sethuraman G, McGrath JA. The molecular basis of lipoid proteinosis: Mutations in extracellular matrix protein 1. *Experimental dermatology* 2007, 16, 881-890.

89. Moy LS, Moy RL, Matsuoka LY, Ohta A, Uitto J. Lipoid proteinosis: Ultrastructural and biochemical studies. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1987, 16, 1193-1201.
90. Fleischmajer R, Krieg T, Dziadek M, Altchek D, Timpl R. Ultraviolet and composition of connective tissue. *Journal of investigative dermatology* 1984; 82: 252-258
91. Bauer EA, Santa-Cruz DJ, Eisen AZ. Lipoid proteinosis: in vivo and in vitro evidence for a lysosomal storage disease. *Journal of Investigative Dermatology* 1981; 76: 119-125
92. Kini S, Jain A, Shet TM, Bansode S, Vora IM, Ghorpade K. Lipoid proteinosis in a 12-year-old boy: A report from Western India. *Dermatol Online J* 2006; 12: 10.
93. Maya Vedamurthy. Lipoid proteinosis in siblings. *Dermatol Online J* 2003; 9: 13.
94. Shivaswamy KN, Thappa DM, Laxmisha C, Jayanthi S. Lipoid proteinosis in two siblings: A report from South India. *Dermatol Online J* 2003; 9: 12.
95. Brajac I, Kastelan M, Gruber F, Peris Z. Hyalinosi cutis meat mucosa: 30 years follow-up of a female patient. *Eur J Dermal* 2004; 14: 310-3.
96. Di Giandomenico S, Masi R, Cassandrini D, El-Hachem M, De Vito R, Bruno C, et al. Lipoid proteinosis: Case report and review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2006; 26: 167-7.



T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : 74059997-050.04.04
Konu : Yrd. Doç. Dr. İsmail KOYUNCU

Sayın Yrd. Doç. Dr. İsmail KOYUNCU
Öğretim Üyesi

Yürütücüsü olduğunuz "**Diyabetik Nefropatili Hastalarda NRF-2 Gen Ekspresyonu ve 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine Seviyesinin İncelenmesi**", "**Diyabetik Nefropatili Hastalarda Serbest Aminoasit ve Karnitin Profilinin İncelenmesi**" ve "**Lipoid Proteinosis Hastalarında Kan Serbest Aminoasit ve Karnitin Profilinin İncelenmesi**" başlıklı çalışmalara ilişkin Kurulumuzun 01.02.2018 tarih, 02 nolu oturum ve 05-07-23 nolu kararları yazımız ekinde gönderilmektedir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Zehra YILMAZ
Kurul Başkanı

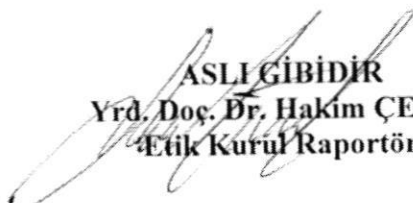
Ek:3 Adet

12/02/2018 Sekreter

Zeynep ÇAVUŞ

Evrak Tarih ve Sayısı: 12/02/2018-6750

HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ Etik Kurul Kararı	
TARİH	: 01.02.2018
OTURUM	: 02
SAAT	: 13:00

18/02/23	<p>Karar: Üniversitemiz Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. İsmail KOYUNCU'nun yürütücüsü olduğu "Lipoid Proteinosis Hastalarında Kan Serbest Aminoasit ve Karnitin Profilinin İncelenmesi" başlıklı çalışmaya Etik Kurul onayı verilmesine,</p> <p>Oy çokluğu ile karar verilmiştir.</p> <p style="text-align: center;"> ASLI GİBİDİR Yrd. Doç. Dr. Hakim ÇELİK Etik Kurul Raportörü</p>
----------	---



T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU VE BEYAN BELGESİ

Öğrencinin

Numarası : 165302011
Adı, Soyadı : Mehmet EKMEK
Anabilim Dalı : Tıbbi Biyokimya
Programı : **Yüksek Lisans**
Tezin Adı : "Lipoid Proteinosis Hastalarında Serbest Aminoasit Profilinin incelenmesi"

SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Yukarıda başlığı belirtilen yüksek lisans tez çalışmamın; *kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç* kısımlarından oluşan toplam 54 sayfalık kısmına ilişkin, 16/05/2019 tarihinde şahsım/ danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, benzerlik oranı % 9 'tür.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç,
- 2- Kaynakça hariç
- 3- Alıntılar hariç
- 4- 5 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Yukarıda bilgileri verilen tezin, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından kabul edilen lisansüstü orijinallik raporu alınması uygulama esasları ile belirlenen azami benzerlik oranlarını aşmadığını ve bütün bilgilerin, akademik kurallara uygun olarak toplanıp sunulduğunu, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçları andığımı, blok şeklinde alıntılar yapmadığımı ve tüm alıntılarımın bilimsel atıf kuralları çerçevesinde kaynağını gösterdiğimi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi ile Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesinin 8. maddesinde yer alan etik ihlallerden her hangi birisinin yer almadığını, etik ihlal tespiti halinde, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunca, diplomamın iptal edilmesini kabul ediyorum.

Gereğini saygılarımla arz ederim. 16/05/2019

Tezi Hazırlayan Öğrencinin

Adı-Soyadı: Mehmet EKMEK

İmzası:

Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım. 16/05/2019

Danışmanın

Unvanı-Adı-Soyadı: Dr. Öğr. Üyesi Ataman GÖNEL

İmzası:

Turnitin Originality Report

Processed on: 16-May-2019 10:06 +03
 ID: 1131338057
 Word Count: 7071
 Submitted: 1

tez LP By Mehmet Ekmen

Similarity Index

9%

Similarity by Source

Internet Sources: 7%
 Publications: 1%
 Student Papers: 6%

4% match (Internet from 12-Feb-2019)
<http://biyolojifenokulu.blogspot.com/2014/02/biyokimya-amino-asitler.html>

1% match (student papers from 14-May-2019)
 Class: ömer uluca
 Assignment: tez
 Paper ID: 1130275673

1% match (Internet from 06-May-2019)
<https://genetiktestler.net/ecm1-gen-mutasyonu-analiz-testi/>

1% match (publications)
[Bahar Gunes, Renzi Karadag, Lokman Uzun, Bengu Cobanoglu Simsek, Ayse Serap Karadag, "Is it always blepharitis? Urbach-Wiethe syndrome \(lipoid proteinosis\)", Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, 2019](#)

1% match (Internet from 23-Jan-2019)
<https://emedicine.medscape.com/article/1103357-overview>

1% match (Internet from 31-May-2015)
<http://dergipark.ulakbim.gov.tr/arsiv/article/download/5000072516/5000066763>

< 1% match (Internet from 06-Dec-2012)
<http://www.biyolojigunlugu.com/amino-asitler>

< 1% match (Internet from 01-Mar-2013)
<http://www.deu.edu.tr/UploadedFiles/Birimier/16928/Aminoasitler%201-34.pdf>

< 1% match (Internet from 18-Jun-2016)
[http://arastirma.tarim.gov.tr/bahridagdas/Belgeler/Bilimsel%20Dergiler/Hayvanc%C4%B1l%C4%B1k%20Dergiler/HAYVANCILIK%203%20\(1\)%20](http://arastirma.tarim.gov.tr/bahridagdas/Belgeler/Bilimsel%20Dergiler/Hayvanc%C4%B1l%C4%B1k%20Dergiler/HAYVANCILIK%203%20(1)%20)

< 1% match (Internet from 25-Oct-2018)
<http://www.tede2.ufpe.br:8090/tede2/bitstream/tede2/5309/2/Daniel%20Barreto%20de%20Siqueira.pdf>

< 1% match (student papers from 20-Jun-2016)
 Submitted to Eastern Mediterranean University on 2016-06-20

< 1% match (student papers from 28-Nov-2018)
 Submitted to Gaziantep Aniversitesi on 2018-11-28

< 1% match (Internet from 18-Oct-2018)
<https://app.uff.br/riuff/handle/1/1636?mode=full>

< 1% match (publications)
 "Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015

< 1% match (Internet from 06-Dec-2018)
<http://www.soccecol.cl/wp-content/uploads/2015/04/Libro-Resumenes-XXI-Reunion-SOCCOL.pdf>

< 1% match (Internet from 11-Jun-2018)
https://www.kasi.re.kr/kor/research/paper/20160034?cPage=1&eval_year=2016

< 1% match (student papers from 12-Jan-2018)
 Submitted to Istanbul University on 2018-01-12

< 1% match (publications)
 Uğur Zeren, Mehmet Bülent Sönmez, Erdal Vardar, "Alkol Bağımlılığı Olan Hastalarda Leptin, Ghrelin, Prolaktin Düzeylerinin Değerlendirilmesi", Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology, 2016

ÖZET LİPOİD PROTEİNOZLU HASTALARDA SERBEST AMİNOASİT PROFİLİNİN İNCELENMESİ Mehmet EKMEN Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi Urbach-Wiethe sendromu (UWS) veya lipoid proteinoz, genellikle dermatolojik, oftalmolojik, otolarenolojik ve nörolojik bulgular gösteren nadir bir otozomal resesif multisistem bozukluğudur. İlk olarak 1929'da dermatolog Urbach ve kulak burun boğaz uzmanı Wiethe tarafından tanımlanmıştır. Hyalin materyalinin deri, mukoz ve çoklu iç organlara sızması ile karakterize multisistemik bir hastalıktır. 2002'de genomik bağlantı analizi kullanan LP, kromozom 1q21 üzerindeki bir lokasyonla eşleştirdi ve ECM1 genindeki patojen mutasyonlar tanımlandı. O zamandan beri, missense, küçük, büyük delesyonlar ve insersiyon da dahil toplam 52 farklı patojen mutasyon bildirildi ve mutasyonların yaklaşık % 50'si genin ekson 6 ve 7'sinde ortaya çıktı. Protein-1 geni, kromozom 1q21 üzerinde bulunan hücre dışı matris mutasyonları UWS sorumludur, ama esas olarak gırtlak, cilt ve ilgili vücudun çeşitli dokularında eozinofilik hyalin benzeri bir malzeme birikimi ile karakterizedir. Her ne kadar en çarpıcı semptom ses kısıklığı olsa da genellikle bebeklik döneminde veya erken çocuklukta görülen, moniform blezor denilen kapak lezyonlarının hastalık için patognomonik olduğu düşünülmektedir. Lipoid proteinoz, otozomal resesif paternde kalıtsal olan nadir bir genodermatozdur. Klinik özellikler çok sayıdadır ve literatür etkilenen hastalar arasındaki ciddiyette önemli farklılıklar tanımlanmaktadır. Lipoid proteinozis hastalığı hakkında genetik mutasyonlara dair bazı veriler elde edilse de biyokimyasal metaboliti hakkında yeterince bilgi ve donanımına sahip değiliz. Genetik mutasyonlara bağlı olarak hangi metabolik yolların kesintiye uğradığının bilinmesi hastalığın prognozu ve komplikasyonların yönetimi açısından faydalı olabilir. Son

T.C
YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
ULUSAL TEZ MERKEZİ

TEZ VERİ GİRİŞ FORMU

Referans No	10277991
Yazar Adı / Soyadı	MEHMET EKMEN
T.C.Kimlik No	62215345222
Telefon	5435330753
E-Posta	mekmen85@hotmail.com
Tezin Dili	Türkçe
Tezin Özgün Adı	LİPOİD PROTEİNOSİS HASTALARINDA SERBEST AMİNO ASİT PROFİLİNİN İNCELENMESİ
Tezin Tercümesi	INVESTIGATION OF FREE AMINO ACID PROFILE IN LIPOID PROTEINOSIS PATIENTS
Konu	Biyokimya = Biochemistry ; Biyokimya = Biochemistry
Üniversite	Harran Üniversitesi
Enstitü / Hastane	Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Bilim Dalı	Biyokimya Bilim Dalı
Tez Türü	Yüksek Lisans
Yılı	2019
Sayfa	54
Tez Danışmanları	DR. ÖĞR. ÜYESİ ATAMAN GÖNEL
Dizin Terimleri	
Önerilen Dizin Terimleri	

01.08.2019

İmza:.....

