



T. C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PROLİDAZ ENZİMİNİN PSÖRİAZİSLİ HASTALARDAKİ
AKTİVİTESİNİN ARAŞTIRILMASI**

Chukrie JAMO
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. İclal Geyikli Çimenci

Gaziantep
2018



T. C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PROLİDAZ ENZİMİNİN PSÖRİAZİSLİ HASTALARDAKİ
AKTİVİTESİNİN ARAŞTIRILMASI**

Chukrie JAMO
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENÇİ

Gaziantep

2018

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**PROLİDAZ ENZİMİNİN PSÖRIAZİSLİ HASTALARDAKİ AKTİVİTESİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Chukrie JAMO

Tez Savunma Tarihi: 17.07.2018

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak gerekli şartları sağladığını onaylıyorum.

Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENÇİ

Tez Danışmanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Prof. Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENÇİ

Prof. Dr. Lütfi ÇAKAR

Prof. Dr. Necmettin KIRTAK

İmza

BEYAN

Bu tez'in benim kendi ürünüm olduğunu; tezin ön çalışmasında, deney aşmasında, analiz kısmında ve yazım aşamasında herhangi bir etik dışı davranışımın olmadığını; teze yazılı halde bulunan bütün bilgilerin akademik çalışma sürecinde edindiğimi; deney sürecimde elde edemediğim bilgileri literatürden edindiğimi ve bunlar için kaynak gösterdiğimi; son olarak patent ve telif hakkı ihlal edici bir bilgi paylaşmadığımı beyan ederim.

Chukrie JAMO



TEŞEKKÜRLER

Bu araştırmanın konusunun belirlenmesinde, deneysel çalışmaların yürütülmesinde, çalışmadan elde edilen sonuçların değerlendirilmesi ve bu sonuçların yazım aşamasında yapmış olduğu değerli katkılarından dolayı ve ayrıca tecrübelerinden faydalanırken göstermiş olduğu hoşgöründen dolayı değerli hocam Prof. Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENCİ 'ye teşekkür ederim.

Yüksek lisans dönemim boyunca tecrübesiyle yol gösterici olan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı değerli hocamız Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU hocama şükranlarımı sunarım.

Ayrıca, tez dönemimde danıştığım her konuda yönlendirme ve eleştirileriyle yardımlarını esirgemeyen hocalarımıza da teşekkürü borç bilirim.

Deneyler ve analiz sürecinde hiçbir desteğini esirgemeyen Arş. Gör. Hasan ULUSAL'a, ve diğer tüm Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı asistanlarına ve bölüm çalışanlarına teşekkür ederim ve bana her konuda destek olan çocuklarıma ve tüm aileme minnettarlığımı sunarım.

Chukrie JAMO

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ	iv
KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ	v
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Psöriazis	5
2.1.1. Tanım	5
2.1.2. Tarihçesi	5
2.1.3. Psöriazis'in Epidemiyolojisi	5
2.1.4. Etiyolojisi	6
2.1.5. Patogenez	12
2.1.6. Psöriazis'in Histopatoloji	14
2.1.7. Klinik	15
2.2. Prolidaz	17
2.2.1. Prolidaz Geni	17
2.2.2. Prolidazın Kollajen Yapım Ve Yıkımında Önemi	18
2.2.3. Prolidaz'ın Hastalıklarla İlişkisi	18
3. GEREÇ ve YÖNTEM	20
3.1. Gereçler	20
3.1.1. Kullanılan Aletler	20
3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	20
3.2. YÖNTEM	21
3.2.1. Örneklerin Hazırlanması	21
3.2.2. Prolidaz Aktivitesi Ölçüm Yöntemi (Chinard)	21
3.3. İstatistiksel analiz	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	32
6. KAYNAKÇALAR	36

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. Psöriazis ile bağlantılı olduğu saptanan gen bölgeleri	7
Tablo 2. Çalışma grubunun demografik verileri	26
Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması	26
Tablo 4. Hasta grubu korelasyon analizi	29
Tablo 5. Kontrol grubu korelasyon analizi	30

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Psöriazis Histopatolojisi	15
Şekil 2. Prolin'in Oluşum Basamağı	21
Şekil 3. Deneyimiz sırasında prolidaz aktivite düzeyini ölçmede kullanılan ninhidrin prolin bileşiğinin oluşumu	22
Şekil 4. Hasta ve kontrol grubu kıyaslaması. ($p<0,0001$)	27
Şekil 5. LY % ve Prolidaz aktivitesi arasındaki regresyon analizi ($r=0,105$)	28



KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ

APC	Antijen Sunan Hücreler
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
cGMP	Siklik Guanozin Monofosfat
DEAE	Dietilaminetil
HA	Histokompatibilite Antijenleri
Histokompatibilite	Doku Uygunluk
HPV	Human Papilloma Virüs
ICAM	İntrasellüler Kutanöz Adezyon Molekülü
IFN- γ	İntradermal İnterferon
İİV	İnsan Immünyetmezlik Virüsü
kDa	Kilodalton
KIYS	Kazanılmış İmmun Yetmezlik Sendromu
LFA	Lökosit Fonksiyon Antijeni
MHK	Major Histokompatibilite Kompleksi
Mn ⁺²	Manganez Katyonu
PSORS	Sedef Hastalığı Yatkınlığı Geni
PUVA	Psoralen + UVA
RUNT1	Runt İle İlişkili Transkripsiyon Faktörü 1
TCR	T Hücre Reseptörü

ÖZET
PROLİDAZ ENZİMİNİN PSÖRİAZİSLİ HASTALARDAKİ AKTİVİTESİNİN
ARAŞTIRILMASI

Chukrie JAMO

Yüksek Lisans Tezi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Tez danışmanı: Prof. Dr. İclal Geyik Çimenci

Haziran 2018

Amaç: Psöriazis, keskin sınırlı, eritemli plak veya papüller üzerinde yerleşmiş parlak, sedef beyazı skuamlarla karakterize, kronik ve tekrarlayıcı özelliğe sahip, genetik ve immünolojik mekanizmaların etiyolojisinde rol oynadığı düşünülen bir deri hastalığıdır. Bu çalışmada, kollajen proteininin metabolizmasını yansıtan prolidaz aktivitesinin psöriazis hastalığındaki olası rolünü gösterebilmeyi hedefledik. Bu amaçla, çalışmada psöriazis hastalarından ve sağlıklı kontrol grubundan kan alınarak serumlarındaki prolidaz aktivitesi ölçüldü. Ayrıca prolidaz aktivitesi ile tam kan parametreleri arasında ilişki olup olmadığı incelendi.

Materyal ve Metod: Çalışmaya, Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesine başvuran, klinik olarak kronik orta ve şiddetli plak tip psöriazis tanısı konulan 40 hasta ile herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, alkol, sigara ve ilaç kullanmayan sağlıklı 50 kişi kontrol grubu olarak alındı. Çalışma kapsamında katılımcıların serum prolidaz aktivitesi Chinard yöntemi ile, ve tam kan parametreleri flow sitometri yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular: Ölçüm sonunda elde edilen bulgulara göre psöriazis hastalarının serum prolidaz aktivitesinde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı artış gözlemlendi ($t=8,075$; $p<0,0001$). Hasta ve kontrol grubundan alınan örneklerden yapılan tam kan ölçümleri ile prolidaz aktiviteleri arasında bir ilişki olup olmadığı incelendiğinde çok zayıf şiddette, pozitif yönde bir korelasyon bulundu. Bu ilişkinin lenfosit yüzde seviyesinin yüksekliği ile açıklanabileceği düşünüldü ($r=0,105$; $p<0,0001$).

Sonuç: Hastaların prolidaz aktivitesi ile lenfosit oranı arasında anlamlı negatif bir ilişki olduğu saptandı. Bu bulgular prolidaz aktivitesi ile doku yıkımı arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Yapılan çalışmalar bizim sonucumuzu destekler niteliktedir. Bu konuda yürütülecek yeni çalışmalar etiyopatogenizin aydınlatılması için büyük önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Psöriazis, Prolidaz, Chinard, Tam kan, Lenfosit.

ABSTRACT
INVESTIGATION OF THE ACTIVITIES OF PROLIDASE IN THE PATIENTS
WITH PSORIASIS

Chukrie JAMO

Master's Thesis, Department of Medical Biochemistry

Supervisor: Professor Dr. İclal Geyikli Çimenci

July 2018

Objective: In the present study, we aimed to indicate the potent role of prolidase activity, representing the metabolism of collagen proteins, in psoriasis, therefore we investigated the serum prolidase activity of the patients with psoriasis and the healthy group. Also, whether there is a relationship between prolidase activity and complete blood cell count parameters has been investigated. Sharply-circumscribed and ingrained in erythematous plaques or papules, psoriasis is considered as a remitting skin disease whose etiology is regulated by genetic and immunologic mechanisms.

Material and Method: In this study, we included 40 patients whom clinically diagnosed as chronic moderate and severe plaque type psoriasis among the patients applied to Gaziantep University Medical Faculty Research and Practice Hospital and; and 50 healthy people with any systemic disease and don't use alcohol, cigarette and medication. Within the scope of the study, the serum prolidase levels of the participants were investigated by Chinard method.

Result: According to the findings, serum prolidase level of the patients was determined to notably increase compared with the control group ($t=8,075$; $p<0,0001$). Upon assessing whether there is a relationship between prolidase activity and complete blood count parameters, a weak positive correlation was found. High rate of Lymphocyte was thought to explain this correlation ($r=0,105$; $p<0,0001$).

Conclusion: The prolidase activity of the patients was determined to be inversely correlated with lymphocyte rate, which points to a relationship between prolidase activity level and tissue destruction. Having already been performed, the studies are supportive of our results. New studies in this field will become more of an issue to lighten the pathogenesis of psoriasis.

Keywords: Psoriasis, Prolidase, Chinard, Whole blood, Lymphocyte.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psöriazis eritemli zeminde plak ve papüller lezyonların üzerinde sedefi renkte skuamlarla karakterize bir deri hastalığıdır. Hastalık ayrıca tırnak, eklem ve saçlı deriyi de tutabilir. Lezyonlar genelde simetrik yerleşim gösterir, diz ve dirsekler başta olmak üzere en çok ekstansör bölgeleri tutar. Hastalık kronik olup zaman zaman nüks ve remisyonlar gösterebilir (1). Hastalık; dünya popülasyonunun %1-5'inde görülür, erkek ve kadınlarda eşit sıklıkta izlenir. Patogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte; psöriazisin T hücre aracılı keratinosit çoğalmasıyla karakterize otoimmün ve inflamatuvar bir özelliği olduğu düşünülmektedir. Değişik gözlemlerde T hücrelerinin psöriazisteki patojenik rolleri kanıtlanmıştır.

Psöriazis çok sık görülen inflamatuvar bir dermatozdur. Yapılan araştırmalar göstermektedir ki hastalığın prevalansı her yerde aynı oranda gözükmemektedir. Bu da hastalığın coğrafik, etnik ve çevresel faktörlere göre değişkenlik göstermesinden kaynaklandığını düşündürmektedir (2). Tüm Dünyada Psöriazis hastalığının prevalansı %0.5-4.6 arasında değişmekle birlikte Türkiye'de Kundakçı ve ark.'nın yaptığı çalışma psöriazis prevalansını %1.3 olarak saptamıştır (3). Hastalık özellikle Avrupa'nın kuzeyinde çok sık olarak gözlenmektedir. Hastalığın en sık olarak gözlendiği ülke %4.8 ile Norveç'tir ve ardından Faroe Adaları (%2.8) gelmektedir. Çok fazla yayına sahip bir diğer ülke olan Amerika Birleşik Devletleri'nde oran %2.2 ile 2.6 arasında değişmekte olup yaklaşık 7.6 milyon psöriazisli hastanın olduğu tahmin edilmektedir. Mayo Klinik tarafından yürütülen 4 yıl süreli bir çalışmada yıllık insidans ortalama 100'de 57.6 (erkeklerde 54.5, bayanlarda 60.2) olarak saptanmıştır. Asya'da yapılan çalışmalarda ise psöriazis hastalığı sıklığı görece olarak daha seyrek olarak saptanmaktadır. Çin'de yapılan çalışmalarda prevalans % 42 olarak saptanmıştır.

Bergmann ve Fruton 1937 yılında mevcut dipeptidazlardan daha farklı yapıda glisin prolini hidrolizleyebilen enzim tanımlamışlardır. Bu enzim prolidaz olarak adlandırılmış ve birçok hayvan dokusunda varlığı gösterilmiştir (4). Enzim yaklaşık 70 yıl önce bulunmasına rağmen önemi 35 yıl önce eksikliği çalışmaları yapıldığında anlaşılmıştır. Prolidaz hidrolazlar sınıfına ait, Mn^{+2} ile aktive olan bir metalloenzimdir (5). Enzimin karakteristiği araştırıldığında Dietilaminitil (DEAE), selüloz kromatografisinde prolidazın iki pik verdiği görülür. Bai Hu 1992 yılında yapmış olduğu çalışmada prolidazda her monomer için iki aktif bölgenin olduğunu saptamış ve enzimin duruma

bağlı olarak bu iki aktif bölgenin substrat spesifikliği ve Mn^{+2} ile preinkübasyon ortamındaki aktivasyon bakımından da farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur (6).

Psöriazis inflamatuvar bir hastalık olduğundan dolayı lökositlerin artışına bağlı reaktif oksijen ürünleri ve lipid peroksidasyonu artmış bulunmuştur. Psöriazisin şiddeti ile ilişkili olarak antioksidan sistemlerde defekt olduğuna dair veriler bulunmaktadır.

Bu çalışmada, kollajen proteininin metabolizmasını yansıtan prolidaz aktivitesinin psöriazis hastalığındaki olası rolünü gösterebilmeyi hedefledik. Çalışmamız sonucunda Psöriazis hastalığına neden olan faktörlerin aydınlatılmasına yönelik bulgular elde edilebilecek, böylelikle de hastalığın tedavisiyle ilgili yeni yaklaşımların ortaya çıkmasına katkıda bulunulabilecektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psöriazis

2.1.1. Tanım

Psöriazis, çevresindeki dokudan net bir şekilde ayrılan keskin sınırları olan, yerleşimi eritemli plak veya papüller üzerinde olan, sedef beyazı skuamalarla karakterize, kronik ve tekrarlayıcı özelliğe sahip, genetik ve immünolojik mekanizmaların etiyolojide rol oynadığı düşünülen bir deri hastalığıdır (7). Skuamaların rengine bağlı olarak, halk arasında “Sedef hastalığı” olarak bilinir (8). Genellikle vücudun ekstansör yüzeyi ve saçlı deride keskin sınırlı eritemli plak veya papiller üzerinde yerleşmiş parlak sedefi beyaz skuamalarla karakterizedir. İmmün aracılı mekanizmalar ile geliştiğinden immün aracılı enflamatuvar hastalık’ olarak tanımlanan romatoid artrit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve ankilozan spondilit gibi romatolojik hastalıkların da içerisinde olduğu kronik enflamatuvar hastalıklardan biridir (8).

2.1.2. Tarihçesi

Psöriazis bilinen en eski dermatolojik hastalıklardandır. Bu hastalıkla ilgili ilk bilgileri milattan önce Hippocrates kaleme almış ve bu konuda hipopsoroda terimini kullanmıştır (9). Hipokrat (M.Ö. 416-377) ilk olarak psöriazisi tanımlamak amaçlı “psora” ve “lepra” terimlerini kullanmıştır. Yunanca bir kelime olan "psora", özellikle kaşıntı ile beliren deri hastalıklarını ifade etmek için kullanılır (7). Celsus (M.Ö. 25 - M.S. 45), psöriazis’i ilk tarif eder yazardır. Bu tanımlaması “Autspitz fenomeni” olarak tarihe geçmiştir (7). Ferdinand von Hebra (1816–1880) ilk defa 1841’de “psöriazis” kelimesini bir hasta için kullanmıştır. Ayrıca, hastalığı ayrıntılarıyla ortaya koymuştur (10).

2.1.3. Psöriazis’in Epidemiyolojisi

Psöriazis dünya genelinde yaygın görülen bir hastalık olmasına rağmen, kesin prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Ülke, coğrafi bölge, etnik grup gibi farklılıklara göre değişir. Yayınlanmış raporlara göre farklı popülasyonlarda psöriazis

prevalansı %0.1- %11.8 aralığındadır (11). Ortalama prevalans dünya nüfusunun %2'si olarak kabul edilmektedir (12). Psöriazis prevalansı genel olarak, soğuk olan kuzey iklimlerinde sıcak bölgelere göre daha yüksektir. Avusturalya, Avrupa ve Kuzey Amerika yapılan birçok çalışmada beyaz ırkın diğerlerine göre daha çok etkilendiği bildirilmiştir. Avrupa'da rapor edilen en yüksek insidans Danimarka (%2,9) ve Faroe adalarıdır (%2.8). Psöriazis, kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülmektedir (13).

Dünya genelinde dermatoloji kliniklerine cilt problemiyle başvuran tüm hastaların %6-8'ini psöriazis hastaları oluşturmaktadır (1). Dünya genelinde insidansı, coğrafik ve çevresel farklılıklardan dolayı değişmektedir (14). Psöriazis prevalansı çeşitli ülkelerde ve ırklarda %0,5-4,6 arasında değişmektedir. Ülkelere göre yürütülen çalışmalarda psöriazis insidansı: Japonya'da %0.29-1.8; Kanada'da %4.7; Almanya'da %6.5; İskoçya'da %4.8; İrlanda'da %5.5; Amerika'da %4.6; Norveç'te %4.8; İsveç'te %2.3; Malezya'da %4-5.5; Hindistan'da %0.5- 1.5; Kuveyt'te %3.1; ve Hırvatistan'da %1.55 oranında saptanmıştır (15). Bu durum Türkiye'de ise % 1.3'dür (16).

2.1.4. Etiyolojisi

Psöriazis, günümüze kadar en çok çalışılan hastalıklardan birisidir. Bununla birlikte, bu hastalığın etyopatogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Yürütülen çalışmalardan elde edilen bulgular, psöriazis'in oluşumunda kalıtsal faktörlerin rol oynadığını ve yaşam süresi içerisinde meydana gelebilecek tetikleyici faktörlerin hastalığın oluşumunu indüklediğini göstermiştir.

2.1.4.1. Genetik Faktörler

Ailesinde, bir kişide psöriazis öyküsü olan çocuklarda psöriazis görülme sıklığı %10-20 bandına kadar çıkabilmektedir. Bununla birlikte, ailesinde psöriazis bulunmayan çocuklarda görülme sıklığı %1-2 bandına inmektedir. Bununla birlikte, hem anne hem de babasında psöriazis bulunuyorsa çocukta görülme oranı %50'nin üzerine çıkmaktadır (5, 9).

Psöriazisle ilişkisinin istatistiksel olarak kanıtlandığı en az 9 kromozom lokusu gözlemlenmiştir (Tablo-1) (17). Psöriazisin önemli genetik belirleyici faktörü, hastalığın kalıtsallığının %35-50'sinden sorumlu olan ve psöriazisle bağlantılı olduğu

neredeyse tüm çalışmalarda yinelenen sedef hastalığı yatkınlığı 1 (PSORS 1) genidir (18) (Tablo 1).

Tablo 1. Psöriazis ile bağlantılı olduğu saptanan gen bölgeleri

Kromozom	İlgili Gen Bölgesi
6p21.3	PSORS1
17q24-q35, 19p13	PSORS2
q34	PSORS3
1q21,2p	PSORS4
3q21,4q13	PSORS5
19p13.2	PSORS6
1p35-p34	PSORS7
16q12	PSORS8
4q28	PSORS9

Kromozom 6p21.3 üzerindeki lokusta yer alan PSORS 1 çeşitli proteinleri kodlar. Bu proteinlerin keratinosit hiperproliferasyonu ve mononükleer hücre infiltrasyonunu belirledikleri bildirilmiştir (19). Psöriazis ile ilgili diğer gen lokuslarından bazıları Runt ile ilişkili transkripsiyon faktörü 1 (RUNT1) transkripsiyon faktörüne bağlanma kaybına neden olan polimorfizmin tanımlandığı 17q kromozomu üzerinde kopya lokus olan PSORS 2'dir (20). Kromozom 1q üzerinde epidermal farklılaşma kompleksinde bulunan PSORS 4'dir (21) ve 16q kromozomu üzerinde bulunan ve Chorn hastalığı lokusuyla çakışan PSORS 8'dir (22).

Pozitif aile hikayesi hastaların %35-90'ında bildirilmiştir (23). Yapılan genetik çalışmalar psöriaziste kalıtımın poligenik olduğunu ortaya koymuştur. Yani hastalığın oluşumunda tek bir gen değil, birden çok sayıda genin rolü vardır (24). Psöriatik olgulardaki ilk genetik çalışmalar HLA-Cw6' nın psöriazis ile güçlü bir ilişkisi olabileceğini ortaya koymuştur.

Histokompatibilite (doku uygunluk) antijenleri (HA) insan hücrelerinin yüzey antijenleridir ve karşılığı olan kromozom bölgesine major histokompatibilite kompleksi (MHK) denir. Altıncı kromozomun kısa kolunda (p) yerleşir. HLA-Cw6 psöriazisin başlangıç yaşını etkilemektedir (25). Hayatın erken dönemlerinde ortaya çıkan tipte bir psöriazisler doku uygunluk antijenleri ile birliktelik göstermektedir. Bu doku uygunluk antijenleri arasında en sık birliktelik gözlenenler HLA-Cw6 başta olmak üzere, bunun yanında HLA DR7, HLA B13, HLA B17, HLA B57, HLA B37'dir. Psöriazis'in bir

diğer tipi olan ailesel olmayan tipin prognoz'u ailesel tipe göre daha iyi seyretmektedir (23). Bir seride erken başlangıçlı psöriazislilerin %90'ında, geç başlangıçlı psöriazislilerin %50'sinde ve kontrol popülasyonunun sadece %7,4'ünde HLA-Cw6 sunulmuştur. Özel bir klas II HLA antijeni- DRB10701/2 de erken başlangıçlı psöriazisle ilişkili gibi görünmektedir ve psöriazisle birlikteki HLA alleleri uzatılmış bir haplotipde HLA Cw6-B57-DRB10701-DQB10303 sıktır. Bu haplotipi taşıyan kişilerde erken başlangıçlı psöriazis gelişim riskinde 26 kat artış vardır. Sonuç olarak, bazı klinisyenler psöriazisli aile öyküsü, erken başlangıçlı psöriazisi ve HLA-Cw6 sunumu olan hastaları Tip I psöriazisli, aile hikayesi ve HLA-Cw6 sunumu olmayan geç başlangıçlı hastaları Tip II psöriazis olarak tanımlamışlardır (9).

2.1.4.2 Çevresel Faktörler

Psöriazis gelişiminde genetik faktörlerin yanı sıra bir takım dış faktörlerin de önemli rol oynadığı bilinmektedir ve bu dış faktörler çevresel faktörler olarak isimlendirilmektedir (26).

2.1.4.2.1 Fiziksel Travma (Koebner Fenomeni)

Fiziksel travmalar iyi bilinen psöriazis nedenleridir. Travmaların psöriazis'e neden olduğu ilk olarak Koebner tarafından tanımlanmıştır. Bu tanımlamaya göre alerjik, fiziksel veya kimyasal kaynaklı travmanın psöriazis lezyonu oluşum riskini arttırmaktadır. Bu fenomen ilk olarak Koebner tarafından tanımlandığından "Koebner Fenomeni" olarak isimlendirilmiştir. Günlük yaşamda karşılaştığımız farklı tiplerde hasarlar Koebner cevabını ortaya çıkarabilse de, bu cevabı ortaya çıkarabilen en iyi tanımlananlar ısırik, yanık, çizikler, enfeksiyon yerleri, güneş yanığı, dövme ve aşı yerleridir. Psöriazisde en sık rastlanan Koebner cevabı ise kaşımaya bağlı olanıdır.

İzomorfik cevap olarak da bilinen Koebner fenomeni ayrıca ya hep ya hiç fenomeni olarak da kayıt edilmiştir. Şöyle ki, psöriazis yalnızca hasar alanında gözleniyorsa, bu durum travma sonrasında bütün vücutta meydana gelebileceğini göstermektedir. Aktif hasta olan veya alevlenme döneminde olan hastalarda hasardan yaklaşık 7-14 gün sonra kendisini belli eder. Hastaların yaklaşık % 25'inde gözlenmektedir (27).

2.1.4.2.2 Enfeksiyonlar

Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar psöriazis hastalığının seyrini etkilemektedir (28). Streptokok, Stafilokok, Malazya furfur, Kandida albikans kaynaklı enfeksiyonlar sonrası kronik plak tipi psöriaziste alevlenmeler olabilmekte hatta iyileşme gözlenen psöriatik hastalarda nöks gözlenmektedir. Psöriazisli hastaların yaklaşık %20 oranında arttırıcı ajanlar görülürken bu durumlara en çok da streptokoklar neden olmaktadır. Dental apseler, perianal sellülit ve impetigo durumunda 2 haftalık bir süre sonrasında Streptokokkus piyogens nedeniyle T lenfositlerin'in süperantijen aktivasyonuna bağlı olarak adolesan ve çocuklarda benekli psöriazis alevlenmesi oluşabilir (29). Bazen plak psöriazis ve püstüler psöriazis alevlenmelerine de neden olabilmektedir (29).

İnsan Immünyetmezlik Virüsü (İİV) enfeksiyonlarında psöriazis hastalığının şiddetinde artış gözlenmiştir. Bu durum teoride psöriazis hastalığının T hücre kaynaklı bir hastalık olması ve İİV enfeksiyonlarında bu tip hücre sayısında azalma gözlenmesi nedeniyle aslında çelişkili bulunmaktaysa da İİV pozitif hastalardan alınan deri örneklemelerinde CD4+ T lenfositlerin yoğun olarak görülmesi ayrıca İİV'nin süperantijen oluşturarak T hücrelerin aktivasyonunu sağlayabilmesi hastalığın T hücre kaynaklı olduğunu desteklemektedir (30). Yapılan bir çalışmada İİV pozitif kişilerde normal popülasyona göre artmış psöriazis sıklığı saptanmış olup hastalığın yine İİV pozitif kişilerde daha şiddetli olduğu gösterilmiştir. Hastalığın terminal evresinde Kazanılmış İmmün yetmezlik sendromu (KIYS) gelişmesi durumunda ise psöriatik lezyonlarda azalma gözükmemektedir.

1. Bakteriler: Psöriazisde beta hemolitik streptokoklar özellikle Cw60602 aleli taşıyanlarda akut psöriazis tetikleyicilerdir. Psöriatik bir vakanın derisinden elde edilen CD8 ve CD4 hücrelerinin streptokokal antijenlerine karşı bir cevap oluşturabildiği raporlanmıştır. Bunun yanında, bakteri parçaları ve toksinler güçlü uyarıcılar olup immün hücreleri, langerhans hücrelerini ve keratinositleri tetikler (13).

2. Mantarlar: Malezya vücutta bezlerin yoğun olduğu alanlarda lokalize olur. Bu neden gövde, sırt ve saçlı deri gibi alanlarda daha sık görülmektedir. Saçlı deri, psöriazisin en sık etkilendiği alanlardan biridir. Kandida psöriazis ile ilişkisi olduğu düşünülen başka bir mantardır. Kandida albikans'ın neden olduğu deri enfeksiyonlarında, psöriazisin deri lezyonlarında alevlenme olduğu bildirilmiştir.

Kandida'nın neden olduğu psöriazis gözlenen vakalara uygulanan nistatin hastaların yarısında belirgin iyileşmeye neden olmuştur.

3. Virüsler: İIV psöriazisi tetikleyen önemli bir faktör olup ciddi alevlenmelere sebep olabilir. Bu hastalarda birden fazla öykü görülebilmektedir. Biri lokalize psöriazis, diğeri ise palmoplantar keratoderma ile birlikte psoriaziform dermatittir. HIV (+) psöriatik vakalarda gözlenen aktivasyon, CD8(+) T hücre aktivasyonundaki artış ve CD4(+) T hücre aktivasyonundaki azalmanın neticesinde gözlenir. HIV ilişkili psöriazis standart vakalara uygulanan tedavilere karşı daha dirençli olduğu gözlenmiştir. Antiretroviral tedaviler ile psöriazisin iyileşmesi oldukça ilgi çekmiştir. HPV (Human Papilloma Virüs): Psöriatik deri örneklerinde yapılan incelemeler, numunelerin %89–90'ında HPV DNA'ları olduğunu saptamıştır (30).

2.1.4.2.3 İlaçlar

Psöriazis hastalığının bazı ilaçlarla birlikte şiddetlendiği gözlenmektedir. Bu ilaçlar arasında önde gelen ajanlar lityum, beta adrenerjik blökerler ve anti-maleryellerdir. Diğeri bazı ajanlar ise digoksin, potasyum iyodid, prokain, amiodaron, non-steroid antienflamatuar ilaçlar, tetrasiklin, simetidin, interferon, interlökin, terbinafin, anjiotensin konverting enzim inhibitörleri, penisilin ve sulfanomid şeklindedir (31). Sistemik steroid kullanan hastaların hızlı bir şekilde steroid tedavisini kestikten sonra hastalığın hızlıca aktive olabileceği bilinmektedir (32).

2.1.4.2.4 Sigara

Psöriazis hastalığının gelişiminde sigaranın etkinliği ile ilişkili geniş katılımlı yapılan birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan bazılarında günlük sigara kullanımı ile psöriazis hastalığı arasında ilişki saptanmıştır (33). Özellikle 15 adet/gün'den fazla sigara kullanım hikayesi olan kişilerde sigaranın psöriazis hastalığı için bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilebileceği belirtilmektedir. Bazı çalışmalarda sigaranın psöriazis hastalığı için bir risk faktörü olmasından ziyade aralarında nedensellik ilişkisi olduğu belirtilmekteyken bazı çalışmalarda da psöriazis ile sigara içimi arasında herhangi bir ilişki kurulamamıştır. 2005 yılında Naldi ve arkadaşlarının yaptığı sigara kullanımı ile psöriazis gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen 560 hastalık vaka-kontrol çalışmasında, psöriazis gelişimi açısından olasılık ihtimali

halen içmeye devam edenlerde ve eski içicilerde, hiç içmeyenlere oranla yüksek bulunmuştur.

Psöriazis hastalığının günümüzde tartışmalı olmakla birlikte klinik bir yanıt olarak nitelendirebileceğimiz palmopantar püstülozun önemli bir risk faktörünün sigara içimi olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (34).

2.1.4.2.5 Alkol

Alkol alımı, var olan psöriazisi sadece şiddetlendirmekle kalmayıp hastalığın doğasını, seyrini en önemlisi de tedaviye yanıtını etkilemektedir. Yapılan geniş çaplı bir çalışmada psöriatik hastalar arasında hem alkolizm prevalansında artış hem de daha yüksek bir alkol alımı saptanmıştır. Alkol alımına devam etmesiyle hem hasta uyumu azalmakta bu da en başta tedaviye uyum sorunlarına neden olmaktadır (35).

2.1.4.2.6. Obezite

Vücut kitle indeksinin 30'un üstünde olması obezite, 35'in üstünde olması morbid obezite olarak tanımlanmaktadır. Obezite ve psöriazis arasındaki ilişki çeşitli yayınlarla gösterilmiştir. İsveçli Dermatolog Lindegard ve arkadaşlarının yaptığı uzun soluklu bir çalışmada obezitenin proinflamatuvar bir hastalık olduğu, oluşturduğu sistemik inflamasyon (metabolik sendrom) nedeniyle de psöriazis lezyonlarında ve kliniğinde alevlenmelere neden olduğu gösterilmiştir (36). Leptin 167 aminoasitten oluşan, başta adiposit doku hücreleri olmak üzere az miktarda da mide, iskelet dokusu ve plasentada üretilen nöroendokrin bir hormondur. 1994'te Friedman ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (37). Leptin, santral sinir sisteminde hipotalamustaki reseptörlerine bağlanarak nöropeptit-Y ve agouti ilişkili peptit sentezini azaltır ve α -melanosit stimule edici hormon ve kokain ve amfetamine bağlı peptit sentezini artırır. Böylece iştahı baskılar ve enerji metabolizmasını artırır. Obezite varlığında adipoz doku ile orantılı olarak serum leptin seviyesi artmasına rağmen iştah azalması görülmemesi leptinin santral eksikliği ile açıklanmıştır (38).

2.1.4.3. Metabolik sebepler

Hipokalsemi generalize püstüler psöriazisi tetiklediği bilinmektedir. D vitamini analogları psöriaziste iyileştirici etki göstermelerine rağmen, vitamin D3 seviyelerinin düşük veya yüksek olmasının psöriazise neden olduğu gösterilememiştir (39)

Gebelikte hastalık seyri değişkenlik göstermektedir. 65 gebe psöriazisli bayanda yapılan değerlendirilmede hastaların %40'ında iyileşme %14'ünde ise kötüleşme saptanmıştır. Ayrıca hastalığın gebelik süresince lezyonlarda göreceli olarak iyileşme, sonrasında da kötüleşme izlenebilmektedir. Hamilelikte psöriazis lezyonlarında genellikle iyileşme olması, gebelikte yükselen kortikosteroid, östrojen ve progesteron düzeylerine bağlanmaktadır. Postpartum dönemde alevlenmeler olabileceği bildirilmiştir (39).

2.1.4.4 Psikolojik Faktörler:

Yürütülen çalışmalar kısa süreli stresin psöriazisin ortaya çıkma oranını arttırdığını veya alevlenmesine neden olduğunu saptamıştır. Psöriazis stres ile birlikte daha da kötüleştiği bütün psöriatik vakaların yaklaşık %30 ile %40'ında gösterilmiştir. Psöriazis ile birlikte daha sık birliktelik gösteren kişilik bozukluğu gibi psikiyatrik hastalıklar veya bu bulgulara ait özellikler saptanmamıştır (6).

2.1.4.5.Ultraviyole:

İklimsel özelliklerle psöriazis arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Ultraviyole radyasyon orta ve ciddi psöriaziste kullanılan tedavi yöntemlerinden biridir. Gözlemler hastalığın yaz aylarında gerileyip kış aylarında şiddetlendiği yönündedir.

2.1.5.Patogenezi

Psöriazis'in patogenezi tam olarak açıklanamamakla birlikte temel fizyopatolojik olay; epidermal hücre bölünmesinin artışı ve inflamasyon tablosudur. Normal deride epidermal yenilenme süresi 28 gün iken, psöriaziste yaklaşık sekiz kat kısalmış 3- 4 güne inmiştir (9, 40). Bu kısa süre içerisinde kalın skuamlar oluşur. Psöriaziste gözlenen eritem papiller dermisdeki vazodilatasyona bağlanmaktadır. Bu hastalarda gözlenen lezyonların dışarıdan görünümü çoğunlukla hastalık patogenezi sırasında meydana gelen epidermal değişikliklerden kaynaklandığında, 1970'li yıllara kadar

psöriazis sırasında gözlenen patofizyolojik olayların nedeninin keratinositler olduğu düşünülmekteyken, birçok çalışmanın ortaya koyduğu veriler, psöriazisin otoimmün inflamatuvar bir hastalık olduğunu saptamıştır. T lenfositlerin psöriazis patogenezindeki önemini gösteren en önemli kanıtlar. Siklosporinin T hücre aktivitesini inhibe ederek etki etmesi, psoralen + UVA (PUVA) tedavisinin, etkilenmiş alanlarda T lenfositler ve Langerhans hücrelerini azaltması, kemik iliği transplantasyonun, psöriazis transferine ya da düzelmesine yol açabilmesi, T hücre immunotoksini olan Denileukin diftitox'un kullanımıyla psoriatik plakların silinmesi, diğer hastalıkların tedavisi sırasında verilen proinflamatuvar interferonun psöriaziste alevlenmeye yol açması, T hücre kaynaklı sitokinleri (basta TNF- α) hedefleyen ajanların terapötik etkinliklerinin olmasıdır (6). Psöriaziste hala T hücre'lerin tetiklenme mekanizması bilinmemektedir, bununla birlikte T hücrelerinin olgun antijen sunan hücreler (APC) ile birleşip aktive olduktan sonra diğer hücrelerin salgıladığı uyarı sinyallerinin uyarımı ile psoriatik sürecin başladığı düşünülmektedir.

T hücreleri

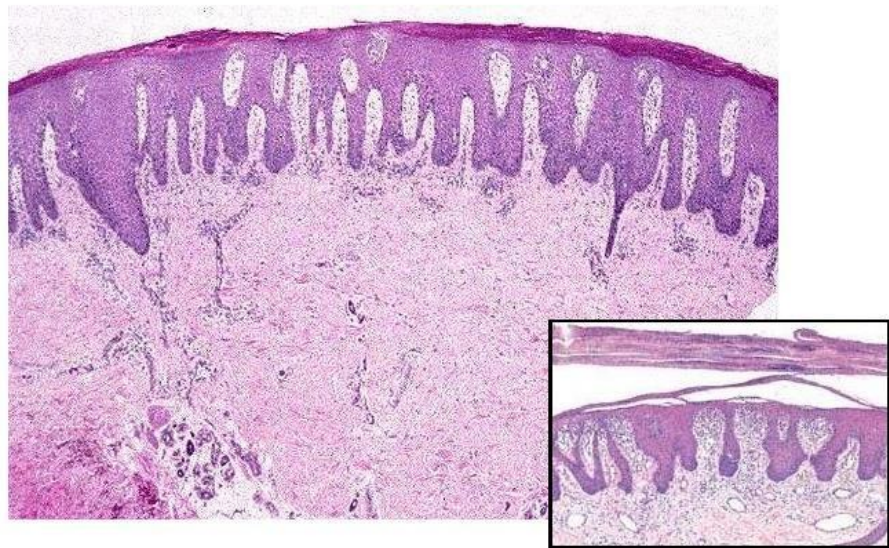
Psöriazis plaklarının oluşmasında T hücre aracılı immün yanıtın kritik bir rol oynadığı bilinmektedir. T hücrelerinin psöriazis patojenindeki rolünü destekleyen bulgular aşağıdaki şekilde sıralanabilir:

- 1) İmmün yetmezlikli bir hayvan modelinde, psöriazisli hastaların lezyonsuz alanından deri grefti nakledilen ağır kombine immün yetmezlik gösteren fareye süperantijenle aktiveleştirilmiş T hücrelerinin enjekte edilmesi sonrasında psoriatik plak oluşumu görülmüştür.
- 2) Koebner fenomeni nedeniyle ya da kendiliğinden gelişen yeni lezyonlarda ilk görülen değişiklik T hücrelerinin deriye göçüdür.
- 3) İntradermal interferon (IFN- γ) enjeksiyonu lezyon oluşumuna yol açmaktadır.
- 4) T lenfosit sayısını azaltan PUVA tedavisi ve T hücre aktivitesini inhibe eden siklosporin gibi ajanlar psöriazis tedavisinde etkilidir.
- 5) Psöriazisli bir vericiden alınan kemik iliği alıcıda psöriazis deri lezyonlarının oluşumuna neden olmuştur. Kemik iliği nakli psöriazis lezyonlarının gerilemesine de yol açabilmektedir.
- 6) T hücre immunotoksini olan denilökin diftitoxla psoriatik plaklarda gerileme olmaktadır (41).

T hücre aktivasyonu 3 basamakta gerçekleşir: T hücreleri geçici ve geri dönüşümlü olarak antijen sunucu hücreye bağlanır. Bu bağlanma T hücresi üzerindeki kostimulatör moleküller olan Lökosit fonksiyon antijeni (LFA)-1 ve CD2 ile antijen sunucu hücre üzerindeki intrasellüler kutanöz adezyon molekülü (ICAM)-1 ve LFA-3 arasında gerçekleşir. Daha sonraki basamakta Sinyal 1 olarak adlandırılan antijene özgü aktivasyon sürecidir. Uygun T hücre reseptörü ile MHC bağlı antijeni tanınır. Tanınma sonrasında IL-2 (CD25) Salgılanmasında artış gözlenir. Son basamakta ise, Sinyal 2 veya kostimulasyon olarak bilinen antijene spesifik olmayan hücre-hücre etkileşimi sürecidir. Kostimulasyon basamağında T hücre ve antijen sunucu hücreler üzerindeki molekül çiftleri arasında etkileşimler gerçekleşir. Bu etkileşimler T lenfositin aktivasyonu, proliferasyonun devamı ve sitokin salınımı için gereklidir. Kostimulasyon yokluğunda hücrenin yanıt verme derecesi ya çok sınırlıdır (anerji) ya da hücre apoptoza gider. Kostimulatör sinyaller antijen spesifik değildir (42, 43).

2.1.6 Psöriazis'in Histopatoloji

Psöriazis histopatolojisi Şekil 1 de gösterilmiştir. Psöriaziste gözlenen tipik histopatolojik özellikler epidermis ve üst dermiste gözlenir. Plak tip psöriazis histopatolojisi'nin değişik tipleri vardır. Papillomatoz'dan dolayı suprapapiller epidermiste incelmelerin olduğu net bir şekilde gözlenir. Psöriatik kesitler incelendiğinde ilk göze çarpanın korneal nötrofil koleksiyonları (Munro mikro-abseleri) olduğu belirmektedir. Daha sonra ise spinal tabakadaki benzer koleksiyonlar (Kogoj'un spongiform püstülleri) görülür (44, 45).



Şekil 1. Psöriazis Histopatolojisi (46).

2.1.7.Klinik

Psöriatik lezyonların ayırtıcı özellikleri:

- Lezyonlar düzgün biçimli olup, simetrik görüntüleri ve keskin sınırları vardır.
- Üst yüzeylerinde sedefi andıran skumaların olduğu göze çarpar.
- Skuamın altındaki deri parlak homojen eriteme görünümünde olduğu gözlenir.
- Son olarak, lezyonun üzerindeki skuam uzaklaştırıldığında altında hasarlanmış, genişlemiş kılcallar göze çarpar (Auspitz işareti).

Lezyonlar iğne ucu büyüklüğünde papullerden geniş vücut yüzeylerini kaplayan plaklara değişen boyutlardadır. Psöriazis simetrik olma eğilimindedir (44).

2.1.7.1.Psöriazis Alt tipleri

2.1.7.1.1 Psöriazis Vulgaris (Kronik plak tip psöriazis)

Psöriazis'in en sık görülen formu olup; hastaların yaklaşık %90'ından sorumludur. Ekstremitte ekstensorlerine özellikle de diz ve dirseklere, skalpe, alt lumbosakral bölgeye, kalçaya lokalize olabilen, genital tutulumun görülebildiği karakteristik gözlenir (44).

2.1.7.1.2 Eruptif (Guttat) Psöriazis

Bu tip özellikle çocuklarda daha sık ortaya çıkar. Bu form, genellikle üst ekstremitelerde ve gövdenin üst kısımlarında gözlenip, 0,5-1,5 cm çapında olan küçük lezyonlar şeklindedir. Literatür çalışmalarında sıklıkla HLA-CW6 ile birliktelik bildirilmiştir. Streptokokal boğaz enfeksiyonu guttat psöriazisin başlamasından veya alevlenmesinden sorumludur (27).

2.1.7.1.3 Invers Psöriazis

Psöriazis inversa da psöriazis lezyonları, boyun, genitokrural bölge, axilla, gibi fleksural alanlarda gözlenir. Lezyonlar diğer tiplerde olduğu gibi parlaktır ve ayırt edici sınırları vardır. Skuam genellikle minimal veya yoktur (27).

2.1.7.1.4 Eritrodermik Psöriazis

Psöriazisin hemen hemen tüm vücut yüzeyinin tutulduğu yaygın bir formudur. Kronik plak tip psöriazis'e göre eritem daha belirgindir. Bu tipte gözlenen skuam diğer tiplerden daha farklı olup yüzeysel skuam şeklindedir, kalın yapışık değildir. Eritrodermi hızlı bir şekilde bütün vücudu sarabileceği gibi, kronik plak psöriazis üzerinde, tetikleyici faktörlere veya tedaviye bağlı komplikasyon olarak da gelişebilir. Lenf nodlarında büyüme, ateş ve halsizlik olabilir.

2.1.7.1.5 Pustuler Psöriazis

Generalize Pustuler Psöriazis (Von Zumbusch): Eritemli zeminde nonfoliküler püstüller, yüksek ateş ve periyodik ataklarla seyreden psöriazisin kendine özgü akut bir varyantıdır. Eritemin üzerinde küçük püstüller olarak ortaya çıkan lezyonlar bir araya gelerek daha büyük püstül gölcüklerini oluşturur. Bu tipte gözlenen püstüller tüm vücuda yayılım gösterir. Püstüllerin etrafındaki eritem yayılabilir ve eritrodermiyle sonuçlanabilir (27).

2.1.7.1.6 Psoriatik Artrit

Psöriazisin tek sistemik belirtisi artropatidir. Artrit'in psöriazis hastaları arasında görülme sıklığı %5- 30'dur. Yüzde 10-15 olguda psoriatik artrit semptomları deri lezyonları olmaksızın ortaya çıkar.

2.1.7.1.7 Seboreik Psöriazis

Psoriatik lezyonlar özellikle çıplak olmayan saçlı deri, kaslar, nazolabial kıvrım, intertriginoz alanlar ve alına lokalize yağlı skuamlı eriteme plaklarla kendini gösterir.

Pitrosporumun etiyolojik rolü ispatlanmamış olmasına rağmen antifungal ajanlar faydalı olabilir. Şayet başka lezyon bulunmuyorsa, dermatitten ayrımı zor olabilir (27).

2.1.7.1.8 Lineer ve Zonal Psöriazis

Sık gözlenmeyen bir formdur. Ekstremitelerde psöriazis lezyonları düzgün yerleşim gösterebilir ya da vücutta dermatoma sınırlı lezyon bulunabilir. Altta yatan bir nevusun psöriazise yatkın kişilerde psoriatik sureci tetiklediği düşünülmektedir.

2.1.7.1.9 Napkin Psöriazis

Bez bölgesinde üç altı aylar arasındaki bebeklerde eritemli bir bölge şeklinde başlar ve bunu takip eden birkaç gün sonra gövdede, bacakları da kapsayan, küçük kırmızı papüller şeklinde kendini gösterir. Bu tipin tedavisinde iyi cevap alınır ve bir yaşından sonra kaybolur.

2.1.7.1.10 Psöriazisde Mukozal Lezyonlar

Psöriazisde mukozal tutulum seyrek olarak görülür. Eritrodermik formda dudaklarda skuam görülebilir. Genel pustuler psöriazisde hastaların küçük bir kısmında ağız bölgesinde tutulum olabilir (27).

2.2. Prolidaz

Prolidaz, EC 3.4.13.9. iminopeptidaz, prolin dipeptidaz, peptidaz D olarak bilinen hidrolazlar sınıfında bulunan bir enzimdir. Prolidaz, mikroorganizmalarda ve birçok memeli dokusunda yaygın dağılım gösterir. Doğal enzim sitoplazmik, homodimerik bir metalloenzimdir. Mn^{+2} ye ek olarak enzimin maksimum aktivitesi için aktif merkezinde arginin ve anyonik amino asit artıklarının bulunması gerekir. Mn^{+2} ile prolidaz aktivitesi 5- 10 kat artmaktadır. Bilinen tüm proteazlar monomer yapıda olmasına rağmen tüm prolidazlar dimer yapı gösterir ve ancak bu şekilde katalitik aktiviteye sahiptirler (47).

2.2.1.Prolidaz Geni

Prolidaz geni, insanda 19 numaralı kromozomun kısa kolunda lokalize olup (19p 13.2 bölgesi), sembolü PEPD 'dir (48). Prolidaz 2 izoenzimden oluşur; prolidaz I ve II. bunlar substrat spesifitesi ve bazı biyokimyasal özellikler yönünden birbirinden farklılık göstermektedir. Prolidaz I bütün dokularında vardır. Yürütülen çalışmalarda, prolidaz I 'in bütün iminopeptidlerle etkileşimde bulunmasına rağmen glisin-prolin (gly-pro) dipeptidini tercih ettiği saptanmıştır.

Prolidaz I'in molekül ağırlığının 112 kilodalton (kDa) olduğu ve birbirini tamamlayan eşit molekül ağırlığında 2 alt üiteden oluştuğu (56 kDa) bulunmuştur. Prolidaz II 'nin ise molekül ağırlığının 185 kDa olduğu ve birbirine eş iki alt üiteden (95 kDa) oluştuğu gözlenmiştir (48).

2.2.2. Prolidazın Kollajen Yapım ve Yıkımında Önemi

Kollajen yıkımı interstisyel kollajenaz enziminin kollajen molekülünün anyon ucuna yakın bir yüzeyine bağlanmasıyla başlar.

Prolidaz beslenme ile alınan proteinlerden ve vücuttaki depo kollajeninden amino asitlerin geri kazanılmasında önemli rol oynar. Prolidaz eksikliği prolinin normal döngüsündeki bozulmayla sonuçlanır. Prolidaz eksikliğinde büyük miktarda prolin ve hidroksiprolin üre ile dışarı atılır. İminopeptidler gibi amniyon asitleri bağlar ve sonuç olarak toplam prolin eksikliği oluşur. Prolidaz enzim aktivitesi eritrosit, lökosit ve fibroblastlarda çok düşüktür. Prolidaz enziminin genetik eksikliğinin sonucunda mental gerilik, tekrarlayan infeksiyonlar ve ciltte gözlenen lezyonlar ile karakterize bir klinik tablonun ortaya çıktığı bildirilmiştir

2.2.3. Prolidaz'ın Hastalıklarla İlişkisi

Prolidaz C-ucunda prolin veya hidroksiprolinin amino azotunu içeren peptid bağı bulunduran bileşiklerin hızlı hidrolizini katalizleyen tek enzim olduğu için spesifitesi yüksektir. Prolidaz eksikliği prolinin normal döngüsündeki bozulmayla sonuçlanır.

Prolidaz eksikliğinde büyük miktarda prolin ve hidroksiprolin üre ile dışarı atılır. İminopeptidler gibi aminoasitleri bağlar ve sonuç olarak toplam prolin eksikliği oluşur. Prolidaz enzim aktivitesi eritrosit, lökosit ve fibroblastlarda çok düşüktür.

Yürütülen çalışmalar prolidaz geni'nin bir başka kalıtsal hastalık olan miyotonik distrofi ile ilgili olduğunu göstermiştir. Bu bulgular prolidaz geninin önemini arttırmıştır. Prolidaz açlığı uzun süren deri ülseri, tekrar eden enfeksiyonlar zihinsel engelli splenomegali karakteristik bir yüz görünümü (örneğin zayıf saçlar yassı burun düz alın kalın dudaklar hipertelorizm) gibi çeşitli klinik bulgularla bağlantılıdır. İlk defa 1968 yılında Goadma tarafından tanımlandı. Powell ve arkadaşları prolidaz eksikliği olduğunu gösterdi.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tez çalışmasına, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesine başvuran, klinik olarak kronik orta ve şiddetli plak tip psöriazis tanısı konulan 40 hasta ile herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, alkol, sigara ve ilaç kullanmayan sağlıklı 50 kişi kontrol grubu olarak alındı. Çalışma tek merkezli ve perspektif olarak yürütüldü.

3.1. Gereçler

3.1.1.Deneylerde Kullanılan Cihazlar

Otomatik pipet (20-200µL)	Thermo Scientific	
Otomatik pipet (100-1000µL)	Gilson	
Santrifüj	Nüve NF-800R	
Vorteks	Staapt	
Derin dondurucu (-80°C)	Glacier	
Derin dondurucu (-20°C)	Arçelik	
Isıticılı manyetik karıştırıcı	Stuart US152D	
Karıştırıcı	Stuart SA8	
Hassas terazi	Sartorius TE214S	
Ultraviolet-Visible spektrofotometre	Shimadzu	UV-1601
pH metre	Merck	
Su banyosu	Nüve BM402	

3.1.2.Kullanılan Kimyasal Maddeler

<u>Madde Adı</u>	<u>Formülü</u>	<u>Firma ve Katalog No</u>	
Prolin	C ₅ H ₉ NO ₂	Sigma	P-0380
Glisil-Prolin	C ₇ H ₁₂ N ₂ O ₃	Sigma	G-3002
Alanil-Prolin	C ₈ H ₁₄ N ₂ O ₃	Sigma	A-3253

Glasiyel asetik asit	CH ₃ COOH	Merck	541
Ortofosforik asit	H ₃ PO ₄	Merck	564
Ninhidrin	C ₉ H ₆ O ₄	Merck	6762
Mangan klorür (II) hidrat	MnCl ₂ 2H ₂ O	Merck	5917
Trizma HCL	C ₄ H ₁₁ NO ₃ HCl	Sigma	T-3253
Triklorasetik asit	C ₂ HCl ₃ O ₂	Fluka	91232

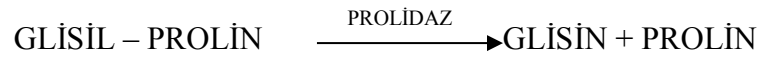
3.2.YÖNTEM

3.2.1. Örneklerin Hazırlanması

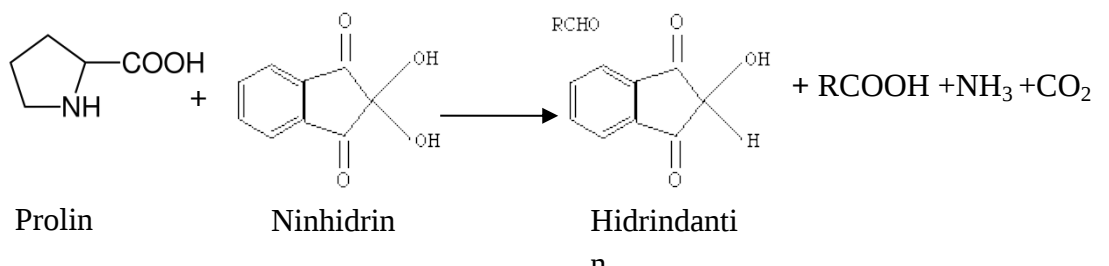
Serum: Çalışmada kullanılan serum örnekleri, Gaziantep Üniversitesi Hastanesine başvuran 50 sağlıklı ve 40 hastadan alınan kanlardan elde edilen Serumlar prolidaz aktivite düzeyi ölçülene kadar -20 °C’ da saklandı.

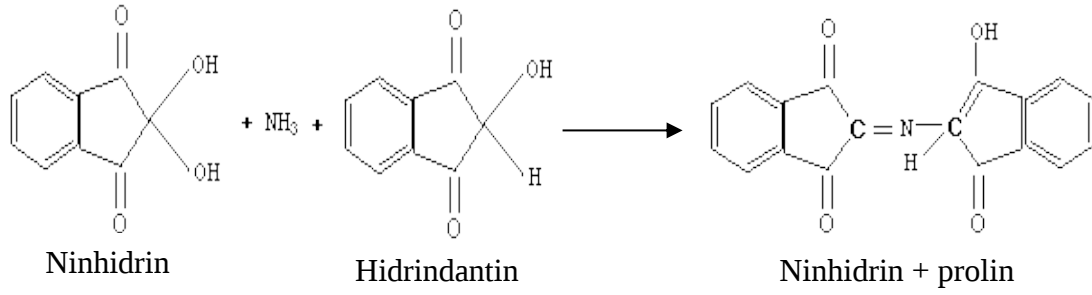
3.2.2. Prolidaz Aktivitesi Ölçüm Yöntemi (Chinard)

Bu çalışmada prolidaz aktivitesi ölçümü için tercih edilen yöntem modifiye Chinard yöntemidir. Kısaca, bu test sırasında Glisil-prolin substrat olarak kullanılır ve enzim-substrat etkileşimi sonucunda oluşan ortamdaki prolin, asitin etkisiyle ninhidrin ile birleşir ve pembe renkli bir bileşik oluşturur. Enzim-substrat etkileşiminin neden olduğu renk değişimindeki rengin şiddeti ortama salınan prolin miktarına bağlıdır. Son olarak meydana gelen renk değişimi spektrofotometrik olarak ölçüldü.



Şekil 2. Prolin’in oluşum basamağı





Şekil 3. Deneyimizde sırasında prolidaz aktivite düzeyini ölçmede kullanılan ninhidrin+prolin bileşiğinin oluşumu.

3.3.2.2. Ayıraçlar

1. Ölçüm öncesinde, prolin standardı seyreltilmek suretiyle hazırlandı. Bunun için prolin standardı (1 mmol/l): 0,012gr L-Prolin distile suda çözünüp son hacim 100 ml olacak şekilde seyreltilti. Daha sonra, hazırlanan stok çözelti küçük miktarlarda bölünüp -20 °C' ye alındı ve deneylerde kullanılmak için saklandı. Çalışma solüsyonu olan 0,15 mmol/l, günlük standart olarak bu stoktan hazırlandı.
2. Ninhidrin Çözeltisi: % 85' lik orto fosforik asitten 16,28 ml alınıp, distile su ile 40 ml' ye tamamlanıp 6 molar orto fosforik asit çözeltisi hazırlandı. 60ml glasiyel asetik asit, 40ml 6 M' lık orto fosforik asit solüsyonu ile karıştırıldı. 2,5 gr ninhidrin çözelti içinde manyetik karıştırıcı ve ısı yardımıyla çözüldü. Bu çözelti 4 °C' de saklandı.
3. Substrat Çözeltisi (Glisil-Prolin: 100 mmol/l): 0,172gr Glisil-Prolin karışımının pH'sını 8'e sabitlemek için karışım distile suda çözüldü ve son hacim 10 ml' ye tamamlandı. Çalışma boyunca çözelti günlük olarak hazırlandı.
4. Mangan (II) Klorür ($MnCl_2 \cdot 2H_2O$: 5mmol/l): Bu çözeltiyi hazırlamak için 0,2 gr mangan (II) klorür distile suda çözülüp son hacim 250 ml' ye tamamlandı. Bozulmadığı bilindiği için günlük olarak hazırlanmadı, uzun süre +4 °C' de saklandı.

5. Tampon: Trizma HCl [Tris (hidroksimetil) – aminometan hidroklorür]: (100 mmol/l pH:8): 7,88gr Trizma distile suda çözüldü ve HCl ve NaOH ile pH ayarı yapıldı. İşlem sonunda çözeltinin son hacmi 500 ml'ye tamamlandı.
6. Triklorasetik Asit (%20' lik): Bu çözelti için 20 gr triklorasetik asit kullanıldı. Triklorasetik asit distile suda çözüldü ve çözeltinin son hacmi 100 ml' ye tamamlandı. Çözelti günlük olarak hazırlanmadı, +4 °C' da saklandı.

3.3.2.3. İşlem

Bu çalışmada kullanılan yöntem literatürde mevcut olan insan eritrosit ve serum prolidaz aktivitesini ölçmede kullanılan yöntemlerin modifikasyonudur. Aşağıda eritrosit prolidazı aktivite ölçümü sırasında uygulanan basamaklar ayrıntılı bir şekilde anlatıldı. Çalışmaya başlamadan önce bu çalışma için ayrılan kontrol ve hasta gruplarına ait serum örnekleri derin dondurucudan alınıp oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Bütün ölçümler çift tekrar çalışıldı.

1. Öncelikle, katılımcılardan alınan 50 µl serum örnekleri, 9.95 ml 2.5 mmol/l $MnCl_2$ ile karıştırıcı yardımıyla karıştırıldı ve 2 saat 37 °C su banyosunda preinkübe edildi.

Not: Literatür çalışmaları insan serumundaki prolidaz aktivitesini eritrosit prolidaz aktivitesinden yaklaşık %6 daha düşük olduğunu göstermiştir. Bu nedenle hesaplama sırasında bu oran değiştirildi. Çalışmamız sırasında elde edilen deney sonuçlarına göre serum 1/40 oranında (tampon + Mn^{+2}) sulandırıldı. Ayrıca, bizim çalışmamızda, literatür çalışmalarına göre 24 saat olan preinkübasyon zamanı 2 saate düşürüldü.

2. Hasta ve kontrol gruplarının katılımcılarından alınan her örnek çift tekrar çalışıldı. Bu nedenle örnekler iki tüpe alındı ve inkübasyon basamağına geçildi.

<u>Ayıracılar</u>	<u>1.tüp (0 zaman)</u>	<u>2.tüp (30.dk)</u>
100 mM substrat (µl)	400	400
100 mM tampon (µl)	400	400

Distile su (µl)	100	100
Preinkübe edilmiş örnek (µl)	100	100

Bu aşamada inkübasyona bırakılan tüplerde kontaminasyon'u engellemek için tüplerin ağzı parafilm ile kapatıldı ve tüpler vorteks ile karıştırıldı. Karışım sonunda tüpler 30 dakika boyunca 37°C'ye ayarlanmış su banyosunda inkübasyona bırakıldı. Inkübasyon sırasında meydana gelen reaksiyonu durdurmak için tüplere 500 µl TCA ilave edildi. Diğer taraftan, sıfır zaman tüplerine inkübasyon dönemi olmadığından 30 dakika tüplerindekiyle aynı hacimde preinkübe edilmiş örnek eklenir eklenmez meydana gelebilecek reaksiyonları durdurmak için 500 µl TCA ilave edildi. TCA ilavesinden sonra sıfır zaman ve 30 dakika tüpleri 5 dakika 2000 rpm'de santrifüj edildi. Santrifüj sonunda oluşan süpernatandan 1ml alındı ve prolidaz aktivitesinin ölçümü için spektrofotometrik analizler yapıldı.

3. Spektrofotometrik ölçüm: Prolidaz aktivitesinin ölçümü sırasında her örnek için 4 ölçüm tüpü hazırlandı. Örneklem çift çalışıldı. Böylece hata payının azaltılması amaçlandı. Her tüpün hazırlanma şekli şu şekildedir:

Ayırıcılar	Kör	Standart	0 zaman	İnkübasyon (30.dk)
Glasiyel asetik asit (ml)	2.5	2.5	2.5	2.5
Süpernatant (ml)	-	-	1	1
Standart (ml)	-	1	-	-
Distile su (ml)	1	-	-	-
Ninhidrin (ml)	0.5	0.5	0.5	0.5

Ölçüm hazırlanan tüpler vorteks yardımı ile iyi karıştırıldıktan sonra 20 dakika 95°C'lik su banyosunda bekletildi. Su banyosundan alınan tüplerdeki reaksiyonu durdurmak için tüpler 10 dakika buzlu su banyosunda soğutulularak ölçümler spektrofotometrede gerçekleştirildi (ölçüm dalga boyu köre karşı 515 nm).

3.3.2.4. Prolidaz Aktivite Düzeyinin Hesaplanması

Prolidaz aktivite düzeyi : $(A-B) \times \frac{[S]}{S} \times \text{Faktör}$

A : İnkübasyon tüpü absorbans değeri

B : Sıfır zaman tüpü absorbans değeri

[S] : Standart konsantrasyonu (mmol/L)

S : Standart absorbans değeri

Faktör : $\frac{\text{Preinkübasyon ortamındaki sulandırma} \times \text{İnkübasyon ortamındaki sulandırma}}{\text{İnkübasyon zamanı}}$

F: $\frac{40 \times 15}{30'}$

Prolidaz aktivite düzeyi: $(A-B) \times \frac{[S]}{S} \times \text{Faktör}$: 1 litrede 1 dakikada oluşan mmol
prolidaz aktivitesi

Prolidaz aktivite düzeyi : $(A-B) \times \frac{[S]}{S} \times \text{Faktör} \times 60$: 1 litrede 1 saatte oluşan mmol
prolidaz aktivitesi

Serumda aktivite tanımı: 1 milimol substratı, 37 °C ve 1 saate değişikliğe uğratan enzim miktarı olarak yapıldı. Birim Ü/L olarak tanımlandı.

3.3. İstatistiksel analiz

Çalışma sırasında elde edilen verilerin istatistiksel analizlerini yürütmek için SPSS 22.0 (SPSS Inc.) paket programı kullanıldı. Elde edilen bütün sonuçlar Ortalama $\pm$ Standart Sapma şeklinde verildi. Ayrıca, deney sonuçlarının normal dağılıma uygunluk testinde Shaphiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım göstermediği için iki bağımsız grup karşılaştırılmasında Man-Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca, değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman's korelasyon analizinden elde edilen rho faktörü ile test edildi. Grafik çizimi için GraphPad Prism 6 programı kullanıldı. Çalışma boyunca yürütülen bütün istatistiksel analizlerde ve değerlendirmelerde 0,05'den küçük p değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 2. Çalışma grubunun demografik verileri

	Hasta	Kontrol	Toplam	P
Örnek sayısı (n)	40	50	90	
Cinsiyet (K/E,n)	17/23	21/29	38/52	0,654
Yaş (Ortalama)	39,30±10.75	33,06±8.29	33±4,72	0,371

Çalışmaya dahil edilen 40 psöriazis hastasından 17'si (%45) kadın, 23'ü (%55) erkek. Kontrol grubu ise 21 (%51) sağlıklı kadın, 29 (51) hastalığı olmayan sağlıklı erkek katılımcı olmak üzere toplam 50 kişiden oluşmaktadır. Sağlıklı kontrollerin ve hastaların yaş ortalamaları sırası ile 33.06 ± 8.29 ve 39.30 ± 10.75 'dir. Hasta ve kontrol grubu arasındaki yaş farkı önemsiz bulundu. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

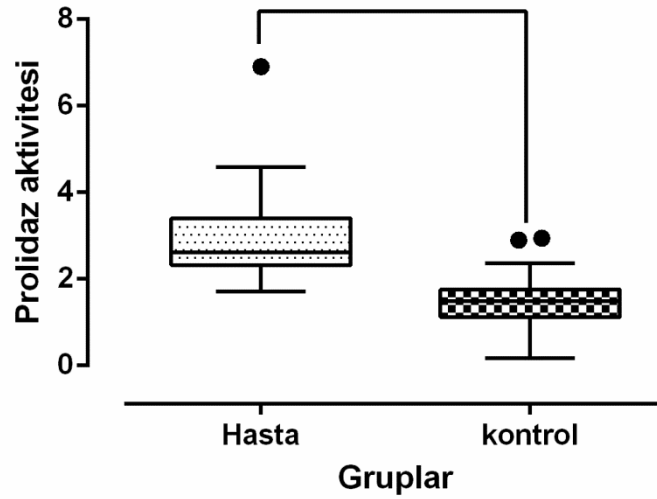
Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup	N	Ortalama	Standart Sapma	P
Prolidaz aktivitesi	Hasta	40	2,936	0,9755	0,000
	Kontrol	50	1,643	1,7177	
Hemoglobin	Hasta	40	14,913	2,0069	0,507
	Kontrol	50	14,637	1,9167	
MCV	Hasta	40	84,115	5,3930	0,145
	Kontrol	50	82,310	6,1109	
Beyaz Küre	Hasta	40	8,931	2,1146	0,242
	Kontrol	50	8,338	2,5713	
Eozinofil	Hasta	40	2,540	1,4842	0,507
	Kontrol	50	2,310	1,7449	
Nötrofil	Hasta	40	57,408	10,7670	0,641
	Kontrol	50	58,478	10,7967	
Platelet	Hasta	40	279	96,08	0,521
	Kontrol	50	275,5	71,33	
Lenfosit	Hasta	40	31,90	10,31	0,617
	Kontrol	50	30,92	9,132	

(p <0,005) anlamlı kabul edildi.

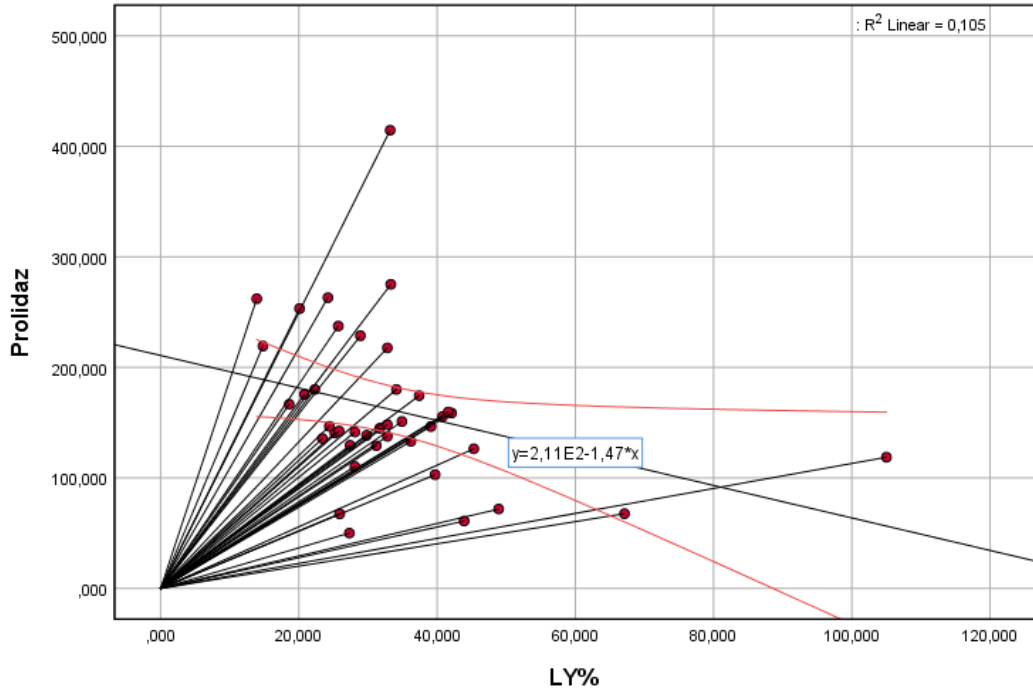
Hasta ve kontrol gruplarında prolidaz aktivitesi ve tam kan değerleri arasında bir ilişki olup olmadığı sorgulandı. Normal dağılım gösteren ve eşit varyansa sahip olan parametrelerin iki grup arasında kıyaslamasında Student t testi kullanılırken, normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametrelerin kıyaslamasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Testlerden elde edilen sonuçlar Tablo 3’de özetlenmiştir.

Hasta ve kontrol gruplarının serum prolidaz aktivitesi değerleri kıyaslandığında hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek derece anlamlı artış gösterdiği saptanmıştır ($p < 0,0001$). Hasta ve kontrol gruplarının tam kan değerleri kıyaslandığında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).



Şekil 4. Hasta ve kontrol grubu kıyaslaması. ($p < 0,0001$).

Hasta ve kontrol grubu kıyaslamalarının histogram grafiği Şekil 4’de gösterilmiştir. Dikdörtgeni oluşturan alt ve üst yatay ve orta çizgiler sırası ile 25. ve 75 ve ortanca yüzdelikleri, dikey çizgiler interkuartil aralığı, noktalar uç değerleri göstermektedir. Analiz sonucunda prolidaz aktivitesinin hasta grubunda, kontrol grubuna göre, istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği belirlendi ($p < 0,0001$).



Şekil 5. LY % ve Prolidaz aktivitesi arasındaki regresyon analizi ($r=0,105$).

Çalışmamızda prolidaz aktivite seviyesi ile hasta kontrol grubu katılımcılarından alınan tam kan parametleri arasındaki ilişki olup olmadığı araştırıldığında, yalnızca hasta grubunda prolidaz aktivitesi ile lenfosit yüzdesi (LY %) arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır. Bu ilişkinin lenfosit yüzde seviyesinin yüksekliği ile açıklanabileceği düşünüldü ($r^2=0,105$; $p<0,0001$). Regresyon analizinde elde edilen ANOVA değerleri ise çalışılan değişkenlerin birbiri ile ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir ($p=0,041$) (Şekil 5).

Tablo 4. Hasta grubu korelasyon analizi

			Beyaz kan hücresi	NE%	PLT	MCV	HGB	EO%	Yaş	LY%	Prolidaz
Spearman's rho	Beyaz kan hücresi	Korelasyon Katsayısı	1,000	0,479	0,300	-0,163	-0,448	-0,387	0,029	-0,296	0,288
		P		0,002	0,060	0,314	0,004	0,014	0,858	0,064	0,072
		N	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	NE%	Korelasyon Katsayısı	0,479	1,000	0,127	0,077	0,042	-0,364	0,106	-0,683	0,298
		P	0,002		0,434	0,636	0,798	0,021	0,514	0,000	0,062
		N	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	PLT	Korelasyon Katsayısı	0,300	0,127	1,000	0,003	-0,39	-0,242	-0,114	0,034	0,175
		P	0,060	0,434		0,983	0,013	0,132	0,485	0,836	0,281
		N	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	MCV	Korelasyon Katsayısı	-0,163	0,077	0,003	1,000	0,517	-0,121	0,433	0,099	-0,034
		P	0,314	0,636	0,983		0,001	0,455	0,005	0,542	0,833
		N	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	HGB	Korelasyon Katsayısı	-0,448	0,042	-0,39	0,517	1,000	-0,001	0,123	-0,056	-0,049
		P	0,004	0,798	0,013	0,001		0,996	0,448	0,730	0,762
		N	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	EO%	Korelasyon Katsayısı	-0,387	-0,364	-0,242	-0,121	-0,001	1,000	-0,017	0,036	-0,193
		P	0,014	0,021	0,132	0,455	0,996		0,916	0,825	0,233
		N	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	Yaş	Korelasyon Katsayısı	0,029	0,106	-0,114	0,433	0,123	-0,017	1,000	-0,131	0,208
		P	0,858	0,514	0,485	0,005	0,448	0,916		0,421	0,197
		N	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	LY%	Korelasyon Katsayısı	-0,296	-0,683	0,034	0,099	-0,056	0,036	-0,131	1,000	-0,381
		P	0,064	0,000	0,836	0,542	0,730	0,825	0,421		0,015
		N	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	Prolidaz	Korelasyon Katsayısı	0,288	0,298	0,175	-0,034	-0,049	-0,193	0,208	-0,381	1,000
		P	0,072	0,062	0,281	0,833	0,762	0,233	0,197	0,015	
		N	40	40	40	40	40	40	40	40	40

(p <0,005) anlamlı kabul edildi.

Tablo 5. Kontrol grubu korelasyon analizi

			Beyaz kan hücresi	NE%	LY%	HGB	EO%	MCV	PLT	Prolidaz	Yaş
Spearman's rho	Beyaz kan hücresi	Korelasyon Katsayısı	1,000	0,623	-0,492	-0,167	-0,232	-0,089	0,389	0,050	0,123
		P		0,000	0,000	0,253	0,108	0,541	0,006	0,733	0,401
		N	49	48	49	49	49	49	49	49	49
	NE%	Korelasyon Katsayısı	0,623	1,000	-0,938	-0,063	-0,561	-0,053	0,070	0,018	0,187
		P	0,000		0,000	0,671	0,000	0,721	0,637	0,903	0,204
		N	48	48	48	48	48	48	48	48	48
	LY%	Korelasyon Katsayısı	-0,492	-0,938	1,000	-0,019	0,369	0,013	-0,031	0,016	-0,243
		P	0,000	0,000		0,895	0,009	0,930	0,831	0,911	0,092
		N	49	48	49	49	49	49	49	49	49
	HGB	Korelasyon Katsayısı	-0,167	-0,063	-0,019	1,000	0,122	0,306	-0,208	-0,137	-0,171
		P	0,253	0,671	0,895		0,404	0,032	0,151	0,348	0,240
		N	49	48	49	49	49	49	49	49	49
	EO%	Korelasyon Katsayısı	-0,232	-0,561	0,369	0,122	1,000	0,084	-0,018	-0,036	0,109
		P	0,108	0,000	0,009	0,404		0,566	0,901	0,805	0,456
		N	49	48	49	49	49	49	49	49	49
	MCV	Korelasyon Katsayısı	-0,089	-0,053	0,013	0,306	0,084	1,000	-0,235	0,278	-0,215
		P	0,541	0,721	0,930	0,032	0,566		0,104	0,053	0,138
		N	49	48	49	49	49	49	49	49	49
	PLT	Korelasyon Katsayısı	0,389	0,070	-0,031	-0,208	-0,018	-0,235	1,000	-0,054	-0,218
		P	0,006	0,637	0,831	0,151	0,901	0,104		0,710	0,133
		N	49	48	49	49	49	49	49	49	49
	Prolidaz	Korelasyon Katsayısı	0,050	0,018	0,016	-0,137	-0,036	0,278	-0,054	1,000	-0,220
		P	0,733	0,903	0,911	0,348	0,805	0,053	0,710		0,129
		N	49	48	49	49	49	49	49	49	49
	Yaş	Korelasyon Katsayısı	0,123	0,187	-0,243	-0,171	0,109	-0,215	-0,218	-0,220	1,000
		P	0,401	0,204	0,092	0,240	0,456	0,138	0,133	0,129	
		N	49	48	49	49	49	49	49	49	49

(p <0,005) anlamlı kabul edildi.

Bu ilişkinin yönünü ve kuvvetini belirlemek için Spearman's korelasyon analizi yürütülmüştür. Buna göre yalnızca hasta grubunda prolidaz ativitesi ile LY % değerleri arasında negatif yönlü zayıf ilişki saptanmıştır. Başka prolidaz ile ilişkili olduğu

saptanan değer bulunmamaktadır. Kontrol ve hasta grubunda elde edilen sonuçlar tablo 4 ve tablo 5’de özetlenmiştir.



5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Psöriazis deride antijen salgılayan immun hücrelerin başlattığı, kronik T hücre uyarımının olduğu immün aracılı enflamatuvar bir deri rahatsızlığıdır. Zaman içerisinde yürütülen çalışmalar yardımıyla psöriazisin immünolojik temeli anlaşıldı. Söz konusu bulgular bu hastalığın yalnızca deride olmadığı bunun ötesinde sistemik bir hastalık olduğu fikrini ön plana çıkartmıştır (49). Bu durum psöriazisin, eşlik edebilecek olası hastalıklar yönünden araştırılması gerektiğini ortaya koymuştur. Psöriazisin patogenezi tam olarak açıklanamamakla birlikte temel fizyopatolojik olay; epidermal hücre proliferasyonunun artışı ve inflamasyon tablosunun olduğu düşünülürken son yıllarda yapılan çalışmalar, psöriazisin özellikle T lenfosit aracılı otoimmun inflamatuvar bir hastalık olduğunu düşündürmektedir.

Prolidaz aktivitesi, hücreler arası boşluğun önemli bir elemanı olan kollajen proteininin metabolizmasını yansıtmaları bakımından pek çok hastalığın etiyopatogenezi, ilerlemesi ve klinik seyri ile değişikliğe uğraması muhtemel gözükmektedir. Psöriazis hastalarında inflamasyona bağlı olarak kollajen proteinlerinin metabolizmaları yıkımının hızlanmasına bağlı olarak önemli ölçüde değişikliğe uğramıştır. Kollajen metabolizmasındaki bu değişikliklerin psöriaziste meydana gelen klinik ve patolojik olayların hangisine bağlı olduğu belli değildir. Prolidaz enzim aktivitesinin psöriazis hastalarındaki rolünün belirlenebilmesi çok daha detaylı ve geniş kapsamlı ileri çalışmaları gerektirmektedir. Hastalarda tespit ettiğimiz yüksek prolidaz aktivitesinin düzeyleri; bize kollajen yıkımını ve dolayısıyla metabolizmasının hızının arttığını gösteren önemli bir biyokimyasal parametredir.

Prolidaz enzim aktivitesi ile ilgili çalışmalar son yıllarda artarak devam etmektedir. Yapılmış çalışmalara göre doku yıkımının arttığı durumlarda prolidaz enzim aktivitesin arttığı söylenebilir (50-53). Prolidaz enzim aktivitesinin azalması ise kollajen yapısını bozmasıyla bazı hastalıkların etiyolojisinde rol oynayabilir.

Yaptığımız detaylı incelemede yetişkin psöriazis hastalarının serum oksidatif stres düzeyi ile ilgili farklı çalışmalar olmasına rağmen, serum prolidaz enzim aktivitesi ile ilgili çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda psöriazis hastalarının

serum prolidaz aktivitesi düzeyi çalışılarak bu alandaki bilgi boşluğunun doldurulması hedeflendi.

Çalışmamızın sonucunda, hasta grubunun değerleri ile kontrol grubu değerleri istatistiksel olarak karşılaştırdığımızda hasta grubunda prolidaz enzim aktivitesini anlamlı olarak yüksek olduğunu gördük ($t=8,075$; $p<0,0001$). Literatür çalışmaları bulgumuzu desteklemektedir.

Chamson ve arkadaşları prolidaz eksikliğinde en önemli değişikliğin kollajen yıkımının hızla artması olduğunu saptamışlardır. Chamson ve arkadaşları bu olayın gerçekte bağ dokusu hastalığının değil, kollajen biyosentezinin azalan prolin havuzu tarafından kısıtlanmasından kaynaklandığını düşünmektedirler (54).

Powel ve arkadaşları prolidaz enzim aktivitesinin genetik eksikliği sonucunda mental gerilik, deri lezyonları ve tekrar eden infeksiyonlar ile karakterize bir klinik tablonun ortaya çıktığını bildirmişlerdir (55).

Sezen ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada iskemik kardiyomiyopatisi olan hastalarda serum prolidaz aktivitesini düşük bulmuşlardır (52). Gencer ve arkadaşları yaptıkları bir diğer çalışmada ise kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda serum prolidaz aktivitesi düşük bulunmuştur (56).

Jung ve arkadaşlarının yaptıkları bir hayvan deneyi modelinde, farede gelişimsel kardiyak hipertrofi ile serum prolidaz aktivite azlığı arasında bir ilişki tespit etmişler ve azalmış prolidaz aktivitesinin, yetersiz doku yıkımı sebebi ile hipertrofik kardiyomiyopatiye neden olabileceğini düşünmüşlerdir (57). Bu konuda yapılan farklı çalışmalarda serum prolidaz enzim aktivitesindeki yetersizliğin, kollajen yapısını bozup, sağlam olmayan bir bağ dokusu yapımına neden olabileceği ve serum prolidaz aktivite azlığının bu hastalıkların etiyolojisinde rol oynayabileceği söylenebilir.

Kardiyomiyopati'li hastalarda, serum prolidaz enzim aktivitesinin seviyeleri ve oksidatif stres parametreleri çalışılmış ve hastalığın ilerleyen dönemlerinde klinik bulgular kötüleştikçe prolidaz aktivitesinde artış gözlenmiştir (52). Myara ve arkadaşları yapmış olduğu bir çalışmada ise serum prolidaz aktivitesinin karaciğer sirozunda

arttığını bildirilmiştir (58). Karaciğer sirozunda prolidaz aktivite artışının metabolizmada artmış kollajen sentezinden kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir (58).

Yıldız ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada koroner arter hastalığının şiddeti ile artmış serum prolidaz aktivitesi arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (59).

Altay ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada kemiklerde doku yıkımı ile giden Legg Calve Perthes hastalarında serum prolidaz aktivitesi artmış olarak bulunmuştur (48). Bu hastalarda artmış doku yıkımına bağlı olarak, prolidaz enzim aktivitesinin artabileceği ifade edilmiştir. Demirbağ ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada ise, sol ventrikül hipertrofisinden bağımsız olarak hipertansiyonun kollajen yıkımını arttırarak serum prolidaz aktivitesini arttırdığı tespit edilmiştir (60).

Çakmak ve arkadaşları, talasemi hastaları üzerinde yaptıkları bir çalışmada, sağlıklı kontrol grubuna göre hastaların serum prolidaz aktivitesinin arttığını bulmuşlardır (50). Prolidaz aktivitesi hasarlanmış dokudaki proteinlerin yıkımında önemli rolü vardır. Çakmak ve arkadaşları talasemi hastalarında demir birikimine bağlı olan doku hasarı sonucu prolidaz aktivitesinin artmış olmasının beklenebileceğini göstermişlerdir. Bronşiyal astımlı hastalarda yapılan bir diğer çalışmada ise prolidaz aktivitesinin artmış olduğu, bunun bronşiyollerdeki mukoza hücrelerinde gelişen enflamasyon ve fibrozise bağlı olduğu tespit edilmiştir (61).

Gümüş ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada akciğer tüberkülozlu hastalarda serum prolidaz aktivitesini artmış olarak bulmuşlar ve prolidaz aktivitesindeki bu artışı tüberküloza sekonder gelişen doku yıkımına bağlamışlardır (51). Akciğer tüberkülozunda hasarlı olan dokudaki proteinlerin yıkımı için prolidaz enzim aktivitesinin artmış olması beklenebilir.

Bütün bu bulgular prolidaz aktivitesi seviyesi ile doku yıkımı arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Literatürdeki bu çalışmalar bizim çalışmamızı destekler niteliktedir. Çeşitli hastalıklarda, doku yıkımı sonucu prolidaz aktivitesi değişmekte ve yıkımla paralellik göstermektedir.

Sonuç ve Öneriler

1- Psöriazis hastalarının serum prolidaz aktivitesi seviyesinde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı artış gözlemlendi ($t=8,075$; $p<0,0001$).

2- Hasta ve kontrol grubundan alınan örneklerden yapılan tam kan ölçümleri ile prolidaz aktiviteleri arasında bir ilişki olup olmadığı incelendiğinde çok zayıf şiddette, pozitif yönde bir korelasyon bulundu. Bu ilişkinin lenfosit yüzde seviyesinin yüksekliği ile açıklanabileceği düşünüldü ($r=0,105$; $p<0,0001$).

3- Hasta grubunda prolidaz aktivitesi ile lenfosit oranı arasında anlamlı negatif zayıf ilişki olduğu saptandı. ($r=0,105$; $p<0,0001$)



6. KAYNAKÇALAR

1. Gisondi P, Del Giglio M, Girolomoni G. Treatment Approaches to Moderate to Severe Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2017;18.
2. Ferrandiz C, Bordas X, Garcia-Patos V, Puig S, Pujol R, Smandia A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15:20-23.
3. Noe MH, Shin DB, Wan MT, Gelfand JM. Objective Measures of Psoriasis Severity Predict Mortality: A Prospective Population-Based Cohort Study. *J Invest Dermatol.* 2018;138:228-230.
4. AlMutairi N, Abouzaid HA. Safety of biologic agents for psoriasis in patients with viral hepatitis. *J Dermatolog Treat.* 2018:1-19.
5. Beecker J, Joo J. Treatment of Moderate to Severe Psoriasis With High-Dose (450-mg) Secukinumab: Case Reports of Off-Label Use. *J Cutan Med Surg.* 2018;22:86-88.
6. Brooks JK. Psoriasis: A review of systemic comorbidities and dental management considerations. *Quintessence Int.* 2018:1-9.
7. Alam M. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. *Archives of Dermatology.* 2004;140:372-372.
8. Yılmaz HO. Psoriasis vulgarisli hastalarda sitotoksik T lenfosit antijen-4 gen polimorfizmlerinin araştırılması. 2013, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
9. Van de Kerkhof P SJ. Psoriasis. *Dermatology.* Ed Bologna JL, Rapini RP Spain, Mosby,. 2008;125-149.
10. Bunker CB, Piguet V. HIV and the skin. *Rook's Textbook of Dermatology.* 2016.
11. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *Journal of Investigative Dermatology.* 2013;133:377-385.
12. Dattilo G, Imbalzano E, Casale M, Guarneri C, Borgia F, Mondello S, Lagana P, Romano P, Oreto G, Cannavo S. Psoriasis and Cardiovascular Risk: Correlation Between Psoriasis and Cardiovascular Functional Indices. *Angiology.* 2018;69:31-37.

13. Gudjonsson J, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clinical & Experimental Immunology*. 2004;135:1-8.
14. Je G. elder Jt Psoriasis: epidemiology. *clinics in Dermatology*. 2007.
15. Awad SM, Attallah DA, Salama RH, Mahran AM, Abu El-Hamed E. Serum levels of psoriasin (S100A7) and koebnerisin (S100A15) as potential markers of atherosclerosis in patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2018.
16. Kundakci N, Türsen Ü, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *International journal of dermatology*. 2002;41:220-224.
17. Capon F, Trembath RC, Barker JN. An update on the genetics of psoriasis. *Dermatologic clinics*. 2004;22:339-347.
18. Capon F, Munro M, Trembath R, Barker J. Searching for the major histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene. *Journal of investigative dermatology*. 2002;118:745-751.
19. Veal C, Clough R, Barber R, Mason S, Tillman D, Ferry B, Jones A, Ameen M, Balendran N, Powis S. Identification of a novel psoriasis susceptibility locus at 1p and evidence of epistasis between PSORS1 and candidate loci. *Journal of medical genetics*. 2001;38:7-13.
20. Helms C, Cao L, Krueger JG, Wijsman EM, Chamian F, Gordon D, Heffernan M, Daw JAW, Robarge J, Ott J. A putative RUNX1 binding site variant between SLC9A3R1 and NAT9 is associated with susceptibility to psoriasis. *Nature genetics*. 2003;35:349-356.
21. Capon F, Semprini S, Novelli G, Chimenti S, Fabrizi G, Zambruno G, Murgia S, Carcassi C, Fazio M, Mingarelli R. Fine mapping of the PSORS4 psoriasis susceptibility region on chromosome 1q21. *Journal of investigative dermatology*. 2001;116:728-730.
22. Karason A, Gudjonsson JE, Upmanyu R, Antonsdottir AA, Hauksson VB, Runasdottir EH, Jonsson HH, Gudbjartsson DF, Frigge ML, Kong A. A susceptibility gene for psoriatic arthritis maps to chromosome 16q: evidence for imprinting. *The American Journal of Human Genetics*. 2003;72:125-131.
23. Dolenga M, Hechtman P. Prolidase deficiency in cultured human fibroblasts: biochemical pathology and iminodipeptide-enhanced growth. *Pediatr Res*. 1992;32:479-482.

24. Gudjonsson J, Elder J: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller. AS, Leffell. DJ, Wolff K, editors. New York, McGraw Hill; 2012; 197-232.
25. Amor-Dorado JC, Barreira-Fernandez MP, Pina T, Vazquez-Rodriguez TR, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Investigations into audiovestibular manifestations in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2014;41:2018-2026.
26. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest.* 2004;113:1664-1675.
27. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol.* 2007;25:535-546.
28. Bebars SMM, Al-Sharaky DR, Gaber MA, Afify DR. Immunohistochemical Expression of Caspase-3 in Psoriasis. *J Clin Diagn Res.* 2017;11:EC01-EC05.
29. Naldi L, Peli L, Parazzini F, Carrel CF, Psoriasis Study Group of the Italian Group for Epidemiological Research in D. Family history of psoriasis, stressful life events, and recent infectious disease are risk factors for a first episode of acute guttate psoriasis: results of a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:433-438.
30. Acosta-Felquer ML, Ruta S, Rosa J, Marin J, Ferreyra-Garrot L, Galimberti ML, Galimberti R, Garcia-Monaco R, Soriano ER. Ultrasound enthesal abnormalities at the distal interphalangeal joints and clinical nail involvement in patients with psoriasis and psoriatic arthritis, supporting the nail-enthesitis theory. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47:338-342.
31. Rosenberg EW, Belew PW. Improvement of psoriasis of the scalp with ketoconazole. *Arch Dermatol.* 1982;118:370-371.
32. Farr PM, Krause LB, Marks JM, Shuster S. Response of scalp psoriasis to oral ketoconazole. *Lancet.* 1985;2:921-922.
33. Naldi L. Cigarette smoking and psoriasis. *Clin Dermatol.* 1998;16:571-574.
34. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25:107-110.
35. Blauvelt A, Papp KA, Lebwohl MG, Green LJ, Hsu S, Bhatt V, Rastogi S, Pillai R, Israel R. Rapid onset of action in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with brodalumab: A pooled analysis of data from two phase 3 randomized clinical trials (AMAGINE-2 and AMAGINE-3). *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:372-374.
36. Huang YH, Yang LC, Hui RY, Chang YC, Yang YW, Yang CH, Chen YH, Chung WH, Kuan YZ, Chiu CS. Relationships between obesity and the clinical severity of psoriasis in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:1035-1039.

37. Friedman JM. A tale of two hormones. *Nat Med*. 2010;16:1100-1106.
38. Uddin S, Hussain AR, Siraj AK, Khan OS, Bavi PP, Al-Kuraya KS. Role of leptin and its receptors in the pathogenesis of thyroid cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2011;4:637-643.
39. Azfar RS, Gelfand JM. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20:416-422.
40. Braun-Falco O: Diseases of the blood vessels. U: Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 2. potpuno izmijenjeno izdanje. Berlin: Springer Verlag; 2000.
41. Coimbra S, Figueiredo A, Castro E, Rocha-Pereira P, Santos-Silva A. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis. *Int J Dermatol*. 2012;51:389-395; quiz 395-388.
42. Lee MR, Cooper AJ. Immunopathogenesis of psoriasis. *Australas J Dermatol*. 2006;47:151-159.
43. Sweeney CM, Tobin AM, Kirby B. Innate immunity in the pathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2011;303:691-705.
44. Christophers E. Psoriasis— epidemiology and clinical spectrum. *Clinical and experimental dermatology*. 2001;26:314-320.
45. Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007;25:524-528.
46. Prof. Dr. Hulusi Behçet Kütüphanesi, <http://www.hulusibehcet.net/dersler/psoriasis5.htm>, Erişim tarihi: 21 Haziran 2018.
47. Kucukdurmaz F, Efe E, Celik A, Dagli H, Kilinc M, Resim S. Evaluation of serum prolidase activity and oxidative stress markers in men with BPH and prostate cancer. *BMC Urol*. 2017;17:116.
48. Altay MA, Erturk C, Levent A, Cetin BV, Aksoy N. Serum prolidase activity and oxidative-antioxidative status in patients with developmental dysplasia of the hip and its relationship with radiographic severity. *Redox Rep*. 2017;22:227-234.
49. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2006;298:321-328.
50. Cakmak A, Soker M, Koc A, Aksoy N. Prolidase activity and oxidative status in patients with thalassemia major. *J Clin Lab Anal*. 2010;24:6-11.

51. Gumus S, Yaman H, Ozcan O, Deniz O, Karaman B, Cakir E, Tozkoparan E, Ozkan M, Bilgic H. Serum prolidase activity in patients with pulmonary tuberculosis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2011;71:467-472.
52. Sezen Y, Bas M, Altiparmak H, Yildiz A, Buyukhatipoglu H, Faruk Dag O, Kaya Z, Aksoy N. Serum prolidase activity in idiopathic and ischemic cardiomyopathy patients. *J Clin Lab Anal*. 2010;24:213-218.
53. Vural M, Camuzcuoglu H, Toy H, Aksoy N. Amniotic fluid prolidase activity and oxidative status in neural tube defects. *Fetal Diagn Ther*. 2010;28:34-39.
54. Chamson A, Voigtlander V, Myara I, Frey J. Collagen biosynthesis anomalies in prolidase deficiency: effect of glycyl-L-proline on the degradation of newly synthesized collagen. *Clin Physiol Biochem*. 1989;7:128-136.
55. Powell GF, Rasco MA, Maniscalco RM. A prolidase deficiency in man with iminopeptiduria. *Metabolism*. 1974;23:505-513.
56. Gencer M, Aksoy N, Dagli EC, Uzer E, Aksoy S, Selek S, Celik H, Cakir H. Prolidase activity dysregulation and its correlation with oxidative-antioxidative status in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Lab Anal*. 2011;25:8-13.
57. Jung S, Silvius D, Nolan KA, Borchert GL, Millet YH, Phang JM, Gunn TM. Developmental cardiac hypertrophy in a mouse model of prolidase deficiency. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011;91:204-217.
58. Myara I, Myara A, Mangeot M, Fabre M, Charpentier C, Lemonnier A. Plasma prolidase activity: a possible index of collagen catabolism in chronic liver disease. *Clin Chem*. 1984;30:211-215.
59. Yildiz A, Demirbag R, Yilmaz R, Gur M, Altiparmak IH, Akyol S, Aksoy N, Ocak AR, Erel O. The association of serum prolidase activity with the presence and severity of coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2008;19:319-325.
60. Demirbag R, Yildiz A, Gur M, Yilmaz R, Elci K, Aksoy N. Serum prolidase activity in patients with hypertension and its relation with left ventricular hypertrophy. *Clin Biochem*. 2007;40:1020-1025.
61. Kaleli S, Akkaya A, Akdogan M, Gultekin F. The effects of different treatments on prolidase and antioxidant enzyme activities in patients with bronchial asthma. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2006;22:35-39.