

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVÎ HASTALIKLAR
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Yrd. Doç. Dr. Selma KORKMAZ

**AKNE VULGARİS OLGULARINDA SERUM
PROLİDAZ DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Elif GÜNAY

EDİRNE- 2016

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVÎ HASTALIKLAR
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Yrd. Doç. Dr. Selma KORKMAZ

**AKNE VULGARİS OLGULARINDA SERUM
PROLİDAZ DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Elif GÜNAY

EDİRNE- 2016

Çalışma, Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje no:2015-51).

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerimin gelişmesinde büyük katkıları bulunan, tez çalışmamda her türlü yardım ve desteği sağlayan kıymetli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Selma KORKMAZ'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Bu süre içerisinde tecrübe ve bilgileri ile yetişmemde emeği geçen hocalarım Sayın Prof. Dr. Süleyman PİŐKİN'e, Sayın Öğr. Gör. Dr. Sezin FIŐICIOĐLU'na ve Anabilim Dalımızın emekli öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Adnan GÖRGÜLÜ ile Sayın Prof. Dr. Özer ARICAN'a, dış kurum rotasyonunda bulunduğum sürede, bilgi ve becerilerime buldukları katkılardan dolayı Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevî Hastalıklar Anabilim Dalı öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. İdil ÜNAL'a, Sayın Prof. Dr. Fezal ÖZDEMİR'e, Sayın Prof. Dr. Işıl KILINÇ'a, Sayın Prof. Dr. İlgen ERTAM'a, Sayın Prof. Dr. Tuğrul DERELİ'ye; ayrıca tezimin istatistiksel analizlerini yapan Sayın Yrd. Doç. Dr. Fatma Nesrin TURAN'a ve değerli asistan arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

Her zaman manevî destekleriyle yanımda olan aileme sonsuz sevgilerimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-----------|
| GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| GENEL BİLGİLER | 3 |
| AKNE VULGARİS | 3 |
| KOLLAJEN, PROLİDAZ VE ENFLAMASYON | 12 |
| GEREÇ VE YÖNTEMLER | 17 |
| BULGULAR | 21 |
| TARTIŞMA | 31 |
| SONUÇLAR | 36 |
| ÖZET | 37 |
| SUMMARY | 39 |
| KAYNAKLAR | 41 |
| EKLER | |

SİMGE VE KISALTMALAR

| | |
|----------------------------------|---|
| COX-2: | Siklooksijenaz-2 |
| CRH: | Corticotropin Releasing Hormone (Kortikotropin Salıverici Hormon) |
| DHT: | Dihidrotestosteron |
| ESM: | Ekstrasellüler Matriks |
| FGF: | Fibroblast Growth Factor |
| GAS: | Global Akne Skoru |
| GER: | Granüllü Endoplazmik Retikulum |
| HIF-1: | Hypoxia Inducible Factor-1 |
| IL: | İnterlökin |
| LPS: | Lipopolisakkarit |
| LT: | Lökotrien |
| MMP: | Matriks Metalloproteinaz (lar) |
| <i>P. acnes:</i> | <i>Propionibacterium acnes</i> |
| PAF: | Platelet Activating Factor |
| PAR: | Protease Activated Receptor |
| PDGF: | Platelet Derived Growth Factor |
| PG: | Prostaglandin |
| PPAR-γ: | Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör-gama |
| PSÜ: | Pilosebase Ünite |
| SP: | Substance P (P maddesi) |
| SPA: | Serum Prolidaz Aktivitesi |

TGF- β : Transforming Growth Factor-beta
Th: T- helper
TLR: Toll Like Reseptör
TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör-alfa
UV: Ultraviyole
VEGF: Vascular Endotelial Growth Factor
 α -MSH: Alfa-Melanocyte Stimulating Hormone
5-LOX: 5-Lipooksijenaz



GİRİŞ VE AMAÇ

Akne vulgaris, adolesan ve genç erişkin popülasyonda % 80'e kadar ulaşan oranda görülen, pilosebase ünitenin kronik enflamatuvar bir hastalığıdır. Akne vulgaris, vücudun hormona duyarlı sebace glanddan zengin yüz, göğüs, sırt, üst kollar gibi bölgelerinde görülmektedir. Hastalığın etyopatogenezinde, pilosebase ünitede (PSÜ) *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) kolonizasyonu ile birlikte, keratinosit proliferasyonu sonucu folliküler tıkaç oluşumu vardır. Pubertede artan androjenlerin etkisiyle sebace glandlarda sebum sentez ve salınımı hızlanır. Bunun sonucunda folliküler kanalda biriken sebum, follikül duvarına hasar verir. Bu hasar sonrasında çevre dokuya sebum, keratin, *P. acnes* ve *P. acnes*'in enzimatik aktivitesi sonucu, sebumun hidrolize edilmesiyle açığa çıkan serbest yağ asitleri yayılır. İmmunojenik özellikte olan bu maddeler, follikül çevresindeki dokuda proenflamatuvar sitokin üretimi ve enflamatuvar yanıtın başlamasında primer rol alırlar (1).

Doku hasarının gelişmesi sonucunda patojen mikroorganizmalar, monosit/makrofajlar üzerindeki ekstrasellüler Toll Like Reseptör (TLR) 2 ve 4'e bağlanarak Th1/Th17 (T helper) lenfositleri uyarır. Bu uyarı sonucunda dokuda proenflamatuvar sitokinler olan interlökin (IL) 1 β , IL-6, IL-12, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), transforming growth faktör-beta (TGF- β) salınımı gerçekleşir; dokuda enflamasyon ve buna bağlı aknenin enflamatuvar lezyonları gelişir. Enflamasyonun gelişimiyle birlikte dokuda anjiogenez ve fibroblast göçü gerçekleşir, matriks metalloproteinazlar (MMP) aktiflenir. Özellikle TGF- β 'nin bu fibroblastları stimüle etmesi sonucunda başlıca tip I, III ve V kollajen, proteoglikanlar, fibronektin senteziyle bağ doku oluşumu ve fibrozis süreci tetiklenir. Enflamasyonun uzun sürmesiyle skatris oluşumu artar. Bu süreçte kollajen döngüsündeki prolin içeren peptitlerin yıkımı ve yeniden

dönüşümünde son basamağı katalizleyen sitozolik bir eksopeptidaz olan prolidaz görev alır. Prolidaz, büyüme ve transkripsiyon faktörlerinin yeniden düzenlenmesiyle yara iyileşmesi, enflamasyon ve anjiogeneze önem arz etmektedir (2). Yapılan çalışmalarda psoriasis vulgaris, keloid gibi dermatolojik hastalıklarda, romatoid artrit, kronik karaciğer hastalığı, osteoartrit gibi kollajen döngüsünün hızlanmış olduğu kronik hastalıklarda serum prolidaz aktivitesinin (SPA) arttığı saptanmıştır. Ayrıca yara iyileşme sürecinde de serum prolidaz aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (3). Literatürde akne vulgaris olgularında serum prolidaz düzeyi ile ilgili herhangi bir çalışma yoktur.

Uçar ve ark. (4) romatoid artrit, ankilozan spondilit ve kontrollerden oluşan gönüllülerde SPA'yı incelemişler, serum prolidaz aktivitesini belirgin sistemik enflamasyonun daha fazla olduğu romatoid artrit vakalarında, daha az olduğu ankilozan spondilit vakalarına göre daha yüksek, her iki hasta grubunda ise kontrollere göre daha düşük bulmuşlardır. Pek çok kronik enflamatuar hastalıkta hızlanan kollajen döngüsüyle ilişkili olarak, hassas bir enflamasyon belirteci olan serum prolidaz düzeyi artmıştır. Akne vulgariste de benzer şekilde enflamasyonun şiddetini hastalığın klinik bulgularından nodülökistik, papülopüstüler, açık-kapalı komedonal lezyonların varlığının yansıttığı bilinmektedir. Bu nedenle bu çalışmada benzer bir gruplama ile papülopüstüler-nodülökistik akne, komedonal akne ve kontrol gruplarına göre prolidaz aktivitesinin yüksek bulunacağı öngörülmekte, ayrıca derideki bu lokal enflamasyonun sistemik enflamasyon belirteçlerine yansıyabileceği düşünülmektedir.

Akne vulgaris, yıllar boyu devam etmesi, skar gibi kalıcı şekil bozukluğuna neden olabilmesi nedeniyle toplumdan uzaklaşma ve depresyona sebep olabilmektedir. Gelişen skatrisler aynı zamanda uzun, riskli ya da maddi yönden zorlayıcı olan tedavilere gereksinim doğurmaktadır.

Bu çalışma ile, akne vulgariste serum prolidaz düzeyinin, enflamasyonun şiddetiyle ilişkisi araştırılması; bahsi geçen fiziksel ve ruhsal bozuklukları en aza indirebilecek yeni tedavilere yönelik çalışmalar için veri niteliği taşıyabilecek sonuçlar elde edilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

AKNE VULGARİS

Tanım ve Epidemiyoloji

"Akne" terimi ilk olarak 6. yüzyılda imparator Justinian'ın hekimi Aetius Amientus tarafından kullanılmış, sonrasında Latince'ye çevrilmiştir. Yunanca uç anlamına gelen '*acme*' sözcüğünden geldiği ya da orjinal bir terim olduğu kesin değildir (5).

Akne vulgaris, PSÜ'nün en sık görülen kronik enflamatuvar, multifaktöryel hastalığıdır (5). Her yaşta görülebilmekle beraber sıklıkla adolesan ve genç erişkinleri etkiler. Bununla birlikte postadolesan/genç erişkin dönem sonrası 44 yaşa kadar popülasyonun % 3-12'si de akneden etkilenebilir (5,6).

Etyopatogenez

Akne gelişimi, sebum üretiminde artış, follikülde hiperkeratinizasyon, tıkaç oluşumu, bakteriyel kolonizasyon ve enflamasyon temelinde pilosebace ünitede gerçekleşen multifaktöryel bir süreçtir (5,7,8).

Pilosebace ünite: Pilosebace ünite, kıl follikülü, sebace bezler ve kanallarının birleştiği bir duktustan oluşur. Ortak kanalın deri yüzeyine yakın olan epidermis seviyesindeki kısmı akroinfundibulum, dermal seviyede yer alan, sebace duktusların açıldığı kısmı ise infrainfundibulum olarak adlandırılır (5,7). Akroinfundibulumu döşeyen yassı epitel, yüzey epitelinin devamı niteliğindedir. İnfrainfundibuler kısımda yer alan epitelde ise granüler

tabaka daha ince, hücrelerarası desmozom ve tonoflamanlar akroinfundibuler epitele göre daha az sayıdadır (7). Bu durum, hücrelerarası adezyonun azlığına ve kolaylıkla ayrılıp kanala düşmelerine neden olur (7,9).

Sebum üretiminde artış: Sebase bezler, ürettikleri sebumu kıl follikülünün infundibuler kısmına salgırlar (7,10). Sebum, sebase kanal içerisine salgılandığı anda sterildir ve serbest yağ asidi içermez; ancak sebum sekresyonu pilosebace kanalda arttıkça, bu alanda kolonize olan *P. acnes* ve daha distal kısımda yer alan *Staphylococcus epidermidis*'in lipaz enzimleriyle sebum içeriğindeki kolesterol yıkılır, serbest yağ asitleri açığa çıkar (5,7,11). Sebumun içeriği; gliserol, gliserol esterleri, trigliseridler, serbest yağ asitlerinin yanısıra vücudun başka hiçbir yerinde bulunmayan özgün lipidler olan wax esterleri ve skualenden oluşur (8). Sebum; deride ısı regülasyonu, hidrasyon ve epidermal bariyerin korunmasında (12), ayrıca yapısındaki serbest yağ asitleri ile derinin doğal bağışık yanıtında da rol alır (7,8,10).

Sebum sekresyonunun artması ve içeriğinin lokal faktörlerle değişmesi, sebumun patogenezdaki rolünden sorumlu tutulmaktadır (8,13-15). Pilosebace ünitede mikrobiyal floranın, lipopolisakkaritlerin (LPS) de etkisiyle enflamatuar hücreler için güçlü bir kemoatraktan olan IL-8 salınımını arttırdığı ve böylece enflamatuar süreci tetiklediği bilinmektedir. Bu enflamatuar sürecin ise sebum içeriğindeki linoleik asit tarafından antagonize edildiği gösterilmiştir (16). Sebositlerin de endojen antimikrobiyal etkiye sahip peptitler olan insan beta defensin (hBD) ve katelisin (LL-37) ekspresyonunu gerçekleştirdiği bildirilmiştir (17-19). Ayrıca akne vulgaris lezyonlarında ve lezyon çevresinde TNF- α , IL-1 β gibi proenflamatuar sitokinlerin, bakteriyel LPS'lerden (18) sebum içeriğindeki yağ asitlerinden özellikle oleik asitin (12,19) bu ekspresyonu arttırdıkları saptanmıştır.

Sebum içeriğindeki yağ asitlerinin, TLR-2 ve 4 aktivasyonu sağlayarak, T-lenfosit aracılı immün yanıtı tetikledikleri ileri sürülmüştür (1,13). Özgün sebum lipidlerinden olan skualenin oksidasyonu ile açığa çıkan skualen peroksidin de lipooksijenaz aktivasyonu ve bir proenflamatuar sitokin olan IL-6 üretimini indüklediği *in-vitro* olarak gösterilmiştir (14).

Sebase gland aktivitesi başlıca pubertede androjenlerin, özellikle dihidrotestosteron (DHT) etkisiyle kontrol edilmektedir (20). Sebotropik etkilerinin yanısıra androjenlerin, büyüme hormonu, IL-1 α ve nöropeptitlerle birlikte etki ederek anormal duktal keratinizasyona da katkı sağladığı bilinmektedir. Sebase glandlar, aynı zamanda

organizmadaki strese yanıt olarak salınan nöropeptit reseptörleri içerirler (21). Bu nöropeptitlerden substans P (SP), sebositlerde sayıca artışa ve sebositlerin matürasyonuna yol açmaktadır (7). Hipotalamus kaynaklı kortikotropin serbestleştirilen hormon (CRH), büyüme hormonu ve testosteronla sinerjik etki yaparak steroidogenezi ve sebum üretimini artırır (21-23). Hipofiz kaynaklı bir peptit olan alfa-melanotropin stimulan hormon (α -MSH) ise, PSÜ'de sebosit ve dermal fibroblastlarda, IL-8 salınımını inhibe ederek immün düzenleyici olarak rol alır (16,24). Bütün bu bilgiler, aknenin stresle arttığını destekler niteliktedir (21).

Sebositlerin, COX-2, PGE2 ve IL-8 regülasyonunda rol oynayan trombosit aktive edici faktör (PAF) ekspresyon ettikleri; COX-2 düzeylerinin akneli sebace glandlarda arttığı ve lipogenezi indüklediği gösterilmiştir (27). Ayrıca deride doku hasarında büyüme faktörleri, hormon ve sitokinlerle indüklenen COX-2 aktivitesiyle artan PGE2 ile epidermal hücre differansiasyonunu bozulur, keratin kistleri, sebace gland hiperplazisi ve hipersebore meydana gelir (28,29).

Folliküler hiperkeratinizasyon ve tıkaç oluşumu: Pilosebace ünitede folliküler kanalda hiperkeratinizasyona ve yapışıklığa bağlı olarak korneositlerin birikerek tıkaç oluşturması, patogeneizde rol oynayan diğer bir faktördür ve akne de en erken belirlenen lezyon olan mikrokomedon yapısına zemin hazırlar (5). Sebum lipidlerinin peroksit türevleri ve mikroorganizmalar tarafından indüklenen IL-1 α artışı, bazal keratinositlerde hiperproliferasiyona sebep olmaktadır. Ayrıca bu artış, flaman agregasyon proteini olan filagrin artışına da neden olarak keratinosit differansiasyonunu bozmaktadır (30). Sebum içeriğindeki özgün lipidlerden olan skualenin oksidasyonu ile açığa çıkan skualen peroksitin de bir proenflamatuar sitokin olan IL-6 üretimini indüklediği ve keratinosit proliferasyonunu stimüle ederek komedogeneze katkıda bulunduğu gösterilmiştir (13,14,31). Ayrıca follikülde lokal DHT düzeylerinin yüksek oluşunun hiperkeratinizasyonu indüklediği bildirilmiştir (30). Sebum içeriğinde de bulunan linoleik asidin, topikal uygulamada 5- α redüktaz inhibisyonu yaparak mikrokomedon oluşumunu engellemesi de bu veriyi destekler niteliktedir (32). Ayrıca akneyi tetikleyen bir faktör olarak bilinen tütün kullanımının da, nikotinic asetilkolin (Ach) reseptörlerinin uyarılmasıyla folliküler hiperkeratinizasyonu şiddetlendirdiği bildirilmiştir (30).

Bakteriyel kolonizasyon:

a) Folliküler mikroflora: Normal deri florasında bulunan bakteri ve funguslar, pilosebace ünitenin de mikroflorasını oluştururlar. Follikülde, bir lipofilik fungus olan

Malessezia furfur (*Pityrosporum ovale*) epidermal yüzeye yakın olan akroinfundibuler bölgede yerleşir. Daha derinde olan midinfundibulumda gram pozitif koagülaz negatif *Staphylococcus epidermidis* çeşitli mikrokok suşlarıyla beraber yer alır. *P. acnes* ve diğer propionibakteri suşları ise infrainfundibulumda kolonize olurlar (5,26).

b) *Propionibacterium acnes* : *P. acnes*, normal deri florasında yaklaşık % 50 oranında bulunan fakültatif anaerob gram pozitif bir bakteri olup, 21 suşu, üç serotipi tanımlanmıştır. Akne patogeneğinde ise tip IA spesifik subtip olarak bildirilmiştir (33). *P. acnes*, aknenin oluşumu ve alevlenmesinde rol oynamaktadır (13). Bu durumun, *P. acnes*'in oluşturduğu mikrobiyofilm tabakasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. *P. acnes* PSÜ' de, kendi ürettiği polisakkarit bir biyofilm tabakası içinde yerleşir. Glikokaliks yapısındaki bu bariyer, mikroorganizmanın immunojen özelliğine katkıda bulunur (26). *P. acnes*, mikrobiyofilm tabakasına hyalüronidaz, proteaz ve lipaz çeşitleri salgılar (34,35). Ayrıca immün sistem hücrelerine yönelik kemoatraktan maddeler üretir (26,36). Bunların sonucunda, folliküler keratinositlerin proteolitik ayrışması ve ekstrasellüler matriks (ESM) yıkımıyla enflamatuvar süreç başlar. Bu duruma, sebum içeriğindeki lipidlerin lipazlar ile serbest yağ asitlerine dönüştürülmesi, dolaylı bir katkı sağlamaktadır. *P. acnes*'in bu şekilde biyofilm tabaka üretip kendisini koruma mekanizması, diğer bakteriyel enfeksiyonlardaki antibiyotik tedavi sürelerinin aksine, aknedeki antimikrobiyal tedavilere neden çok daha uzun süre ihtiyaç duyulduğunu açıklayabilir (26).

Pilosebaze ünite de çoğalan *P. acnes* ve çözünen ürünleri, aynı zamanda komedogenezi ve sebositlerde lipid sentezini de tetiklemektedir. Araşidonik asit metabolizmasının enflamasyon yanıtındaki türevi olan lökotrien-B4 gibi 5-LOX yolağı ürünlerinin de nötrofil, eozinofil, monosit kemotaksisi ve aktivasyonuna, böylelikle enflamasyonun şiddetlenip uzamasına neden olan bir çok proenflamatuvar medyatörün salınımına sebep oldukları bildirilmiştir (27).

Propionibacterium acnes, keratinositlerde proteaz ile aktive olan reseptör-2 (PAR-2) yoluyla (35) MMP ekspresyonunu, immün sistem hücrelerinde TLR-2 aracılığıyla katelisin ve beta-defensin kaynaklı antimikrobiyal yanıtı, enflamatuvar medyatörlerin salınımını aktive edip doku hasarına katkıda bulunmaktadır (27,35,37,38). *P. acnes*, follikül ve çevresinde, monosit ve makrofajların TLR-2 yoluyla IL-8 ve IL-12 yapımını tetiklemektedir. Bu folliküllerdeki keratinositlerde de TLR-2 ve 4 ekspresyonunun da arttığı gösterilmiştir (27,36).

Toll like reseptörler gram (+) mikroorganizmalara karşı immün yanıtta rollerine ek olarak; RA, Lyme hastalığı, tüberküloz gibi enflamatuvar hastalıklarda MMP'ı arttırarak rol oynar. Toll like reseptör-2 yoluyla indüklenen monositlerden IL-8, IL-12, TNF- α , IL1- β salınmasının MMP genlerinde artışa yol açtığı (37), ayrıca akne lezyonlarında da MMP-1, 3 ve 9 un arttığı saptanmıştır. Bir çalışmada akne lezyonlarında normal deriye göre MMP-1 ve 3 e ait gen ekspresyonlarının ve IL-8 düzeyinin arttığı tespit edilmiştir. Bu veriler ışığında akne lezyonlarındaki etyopatogeneizde sitokinlerin yanısıra MMP'ların da belirgin rolü olduğu gösterilmiştir (38).

Propionibacterium acnes' in, MMP-9 ve MMP-1 in transkripsiyonunda ana düzenleyici olan doku metalloproteinaz inhibitörü (TIMP)-1 ekspresyonunu stimüle ettiği; matriks metalloproteinaz-9 ekspresyonunun ise dolaylı olarak, *P. acnes* ile indüklenen TLR-2 aktivasyonu ile arttığı da bildirilmiştir. Sonuç olarak *P. acnes'*in akne için önemli bir uyarıcı olduğu düşünülmüştür (37). Matriks metalloproteinazlar enflamasyon, doku yıkımı ve skar formasyonunda da potansiyel role sahiptir (39).

Enflamasyon: Akne oluşumunda follikülde hiperkeratinizasyon ve tıkaç formasyonu ile ilk olarak mikrokomedon oluşmakta ve bu lezyonların büyümesiyle klinik olarak izlenebilen komedon gelişmektedir. Follikül içinde biriken sebum ve debris ile basıncın artması ve ayrıca mikroorganizma kaynaklı proteazlar ve bölgeye göç eden immün sistem hücrelerince salınan lizozomal enzimler ile follikül duvarı rüptüre olur, follikül içeriği ekstrasellüler alana geçer. Böylelikle ESM'de proenflamatuvar nitelikteki keratin ve sebum lipid peroksidlerinin etkisiyle enflamasyon daha da ilerleyip ve aknenin enflamatuvar lezyonları olan papül ve püstül oluşmaktadır (5). Histopatolojik ve immunohistokimyasal çalışmalarla, 6-72 saatlik akne lezyonlarından alınan biyopsilerde, en erken dönemde perivasküler lenfosit infiltrasyonu saptanmış olup, sonrasında follikül distansiyonu ve nötrofil infiltrasyonu ile püstül formasyonu gösterilmiştir (13). Bu bulgular ışığında, klinik olarak saptanamayan, histolojide henüz follikül rüptürünün gerçekleşmediği mikrokomedonal lezyonlarda histopatolojik düzeyde enflamasyon elemanlarının gözlenmesi, akne lezyonlarının en erken aşamalarında da enflamatuvar sürecin varlığını desteklemektedir. Bu nedenle aknenin etyopatogenezinde enflamasyonun, komedonal dönemde de var olduğu kabul edilmektedir. (9). Ayrıca anti-enflamatuvar etkileri olan dapson, retinoid gibi ilaçların erken evre akne lezyonlarında gerileme sağlamaları da bu erken enflamasyona dair kanıt olarak görülebilir (40,41).

Pilosebaze ünite de bulunan *P. acnes* kolonizasyonu sonucunda monositlerde TLR-2 aktive edilir, IL-12 ve IL-8 üretimi olur. Bu TLR-2 aktivasyonu ile keratinositlerde PAR-2 üzerinden de IL-1 α , IL-8, TNF- α ve MMP üretimi indüklenir (35); sonuçta enflamasyon ve doku hasarı gelişir (42).

Mikroskopik olarak enflamasyonun tam oluşmadığı epidermiste de MMP-1 immünreaktivitesinde artış saptanmıştır. Bu durum, MMP-1 artışının follikülit ve psoriasis lezyonu biyopsi örneklerinde de saptanması; artışın akneye özgü olmayıp, jeneralize enflamatuvar reaksiyonla ilişkili olduğunu göstermektedir (38). Bahsi geçen faktörlere ek olarak, aknenin stresle alevlenmesi de deride özellikle sebaze glandlarda mevcut olan CRH reseptörleri ve sinir uçlarından ve mast hücrelerinden salınan SP aracılığıyla olmaktadır (21,22,24,26,43,44).

Özetle, sebum lipidlerinin proenflamatuvar özellikleri, TLR ve PPAR üzerinden makrofajlar ve keratinositlerde proenflamatuvar medyatör salınımının başlıca *P. acnes* tarafından indüksiyonu ve proopiomelanokortin, CRH, α -MSH, SP gibi nöropeptitlerin ekspresyonlarında artışla, mikrokomedon evresinden itibaren akne lezyonlarında enflamasyon süreci mevcuttur (13).

Akne Gelişiminde Etkili Diğer Faktörler

Temel patogenetik mekanizmaların yanı sıra, akne oluşumunda etkili birtakım çevresel faktörler de bulunmaktadır.

Ultraviyole (UV) ışık maruziyetinin *P. acnes* üzerinde bakterisid etkisi bilinse de; sözkonusu maruziyet, deride sebum lipidlerinin içeriğinde komedon oluşumunun artışı yönünde değişiklik meydana getirmektedir (45). Ayrıca günümüzde diyetin akne üzerindeki rolü halen tartışmalı olmakla birlikte, glisemik endeksi düşük diyetle beslenmenin akne üzerinde olumlu etkisi olduğu (46,47), yüksek glisemik endeksli gıda ya da süt ürünleri ağırlıklı diyetin, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) düzeyini arttırmak yoluyla sebosit proliferasyonu ve sebogenezi indüklediği saptanmıştır. Bir diğer çevresel faktör olan sigara ise, hem adrenokortikotropik hormona (ACTH) bağımlı olarak gonadal androjenlere yanıtın artmasıyla (48), hem de deride non-nöronal nikotinik Ach reseptörlerini uyarmak yoluyla enflamasyonu stimüle ederek akneyi şiddetlendirmektedir (49). Aşırı sıcak maruziyeti ve terleme de folliküler hidrasyon mekanizmasını etkileyerek akneyi tetikleyebilmektedir.

Klinik

Akne vulgaris sıklıkla yüz, sırt, göğüs gibi seboreik bölgelerde görülür. Şiddetli olgularda deltoid bölgelerde de izlenebilir. Klinik olarak lezyonlar, komedon (kapalı-açık), papül, püstül, kist ve nodül olarak görülür (50). Komedonlar non- enflamatuvar, diğer lezyonlar enflamatuvar olarak sınıflandırılırlar. Akne vulgaris tanısı için komedonların görülmesi önem taşımaktadır. Akne vulgarisin histopatolojik olarak ilk saptanan lezyonları olan mikrokomedonların çapları 1 mm'den küçüktür ve en sık burun kanatlarında yerleşirler. Kapalı komedonlar, ortalama 1 mm çaplı beyaz renkli papüllerdir. Açık komedonlar da ortalama 1mm çaptadır ve kapalı komedonların orifis çıkışlarındaki sebumun dış ortama temas etmesi sonucu içeriğindeki yağ asitlerinin oksidasyonu ve dış etkenlere bağlı olarak siyah renge dönüşmesiyle meydana gelir. Papül ve püstüller genellikle 1-5 mm çapta görülen lezyonlardır. Bu lezyonlardaki enflamasyon, derin dermise ulaştığında nodül ve kist oluşumu gözlenir. Akne vulgarisin kistik lezyonları epitelyal duvar içermediklerinden, gerçek kist değildir (6). Genellikle papül ve püstüller ağrısız olup, çoğunlukla iz bırakmadan iyileşirken; nodül ve kistler, ağrılıdır, daha uzun süre sebat edip, kalıcı iz bırakma eğilimindedir. Akne vulgarisin izleri, maküler ve skatrisyel olmak üzere iki grupta incelenebilir. Postenflamatuvar hiperpigmente ya da eritematöz karakterde olan bu maküller, hastanın manipüle ettiği yerlerde daha şiddetli ve kalıcı olma eğilimindedir (50). Skatrisyel lezyonlar ise atrofik ya da hipertrofik-keloidal yapıda olabilir. Skatrisyel lezyonların ortalama % 65-90 gibi bir çoğunluğu kollajen kaybıyla gelişen atrofik skarlar olup, hipertrofik-keloid skarlar ise daha seyrek gözlenmektedir. Atrofik skarların da % 60-70 kadarı "ice pick" (buz kıracağı), % 20-30 "boxcar", % 15-25 kadarı da "rolling" skatris şeklinde görülür (51).

Diğer akne türleri ise, akne ekskorye, akne fulminans, akne konglobata, akne neonatorum, meslek aknesi, akne medikamentoza, akne mekanika, tropikal akne, radyasyon aknesi, akne venenata olarak sınıflandırılırlar (5,6,52).

Ayırıcı Tanı

Akne vulgaris ayırıcı tanısında çok çeşitli hastalıklar yer almaktadır. Ayırıcı tanı lezyonun tipi, dağılımı, hastanın yaşı gibi faktörlere göre değerlendirme yapılır. Postnatal ilk üç aydaki dönemde sebace bez aktivitesinin yüksek olması nedeniyle, sağlıklı yenidoğanların yaklaşık yarısında frontal bölge, yanaklar ve nazal köprüde sarımsı papüllerle karakterize sebace hiperplazi-milia görülmektedir. Bu duruma ek olarak, ekrin duktusların tıkanması nedeniyle eritemli enflamasyon papül ve püstüller şeklinde prezente olan miliarya rubra ve

püstüloza ve aynı grupta görülen papülopüstüler hiper-IgE sendromu, kandida enfeksiyonları da ayırıcı tanıda düşünölmelidir (5,6).

Erişkinde ise, kapalı komedonal lezyonlar; yüz bölgesinde milya, siringoma, trikoepitelyoma, Favre-Racouchot hastalığı; gövdede erüptif vellus kisti, nevüs komedonikus, steatokistoma multipleks ile ayırıcı tanıya girer. Aknenin enflamatuvar lezyonlarının; yüzde rozase, perioral dermatit, lupus miliaris disseminatus faciei, psödofollikülitis barba, tinea barba ile; gövdede ise stafilokoksik/gram-negatif/eozinofilik/pityrosporum kaynaklı follikülitlerle, fronkül, karbonkül, keratozis pilaris, folliküler mikozis fungoidesle ayırımının yapılması gerekir (5).

Tedavi

Akne vulgaris tedavisinde kullanılan ajanlar, akne patogeneğinde rol oynayan temel mekanizmaların birini ya da birden fazlasını baskılamaya yöneliktir (53).

Topikal tedavi: Topikal retinoidler; komedonal akne hem keratinizasyonu düzenlemek, hem de immün regülatuar etkileriyle proinflamatuvar sitokin salınımının inhibisyonuyla enflamasyonu baskılamak amacıyla kullanılır (54,55). Ayrıca diğör kombine edilecek topikal ajanların deriye penetrasyonunu arttırmak yoluyla da etki gösterir (9,50,55). Tretinoin, *P. acnes* yoğunluğunu değıştirmeden ve bakteriyel direnci arttırmaksızın *P. acnes* tarafından indüklenen MMP artışını ve TIMP proteinlerinin inhibisyonunu geri çevirip, ekstrasellöler matriks stabilizasyonu sağlamaktadır (37,56). Ayrıca topikal retinoidler, aknenin idame tedavisinde de ilk tercih olarak önerilmektedirler (55). Akne güçlü terapötik etkilerinin yanısıra, çoğunlukla iyi tolere edilen irritatif ve fotoduyarlandırıcı yan etkileri, kimi zaman tedavinin sonlandırılmasını gerektirebilmektedir.

Benzoil peroksit ve azelaik asit; anti-komedon ve antimikrobiyal etkileri olan iki ajan olup, bu ilaçlara karşı direnç bildirilmemiştir (55). Bu ajanlar aynı zamanda, toleransı arttırmak amacıyla topikal antimikrobiyallerle kombine edilmiş preparatlar halinde de kullanılmaktadır (55,57).

Topikal antimikrobiyaller içerisinde; eritromisin, klindamisin, tetrasiklin, nadifloksasin, sodyum sülfasetamid yer alır. Bu ilaçlar hem antimikrobiyal hem de antienflamatuvar etkileriyle, diğör topikal akne karşıtı ajanlara kıyasla daha az irritan yan etkiler oluşturur (55).

Sistemik tedavi: Topikal tedaviye direnç varlığında veya omuz, sırt ve göğüs bölgesini de içeren skar ve postenflamatuar hiperpigmentasyon eğilimi olan yaygın tutulumlu akne hastalarında sistemik tedavi tercih edilir (53). Akne vulgarisin sistemik tedavisinde oral antibiyotikler, oral retinoidler ve etyolojiye göre gereğinde hormonal tedavi seçenekleri yer alır. Akne vulgaris tedavisinde oral antibiyotik tedavi klindamisin, makrolidler, tetrasiklinler ve trimetoprim- sülfometoksazol yer alır (50,53). Sayılan antibiyotiklerin tamamının *P. acnes*'i baskılayıcı özellikleri olmasıyla birlikte, tetrasiklin grubu ve makrolidlerin aynı zamanda antienflamatuar etkileri de bildirilmiştir (5,50,53).

Oral retinoidler, akne etyopatogenezinde rol oynayan tüm basamaklar üzerine etkilidir. (11,50,53). Sebace bezlerde sebum sekresyonunu azaltır, bozulmuş folliküler keratinizasyonu düzenler (5) ve *P. acnes* tarafından indüklenen immün yanıtı baskılar (37,56). Yaygın nodülökistik akne, şiddetli sebore, skar eğilimi ve gram negatif follikülit, oral retinoid tedavisi için öncelikli endikasyonlardır (53). Oral retinoidlerin, 0.5-1.5 mg/kg/gün gibi bir mutad dozda başlanarak, toplamda 120-150 mg/kg kümülatif doza ulaşılan dek tedavinin sürdürülmesi gerektiği, daha erken kesildiği takdirde relapsın hızlı ve sık olacağı bilinmektedir. Ancak iki aylık bir tedavide bile kümülatif dozun tamamlandığı tedaviyle benzer sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (58). İlacın kullanımı esnasında sıklıkla ağız-burun mukozası, konjunktiva ve deride yaygın kuruluk, ekzematizasyon, epistaksis; daha seyrek olmak üzere ise bulantı, kusma miyalji, psödötümör serebri görülebilir (5). Bu yan etkilerin yanısıra, suisid eğiliminde artış görüldüğüne dair çok sayıda yayın mevcuttur (59). Laboratuarda ise serum lipidlerinde yükselme, karaciğer ve böbrek fonksiyon parametrelerinde değişiklikler saptandığında, doz azaltılması yapılmalıdır. Ayrıca oral retinoidlerle tedavi edilen kadın hastalarda, teratojen etkisi nedeniyle dolayı, tedavi öncesi gebeliğin ekarte edilmesi ve tedavi boyunca mutlak ve etkin bir kontrasepsiyon sağlanması gereği unutulmamalıdır (5).

Kadın hastalarda akneye özellikle hirsutismus, sebore, androjenik alopesi gibi bulgular da eşlik ediyorsa tedavide oral kontraseptifler, siproteron asetat ve spironolakton da tercih edilebilir (53).

KOLLAJEN, PROLİDAZ VE ENFLAMASYON

Kollajen ve Türleri

Ekstrasellüler matriks, kollajen, elastin, proteoglikan yapılarından meydana gelir; hücrelerarası iletişim ve yenilenme süreçlerinde farklı işlevlere sahiptir (60). Ekstrasellüler matriksin en önemli bileşeni olan kollajen, dermisin kuru ağırlığının % 75'i ve volümünün de yaklaşık % 30'unu oluşturur. Kollajen fibrilleri papiller dermiste rastgele, retiküler dermiste ise epidermise paralel bant tarzında dizilim gösterir (61). Derideki kollajenin çoğunluğu, dermal fibroblastlarca sentezlenir. Bazal keratinositlerde tip VII ve XVII, endotel hücrelerinde de tip VIII ve XVIII kollajen sentezlenir (60,61). Günümüze dek tanımlanmış 28 tip kollajen mevcuttur.

Tip I kollajen, dokularda en yaygın bulunan kollajen türü olup, kollajenlerin prototipi olarak bilinir. Tip I kolajedeki aminoasit sayısının 1/3'ünü glisin (Gly) oluşturur, bu aminosit Gly- X-Y şeklinde tekrarlayıcı dizilim gösterir. Tekrarlayan dizilimler yaklaşık 1.000 aminoasitten oluşur. Bu dizilimin X pozisyonunda genellikle prolin (Pro), Y pozisyonunda ise hidroksiprolin (Hyp) yer alır (60-63).

Dermal gerilim kuvvetinden başlıca tip I ve tip III kollajen sorumludur. Tip I kollajen, erişkin dermis kollajeninin % 80'ini oluşturur; ayrıca kemik ve tendonlarda bulunur.

Tip III kollajen, embriyonal dönemin baskın kollajen türü olması nedeniyle 'fetal kollajen' olarak da bilinir, erişkin dermis kollajeninin % 10'unu oluşturur.

Prolin

Prolin, non-esansiyel, non-polar bir aminoasit olup, yapısındaki piridolin halkasıyla, siklik olan proteinojenik 'imino' asittir. İzomeri olan glutamat semialdehitten ya da ornitinden pirolin 5-karboksilat formunda spontan sentezlenebilir. Prolin yapısındaki alfa azot birimi piridolin halkasıyla kilitli olduğu için prolin diğer aminoasitlerin yıkımını katalizleyen enzimlerden etkilenmez. Prolin salınımının son basamağı da, piridolin halkasını kıran spesifik bir dipeptidaz olan prolidaz bağımlıdır. Prolinin organizmadaki serbest aminoasit havuzu sınırlıdır ve daha ziyade, proteine bağlı halde, en çok da kollajenin yapısında bulunmaktadır. Tıpkı glukoz için glikojen, yağ asitleri için yağ dokusunun olduğu gibi; prolin için de ESM rezervuarı vazifesi görmektedir (64).

Ekstrasellüler matriks ayrıca kollajen, prolin ve bunun yapısına katılan aminoasitlerin ve hücrelerin metabolik substratlarının rezervuarı olarak da işlev görür.

Yara iyileşmesi sürecinde, azalmış kan akımı, hipoksi ve besin yetersizliği koşullarında metalloproteinazlar aktiflenir, kollajen yıkımı gerçekleşir. Kollajen yıkımından açığa çıkan prolin; enerji kaynağı, diğer aminoasitlerin prekürsörü ve oksidasyonu ile açığa çıkan prolin kaynaklı elektronlarla oluşan süperoksit gibi reaktif oksijen ürünleriyle redoks dengesinde düzenleyici olarak görev alır (64,65).

Prolin dehidrogenaz aktivitesinin, enflamasyon durumunda artış gösteren prostaglandin J2 (PGJ2) nin fizyolojik ligandı olduğu peroksizom PPAR- γ ile de indüklendiği gösterilmiştir (66).

Dokuda kan akımının bozulup oksijen ve besin desteğinin yetersiz kaldığı stres durumlarında, her ne kadar glikoliz ya da trikarboksilik asit siklusuna göre çok az bir enerji sağlasa da, prolin, hastalıklı mikroçevrede canlılığın sürdürülebilmesi için kritik önem arz edebilir (67).

Prolidaz

Genel özellikler: Prolidaz (Xaa Pro-dipeptidaz, Peptidaz D), her monomeri 54 kDa ağırlığında olup, insanda 19. kromozom kısa kolunda PEPD geniyle kodlanan homodimerik protein yapıda olan sitozolik bir enzimdir (68). Aktif bölgesinde tek metal iyonu bulduran diğer metallopeptidazların aksine kofaktör olarak çift metal iyonu bağlayan, kollajen sentez ve yıkımında prolin, hidroksiprolin gibi imidopeptitlerin C-terminalinden yıkılıp prolinin serbestleştirilmesinde de rol oynayan; çok fonksiyonlu bir metallopeptidazdır (69,70). Metallopeptidazlar, yapısal benzerliklerine ve substrat seçiciliklerine göre sınıflandırılırlar. Prolidaz, metal merkezin bulunduğu C-bölgesinde substrat bağlayıcı bir cep içeren, oldukça kısıtlı substrata özgün olup, sadece az sayıda N- terminal peptit bağı türünü ayırma özelliğine sahip, genel protein yıkımından ziyade biyolojik süreçleri düzenlenmesinde de görev alan bir enzimdir. Prolidaz aktivitesi β 1-reseptör stimülasyonu ile artmaktadır (71).

İşlevi: Prolidaz ve prolinaz; yapısına girdiği peptit zincirindeki aminoasitleri hidrolizden koruyarak önemli biyolojik işlevler görmekte olan prolini, bağlı olduğu peptidlerden (prolidaz C-terminalinden, prolinaz N-terminalinden) serbestleştirebilen iki enzimdir. Protein katabolizmasında prolidaz ve prolinaz; hücre içi kollajenin yıkımında son basamağın katalizlenmesinden, prokollajen ve prolin içeren dipeptitlerin hidroliziyle prolinin serbest olarak sitoplazmaya salınımından sorumludur.

Kollajen yıkımının sondan bir önceki basamağı olan, prolin içeren imidodipeptitlerin yıkımı sadece prolidaz ve prolinaz tarafından katalizlenebildiği için bu enzimler ESM döngüsünde kritik öneme sahiptir.

Prolidazın serbestleştirdiği prolin ve hidroksoiprolin ya hücre dışına ekskrete edilir, ya senteze gider.

İnsanda prolidaz en yüksek afiniteyi Gly-Pro arası bağlara gösterir. Bunların yanısıra prolinin alanin, metiyonin, fenilalanin, lösin ve valin ile olan bağlarında da işlevselliğe sahiptir.

Yara iyileşmesi, tümör büyümesi gibi hücrel stress durumlarında, sitokin aracılı MMP aktivitesiyle artmış kollajen yıkımıyla prolidaz aktivitesinin artışı beklenir. İnsanda prolidaz, kollajen içeren bağ dokunun oluşturulması, onarımı ve yıkımında esansiyeldir (69).

Tümörden salınan sitokinlerle MMP aktivasyonu sonucu stimüle olan prolidaz aktivitesi, stresle indüklenen gen ekspresyonu ve anjiogenezde rol oynayan bir transkripsiyon faktörü olan hipoksiyle indüklenen faktör-1 (HIF-1) işlevini arttırabilmektedir (72). Artan prolidaz aktivitesiyle ortaya çıkan prolinin, normal şartlarda sürekli baskılanmakta olan HIF-1 gibi stres medyatör indükleyicilerinin yıkımlarını azalttığı ve sonuçta HIF-1 düzeyini yükselttiği bildirilmiştir (72,73). Bu artan HIF-1 aktivasyonu, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi enflamatuar yanıt medyatörlerinin stimüle ederek anjiogenezini indükler (72). Prolidaz ayrıca, enflamatuar yanıtta işlevi artan EGF reseptörlerini de uyarır (70).

Prolidaz aktivitesinde artış, çeşitli kanser türleri ve fibrozis ile seyreden durumlarda beklenmektedir; dolayısıyla bu hastalıkların tanı ve takibinde yararlı olabilecektir (69).

Normal serum prolidaz düzeyleri, ortalama 1.000 U/L ve altındadır. Prolidaz eksikliğinde enzim replasman tedavisi, antikanser kemoterapide hedefe yönelik ajan olarak kullanımına ilaveten prolidaz, organofosfatlı insektisit (paraokson) intoksikasyonunda ve kimyasal savaş silahı olan toksik sinir gazı maruziyetinde oluşan nörotoksik etkinin geri döndürülmesinde de kullanılmaktadır (74).

Enflamasyon ve Prolidaz

Kutanöz enflamasyon: Doku hasarı sonucu patojen mikroorganizmalar, ekstrasellüler TLR-2 ve 4'e bağlanarak Th1/Th17 hücreleri uyarır. Bu uyarı sonucu proinflamatuar sitokinler olan IL 1 β , IL-6, IL-12, TNF- α , TGF- β salınımı gerçekleşir, dokuda enflamasyon ve buna bağlı aknenin enflamatuar lezyonları gelişir. Enflamasyonla birlikte anjiogenez ve fibroblast göçüyle dokuda matriks metalloproteinazlar aktiflenir ve sitokin salınımı olur. Özellikle TGF- β 'nın fibroblastları stimüle etmesiyle başlıca tip I, III ve V kollajen,

proteoglikanlar, fibronektin senteziyle bağ doku oluşumu ve fibrozis- skarlaşma süreci tetiklenir. Enflamasyonda proteolitik aktivitenin uzun sürmesiyle skatris oluşumu artar. Bu süreçte kollajen döngüsünde prolin içeren peptitlerin yıkımı ve yeniden dönüşümünde son basamağı katalizleyen sitozolik bir eksopeptidaz olan prolidaz görev alır. Prolidaz, büyüme ve transkripsiyon faktörlerinin yeniden düzenlenmesiyle yara iyileşmesi, enflamasyon ve anjiogenezde önemlidir (75). Kutanöz yara iyileşmesi, çeşitli hücreler ve bunlar tarafından üretilen sitokin ve integrinlerin (76) ESM ile etkileşmesiyle gerçekleşen tamir sürecidir (77). Hasarın derideki derinliği iyileşme sürecini belirlemekte ve bu durum beslenme, oksijenizasyon gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Örneğin, sadece epidermiste meydana gelip, dermisi ve adneksal yapıları etkilememiş olan hasar, keratinosit göçüyle epitelize olup hızlı ve orjinaline yakın kalite ve doku bütünlüğü ile iyileşirken, dermis ve daha derin dokuları kapsayan hasarlar dermal fibroblastlar başta olmak üzere pek çok enflamatuvar medyatörlerin de devreye girmesiyle orjinalinden uzak şekilde onarılmaktadır (78).

Yara iyileşmesi; enflamasyon, proliferasyon ve yeniden yapılanma şeklinde iç içe geçmiş üç fazdan oluşur. Birinci basamak enflamasyon fazı olup, damar endotelinde geçirgenlik oluşması ile vasküler hasarlı bölgeye erken dönemde, sitokin ve büyüme faktörleri salınır, bu şekilde proliferatif faza hazırlık sağlayacak olan nötrofil lökosit migrasyonu gerçekleşir (76,77). İlk 48 saatin sonuna doğru nötrofiller, alanda azalarak yerlerini makrofajlara bırakırlar. Makrofajlar, doku tamirinde hayati öneme sahip hücrelerdir. Fagositik aktiviteleriyle ortamda bulunan bakterileri elimine ederken, saldıkları platelet derived growth factor, (PDGF), fibroblast growth factor (FGF), TGF- β ve TNF- α gibi büyüme faktörleriyle doku onarımında rol oynayan fibroblastların göç ve proliferasyonunu, ekstraselüler matriks yapımını ve düzenlenmesini de uyarırlar. Makrofajlar, fibroblastlar ve yeni oluşan damarlar, granülasyon dokusu için öncül olan özellikle tip III ve tip I kollajen ve hyalüronik asitten zengin gevşek bir matriks içinde organize olarak işlev görürler. Bu dönemde fibrin ağları boyunca dizilim gösteren bir kısım fibroblastlar, düz kas benzeri bir aktivite göstererek yara kontraksiyonuna katkıda bulunmalarından dolayı "myofibroblast" olarak da adlandırılırlar. Myofibroblastlar ekstraselüler matriksin daimi hücrelerinden olmayıp, yara kontraksiyonu ihtiyacı sona erip, yeniden yapılanma fazına geçilirken işlevlerini yitirirler. Hipertrofik skar yapılarının zaman içerisinde kontrakte olarak gerilemelerinde de bu hücrelerin işlevleri önemli olup, aşırı skatrisyel bir yapı olan keloidin dirençli yapısı da myofibroblast eksikliği ile ilişkilendirilmiştir (78). Yara iyileşmesi sırasında, yeniden yapılanma sürecine kadar ESM proteinlerinin hızlı yapım ve yıkım

döngüsü devam eder (76,78). Bu süreç, hücreler arası koordinasyon, hücre yüzeylerinde bulunan adezyon molekülleri ve ESM reseptörleriyle sağlanır. Bu moleküllerden integrinler ve CD44, hücrenin bazal yüzeyinde yer alıp, hücre ve ESM arası adezyona aracılık ederler. ESM komponentlerinden olan kollajen, fibrinojen, fibronektin, entaktin, tenaskin, trombospondin, von Willebrand faktör gibi yapılar, ESM ile temas halinde olan hücre yüzeylerinde eksprese edilen integrinler için ligand vazifesi görürler. İntegrinlerin bu hücrelerde ekspresyonu gibi proenflamatuar sitokinler (IL-1, TNF- α , IFN- γ) tarafından indüklenir (76).

Ekstrasellüler matriks yapısındaki hızlı proteolitik aktiviteyi, kollajen yapım hızının yıkım hızından fazla olduğu depolanma süreci ve skar rezolüsyonu evreleri takip eder (76,78). Skar rezolüsyonu evresi, yara iyileşmesinden sonraki 6-12 ayı kapsar. Bu dönemde apoptoz ve MMP'lerin etkisiyle ekstrasellüler matriksteki aşırı artışı ortadan kaldırıp dokunun yeniden yapılandırılması amaçlanır. Sonuçta işlevsel olarak orjinalin en fazla % 70-80'ine kadar kazanılabilen gerilim gücü sağlanmaya çalışılarak dengeli bir skar oluşturulur (78).

Enflamasyonda prolidaz: Enflamasyonda kollajen yıkımı, ekstrasellüler ve bakteriyel kollajenazlar ile sağlanır. Fakat yıkımın son basamağı C-terminal peptitlerin hidrolizi olduğu için, diğer kollajenazların tanımadığı bu bağlar, besinsel peptidlerin yıkımında da son basamağı katalizleyen sitozolik bir ekzopeptidaz olan prolidaz tarafından yıkılır.

Ekstrasellüler matriksin hızlı yapım ve yıkım döngüsü sürecinde kollajen yıkımının anahtar enzimi olan prolidaz aktivitesi de enflamasyon aracısı moleküllerle modifiye edilmektedir. Fibroblastların ESM ile iletişimlerini integrinlerle regüle edilir. Bu hücrelerde prolidaz aktivitesinin artışı, ESM yapısındaki tip I kollajenin β 1 integrin ligandının hücre yüzeyindeki β 1 integrin reseptörlerine bağlanması ile indüklenir.

Ekstrasellüler matriks reorganizasyonu-dokuda remodelling, prolidaz düzeyini etkilemektedir. Prolidaz aktivitesi dokudaki hücre yoğunluğuyla doğru orantılıdır. Prolidaz aktivitesinin stimülasyonu, tip I kollajen ve hücre yüzeyindeki β 1 integrin reseptörleri etkileşimiyle gerçekleşir ve bu etkileşim hücre içi prolidaz aktivitesinin devamlılığından sorumludur (79).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

GEREÇ

Hasta ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması

Bu çalışma, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevî Hastalıklar Anabilim Dalı'nda Mart 2015-Ağustos 2016 tarihleri arasında yapıldı. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onaylar alındı (Karar No: 05/16, Tarih: 18.03.2015, Ek-I) (Karar No: 08/12, Tarih: 29.04.2015, Ek-II) (Karar No: 23/12, Tarih: 23.12.15, Ek-III). Çalışma, Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklendi (Proje No:2015-51 Ek IV). Çalışmada gruplar Trakya Üniversitesi Deri ve Zührevî Hastalıklar Polikliniği'ne başvuran hastalar arasından seçildi.

Onsekiz-otuzbeş yaş aralığında, sistemik enflamatuvar-enfeksiyöz hastalığı olmayıp akne vulgaris tanısı alan hastalardan Global Akne Skorlama Sistemi'ne göre klinik şiddeti saptanarak hazırlanan iki grup oluşturuldu. Gebe, steroid ya da steroid dışı antienflamatuvar tedavi almakta olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

A grubu, global akne skoru 31 ve üzeri olan şiddetli ve çok şiddetli nodülökistik akne tanılı 30; B grubu global akne skoru 1-30 arası olan hafif-orta şiddette komedonal ve papülopüstüler akne tanılı 30; C grubu, akne yönünden sağlıklı 28 gönüllüden oluşturuldu.

Global Akne Skorlama Sistemi

Seçilen olguların klinik olarak sınıflandırılması; alın, yanaklar, burun, çene, sırt bölgelerinde komedon, papül, püstül, nodül varlığına göre Global Akne Skorlama Sistemi (Tablo. 1, 2, 3) ile Global Akne Skoru (GAS) belirlenerek yapıldı.

Tablo 1. Global Akne Skorlama Sistemi, lezyon derecelendirme

| Lezyon | Derece |
|-------------------------------|--------|
| Yok | 0 |
| Komedon (bir veya daha fazla) | 1 |
| Papül (bir veya daha fazla) | 2 |
| Püstül (bir veya daha fazla) | 3 |
| Nodül (bir veya daha fazla) | 4 |

*Her lezyon türü, şiddet belirten bir derece ifade eder.

Tablo 2. Global Akne Skorlama Sistemi, skor hesaplama

| Lokalizasyon | Katsayı* | | Derece | | Lokal skor |
|-------------------------|----------|---|--------|---|------------|
| Alın | 2 | X | | = | |
| Sağ yanak | 2 | X | | = | |
| Sol yanak | 2 | X | | = | |
| Burun | 1 | X | | = | |
| Çene | 1 | X | | = | |
| Göğüs ve sırt üst kısmı | 3 | X | | = | |

*Yerel alan katsayısıyla bölgede bulunan lezyonun derecesi (lezyon yok: 0, komedon: 1, papül: 2, püstül: 3, nodül: 4) ile çarpılarak lokal skor, lokal akne skorların toplamıyla da global akne skoru hesaplanır.

Tablo 3. Global Akne Skorlama Sistemi, akne şiddet grupları

| Global skor | Akne şiddeti |
|--------------------|---------------------|
| 1-18 | Hafif |
| 19-30 | Orta |
| 31-38 | Şiddetli |
| >39 | Çok şiddetli |

YÖNTEM

Numune Toplanması

Çalışma hakkında bilgi verilen, aydınlatılmış onam formu (Ek V) doldurarak araştırmaya katılan her gönüllünün anamnezi alınıp fizik muayenesi yapılarak, akne şiddeti belirlendi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevî Hastalıklar Anabilim Dalı servisi veya poliklinik müdahale odasında görevli hemşire tarafından steril şartlarda 10 cc venöz kan örneği alındı; 3.000 devirde 5 dakika santrifüj işlemiyle serum elde edilerek analiz tarihine kadar -80° C' de muhafaza edildi.

Prolidaz Düzeyi Ölçümü

Serum örnekleri, CSB-E16196h Human Xaa-ProDipeptidase/Prolidase (PEPD) ELISA Kit (CUSABIO, Biotech) ile TÜTAGEM laboratuvarında çalışılarak prolidaz düzeyi ölçümleri yapıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme, 10240642 seri numaralı SPSS 22 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Ölçülebilen verilerin normal dağılıma uygunlukları tek örnek Kolmogorov-Smirnov testi ile bakıldıktan sonra normal dağılım gösterenler için gruplar arası kıyaslamalara yönelik, bağımsız gruplarda t testi uygulandı. Normal dağılıma uymayan verilerin değerlendirilmesinde gruplar arası kıyaslamalarda Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. GAS düzeyi ile prolidaz düzeyi arasındaki ilişki için Spearman rho korelasyon analizi yapıldı.

Niteliksel verilerde Pearson ki-kare testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak median (min-max) değerleri ve aritmetik ortalama±standart sapma verildi. Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak, Kruskal-Wallis varyans analizi sonrasında kıyaslamalarda ise Bonferroni düzeltmesi yapılarak $p<0.017$ olarak seçildi.



BULGULAR

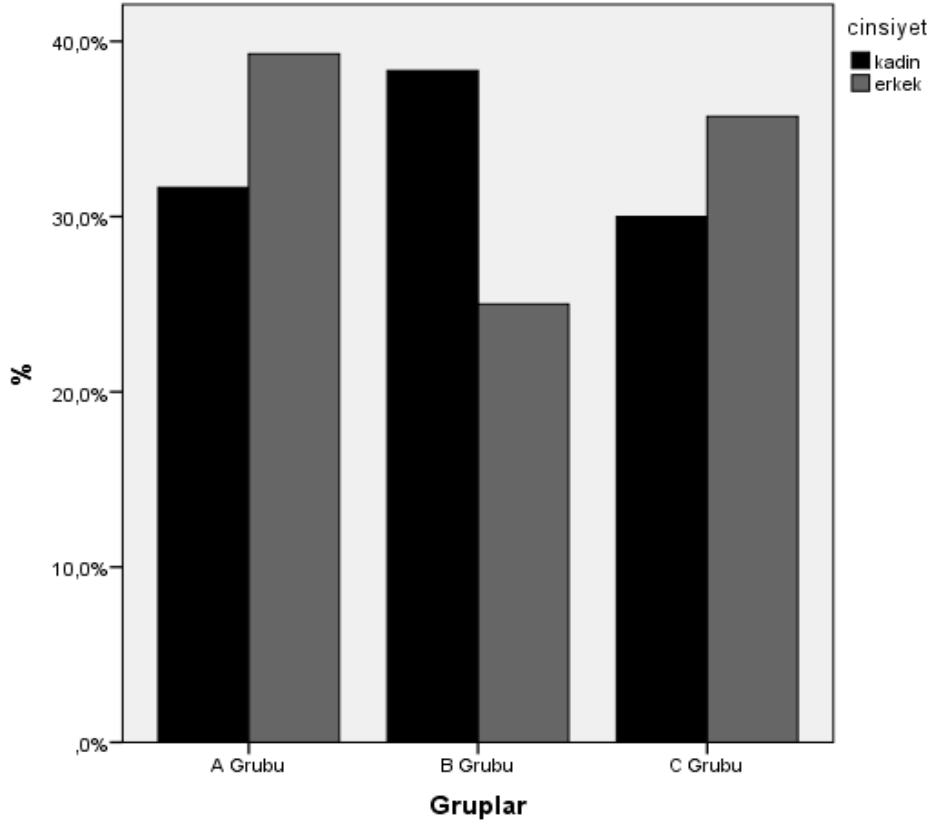
GENEL BULGULAR

Akne olgu grupları arasında cinsiyet bakımından istatistiksel yönden anlamlı bir fark yoktu ($p=0.468$) (Tablo 4, Şekil 1,2).

Tablo 4. Çalışma gruplarının cinsiyet dağılımı

| Cinsiyet | A grubu (n=30) (%) | B grubu (n=30) (%) | C grubu (n=28) (%) | P |
|-----------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------|
| Kadın | 19 (% 63.3) | 23 (% 76.7) | 18 (% 64.3) | 0.468* |
| Erkek | 11 (% 36.7) | 7 (% 23.3) | 10 (% 35.7) | |

*: Pearson ki-kare analizi



Şekil 1. Olguların cinsiyet yönünden gruplarda dağılımı

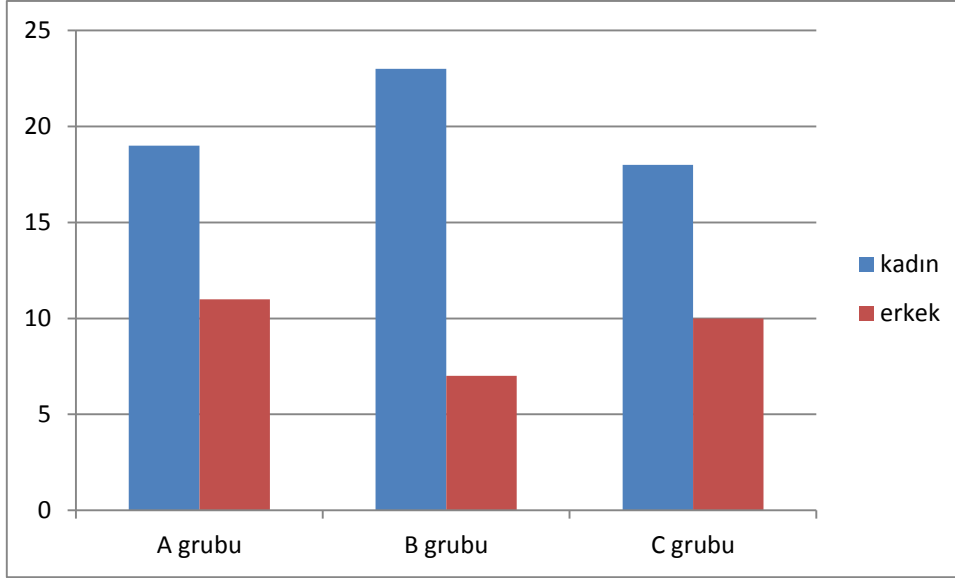
Yaş dağılımında gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı fark vardı ($p=0.003$); bu fark 1. ile 3. grup ve 2. ile 3. grup arasında idi (sırasıyla $p=0.002$, 0.003) (Tablo 5, Şekil 2).

Tablo 5. Çalışma gruplarının yaş dağılımı

| | A grubu (n=30) AO±SS Ort (min-mak) | B grubu (n=30) AO±SS Ort (min-mak) | C grubu (n=28) AO±SS Ort (min-mak) | p |
|--------------------|---|---|---|---------------|
| Yaş (AO±SS) | 20.7 ±1.84 21 (18-24) | 20.8 ±2.21 20 (18-27) | 23.5±3.77‡ 23 (18-31) | 0.003* |

*: Kruskal-Wallis varyans analizi, ‡: Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi.

AO± SS: ağırlıklı ortalama, standart sapma



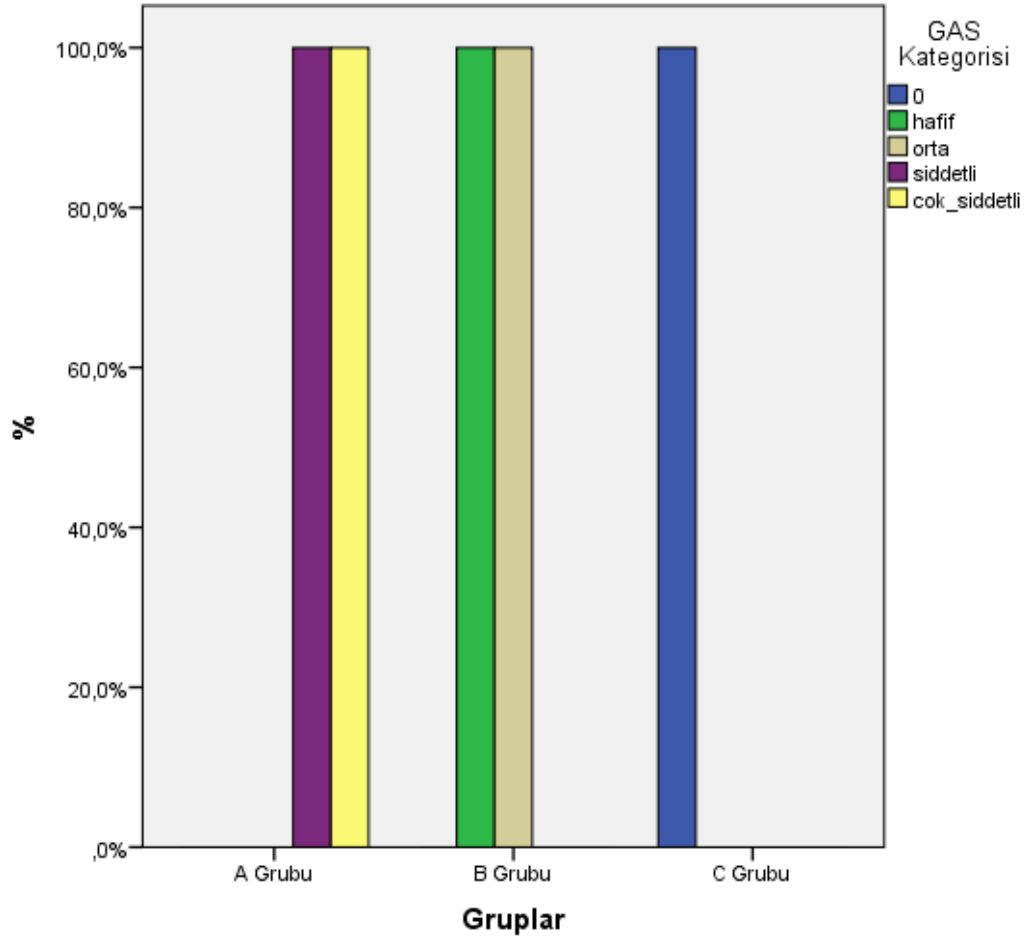
Şekil 2. Grup içi yaş dağılımları

Global akne skorunda gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı fark bulundu; A grubunda GAS düzeyi şiddetli olanlar daha fazla iken (% 96.7), B grubunda ise GAS düzeyi hafif şiddette olanlar daha fazlaydı (% 80.00) (p=0.0001) (Tablo 6, Şekil 2.).

Tablo 6. Global Akne Skoru kategorilerine göre olguların gruplarda dağılımı

| GAS | A grubu (n=30) (sayı, %) | B grubu (n=30) (sayı, %) | p |
|--------------|-----------------------------|-----------------------------|---------|
| Hafif | 0 (0.00) | 24 (80.0) | 0.0001* |
| Orta | 0 (0.00) | 6 (20.0) | |
| Şiddetli | 29 (96.7) | 0 (0.00) | |
| Çok şiddetli | 1 (3.3) | 0 (0.00) | |

GAS: global akne skoru; *: Pearson ki-kare analizi.



Şekil 3. Global Akne Skoru'na göre olguların gruplarda dağılımı

PROLİDAZ DÜZEYLERİ

Serum prolidaz düzeyi bakımından gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı fark yoktu ($p=0.819$) (Tablo 7, Şekil 3). Ayrıca yapılan ikili kıyaslamalarda da Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testine göre gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla grup A ile grup B için $p= 0.647$, grup A ile grup C için $p=0.926$, grup B ile grup C için $p=0.539$).

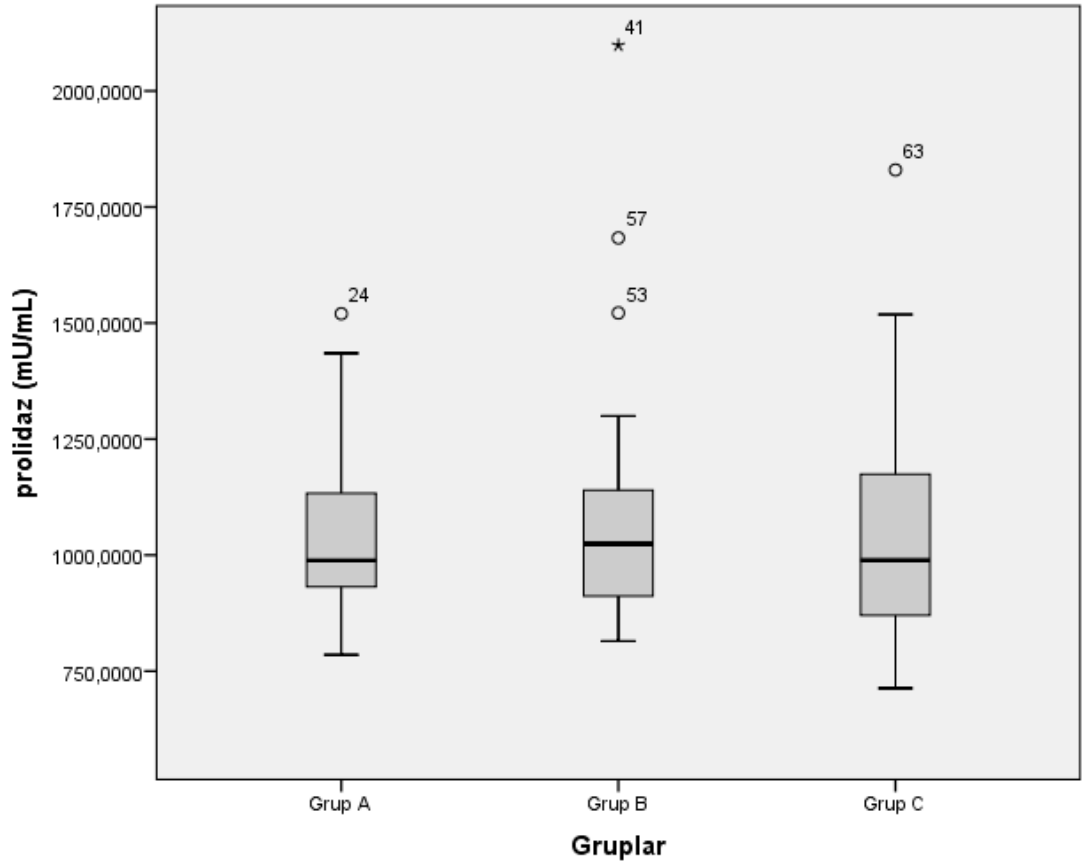
(Olguların demografik verileri ve serum prolidaz düzeylerini içeren tablo Ek IV' tedir.)

Tablo 7. Çalışma grubunun prolidaz düzeyleri

| | A grubu (n=30) AO±SS Ort (min-mak) | B grubu (n=30) AO±SS Ort (min-mak) | C grubu (n=28) AO±SS Ort (min-mak) | p |
|-------------------------|--|--|--|----------|
| Prolidaz (mU/mL) | 1038.72±191.83 988.33 (785-1520) | 1084.11±274.02 1024.16 (815-2098.33) | 1050.77±245.20 989.17 (713.33-1830) | 0.819* |

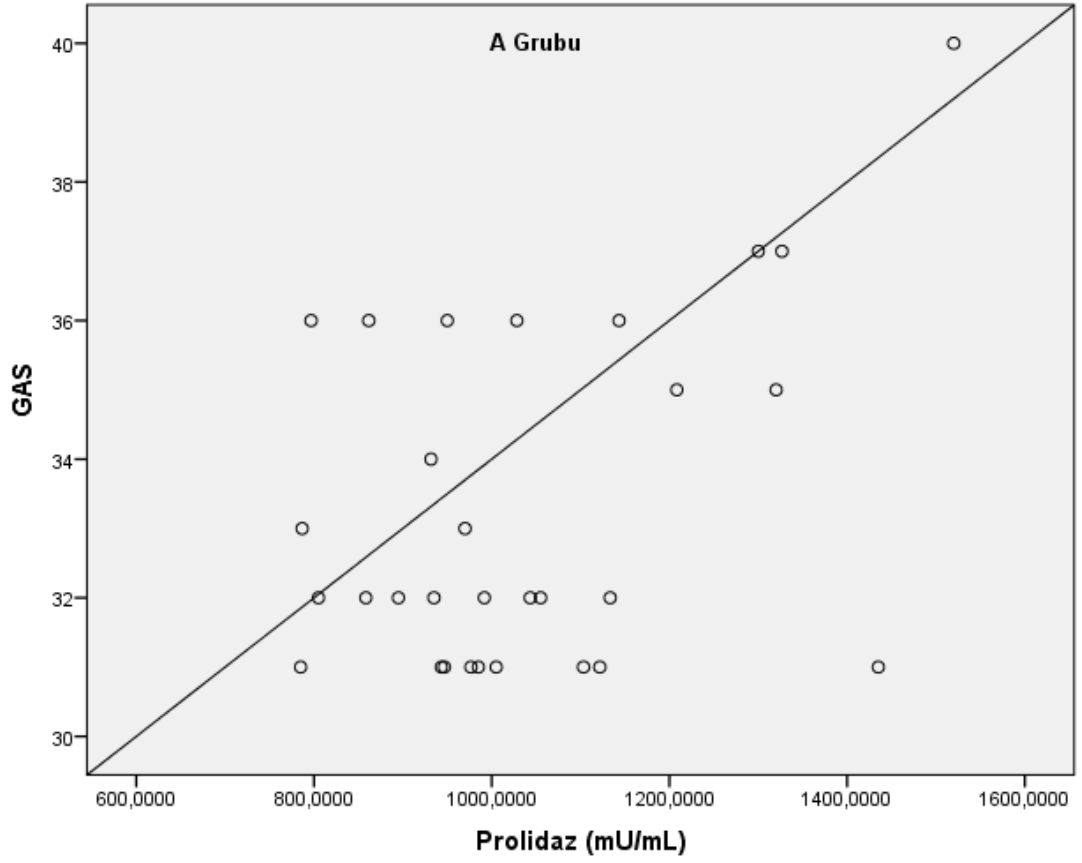
*: Kruskal-Wallis varyans analizi

AO± SS: ağırlıklı ortalama, standart sapma



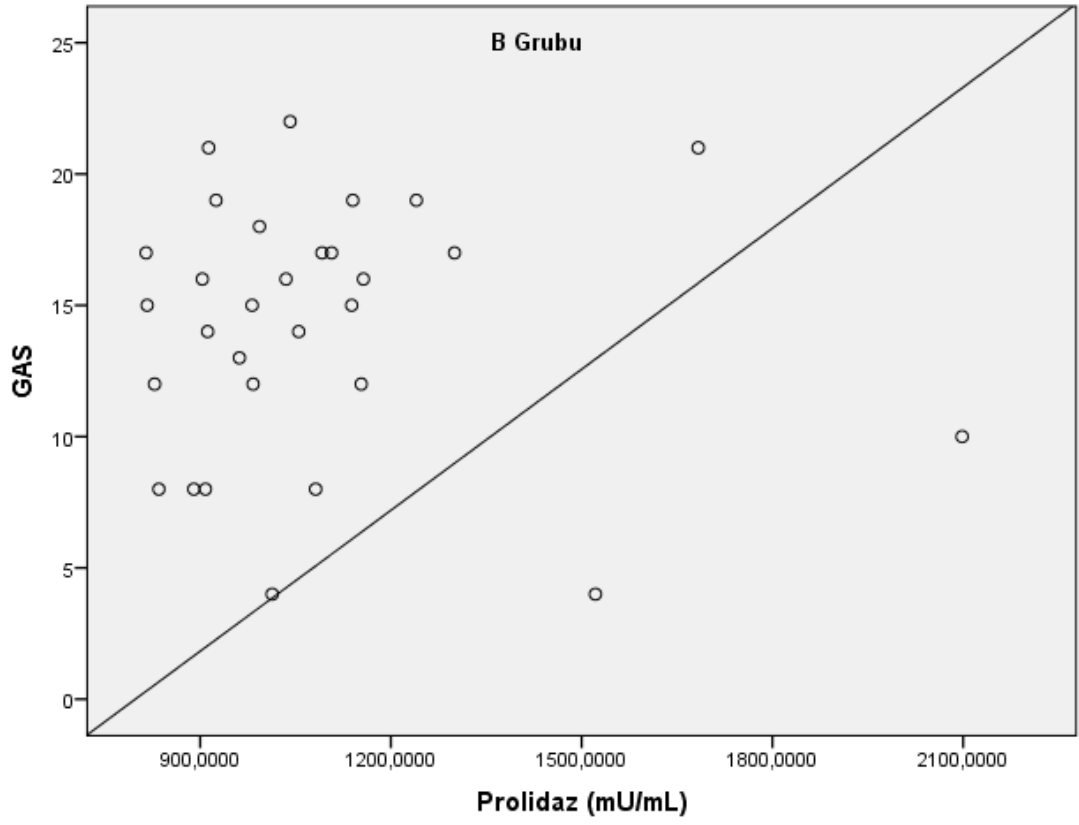
Şekil 4. Gruplarda prolidaz düzeyleri

A grubunda (şiddetli-nodülokistik akne olguları) GAS ile prolidaz düzeyi arasında istatistiksel yönden anlamlı bir ilişki yoktu ($r=0.207$, $p=0.273$) (Şekil 4.).



Şekil 5. A grubunda GAS- prolidaz düzeyi ilişkisi

B grubunda (hafif-orta şiddetli akne olguları) GAS ile prolidaz düzeyi arasında istatistiksel yönden anlamlı bir ilişki bulunmadı ($r=0.162$, $p=0.392$) (Şekil 5.).



Şekil 6. B grubunda GAS-prolidaz düzeyi ilişkisi

Tablo. 8 Olgulara ait veriler

| | | Ad- Soyad | Yaş | Cinsiyet | Global Akne Skoru | Serum Prolidaz Düzeyi (mU/mL) |
|-----------|-----|------------------|------------|-----------------|--------------------------|--------------------------------------|
| 1 | A1 | MK | 23 | K | 35 | 1208.33 |
| 2 | A2 | FF | 18 | E | 32 | 1055 |
| 3 | A3 | GK | 22 | E | 31 | 1103.33 |
| 4 | A4 | İÖ | 19 | K | 33 | 970 |
| 5 | A5 | GU | 18 | E | 32 | 1133.33 |
| 6 | A6 | FV | 21 | E | 31 | 985 |
| 7 | A7 | EB | 19 | E | 37 | 1300 |
| 8 | A8 | BK | 19 | E | 31 | 1435 |
| 9 | A9 | CK | 19 | K | 32 | 1043.33 |
| 10 | A10 | İD | 18 | E | 32 | 991.67 |
| 11 | A11 | ÇTO | 22 | K | 32 | 858.33 |
| 12 | A12 | FB | 21 | E | 34 | 931.67 |
| 13 | A13 | US | 21 | E | 35 | 1320 |
| 14 | A14 | EK | 23 | K | 32 | 805 |
| 15 | A15 | SH | 24 | K | 31 | 1005 |
| 16 | A16 | DB | 22 | K | 31 | 943.33 |
| 17 | A17 | CA | 24 | K | 31 | 946.67 |
| 18 | A18 | AK | 19 | K | 31 | 1121.67 |
| 19 | A19 | ŞD | 21 | K | 32 | 935 |
| 20 | A20 | SE | 22 | E | 32 | 895 |
| 21 | A21 | YK | 21 | K | 36 | 1028.33 |
| 22 | A22 | TB | 21 | K | 36 | 796.67 |
| 23 | A23 | BP | 21 | K | 31 | 785 |
| 24 | A24 | Cİ | 21 | E | 40 | 1520 |
| 25 | A25 | ZE | 22 | K | 37 | 1326.67 |
| 26 | A26 | CD | 19 | E | 36 | 1143.33 |
| 27 | A27 | HY | 19 | K | 36 | 861.67 |
| 28 | A28 | EÇ | 20 | K | 33 | 786.67 |
| 29 | A29 | GD | 19 | K | 31 | 976.67 |

Tablo. 8 Olgulara ait veriler (devamı)

| | | Ad- Soyad | Yaş | Cinsiyet | Global Akne Skoru | Serum Prolidaz Düzeyi (mU/mL) |
|-----------|-----|------------------|------------|-----------------|--------------------------|--------------------------------------|
| 30 | A30 | BA | 24 | K | 36 | 950 |
| 31 | B1 | AFM | 21 | E | 8 | 890 |
| 32 | B2 | ZÖ | 18 | K | 16 | 903.33 |
| 33 | B3 | NB | 19 | K | 14 | 1055 |
| 34 | B4 | EO | 20 | K | 12 | 1153.33 |
| 35 | B5 | EG | 23 | K | 4 | 1013.33 |
| 36 | B6 | AK | 20 | K | 12 | 983.33 |
| 37 | B7 | GT | 20 | E | 17 | 1091.67 |
| 38 | B8 | DÖ | 20 | K | 16 | 1035 |
| 39 | B9 | NK | 18 | K | 16 | 1156.67 |
| 40 | B10 | AY | 19 | K | 19 | 1240 |
| 41 | B11 | MCT | 20 | E | 10 | 2098.33 |
| 42 | B12 | İK | 18 | K | 19 | 1140 |
| 43 | B13 | FE | 20 | K | 18 | 993.33 |
| 44 | B14 | DO | 23 | K | 15 | 981.67 |
| 45 | B15 | SK | 20 | K | 15 | 1138.33 |
| 46 | B16 | BA | 19 | E | 12 | 828.33 |
| 47 | B17 | ST | 18 | K | 21 | 913.33 |
| 48 | B18 | GP | 21 | K | 14 | 911.67 |
| 49 | B19 | EE | 21 | K | 17 | 1106.67 |
| 50 | B20 | MD | 24 | K | 19 | 925 |
| 51 | B21 | OC | 22 | E | 17 | 1300 |
| 52 | B22 | MC | 22 | E | 17 | 815 |
| 53 | B23 | TY | 20 | K | 4 | 1521.67 |
| 54 | B24 | EA | 24 | K | 13 | 961.67 |
| 55 | B25 | EA | 21 | K | 15 | 816.67 |
| 56 | B26 | SF | 18 | K | 22 | 1041.67 |
| 57 | B27 | CÇ | 23 | K | 21 | 1683.33 |
| 58 | B28 | NÇ | 22 | K | 8 | 1081.67 |

Tablo. 8 Olgulara ait veriler (devamı)

| | | Ad- Soyad | Yaş | Cinsiyet | Global Akne Skoru | Serum Prolidaz Düzeyi (mU/mL) |
|-----------|-----|------------------|------------|-----------------|--------------------------|--------------------------------------|
| 59 | B29 | NS | 27 | K | 8 | 908.33 |
| 60 | B30 | BK | 24 | E | 8 | 835 |
| 61 | C1 | EG | 27 | K | - | 986.67 |
| 62 | C2 | HG | 21 | K | - | 1378.33 |
| 63 | C3 | YZ | 20 | K | - | 1830 |
| 64 | C4 | GY | 20 | K | - | 1518.33 |
| 65 | C5 | NK | 19 | K | - | 831.67 |
| 66 | C6 | MA | 19 | K | - | 991.67 |
| 67 | C7 | GŞ | 20 | E | - | 1153.33 |
| 68 | C8 | KG | 20 | K | - | 1233.33 |
| 69 | C9 | AT | 22 | E | - | 1076.67 |
| 70 | C10 | DS | 21 | K | - | 880 |
| 71 | C11 | MÇ | 22 | K | - | 851.67 |
| 72 | C12 | BBB | 25 | E | - | 1026.67 |
| 73 | C13 | CU | 22 | E | - | 1005 |
| 74 | C14 | BA | 23 | E | - | 1023.33 |
| 75 | C15 | EK | 23 | E | - | 1195 |
| 76 | C16 | İK | 22 | K | - | 1298.33 |
| 77 | C17 | AG | 31 | K | - | 951.67 |
| 78 | C18 | HS | 23 | E | - | 921.67 |
| 79 | C19 | UY | 25 | E | - | 1000 |
| 80 | C20 | BK | 18 | E | - | 876.67 |
| 81 | C21 | RS | 25 | K | - | 955 |
| 82 | C22 | MAM | 23 | K | - | 975 |
| 83 | C23 | SK | 31 | K | - | 713.33 |
| 84 | C24 | DC | 24 | K | - | 863.33 |
| 85 | C25 | AD | 31 | K | - | 863.33 |
| 86 | C26 | FY | 29 | K | - | 855 |
| 87 | C27 | ÖK | 28 | K | - | 821.67 |
| 88 | C28 | BD | 25 | K | - | 1345 |

TARTIŞMA

Akne vulgaris, pilosebase folliküler ünitenin en sık görülen kronik enflamatuvar hastalığıdır. Akne vulgariste derideki enflamasyon düzeyleri lezyon türüne göre değişkenlik göstermektedir. Akne, vücudun hormon duyarlı sebace bez bulunan yüz, göğüs, sırt, üst kol gibi bölgelerinde ve toplumda 11-30 yaş aralığında % 80'e varan oranda izlenmektedir. Hastalığın insidansı 20'li yaşlarda azalmaktadır. Yarpuz ve ark. (80) nın 83 olgudan oluşan çalışmalarında akne şiddetinin yaşla azaldığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da gerek şiddetli, gerekse hafif- orta şiddette akne gruplarında yaş bakımından kontrol grubuna göre anlamlı fark mevcuttu ($p=0.002$, $p=0.003$). Bu durum yaşla birlikte akne şiddetinin ve kliniğinin azaldığını desteklemektedir.

2657 olguyla yapılan bir çalışmada orta- şiddetli ve çok şiddetli aknenin erkeklerde daha sık, hafif aknenin ise kadınlarda daha sık olduğu (81); diğer bir çalışmada benzer şekilde, erkeklerde şiddetli, kadınlarda ise hafif aknenin daha sık görüldüğü rapor edilmiştir (82). Öte yandan; 83 olguyu (80) ve 150 olguyu kapsayan (83) iki çalışmada ise akne şiddetiyle cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da akne şiddeti ile cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.468$).

Uzun dönemde akne vulgaris, skatris ile deride şekil bozukluklarına ve dolayısıyla toplumdan geri çekilme, depresyon gibi ruhsal patolojilere neden olmaktadır. Kronik enflamasyonda, karsinogenezde ve skatrisle seyreden hastalıkların sürecinde kollajen yapımı hızlandığı, kollajen yapımının kilit enzimi olarak görülen prolidaz enzim aktivitelerinde değişiklik gözlenebildiği, yapılmış çalışmalarda mevcuttur (84-94).

Skatrisle sonuçlanabilen ve uzun süreli enflamatuvar bir durum olan akne vulgariste de ise prolidaz düzeylerini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda; akne vulgariste serum prolidaz düzeyinin ölçümüyle, klinik olarak gözlemlenen enflamasyonun bu belirteçle ilişkisinin değerlendirilmesi ve gelişebilecek skar oluşumu azaltmaya yönelik tedavi araştırmalarına veri teşkil edecek sonuçların elde edilmesi amaçlanmıştır.

Prolidaz, metalloenzim grubundan bir imidopeptidazdır. Kollajen metabolizmasında prolin ve hidrokisprolin rezidülerinin döngüde serbestleştirilmesi ve kollajen yapısına dahil edilmesi sürecinde kilit enzim olarak kabul edilmektedir. Ekstrasellüler matriks yapısında çeşitli türleri farklı oranlarda bulunan kollajenin yıkımında prolidaz aktivite düzeyleri değişebilmektedir. Neoplastik invazyon nedeniyle artmış kollajen yıkımının görüldüğü meme karsinomunda (88), mesane karsinomunda (89), akciğer karsinomunda (86), hepatosellüler karsinomda (87), endometrium karsinomunda (90), epitelyal over karsinomunda (95) SPA kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.

Karna ve ark. nın (86) 10 akciğer karsinomu ve 10 sağlıklı gönüllünün akciğer dokusuyla, yaptıkları bir çalışmada, serbest prolin havuzunda % 50'den fazla artışla birlikte prolidaz aktivitesi ve gen ekspresyonunun da arttığını bildirmişlerdir. Buna dayanarak prolidaz aktivitesinin akciğer karsinomunda hassas bir belirteç olabileceği öngörülmüştür.

Yara iyileşmesi, tümör büyümesi gibi hücrel stress durumlarında, sitokin aracılı MMP aktivitesiyle artmış kollajen yıkımıyla prolidaz aktivitesinin artışı beklenmektedir (69,72,73). Cechowska-Pasko ve ark. (88) meme karsinomu dokusunda yaptıkları bir çalışmada; dokuda kollajen düzeyini düşük, prolidaz aktivitesini ise kontrol grubuna kıyasla yaklaşık 3 kat artmış saptamışlardır. Ayrıca MMP ekspresyonunda da anlamlı artış gözleyerek, prolidazın matriks yıkımı ve dolayısıyla metastaza aracılık ettiğini bildirmişlerdir. Hepatosellüler karsinomda tümör büyüklüğü ile prolidaz ve alfa fetoprotein düzeylerinin incelendiği İlikhan ve ark. na (87) ait bir çalışmada prolidaz düzeyleri sirotik vakalara ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yine bu çalışmada, fibrotik bir süreç olan siroz vakaları ile sağlıklı kontrollerdeki prolidaz düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Kronik hepatit B enfeksiyonu bulunan pediatrik yaş grubunda yapılan bir araştırmada, hepatitin şiddet ve aktivitesiyle pozitif korelasyon gösteren, artmış prolidaz aktivitesi saptanmıştır (96). Başka bir çalışmada kronik enflamasyonla birlikte ilerleyen evrelerde

gastrik mukozal atrofi-fibrozis geliştiren bir durum olan *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda da benzer şekilde prolidaz aktivitesi yüksek bulunmuştur (92).

Non-alkolik steatohepatit ve basit hepatosteatoz vakaları ve sağlıklı gönüllülerle yapılan çalışmalarda, non-alkolik steatohepatit olgularında serum prolidaz aktivitesinin karaciğer hasarında lobüler enflamasyon ve fibrozis şiddetiyle anlamlı pozitif korelasyon göstererek arttığı gösterilmiş, prolidaz aktivitesinin basit hepatosteatoz ve steatohepatitin ayırımında kullanışlı bir non-invaziv belirteç olabileceği bildirilmiştir (91,94). Benzer şekilde hem kronik enflamasyon hem de fibrotik sürecin birarada grldği durumlardan olan pulmoner tüberküloz vakalarında serum prolidaz ve fibronektin düzeylerinin değerlendirildiği Wang ve ark. na (97) ait bir çalışmada, hastalık şiddetiyle prolidaz enzim düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Dokuda fibrozis ya da skar oluşumu şeklinde kollajen depolanması görülen bazı durumlarda prolidaz aktivitesinin azaldığı bildirilmiştir (69).

Uçar ve ark. (4) tarafından ankilozan spondilit ve romatoid artrit tanılı olgularda SPA ölçülmüş, fibrozisle seyreden ankilozan spondilit olgularında ve sistemik enflamasyonun belirgin olduğu romatoid artrit olgularında sağlıklı kontrollere kıyasla SPA düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu çalışmada sağlıklı gönüllülerin SPA değerleri normal olan 1.000 U/L dolayında saptanmıştır. Bizim alışmamızda da klinik olarak aknenin non-enflamatuvar ve enflamatuvar lezyonlarının grldği hafif ve orta şiddette olduğu grupta (B grubu), kontrol grubuna (C grubu) kıyasla serum prolidaz düzeyi daha yüksek bulundu; ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değerildi ($p=0.539$). Bu durum, prolidazın enflamasyon gelişmesi sürecinde, mikrokomedonal dönemde ve enflamasyonun başlamasıyla ilişkili bir faktör olabileceği düşündürmektedir.

Artan enflamasyonun ve aknenin şiddetinin skar gelişim riskini yükselttiği bilinmektedir. Aknenin şiddetinin artması ile skar geliştiği ve akne vulgariste daha çok atrofik skar oluşumunun gözlendiği bilinmektedir (51). Çalışmamızla elde ettiğimiz sonuçlarla, aknenin daha şiddetli olduğu grupta (grup A) kontrol grubu (grup C) ve hafif akne (grup B) grubuna göre serum prolidaz düzeyleri düşük gözlendi (ortalama değerler sırasıyla; A=988.33, C=989.17 mU/mL, B=1024.16). Bizim alışmamızda da şiddetli aknede serum prolidaz seviyesinin diğer gruplara göre düşük saptanması, bu grupta skar gelişimi için kollajen yıkımına bağlı olarak serum prolidaz düzeyinin azaldığını düşündürmektedir.

Prolinin oksidasyon ve hidroksilasyonu, genotoksik, enflamatuvar stresler ve açlığa yanıt olarak artar. Ayrıca stres sinyallerinin dokuda MMP'leri aktiflemesiyle de kollajen

yıkımı sonucu prolin artışı olur (67). Fibroblast aşırı aktivitesi ve artmış kollajen sentezi ile seyreden sistemik skleroz hastalarında Savaş ve ark. (93) tarafından yapılan bir çalışmada ise hasta grubunda prolidaz aktivitesi sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin düşük olarak saptanmıştır. Sistemik sklerozda kollajenin aşırı depolanması SPA'nın düşük seviyelerde olması, kollajen yıkımının azalması ilişkili bulunmuştur. Fakat sistemik sklerozun erken evrelerinde hızlanmış kollajen döngüsü sonucu ortaya çıkan prolinin de prolidaz enzim aktivitesi üzerine baskılayıcı etkisi olacağı bildirilmiştir. Bundan dolayı, sistemik sklerozda serum prolin düzeylerinin düşürülmesinin tedaviye katkıda bulunulabileceği öne sürülmüştür. Kollajen hipermetabolizması durumunda prolidaz aktivitesi, ortamda artmış olan prolin düzeyi sayesinde negatif feedback yoluyla inhibe edilmektedir. Fibrotik hadise olmasına rağmen keloidde prolidaz düzeyinin artmamış, aksine azalmış olması; azalmış prolin seviyeleri nedeniyle, kollajen hipermetabolizması varlığında prolin fazlalığıyla indüklenen prolidaz inhibisyonunun gerçekleşmemesine bağlı olabilir. Ayrıca bu durum, prolidazın enflamasyon süreciyle de ilintili olduğuna dair verilerden kabul edilebilir (98).

Ayrıca prolin, hücrel mikroçevrede özel bir stres ürünüdür. Prolinin oksidasyon ve redüksiyonu, artmış metabolik stress belirteci olarak saptanmıştır (67). Aknenin de stresle indüklenebilen bir hastalık olması ve bizim çalışmamızda da hafif-orta grupta kontrole ve şiddetli gruba göre prolidaz düzeyinin yüksek bulunması; henüz aknenin stresle aktive olduğu erken dönemde prolidazın bu yolla da akne patogenezinde rol alabileceğini düşündürmektedir. Prolidaz, kollajen döngüsünün hızlandığı yara iyileşmesi ve birçok kronik enflamatuvar hadisede rol oynayan bir sitozolik dipeptidazdır. Eren ve ark. (99) tarafından diyabetik ayak ülseri olan ve olmayan diyabetik hastalarda yapılan bir çalışmada, prolidaz düzeylerinin yüksek duyarlıklı CRP ile pozitif korelasyon gösterdiği ve ayak ülserli diyabetik hastalarda, ülsersiz kontrol grubuna göre daha yüksek düzeylerde bulunduğu; buradan yola çıkarak, prolidaz aktivitesinin enflamatuvar süreci yansıtan geçerli bir parametre olabileceği bildirilmiştir

Deride kronik enflamasyon ve epidermal anormal hiperproliferasyonun görüldüğü bir hastalık olan kronik plak tip psoriasis vulgariste Güven ve ark. (3) ile Sürücü ve ark. (100) tarafından yapılan iki çalışmada, hastalık şiddetinden bağımsız olarak, prolidaz aktivitesi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.

Kollajen metabolizmasında iminopeptitlerin sentez ve geri dönüşüm aşamalarında kilit enzim olarak kabul edilen prolidaz aktivite ve düzeyleri birçok kronik enflamatuvar ve

skatrisyel- fibrotik hadisede araştırılmış, kısmen ortak ve kısmen çelişen sonuçlar elde edilmiştir.

Bizim çalışmamızda da, derinin kronik enflamatuvar bir hastalığı olan akne vulgarisin çeşitli klinik seviyelerine sahip hastalar (GAS ile gruplanmış) ve sağlıklı kontrollerde prolidaz düzeyleri incelenmiş; hafif ve orta şiddetteki akne, şiddetli akne ve kontrol grubuna göre serum prolidaz düzeyleri yüksek olarak saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Yaptığımız çalışma, bugüne kadar akne vulgariste serum prolidaz düzeyinin değerlendirildiği ilk olgu-kontrol çalışmasıdır. Bununla birlikte, çalışmanın kısıtlılıkları da mevcuttur. Öncelikle, çalışmamızda vaka sayısı kısıtlıdır ve akne vulgariste enflamasyon düzeyini yansıtmaması beklenen prolidaz düzeyi ile eşzamanlı olarak serumda genelgeçer başkaca bir enflamatuvar belirteç incelenmemiştir. Serum prolidaz seviyesi ile farklı enflamatuvar parametrelerin ve dokuda prolidaz ilişkili diğer faktörlerin birarada inceleneceği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmanın; prolidaz düzeylerinin, deride enflamasyonu ve eşzamanlı kollajen hipermetabolizmasını ve ileri dönemde skar oluşumundaki rolünü yansıtmadaki yerinin daha net anlaşılabilmesi amacıyla yapılabilecek, etyopatogeneze ve hedefe yönelik tedaviye ilişkin yeni çalışmalara yol göstereceği düşünülmektedir.

SONUÇLAR

Bu çalışmada GAS değerlerine göre şiddetli-çok şiddetli (A grubu), orta hafif şiddetli (B grubu) akne vulgaris olguları ve akne yönünden sağlıklı bireylerde (C grubu), serum prolidaz düzeyleri ölçülüp gruplar arası düzeylerine ek olarak çeşitli değişkenlerle ilişkileri incelendi.

1. Akne olgu grupları arasında cinsiyet yönünden anlamlı fark saptanmadı.
2. Kontrol grubunun yaş ortalaması, akne olgu gruplarına göre daha yüksekti ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı.
3. Serum prolidaz düzeyleri şiddetli akne grubunda, hafif-orta şiddetli akne ve sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olmakla birlikte sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi. İstatistik sonucunun anlamlı bulunmamasının, toplam örneklem sayısının kısıtlılığı ile ilişkili olduğu düşünüldü.
4. Çalışmada prolidazın yanı sıra başka bir enflamatuar belirtecin incelenmemiş olması, örneklem sayısının az olması, çalışmanın kısıtlılıkları olarak düşünüldü. İleride bu durumlar dikkate alınarak yapılacak daha geniş vaka serilerindeki çalışmalarla, akne patogenezinde enflamasyonun rolü ve akne vulgarisin hedefe yönelik tedavisine yarar sağlayabilecek kanıtlar elde edilebileceği düşünüldü.

ÖZET

Akne vulgaris, pilosebase ünitenin en sık kronik enflamatuar hastalığı olup adolesan ve genç erişkinleri % 80'e varan oranda etkilemektedir. Uzun dönemde toplumdaki çekilme, depresyon gibi psikiyatrik durumlara ek olarak, tedavisi oldukça maliyetli ve riskli olabilen hatta kalıcı skatrisyel şekil bozukluklarına sebep olabilmektedir.

Akne vulgarisin patogenezi multifaktöryeldir ve bu süreçte enflamasyonun rolü belirgindir.

Klinik çalışmalarda; doku türüne bakılmaksızın, dokuda kollajen döngüsünün hızlandığı pek çok malign ve kronik enflamatuar süreçte, kollajen yapım ve yıkımında kilit rol oynayan bir enzim olan prolidazın düzey ve aktivitelerinde anlamlı değişiklikler olduğu bildirilmiştir.

Bu çalışma akne vulgaris olgularında serum prolidaz düzeylerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Araştırmada hastalığın şiddeti global akne skorlama sistemiyle değerlendirildi. Klinik şiddete göre gruplanmış (şiddetli-çok şiddetli/orta-hafif şiddetli) akne olguları ve sağlıklı kontrollerde serum prolidaz düzeyi ELISA yöntemiyle ölçüldü.

Gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark mevcuttu, fakat cinsiyet yönünden anlamlı fark saptanmadı. Serum prolidaz düzeyleri, şiddetli akne grubunda diğer iki gruba göre düşük bulunmakla birlikte, sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Sonuç olarak bu çalışma, akne ve kontrol olgularında serum prolidaz düzeylerinin değerlendirildiği ilk çalışma niteliğindedir ve akne vulgarisin patogenezinin daha net anlaşılabilmesiyle tedavide hedefe yönelik yeni çözümler için yol gösterici olabilmesi

amacıyla yapılmıştır. Akne vulgaris patogenezinde prolidazın rolünün belirlenmesi için daha geniş vaka serilerinde yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: akne, enflamasyon, prolidaz.



INVESTIGATION OF SERUM PROLIDASE LEVELS BY ACNE VULGARIS PATIENTS

SUMMARY

Acne vulgaris is the most frequent chronic inflammatory disease of the pilosebaceous unit and the adolescents and young adults are attracted by up to 80 % ratio. In long term, it is inducing psychiatric disorders like withdrawal from society, depression and scarrical deformations of skin which could be treated with high risk and cost or could not be treated completely. The pathogenesis of acne vulgaris is multifactorial and inflammation plays a prominent role in the process.

In clinical trials, independent from tissue type; it is found out that prolidase levels and activity are differing in numerous malign and chronic inflammatory processes on which collagen turnover is accelerated.

This is the first study investigating serum prolidase levels by acne vulgaris patients. On the research, the severity of disease was evaluated with global acne scoring system. Venous blood specimens were collected from acne patients grouped according to clinical severity and from healthy volunteers. Serum prolidase levels were measured with ELISA process.

Significant age difference was determined between groups but no gender difference was found. Serum prolidase levels in severe acne group were lower than the other two groups but that was not statistically significant.

As a result, this is the first study evaluating serum prolidase levels by acne and control groups and it is created to gain an insight the pathogenesis of acne vulgaris and for guiding new solutions on its targeted therapy.

New studies with wide case series are necessary to determine the role of prolidase on the pathogenesis of acne vulgaris.

Key words: acne, inflammation, prolidase



KAYNAKLAR

1. Lwin SM, Kimber I, Mc Fadden JP. Acne, quorum, sensing and danger. *Clin Exp Dermatol* 2014;39(2):162-7.
2. Erbağci AB, Araz M, Erbağci A, Tarakđiođlu M, Namiduru ES. Serum prolidase activity as a marker of osteoporosis in type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem* 2002;35(4):263-8.
3. Guven B, Can M, Genc M, Koca R. Serum prolidase activity in psoriasis patients. *Arch Dermatol Res* 2013;305(6):473-6.
4. Uçar D, Em S, Bozkurt M, Oktayoglu P, Kurt Yüksel H, aglayan M et al. Serum prolidase activity in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2013;6:29-33.
5. Zaengllein AL, Thiboutot DM. Akne vulgaris. (eviri: R. Anadolu Brassier, T. Oskay). Sarıcaoğlu H, Bülbül Başkan E (Editörler). *Bologna Dermatoloji'de*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2012: 495-507.
6. Baykal C. *Dermatoloji Atlası*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2012:171-97.
7. Toyoda M, Morohashi M. Pathogenesis of acne. *Med Electron Microsc* 2001;34(1):29-40.
8. Picardo M, Ottaviani M, Camera E, Mastrofrancesco A. Sebaceous gland lipids. *Dermatoendocrinol* 2009;1(2):68-71.
9. Golnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finley A, Leyden JJ, Shalita AR, Thiboutot D. Management of acne. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(1):1-37.
10. Inoue T, Miki Y, Kakuo S, Hachiya A, Kitahara T, Aiba S et al. Expression of steroidogenic enzymes in human sebaceous glands. *J Endocrinol* 2014;222(3):301-12.
11. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol* 2004;22(5):360-6.

12. Chen CH, Wang Y, Nakatsuji T, Liu Y-T, Zouboulis CC, Gallo RL et al. An innate bactericidal oleic acid effective against skin infection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A therapy concordant with evolutionary medicine. *J Microbiol Biotechnol* 2011;21(4):391-9.
13. Tanghetti EA. The role of inflammation in the pathology of acne. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013;6(9):27-35.
14. Ottaviani M, Alestas T, Flori E et al. Peroxidated squalene induces the production of inflammatory mediators in HaCaT keratinocytes: a possible role in acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 2006;126(11):2430-7.
15. Makrantonaki E, Ganceviciene R, Zouboulis CC. An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrinol* 2011;3(1):41-9.
16. Böhm M, Schiller M, Staender S, Seltsmann H, Li Z, Brzoska T et al. Evidence for expression of melanocortin-1 receptor in human sebocytes in vitro and in situ. *J Invest Dermatol* 2002;118(3):533-9.
17. Lee DY, Yamasaki K, Rudsil J, Zouboulis CC, Park GT, Yang JM et al. Sebocytes express functional cathelicidin antimicrobial peptides and can act to kill *Propionibacterium acnes*. *J Invest Dermatol* 2008;128(7):1863-6.
18. Chronnell CM, Ghali LR, Ali RS, Quinn AG, Holland DB, Bull JJ et al. Human beta defensin-1 and -2 expression in human pilosebaceous units: upregulation in acne vulgaris lesions. *J Invest Dermatol* 2001;117(5):1120-5.
19. Nakatsuji T, Kao MC, Zhang L, Zouboulis CC, Gallo RL, Huang CM. Sebum free fatty acids enhance the innate immune defense of human sebocytes by upregulating β -defensin-2 expression. *J Invest Dermatol* 2010;130(4):985-94.
20. Henderson CA, Taylor J, Cunliffe WJ. Sebum excretion rates in mothers and neonates. *Br J Dermatol* 2000;142(1):110-1.
21. Ganceviciene R, Graziene V, Fimmel S, Zouboulis CC. Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2009;160(2):345-52.
22. Zouboulis CC, Seltsmann H, Hiroi N, Chen W, Young M, Oeff M et al. Corticotropin-releasing hormone: an autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(10):7148-53.
23. Zhang L, Anthonavage M, Huang Q, Li WH, Eisinger M. Proopiomelanocortin peptides and sebogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2003;994:154-61.
24. Ganceviciene R, Bohm M, Fimmel S, Zouboulis CC. The role of neuropeptides in the multifactorial pathogenesis of acne vulgaris. *Dermatoendocrinol* 2009;1(3):170-6.
25. Alestas T, Ganceviciene R, Fimmel S, Müller-Decker K, Zouboulis CC. Enzymes involved in the biosynthesis of leukotriene B₄ and prostaglandin E₂ are active in sebaceous glands. *J Mol Med (Berl)* 2006;84(1):75-87.

26. Hong I, Lee MH, Na TY, Zouboulis CC, Lee MO. LXR α enhances lipid synthesis in SZ95 sebocytes. *J Invest Dermatol* 2008;128(5):1266-72.
27. Zouboulis CC. *Propionibacterium acnes* and sebaceous lipogenesis: A love-hate relationship? *J Invest Dermatol* 2009;129(9):2093-6.
28. Neufang G, F€urstenberger G, Heidt M, Marks F, M€uller-Decker K. Abnormal differentiation of epidermis in transgenic mice constitutively expressing cyclooxygenase-2 in skin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(13):7629-34.
29. Zhang Q, Seltmann H, Zouboulis CC, Konger RL. Involvement of PPAR γ in oxidative stress-mediated prostaglandin E2 production in SZ95 human sebaceous gland cells. *J Invest Dermatol* 2006;126(1):42-8.
30. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang L F, Xia L et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol* 2009;18(10):821-32.
31. Chiba K, Yoshizawa K, Makino I, Kawakami K, Onoue M. Comedogenicity of squalene monohydroperoxide in the skin after topical application. *J Toxicol Sci* 2000;25(2):77-83.
32. Namazi MR. Further insight into the pathomechanism of acne by considering the 5-alpha-reductase inhibitory effect of linoleic acid. *Int J Dermatol* 2004;43(9):701.
33. Caley MP, Martins VLC, O'Toole EA. Metalloproteinases and wound healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2015;4(4):225-34.
34. Hoeffler U. Enzymatic and hemolytic properties of *Propionibacterium acnes* and related bacteria. *J Clin Microbiol* 1977;6(6):555-8.
35. Lee SE, Kim JM, Jeong SK, Jeon JE, Yoon HJ, Jeong MK. Protease-activated receptor-2 mediates the expression of inflammatory cytokines, antimicrobial peptides, and matrix metalloproteinases in keratinocytes in response to *Propionibacterium acnes*. *Arch Dermatol Res* 2010;302(10):745-56.
36. Kim J, O MT, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol* 2002;169(3):1535-41.
37. Jalian HR, Liu PT, Kanchanapoomi M, Phan JN, Legaspi AJ, Kim J. All-trans retinoic acid shifts *Propionibacterium acnes*-induced matrix degradation expression profile toward matrix preservation in human monocytes. *J Invest Dermatol* 2008;128(12):2777-82.
38. Trivedi NR, Gilliland KL, Zhao W, Liu W, Thiboutot DM. Gene array expression profiling in acne lesions reveals marked upregulation of genes involved in inflammation and matrix remodeling. *J Invest Dermatol* 2006;126(5):1071-9.
39. Kang S, Cho S, Chung JH, Hammerberg C, Fisher GJ, Voorhees JJ. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear

- factor-kappaB and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo. *Am J Pathol* 2005;166(6):1691-9.
40. Schmidt E, Reimer S, Kruse N, Bröcker EB, Zillikens D. The IL-8 release from cultured human keratinocytes, mediated by antibodies to bullous pemphigoid autoantigen 180, is inhibited by dapsone. *Clin Exp Immunol* 2001;124(1):157-62.
 41. Liu PT, Krutzik SR, Kim J, Modlin RL. Cutting edge: all-trans retinoic acid down-regulates TLR2 expression and function. *J Immunol* 2005;174(5):2467-70.
 42. Nagy I, Pivarsci A, Koreck A, Széll M, Urban E, Kemény L. Distinct strains of *Propionibacterium acnes* induce selective human β -defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. *J Invest Dermatol* 2005;124(5):931-8.
 43. Kono M, Nagata H, Umemura S, Kawana S, Osamura R Y. In situ expression of corticotropin-releasing hormone (CRH) and proopiomelanocortin (POMC) genes in human skin. *FASEB J* 2001;15(12):2297-9.
 44. Zhang L, Anthonavage M, Huang Q, Li WH, Eisinger M. Proopiomelanocortin peptides and sebogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2003;994:154-61.
 45. Cunliffe WJ, Goulden V. Phototherapy and acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2000;142(5):855-6.
 46. Smith RN, Braue A, Varigos GA, Mann NJ. The effect of a low glycemic load diet on acne vulgaris and the fatty acid composition of skin surface triglycerides. *J Dermatol Sci* 2008;50(1):41-52.
 47. Smith RN, Mann NJ, Braue A, Meakelaeinen H, Varigos GA. A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2007;86(1):107-15.
 48. Melnik BC, Schmitz G. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Exp Dermatol* 2009;18(10):833-41.
 49. Grando SA, Pittelkow MR, Schallreuter KU. Adrenergic and cholinergic control in the biology of epidermis: physiological and clinical significance. *J Invest Dermatol* 2006;126(9):1948-65.
 50. Acar MA, Günaştı S, Aksungur VL. Akne. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (Editörler). *Dermatoloji'de*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008:1189-214.
 51. Fabbrocini G, Annunziata MC, D' Arco V, De Vita V, Lodi G, Mauriello MC et al. Acne scars: Pathogenesis, classification and treatment. *Dermatol Res Pract* 2010;2010:893080.
 52. Smith EJ, Allantaz F, Bennett L, Zhang D, Gao X, Wood G et al. Clinical, molecular, and genetic characteristics of PAPA syndrome: A Review. *Curr Genomics* 2010;11(7):519-27.

53. Layton AM, Knaggs H, Taylor J et al. Isotretinoin for acne vulgaris 10 years later: a safe and successful treatment. *Br J Dermatol* 1993;129(3):292-6.
54. Thielitz A, Krautheim A, Gollnick H. Update in retinoid therapy of acne. *Dermatol Ther* 2006;19(5):272-9.
55. Krautheim A, Gollnick HPM. Acne: Topical Treatment. *Clin Dermatol* 2004;22(5):398-407.
56. Papakonstantinou E, Aletras AJ, Glass E, Tsogas P, Dionyssopoulos A, Adjaye J et al. Matrix metalloproteinases of epithelial origin in facial sebum of patients with acne and their regulation by isotretinoin. *J Invest Dermatol* 2005;125(4):673-84.
57. Korkut C, Piskin S. Benzoyl peroxide, adapalene, and their combination in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatol* 2005;32(3):169-73.
58. Martins-Green M, Petreaca M, Wang L. Chemokines and their receptors are key players in the orchestra that regulates wound healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2013;2(7):327-47.
59. Ludot M, Mouchabac S, Ferreri F. Inter-relationships between isotretinoin treatment and psychiatric disorders: Depression, bipolar disorder, anxiety, psychosis and suicide risks. *World J Psychiatry* 2015;5(2):222-7.
60. Bruckner-Tudermann L. Ekstrasellüler matriks biyolojisi. (çeviri: I. İnanır). Sarıcaoğlu H, Bülbül Başkan E (Editörler). *Bologna dermatoloji'de*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2012:1447-51.
61. Köktürk A. Kollajen. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (Editörler). *Dermatoloji'de*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008:33-41.
62. Söderhaell C, Marenholz I, Kerscher T, Rüschemdorf F, Esparza-Gordillo J, Worm M et al. Variants in a novel epidermal collagen gene (COL29A1) are associated with atopic dermatitis. *PLoS Biol* 2007;5(9):e242.
63. Reel B, Mıçılı SC, Ergür BU. Yeni Kollajen Reseptörleri Olarak Diskoidin Domain Reseptörleri (DDR'ler) ve Önemleri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2010;36(3):121-6.
64. Phang JM, Liu W, Hancock CN, Fisher JW. Proline metabolism and cancer: emerging links to glutamine and collagen. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015;18(1):71-7.
65. Phang JM, Donald SP, Pandhare J, Liu Y. The metabolism of proline, a stress substrate, modulates carcinogenic pathways. *Amino Acids* 2008;35(4):681-90.
66. Strauss DS, Glass CK. Anti-inflammatory actions of PPAR ligands: new insights on cellular and molecular mechanisms. *Trends Immunol* 2007;28(12):551-8.
67. Phang JM, Pandhare J, Liu Y. The metabolism of proline as microenvironmental stress substrate. *J Nutr* 2008;138(10):2008-15.

68. Endo F, Tanoue A, Nakai H, Hata A, Indo Y, Titani K. Primary structure and gene localization of human prolidase. *J Biol Chem* 1989;264(8):4476-81.
69. Kitchener RL, Grunden AM. Prolidase function in proline metabolism and its medical and biotechnological applications. *J Appl Microbiol* 2012;113(2):233-47.
70. Yang Lu, Li Y, Ding Y, Choi KS, Kazim AL, Zhang Y. Prolidase directly binds and activates epidermal growth factor receptor and stimulates downstream signaling. *J Biol Chem* 2013;288(4):2365-75.
71. Surazynski A, Miltyk W, Palka J, Phang JM. Prolidase-dependent regulation of collagen biosynthesis. *Amino Acids* 2008;35(4):731-8.
72. Surazynski A, Donald SP, Cooper SK, Whiteside MA, Salnikow K, Liu Y, Phang JM. Extracellular matrix and HIF-1 signaling: The role of prolidase. *Int J Cancer* 2008;122(6):1435-40.
73. Karna E, Szoka L, Palka J. Thrombin dependent modulation of b1-integrin-mediated signaling up-regulates prolidase and HIF-1a through p-FAK in colorectal cancer cells. *Mol Cell Biochem* 2012;361(1-2):235-41.
74. Wang SH, Zhi QW, Sun MJ. Dual activities of human prolidase. *Toxicol In Vitro* 2006;20(1):71-7.
75. Demir S, Bulut M, Atli A, Kaplan İ, Kaya MC, Bez Y et al. Decreased prolidase activity in patients with posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Investig* 2016;13(4):420-6.
76. Mutsaers SE, Bishop JE, McGrouther G, Laurent GJ. Mechanisms of tissue repair: from wound healing to fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol* 1997;29(1):5-17.
77. Caley MP, Martins VL, O'Toole EA. Metalloproteinases and wound healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2015;4(4):225-234.
78. İkizoğlu G. Kütanöz yara iyileşmesi. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (Editörler). *Dermatoloji'de. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008:89-99.*
79. Palka JA, Phang JM. Prolidase activity in fibroblasts is regulated by interaction of extracellular matrix with cell surface integrin receptors. *J Cell Biochem* 1997;67(2):166-75.
80. Yarpuz AY, Saadet ED, Şanlı HE, Özgüven HD. Akne vulgaris hastalarında sosyal kaygı düzeyi ve bunun klinik değişkenler ile ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2008;19(1):29-37.
81. Aktan S, Özmen E, Şanlı B. Anxiety, depression and nature of acne vulgaris in adolescents. *Int J Dermatol* 2000;39(5):354-7.
82. Hayta SB, Yavuz GÖ, Kincir MF. Akneli hastalarda akne şiddeti ve depresyon ilişkisi. *Cumhuriyet Tıp Derg* 2011;33:430-4.
83. Erdemir AV, Bağcı SI, İnan EY, Turan E. Akne vulgarisli hastalarda sosyal görünüş kaygısı ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. *İstanbul Med J* 2013;14:35-9.

84. Senboshi Y, Oono T, Arata J. Localization of prolidase gene expression in scar tissue using in situ hybridization. *J Dermatol Sci* 1996;12(2):163-71.
85. Duong HS, Zhang QZ, Le AD, Kelly AP, Kamdar R, Messadi DV. Elevated prolidase activity in keloids: correlation with type I collagen turnover. *Br J Dermatol* 2006;154(5):820-8.
86. Karna E, Surazynski A, Palka JA. Collagen metabolism disturbances are accompanied by an increase in prolidase activity in lung carcinoma planoepitheliale. *Int J Exp Pathol* 2000;81(5):341-7.
87. Ilikhan SU, Bilici M, Sahin H, Akca ASD, Can M, Oz II et al. Assessment of the correlation between serum prolidase and alpha-fetoprotein levels in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2015;21(22):6999-7007.
88. Pasko-Cechowska M, Palka J, Wojtukiewicz M Z. Enhanced prolidase activity and decreased collagen content in breast cancer tissue. *Int J Exp Pathol* 2006;87(4):289-96.
89. Gecit I, Aslan M, Gunes M, Pirincci N, Esen R, Demir H et al. Serum prolidase activity, oxidative stress, and nitric oxide levels in patients with bladder cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138(5):739-43.
90. Arioz DT, Camuzcuoglu H, Toy H, Kurt S, Celik H, Aksoy N. Serum prolidase activity and oxidative status in patients with stage I endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(7):1244-7.
91. Kayadibi H, Gültepe M, Yasar B, Ince AT, Ozcan O, Ipcioglu OM, Kurdas OO et al. Diagnostic value of serum prolidase enzyme activity to predict the liver histological lesions in non-alcoholic fatty liver disease: a surrogate marker to distinguish steatohepatitis from simple steatosis. *Dig Dis Sci* 2009;54(8):1764-71.
92. Aslan M, Nazligul Y, Horoz M, Bolukbas C, Bolukbas FF, Aksoy N et al. Serum prolidase activity and oxidative status in *Helicobacter pylori* infection. *Clin Biochem* 2007;40(1-2):37-40.
93. Savas E, Aksoy N, Pehlivan Y, Sayiner ZA, Öztürk ZA, Tabur S et al. Evaluation of oxidant and antioxidant status and relation with prolidase in systemic sclerosis. *Wien Klin Wochenschr* 2014;126(11-12):341-6.
94. Horoz M, Aslan M, Bolukbas FF, Bolukbas C, Nazligul Y, Celik H. Serum prolidase enzyme activity and its relation to histopathological findings in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Clin Lab Anal* 2010;24(3):207-11.
95. Camuzcuoglu H, Arioz DT, Toy H, Kurt S, Celik H, Aksoy N. Assessment of preoperative serum prolidase activity in epithelial ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;147(1):97-100.
96. Şen V, Uluca Ü, Ece A, Kaplan İ, Bozkurt F, Aktar F et al. Serum prolidase activity and oxidant–antioxidant status in children with chronic hepatitis B virus infection. *Ital J Pediatr* 2014;40:95.

97. Wang C, Li YY, Li X, Wei LL, Yang XY, Xu DD et al. Serum complement C4b, fibronectin, and prolidase are associated with the pathological changes of pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis* 2014;14:52.
98. Kayadibi H, Sertoglu E, Uyanik M. High proline-related inhibition of serum prolidase enzyme activity in scleroderma. *Wien Klin Wochenschr* 2016;128(3-4):155.
99. Eren MA, Torun AN, Tabur S, Ulas T, Demir M, Sabuncu T. Serum prolidase activity in diabetic foot ulcers. *Acta Diabetol* 2013;50(3):423-7.
100. Sürücü HA, Aksoy N, Ozgöztas O, Sezen H, Yesilova Y, Turan E. Prolidase activity in chronic plaque psoriasis patients. *Postepy Dermatol Alergol* 2015;32(2):82-7.



EKLER



EK-I

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

| | | | |
|--|--|--|-------------------------|
| ARAŞTIRMA BAŞVURUSU/ ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ | PROTOKOL KODU | TÜTF-BAEK 2015/65 | |
| | PROTOKOL ADI | Akne Vulgaris Ölgularında Serum Protilaz Aktivite Düzeylerinin İncelenmesi | |
| | SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI | Prof. Dr. Süleyman PIŞKİN | |
| | ARAŞTIRMA MERKEZİ | | |
| | DESTEKLEYİCİ | | |
| | ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | Tek Merkez Ulusal | Çok Merkez Uluslararası |
| KARAR BİLGİLERİ | Karar No: 05/16 | | Tarih: 18.03.2015 |
| | Fakültemiz Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Süleyman PIŞKİN'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Elif GÜNAY'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir. | | |
| ETİK KURUL BİLGİLERİ | | | |
| ÇALIŞMA ESASI | Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi | | |

ÜYELER

| Ünvan/Ad/ Soyadı | Uzmanlık Dalı | Kurumu | Cinsiyeti | İlişki(*) | Katılım (**) | İmza |
|---|-------------------------------|--|-----------|--|--|------|
| Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları | T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D. | K | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Başkan Yardımcısı | Tıp Tarihi ve Etik | T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D. | K | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Üye | Tıbbi Farmakoloji | T.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji A.D. | E | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye | Biyoistatistik | T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D. | K | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye | Tıbbi Genetik | T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D. | E | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Hasan ÜMİT Üye | İç Hastalıkları | T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D. | E | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye | Fizyoloji | T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D. | K | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Salim DÖNMEZ Üye | İç Hastalıklar | T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D. | E | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Muzaffer ESKİOCAK Üye | Halk Sağlığı | T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D. | K | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Koray ELTER Üye | Kadın Hastalıkları ve Doğum | T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. | E | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye | Ruh Sağlığı ve Hastalıkları | T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D. | K | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye | Anestezi ve Reanimasyon | T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D. | E | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Atakan SEZER Üye | Genel Cerrahi | T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D. | E | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Berkan DEMİRAL Üye | | T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi | E | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Avukat Baki KURNAZ Üye | | T.Ü. Rektörlüğü | E | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Recep YAĞIZ
Dekan

EK-II

**T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye**

| | | | |
|---|--|--|----------------------------|
| ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ | PROTOKOL KODU | TÜTF-BAEK 2015/65 | |
| | PROTOKOL ADI | Akne Vulgaris Olgularında Serum Protilaz Aktivite Düzeylerinin İncelenmesi | |
| | SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNİYANI / ADI | Prof. Dr. Süleyman PIŞKIN | |
| | ARAŞTIRMA MERKEZİ | | |
| | DESTEKLEYİCİ | | |
| | ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | Tek Merkez Ulusal | Çok Merkez Uluslararası |
| KARAR BİLGİLERİ | Karar No: 08/12 | Tarih: 29.04.2015 | |
| | Fakültemiz Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Süleyman PIŞKIN'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Elif GÜNAY'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın sorumlusunun Yrd. Doç. Dr. Selma KORKMAZ olarak değiştirilmesinin uygun bulunduğu mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir. | | |
| ETİK KURUL BİLGİLERİ | | | |
| ÇALIŞMA ESASI | Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi | | |

ÜYELER

| Ünvan/Ad/ Soyadı | Uzmanlık Dalı | Kurumu | Cinsiyeti | İlişki(*) | Katılım (**) | İmza |
|---|-------------------------------|---|-----------|--|--|------|
| Prof. Dr. Üfret VATANSEVER ÖZBEK Başkan | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları | T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D | K | E <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Başkan Yardımcısı | Tıp Tarihi ve Etik | T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D. | K | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Üye | Tıbbi Farmakoloji. | T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D | E | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye | Biyoistatistik | T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D. | K | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye | Tıbbi Genetik | T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D. | E | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Hasan ÜMİT Üye | İç Hastalıkları | T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D. | E | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye | Fizyoloji | T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D. | K | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Salim DÖNMEZ Üye | İç Hastalıkları | T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D. | E | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Muzaffer ESKİOCAK Üye | Halk Sağlığı | T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D. | E | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Koray ELTER Üye | Kadın Hastalıkları ve Doğum | T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. | E | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye | Ruh Sağlığı ve Hastalıkları | T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D. | K | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye | Anestezi ve Reanimasyon | T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D. | K | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Atakan SEZER Üye | Genel Cerrahi | T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D. | E | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Berkan DEMİRAL Üye | | T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi | E | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Avukat Baki KURNAZ Üye | | T.Ü. Rektörlüğü | E | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Recep YAĞIZ
Dekan

EK-III

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

| | | | |
|---|---|--|----------------------------|
| ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BAŞVURU BİLGİLERİ | PROTOKOL KODU | TÜTF-BAEK 2015/65 | |
| | PROTOKOL ADI | Akne Vulgaris Olgularında Serum Prodilaz Aktivite Düzeylerinin İncelenmesi | |
| | SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI | Yrd. Doç. Dr. Selma KORKMAZ | |
| | ARAŞTIRMA MERKEZİ | | |
| | DESTEKLEYİCİ | | |
| | ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | Tek Merkez Ulusal | Çok Merkez Uluslararası |
| KARAR BİLGİLERİ | Karar No: 23/12 | | Tarih: 23.12.2015 |
| | Fakültemiz Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Selma KORKMAZ'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Elif GNAY'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın adının Akne Olgularında Serum Prodilaz Düzeylerinin İncelenmesi olarak değiştirilmesinin uygun bulunduğuna mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir. | | |
| ETİK KURUL BİLGİLERİ | | | |
| ÇALIŞMA ESASI | Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi | | |

ÜYELER

| Ünvan/Ad/ Soyadı | Uzmanlık Dalı | Kurumu | Cinsiyeti | İlişki(*) | Katılım (**) | İmza |
|---|-------------------------------|---|-----------|--|--|------|
| Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları | T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D | K | E <input type="checkbox"/> İ <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Başkan Yardımcısı | Tıp Tarihi ve Etik | T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D. | K | E <input type="checkbox"/> İ <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Üye | Tıbbi Farmakoloji. | T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D | E | E <input type="checkbox"/> İ <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye | Biyoistatistik | T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D. | K | E <input type="checkbox"/> İ <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye | Tıbbi Genetik | T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D. | E | E <input type="checkbox"/> İ <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye | İç Hastalıkları | T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D. | E | E <input type="checkbox"/> İ <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye | Fizyoloji | T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D. | K | E <input type="checkbox"/> İ <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Salim DÖNMEZ Üye | İç Hastalıkları | T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D. | E | E <input type="checkbox"/> İ <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Muzaffer ESKİOCAK Üye | Halk Sağlığı | T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D. | E | E <input type="checkbox"/> İ <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Koray ELTER Üye | Kadın Hastalıkları ve Doğum | T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. | E | E <input type="checkbox"/> İ <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye | Ruh Sağlığı ve Hastalıkları | T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D. | K | E <input type="checkbox"/> İ <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye | Anestezi ve Reanimasyon | T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D. | K | E <input type="checkbox"/> İ <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Atakan SEZER Üye | Genel Cerrahi | T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D. | E | E <input type="checkbox"/> İ <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Berkan DEMİRAL Üye | | T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi | E | E <input type="checkbox"/> İ <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Avukat Baki KURNAZ Üye | | T.Ü. Rektörlüğü | E | E <input type="checkbox"/> İ <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |

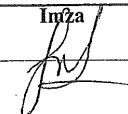
*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU

Dekan a

Dekan Yrd.

EK-IV

| | | | |
|--|---|--|--------------------|
| TRAKYA ÜNİVERSİTESİ | | PROJE NO : 2015-51 | |
| BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ SÖZLEŞMESİ | | PRJ NİTELİĞİ : Tıpta Uzmanlık | |
| 1- PROJE BAŞLIĞI | | | |
| Akne Vulgaris Olgularında Serum Prolidaz Aktivite Düzeylerinin İncelenmesi | | | |
| 2- PROJE PERSONELİ | | | |
| | Adı ve Soyadı | Unvanı | Telefon |
| Proje Yöneticisi : | Selma KORKMAZ | Yrd. Doç. Dr. | Tel: 0506 356 7227 |
| Araştırmacılar : | Elif GÜNAY | Arş. Gör. Dr. | 0535 782 8851 |
| 3- PROJE BÜTÇESİ | | | |
| Teçhizatın Tanımı : Detay listesi ektedir. | | Fiyatı (TL) | |
| Ekonomik Kod | | | |
| | 03.2 Tüketime Yönelik Mal ve Malzeme Alımları | 2.236,00 TL | |
| | 03.3 Yolluklar | | |
| | 03.5 Hizmet Alımları | 9.380,00 TL | |
| | 03.7 Menkul Mal, Gayrimaddi Hak Alım, Bakım ve Onarım Giderleri | | |
| | 06.1 Mamul Mal Alımları | | |
| TOPLAM ÖDENEK | | 11.616,00 TL | |
| 4- PROJENİN GELİŞİMİ : | | | |
| 1. Projenin Kabul Tarihi: 05.05.2015 | 4. I. Rapor Tarihi : 11.11.2015 | Sonuç : (+/-) | |
| 2. Projenin Başlama Tarihi : 11.05.2015 | 5. II. Rapor Tarihi : 11.05.2016 | Sonuç : (+/-) | |
| 3. Projenin Bitiş Tarihi: 11.10.2016 | 6. III. Rapor Tarihi : | Sonuç : (+/-) | |
| 4. Projenin Süresi: 17 Ay | 7. IV. Rapor Tarihi : | Sonuç : (+/-) | |
| | 8. V. Rapor Tarihi : | Sonuç : (+/-) | |
| | 9. Sonuç Raporu Tarihi: 11.10.2016 | Sonuç : (+/-) | |
| 5- İLGİLİ BÖLÜM VE FAKÜLTE : Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD | | | |
| 6- PROJENİN UYGULANMASI : | | | |
| 1. Bu proje 2547 sayılı YÖK Kanununun 4684 sayılı Kanunla değişik 58. maddesi gereğince, Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma Projeleri Hakkında Yönetmelik ve Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Uygulama Yönergesi çerçevesinde yürütülmüştür. | | | |
| 2. Proje süresinde ve harcama fasıllarında Rektörlük onayı alınmadan değişiklik yapılamaz. | | | |
| 3. Proje Yöneticisi her 6 ayın sonunda gelişme raporunu, Bölüm Başkanlığı ve ilgili Dekanlık veya Enstitü Müdürlüğü aracılığı ile Rektörlüğe iletmekle yükümlüdür. | | | |
| 4. Projelerden alınan teçhizat tüm öğretim üyelerinin kullanımına açıktır. | | | |
| 5. Bir ay geçtiği halde gelişme raporu verilmemiş veya süresi bitmiş olup süre uzatımı talebinde bulunulmamış projeler iptal edilir. Bakiye ödenek, BAP Komisyonu tarafından kabul edilecek yeni projelere tahsis edilir veya diğer projelere aktarılır. | | | |
| | Adı ve Soyadı | İmza | Tarih |
| Proje Yöneticisi : | Yrd. Doç. Dr. Selma KORKMAZ |  | 11.05.2015 |

Komisyon Başkanı

Prof. Dr. Süleyman PIŞKIN

Rektör Yardımcısı

EK-V

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 18.03.2015 tarih ve 05/16 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ya da destekleyici (Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi) tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

- **Araştırmanın bilimsel adı: Akne vulgaris tanılı hastalarda serum prolidaz aktivite düzeylerinin incelenmesi**
- **Araştırmanın anlaşılabilir basit adı: Ergenlik sivilcelerine sahip hastalarda kan prolidaz seviyesinin ölçülmesi**
- **Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri: Yrd. Doç .Dr. Selma Korkmaz, T.Ü.T.F Deri ve Zührevî Hastalıklar Anabilim Dalı**
- **Araştırmanın amacı: Akne vulgariste derideki uzun süreli enflamasyonun sistemik belirteçlere yansıma oranını değerlendirmek**
- **Araştırmanın niteliği: tez çalışması**
- **Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi: Mayıs 2015- Mayıs 2016**
- **Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı: 90**
- **Araştırma sırasında uygulanacak olan invaziv yöntemler dahil olmak üzere gönüllüye uygulanacak yöntem, girişim ve tedavilerin tümü: 10 cc venöz kan örneği alınması**
- **Araştırmanın deneysel kısımları: yok**
- **Farklı uygulama ve girişimler için gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı: yok**
- **Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni: vaka / kontrol grubu kriterlerine uyan niteliklere sahip olma**
- **Araştırmadan doğrudan gönüllü için beklenen yarar: yok**

- Gönüllünün sorumlulukları: yok
- Gönüllünün (araştırma hamilelerde veya lohusalarda yapılacaksa ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının da) maruz kalabilecekleri riskler veya rahatsızlıklar: yok
- Risklere karşı alınan önlemler: Herhangi bir risk öngörülmemiştir.
- Gönüllüye alternatif olarak uygulanabilecek olan diğer yöntemler ve bunların olası yarar ve zararları: yok
- Araştırmaya bağlı olarak bir zarar oluştuğunda verilecek tazminat ve sağlanacak tedaviler: yok
- Gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler: yok
- Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler: yok
- Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi? hayır
- Gönüllülerin araştırma hakkında, kendileri hakkında ya da araştırmayla ilgili herhangi bir beklenmedik olay hakkında daha fazla bilgi edinebilmesi için temasa geçebileceği kişi ve kendisine günün 24 saatinde erişebileceği telefon numarası: Elif Günay/ 5357828851
- Gönüllülerden elde edilecek olan biyolojik materyallerin hangi amaçlarla kullanılacağı: serum prolidaz düzeyi ölçülmesi
- Gönüllülerden elde edilecek biyolojik materyaller üzerinde genetik araştırma yapılabilmesi için onay:

“Akne vulgaris tanılı hastalarda serum prolidaz aktivite düzeylerinin incelenmesi” araştırması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar, vb...);

Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.

İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.

Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabileceğini biliyorum.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun gerekli gördüğünde, gizliliğimin korunması ilkesine uygun olarak, araştırma konusuyla ilişkili orijinal tıbbi kayıtlarıma doğrudan erişimde bulunabileceğini biliyorum

İlgili yasal düzenlemeler gereğince kimliğimi ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanmayacağı; araştırma sonuçlarının bilimsel toplantılarda sunulabileceği ya da yayınlanabileceği, ancak, bu tür durumlarda kimliğimin kesin olarak gizli tutulacağı bana açıklandı.

Araştırma konusuyla ilgili olarak, çalışmaya devam etme isteğimi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde bana ya da yasal temsilcime zamanında bilgilendirme yapılacağı bana açıklandı.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.

Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.

Yukarıda konusu belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nun tam imzalı bir kopyasını aldım.

- **Gönüllünün; (El yazısı ile)**

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....

.....

Tarih:

- **Açıklamaları yapan araştırmacının**

Unvanı, Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

Görev yaptığı bölüm:

İmzası:

Tarih: