



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

AKNE ROZASEALI HASTALARDA SERUM ENDOKAN VE İNDOLAMİN
2,3 DİOKSİJENAZ DÜZEYLERİ VE TANISAL DEĞERİ

Dr. Merve Sena DURMAZPINAR

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2018



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

AKNE ROZASEALI HASTALARDA SERUM ENDOKAN VE İNDOLAMİN
2,3 DİOKSİJENAZ DÜZEYLERİ VE TANISAL DEĞERİ

Dr. Merve Sena DURMAZPINAR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Arzu YILMAZTEPE ORAL

BURSA – 2018

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Kısaltmalar	vi
Giriş	1
1. Akne Rozasea Hastalığı	1
2. Triptofan Katabolizması ve İndolamin 2,3 Dioksijenaz (İDO) ..	10
3. Endokan	14
Gereç ve Yöntem	16
Bulgular	19
Tartışma ve Sonuç	43
Kaynaklar	51
Teşekkür	57
Özgeçmiş	59

ÖZET

Akne rozasea (AR) yüz derisini etkileyen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Hastalık flaşing, fasial eritem, inflamatuvar papül, püstül ve telenjektazik lezyonlarla karakterizedir. En sık yüz bölgesi, nadiren de saçlı deri, kulak arkası, boyun bölgesi tutulur. Genetik ve çevresel faktörler (ısı, ultraviyole, baharat, alkol, stres gibi), enfeksiyöz nedenler ve bağışıklık sisteminin de yer aldığı birçok tetikleyici mekanizma bulunmakla beraber patofizyolojisi tam olarak net değildir.

İndolamin 2,3 dioksijenaz (İDO) triptofan katabolizmasında ilk basamakta yer alan 45 kD ağırlığında 407 aminoasitten oluşan sitozolik, hem ihtiva eden bir enzimdir. Otoimmün hastalıklar, fetomaternal tolerans, kanser, enfeksiyöz hastalıklar dahil olmak üzere birçok patofizyolojik durumla ilişkilendirilmiştir. Esansiyel bir aminoasit olan triptofanı tüketerek hem T lenfositlerin hem de patojenlerin proliferasyonunu engeller. İnterferon- γ gibi proinflamatuvar sitokin uyarılarıyla antijen sunan hücrelerden eksprese edilir ve esas rolü immün supresif etkidir. Endokan 20 kDa ağırlığında 165 aminoasitten oluşan sisteinden zengin bir proteoglikandır. Akciğer, deri ve yağ dokusunun yanı sıra koroner ve pulmoner arterlerin mikrovasküler endotelial hücrelerinde eksprese edilir. Endokan çeşitli malignitelerin patogenezinde ve inflamatuvar hastalıklarda rol oynar. Hücrenin adezyon, migrasyon ve proliferasyon gibi biyolojik süreçlerinin regülasyonunda rol oynar. Özellikle vasküler endotelial büyüme faktör ile ekspresyonu artar.

Bu çalışmada etyopatogenezinde immün sistem değişikliklerinin suçlandığı AR ile İDO arasındaki ilişki incelendi. Ayrıca ciltte dilate vasküler yapıların görüldüğü AR ile endotel belirteci kabul edilen endokan arasındaki ilişki incelendi. Çalışmaya, 81 gönüllü katıldı. AR'li hasta grubu 52 bireyin (36 kadın, 16 erkek), kontrol grubu herhangi bir hastalığı bulunmayan 29 sağlıklı (21 erkek, 8 kadın) bireyin dahil edilmesiyle oluşturuldu. Serum İDO ve endokan düzeyleri ELISA yöntemiyle belirlendi.

Serum İDO düzeyleri AR'li hastalarda sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,001$). Hastalar AR seyrine (alevli/remisyon) ve tipine (eritematöz/papülopüstüler) göre de gruplandırıldı. Remisyon dönemindeki AR'li ve papülopüstüler tipteki AR'li hastaların serum İDO düzeylerinin kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,001$). Cinsiyete göre serum İDO düzeyleri incelendiğinde ise kadın AR'li hastaların sağlıklı kadınlara göre serum İDO düzeyleri yüksek bulundu ($p<0,001$). Serum endokan düzeyleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında bir fark bulunmadı. Remisyon dönemindeki AR hastalarının serum endokan düzeyleri alevli dönemdeki AR hastalarına göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0,014$). AR'nin tipinin serum endokan düzeyleri üzerine etkisinin olmadığı görüldü. Cinsiyete göre serum endokan düzeyleri incelendiğinde de gruplar arasında fark gözlenmedi. Ayrıca serum İDO ve endokan düzeyleri arasında korelasyon bulunmadı. Parametrelerin tanısız değeri araştırıldığında AR'li kadın hastalarda için 47,1 ng/mL'lık cut-off değeri ile serum İDO düzeyinin yüksek sensitivite (%83,3) ve spesifiteye (%76,1) sahip olduğu gözlemlendi.

Sonuç olarak bu çalışma ile ilk kez immuntoleransla ilişkili bir parametre olan serum İDO'nun AR'li hastalarda arttığı görüldü. Ancak serum İDO düzeylerinin değerlendirilmesi sırasında cinsiyetinde önemli olduğu saptandı. Beklenenin aksine lokal vaskülarite artışı ile seyreden AR ile serum endokan düzeyleri arasında ilişki saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Akne Rozasea, İDO, Endokan.

SUMMARY

SERUM ENDOKAN AND INDOLEAMINE 2,3 DIOXYGENASE LEVELS AND DIAGNOSTIC VALUE IN ACNE ROSACEA

Acne rosacea (AR) is a chronic inflammatory skin disease affecting the facial skin. The disease is characterized by flushing, facial erythema, inflammatory papules, pustules and telangiectatic lesions. It is most commonly involved in the face region, rarely in the scalp, behind the ear, neck region. Pathophysiology is not entirely clear, as there are many triggering mechanisms, including genetic and environmental factors (such as heat, ultraviolet, spice, alcohol, stress), infectious causes, and the immune system.

The indolamine 2,3-dioxygenase (IDO) is a cytosolic, biosynthetic enzyme composed of 407 amino acids of 45 kD in the first step in tryptophan catabolism. Autoimmune diseases have been associated with some pathophysiological conditions including fetomaternal tolerance, cancer, and infectious diseases. By consuming tryptophan, an essential amino acid, it inhibits proliferation of both T lymphocytes and pathogens. By proinflammatory cytokine release such as interferon- γ , it is expressed from antigen-presenting cells, and the main role is the immunosuppressive effect. Endocan is a structurally cysteine-rich proteoglycan composed of 165 amino acids at 20 kDa. It is excreted in the microvascular endothelial cells of the lung, skin and fat tissue as well as coronary and pulmonary arteries. Endocan plays a role in the pathogenesis of various malignancies and inflammatory diseases. It plays a role in the regulation of biological processes such as adhesion, migration and proliferation of the cell. Especially its expression is elevated by vascular endothelial growth factor.

In this study, we investigated the relationship between IDO and AR, which is implicated in changes in the immune system for the

etiopathogenesis. We also investigated the relationship between AR disease, in which dilated vascular structures were seen on the skin, and endocan as an endothelial marker. 81 volunteers participated in the study. The AR group consisted of 52 subjects (36 females, 16 males) while the control group consisted of 29 healthy subjects (21 males, 8 females) without any disease. Serum IDO and endocan levels were determined by ELISA.

Serum IDO levels were significantly higher in patients with AR compared to healthy group ($p < 0,001$). Patients were also grouped according to the period of the AR (exacerbation / remission) and type (erythematotelangiectatic / papulopustular). Serum IDO levels of patients in remission period of AR and papulopustular type of AR were significantly higher than the control ($p=0,002$, $p=0,001$, respectively). When serum IDO levels were compared according to sex, serum IDO levels of female AR patients were higher than healthy ones ($p < 0,001$). There was no difference between patient and control groups regarding serum endocan levels. Serum endocan levels of AR patients in the remission period were significantly higher than those in the AR patients in the exacerbation period ($p=0,014$). It was seen that the type of AR had no effect on the serum endocan levels. There was no difference between groups when serum endocan levels were examined according to sex. There was also no correlation between serum IDO and endocan levels. When the diagnostic value of the parameters was investigated, it was observed that the serum IDO level has high sensitivity (%83,3) and spesifity (%76,1) with the cut-off value of 47,1 ng/mL for female AR patients.

In conclusion, serum IDO, a parameter related to immune tolerance, was found to increase in AR patients in this study. However, serum IDO levels were found to be important in gender when assessed. Contrary to expectations, there was no correlation between serum endocan levels and AR with increased local vascularity.

Key Words: Acne Rosacea, IDO, Endocan.

KISALTMALAR

- AMP:** Antimikrobiyal peptit
AR: Akne Rozasea
DC: Dentritik hücre
ESM-1: Endotel Spesifik Molekül-1
FGF: Fibroblast büyüme faktörü
GCN-2: General control nonderepressible
GST: Glutasyon S transferaz
HLA: İnsan lökosit antijeni
IFN- γ : İnterferon gama
IL-1 β : İnterlökin-1 β
IL-4: İnterlökin-4
IL-12: İnterlökin-12
IL-10: İnterlökin-10
iNOS: İnüklenebilir nitrik oksit sentaz
IDO: İndolamin 2,3 dioksijenaz
KLK-5: Kallikrein-5
LE: Lupus eritematozus
LP: Liken planus
MMPs: Matriks metalloproteinazlar
NO: Nitrik Oksit
PASI: Psöriatik alan ve ciddiyet indeksi
PRR: Kalıp tanıma reseptörü
ROS: Reaktif oksijen türleri
TDO: Triptofan dioksijenaz
TH: Yardımcı T hücreleri
TLR: Toll benzeri reseptör
TNF-alfa: Tümör nekrozis faktör-alfa
Treg: Regülatör T hücresi
UV: Ultraviyole

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü



GİRİŞ

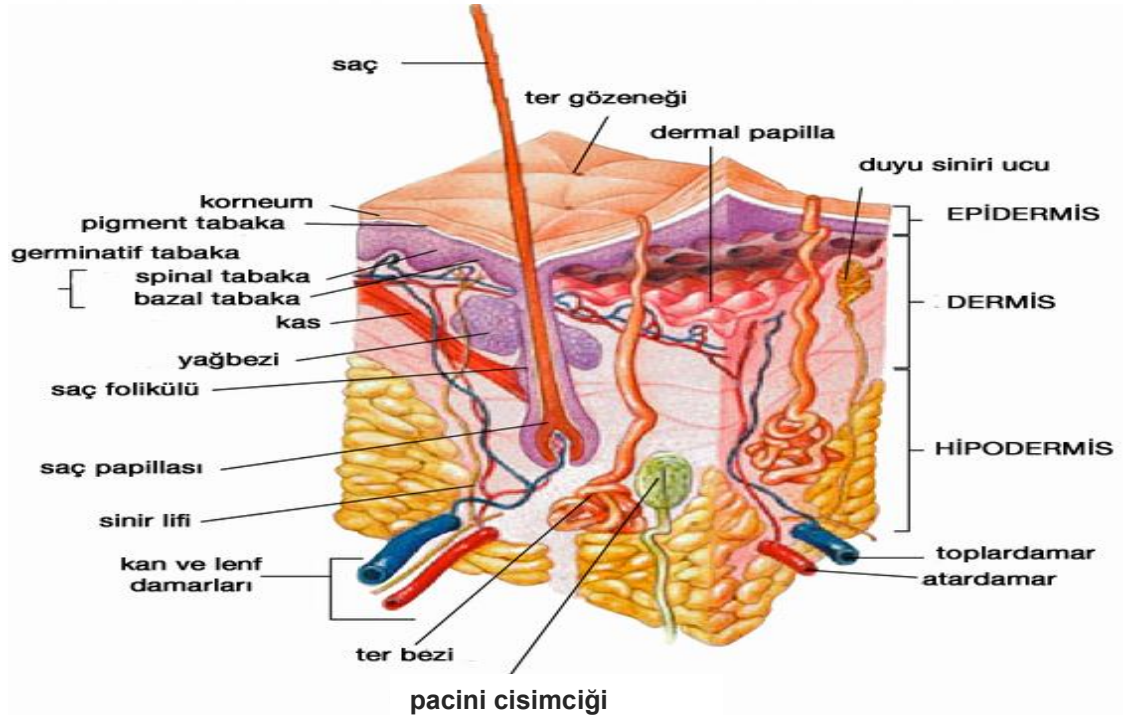
1. Akne Rozasea Hastalığı

1.1. Tanım

Akne rozasea (AR) yüz derisini etkileyen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1). Hastalık flaşing, fasial eritem, inflamatuvar papül, püstül ve telenjektazik lezyonlarla karakterizedir. En sık yüz bölgesi, nadiren de saçlı deri, kulak arkası, boyun bölgesi tutulur (2). Etyolojisi henüz kesin olarak bilinmeyen, tekrarlayıcı ve ilerleyici lezyonlarla seyreden AR, deride hassasiyet, yanma, batma gibi şikayetlere neden olur. Ayrıca psikososyal sorunlara da yol açar (2).

1.2. Derinin Yapısı ve AR'da meydana gelen değişiklikler

Deri epidermis, dermis ve deri altı dokusu-pannikulus olmak üzere 3 tabakadan oluşmaktadır. Deri ve derinin bu 3 tabakasının kalınlığı vücudumuzda anatomik bölgelere göre değişmektedir (3) (Şekil-1).



Şekil-1: Cilt yapısı (4)

Epidermis, derinin en dış tabakasıdır ve çoğunluğu keratinositlerden oluşmaktadır. Damarsal yapılar içermez. Epidermiste keratinositler dışında melanosit, langerhans ve merkel hücreleri de bulunmaktadır. Keratinositler derinin %5'ini oluşturmaktadır ve hücre içerisinde protein yapısında keratin isimli proteini sentezlemektedir (3).

Epidermis 4 alt tabakadan oluşmaktadır;

1. Stratum bazale
2. Stratum spinosum
3. Stratum granulosum
4. Stratum korneum

En alt tabaka stratum bazale olarak tanımlanmaktadır. Dermisin tam üzerinde yer almaktadır. Bu tabakaya derinin üst keratinositlerini yaptığı için doğurgan anlamında stratum germinatum da denilmektedir. Bazal tabaka tek sıra bazal hücreler (derinin kök hücreleri gibi davranmaktadır), nöral krestten kaynaklanan merkel hücreleri (nöroendokrin hücreler olup derinin dokunma hissini sinirlere taşımaktadır) ve melanositlerden oluşmaktadır.

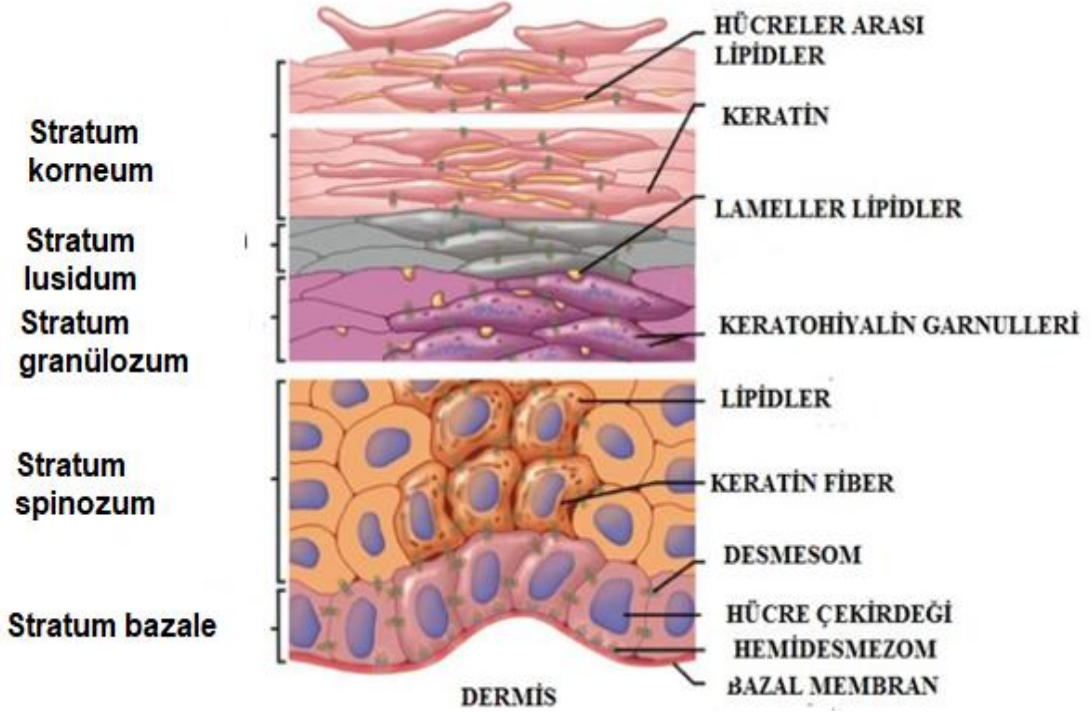
Stratum spinosum düzensiz kenarlı keratinositlerden oluşmaktadır. Hücresel bölünme kapasiteleri sınırlıdır. Arada kemik iliği kökenli immün sistem hücreleri olan langerhans hücreleri bulunmaktadır. Bunlar derinin ve vücudun savunma sistemleridir. Langerhans hücreleri alerji ve egzemaların gelişiminden de sorumludur.

Stratum granulosum ise bölünme yeteneği taşımayan düzleşmiş keratinositler içerir. Bu hücreler içerisinde keratohyalin granülleri barındırmaktadır. Bu granüllerin artışı ile ilerleyen hücre dejenerasyonu ve hücre ölümü meydana gelmektedir. Zamanla bu hücreler daha düzleşmekte ve alttaki hücrelerin çoğalma süreçleri ile derinin üst tabakalarına atılmaktadır.

Stratum korneum hücreleri ölü ancak biyokimyasal olarak aktif hücrelerdir ve korneosit olarak tanımlanmıştır. Deriyi ve vücudumuzu dış ortamdaki korurken deriden su kaybını da kontrol etmektedir (Şekil-2).

En alt yani dermis ile komşu katmandaki keratinositler bölünerek üst katmanlara atılmaktadır. Alt katmanlarda canlı keratinositler bulunur. En üst

katmanlardaki hücreler ölmekte ve deriden dökülerek atılmaktadır. Bu süreçte keratinizasyon döngüsü denilmektedir. Normal bir insanda bu süreç 28 gündür (3).



Şekil-2: Epidermis tabakaları (5).

Akne rozaseada ise hastalık tiplerine göre derinin çeşitli bölümlerinde değişiklikler meydana gelmektedir. AR'deki kutanöz histopatolojik bulgular nonspesifiktir ve tanıda deri biyopsisine nadiren ihtiyaç duyulur. Eritematelenjektatik tipte AR'li hastalardan elde edilen örneklerde; dermisenin üst kısımlarında genişlemiş, dilate kılcak damar ve venüller, demodeks akarları, dermisenin üst kısımlarında ödem, değişen derecelerde plazma hücrelerini de içeren lenfositik inflamasyon, spongiosis (epidermiste hücreler arası ödem) gibi değişiklikler görülürken, papülopüstüler tipte AR'li hastaların papül örneklerinde ise dermisenin orta ve yüzeysel kısımlarında, lenfosit, nötrofil ve plazma hücre birikimleri, daha çok perivasküler ve perifoliküler inflamatuvar infiltratlar ve foliküler orifislerde de demodeks akarları sıkça görülür (6).

1.3. Epidemiyoloji

Akne rozasealı kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmekte olup ilk bulgular genellikle 20-30 yaş arasında kızarıklıkla başlar (7). 40-50 yaşlarında ise bulgular tamamen ortaya çıkar (8). Açık tenli ve açık göz rengine sahip bireylerin yaklaşık %0,5 ile %10'unun AR'dan etkilendiği bildirilmektedir. İsveç'te yapılan bir araştırmada ise 20 ile 60 yaş arasındaki insanların yaklaşık %10'unun rozaseaya sahip olduğu ve kadın/erkek oranının 3/1 olduğu belirtilmektedir (8). Fransa ve Almanya'da ise AR insidansı %2-3 oranında bildirilmiştir (9).

1.4. Klinik ve sınıflandırma

Ulusal Rozasea Derneği Uzmanlar Komitesi 2002 yılında rozasea subtiplerini standardize etmek için bir sınıflandırma sistemi geliştirmiş ve AR tanısı için primer ve sekonder özelliklerini belirlemiştir. Araştırmalar ve epidemiyolojik çalışmalarda bu sınıflandırma kullanılmaktadır (10).

Tablo-1: Akne rozaseanın primer ve sekonder bulguları (4)

Primer Bulgular	Sekonder Bulgular
1-Flaşing (Epizodik eritem)	1-Yanma/batma hissi
2-Kalıcı eritem (Eritema konjestivum)	2-Plak
3-Papül ve püstüller	3-Kaba ve kuru deri
4-Telenjektaziler	4-Ödem
	5-Oküler bulgular
	6-Periferik (Ekstrafasial) tutulum
	7-Fimatöz değişiklikler

Bu sınıflandırmaya göre;

1- Subtip1 veya eritematelenjektatik rozasea: Geçici santral fasial eritem ve flaşing ile karakterizedir. Bu hastalarda telenjektazi yaygındır ama gerekli değildir (10) (Şekil-3).



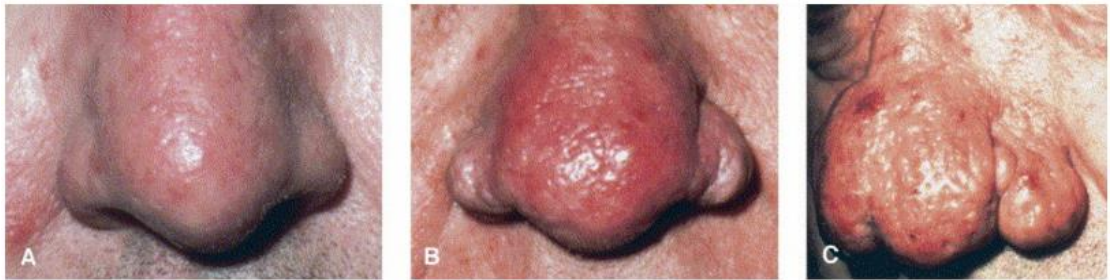
Şekil-3: Subtip1 veya eritematelenjektatik rozasea ve evreleri **A**, hafif; **B**, orta; **C**, ciddi (10)

2- Subtip 2 veya papülopüstüler rozasea: Sürekli santral fasial eritem ve geçici papül ve püstülle karakterizedir (2) (Şekil-4).



Şekil-4: Subtip 2 veya papülopüstüler rozasea ve evreleri (**A**, hafif; **B**, orta; **C**, ciddi) (10)

3- Subtip 3 veya fimatöz rozasea; alın, yanak, burun, çene üzerinde düzensiz sınırlı kabarıklıklar ve cilt kalınlaşmasıyla karakterizedir (10) (Şekil-5).



Şekil-5: Subtip 3 veya fimatöz rozasea ve evreleri (**A**, hafif; **B**, orta; **C**, ciddi) (10)

4- Subtip 4 veya oküler rozasea; gözde sulanma, yanma, kuruma, kan çanağı görünümü, konjunktivada telenjiyektazi, perioküler ve göz kapağında eritem ile karakterizedir (10) (Şekil-6).



Şekil-6: Subtip 4 veya oküler rozasea ve evreleri (A, hafif; B, orta; C, ciddi) (10)

En sık görülen tipi eritematelenjiyektatik ikinci sık tipi ise papülopüstüler tiptir. Hastalık uzun süre devam ettiğinde daha sıklıkla burunda sarı-turuncu plaklar (fimalar) ve sebase hiperplazisi gelişir (rinofima) (8). Rinofima 40 yaş üstü erkek hastalarda daha sık görülmektedir (11).

1.5. Etyopatogenez

Akne rozasea patogenezi tam olarak net değildir fakat hastalığı tetikleyen çeşitli etkenler bulunmaktadır (11).

1.5.1. Genetik yatkınlık:

Akne rozasea hastalarının aile bireylerinde rozasea olma olasılığı %30-40 oranındadır. Rozaseanın genetik olarak altta yatan nedenler içerisinde reaktif oksijen ürünleri gibi ultraviyole (UV) ilişkili oksidatif stres ürünlerinin detoksifikasyonunu katalizleyen enzimleri kodlayan glutatyon S transferaz (GST) gen polimorfizmleri suçlanmaktadır. GST polimorfizmi içeren iki gen olan GSTM1 ve GSTT1'e sahip bireylerde kontrol grubuna göre sırasıyla 2,84 ve 2,68 kat daha fazla AR riskine sahip olduğu görülmüştür (12). Bu genlerin anormal fonksiyonu UV maruziyeti ile rozasea arasındaki ilişkiyi açıklayabilir (12).

Ayrıca, yapılan çalışmalarda rozasea ile ilişkili 3 HLA (İnsan Lökosit Antijen) geni bulunmuş olup bunlar HLA-DRB1, HLA-DQB1 ve HLA-DQA'dır (9).

1.5.2. Çevresel faktörler:

Tek yumurta ikizlerinden şehirde yaşayan bireyin etkilenmeyip kırsal kesimde yaşayan bireyin rozaseadan etkilenmesi genetik faktörlerin yanında çevresel etmenlerin de büyük rol oynadığını düşündürmektedir. UV radyasyon, yüksek ısı (nadiren de aşırı soğuk), baharatlı yiyecekler, alkol ve stres gibi çok sayıda tetikleyici faktör rozasea lezyonlarının başlaması ve alevlenmesinden sorumlu tutulmuştur (12).

Güneşe maruz kalmanın AR için şiddetlendirici bir faktör olduğu bilinmektedir. UV-B radyasyonunun farelerde kutanöz anjiyojenezi indüklediği ve keratinositlerden vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) sekresyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir (13, 14). UV radyasyon ayrıca zararlı reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini ve doğal bağışıklık sisteminin aktivasyonunu artırır (15).

Bununla birlikte, UV radyasyon ve AR'nin tüm fenotipleri arasındaki ilişkiyi doğrulayan çalışma verileri eksiktir. AR hastalarının üçte birinden daha azı, güneş ışığı ile semptomların alevlenmesini bildirmektedir (16). Ayrıca Kore'de yapılan AR'li 168 hastanın retrospektif çalışması, günlük güneş maruziyetinin artmış eritematotelanjiyektatik hastalık şiddeti ile ilişkili olmasına rağmen, papülopüstüler, fimatöz veya oküler rozasea üzerinde anlamlı bir etkiye sahip değildir (17).

1.5.3. Enfeksiyöz nedenler:

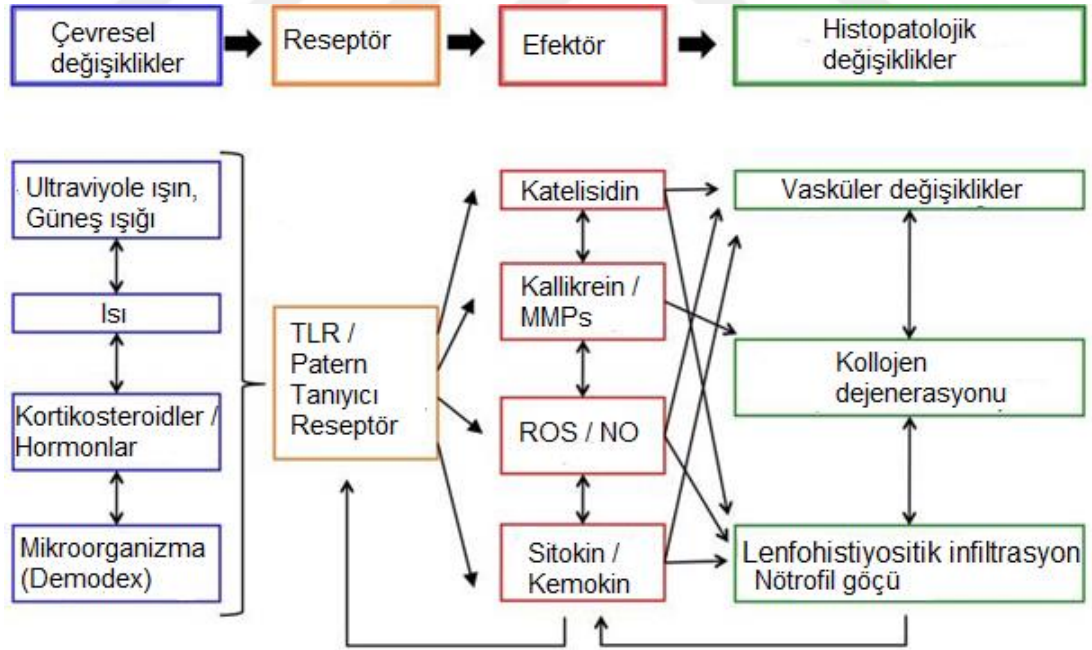
Akne rozasea etyolojisinde çeşitli enfeksiyöz ajanlar suçlanmıştır. Kesin olmamakla birlikte en çok suçlanan enfeksiyöz ajanlar yüzde yerleşen *Demodex* akarları ve midede yerleşen *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) bakterisidir (12).

Demodex folliculorum, sebace foliküllerde bulunan bir saprofitik akardır. *Demodex* akarları hemen hemen tüm erişkinlerde normal deride bulunur. Ancak, AR hastalarında *Demodex* akar yoğunluğunun birçok çalışmada artmış olduğu bildirilmiştir (18-20).

AR'nin artan *Demodex* akarlarının bolluğu ile ilişkili olması ve hastaların antibiyotiklere iyi yanıt vermesi nedeniyle akarların, hastalığın gelişimine katkıda bulunan mikroorganizmaların bir rezervuarı olabileceğini

düşündürmektedir. *Demodex* akarları anüs içermedikleri için sindirilmemiş kalıntıları içlerinde tutarak sindirim sistemlerinde birçok bakteri için mikro çevre sağlarlar. Bu mikroçevrede barınan bakterilerin motil demodeks parazitleri tarafından sürekli pasif olarak aktarılması, konağın bu bakterileri ortadan kaldırmasına engel olur ve kronik inflamasyona yol açar (21).

Çevresel değişiklikler, değişen hormon dengeleri ve mikrobiyal uyarım , birçok patojene karşı doğal immun cevabın oluşmasını sağlayan bir transmembran proteini olan Toll-benzeri reseptör (TLR) ve diğer patern tanıma reseptörleri (PRR) tarafından algılanır. TLR sinyalleri; katelisinidin, kallikrein, MMP'ler (matriks metalloproteinazlar), ROS (reaktif oksijen türleri), NO (nitrik oksit), sitokinler ve kemokinler gibi efektör molekülleri indükler. Bu efektörler, hem vasküler değişikliklere neden olur hem de inflamatuvar hücrelerin dahil olduğu kollajen dejenerasyonu ile dermal yapıyı modifiye eder. İnfiltrate olan nötrofil ve lenfositlerce sentezlenen effeKtör moleküller, TLR'leri doğrudan ve dolaylı olarak harekete geçirir (15) (Şekil-7).



Şekil-7: Rozasea patogenezinin olası moleküler mekanizması, **TLR:** Toll-benzeri reseptörler, **MMPs:** matriks metalloproteinazlar, **ROS:** reaktif oksijen türleri, **NO:** nitrik oksit (15).

Demodex akarlarından farklı olarak *H. pylori* ile rozasea arasındaki ilişki çelişkilidir (22). AR hastalarında gastrik ülser gibi hastalıkların görülmesi,

metronidazol tedavisinin her iki hastalıkta etkili olması ve AR'li hastaların serumlarında *H. pylori*'ye karşı yüksek oranda antikör bulunması bu ilişkiyi destekleyen bulgulardır (23). Ancak 14 gözlemsel çalışmanın meta-analizini içeren bir derlemede, *H. pylori* enfeksiyonuyla AR arasında (odds oranı 1.68,% 95 CI 1.00-2.84) ve *H. pylori* eradikasyon tedavisi ile AR'deki semptomatik iyileşme arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı sonucuna varılmıştır (odds oranı 1.28, % 95 CI 0.98-1.67) (24).

1.5.4. Psikojenik etmenler:

Yanma ve kızarıklık ataklarının hastanın duygu durumundaki değişikliklerden ve psikolojik stresten sıklıkla etkilendiği bilinmektedir. Ancak yine de psikolojik stres AR'nin kesin nedeni değildir (1). Anketler, AR hastalarının %41'inin sosyal ve toplumsal temastan kaçındığını ve %76'sının benlik saygısını kaybederek depresyona girme oranının arttığını bildirmektedir (25). Depresyon serotonin ve noradrenalin gibi monoaminlerin transaminasyonu ile ilişkilidir. İnflamasyonla artan indolamin 2,3 dioksijenaz (İDO) aktivitesiyle, triptofandan kinürenin üretimi artar ve sonuç olarak serotonin üretiminin temeli olan triptofan miktarı azalır (26). Ayrıca, İDO, kinürenin metabolitlerinden 3-hidroksi-kinürenin ve kinolinik asit yoluyla da depresyonu tetikleyebilir (27).

1.5.5. Bağışıklık sistemi:

Hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık sistemi, AR'nin erken aşamalarından itibaren patogenezinde yer alır. Cildin epidermal bariyerinde birçok hücre konak savunması ve homeostazın korunması için sinerjik hareket eder. Epidermal keratinositler, patojenleri ve doku hasarlarını tespit ederek doğal immün hücreler olarak rol oynar ve bu işlevlerine PRR'ler aracılık eder. Sağlıklı deride bir PRR olan TLR'lerin uyarılması immün sistem aktivasyonuna sebep olarak, sitokinlerin, kemokinlerin ve antimikrobiyal peptidlerin (AMP'ler) kontrollü şekilde ekspresyonunu ve salınımını uyarır. Bunlar ise, lökositleri aktive eden proinflamatuvar yanıtta aracılık eden efektör moleküllerdir. AR'li bireylerde bu inflamatuvar mekanizmada kontrolsüz artış görülmektedir. Bundan dolayı, AR patofizyolojisinde, sürekli olarak anormal

doğal immün sistem aktivasyonun yer aldığı kronik inflamasyon mevcuttur (2).

Akne rozasea hastalarında hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık sistemlerinde rol alan çeşitli genlerin artan ekspresyonu gözlenmiştir. Bu sonuç rozaseada immün sistem disreglasyonunu gösteren birçok çalışmayı destekler niteliktedir (22). Nitekim AR lezyonlarının immünofloresan analizi, dermal, endotel ve ekrin kanal hücrelerine yönelik anti kollajen antikrlarının yanı sıra antinkleer antikrlarının varlığını da ortaya koymaktadır (28).

1.5.6. Vasküler disregülasyon:

Rozasealı olgularda migren tipi baş ağrısının yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubundan 2-3 kat daha yaygın olduğu gösterilmiştir. Bu daha çok bir vasküler patogeneze olasılığını düşündürmektedir (29). Migren hastalarıyla yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, 50 yaş üstü migreni olan kadınlarda daha yüksek oranda rozasea gelişme riski olduğu gözlenmiştir. Benzer Şekilde, 60 rozasea hastasının katıldığı bir vaka kontrol çalışmasında bu hastaların kardiyovasküler hastalık geçirme riskinin daha yüksek olduğu grlmştir (22).

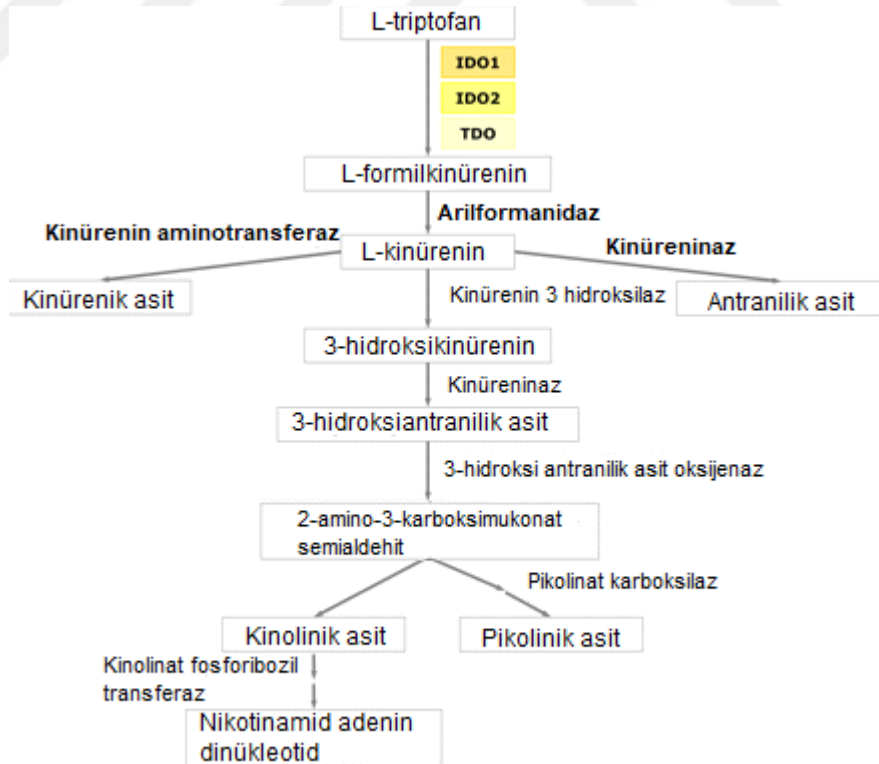
1.5.7. Transepidermal su kaybı:

Rozaseanın hassas ciltlerde sık görülmesi rozaseada hasara uğramış epidermal bariyer fonksiyonu kavramına yol açmıştır. Transepidermal su kaybının yüksek, stratum korneum hidrasyonunun düşük olması cildin tahriş edici eşiğinin daha düşük olmasına neden olur. Artan bazal transepidermal su kaybı, bazı epidermal proteazları, özellikle stratum korneum serin proteazlarını aktive eder. Bir serin proteaz olan Kallikrein-5 (KLK-5) de LL-17'yi (bir AMP olan katelisidinin aktif peptid formu) arttırarak inflamasyona katkıda bulunur (30).

2. Triptofan Katabolizması ve İndolamin 2,3 Dioksijenaz (İDO)

Triptofan; protein, hücresel faktörler, nikotinamid adenin dinükleotid (NAD+) ve serotoninin sentezi gibi önemli metabolik fonksiyonlar için gerekli olan bir aminoasittir. Diyetle alınan triptofan hepatik portal sistemle karaciğere gelir ve protein sentezinde kullanılır. Protein sentezinde

kullanılmayan triptofan ya karaciğerde parçalanır ya da hücreler tarafından kullanılmak üzere kan dolaşımına dağılır. 1970'lerden bu yana yapılan çalışmalar 2 farklı enzimin triptofan katabolizmasını (kinürenin yolu olarak bilinen bir dizi metabolik basamak) başlattığını göstermiştir (Şekil-8). Bu enzimlerden triptofan 2,3-dioksijenaz (TDO, EC.1.13.11.11) 1936'da keşfedilmiş, esas olarak karaciğerde eksprese olup, triptofan ve steroidler ile uyarılır ve triptofan için oldukça spesifik olan bir enzimdir (31). Aksine, diğer enzim olan indolamin 2,3-dioksijenaz (İDO, EC.1.13.11.17) birçok dokuda bulunur, inflamatuvar uyarılara yanıt olarak eksprese edilir ve daha az substrat spesifitesine sahiptir. Yakın zamandaki çalışmalarda İDO ile benzer özelliklere sahip yeni bir gen bulunmuş ve bu genin triptofanı katabolize eden bir enzimi kodladığı gösterilmiştir. Bu enzim, İDO'ya yapısal benzerliği nedeniyle İDO-2 olarak adlandırılmıştır (Şekil 8). İDO2, İDO'ya göre daha az eksprese edilir ve İDO'nun sadece %3–5'lik enzim aktivitesine sahiptir (32, 33). İDO-2'nin farklı durumlarda eksprese edilebileceği ve İDO inhibitörlerine karşı farklı yanıtlar verebileceği ileri sürmüştür (34).



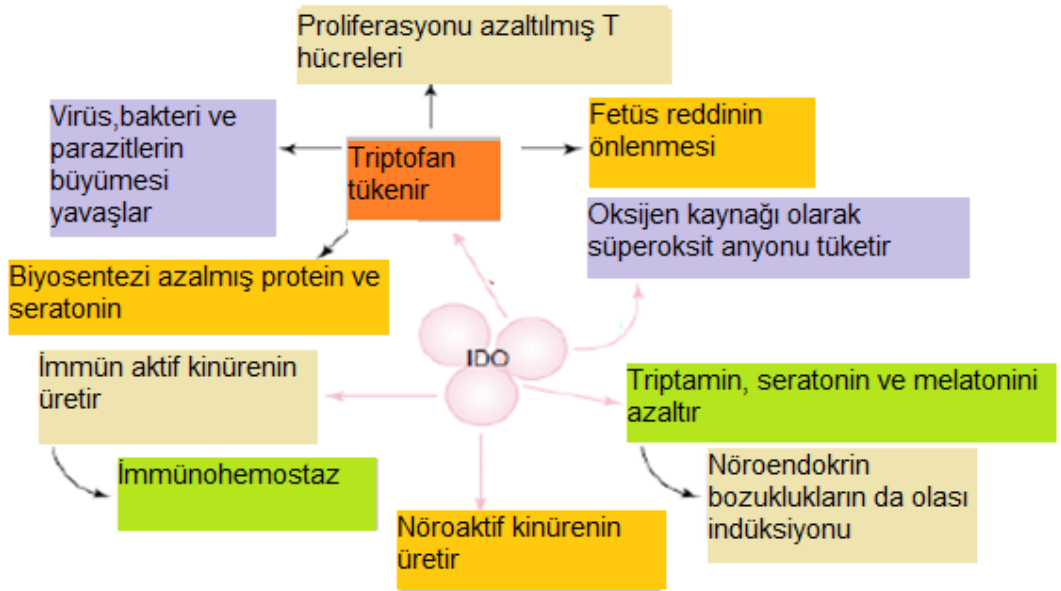
Şekil-8: Triptofan metabolizmasında kinürenin yolu (35)

İndolamin 2,3 dioksijenaz, insanlarda 8. kromozomda yer alan INDO geninde kodlanmıştır. 407 aminoasitten oluşur. 45 kD'luk, sitozolik, hem ihtiva eden bir enzimdir. Triptofanı, triptofanın pirol halkasını, bir oksijen molekülü ilavesi ile açarak ederek N-formil kinürenine dönüştürür (36).

Beyin, akciğer, bağırsak, böbrek, dalak gibi birçok dokuda sentezlenen İDO enziminin düzenlenmesi karmaşıktır ve hala tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (37).

Ayrıca dendritik hücre, B lenfosit, makrofaj gibi antijen sunan hücrelerden ve fibroblastlar, keratinositler, epitel hücrelerinden interferon gama (IFN- γ), tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi çeşitli sitokinlere cevap olarak sentezlenir (38). İDO ekspresyonu ve aktivitesi, keratinositlerde ve immün sistem hücrelerinde de üretilen indüklenebilir nitrik oksit sentaz enzimi (iNOS) ile sentezlenen nitrik oksit (NO) etkisiyle de düzenlenebilmektedir (37).

Yakın zamanlı çalışmalarla İDO'nun enfeksiyon, inflamasyon, fetomaternal tolerans, transplantasyon, otoimmünite, allerji ve malignitelerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (35) (Şekil-9).



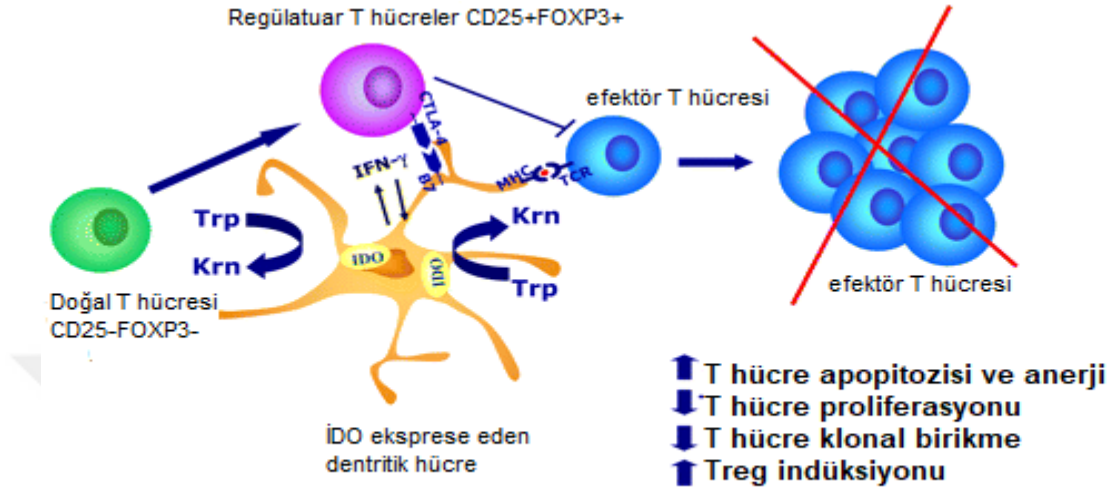
Şekil-9: İDO'nun fizyopatolojik rolü (35)

İndolamin 2,3 dioksijenaz ilk olarak, bağışıklık sisteminin tolerans göstermesi gereken yabancı antijenlerin bir örneği olarak kabul edilen

maternal-fetal toleransa katkıda bulunan bir enzim olarak tanımlanmıştır (39). Bu da, İDO'nun yol açtığı immün toleransın çok temel, atadan ve evrimsel olarak korunan mekanizmanın bir parçası olduğunu göstermiştir. Birçok in vivo rapor, İDO'nun kazanılmış periferik toleransı önemli ölçüde artırdığını açıkça ortaya koymaktadır (40, 41). Bağışıklık regülasyonunda İDO etkisini açıklamak için iki ana hipotez önerilmiştir (42). Bunlardan birincisi, triptofan tükenme hipotezidir. İDO aracılı triptofan tükenmesi, T hücrelerinde azalan proliferasyon ve artan apoptoza ve patojenlerinin eliminasyonuna yol açar (42, 43). Bu görüşe göre Munn ve arkadaşları, triptofan eksikliğinin, allojenik fetal reddin önlenmesinden sorumlu mekanizma olduğunu öne sürmüştür (39). İkinci hipotez olan triptofan kullanım hipotezi ise kinürenin yolağında triptofan katabolizması sırasında açığa çıkan bazı metabolitlerin, T hücresi apoptozuna neden olarak immünosüpresif etki oluşturduğunu gösteren çalışmalara dayanır (44, 45). İlginç bir şekilde, strese duyarlı kinaz, GCN2 (general control nonderepressible 2), T hücrelerinin İDO tarafından yaratılan stres koşullarına tepki vermesini sağlayan bir sinyal molekülü olarak tanımlanmıştır. Hala spekülatif olmasına rağmen, lokal triptofan tükenmesi ve artmış kinürenin metabolitlerinin, GCN2'yi upregüle ederek T hücre fonksiyonunda bozulmaya yol açtığı varsayılmaktadır (46). Doğal olarak ortaya çıkan CD4 + CD25 + Foxp3 + regülatör T hücrelerin (Treg), antitümör immünitesi de dahil olmak üzere birçok bağışıklık yanıtı baskıladığı bilinmektedir (44). İDO'nun CD4 + CD25 + Treg'ler ile infiltre olan plasentadan eksprese edildiği ve burada aktif olduğu gösterilmiştir (47). Bozza ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada candida albicans enfeksiyonunun, konakçı antijen sunan hücrelerinde İDO indüksiyonuna bağlı Treg'lerin sayısını arttırdığı gösterilmiştir (48). İnsan kanserleri ile ilgili yapılan çalışmalarda da, tümörün drene olduğu lenf düğümlerinin çok miktarda, İDO eksprese eden dentritik hücreleri (DC) içerdiği bununda fonksiyonel Treg'i arttırdığı gösterilmiştir (49, 50).

Tüm bu veriler, İDO aracılı triptofan yıkımının, hücrenin bağışıklık cevabının bozulmasına yol açan T hücre proliferasyonunun inhibisyonu, T-hücre apoptozunun artması ve Treg'lerin de novo indüksiyonu dahil olmak

üzere çoklu etkilere yol açtığı fikrini desteklemektedir. Bu bağlamda, çevresel uyarılara göre İDO eksprese eden DC'lerin kritik bir rol oynadığına inanılmaktadır (Şekil-10) (35).



Şekil-10: DC'ler tarafından İDO aracılı triptofan yıkımı ile gerçekleşen T-hücresi proliferasyonu inhibisyonu, T-hücre apoptozunun artışı ve Treg'lerin indüksiyonu (35).

IFN-γ gibi proinflatuar sinyallerin yanı sıra T hücrelerinden gelen sinyallerin de, DC'lerde İDO ekspresyonunu indüklediği bilinmektedir. Özellikle, CTLA-4'ün Treg'lerin hücre zarına bağlanması, DC'lerde İDO bağımlı tolerojenik programı aktive eder. DC'ler tarafından İDO ekspresyonu azalmış proliferasyon, klonal gelişme ve sağkalım dahil olmak üzere T-hücresi efektör fonksiyonunun inhibisyonu ile sonuçlanır. Ayrıca, İDO eksprese eden DC'ler, doğal CD25-Foxp3- T hücrelerinin CD4+CD25+Foxp3+ Treg'lere dönüşümünü sağlar.

3. Endokan

Endokan 20 kDa ağırlığında 165 aminoasit ve yapısal olarak sisteinden zengin bir proteoglikandır. İlk kez 1996 yılında Lasalle ve arkadaşları tarafından Endotel Spesifik Molekül-1 (ESM-1) olarak tanımlanan Endokan 5. kromozomun uzun kolunda (5q11.2) bulunan 3 ekson ve 2 introndan oluşan Esm-1 gen ürünüdür (51). Hürelere yapısal destek sağlayan ve çok sayıda glikozaminoglikan içeren diğer proteoglikan üyelerinden sekretuar bir molekül olması ve 137. pozisyonda serin aminoasidine bağlı tek bir dermatan sülfat zincirine sahip olması ile farklılık gösterir (52). Başlangıçta endokan ekspresyonunun sadece akciğer dokusu ile sınırlı olduğu düşünülse de daha sonra deri ve yağ dokusunun yanı sıra

koroner ve pulmoner arterlerin mikrovasküler endotel hücrelerinde de saptanmıştır (53). Çeşitli dokulardaki endotel hücrelerinden ekspresyon edilen endokanın derideki kaynağı epidermal keratinositler ve dermal endotel hücrelerdir (54). Endokan, adezyon, migrasyon, proliferasyon, anjiyogenezis ve lenfogenезis gibi biyolojik süreçleri etkileyerek çeşitli malignitelerin ve inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde rol oynar (55). Endokan sentezi VEGF ve FGF gibi proanjiogenik; TNF- α ve interlekin-1 β (IL-1 β) gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından indüklenir. IFN- γ ve interlekin-4 (IL-4) ise endokan sekresyonunu inhibe eder (56). Bu bilgilere rağmen endokan sekresyonunun nasıl düzenlendiği tam olarak bilinmemektedir. VEGF reseptörü aracılı bir dizi sinyal yolağının ve biyoaktif moleküllerin rol oynadığı ileri sürülmektedir (57).

Gelişmekte olan bir kan damarının büyüyen ucunda yer alan "uç hücreleri" olarak bilinen bir grup özel hücre, damar büyümesine aracılık eder ve sensör görevi görürken damar duvarını oluşturan diğer hücreler (sap hücreler) büyümenin belirlenmesinde bir role sahip değildir. Büyümekte olan uç hücrelerinde endokan ekspresyonu diğer hücrelere göre daha fazla bulunmuştur (58). Bu bulgular istirahat eden endotel hücrelerinde belirlenen düşük endokan ekspresyonuyla uyumludur. Bu nedenle, aktive edilmiş endoteli dinlenme halindeki endotelden ayırt etmek için endokan ekspresyonu kullanılabileceği ileri sürülmüştür (59). Birçok kanser türünde endokan ekspresyonunun arttığı ve kan endokan düzeyinin tümör agresifliğiyle ve prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (55).

Vasküler dilatasyon ve inflamasyonla ilgili birçok belirteçle ilişkisi bildirilen migrende serum endokan düzeyleri araştırılmış. Otuz bir migren hastası ile 24 sağlıklı gönüllünün katıldığı çalışmada serum endokan düzeyleri migrenli grupta sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,006$) (60).

Biz de bu çalışmamızda kronik inflamatuvar bir hastalık olan ve deride vazodilatasyonla seyreden AR'nin, AR hastalarında daha önce hiç çalışılmamış İDO ve endokan ile olan ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Gereç

1.1. Olgular

Bu çalışma 1.10.2016 - 1.10.2017 tarihleri arasında U.Ü. SUAM-Dermatoloji polikliğine başvuran hastalar içerisinde akne rozasea tanısı almış bireylerin dahil edilmesiyle gerçekleştirildi. Kontrol grubu ise sağlıklı gönüllülerin katılımı ile oluşturuldu. Çalışmaya, 81 gönüllü katıldı. Hasta grubu akne rozasealı ortalama yaşları 45 olan 52 kişiden (36 kadın, 16 erkek) oluşurken, kontrol grubu herhangi bir hastalığı bulunmayan yaş ortalaması 35 olan 29 sağlıklı (21 erkek, 8 kadın) bireyin dahil edilmesiyle oluşturuldu.

Çalışma grubu ve kontrol grubu oluşturulurken aşağıda yer alan dışlama kriterleri kullanıldı.

Çalışma grubu için;

-Malignite varlığı,

Kontrol grubu için;

-Romatolojik hastalık varlığı,

-Kronik hastalık varlığı,

-Allerjik hastalık varlığı dışlama kriteri olarak kabul edildi.

-Ayrıca kontrol grubu için örnek verme tarihinden en az 1 hafta öncesine kadar analjezik-antinflamatuar grubu ilaç kullanmamış olma şartı arandı.

Çalışmaya alınan hastalar, hastalığın seyrine (alevli / remisyonlu) ve tipine (eritematöz / papülopüstüler) göre gruplandırıldı.

Çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 12 Temmuz 2016 tarihinde alınan "2016-13/22" nolu kararı ile onaylandı. Tüm katılımcılar araştırma ile ilgili olarak sözel olarak bilgilendirildi. Katılımcıların Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nca onaylanmış olan, "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" ile imzalı onamları alındı.

Çalışmaya katılan gönüllülere hastalıkları ile muhtemel ilişkili olabilecek parametreleri (baharat tüketimi, güneşe maruziyet, stres gibi) sorgulayan bir anket doldurtuldu.

1.2. Örnek Toplanması

Olgulardan antekübital venden (Becton Dickinson, ABD) 0.18 x 40 mm'lik iğne yardımı ile (Vacutainer, Becton Dickinson, ABD) ile jelli kuru tüpe serum elde etmek amacıyla kan örnekleri alındı. Alınan örnekler 3000 x rpm' de 10 dakika santrifüj edildikten sonra porsiyonlara bölündü. Porsiyonlanan serum örnekleri çalışılincaya kadar -80°C'de depolandı.

1.3. Cihazlar

- 1- Santrifüj, "Hettich EBA 20" (Almanya)
- 2- Karıştırıcı (vorteks), "Heidolph" (Almanya)
- 3- Otomatik pipet (20-200 mL), "Eppendorf" (Almanya)
- 4- Otomatik pipet (200-1000 mL), "Eppendorf" (Almanya)
- 5- Derin dondurucu (-80 °C), "Sanyo" (Japonya)
- 6- Elisa Okuyucu,"Analytic Jena AG" (Almanya)

1.4. Ticari Kitler

- 1- Human İDO ELISA kiti (Elabscience, Çin)
- 2- Human ESM1 ELISA kiti (Elabscience, Çin)

2. Yöntemler

2.1. İDO

Serum İDO düzeyleri, Elabscience "Human İDO ELISA Kiti" ile mikro-ELISA yöntemiyle ölçüldü. Kit içinde hazır bulunan liyofilize haldeki standart çözümlere, diluenti ile değişik konsantrasyonlarda standartlar elde edildi. Kit prosedürüne uygun olarak çalışılan örneklerin absorbanları "Analytic Jena AG" cihazında 450 nm'de ölçüldü. Standart eğri grafiği yardımıyla elde edilen formül ile tüm absorbanların karşılık geldiği ng/mL cinsinden konsantrasyonlar hesaplandı.

2.2. Endokan

Serum endokan düzeyleri, Elabscience "Human ESM1 ELISA Kiti" ile mikro-ELISA yöntemiyle ölçüldü. Kit içinde hazır bulunan liyofilize haldeki standart çözümlere, diluenti ile değişik konsantrasyonlarda standartlar elde edildi. Kit prosedürüne uygun olarak çalışılan örneklerin absorbanları "Analytic Jena AG" cihazında 450 nm'de ölçüldü. Standart eğri grafiği yardımıyla elde edilen formül ile tüm absorbanların karşılık geldiği pg/mL cinsinden konsantrasyonlar hesaplandı.

3. İstatistiksel Analiz

Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama ile standart sapma veya median(minimum-maksimum) olarak verildi. Normal dağılım gösteren veri için iki grup karşılaştırmalarında t-testi, 2'den fazla grup karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi uygulandı. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi ve ikiden fazla grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon ve Spearman korelasyon katsayıları ile incelendi. Anlamlılık düzeyi $p=0,05$ olarak belirlendi. Parametrelerin sensitivite ve spesifiteleri de ROC analizi ile değerlendirildi. Verinin istatistiksel analizi SPSS 23.0 istatistik paket programında yapıldı.

BULGULAR

1. Olguların Özellikleri

Çalışmamıza hasta grubu için AR'li 52 gönüllü (36 kadın, 16 erkek) ve kontrol grubunu oluşturmak üzere 29 sağlıklı gönüllü (21 kadın, 8 erkek) dahil edildi. Çalışmaya alınan kontrol grubu ile AR hastalarının özellikleri Tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo-2: Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri

	AR (n=52)	Kontrol (n=29)
Kadın/Erkek	36/16	21/8
Yaş (Ort ± SS)	45,9 ± 11,0	35,8 ± 8,4
Güneşe Maruz Kalma	51 (%98,1)	0 (%0)
Baharat Tüketimi	47 (%90,4)	15 (%51,7)
Alkol Tüketimi	4 (%7,7)	4 (%13,8)
Sigara Tüketimi	11 (%21,1)	12 (%41,3)
Stresli Kişilik Yapısı	42 (%80,8)	15 (%51,7)

Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyetler açısından anlamlı fark bulunmazken ($p=0,760$) yaş ortalamaları anlamlı olarak farklı bulundu ($p<0,001$). Gruplar güneşe maruziyet, baharat, alkol ve sigara tüketimi ve stresli kişilik yapısına göre de değerlendirildi. Sadece stresli kişilik yapısına sahip kişi sayısının AR'li grupta istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,006$).

Hastalar seyir (remisyon ve alevli dönem) ve tiplerine (eritematöz ve papülopüstüler tip) göre değerlendirildi. Remisyondaki, hastaların 16 (%50)'si eritematöz 16 (%50)'si papülopüstüler tipte iken alevli hastaların 7 (%35)'si eritematöz, 13 (%65)'ü ise papülopüstüler tipte idi. Daha nadir görülen oküler ve fimatöz tipteki hastalar bu çalışmada yer almadı.

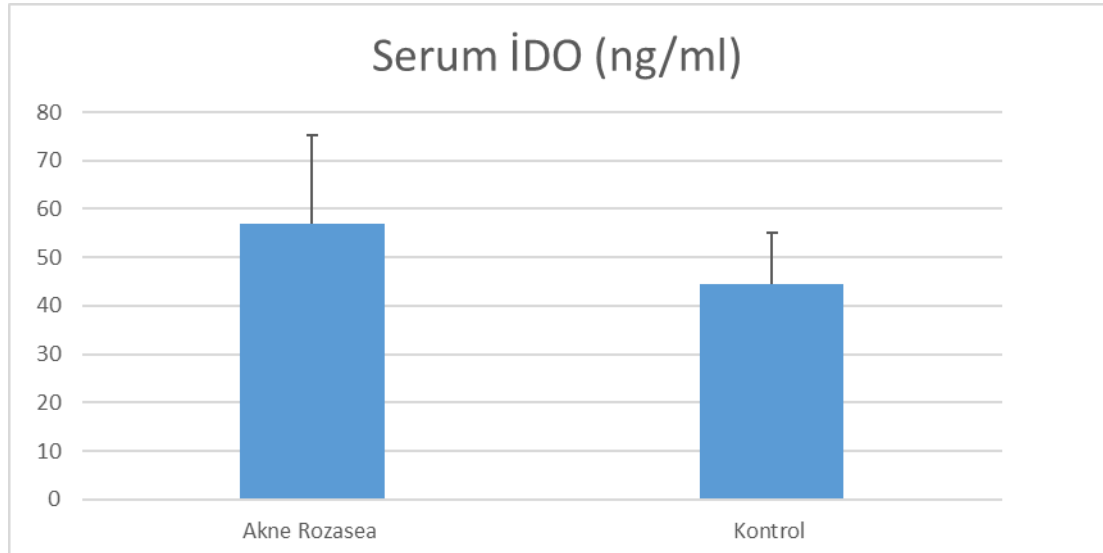
2. Serum İDO Düzeyleri Karşılaştırmaları

2.1. Serum İDO Düzeylerinin AR ve Kontrol Gruplarında Karşılaştırması

Hasta ve kontrol gruplarındaki serum İDO düzeyleri incelendiğinde iki grubun İDO düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p < 0,001$) (Tablo-3, Şekil-11).

Tablo-3: Hasta ve kontrol grubunda serum İDO düzeyleri

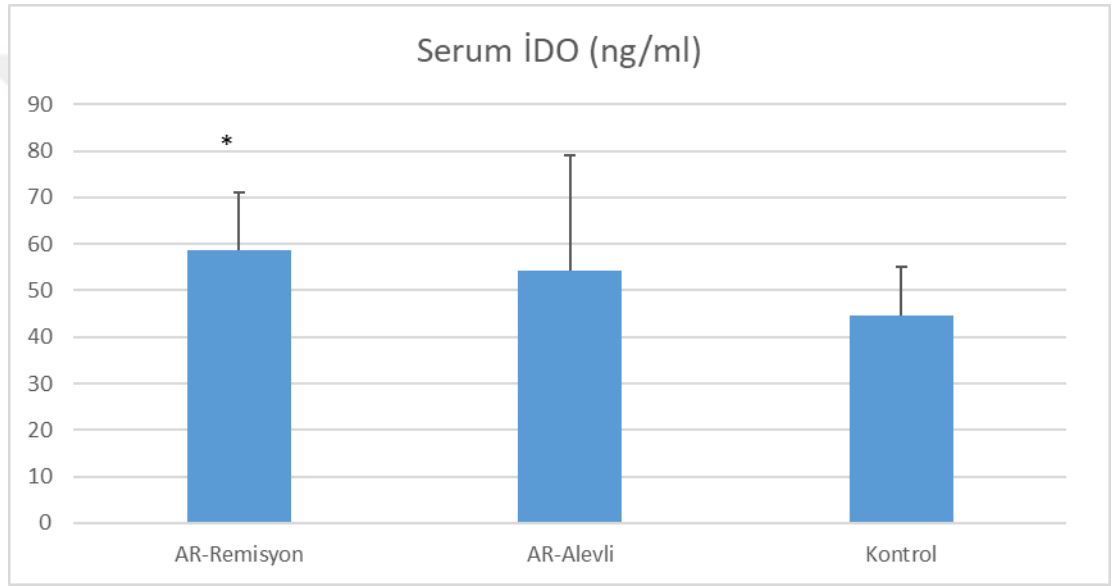
	AR (n=52)	Kontrol (n=29)	p
İDO ng/mL (Ort \pm SS)	57,0 \pm 18,1	44,5 \pm 10,6	<0,001



Şekil-11: Akne rozasea ve kontrol grupları serum İDO düzeyleri karşılaştırması

2.2. Serum İDO Düzeylerinin AR'nin Seyrine Göre Kontrol Grubuyla Karşılaştırması

Hastalığın seyrine göre serum İDO düzeylerinin değişip değişmediği araştırıldığında ise sadece ortalamaları $58,7 \pm 12,5$ ng/mL olan remisyondaki hastaların (n=32) serum İDO düzeylerinin ortalamaları $44,5 \pm 10,6$ ng/mL olan kontrol grubundan (n=29) istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı ($p=0,002$). Serum İDO düzeylerinin AR'li hastaların alevli ($54,3 \pm 24,8$ ng/mL)(n=20) veya remisyonda ($58,7 \pm 12,5$ ng/mL) (n=32) olmalarına göre belirgin farklılık göstermediği görüldü (Şekil-12).

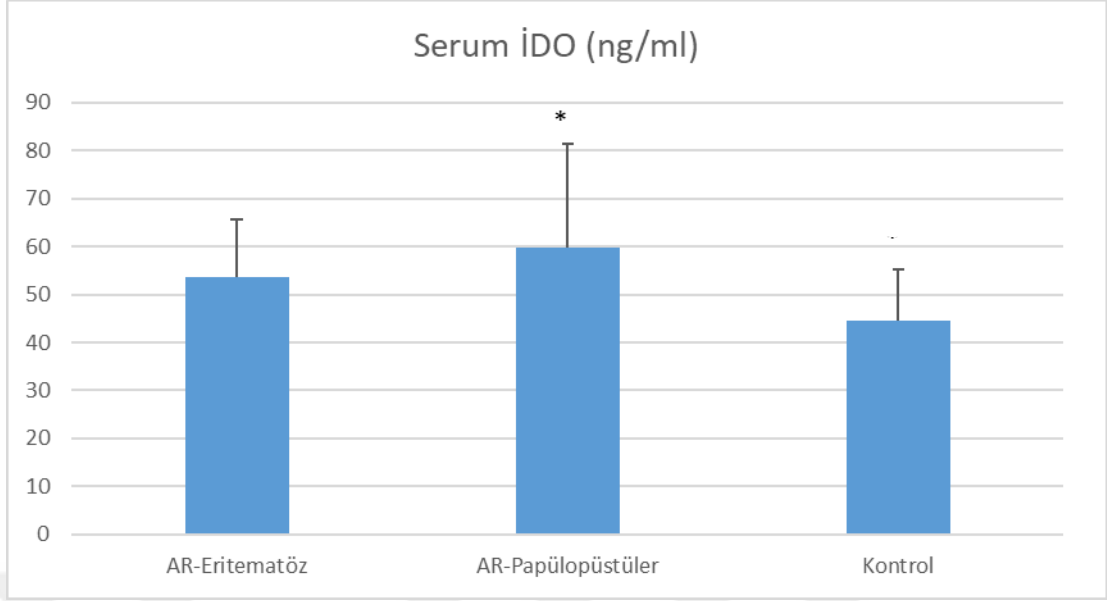


Şekil-12: AR'nin seyrine göre serum İDO düzeyleri karşılaştırması

*Kontrol grubuna göre anlamlı farklı, $p=0,002$

2.3. Serum İDO Düzeylerinin AR'nin Tipine Göre Kontrol Grubuyla Karşılaştırması

AR'nin eritematöz ($53,6 \pm 12,1$) (n=23) ve papülopüstüler ($59,8 \pm 21,6$) (n=29) tipte olmasının serum İDO düzeylerine etkisi incelendiğinde hastalığının tipinin serum İDO düzeylerinde herhangi bir değişikliğe yol açmadığı ancak papülopüstüler tipte AR'li hastaların serum İDO düzeylerinin kontrol grubundan (n=29) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,001$) (Şekil-13).



Şekil-13: AR'nin tiplerine göre serum İDO düzeyleri karşılaştırması

*Kontrol grubuna göre anlamlı farklı, p=0,001

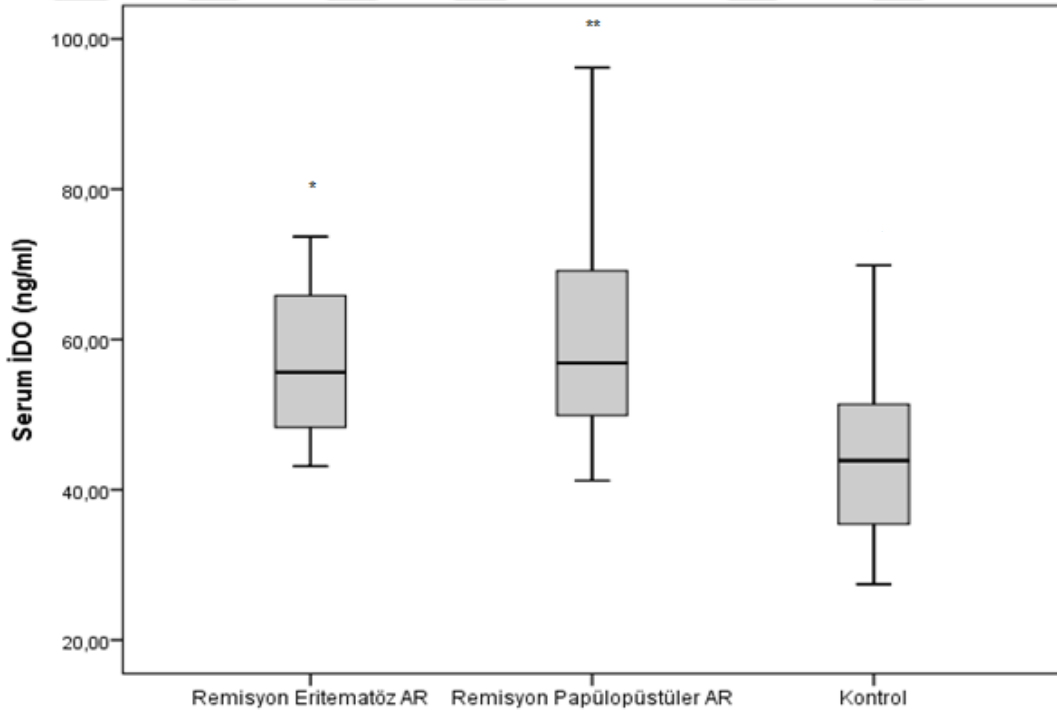
2.4. Serum İDO Düzeylerinin AR'nin Hem Tipine Hem De Seyrine Göre Kontrol Grubuyla Karşılaştırması

Çalışmamızda AR'li hastalarda AR'nin tipi veya seyrinin serum İDO düzeyleri açısından bir fark yaratmadığı saptandı. Bunun üzerine alevli veya remisyondaki hastaların serum İDO düzeylerinin eritematöz veya papülopüstüler tipte olmasına göre farklılık gösterip göstermediği incelenmek üzere remisyondaki ve alevli dönemdeki hastalar, tiplerine göre ikinci bir gruplandırma yapılarak serum İDO düzeyleri incelendi. Benzer şekilde eritematöz ve papülopüstüler tipteki AR'li hastaların serum İDO düzeylerinin remisyon ve alevli dönemde olup olmamalarına göre olan değişkenliği incelendi. Her iki inceleme sonucunda da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo-4).

Tablo-4: Remisyon ve alevli dönemdeki AR hastalarının tiplerine göre serum İDO düzeyleri (ng/mL).

	Remisyon	Alevli	p
Eritematöz (medyan [min-maks])	(n=16) 55,6 (43,1-73,6)	(n=7) 48,7 (23,3-63,1)	>0,05
Papülopüstüler (medyan [min-maks])	(n=16) 56,8 (41,2-96,1)	(n=13) 62,7 (14,1-101,9)	>0,05
p	>0,05	>0,05	

Eritematöz ve papülopüstüler tipteki AR hastaları alevli veya remisyon dönemlerine göre ayrı ayrı kontrol grubuyla serum İDO düzeyleri açısından karşılaştırıldı. 55,6 ng/mL'lik medyan değeriyle remisyondaki eritematöz ve 56,8 ng/mL'lik medyan değeriyle remisyondaki papülopüstüler tipteki AR hastalarının serum İDO düzeylerinin 43,8 ng/mL'lik medyan değeriyle kontrol grubundan istatistiksel olarak yüksek olduğu görüldü ($p < 0,001$) (Şekil-14).

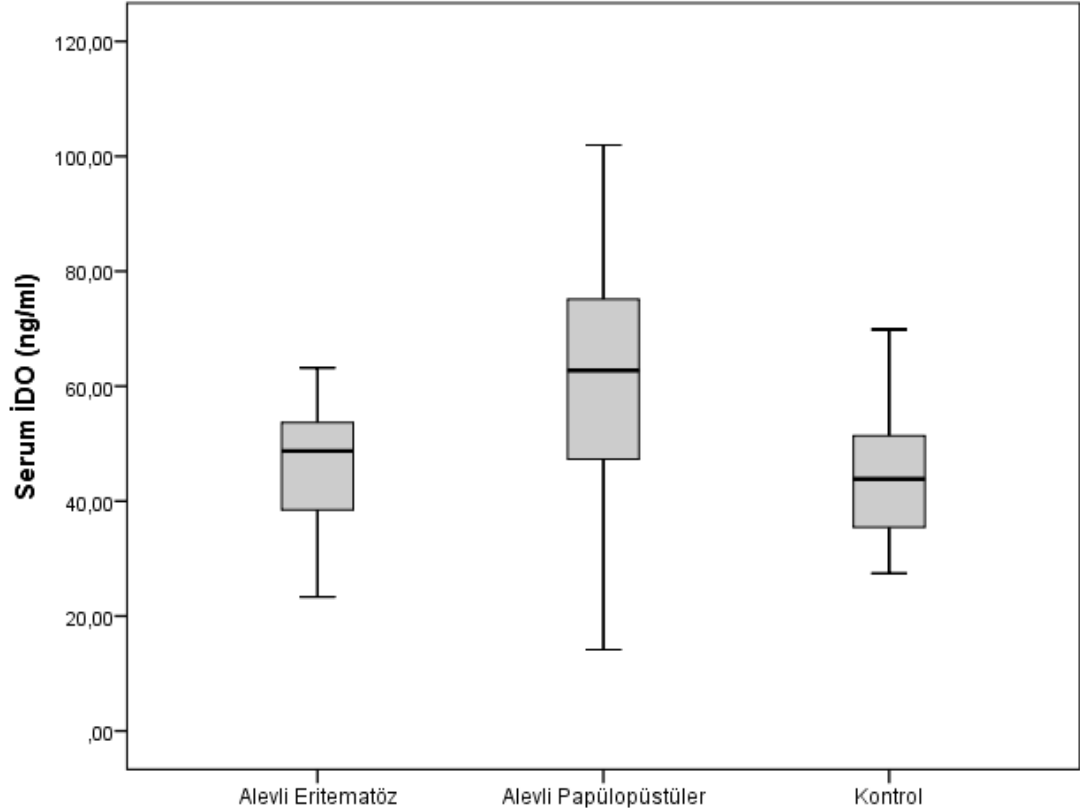


Şekil-14: Remisyonadaki AR'li hastaların tiplerine göre serum İDO düzeyleri karşılaştırması

*Kontrol grubuna göre anlamlı farklı, $p=0,001$

**Kontrol grubuna göre anlamlı farklı, $p < 0,001$

Ancak hem eritematöz hem de papülopüstüler tipteki alevli AR hastaların İDO düzeyleri ile kontrol grupları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil-15).



Şekil-15: Alevli dönemdeki AR'li hastaların tiplerine göre serum İDO düzeyleri karşılaştırması

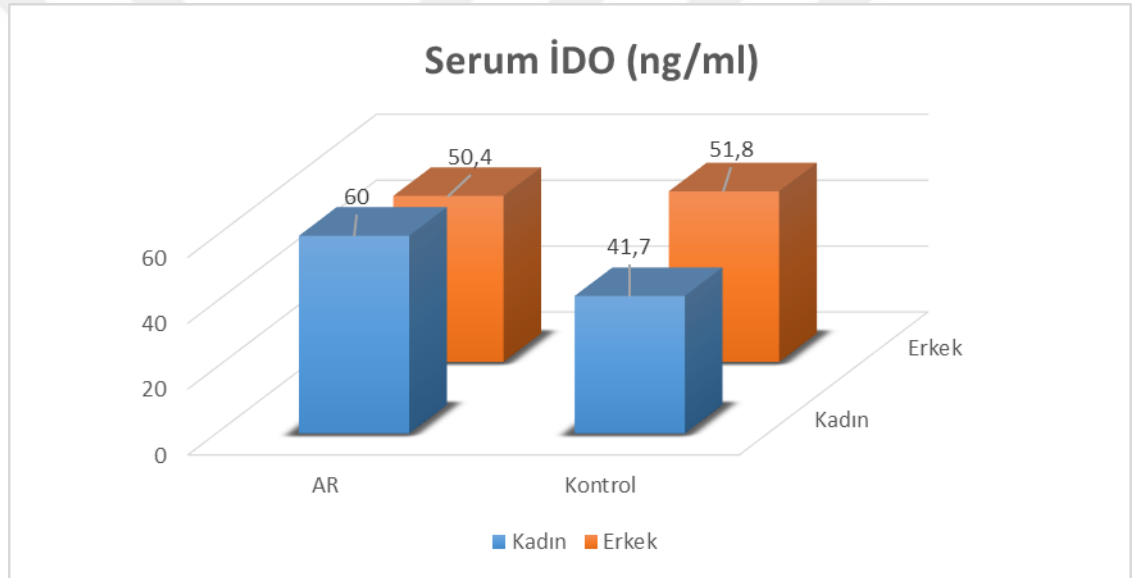
2.5. Cinsiyete Göre Serum İDO Düzeylerinin AR'li Hasta ve Kontrol Grubu ile Karşılaştırması

Cinsiyete göre hasta ve kontrol grubunun serum İDO düzeyleri incelendiğinde AR'li kadın hastaların (n=36) serum İDO düzeylerinin (ortalama $60,0 \pm 17,8$ ng/mL) kontrol grubundaki kadınlardan (n=21) (ortalama $41,7 \pm 9,0$ ng/mL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ($p < 0,001$). Kadın ve erkek hastaların serum İDO düzeyleri arasında ise anlamlı fark saptanmadı. Sağlıklı erkek ve kadınlardan oluşan kontrol grubunda cinsiyetler açısından serum İDO düzeyleri incelendiğinde sağlıklı kadınların serum İDO düzeylerinin erkeklerden daha düşük olduğu

görüldü ($p=0,019$). Hasta ve sağlıklı erkeklerin serum İDO düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo-5, Şekil-16).

Tablo-5: Cinsiyete göre AR ve kontrol grubu arasında serum İDO düzeyleri

İDO ng/mL (Ort \pm SS)	AR	Kontrol	p
Kadın	(n=36) 60,0 \pm 17,8	(n=21) 41,7 \pm 9,0	0,001
Erkek	(n=16) 50,4 \pm 17,8	(n=8) 51,8 \pm 11,5	>0,05
p	>0,05	0,019	



Şekil-16: Cinsiyete göre hasta ve kontrol grubu arasında serum İDO düzeyleri ortalamaları

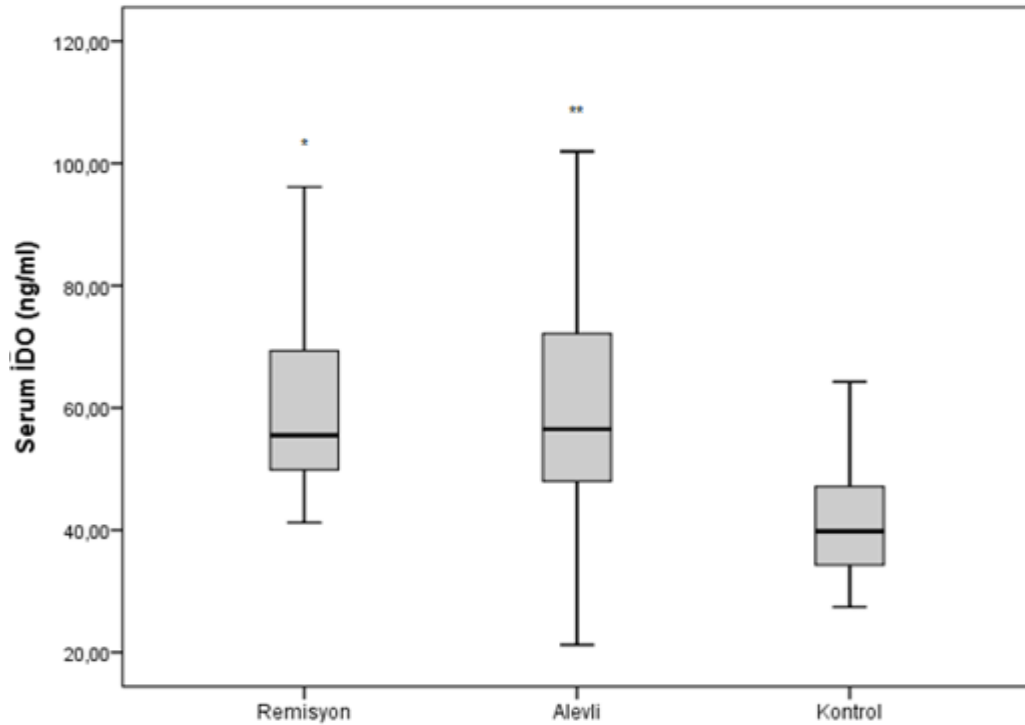
2.6. Cinsiyete Göre Ayrılan Hastaların Serum İDO Düzeylerinin AR Seyrine Göre Karşılaştırması

Kadın ve erkek AR'li hastaların serum İDO düzeylerinde fark olduğu saptanması üzerinde hastalığın seyrinin bu farkı nasıl etkilediği araştırıldı. Cinsiyetlerine göre gruplandırılan hastalar ayrıca AR seyrine göre de ayrıldı. Gruplar daha sonra serum İDO düzeyleri açısından kontrol grubuyla da kıyaslandı. 56,5 ng/mL'lik medyan değeriyle alevli ve 55,5 ng/mL'lik medyan değeriyle remisyondaki kadın AR'li hastaların serum İDO düzeyleri birbirine benzer iken hem remisyondaki hem de alevli dönemdeki AR'li kadınlardaki

serum İDO düzeylerinin 39,8 ng/mL'lik medyan değeriyle kontrol grubundaki kadınlardan istatistiksel olarak anlamlı miktarda yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,003$). Erkeklerde ise gruplar arasında serum İDO düzeyleri açısından fark görülmedi ve bununda gruplardaki n sayılarının azlığından kaynaklanabileceği düşünüldü (Tablo-6, Şekil-17).

Tablo-6: Kadın ve erkek hastalarda AR seyrine göre ayrıldıktan sonra serum İDO düzeyleri

İDO ng/mL (medyan [min-maks])	Remisyon	Alevli	Kontrol	p
Kadın	(n=21) 55,5 (41,2-96,1)	(n=15) 56,5 (21,2-101,9)	(n=21) 39,8 (27,4-64,2)	0,001
Erkek	(n=11) 58,8 (43,1-73,6)	(n=5) 23,3 (14,1-63,1)	(n=8) 51,7 (30,4-69,8)	>0,05
p	>0,05	>0,05	0,028	



Şekil-17: Kadınların AR seyrine göre serum İDO düzeyleri karşılaştırması

*Kontrol grubuna göre anlamlı farklı, $p<0,001$

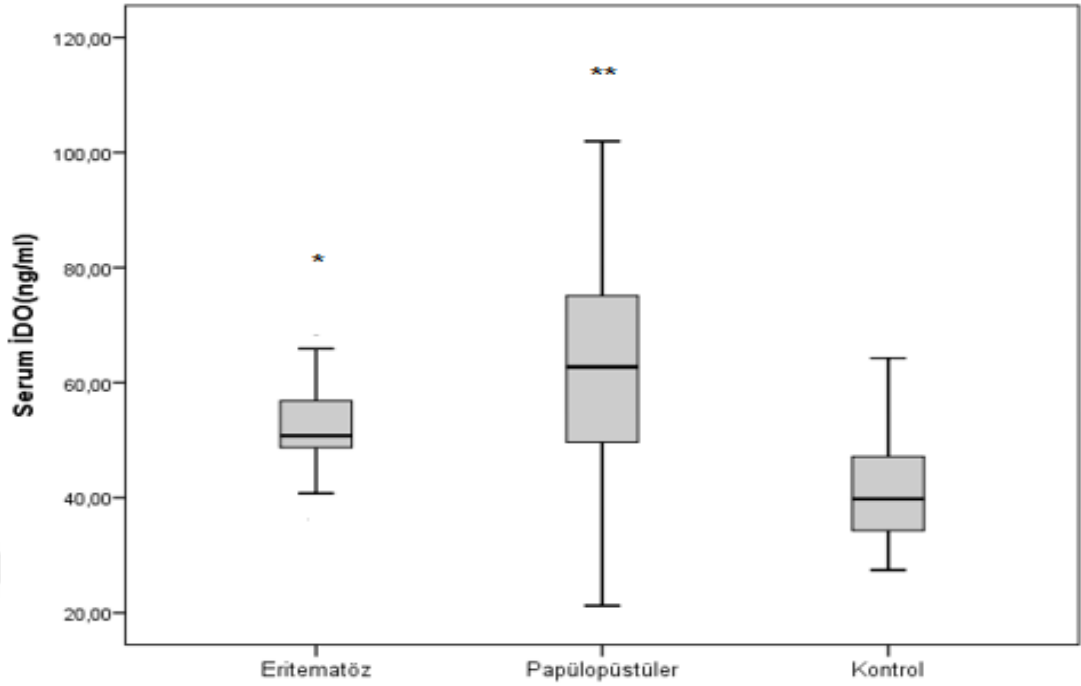
**Kontrol grubuna göre anlamlı farklı, $p=0,003$

2.7. Cinsiyete Göre Ayrılan Hastaların Serum İDO Düzeylerinin AR'nin Tiplerine Göre Karşılaştırılması

Cinsiyetlerine göre ayrılan gönüllüler AR'nin tiplerine göre ayrıldıktan sonra hem tiplerine göre hem de kontrol grubuyla serum İDO düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Serum İDO düzeyleri her iki tipteki AR'li kadınlarda da kontrol gruba kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı. Eritematöz ve papülopüstüler tipteki AR'li kadınların serum İDO düzeyleri kıyaslandığında papülopüstüler tipteki AR'li kadınların serum İDO düzeyleri 62.7 ng/mL lik medyan değeri ile daha yüksek bulunsa da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Benzer şekilde AR'li erkeklerde hastalığın hem tipleriyle hem de kontrol grubuyla serum İDO düzeyleri arasında fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-7, Şekil-18).

Tablo-7: Kadın ve erkek hastalarda AR tiplerine göre serum İDO düzeyleri

İDO ng/mL (medyan [min-max])	Eritematöz	Papülopüstüler	Kontrol	p
Kadın	(n=13) 50,7 (36,2-72,2)	(n=23) 62,7 (21,2-101,9)	(n=21) 39,8 (27,4-64,2)	<0,001
Erkek	(n=10) 57,0 (23,3-73,6)	(n=6) 55,8 (14,1-66,2)	(n=8) 51,7 (30,4-69,8)	>0,05
p	>0,05	>0,05	0,028	



Şekil-18: Kadınların AR tipine göre serum İDO düzeyleri karşılaştırması

*Kontrol grubuna göre anlamlı farklı, $p=0,024$

**Kontrol grubuna göre anlamlı farklı, $p<0,001$

2.8. Remisyondaki Kadın ve Erkek Hastaların AR Tiplerine Göre ve Kontrol Grubuyla Serum İDO Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tiplerine ve cinsiyetlerine göre ayrılan remisyondaki hastaların serum İDO düzeyleri de incelendi. 55,3 ng/mL'lik medyan değeriyle remisyondaki eritematöz kadın hastalar ile 55,5 ng/mL'lik medyan değeriyle papulopüstüler tipteki kadınlar arasında herhangi bir fark saptanmadı. Ancak remisyondaki her iki tipteki kadın AR hastalarının serum İDO düzeylerinin 39,9 ng/mL'lik medyan değeriyle kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,001$) (Tablo-8).

Tablo-8: Remisyondaki hastaların AR tipine ve cinsiyetlerine göre serum İDO düzeyleri karşılaştırması

İDO ng/mL (medyan [min-max])	Remisyon-Eritematöz	Remisyon-Papülopüstüler	Kontrol	p
Kadınlar	(n=8) 55,3 (44,6-72,2)**	(n=13) 55,5 (41,2-96,1)***	(n=21) 39,8 (27,4-64,2)	<0,001*
Erkekler	(n=8) 57,0 (43,1-73,6)	(n=3) 58,8 (53,6-66,2)	(n=8) 51,7 (30,4-69,8)	-*

*Kruskal Wallis ile karşılaştırma

**Mann-Whitney U ile karşılaştırma, kontrol grubuna göre anlamlı farklı, p=0,001

***Mann-Whitney U ile karşılaştırma, kontrol grubuna göre anlamlı farklı, p<0,001

-*Veri sayısı yetersiz olduğu için istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamamıştır.

2.9. Alevli Dönemdeki Kadın ve Erkek Hastaların AR Tiplerine Göre Serum İDO düzeylerinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması

Alevli dönemdeki kadın ve erkek hastalar AR tiplerine göre ayrıldıktan sonra kendi aralarında ve kontrol grubu ile serum İDO düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Her iki tipteki alevli dönemdeki kadın hastalar arasında serum İDO düzeyleri açısından bir fark saptanmazken sadece 67,2 ng/mL'lik medyan değeriyle alevli dönemdeki papülopüstüler AR'li kadınların serum İDO düzeylerinin 39,8 ng/mL'lik medyan değeriyle kontrol grubundaki kadınlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu (p=0,002) (Tablo-9).

Tablo-9: Alevli dönem hastaların AR tipine ve cinsiyetlerine göre serum İDO düzeyleri karşılaştırılması

İDO ng/mL (medyan [min-max])	Alevli-Eritematöz	Alevli-Papülopüstüler	Kontrol	p
Kadın	(n=5) 48,7 (36,2-56,5)	(n=10) 67,2 (21,2-101,9)**	(n=21) 39,8 (27,4-64,2)	0,004*
Erkek	(n=2) 43,2 (23,3-63,1)	(n=3) 17,7 (14,1-58,1)	(n=8) 51,7 (30,4-69,8)	-*

*Kruskal Wallis ile karşılaştırma

**Mann-Whitney U ile karşılaştırma, kontrol grubuna göre anlamlı farklı, p=0,002

-*Veri sayısı yetersiz olduğu için istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamamıştır.

Stresin serum İDO düzeyleri üzerine etkisi incelendiğinde stresli kişilik özelliğine sahip gruptaki hastaların kontrole göre daha yüksek olduğu saptandı (p=0,005).

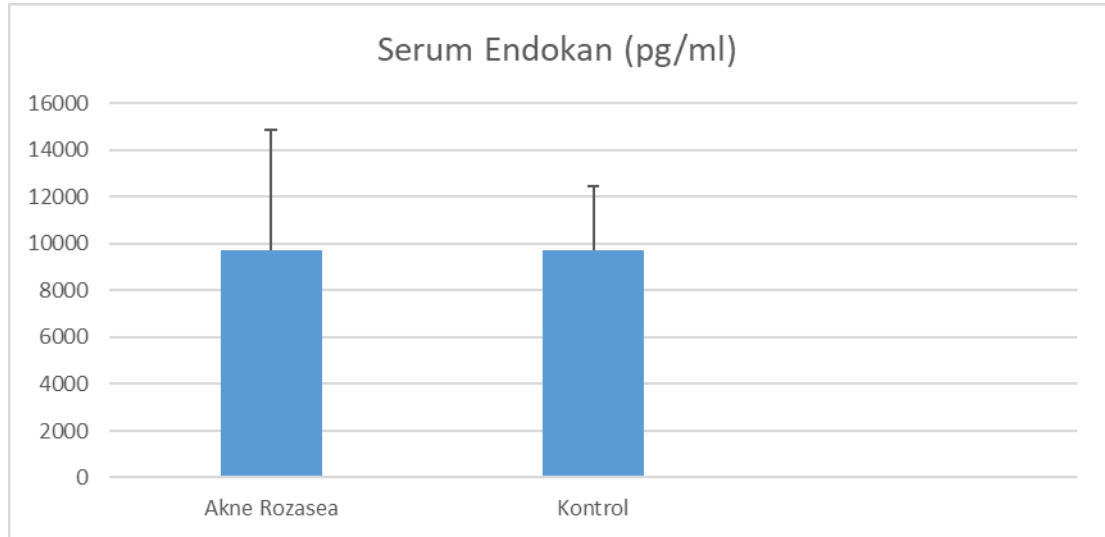
3. Serum Endokan Düzeyleri Karşılaştırmaları

3.1. Serum Endokan Düzeylerinin AR ve Kontrol Gruplarında Karşılaştırması

Hasta ve kontrol gruplarındaki serum endokan düzeyleri incelendiğinde iki grubun endokan düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-10, Şekil-19).

Tablo-10: Hasta ve kontrol grubunun serum endokan düzeyleri

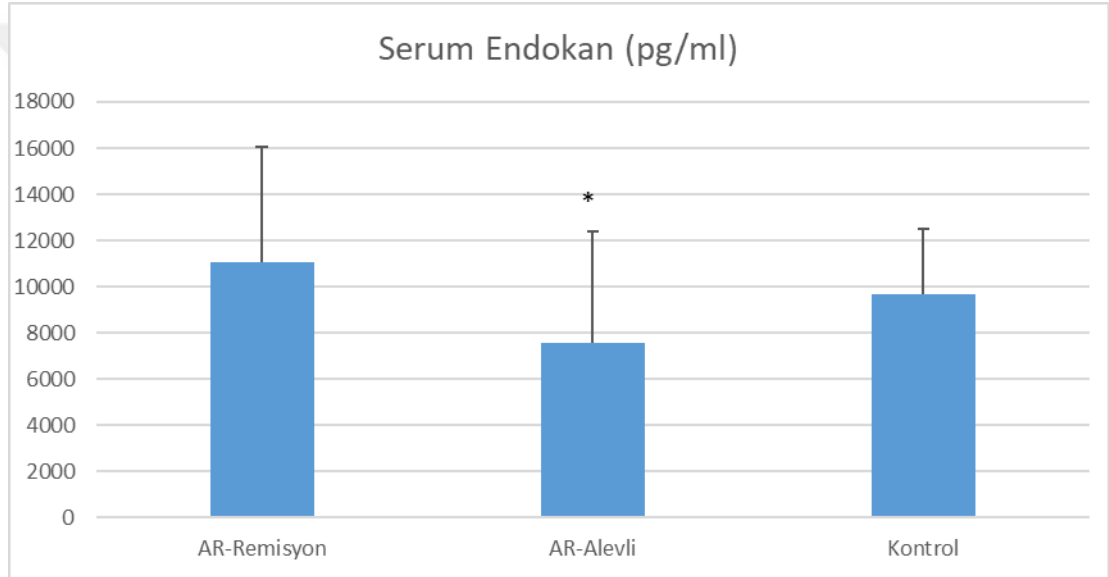
	AR (n=52)	Kontrol (n=29)	p
Endokan pg/mL (Ort ± SS)	9732 ± 5159	9693 ± 2790	>0,05



Şekil-19: Akne Rozasea ve kontrol grupları serum endokan düzeyleri karşılaştırması

3.2. Serum Endokan Düzeylerinin AR'nin Seyrine Göre Kontrol Grubuyla Karşılaştırması

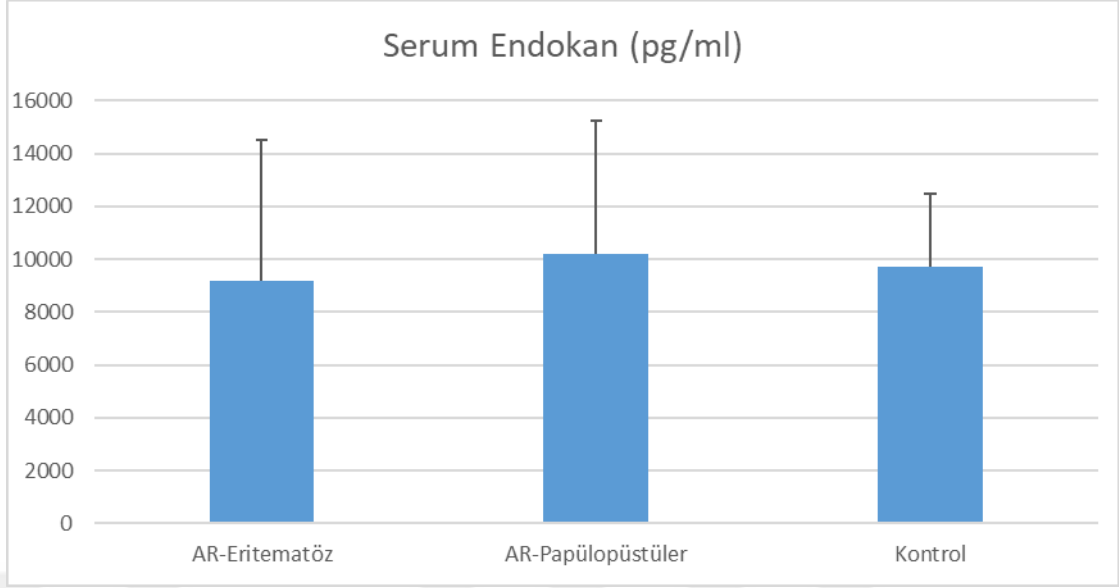
Hastalığın seyrine göre serum endokan düzeylerinin değişip değişmediği araştırıldığında ise sadece ortalamaları 11082 ± 4976 pg/mL olan remisyondaki hastaların (n=32) serum endokan düzeylerinin ortalamaları 7572 ± 4802 pg/mL olan alevli grubundan (n=20) istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı (p=0,014). Ancak ortalamaları 9693 ± 2790 pg/mL olan kontrol grubuyla (n=20) her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Şekil-20).



Şekil-20: AR'nin seyrine göre serum endokan düzeyleri karşılaştırması
*Remisyon grubuna göre anlamlı farklı, p=0,014

3.3. Serum Endokan Düzeylerinin AR'nin Tipine Göre Kontrol Grubuyla Karşılaştırması

AR'nin eritematöz (9157 ± 5374 pg/mL) (n=23) ve papülopüstüler (10188 ± 5030 pg/mL) (n=29) tipte olmasının serum endokan düzeylerine etkisi incelendiğinde hastalığın tipinin serum endokan düzeylerinde herhangi bir değişikliğe yol açmadığı görüldü. Bunun yanında kontrol grubuyla (9693 ± 2790 pg/mL) her iki grup serum endokan düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Şekil-21).



Şekil-21: AR'nin tiplerine göre serum endokan düzeyleri karşılaştırması

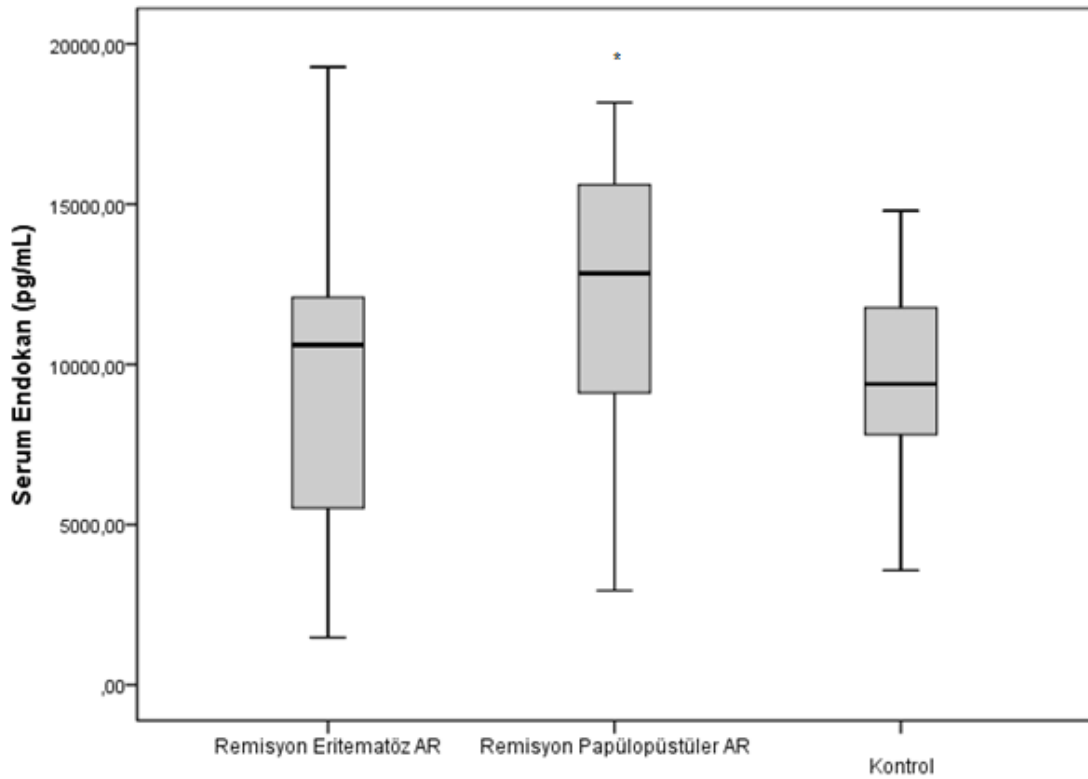
3.4. Serum Endokan Düzeylerinin AR'nin Hem Tipine Hem De Seyrine Göre Kontrol Grubuyla Karşılaştırması

Çalışmamızda AR'li hastalarda sadece AR seyrinin serum endokan düzeyleri açısından istatistiksel fark yarattığı saptandı. Bunun üzerine alevli veya remisyondaki hastaların serum endokan düzeylerinin eritematöz veya papülopüstüler tipte olmasına göre de farklılık gösterip göstermediği incelenmek üzere remisyondaki ve alevli dönemdeki hastalar, tiplerlerine göre ikinci bir gruplandırma yapılarak serum endokan düzeyleri incelendi. Remisyon ve alevli dönemdeki hastaların tipleri arasında serum endokan düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Benzer şekilde eritematöz ve papülopüstüler tipteki AR hastaların serum endokan düzeylerinin remisyon ve alevli dönemde olup olmamalarına göre değişkenliği de incelendi. Papülopüstüler tipteki remisyonunda olanların serum endokan düzeylerinin (12840 pg/mL) alevli dönemdeki (5814 pg/mL) hastalardan daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,025$) (Tablo-11).

Tablo-11: Remisyon ve alevli dönemdeki AR hastalarının tiplerine göre serum endokan düzeyleri

Endokan pg/mL (medyan [min-max])	Remisyon	Alevli	p
Eritematöz	(n=16) 10605 (1477-19281)	(n=7) 6387 (1036-14417)	>0,05
Papülopüstüler	(n=16) 12840 (2946-18175)	(n=13) 5814 (2230-19010)	0,025
p	>0,05	>0,05	

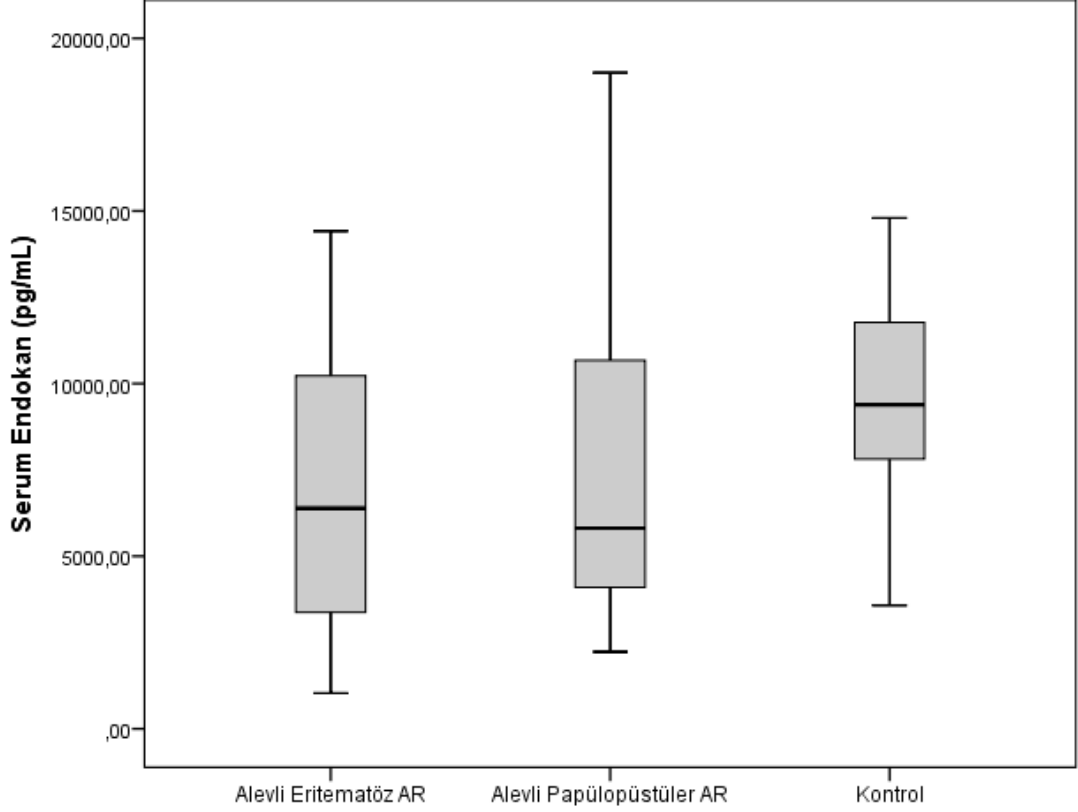
Eritematöz ve papülopüstüler tipteki AR hastaları alevli veya remisyon dönemlerine göre ayrılarak ayrı ayrı kontrol grubuyla serum endokan düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Sadece 12840 pg/mL'lik medyan değeriyle remisyondaki papülopüstüler AR hastalarının serum endokan düzeylerinin 9387 pg/mL'lik medyan değeriyle kontrol grubundan istatistiksel olarak yüksek olduğu görüldü ($p=0,041$) (Şekil-22).



Şekil-22: Remisyondeki AR'li hastaların tiplerine göre serum endokan düzeyleri karşılaştırması

*Kontrol grubuna göre anlamlı farklı, $p=0,041$

Ancak hem eritematöz hem de papülopüstüler tipteki alevli AR hastaların serum endokan düzeyleri ile kontrol grubu karşılaştırıldığında benzer bir ilişki saptanmadı (Şekil-23).



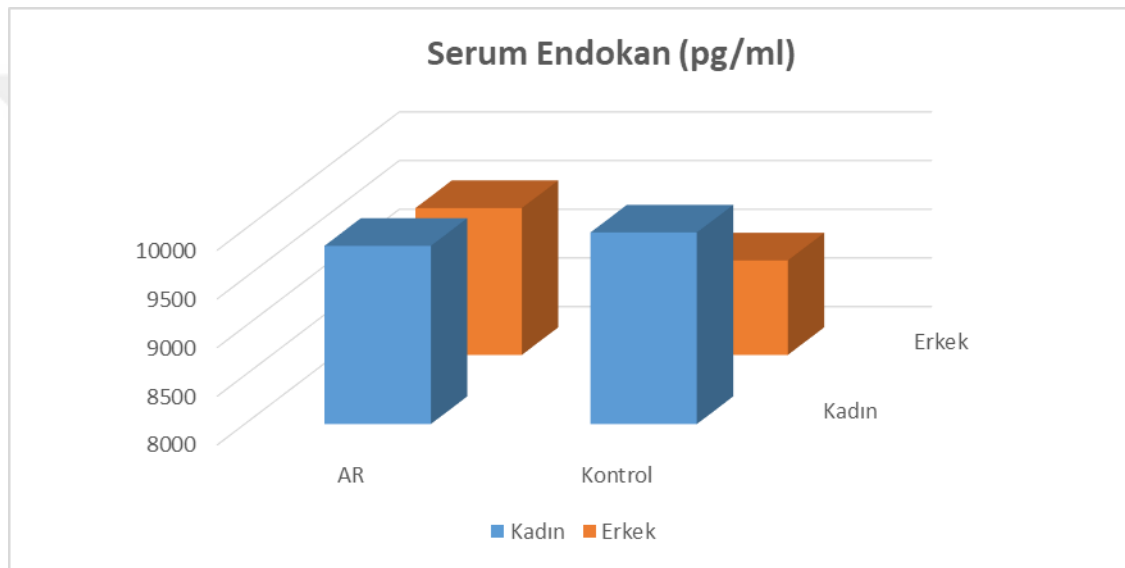
Şekil-23: Alevli dönemdeki AR'li hastaların tiplerine göre serum endokan düzeyleri karşılaştırması

3.5. Cinsiyete Göre Serum Endokan Düzeylerinin AR'li Hasta ve Kontrol Grubu ile Karşılaştırması

Cinsiyete göre hasta ve kontrol grubunun serum endokan düzeyleri incelendiğinde AR'li kadın hastaların (n=36) serum endokan düzeylerinin (ortalama 9831 ± 5081 pg/mL) kontrol grubundaki kadınlardan (n=21) (ortalama 9968 ± 2969 pg/mL) farklı olmadığı görüldü. Kadın hastalar ile erkek hastaların serum endokan düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Aynı şekilde sağlıklı erkek ve kadınların serum endokan düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo-12, Şekil-24).

Tablo-12: Cinsiyete göre hasta ve kontrol grubu arasında serum endokan düzeyleri

Endokan pg/mL (Ort ± SS)	AR	Kontrol	p
Kadın	(n=36) 9831 ± 5081	(n=21) 9968 ± 2969	>0,05
Erkek	(n=16) 9509 ± 5494	(n=8) 8971 ± 2267	>0,05
p	>0,05	>0,05	



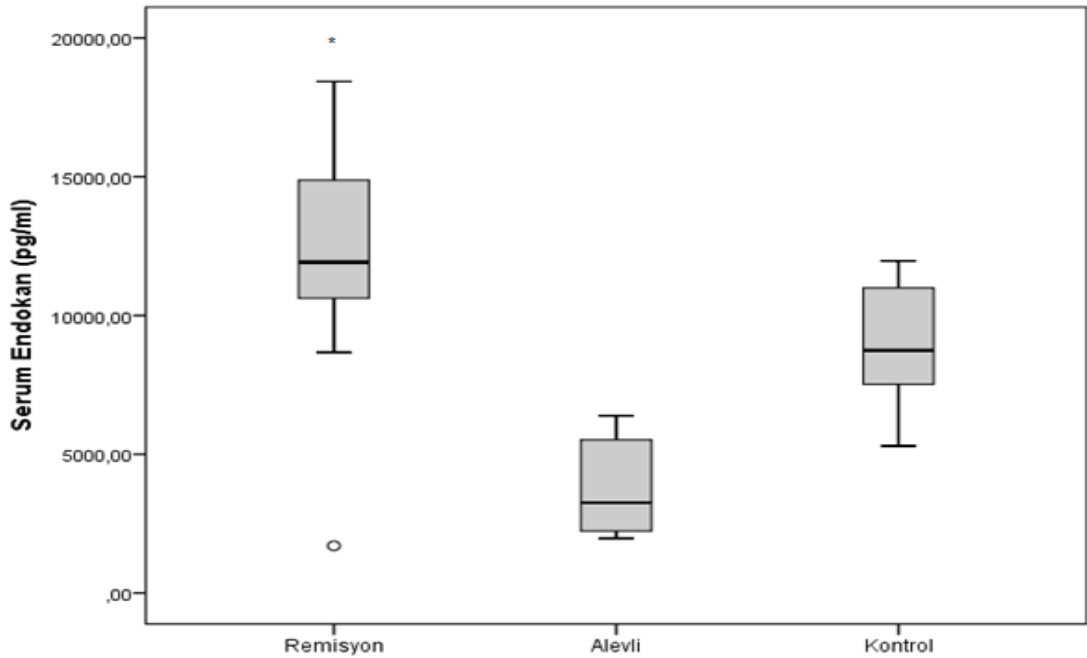
Şekil-24: Cinsiyete göre hasta ve kontrol grubu arasında serum endokan düzeyleri ortalamaları.

3.6. Cinsiyete Göre Ayrılan Hastaların Serum Endokan Düzeylerinin AR Seyrine Göre Karşılaştırılması

Kadın ve erkek AR'li hastaların serum Endokan düzeylerinde fark saptanmaması üzerine AR seyrinin cinsiyetler arasında etki yaratıp yaratmadığı incelendi. Cinsiyetlerine göre gruplandırılan hastalar ayrıca AR seyrine göre de ayrıldı. Gruplar daha sonra serum Endokan düzeyleri açısından kontrol grubuyla da kıyaslandı. 3255 pg/mL'lik medyan değeriyle alevli dönemdeki AR'li erkek hastalar ile 11917 pg/mL'lik medyan değeriyle alevli dönemdeki AR'li erkek hastaların serum Endokan düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark saptandı ($p=0,003$). Kadınlarda gruplar arasında serum Endokan düzeyleri açısından fark görülmedi (Tablo-13, Şekil-25).

Tablo-13: Kadın ve erkek hastalar AR seyrine göre ayrıldıktan sonra endokan düzeyleri

Endokan pg/mL (medyan [min-max])	Remisyon	Alevli	Kontrol	p
Kadın	(n=21) 10253 (1477-19281)	(n=15) 8145 (1036-19010)	(n=21) 9661 (3576-14799)	>0,05
Erkek	(n=11) 11917 (1701-18430)	(n=5) 3255 (1965-6387)	(n=8) 8744 (5299-11963)	0,004
p	>0,05	0,042	>0,05	



Şekil-25: Erkeklerin AR seyrine göre serum endokan düzeyleri karşılaştırması

*Alevli gruba göre anlamlı farklı, p=0,003

3.7. Cinsiyete Göre Ayrılan Hastaların Serum Endokan Düzeylerinin AR'nin Tipine Göre Karşılaştırılması

Cinsiyetlerine göre ayrılan gönüllüler AR'nin tiplerine göre ayrıldıktan sonra hem tiplerine göre hem de kontrol grubuyla serum endokan düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Serum endokan düzeylerinde her iki tipteki AR'li kadınlarda sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı fark saptanmadı. Eritematöz ve papulopüstüler tipteki AR'li kadınların serum endokan düzeyleri

kıyaslandığında papülopüstüler tipteki AR'li kadınların 10670 pg/mL'lik medyan değeri ile daha yüksek bulunsa da iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Benzer şekilde AR'li erkeklerde hastalığın hem tipleriyle hem de kontrol grubuyla serum endokan düzeyleri arasında fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-14).

Tablo-14: Kadın ve erkek hastalar AR tipine göre ayrıldıktan sonra serum endokan düzeyleri

Endokan pg/mL (medyan [min-max])	Eritematöz	Papülopüstüler	Kontrol	p
Kadın	(n=13) 8145 (1036-19281)	(n=23) 10670 (2946-19010)	(n=21) 9661 (3576-14799)	>0,05
Erkek	(n=10) 11813 (1701-18430)	(n=6) 7093 (2230-14918)	(n=8) 8744 (5299-11963)	>0,05
p	>0,05	>0,05	>0,05	

3.8. Remisyondaki Kadın ve Erkek hastalar AR Tiplerine Ayrıldıktan Sonra Kontrol Grubuyla Serum Endokan Düzeyleri Karşılaştırılması

Tiplerine ve cinsiyetlerine göre ayrılan remisyondaki hastaların serum Endokan düzeyleri de incelendi. Remisyondaki eritematöz kadın hastalar ile papülopüstüler tipteki kadın hastalar ve sağlıklı kadınlar arasında herhangi bir fark saptanmadı. Benzer şekilde remisyondaki eritematöz erkek hastalar ile papülopüstüler tipteki erkek hastalar ve sağlıklı erkekler arasında herhangi bir fark saptanmadı. (Tablo-15)

Tablo-15: Remisyondaki hastaların AR tipine ve cinsiyetlerine göre serum endokan düzeyleri karşılaştırması

Endokan pg/mL (medyan [min-max])	Remisyon- Eritematöz	Remisyon- Papülopüstüler	Kontrol	p
Kadın	(n=8) 7885 (1477-19281)	(n=13) 12793 (2946-18175)	(n=21) 9661 (3576-14799)	>0,05
Erkek	(n=8) 11898 (1701-18430)	(n=3) 14834 (8670-14918)	(n=8) 8744 (5299-11963)	.*
p	>0,05	.*	>0,05	

.*Veri sayısının yetersizliği nedeniyle istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır.

3.9. Alevli Dönemdeki Kadın ve Erkek Hastalar AR Tiplerine Ayrıldıktan Sonra Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması

Alevli dönemdeki kadın ve erkek hastalar AR tiplerine göre ayrıldıktan sonra kendi aralarında ve kontrol grubu ile serum endokan düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Erkeklerde veri sayısının yetersizliği nedeniyle istatistiksel karşılaştırma yapılamadı (Tablo-16).

Tablo-16: Alevli dönem hastaların AR tipine ve cinsiyetlerine göre serum endokan düzeyleri karşılaştırması

Endokan pg/mL (medyan [min-max])	Alevli- Eritematöz	Alevli- Papülopüstüler	Kontrol	p
Kadın	(n=5) 8145 (1036-14417)	(n=10) 9140 (4098-19010)	(n=21) 9661 (3576-14799)	>0,05
Erkek	(n=2) 4176 (1965-6387)	(n=3) 3255 (2230-5516)	(n=8) 8744 (5299-11963)	.*
p	.*	.*	>0,05	

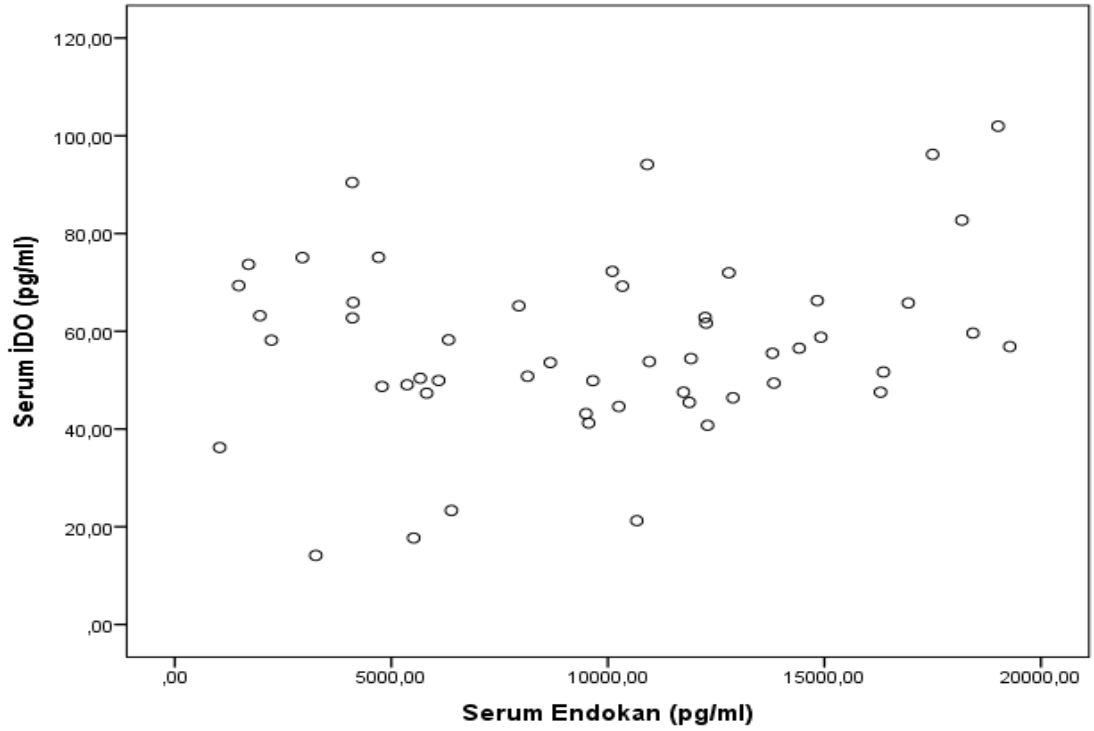
.*Veri sayısının yetersizliği nedeniyle istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır.

Remisyonda olan AR hastaları serum endokan düzeyleri alevli gruba göre istatistiksel olarak daha yüksekti. Stresin bu duruma etkisi incelendiğinde stresli kişilik özelliğine sahip grupta da 11831 pg/mL'lik medyan değeriyle remisyon AR hastaları serum endokan düzeyleri 5665

pg/mL'lik medyan değeriyle kontrole göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,021$).

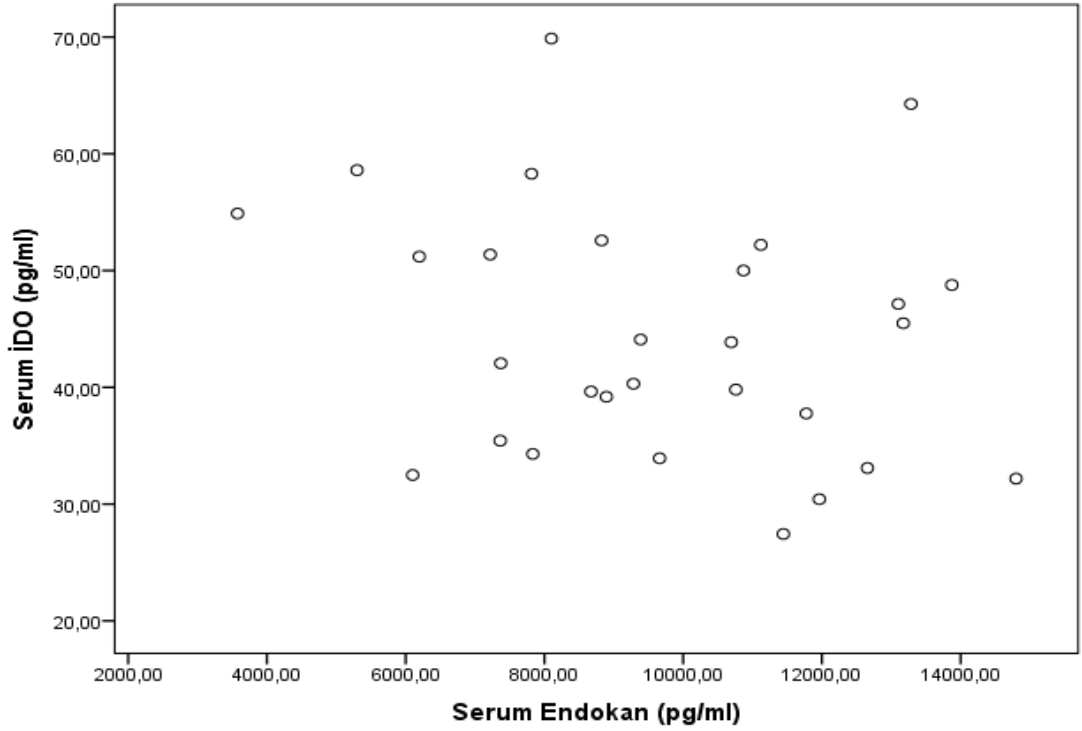
4. Serum İDO ve Endokan Düzeyleri Arasında Korelasyon

Serum İDO ve endokan düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığı incelenmiştir. Hastalarda İDO ile endokan arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($r=0,107$; $p=0,449$) (Şekil-26).



Şekil-26: Hastalarda serum İDO ve endokan düzeyleri arasındaki korelasyon

Kontrol grubunda serum İDO ve endokan arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($r=-0,253$; $p=0,186$) (Şekil-27).



Şekil-27: Kontrol grubunda serum İDO ve endokan düzeyleri arasındaki korelasyon

Cinsiyetler arasında serum İDO ve endokan düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığı incelendi. Kadın ve erkek AR hastalarında serum İDO ve endokan düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (sırasıyla $r=0,067$; $p=0,697$ ve $r=0,244$; $p=0,362$). Benzer şekilde kadın ve erkek kontrol grubunda da serum İDO ve endokan düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (sırasıyla $r=-0,029$; $p=0,902$ ve $r=-0,619$; $p=0,102$).

Kadın ve erkek hastalar AR seyrine göre ayrıldıktan sonra serum İDO ve endokan düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığı incelendi. Remisyondaki kadın ve erkek AR hastalarında serum İDO ve endokan düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (sırasıyla $r=0,074$; $p=0,750$ ve $r=0,318$; $p=0,340$). Alevli dönemdeki kadın ve erkek AR hastalarında serum İDO ve endokan düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (sırasıyla $r=0,114$; $p=0,685$ ve $r=-0,600$; $p=0,285$).

4. Serum Endokan ve İDO için Sensitivite, Spesifite ve Eşik Değerleri

Yapılan ROC analizlerine göre AR'li hastalarda serum İDO ve endokan düzeylerinin eşik değerleri Tablo-21'de verilmiştir. Cinsiyetler arası İDO düzeylerinde fark bulunması sebebiyle ($p=0,001$) cinsiyetler için ayrı ayrı inceleme yapılmıştır (Tablo-17). Serum İDO değerlerinin özellikle kadınlarda erkeklere göre yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu ve eğri altında kalan alanın yüksek olduğu saptandı (Tablo-18).

Tablo-17: AR hastalarında serum İDO ve endokan düzeylerinin tanısal değeri

	Sensitivite	Spesifite	EAA	Eşik değer	p
İDO	78,8	62,0	0,745	47,1 ng/mL	<0,001
Endokan	32,7	93,1	0,501	6092 pg/mL	0,992

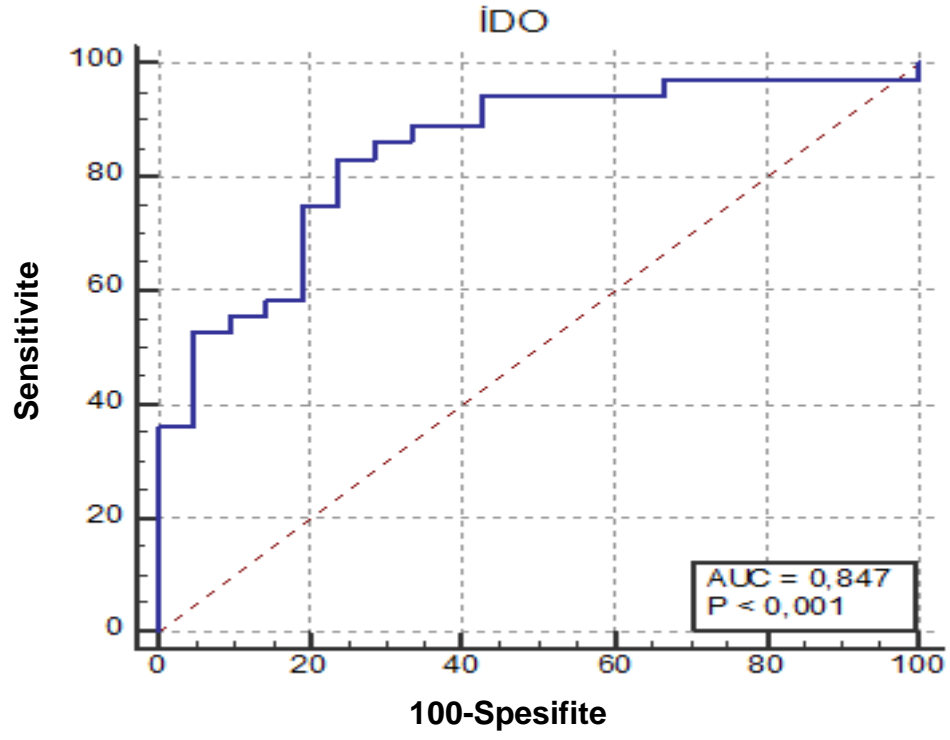
EAA: Eğri altında kalan alan

Cinsiyetler için ayrı ayrı analiz edildiğinde ROC eğrisi şekil-28'de gösterilen kadın AR hastalarında serum İDO düzeyi için eğri altında kalan alanın yüksek olduğu saptandı.

Tablo-18: Kadın ve erkeklerde serum İDO ve endokan düzeylerinin tanısal değeri

		Sensitivite	Spesifite	EAA	Eşik değer	p
İDO	Kadın	83,3	76,1	0,847	47,1 ng/mL	<0,001
	Erkek	43,75	87,5	0,547	58,6 ng/mL	0,709
Endokan	Kadın	33,3	95,2	0,524	6092 pg/mL	0,756
	Erkek	50,0	87,5	0,563	11120 pg/mL	0,600

EAA: Eğri altında kalan alan



Şekil-28: Kadın AR hastalarında serum İDO düzeyi için ROC eğrisi

TARTIŞMA VE SONUÇ

Akne rozasea, yüzde simetrik kızarma atakları, kalıcı eritem, papül, püstül ve telenjektazilerle karakterize sık görülen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Yüzde oluşturduğu bu lezyonlar nedeniyle de kişilerin psikolojik ve sosyal hayatını etkileyerek, özgüven kaybına neden olabilen tekrarlayıcı bir hastalıktır (61).

Rozasea lezyonlarındaki T-hücresi alt kümeleri sıklıkla demodeks follikulorum paraziti ile ilişkili bulunmuş ve bu parazit proinflamatuvar sitokinlerin indükleyicisi olarak gösterilmiştir. Özellikle dermiste belirgin CD4 ve CD8 T hücre infiltratları ve artmış IFN- γ ve IL-12 ekspresyonu bu parazit ile ilişkili bulunmuştur (62).

İnterferonlar antiproliferatif, antiviral ve immünomodülatör özellikleri olan bir sitokin ailesidir. Doğuştan ve sonradan kazanılan immun yanıtlar arasında kritik bir bağlantı sağlar (63). Deride, TLR aracılığıyla patojenik antijenleri tanıyan plazmasitoid DC'lerin, tip I IFN'ların ana kaynağı olduğu varsayılır (15). Bu fizyolojik rollerin yanı sıra, tip I IFN'lar çeşitli patolojik durumlarda da rol oynarlar. Özellikle, tip I IFN'ların ve IFN ile indüklenebilir proteinlerin ekspresyonu, liken planus, lupus eritematoz (LE), dermatomyozit ve psöriazis gibi yardımcı T hücre (Th1) aracılı otoimmün cilt hastalıklarında yüksek olarak bulunmuştur. IFN- γ 'nın ise İDO'nun en güçlü indükleyicisi olduğu bilinmektedir (63).

Akne rozasea gibi kronik, inflamatuvar bir deri hastalığı olan psöriazisin patofizyolojisinde, epidermal hiperproliferasyon, Th1 ile uyarılan sitokin üretimi ve anjiyogenez artışı gibi faktörler sorumlu tutulmaktadır (64). Psöriatik plaklar kapiller anjiyogenez ve immün hücrelerin infiltrasyonundan oluşmaktadır. Eminel ve ark. psöriatik deri lezyonlarında yaptıkları bir çalışma ile psöriatik plaklarda İDO ve kinüreninazın, belirgin şekilde daha fazla eksprese olduğunu göstermişlerdir (65). Psöriazisin immünopatojenezinde İDO'nun olası rolünü araştırmak için Kwizinski ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada ise 20 psöriazisli hasta ve 20 sağlıklı kontrolden alınan serum

örneklerinde İDO aktivitesi, HPLC analizi kullanılarak triptofan/kinürenin oranıyla değerlendirilmiş ve psöriazisli kişilerde serum İDO aktivitesinin daha yüksek olduğu ve hastalık ciddiyetini gösteren PASI (Psöriatik alan ve ciddiyet indeksi) ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (41). Bu çalışmada psöriatik hastalardaki gözlenen yüksek enzim aktivitesine benzer şekilde AR hastalarında da kontrol grubuna kıyasla serum İDO düzeyleri istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p < 0,001$). Bununla beraber AR ciddiyetiyle ilişkilendirilen remisyon ve alevli grubun serum İDO düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Atopik dermatit (AD) AR gibi kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Kim ve ark.'nın bağışıklık hücrelerinin aşırı uyarılmasından kaynaklanan AD'li farelerle yaptıkları bir çalışmada AD'li farelerin lezyonlarında kontrole göre, İDO ekspresyonunun önemli ölçüde artmış olduğunu ve bunun da IFN- γ eksprese eden hücrelerin dağılımı ile paralellik gösterdiğini saptamışlardır. Aynı çalışmada, kronik faza ulaşmadan IFN- γ 'nin zayıf ekspresyonunun dahi İDO ekspresyonunu indüklemek için yeterli olduğu gösterilmiştir (66).

Çeşitli çalışmalar, *Toxoplasma gondii* ve *Chlamydia psittaci* gibi hücre içi patojenlerin inhibisyonunda İDO'nun rolünü ortaya koymuştur (67, 68). Özellikle, DC'ler de dahil olmak üzere farklı hücre alt grupları tarafından IFN bağımlı İDO ekspresyonu, enfeksiyonlar sırasında sıklıkla görülür ve patojen eliminasyonunun doğal mekanizmasında rol alır (63). Papülopüstüler tipte AR hastalarının antibiyotik tedavisi ile iyileşme gösterdiğini ve bunun da AR'daki inflamasyonun potansiyel nedenlerinden biri olarak sorumlu tutulan demodeks akarlarından izole edilen *Bacillus oleronius* bakterisine bağlı olduğu ileri sürülmüş ve aynı çalışmada 22 hastanın 16'sında (%73) *Bacillus oleronius* antijenlerinin periferal mononükleer hücreleri uyardığı gösterilmiştir (69). Benzer şekilde araştırmamızda AR hastalarının tiplerine (eritematöz/papülopüstüler) göre serum İDO düzeyleri değerlendirildi. Papülopüstüler tipte AR hastalarının kontrole kıyasla daha yüksek serum İDO düzeylerine sahip olduğu gözlemlendi ($p = 0,001$). Bu durumun da literatürdeki polimorfonükleer lökosit artışı dolayısıyla sitokin artışı ile uyumlu olduğu düşünüldü.

Scheler ve ark.'nın farklı inflamatuvar cilt hastalıklarını içeren bir çalışmada kronik diskoid lupus eritematozus (n=9), liken planus (LP) (n=5), kutanöz herpes simpleks enfeksiyonu (n=5), psöriyazis vulgaris (n=5), AD (n=6) ve sağlıklı kontrol (n=5). doku biyopsileri kullanılmış. Çalışmada cilt biyopsilerinden spesifik tip I IFN belirteci olan MxA ve İDO enziminin ekspresyonu analiz edilmiş ve TH1 merkezli, LE ve psöriyazis gibi inflamatuvar cilt bozukluklarının patogenezinde tip I IFN'lerin katıldığını destekler şekilde tüm cilt hastalıklarında kontrole göre IFN ve İDO'nun anlamlı olarak yüksek düzeyde eksprese olduğu görülmüştür (63). Buhl ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada ise rozasealı dokularda (özellikle papülopüstüler tipte) kontrollere kıyasla IFN- γ 'nın daha yüksek oranda var olduğu immünohistokimyasal olarak gösterilmiştir (70). Bizim çalışmamızda da bu bulguları destekler şekilde AR'li hastalarda serum İDO düzeyleri kontrole kıyasla belirgin şekilde yüksek bulundu ($p<0,001$).

Akne rozasealı kadınlarda daha fazla görülmektedir (7). Kadınlarda sık görülen ve AR gibi vasküler disregülasyonun görüldüğü bir başka hastalık da migrendir. Migrende AR'nin daha yaygın görülmesi ise tartışmalıdır (60). Egeberg ve ark.'nın yaptığı çalışmada AR'nin özellikle kadın migren hastalarında daha sık görüldüğü saptanmıştır (29). Geniş seri ile yapılan bir çalışmada kadınlarda AR'nin daha yüksek olduğu saptanırken erkeklerde böyle bir ilişki saptanmamıştır (71). Çalışmamızda cinsiyetlere göre de serum İDO düzeyleri analiz edildi ve migrendeki bulgulara benzer nitelikte vasküler dilatasyon görülen AR'li kadın hastalarda serum İDO düzeyleri hem kontrole hem de erkeklere nazaran daha yüksek saptandı. Fetomaternal toleranstaki rolü nedeniyle İDO düzeyleri yüksek olan gebe kadınlarda da rozasea görülme sıklığının %42 oranında olduğu ve bu gebelerin %90'ında gebelik öncesi de rozaseanın var olduğu ve rozaseanın gebelikle alevlendiği bilgisi literatürde yer almaktadır (72).

Bazı tetikleyici ajan varlığında bağışıklık mekanizmaları derhal aktive edilir. Erken savunma mekanizmalarından biri NO üretimidir. Keratinositlerin antimikrobiyal ajanlar veya UV maruziyetiyle NO ürettikleri bilinmektedir. Bunun yanında NO patojenlerin makrofajlar tarafından fagositozu ile

indüklenen iNOS tarafından sentezlenir. iNOS doğal bağışıklığın hem başlangıç aşamasında (ani fagositoz) hem de daha sonraki aşamalarında (enfiamasyonun neden olduğu fagositoz) aktive olur (73). Sonrasında ise aynı doğal bağışıklık sistemi hücreleri, TLR-2/4 ile tipik mikroorganizma moleküllerini tanır ve plazmositik dentritik hücre (pDC)'yi aktive eder (74). Her iki olay da, sitokinlerin üretimini indükler ve inflamasyona yol açar. TLR-2/4'ün doğuştan gelen bağışıklığın erken evresinde ve pDC ise hem orta hem de geç evrelerinde rol oynar (75). Bunun yanında keratinositlerin, mikroorganizma varlığında proinflamatuvar sitokinlerin uyarılmasında rol oynayan TLR2 ve TLR4'ü eksprese ettiği bilinmektedir (74). AR lezyonlarında TLR 2/4 ekspresyonu artmıştır. AR lezyonlarında gözlenen TLR-2/4'ün aşırı ekspresyonu, bu reseptörün, AR patojenezinde ilişkili mikroorganizmalarla ilgili antijenik proteinleri tanımadaki rolüne bağlanmaktadır (76, 77). Ayrıca, UV-B radyasyonu ile UV'e maruz kalan keratinositlerden salgılanan ısı şok proteinleri gibi endojen TLR ligandlarının sekresyonunu indüklenir. Bu salgılanan stres sinyalleri, okokrin-parakrin uyarı ile TLR-2 ve 4'e aktarılır, TLR sinyal kaskadının aktive edilmesi de IL-10 ve TNF- α üretimine neden olmaktadır (74). Yamasaki ve ark.'ı AR hastalarının lezyonlu cildinde normal deriye göre TNF- α artışı gözlemlemişlerdir. Bu nedenle, enfeksiyöz ajanlarla ek olarak UV radyasyona kronik maruz kalma da, TLR 2/4'ün aracılığı ile TNF- α 'yı arttırarak AR patojenezinde rol alır (78). AR lezyonlarında indüklenebilir nitrik oksit sentaz ekspresyonu artmıştır. NOS, nitrik oksit (NO) üreterek antimikrobiyal aktivite gösterir. Keratinositlerin de NO üretebildikleri saptanmıştır (79). Uno ve ark. *H. pylori* tarafından oluşturulan gastrointestinal enfeksiyonda da aktive olan TLR4'ün, TLR2 ekspresyonunu indüklediğini ve bu iki reseptörün birlikte iNOS transkripsiyonunu arttırdığını ortaya koymuşlardır (80). AR ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada 28 AR'li ile 15 sağlıklı cilt biyopsi materyalinde TLR-2/4 ve NO ekspresyonu immünohistokimyasal yöntemle belirlemiş ve hem TLR-2 ($p=0,003$), hem TLR-4 ($p=0,001$) hem de NO ($p=0,007$) ekspresyonlarının AR'li örneklerde anlamlı yüksek bulunmuştur. (81). Önceki çalışmalar NO'nun, İDO'nun aktif bölgesinde yer alan hem demiri ile reaksiyona girerek İDO aktivitesini inhibe

ettiğini bildirmiştir (82). NO, ayrıca İDO'yu transkripsiyon seviyesinde inhibe eder ve İDO proteininin bozulmasını hızlandırır, böylece stabilitesini etkiler (83). Triptofanın tükenmesi ise benzer şekilde IFN-y'nin indüklediği iNOS transkripsiyonunu inhibe edebilir (84). Çalışmamızda alevli dönemdeki AR'li hastaların serum İDO düzeyleri remisyondakilerden daha düşük bulundu. Bunun da aktif dönemde artan NO'nun İDO üzerine olan inhibe edici etkisinden kaynaklabileceği düşünüldü.

Yüz görünümü, benlik saygısında ve diğer insanlarla etkileşimde çok büyük bir rol oynar. AR hastaları sıklıkla toplumsal yargılanma korkusu yaşarlar. Bununla birlikte, stres ve anksiyete gibi psikolojik faktörlerin, AR'da alevlenme ataklarını ağırlaştırarak kısır döngüye yol açabilir. Bu nedenle AR hastalarının sadece klinik değil psikolojik durumlarının da dikkate alınması gerekmektedir (85). Lee ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada duygusal değişim, stres ve yorgunluk ile AR şiddeti arasında güçlü bir ilişki bulunmuş (sırasıyla $p < 0.001$, $p = 0.004$ ve 0.006) (86). Benzer şekilde araştırmamızda AR'li grupta stresli kişilik yapısına sahip kişi yüzdesinin kontrole göre yüksek olduğu görüldü ($p = 0,006$). Sekiz yüz yedi katılımcıyı içeren bir anket çalışmasında, bireylerin %30'unun AR nedeniyle önemli düzeyde damgalanma hissi yaşadıklarını bildirilmiştir. Ek olarak, damgalanma hissi yaşayan hastaların sosyal etkileşimlerden sakınma ve depresyon olasılıklarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (%36.7, %21.1, $p < 0.001$) (85). Son zamanlarda, Danimarka'da ülke çapında yapılan bir çalışmada, hafif ve orta-şiddetteki AR'nin depresyon (sırasıyla [IRR] 1.89 [%95 CI 1.82-1.96] ve IRR 2.04 [%95 CI 1.96-2.12]) ve anksiyete bozuklukları (sırasıyla IRR 1.80 [% 95 CI 1.75-1.86] ve IRR 1.98 [% 95 CI 1.91–2.05]) riskini artırdığı gösterilmiştir (87). Birçok çalışmada da artmış İDO aktivitesinin depresyonu arttırdığı gösterilmiştir (26,88). Bu çalışmada da stresin etkisi incelendiğinde stresli kişilik özelliğine sahip AR hastalarının serum İDO düzeylerinin kontrole göre anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi ($p = 0,005$). Stresli kişilik özelliği bulunmayan grupta kişi sayısının azlığı nedeniyle iki grup arasında serum İDO düzeyleri açısından karşılaştırma yapılamadı.

Daha önce ESM-1 olarak adlandırılan endokan, yeni tanımlanmış insan endotel hücrelerine özgü bir moleküldür. Deneysel çalışmalar, endokanın, hücre adezyonu ve tümör progresyonu gibi inflamatuvar bozukluklarda majör süreçlerde kilit bir düzenleyici role sahip olduğunu göstermiştir (55). Sarrazin ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada endokanın potansiyel bir endotel hücre belirteci olduğu öne sürülmüştür (89). Goma ve ark. yaptığı bir çalışmada ise AR'li hastaların lezyonlarında artmış VEGF ekspresyonu saptanmıştır (90). VEGF endotel hücreleri proliferasyonunda rol alır ve damar geçirgenliğini artırır. AR'da VEGF'nin artmış ekspresyonu, lezyonlu bölgenin vasküler ve lenfatik endotel hücreleri için daha fazla uyarıcıya sahip olduğunu ve endotel hücrelerinin arttığını göstermektedir. AR' de tetikleyici bir ajan olan UV ışınları insan keratinositlerinde ve deride VEGF'yi indükleyerek güneş ve UV maruziyeti sonrası rozasea alevlenmesinin moleküler mekanizmasından sorumlu tutulmaktadır (13). Endokan ekspresyonlarının da VEGF ile indüklenebildiği bilinmektedir (56). Bu çalışma ile AR için karakteristik bir bulgu olan vazodilatasyonda endokanın olası rolü saptanması amaçlandı. Ancak çalışmamızda AR'li hasta grubu ile kontrol grubunu kıyasladığımızda iki grup arasında serum endokan düzeyleri açısından anlamlı bir fark gözlenmedi. Serum İDO düzeylerindeki aksine AR'nin tipleri ile de serum endokan düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadı. Bizim bulgularımızdan farklı olarak sistemik inflamasyon ile karakterize Behçet hastalığı ve sedef hastalığı gibi dermatolojik hastalıklarda Balta ve ark. yaptığı bir çalışmada serum endokan düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, hastalık aktivitesi ile serum endokan düzeyi arasındaki ilişki gösterilmiştir (64, 91). Literatürdeki sonuçlardan farklı olan bulgularımız analiz edildiğinde hem hasta grubunda hem kontrol grubunda serum endokan düzeylerinin çok yaygın dağılım gösterdiği fark edildi. Bunun da etkileri ve sinyal yolları hala tam olarak ortaya konamamış ve araştırmalara konu olan endokanın etkilerinden kaynaklanabileceği düşünüldü.

Balta ve ark.'nın yaptıkları 35 sağlıklı gönüllü, 29 psöriazis hastası ve 33 behçet hastası ile yaptıkları bir çalışmada hasta grubun serum endokan

düzeyi (1350 ± 850 pg/mL) ile kontrol grubu (750 ± 160 pg/mL) arasında anlamlı fark tespit edilmiş ($p < 0,001$). Ayrıca PASI ile serum endokan seviyeleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p = 0,009$) (62). Bir başka behçet çalışmasında da Behçet hastalarının serum endokan düzeyleri (1290 ± 600 pg/mL) kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunup ($p = 0,01$) serum endokan düzeyinin 870 pg/mL'lik eşik değeri için sensitivite ve spesifitenin sırasıyla %75,8 ve %80 olduğu (eğrinin altındaki alan $0,835$, %95 güven aralığı $0,738-0,932$) bulunmuştur (91). Çalışmamızda literatürdekinden farklı olarak hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamadı. AR hastalarında yapılan sensitivite ve spesifite analizinde de 6092 pg/mL'lik eşik değeri için sensitivite %78,8 spesifite %62 (eğri altında kalan alan $0,745$) olarak saptandı.

Liken planus ise deri ve mukoza zarlarını etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Etiyolojisi ve patogenezi tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen, LP'nin de AR gibi T hücresi aracılı bir inflamatuvar hastalık olduğu düşünülmektedir. Özlu ve ark.'nın yaptığı 43 LP ve 43 sağlıklı gönüllünün katıldığı çalışmada serum endokan konsantrasyonları LP'li hastalarda 480 ± 227 pg/mL ve sağlıklı kontrollerde 423 ± 170 pg/mL olarak tespit edilmiş. Hasta grubunda serum endokan düzeyleri yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde AR hasta grubu (9732 ± 5159 pg/mL) ile kontrol (9693 ± 2790 pg/mL) grubu serum endokan düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Literatürde serum endokan düzeyleri ile, kardiyovasküler risk faktörleri (hiperlipidemi, diabetes mellitus, hipertansiyon) ve sigara içme öyküsü arasında korelasyon olmadığı tespit edilmiş ($p > 0,05$) (92). Bu çalışmada da benzer şekilde serum endokan düzeyleriyle alkol kullanımı, baharat tüketimi, ve sigara içme öyküsü arasında bir ilişki tespit edilmedi.

35 AD'li hasta ile 16 sağlıklı gönüllünün dahil edildiği bir çalışmada hastaların ortalama serum endokan seviyeleri $676,9 \pm 186,7$ pg/mL iken kontrol grubunun serum endokan düzeyi $984,5 \pm 255,7$ pg/mL olarak bulunmuş ($p < 0,01$) ve serum endokan düzeyleri AD'nin ciddiyetine göre de

değerlendirilmiş fakat hafif, orta ve ciddi AD'li hastalar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (93).

Akne rozasealı hastalarda serum endokan ve İDO düzeylerinin tanısal değeri incelendiğinde serum endokan düzeylerinin AR açısından herhangi bir tanısal değerinin olmadığı gözlemlendi. Ancak serum İDO değerlerinin AR tanısı açısından yüksek spesifiteye sahip olduğu ve bu yüksekliğin de kadın hasta grubundan ileri geldiği görüldü.

Sonuç olarak bu araştırma ile etyopatogenezi henüz tam olarak ortaya konamamış kronik inflamatuvar bir hastalık olan AR ile serum İDO ve serum endokan düzeyleri arasındaki ilişki ilk kez incelendi. AR hastalarında özellikle kadın hastalarda kontrollere göre serum İDO düzeylerinin artmış ve %47.1 ng/mL'lik eşik değeri ile yüksek sensitivite (%83.3) gösterdiği ilk kez gösterildi. Bu bulgular ışığında psikososyal açıdan kişiler üzerinde ciddi sıkıntı yaratan AR'li hastaların tedavisinde İDO inhibitörlerinin yeri olabileceği düşünüldü. Çalışmamızdaki bir diğer parametre olan serum endokan düzeylerinde beklenenin aksine hasta ile kontrol grubu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

KAYNAKLAR

1. Holmes AD, Spoenclin J, Chien AL, Baldwin H, Chang ALS. Evidence-based update on rosacea comorbidities and their common physiologic pathways. *J Am Acad Dermatol* 2018;78(1):156–66.
2. Margalit A, Kowalczyk MJ, Žaba R, Kavanagh K. The role of altered cutaneous immune responses in the induction and persistence of rosacea. *J Dermatol Sci* 2016;82(1):3–8.
3. Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatol* 2008;17:1063-72
4. Chamcheu JC, Siddiqui IA, Syed DN, Adhami VM, Liovic M, Mukhtar H. Keratin gene mutations in disorders of human skin and its appendages. *Arch Biochem Biophys* 2011;508(2):123–37.
5. McKelvey K, Jackson CJ, Xue M. Activated protein C: A regulator of human skin epidermal keratinocyte function. *World J Biol Chem* 2014;5(2):169–79.
6. Marks R, Harcourt-Webster JN. Histopathology of Rosacea. *Arch Dermatol* 1969;100(6):683-91.
7. Huynh TT. Burden of Disease: The Psychosocial Impact of Rosacea on a Patient's Quality of Life. *Am Heal drug benefits* 2013;6(6):348–54.
8. Culp B, Scheinfeld N. Rosacea: a review. *P T.* 2009 34(1):38–45.
9. Mikkelsen CS, Holmgren HR, Kjellman P et al. Rosacea: a clinical review. *Dermatology Reports.* 2016;8(1).
10. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. Standard grading system for rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(6):907–12.
11. Emer J, Weinkle A, Doktor V. Update on the management of rosacea. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015;Volume 8:159-77.
12. Tan J, Berg M. Rosacea: current state of epidemiology. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:27-35.
13. Brauchle M, Funk JO, Kind P, Werner S. Ultraviolet B and H₂O₂ are potent inducers of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes. *J Biol Chem* 1996, ;271(36):21793–7.
14. Bielenberg DR, Bucana CD, Sanchez R, Donawho CK, Kripke ML, Fidler IJ. Molecular regulation of UVB-induced cutaneous angiogenesis. *J Invest Dermatol* 1998;111(5):864–72.
15. Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. *J Dermatol Sci* 2009;55(2):77–81.
16. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol* 2004 ;51(3):327-44.
17. Bae YI, Yun S-J, Lee J-B, Kim S-J, Won YH, Lee S-C. Clinical evaluation of 168 korean patients with rosacea: the sun exposure correlates with the erythematotelangiectatic subtype. *Ann Dermatol*

- 2009 ;21(3):243–9.
18. Bonnar E, Eustace P, Powell FC. The Demodex mite population in rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1993;28(3):443–8
 19. Forton F, Seys B. Density of Demodex folliculorum in rosacea: a case-control study using standardized skin-surface biopsy. *J Dermatol* 1993;128(6):650–9.
 20. Erbağci Z, Ozgöztaşı O. The significance of Demodex folliculorum density in rosacea. *Int J Dermatol* 1998;37(6):421–5.
 21. Jarmuda S, O'Reilly N, Zaba R, Jakubowicz O, Szkaradkiewicz A, Kavanagh K. Potential role of Demodex mites and bacteria in the induction of rosacea. *J Med Microbiol* 2012;61:1504–10.
 22. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol* 2015;72(5):749-60.
 23. Lazaridou E, Giannopoulou C, Fotiadou C, Vakirlis E, Trigoni A, Ioannides D. The potential role of microorganisms in the development of rosacea. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft* 2011;9(1):21–5.
 24. Jørgensen A-HR, Egeberg A, Gideonsson R, Weinstock LB, Thyssen EP, Thyssen JP. Rosacea is associated with Helicobacter pylori: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2017;31(12):2010–5.
 25. Jackson JM, Knuckles M, Minni J, Johnson S, Belasco K. The role of brimonidine tartrate gel in the treatment of rosacea. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015;8:529-38
 26. Hestad KA, Engedal K, Whist JE, Farup PG. The Relationships among Tryptophan, Kynurenine, Indoleamine 2,3-Dioxygenase, Depression, and Neuropsychological Performance. *Front Psychol* 2017;8:1561
 27. Guillemin GJ, Smythe G, Takikawa O, Brew BJ. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase and production of quinolinic acid by human microglia, astrocytes, and neurons. *Glia* 2005;49(1):15–23.
 28. Gerber PA, Bühren BA, Steinhoff M, Homey B. Rosacea: The cytokine and chemokine network. *J Investig dermatology Symp Proc* 2011;15(1):40–7.
 29. Egeberg A, Ashina M, Gaist D, Gislason GH, Thyssen JP. Prevalence and risk of migraine in patients with rosacea: A population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2016;76(3):454-8
 30. Voegeli R, Rawlings AV, Doppler S, Schreier T. Increased basal transepidermal water loss leads to elevation of some but not all stratum corneum serine proteases. *Int J Cosmet Sci.* 2008;30:435–42.
 31. Taylor MW, Feng GS. Relationship between interferon-gamma, indoleamine 2,3-dioxygenase, and tryptophan catabolism. *FASEB J* 1991;5(11):2516–22.
 32. Ball HJ, Sanchez-Perez A, Weiser S et al. Characterization of an indoleamine 2,3-dioxygenase-like protein found in humans and mice. *Gene* 2007;396(1):203–13.
 33. Metz R, Duhadaway JB, Kamasani U, Laury-Kleintop L, Muller AJ,

- Prendergast GC. Novel tryptophan catabolic enzyme IDO2 is the preferred biochemical target of the antitumor indoleamine 2,3-dioxygenase inhibitory compound D-1-methyl-tryptophan. *American Association for Cancer Research* 2007;67(15):7082–7.
34. Lob S, Konigsrainer A, Schafer R, Rammensee H-G, Opelz G, Terness P. Levo- but not dextro-1-methyl tryptophan abrogates the IDO activity of human dendritic cells. *Blood* 2008;111(4):2152–4.
 35. Curti A, Trabanelli S, Salvestrini V, Baccarani M, Lemoli RM. The role of indoleamine 2,3-dioxygenase in the induction of immune tolerance: focus on hematology. *Blood* 2009;113(11):2394–401.
 36. Mellor AL, Munn DH. Ido expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism. *Nat Rev Immunol.* 2004;4(10):762–74.
 37. Alberati-Giani D, Malherbe P, Ricciardi-Castagnoli P, Köhler C, Denis-Donini S, Cesura AM. Differential regulation of indoleamine 2,3-dioxygenase expression by nitric oxide and inflammatory mediators in IFN-gamma-activated murine macrophages and microglial cells. *J Immunol* 1997;159(1):419–26.
 38. Soliman H, Mediavilla-Varela M, Antonia S. Indoleamine 2,3-dioxygenase: is it an immune suppressor? *Cancer J* 2010;16(4):354–9.
 39. Munn DH, Zhou M, Attwood JT, Bondarev I et al. Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science* 1998;281(5380):1191–3.
 40. Gurtner GJ, Newberry RD, Schloemann SR, McDonald KG, Stenson WF. Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase augments trinitrobenzene sulfonic acid colitis in mice. *Gastroenterology* 2003;125(6):1762–73.
 41. Kwidzinski E, Bunse J, Aktas O et al. Indolamine 2,3-dioxygenase is expressed in the CNS and down-regulates autoimmune inflammation. *FASEB J* 2005;19(10):1347–9.
 42. Moffett JR, Namboodiri MA. Tryptophan and the immune response. *Immunol Cell Biol* 2003;81(4):247–65.
 43. Munn DH, Shafizadeh E, Attwood JT, Bondarev I, Pashine A, Mellor AL. Inhibition of T cell proliferation by macrophage tryptophan catabolism. *J Exp Med* 1999;189(9):1363–72.
 44. Fallarino F, Grohmann U, Vacca C et al. T cell apoptosis by tryptophan catabolism. *Cell Death Differ* 2002;9(10):1069–77.
 45. Bauer TM, Jiga LP, Chuang J-J, Randazzo M, Opelz G, Terness P. Studying the immunosuppressive role of indoleamine 2,3-dioxygenase: tryptophan metabolites suppress rat allogeneic T-cell responses in vitro and in vivo. *Transpl Int* 2005;18(1):95–100.
 46. O'Garra A, Vieira P. Regulatory T cells and mechanisms of immune system control. *Nat Med* 2004;10(8):801–5.
 47. Kudo Y, Boyd CAR, Spyropoulou I et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase: distribution and function in the developing human placenta. *J Reprod Immunol* 2004;61(2):87–98.
 48. Bozza S, Fallarino F, Pitzurra L et al. A crucial role for tryptophan catabolism at the host/*Candida albicans* interface. *J Immunol*

- 2005;174(5):2910–8.
49. Sharma MD, Baban B, Chandler P et al. Plasmacytoid dendritic cells from mouse tumor-draining lymph nodes directly activate mature Tregs via indoleamine 2,3-dioxygenase. *J Clin Invest* 2007;117(9):2570–82.
 50. Munn DH, Mellor AL. Indoleamine 2,3-dioxygenase and tumor-induced tolerance. *J Clin Invest* 2007;117(5):1147–54.
 51. Lassalle P, Molet S, Janin A et al. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *J Biol Chem* 1996;271(34):20458–64.
 52. Two AM, Del Rosso JQ. Kallikrein 5-mediated inflammation in rosacea: Clinically relevant correlations with acute and chronic manifestations in rosacea and how individual treatments may provide therapeutic benefit. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology* 2014;7(1):20-5.
 53. Tsai JC, Zhang J, Minami T et al. Cloning and Characterization of the Human Lung Endothelial-Cell-Specific Molecule-1 Promoter. *J Vasc Res* 2002;39(2):148–59.
 54. Zhang S, Zuo L, Zhou Q et al. Expression and distribution of endocan in human tissues. *Biotech Histochem* 2012;87(3):172–8.
 55. Kali A, Shetty KSR. Endocan: a novel circulating proteoglycan. *Indian J* 2014;46(6):579–83.
 56. Lassalle P, Molet S, Janin A et al. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *J Biol Chem* 1996;271(34):20458–64.
 57. Olsson A-K, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006;7(5):359–71.
 58. del Toro R, Prahst C, Mathivet T et al. Identification and functional analysis of endothelial tip cell-enriched genes. *Blood* 2010;116(19):4025–33.
 59. Strasser GA, Kaminker JS, Tessier-Lavigne M. Microarray analysis of retinal endothelial tip cells identifies CXCR4 as a mediator of tip cell morphology and branching. *Blood* 2010;115(24):5102-10
 60. Yücel M, Kotan D, Çiftçi GG, Çiftçi IH, Cikrikler HI. Serum levels of endocan, claudin-5 and cytokines in migraine. *Verduci Editore* 2016;20(5):930–6.
 61. Cohen AF, Tiemstra JD. Diagnosis and treatment of rosacea. *J Am Board Fam Pract* 2002;5:214-7.
 62. Skurkovich B, Skurkovich S. Inhibition of IFN-gamma as a method of treatment of various autoimmune diseases, including skin diseases. *Ernst Schering Res Found Workshop*. 2006;(56):1-27.
 63. Scheler M, Wenzel J, Tüting T, Takikawa O, Bieber T, von Bubnoff D. Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO): the antagonist of type I interferon-driven skin inflammation? *Am J Pathol*. 2007;171(6):1936-43.
 64. Balta I, Balta S, Demirkol S, et al. Elevated serum levels of endocan in patients with psoriasis vulgaris: correlations with cardiovascular risk

- and activity of disease. *Br J Dermatol.* 2013;169(5):1066-70.
65. Eminel S, Jin N, Rostami M, Dibbert S, Mrowietz U, Suhrkamp I. Dimethyl- and monomethylfumarate regulate indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) activity in human immune cells. *Exp Dermatol.* 2017;26(8):685-90.
 66. Kim H-R, Kim J-H, Choi E-J, et al. Hyperoxygenation Attenuated a Murine Model of Atopic Dermatitis through Raising Skin Level of ROS. *Plos One* 2014;9(10):e109297.
 67. Yoshida R, Urade Y, Tokuda M, Hayaishi O. Induction of indoleamine 2,3-dioxygenase in mouse lung during virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979;76:4084-86.
 68. Yoshida R, Hayaishi O. Induction of pulmonary indoleamine 2,3-dioxygenase by intraperitoneal injection of bacterial lipopolysaccharide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75:3998-4000.
 69. Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, Powell FC. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol* 2007;157(3):474–81.
 70. Buhl T, Sulk M, Nowak P, et al. Molecular and Morphological Characterization of Inflammatory Infiltrate in Rosacea Reveals Activation of Th1/Th17 Pathways. *J Invest Dermatol.* 2015;135(9):2198-208.
 71. Spoendlin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. Migraine, triptans, and the risk of developing rosacea: a population-based study within the United Kingdom. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(3):399–406.
 72. Bechstein SK, Ochsendorf F. Akne und Rosazea in der Schwangerschaft. *Der Hautarzt.* 2017;68(2):111–9.
 73. Weller R. Nitric oxide: a key mediator in cutaneous physiology. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28(5):511-4.
 74. Kang SSW, Kauls LS, Gaspari AA. Toll-like receptors: Applications to dermatologic disease. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(6):951-83.
 75. Koreck A, Pivarcsi A, Dobozy A, Kemény L. The Role of Innate Immunity in the Pathogenesis of Acne. *Dermatology* 2003;206(2):96-105.
 76. Manicassamy S, Pulendran B. Modulation of adaptive immunity with Toll-like receptors. *Semin Immunol.* 2009;21(4):185-93.
 77. Kawahara T, Teshima S, Oka A, Sugiyama T, Kishi K, Rokutan K. Type I *Helicobacter pylori* Lipopolysaccharide Stimulates Toll-Like Receptor 4 and Activates Mitogen Oxidase 1 in Gastric Pit Cells. *Infect Immun* 2001;69(7):4382-9.
 78. Yamasaki K, Kanada K, Macleod DT, et al. TLR2 Expression Is Increased in Rosacea and Stimulates Enhanced Serine Protease Production by Keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2011;131(3):688-97.
 79. Daniela B-G, Thomas R, Kolb-Bachofen V. Nitric Oxide in Human Skin: Current Status and Future Prospects. *J Invest Dermatol* 1998;110(1):1-7.
 80. Uno K, Kato K, Atsumi T, et al. Toll-like receptor (TLR) 2 induced through TLR4 signaling initiated by *Helicobacter pylori* cooperatively amplifies iNOS induction in gastric epithelial cells. *Am J Physiol Liver*

- Physiol 2007;293(5):1004-12.
81. Moura AKA, Guedes F, Rivitti-Machado MC, Sotto MN. Inate immunity in rosacea. Langerhans cells, plasmacytoid dendritic cells, Toll-like receptors and inducible oxide nitric synthase (iNOS) expression in skin specimens: case-control study. *Arch Dermatol Res* 2018;310(2):139-46.
 82. Thomas SR, Mohr D, Stocker R. Nitric oxide inhibits indoleamine 2,3-dioxygenase activity in interferon-gamma primed mononuclear phagocytes. *J Biol Chem*. 1994;269(20):14457-64.
 83. Hucke C, MacKenzie CR, Adjogble KDZ, Takikawa O, Däubener W. Nitric oxide-mediated regulation of gamma interferon-induced bacteriostasis: inhibition and degradation of human indoleamine 2,3-dioxygenase. *Infect Immun*. 2004;72(5):2723-30.
 84. Chiarugi A, Rovida E, Dello Sbarba P, Moroni F. Tryptophan availability selectively limits NO-synthase induction in macrophages. *J Leukoc Biol* 2003;73(1):172-7.
 85. Heisig M, Reich A. Psychosocial aspects of rosacea with a focus on anxiety and depression. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2018 ;11:103–7.
 86. Lee J-B, Moon J, Moon K-R, Yang JH, Kye YC, Kim KJ, et al. Epidemiological and clinical features of rosacea in Korea: A multicenter cross-sectional study. *J Dermatol* 2018];45(5):546–53.
 87. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Patients with Rosacea Have Increased Risk of Depression and Anxiety Disorders: A Danish Nationwide Cohort Study. *Dermatology* 2016; 232(2):208–13.
 88. Wirleitner B, Neurauter G, Schröcksnadel K, Frick B, Fuchs D. Interferon-gamma-induced conversion of tryptophan: immunologic and neuropsychiatric aspects. *Curr Med Chem* 2003;10(16):1581–91.
 89. Sarrazin S, Adam E, Lyon M et al. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): A potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1765(1):25–37.
 90. Gomaa AHA, Yaar M, Eyada MMK, Bhawan J. Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatous rosacea. *J Cutan Pathol*. 2007;34(10):748-53.
 91. Balta I, Balta S, Koryurek OM, et al. Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behçet disease. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(2):291-6.
 92. Ozlu E, Karadag AS, Toprak AE, et al. Evaluation of Cardiovascular Risk Factors, Haematological and Biochemical Parameters, and Serum Endocan Levels in Patients with Lichen Planus. *Dermatology*. 2016;232(4):438-43.
 93. Suzuki H, Miyagaki T, Otobe S, et al. Increased endocan expression in lesional skin and decreased endocan expression in sera in atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2017;44(12):1392-5.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen, ilgi, anlayış ve duyarlılıkla yaklaşan eğitimim ve tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Arzu YILMAZTEPE ORAL' a şükranlarımı ve saygılarımı sunarım.

Biyokimya Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Sayın Prof. Dr. Esmâ GÜR'e, değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Melahat DİRİCAN, Sayın Prof. Dr. Yeşim ÖZARDA, Sayın Prof. Dr. Emre SARANDÖL ve Sayın Prof. Dr. Zehra SERDAR'a eğitimime sağladıkları katkılarından ve üzerimdeki emeklerinden dolayı çok teşekkür ederim ve saygılarımı sunarım.

Beraber görev yaptığım, her konuda akıl danıştığım, karakteriyle örnek olan, iyi ve kötü günlerimde her daim yanımda bulunan abim Dr. Cengiz BOZYİĞİT'e, güzel anılar biriktirdiğim Dr. İsmınur SAKA KARAGÖZ, Dr. Özge CİNDEMİR ve diğer asistan arkadaşlarıma, her daim desteğini hissettiğim değerli abim Cemil ÜSKÜPLÜ'ye, özellikle tezime yapmış olduğu katkılarından dolayı başta Sultan KÖŞKLÜADA ve Nuray MUTLU olmak üzere tüm Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı personeline, Biyokimya Merkez ve Acil Laboratuvarı teknisyenlerine ve elemanlarına yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.

Tezimi hazırlamamdaki destekleri için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Güven ÖZKAYA'ya, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Sayın Prof. Dr. Emel BÜLBÜL BAŞKAN ve Sayın Uzm. Dr. Serkan YAZICI'ya teşekkür ederim.

Rotasyon yaptığım tüm anabilim dallarında beraber çalıştığım öğretim üyesi, asistan, teknisyen ve tüm personele teşekkür ederim.

Sevgi, güven, ilgi ve destekleri ile bugünlere gelmemde en çok emeği geçen anneme, babama ve kardeşim Sima'ya, desteğini esirgemeyen eşim Serkan'a sevgilerimi sunar teşekkür ederim.

Son olarak bu çalışmaya katılmayı kabul eden tüm kişilere teşekkür ederim.



ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında Erzurum'da doğdum. İlkokulu Sabancı İlköğretim Okulu'nda, ortaokulu Özel Güneş İlköğretim Okulu'nda ve liseyi Nevzat Karabağ Anadolu Öğretmen Lisesi'nde tamamladım.

2006 yılında Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım ve 2012 yılında mezun oldum. 2013 yılından beri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimime halen devam etmekteyim.

