T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİDRADENİTİS SÜPÜRATİVA HASTALARIN SERUMLARINDA YKL-40/KİTİNAZ 3 BENZERİ PROTEİN-1 VE OKSİDATİF DNA HASARININ ARAŞTIRILMASI

Hatice Sümeyra AKATAY

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Seyithan TAYSI

Gaziantep
2023

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİDRADENİTİS SÜPÜRATİVA HASTALARIN SERUMLARINDA YKL-40/KİTİNAZ 3 BENZERİ PROTEİN-1 VE OKSİDATİF DNA HASARININ ARAŞTIRILMASI

Hatice Sümeyra AKATAY

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Seyithan TAYSI

Gaziantep
2023

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

HİDRADENİTİS SÜPÜRATİVA HASTALARIN SERUMLARINDA YKL-40/KİTİNAZ 3 BENZERİ PROTEİN-1 VE OKSİDATİF DNA HASARININ ARAŞTIRILMASI

HATİCE SÜMEYRA AKATAY

Tez Savunma Tarihi: 02.08.2023
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onayı

Doç. Dr. Davut Sinan KAPLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez çalışmasının bir "Yüksek Lisans" derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Hülya ÇİÇEK
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımca okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir "Yüksek Lisans" tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Seyithan TAYSI
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımca okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir "Yüksek Lisans" tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi **İmzası**
Prof. Dr. Seyithan TAYSI
Prof. Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENCİ
Dr. Öğr. Üyesi Leyla ÇİMEN

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Hatice Sümeyra AKATAY

TEŞEKKÜR

Tez çalışması sürecinin başlamasından bu yana bilgi, tecrübe ve desteğini her daim yanımda hissettiğim, danışman hocam olmaktan onur ve gurur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Seyithan TAYSI' ya teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim süresince ve tez yazma dönemimde bilgi birikimlerini esirgemeyen başta Tıbbi Biyokimya AD Başkanı Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU' na ve değerli hocalarım Prof. Dr. Ayşe Binnur ÖZYURT' a, Prof. Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENCİ' ye, Prof. Dr. Hülya ÇİÇEK' e, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ÖRKMEZ' e ve Dr. Öğr. Üyesi Elif İŞBİLEN' e teşekkür ederim.

Dermatoloji alanında danışmanlığı ve konusundaki katkılarından ötürü Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Serhat İNALÖZ ve Dr. İdris DEMİR' e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve tecrübelerimizi paylaştığımız birbirimize destek olduğumuz değerli arkadaşım yüksek lisans öğrencisi Firdevs EMEKLİ' ye teşekkür ederim.

Yüksek Lisans eğitimim ve tez yazma sürecimde varlığıyla güç bulduğum birlikte öğrenmenin güzel duygusunu yaşatan hayat arkadaşım Dr. Mehmet AKATAY' a teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde maddi ve manevi emeği olan ve tez yazma sürecinde desteklerini esirgemeyen değerli babam Zeki TURAN ve çok değerli annem Meral TURAN' a teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen hayat öğretmenim olan çok değerli amcam Gökmen TURAN' a teşekkür ederim.

Bendeki öğrenme sevgisini fark etmemi sağlayan her zaman daha iyisini yapabilmem için beni yüreklendiren desteğini her zaman yanımda hissettiğim değerli Mevlüde MERAL' e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
SİMGELER KISALTMALAR iv
ŞEKİL LİSTESİ vi
TABLO LİSTESİ vii
EKLER LİSTESİ viii
ÖZET 1
ABSTRACT 2
1. GİRİŞ ve AMAÇ 3
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. Hidradenitis Süpürativa 4
2.1.1. Tarihçe 4
2.1.2 Tanım 4
2.1.3 Epidemiyoloji 5
2.1.4. Histopatoloji 5
2.1.5 Tetikleyici faktörler 6
2.1.6 Klinik bilgiler 8
2.1.7 Tanı 9
2.1.8 Hastalığın sınıflandırılma yöntemleri ve şiddetinin değerlendirilmesi 9
2.1.9. Hidradenitis süpürativaya eşlik eden hastalıklar 12
2.2 YKL-40 12
2.3. Oksidatif DNA hasarı 14
2.4. 8- Hidroksi 2-deoksiguanozin (8-OHdG) 14
2.5. Malondialdehit (MDA) 15
2.6. Peroksinitrit 15
3. GEREÇ VE YÖNTEM 17
3.1. Materyal ve Yöntem 17
3.2. İstatistiksel Yöntem 17
4. BULGULAR 18
5. TARTIŞMA 24
7. KAYNAKLAR 31

8. EKLER 37
9. ÖZGEÇMİŞ 39

SİMGELER KISALTMALAR

BMI	Body mass index
BPH	Benign Prostat Hiperplazi
BRP-39	Meme regrasyon proteini-39
CAT	Katalaz
-CH_2	Metilen grubu
Chi-3 L 1	Kitinaz-3 benzeri protein
CRP	C-Reaktif Protein
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Deoksiribo nükleik asit
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
$FADH_2$	Flavin adenin dinükleotidi
GSH-Px	Glutatyon peroksidaz
HISCR	Hidradenitis Süpürativa Klinik Yanıtı
HNE	4- Hidroksinonenal
HPLC	UV dedektörlü yüksek performanslı sıvı kromatografisi
HPLC-ECD	Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografi- Elektrokimyasal Detektör
HS	Hidradenitis Süpürativa
HSS	Hidradenitis Süpürativa Skoru
İBH	İnflamatuar bağırsak hastalığı
IL	İnterlökin
kDa	Kilodalton
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MDA	Malondialdehid

NADH	Nikotinamid adenin dinükleotid
NCSTN	Nicastrin
$NO^{\bullet}$	Nitrik oksit
$O_2^{\bullet-}$	Süperoksit
$ONOO^-$	Peroksinitrit
OH^-	Hidroksil
PG	Pyoderma gangrenosum
PUFA	Çoklu doymamış yağ asidi
ROT	Reaktif oksijen türleri
SOD	Süperoksit dismutaz
TGF-ß1	Transforme edici büyüme faktör-beta1
TNF-alfa	Tümör nekroz faktör alfa
8-OHdG	8-hidroksi-2-deoksiguanozin

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hasta ve kontrol gruplarında çalışılan YKL-40 parametresinin medyan (%25-75) değerleri grafiği…….. 18

Şekil 2. Hasta ve kontrol gruplarında çalışılan 8-OHdG parametresinin medyan(%25-75) değerleri grafiği…….. 19

Şekil 3. Hasta ve kontrol gruplarında çalışılan MDA (mikromol/L) parametresinin medyan (%25-75) değerleri grafiği…….20

Şekil 4. Hasta ve kontrol gruplarında çalışılan Peroksinitrit parametresinin medyan(%25-75) değerleri grafiği…… 21

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hurley Evreleme Sistemi……...10

Tablo 2. Modifiye Sartorius Şiddet Skalası…… 11

Tablo 3. Hidradenitis Süpürativa Hekimin Global Değerlendirmesi……11

Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarında çalışılan YKL-40 parametresinin ortalama ± SD medyan (%25-75) değerleri…… 18

Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarında çalışılan 8-OHdG (pg/mL) parametresinin ortalama ± SD ve medyan (%25-75) değerleri…….. 19

Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarında çalışılan MDA (mikromol/L) parametresinin ortalama ± SD ve medyan (%25-75) değerleri…… 19

Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarında çalışılan peroksinitrit (mikromol/L) parametresinin ortalama ± SD ve medyan (%25-75) değerleri…….20

Tablo 8. YKL-40' ın diğer 8-OHdG, MDA ve peroksinitrit ile arasındaki korelasyon incelenmesi…… 21

Tablo 9. 8-OHdG'ın YKL-40, MDA ve peroksinitrit ile arasındaki korelasyon incelenmesi…… 22

Tablo 10. MDA'nın YKL-40, 8-OHdG ve peroksinitrit parametreleri ile arasındaki korelasyon incelenmesi…….. 23

Tablo 11. Peroksinitritin YKL-40, 8-OHdG ve MDA parametreleri ile arasındaki korelasyon incelenmesi……. 23

EKLER LİSTESİ

Ek 1: Etik karar kurul formu…….....37

ÖZET

HİDRADENİTİS SÜPÜRATİVA HASTALARIN SERUMLARINDA YKL-40/KİTİNAZ 3 BENZERİ PROTEİN-1 VE OKSİDATİF DNA HASARININ ARAŞTIRILMASI

Hatice Sümeyra AKATAY
Yüksek Lisans Tezi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Seyithan TAYSI
Haziran 2023, 39 sayfa

Hidradenitis Süpürativa, apokrin ter bezlerinin vücutta lokalize olduğu perianal, inguanal, aksilla ve meme areolasında nodül, fistül ve skar oluşumu ile karakterize sistemik ve lokal inflamasyona sahip deri hastalığıdır. Bu çalışmada amacımız Hidradenitis Süpürativa hastaların serum YKL-40 seviyelerinin ve DNA oksidatif hasarın göstergesi olan 8-hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG), malondialdehit (MDA) ve peroksinitrit parametrelerinin normal popülasyona göre yüksek olup olmadığını ve inflamatuar cevapta rolünü araştırmaktır. Çalışmaya 25 Hidradenitis Süpürativa tanılı hasta ile 25 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Son zamanlarda keşfedilmiş inflamasyon belirteci olarak düşünülen YKL-40 enzimi ve oksidatif hasar ürünlerinden 8-OHdG, MDA ve peroksinitrit değerleri hasta grubunda farkın kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatiksel olarak yüksek derecede anlamlı olduğu tespit edildi. YKL-40 ile 8-OHdG arasında pozitif yönde orta şiddette korelasyon bulundu. Sonuçlar HS hastalarında oksidasyon ve inflamasyonun arttığını göstermiş olup hastalığın patofizyolojisinde rolü olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Hidradenitis Süpürativa, Malondialdehit, Peroksinitrit, YKL-40/Kitinaz 3 Benzeri Protein-1, 8-hidroki-2-deoksiguanozin

ABSTRACT

HYDRADENITIS SUPPURATIVA IN SERUM OF PATIENTS INVESTIGATION OF YKL-40/CHITINASE 3 LIKE PROTEIN-1 AND OXIDATIVE DNA DAMAGE

Hatice Sümeyra AKATAY
Master's Thesis Department of Medical Biochemistry
Thesis Advisor: Prof. Dr. Seyithan TAYSI
June 2023, 39 pages

Hidradenitis Supurativa is a skin disease with systemic and local inflammation characterized by the formation of nodules, fistulas and scars in the perianal, inguanal, axilla and breast areola where the apocrine sweat glands are localized in the body. In this study, our aim is to investigate whether serum YKL-40 levels and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG), malondialdehyde (MDA) and peroxynitrite parameters, which are indicators of DNA oxidative damage, are higher than the normal population and their role in the inflammatory response in Hidradenitis Supurativa patients. 25 patients with Hidradenitis Supurativa and 25 healthy volunteers were included in the study. The difference in YKL-40 enzyme, which is thought to be a recently discovered inflammation marker, and 8-OHdG, MDA and peroxynitrite values, which are oxidative damage products, was found to be statistically highly significant in the patient group when compared to the control group. A moderate positive correlation was found between YKL-40 and 8-OHdG. The results showed increased oxidation and inflammation in HS patients, which is thought to have a role in the pathophysiology of the disease.

Keywords: Hidradenitis Supurativa, Malondialdehyde, Peroxynitrite, YKL-40/Chitinase 3-Like Protein-1, 8-hydroxy-2-deoxyguanosine

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hidradenitis Süpürativa (HS) derinin katlantı yaptığı kıvrımlarında, folikül tıkanma ve iltihaplanma ile karakterize nodül, apse ve skar oluşumu gözlenen ağrılı kronik inflamatuar bir hastalıktır ve popülasyonda görülme sıklığı % 1 civarındadır. Hastalığın patogenezi henüz net bir şekilde açıklanamamıştır. Apokrin bezin yer aldığı bölgelerde sebase bez ve kıl folikülünün inflamasyon ve hasara uğradığı yönünde görüşler bulunmaktadır. Hastalığa tanı konulması uzun yıllar sonra olmakta ve kesin bir çözüm tedavi yöntemi bulunamamıştır. Bu durum hastaların fiziksel ve psikososyal anlamda yıpranmasına sebep olmaktadır (1, 2).

YKL-40 enzimi, aminoasit dizilimi kitinaz protein ailesine benzer ancak kitinaz aktivitesi bulunmayan memeli glikoproteinidir. Enzimin molekül yapısı bilinmekte ancak etki mekanizması henüz anlaşılamamıştır. İnflamasyon varlığında serum değerlerinin yükselmesi enzimin inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Makrofaj, nötrofil, endotel hücrelerinden ve kondrositlerden salgılanır. Tip 2 DM, Romatoid Artrit, malignite ve inflamatuar barsak hastaların patogenezinde rol oynamaktadır (3).

Serbest radikal oluşumu organizmada süreğen bir durumdur. Serbest radikaller antioksidan savunma sistemi tarafından elemine edilemiyor veya eksojen ya da endojen sebepler ile serbest radikallerin fazla artışı sonucu oksidatif denge serbest radikaller lehine doğru hareket eder. Bunun sonucunda proteinleri, lipidleri ve nükleik asitleri hasara uğratarak hücre içi sinyal yolaklarını bozarak hücrede hasar, yaşlanma veya ölüm meydana gelir (4).

Bu çalışmada Hidradenitis Süpürativa hastaların serum YKL-40 seviyelerinin ve DNA oksidatif hasarının göstergesi olan 8-hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG), malondialdehit (MDA) ve peroksinitrit parametrelerini araştırmak ve hastalığın patogenzindeki rolünün değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hidradenitis Süpürativa

2.1.1. Tarihçe

Hidradenitis Süpürativa (HS) ilk defa 1839 yılında Velpeau tarafından teşhis edilmiştir. Hastalığı vücudun aksilla, meme ve perianal bölgelerindeki deri apsesi olarak açıklamıştır. Fransız cerrah olan Verneuil ise 1864 yılında bu deri apselerini ekrin ve apokrin ter bezi inflamasyonu şeklinde tanımlamıştır. Hastalığın apokrin ter bezine özgü olması 1939 yılında Brunsting tarafından açıklanmış olup apokrin ter bezinin etkisi sonucu folikül tıkanması ile karakterize olduğunu da göstermiştir (5, 6). HS 1951 yılında foliküler oklüzyon triadi olarak adlandırılan folikülün tıkanma, daralması ile ayırt edilmiş akne konglobata, disekan selülit ve pilonidal sinüsü içeren hastalık grubuna dahil edilmiştir (7, 8).

2.1.2 Tanım

Ekrin ve apokrin ter bezleri ve sebase bez derinin dermis tabakasında yerleşim göstermektedir. Ekrin ter bezi derinin epidermis tabakasını da geçip derinin yüzeyine ter ostiumu ile açılırken apokrin ter bezi ve sebase bez ise folikül lümenine açılıp bu kanal aracılığıyla vücut yüzeyine salgısını boşaltır. Apokrin ter bezleri vücutta kıvrımlı deriye sahip aksilla, perianal, inguinal ve meme areolası ile lokalizedir (9). Hidradenitis süpürativa apokrin ter bezlerinin yoğun olduğu aksilla, anogenital ve inguanal bölgelerde genelde puberte sonrasında rastlanılan kronik, ağrılı, inflame olan ve nükseden; sinüs ve skarla sonuçlanan bir hastalıktır (6). Hastalığın Hidradenitis süpürativa olarak isimlendirilmesi nedeni Yunanca ‘hidros’ ter ve ‘aden’ salgı bezi anlamına geldiğinden ancak isimlendirme hastalığın patogenezi ile uyuşmamaktadır. Bu da hastalığın sınıflandırılmasında sorunlar çıkarmaktadır. Hastalığın patogenezinde akne inversanın modifikasyonu olarak apokrin ter bezinin kıl folikülündeki iltihap rol oynadığından hastalığı akne inversa olarak kabul edilmesi hususunda öneriler bulunmaktadır (10).

2.1.3 Epidemiyoloji

Hidradenitis süpürativa ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucu elde edilen veriler hastalığın prevelansının araştırmanın örneklemine, çalışmanın türüne ve çalışmanın yapıldığı kıtaya bağlı olarak görülme sıklığı %0.03-4.1' dir (6). Amerika Birleşik Devletlerinde 2007 ve sonrasında dört yıl ara ile 2011yılında yapılan çalışmada HS insidansında yaklaşık iki katı kadar bir artış yaşandığı görülmüştür (3). Yapılan retrospektif çalışmalarda hastalık prevelansı kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek olduğu tespit edilmiş ve anlamlı bulunmuştur (11, 12).

Hastalığın nüksettiği ve lokalize olduğu alanlar cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Kadın hastalarda daha çok meme ve inguinal bölgede; erkeklerde ise perianal ve gluteal alanda apse ve skar oluşumu gözlenmiştir (13). Hastalık başlangıcı genellikle puberteden sonra görülmeye başlar ve yaşamın ikinci ve üçüncü dekadında görülme sıklığı yüksektir (14). Afrikalı- Amerikalar ile Kafkaslar' ın HS görülme sıklığının karşılaştırıldığı çalışmada HS tanısı konulan hastaların %65' inin Afrikalı-Amerikalı %33' ünün ise Kafkasyalı olduğu saptanmış olup ırksal faktör hastalıkta istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (15).

2.1.4. Histopatoloji

Hidradenitis süpürativanın patogenezi yönündeki tahminler henüz kesin olarak doğrulanmamıştır. Hidradenitis süpürativa vücutta apokrin ter bezlerinin yoğun görüldüğü aksilla, perianal ve gluteal bölgelerde inflamasyon sonucu apse, sinüs ve skar oluşumu ile karakterize bir hastalıktır (16). Hastalığın spesifik olarak apokrin bezlerin lokalize olduğu alanlarda görülmesinden dolayı bezin yer aldığı pilosebase ünitenin inflamasyonu veya hasara uğraması sonucu ortaya çıktığını söyleyen çalışmalar bulunmaktadır (17). Hastalığın histopatolojik olarak incelenmesi sonucunda hastalığın kıl folikülü ile karakterize olduğu görülmüştür (18).

Hastalığın oluşması ve ilerlemesinde meydana gelen histopatolojik olaylar epidermal hiperkeratoz sonucu kıl foliküllerinde oklüzyon, hiperplazi ve dilatasyon ile görülmeye başlamaktadır. Daha sonra foliküler epitel hücre duvarının rüptüre olması ile inflamasyon sürecini başlatacak olan antijenlerin dermise yayıldığı görülmüştür. Birbiri ile uzantılı sinüs traktların oluşması sonucunda da apse oluşumu meydana gelmektedir. İnflame sinüs alanında yoğun fibrozis görülmektedir. İnflame olmuş dokuya komşu bağ dokusunda histiyosit ve dev hücre içeren infiltrasyon vardır (19).

Genetik yatkınlık, mekanik stres ve obezite, hiperkeratinizasyon sonucu inflamasyon, androjen hormonlar, sigara kullanımı ve bakteri kolonizasyonu HS hastalığının tetikleyici faktörleri olabilir. Bu predispozan faktörler hastalığın aktive edilmesinde de rol oynayabilir (20).

2.1.5 Tetikleyici faktörler

Genetik yatkınlık

Gama-sekretaz kompleksinin inaktivasyonu Hidradenitis süpürativa hastalığının ortaya çıkmasında genetik olarak rol oynamaktadır. Gama-sekretaz kompleksi Presenilin, presenilin enhancer- 2, NCSTN olarak da bilinen Nicastrin ve anterior pharynx-defective 1 alt birimlerinden meydana gelen ve intramembran şekilde lokalize olup protein parçalama fonksiyonuna sahiptir (21). Gama-sekretaz mutasyonları sonucu HS görülen hastalarda NCSTN alt birim fonksiyon kaybının daha fazla rol aldığı görülmüştür (22).

Fransa'da prospektif yöntem ile 618 hastanın dahil edildiği çalışmada üç farklı fenotip tanımlanması ile yapılan çalışmada 219 hastada (%35) aile öyküsünün olduğu sonucuna varılmıştır. Kulak, göğüs, sırt ve bacaklar gibi hastalığın atipik fenotip özelliğine sahip hastalarda genetik rolün yüzdeliği (%0.44) tipik fenotip özelliğe sahip olanların yüzdeliğine (%0.29-%0.37) göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Atipik fenotip grubuna dahil olan hastaların erkeklerde daha sık ve şiddetli görüldüğü gözlemlenmiştir (23).

Alzheimer hastalığı, gama-sekretaz kompleksinin Presinilin alt biriminin mutasyonu ile karakterize bir hastalıktır (24). Alzheimer hastalığının ilerlemesini yavaşlatma amacıyla gama-sekretazın bir inhibitörü olan semagacestatın klinikte denenmesi sonucu saç renginde değişiklikler, deri döküntüleri ve dokunsal hipoestezi görülmüştür (25). Gama-sekretazın bir inhibitörü olan LY-411, 575' inin fare deneklerinde kullanımı sonucu bir süre sonra deri lezyonları ve hiperkeratöz gözlemlenmiştir (26).

Obezite ve mekanik stres

İtalya'da Dermatoloji bölümüne başvuran 27 HS' li hasta ile BMI arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmada Sartorius Skoru ile hesaplanan hastalık şiddetinin BMI ile korelasyonu anlamlı bulunmuştur. Hastaların %81 'inde BMI değeri 25kg/m² (fazla kilolu)' nin üzerindedir. Artan BMI değeri hastalık şiddetinin artışı ile pozitif korelasyon göstermiştir (27).

Danimarka'da Bypass ameliyatı geçiren 249 hastadan yapılan anket sonucuna göre 45' i HS hastalığı semptomları gösteriyordu. Ameliyat sonrası BMI' de %15' lik bir azalma olan 229 hastaya sunulan anket sonucunda 35 HS semptomu gösteren hastanın ameliyat sonrasında 17 hastanın (%48,6) semptom göstermediği görülmüştür. Kilo kaybı, erüpsiyon ve skarlaşan alan büyüklüğünde de azalma göstermiş olup hastalık şiddeti ile ilişkisi bulunduğu saptanmıştır (28).

Diyet

İtalya'da yapılan bir çalışmada daha çok Türklerden olan 55 vakanın Ramazan orucu diyetinin HS hastalığı üzerinde etkisi incelenmiş olup hastaların %70.9' unda Uluslararası Hidradenitis Suppurativa Şiddet Skoru Sistemi Şiddeti (IHS4)' nin anlamlı olarak iyileştiği gözlenmiştir. Ancak Ramazan ayından bir ay sonrasında, iyileşme gösteren hastaların yarısının mevcut iyi olma halini koruduğu gözlemlenmiştir. Ramazan orucunun immünomodülatör etkisi olduğu ifade edilmiştir (29).

Sigara

Nikotin, sigara tüketimi sonucu vücutta meydana gelen deformasyonların temel maddesi olarak kabul edilmektedir. Deri, sinir sistemi ve böbrek dokusunda nikotinik asetilkolin reseptörleri bulunmaktadır. Nikotin ciltte birden fazla reaksiyon ve aktiviteye sebep olmaktadır. Nikotin terde yer alan staphylococcus aureus bakteri familyasının artışını sağlayarak biyofilm tabakası oluşturur ve ciltte keratinosit oluşumu, epidermis hiperplazisi ve infundibular oklüzyonun oluşumunda rol alır. Nikotin ter bezlerinin aktivitesini arttırması kıl folikülünü tıkayarak inflamasyona sebep olması sonucu bölgede sitokin üretimi ve keratinositlerde TNF-alfa salınımını indükler (30-32).

İsveç Dermatoloji kliniğinde HS tanısı almış 249 vaka Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi (DLQI) anketinde sigara ile ilgili soruyu cevaplamış ve vakaların %70' i aktif sigara içicisi %15' i sigarayı bırakmış ve %16' sı ise hiç sigara kullanmamış olarak tespit

edilmiştir. Hurley Şiddet Skalası ile Hidradenitis Süpürativa Skoru elde eden araştırmacılar aktif sigara içenler ile sigara tüketmeyenler arasında HSS arasındaki farkı anlamlı bulmuştur (33).

Almanya'da 84 HS tedavisi gören hasta ve randomize eşleşmiş kontrol grubu ile yapılan çalışmada sigaranın HS hastalığı üzerindeki etkisini araştırma amacıyla yapılmıştır. HS hastalarının % 88.9' u sigara içerken kontrol grubunda bu oran %46 olarak saptanmıştır. HS hastalarında bu yüksek oran sigaranın hastalıkta etkili ve temel bir faktör olduğu sonucuna varılmıştır (34).

İnflamasyon

HS'nin sistemik inflamatuar kronik bir hastalık olarak tanımlanması lezyonlu deride immün hücrelerinin infiltrasyonunun gözlemlenmesi sonucudur. Lezyonlu deride, antijen sunucu hücrede Toll benzeri reseptör 2 aktivasyonunda interlökin-8 (IL-8), IL-10, IL-16, IL-17, IL-20, IL-22, IL-23 ve TNF-alfa gibi proinflamatuar sitokin üretiminde artış meydana gelir. Sitokinler T hücresi ve makrofajlar gibi bağışıklık sistemi hücrelerine sinyal verir. Bir çalışmada orta ve şiddetli HS hastalarında Anti-TNF-alfa kullanımı ile nodüllerde %50 azalma görülmüştür (35, 36).

2.1.6 Klinik bilgiler

HS intertriginöz alanda gözlenen ağrılı nodüller ile hastalığın ilk evresini oluşturmaktadır. Derin yerleşimli bu nodüllerin inflamasyon ile apse oluşumu primer lezyonları ifade eder. Ağrılı nodül ve apse oluşumu hastalığın karakteristik özelliği olmadığı için bu evrede tanı konulamamaktadır. Lezyonlar oluşmadan 12- 48 saat öncesinde deride yanma, batma, ağrı, kızarıklık semptomları gözlemlenmiştir. Derinin tekrarlayan inflamasyonu sonucunda sinüs oluşumu, açık komedonlar veya köprüleşen skarlar gibi sekonder lezyonlar meydana gelir. Bu durum hastalığın ilerlemiş evresidir (37).

HS' de lezyonların yerleşim alanları cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Kadınlarda daha sık meme, perineal ve aksiller bölgede tutulum görülürken; erkek hastalarda gluteal ve perianal alanda tutulum gözlenmektedir (38).

HS' nin klinikte kronik seyri hastalığın karakteristik özelliğidir. Lezyonların altı ayda 2 veya 3 defa atak göstermesi kronik ve rekürren olarak kabul edilir (39).

2.1.7 Tanı

HS' nin tanısı klinik bilgiler ışığında konulur. Muayenede lezyonların derin yerleşimli ağrılı nodül, apse, sinüs, skar oluşumu ve açık komedonları bulundurması bunun yanı sıra lezyonların aksilla, meme, gluteal ve perianal gibi hastalığın tipik yerleşim alanlarında gözlemlenmesi ve belli dönemlerde rekürren seyir halinde olması hastalığın tanısının konulmasında birincil pozitif tanı kriterleridir (40).

HS' nin tanısında ailede HS öyküsü, lezyonlu deriden sürüntü örneğinin alınarak mikrobiyolojik incelenmesi, biyopsi ve görüntüleme yöntemi ikincil pozitif tanı kriterleridir. Biyopsi işlemi rutin olarak yapılmamaktadır. Deri hastalıklarının klinik muayenede gözle ilk muayenenin yapılabilmesi ve deriye dokunularak muayene edilebilmesi nedeniyle görüntüleme yöntemi deri hastalıklarında tercih edilen bir yöntem değildir. Ancak HS hastalarının ultrasonografi görüntüleme sonucu kontrol grubuna göre dermisin kalınlaştığı görülmüş olup ayırıcı tanı olarak bu yöntemin kullanılabileceği düşünülmektedir (37).

HS' nin ayırıcı tanısında fronkül, pilonidal sinüs, Crohn hastalığı,akne conglobata ve granüloma inguinale gibi hastalıklar bulunmaktadır. Akne congolobatada vücutta lezyon yerleşim alanları HS' den farklıdır. HS hastalarında daha derin lezyonlar görülmekte olup akne conglobatadan farklı olarak açık komedonlara rastlanmaktadır. HS'de akne conglobatanın aksine artmış sebum üretimi görülmemektedir. Crohn hastalığı aynı zamanda HS' ye eşlik eden bir hastalık olup ayırıcı tanıda kolonoskopi yapılabilir. Perianal lezyonlar Crohn hastalığının tipik lezyonları olarak bilinir (37).

2.1.8 Hastalığın sınıflandırılma yöntemleri ve şiddetinin değerlendirilmesi

A) Hurley evreleme sistemi

Hurley, 1989 yılında Hidradenitis Süpürativa hastalığının şiddetini ilk defa sınıflandırmayı önermiş olup hastalığı apse ve sinüs oluşumu ve bu lezyonlar arasındaki bağlantıyı göz önünde bulundurarak üç evre olarak sınıflandırmıştır (Tablo 1.1).

Hurley evreleme sistemi klinikte sık kullanılan bir şiddet skalasıdır. Pratik ve hızlı bir şekilde hastanın değerlendirilmesi skorlama sisteminin avantajları arasındadır. Ancak hastalara uygulanan tedavi yöntemlerinin yanıtının incelenememesi, hastaların durağan

özelliklere sahip olması ve nitel özellikleri içermesi ise skorlama sisteminin dezavantajları arasında yer almaktadır (41).

Tablo 1. Hurley Evreleme Sistemi

Evre I	Apse (tek ya da çok sayıda), Sinüs traktı ve/veya Skar oluşumu yok
Evre II	Rekürren apse (tek ya da çok sayıda), Sinüs traktı ve Skar oluşumu var Lezyonlar ayrık
Evre III	Hastalıklı alanın çok sayıda birbiriyle bağlantılı sinüs traktları ve apseler içermesi

Fransa'da yapılan 302 HS tanılı bir çalışmada hastaların %68' i Evre I sınıfına dahil olmuştur. %28' i Evre II ve %4' ü Evre III olduğu sonucuna varılmıştır (38).

B) Sartorius şiddet skalası ve modifikasyonu

Sartorius ve arkadaşları 2003 yılında Hurley evreleme sistemine kıyasla nicel bir skorlama sistemi geliştirmişlerdir. Bu şiddet skalasında puanlama; lezyonların tutulum gösterdiği anatomik bölge, lezyon sayısı ve lezyon tipine göre değişen skor değeri, lezyonlar arası mesafe ve lezyon ile normal deri arasındaki ayrılma durumu dikkate alınarak yapılmıştır (42). Bu şiddet skalası daha çok cerrahi operasyon sonucu tedaviye katkısını değerlendirmek amacıyla yapılmış olup medikal tedavi takibinde iyileşme ölçütü olarak kullanılması uygun değildir. Bundan dolayı 2009 yılında Sartorius ve arkadaşları klinikte daha uygulanabilir olan Modifiye Sartorius Şiddet Skalası'nı oluşturmuşlardır (33).

Modifiye Sartorius Şiddet Skalası hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde daha dinamik skorlama sistemidir. Fakat tutulumun fazla olduğu Hurley II ve Hurley III evreleme sistemine dahil olan hastaların değerlendirilmesi zahmetli ve zaman aldığından klinik pratikte pek tercih edilmemektedir (42).

Tablo 2. Modifiye Sartorius Şiddet Skalası

	Sağ Aksilla	Sol Aksilla	Sağ kasık	Sol kasık	Sağ gluteal bölge	Sol gluteal bölge	Diğer bölgeler	
Nodül/Fistül								
En uzak mesafe								
Hurley III								
Toplam								

Nodül : 1 puan	İki lezyon arası en uzak mesafe	Lezyonlar arasında normal deri
	< 5 cm : 1puan	Evet : 0 puan
Fistül : 6 puan	5-10 cm : 3 puan	Hayır : 9 puan
	> 10 cm : 9 puan	

C) Hidradenitis süpürativa hekimin global değerlendirme skorlaması

Klinikte hastalara uygulanan medikal tedavinin hastada gözlemlenen iyileşme izleminde en sık kullanılan ölçüm aracı olmuştur. Skorlama sisteminin dezavantajı lezyonların birçok tür içermesi ile iyileşmenin derecesi sayısal olarak skor değerine yansımamaktadır (41).

Tablo 3. Hidradenitis Süpürativa Hekimin Global Değerlendirmesi

	Apse ve drene fistül	İnflamatuar nodül	Non-inflamatuar nodül
Temiz	0	0	0
Minimal	0	0	>0
Hafif	0 1	1-4 0	
Orta	0 1 2-5	≥5 ≥1 < 10	
Şiddetli	2-5	≥10	
Çok şiddetli	>5		

D) Hidradenitis süpürativa klinik yanıtı (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response, HISCR)

HS klinik yanıtı, hastalara uygulanan tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılan bir araçtır. Apse ve inflamatuar nodül sayısında %50' lilik bir azalma aynı zamanda apse ve drene nodül sayısının artmaması bize tedavide klinik yanıtın olumlu geri bildirim yapmış olduğunu gösterir. Bir faz II çalışmasında adalimumabın tedaviye yanıtını ölçmede kullanılan HS Klinik Yanıt modeli geçerli ve anlamlı bulunmuştur (43).

2.1.9. Hidradenitis süpürativaya eşlik eden hastalıklar

HS derinin inflamasyonunun bir çeşit hastalığı olup komorbidtir. Retrospektif yapılan 366 HS tanılı hastanın dahil olduğu bir çalışmada metabolik sendrom prevelansı %50.6 olup kontrol grubuna göre yüksek ve anlamlı bulunmuştur (44). Kore'de yapılan bir çalışmada HS hastalarında romatoid artrit, ankilozan spondilit, akne konglobata, pilonidal kistler, psöriasis ve piyoderma gangrenozum deri hastalıklarının riskinin artmış olduğu sonucuna varılmıştır (45). Dowling-Degos hastalığı otozomal dominant aktarılan deride pigment bozukluğu ile karakterize bir hastalıktır. Bir olgu çalışmasında Dowling-Degos hastalığının HS hastalığı ile görüldüğü bildirilmiştir (46). İnflamatuar Bağırsak Hastalığı, HS ile ilişkili kronik bir hastalıktır. Popülasyona bağlı bir Kohort çalışmasında 19.8 yıl boyunca takip edilen 679 IBH' ye sahip kişilerin bu süre içerisinde HS prevelansının 9 kat arttığı tespit edilmiştir (47). Çok merkezli kesitsel bir çalışmada 1076 HS hastasında IBH prevalansı %3.3, Crohn hastalığı prevalansı %2.5 ve ülseratif kolit prevalansı %0.8 olarak saptanmıştır (48).

2.2 YKL-40

YKL-40, kitinaz protein ailesi ile benzer aminoasit dizilimine sahip glikozil hidrolaz 18'in bir üyesi olup ancak glikozidik aktivitesi bulunmayan insan glikoproteinidir (49, 50). Molekül adını, ilk 3 N terminaline bağlı olan Tirozin (Y), Lizin (K) ve Lösin (L) aminoasitlerden meydana gelmesinden ve molekül ağırlığının 40 kDa olmasından alır. Kitinaz-3 benzeri protein 1(Chi-3 L1), insan kıkırdak glikoprotein 39 ve meme regresyon proteini 39 (BRP-39) olarak da farklı adlandırmalara sahiptir (49). YKL-40 enziminin kitinaz aktivitesi glutamik asit yerine lösin aminoasidinin bağlanmış olmasından dolayı inaktive forma dönüşmektedir (51).

Çeşitli inflamatuar durumlarında serum düzeylerindeki artış, inflamasyonda yeni bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini çalışmalarda ifade edilmiştir (52). İnflamasyonun varlığında nötrofil ve makrofaj gibi bağışıklık sisteminin elemanları, endotel hücreler, kondrositler, düz kas hücreleri ve kanser hücrelerinde YKL-40 üretimi yapılmaktadır (53).

YKL-40, glikozil hidrolaz 18 familyasından 383 aminoasit içerikli DNA zinciri, 1993 yılında Hakala tarafından aydınlatılmıştır. 1q31- q32 kromozomunda lokalizedir (51). YKL-40'ın mineral formunun şekil ve iç yapısı incelendiğinde; iki merkezi alana ayrılmış

olup trioz fosfat isomeraz kıvrımına sahip olan (β/α)8 yapısından oluşan büyük bir parça ve antiparalel beş β ipliği ve bir α heliksten oluşan küçük bir α/β parçasından meydana gelir. Küçük parça β7 ipliği ve α7 heliks, arasındaki kıvrımda yerleşmiştir. Bu yapı enzime kanal benzeri bir özellik kazandırır (54). Enzimin bu mineral yapısı aydınlatılmış olmasına rağmen enzime etki eden reseptörler kesin olarak tanımlanmamıştır (55).

YKL-40 sadece inflamasyon belirteci olmayıp hücre dışı matriksin yeniden şekillenmesi ve oluşumuna da katkı sağlamaktadır. Aynı zamanda hücre proliferasyonu yapar ve kanser hücrelerinin metastazını etkiler (56). Endometrium kanser tanısı almış 30 hasta ve aynı kliniğe infertilite nedeniyle başvuran 30 kontrol grubu ile serum YKL-40 düzeyini karşılaştıran çalışmada hastalarda serum YKL-40 seviyesi kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur (57).

Son zamanlarda Psoriasis, yalnız bir deri hastalığı değil kutanöz inflamatuar hastalık olarak kabul edilmektedir. YKL-40'ın psoriasis hastalığında inflamasyon belirteci olup olmadığını araştıran bir çalışmada 55 psoriasis tanısı almış hasta ile kontrol grubu karşılaştırılmış ve hasta grubunun 45 'inde YKL-40 seviyesinin yükseldiği tespit edilmiştir. Ancak inflamasyon belirteci olan CRP ile korelasyonu anlamlı bulunamamıştır. YKL-40 parametresinin CRP ve WBC' den daha duyarlı olduğu tespit edilmiştir (58).

Eklem kondrositleri ve sinoviyal hücrelerin salgı ürünü olan YKL-40'ın Osteoartrit' te inflamasyon belirteci olarak rolünü araştıran bir çalışmada kalça osteoartrit tanılı 45 hastanın serum YKL-40 seviyesi ve CRP belirteci kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hasta grubunda YKL-40 ile CRP belirteci korele olduğu ancak kontrol grubunda bu iki parametrenin değerleri arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır (59).

HS kronik, nükseden, yaşam kalitesini düşüren inflamatuar bir kutanöz hastalıktır. Deride YKL-40'ın ekspresyonunu araştıran bir çalışmada Hurley II evrede 4 hasta ve Hurley III evrede 3 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya sağlıklı ve meme kanseri deri örnekleri; hasta deri örnekleri ile immünohistokimyasal reaksiyonun kontrol edilmesi amacıyla dahil edilmiştir. Meme kanseri ve lezyonlu deriden alınan örneklerde artmış YKL-40 ekspresyonu tespit edilmiş olup hasta olup lezyonu olmayan deriden alınan örnekler sağlıklı deriden alınan örneğe benzerdi. Hastalık şiddetinde YKL-40 parametresi belirleyici olabileceği rapor edilmiştir (1).

Yapılan bir diğer çalışma HS tanısı almış 61 hastanın Hurley Evreleme Sınıflandırmasına göre hastalık şiddeti arttıkça anlamlı bir şekilde serum YKL-40 seviyesinde artış olduğu, inflamasyon belirteci olarak CRP ve WBC ile de korelasyon gösterdiği ve YKL-40'ın mekanizması ve işlevi tam olarak açıklanamadığı ifade edilmiştir (60).

2.3. Oksidatif DNA hasarı

Oksidatif stres, aerobik organizmalarda oksijenin metabolize edilmesi gibi endojen ve iyonize radyasyon, ksantin oksidaz, TNF-alfa ve yaşlanma gibi ekzojen sebepler sonucu meydana gelen serbest radikal oluşumu ile organizmadaki serbest radikal ve antioksidan savunma sistemi dengesinin serbest radikale doğru kayması durumudur (4, 61). Kanser, diyabet hastalığı, Parkinson, Alzheimer, Psoriasis ve Crohn hastalığı ve bir çok hastalığın patogenezinde serbest radikal ve antioksidan savunma sistemi dengesinin serbest radikal lehine kaydığı rapor edilmiştir (62). Hasarın hücresel lipid yapılar üzerine olan etkisi membranda gerçekleşen oksidasyon sonucu MDA yıkım ürünü oluşması, protein yapılarına olan etkisi protein ve enzimlerde disfonksiyon durumu, nükleik asitlerde meydana gelen hasar ise DNA üzerinde tek ve çift dal kırıkları, çapraz kovalent bağ, şeker hasarı, baz modifikasyonuna sebep olması olarak literatürlerde ifade edilmiştir (63).

2.4. 8- Hidroksi 2-deoksiguanozin (8-OHdG)

Aeorobik organizmada meydana gelen reaktif oksijen türleri DNA yapısında hasara, mutajeniteye sebep olur. Guanin bazın 8'inci karbonuna hidroksil ($^{\bullet}OH$) radikali bağlanır. DNA'nın yapısında bulunan azotlu organik bazlardan Guanin-Sitozinden zengin alanda Cu^{+2} iyonu Guanin bazının afinitesinden kaynaklı yoğun bir şekilde bulunur ve baz H_2O_2 ile reaksiyona girer ve hasar meydana gelir. Aynı zamanda Guanin bazının Sitozin baz ile eşleşmesi gerekirken Adenin bazı ile hidrojen bağı kurması sonucu mutasyon meydana gelir. Guanin bazının serbest radikaller ile reaksiyona ilgisinin yüksek olması Oksidatif DNA hasar göstergesinin en belirgin biyobelirtecidir (64, 65).

Deri hastalılarında oksidatif stres ve hasar, nötrofil kemotaksisine bağlı olarak organizmada reaktif oksijen türlerinin saldırısı sonucu hastalık patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (66). Psoriasis ve atopik dermatit hastalarında oksidatif stresi değerlendirme amaçlı yapılan bir çalışmada 8-OHdG Psoriasis hasta ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuş ancak atopik dermatit hasta ve sağlıklı

gönüllüler arasında anlamlı bir fark görülememiştir. Bu sonuçlar hastalık patogenezindeki farklılıkları düşündürebilir (67).

2.5. Malondialdehit (MDA)

Omega-3 ve omega-6'dan oluşan çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) içerdiği çift bağlar molekülden 'H' atomu koparılmasını kolaylaştırdığından lipid peroksidasyonunu arttırır. ($^{\bullet}OH$) Hidroksil radikali yağ asidi molekülünün ($-CH_2$) metilen grubundan 'H'atomu koparması sonucu konjuge dien yapısı oluşur, bu yapının O_2 ile reaksiyona girmesi sonucu lipit peroksil radikali ($LOO^{\bullet}$) oluşur. Oluşan radikal diğer yağ asitlerinde hasar reaksiyonlarını kendini katalizleyerek başlatır. Hegzenal, MDA ve 4-hidroksinonenal (HNE) lipid peroksidasyonun son ürünleridir. Meydana gelen hasar hücre membran yapısına; hücre içi iyon dengesizliği, membran akışkanlığı ve potansiyelinde azalma ile etki eder. MDA, organizmada dokuların gelişmesi ve onarılmasında rol oynayan Transforme edici büyüme faktör-beta-1 (TGF-ß1) sitokinin salınmasında rol oynar (68-70).

Oksidatif stres malignite, Alzheimer, Parkinson, inflamatuar deri hastalıkları ve romatoid artrit gibi hastalıkların patogenezinde rol oynamaktadır. Hiperkeratinizasyonu engelleyen İsotretinoin tedavisine başlayan Akne Vulgaris hastaların dahil edildiği bir çalışmada Grup A oral İsotretinoin, Grup B' ye ise oral İsotretinoin + Oral C vitamini desteği verilmiş olup oksidatif stres belirteci olan MDA ve 8-OHdG değerleri karşılaştırılmıştır. Oral C vitamin desteği alan akne vulgarisli hastanın sadece oral İsotretionin kullanan hastalara göre MDA değerleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. C vitamini bir antioksidan çeşidi olup oksidatif hasarı ($^{\bullet}OH$) hidroksil radikalini organizmada temizleyerek etki etmektedir. Çalışmada ölçümü yapılan bir diğer enzim olan 8OHdG düzeyinin her iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır (71).

2.6. Peroksinitrit

Reaktif oksijen türlerinden süperoksit ($O_2^{\bullet-}$) ile reaktif nitrojen türü olan nitrik oksit ($NO^{\bullet}$) reaksiyona girmesi sonucu oluşan süperoksit ve nitrik oksitten daha güçlü bir oksidan olan peroksinitrit ($ONOO^-$) oluşur. $ONOO^-$ bir serbest radikal değildir. $NO^{\bullet}$ fizyolojik şartlarda organizmanın çalışmasında anabolik etkisi bulunurken patolojik durumlarda toksiktir. $O_2^{\bullet-}$ ve $NO^{\bullet}$ reaksiyona girmesi sonucu $ONOO^-$ oluşum reaksiyonları ilk defa 1985 yılında Blough ve Zafiriou, 1990 yılında ise Beckman ve ark. tarafından uygulamalı

gösterilmiştir. $ONOO^-$ biyobelirtecinin ölçülmesi yöntemi $ONOO^-$ oluşum ürünü olan nitrotirozin ile yapılmaktır. Laboratuvar ortamında yapay olarak üretilen ve organizmada üretilen peroksinitrit vazodilatör etkiye sahiptir. $ONOO^-$, sinir sistemi, immün sistem, kardiyovasküler, solunum sistemi ve birçok hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır (72-74).

Mitokondri organeli aeorobik organizmaların enerji üretim merkezi olup reaktif oksijen türlerinin fazla miktarda oluştuğu bir yapıdır. Patolojik olaylarda $O_2^{\bullet-}$ ve $NO^{\bullet}$ meydana gelir. Böylelikle elektron transport zincir enzimleri olan NADH ve $FADH_2$ enzimleri inaktive olup hücre hasarı, yaşlanma veya ölümüne neden olur (75).

Ateroskleroz hastalarında peroksintiritin hastalık patogenezindeki rolü; dokuda $O_2^{\bullet-}$ ve $NO^{\bullet}$ düzeylerinin değişmesi ile peroksinitrit düzeyinin artışı sonucu endotelde vasküler gevşeme şeklinde açıklanabilir (76).

Akut solunum yolu hastalıklarında alveollerden salınan $O_2^{\bullet-}$ ve $NO^{\bullet}$, peroksinitrit oluşumunda rol oynayıp oluşan bu madde alveol epitelinin koruyucu maddesi sürfaktan yapısında bozunma sonucu inflamasyona neden olur (77).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Materyal ve Yöntem

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Helsinki Deklarasyon Kararları dikkate alınarak Gaziantep Üniversitesi Etik Kurulu'nun 20.04.2022 tarihli ve 2021/407 nolu onayıyla çalışmamızı uygulamaya başladık.

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine 3 Ocak 2022 tarihinden itibaren başvuracak ve Hidradenitis Süpürativa hastalığına sahip, daha önce biyolojik ajan kullanmayan, 18-65 yaş aralığında, gebe olmayan, emzirmeyen 25 hasta ve Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran herhangi bir kronik hastalığı olmayan, gebe olmayan, emzirmeyen 18-65 yaş arası 25 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Hasta ve gönüllülerden alınan 10 cc lik kandan serum ayrıştırdıktan sonra serum örnekleri Eppendorf tüplere konularak analizler yapılana kadar -80 °C' de donduruldu. Çalışma zamanında serum örnekleri çözdürüldü ve YKL-40/Kitinaz 3 Benzeri Protein-1, 8-OHdG, MDA ve peroksinitrit düzeyleri Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemiyle renk yoğunluğu ELISA okuyucu (Biotek ELx800, ABD) ile tayın edildi.

3.2. İstatistiksel Yöntem

Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Sahphiro Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılan değişkenlerin iki grupta karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılmayan değişkenlerin iki grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman rank korelasyon katsayısı ile test edilmiştir. Analizlerde SPSS 22,0 Windows versiyon paket programı kullanılmıştır. $P<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

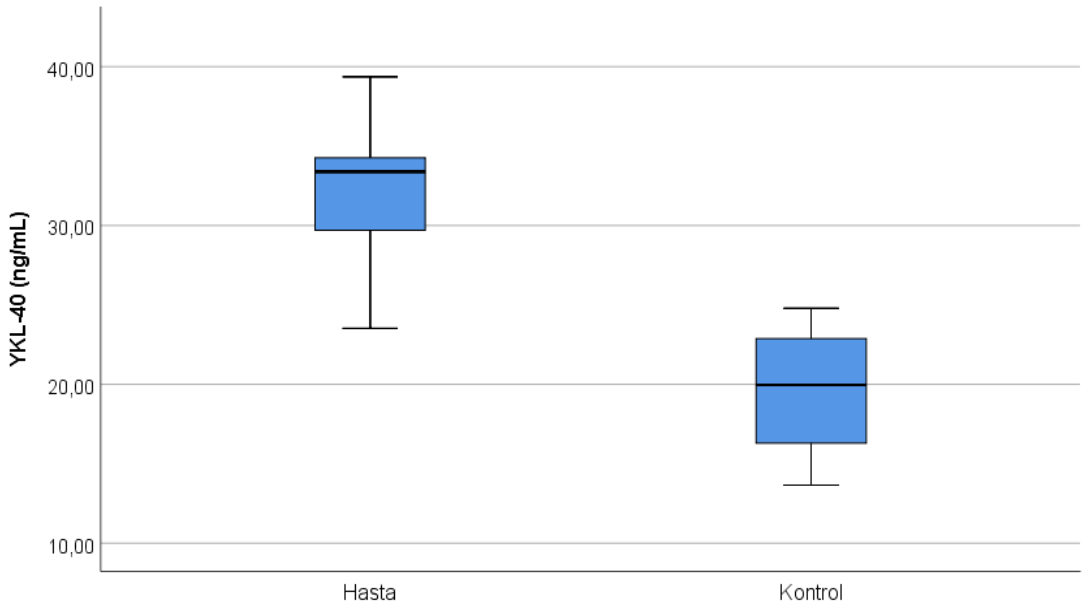
Hasta grubunun ve kontrol grubunun YKL-40 değerinin ortalaması hesaplanmış. Hasta grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli derecede düşük bulundu (p <0.001).

Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarında çalışılan YKL-40 parametresinin ortalama ± SD ve Medyan (%25-75) değerleri

Değişkenler	Hasta (n=25)		Kontrol (n=25)		**p**
	Mean±SD	**Medyan (%25-%75)**	**Mean±SD**	**Medyan (%25-%75)**	
YKL-40 (ng/mL)	31.65± 5.64	33.39 (29.70-34.26)	19.47±3.64	19.96 (16.30-22.88)	0.001 *

*p<0.05 düzeyinde anlamlı, Mann Whitney U testi

Şekil 1. Hasta ve kontrol gruplarında çalışılan YKL-40 parametresinin Medyan (%25-75) değerleri grafiği



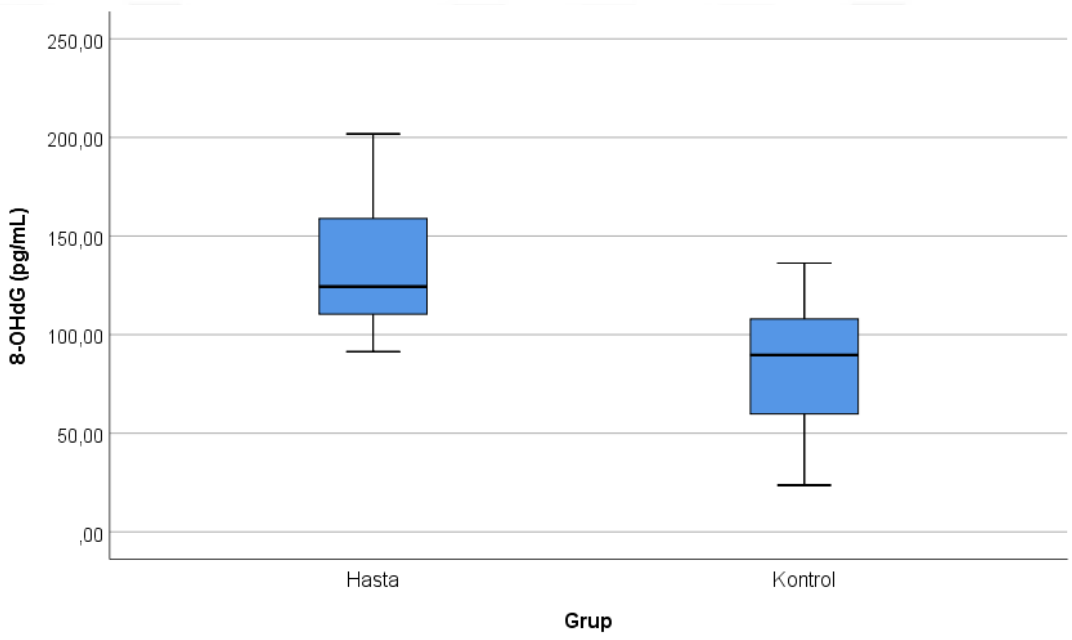
8-OHdG değeri ortalama olarak hesaplanmış olup kontrol ve hasta grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur (p <0.001).

Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarında çalışılan 8-OHdG (pg/mL) parametresinin ortalama ± SD ve Medyan (%25-75) değerleri

Değişkenler	Hasta (n=25)		Kontrol (n=25)		**p**
	Mean±SD	**Medyan (%25-%75)**	**Mean±SD**	**Medyan (%25-%75)**	
8-OHdG (pg/mL)	136.31±31.81	124.32 (110.39-158.86)	83.66±32.27	89.64 (59.83-107.98)	0.001 *

*p<0.05 düzeyinde anlamlı, Mann Whitney U testi

Şekil 2. Hasta ve kontrol gruplarında çalışılan 8-OHdG parametresinin Medyan (%25-75) değerleri grafiği



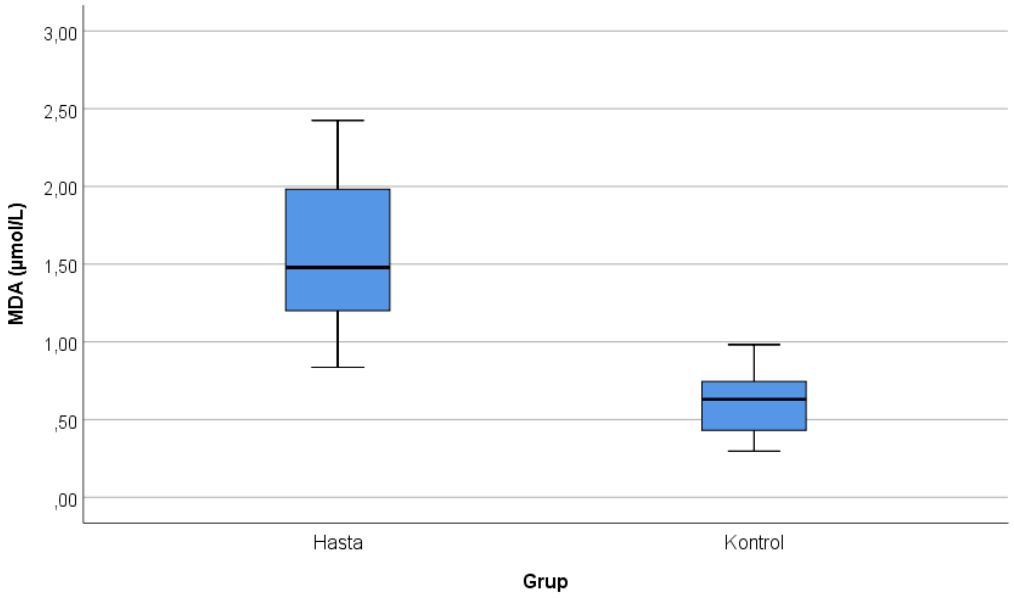
MDA değerinin hasta ve kontrol grubu arasındaki ilişkiyi inceleyen istatiksel grafiklerde anlamlı fark bulunmuştur (p <0.001).

Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarında çalışılan MDA (µmol/L) parametresinin ortalama ± SD ve Medyan (%25-75) değerleri

Değişkenler	Hasta (n=25)		Kontrol (n=25)		**p**
	Mean±SD	**Medyan (%25-%75)**	**Mean±SD**	**Medyan (%25-%75)**	
MDA (µmol /L)	1.65 ± 0.66	1.48(1.20-1.98)	0.61 ± 0.19	0.63(0.43-0.75)	0.001 *

*p<0.05 düzeyinde anlamlı, Mann Whitney U testi

Şekil 3. Hasta ve kontrol gruplarında çalışılan MDA (µmol /L) parametresinin Medyan (%25-75) değerleri grafiği



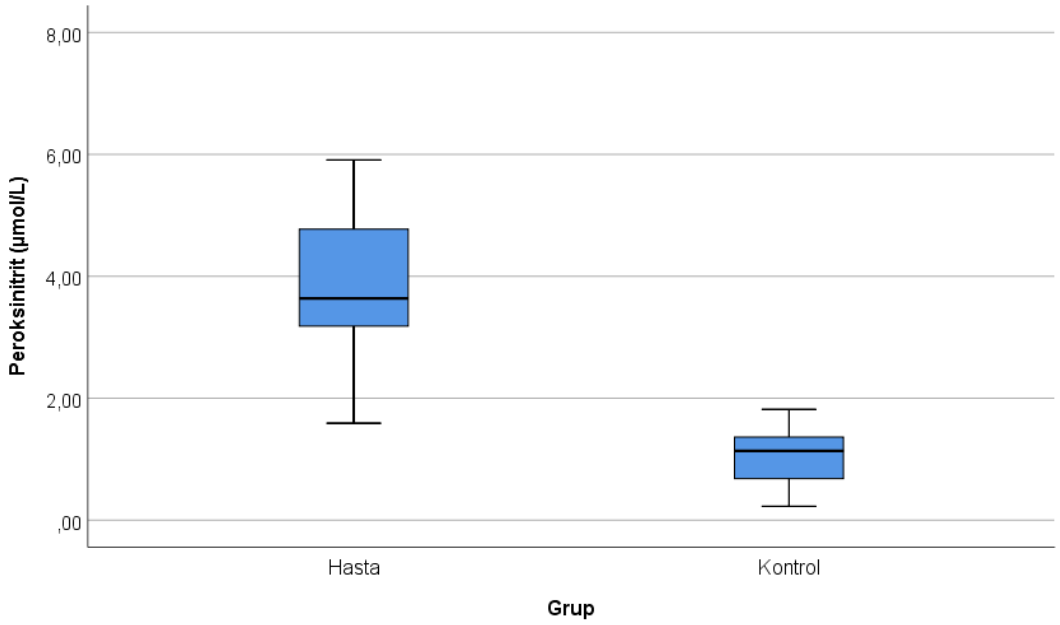
Peroksinitrit değeri hasta grubu içerisinde ve kontrol grubu içerisinde incelenmiş olup hasta grubu ve kontrol grubunda ortalama değer istatiksel olarak hesaplanmıştır. Peroksinitrit hasta ve kontrol grubu arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p <0.001).

Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarında çalışılan Peroksinitrit (µmol /L) parametresinin ortalama ± SD ve Medyan (%25-75) değerleri

Değişkenler	Hasta (n=25)		Kontrol (n=25)		**p**
	Mean±SD	**Medyan (%25-%75)**	**Mean±SD**	**Medyan (%25-%75)**	
Peroksinitrit (µmol /L)	3.96 ± 1.75	3.64 (3.18-4.77)	1.03 ± 0.47	1.14 (0.68-1.36)	0.001 *

*p<0.05 düzeyinde anlamlı, Mann Whitney U testi

Şekil 4. Hasta ve kontrol gruplarında çalışılan Peroksinitrit parametresinin Medyan (%25-75) değerleri grafiği



Hasta ve kontrol grubunda YKL-40 değerinin 8-OHdG, MDA ve $ONOO^-$ parametreleri ile ilişkisini inceleyen grafiklerde hasta grubunun YKL-40 değerinin 8-OHdG değeri ile arasında pozitif yönde orta şiddette bir ilişki bulunmuştur. Hasta grubunda YKL-40' ın MDA ve $ONOO^-$ parametreleri arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 8. YKL-40' ın diğer 8-OHdG, MDA ve Peroksinitrit ile arasındaki korelasyon incelenmesi

Grup			YKL-40 (ng/mL)	8-OHdG (pg/mL)	MDA(µmol /L)	Peroksinitrit (µmol /L)
Hasta	YKL-40 (ng/mL)	r	1.000	0.575**	0.297	0.026
		P	.	0.003	0.149	0.904
		N	25	25	25	25
Kontrol	YKL-40 (ng/mL)	r	1.000	0.461*	0.040	0.334
		P	.	0.020	0.851	0.103
		N	25	25	25	25

*p<0.05 düzeyinde anlamlı, r: Spearman rank korelasyon katsayısı: 0-0.2: çok zayıf, 0.2-0.4: zayıf, 0.4-0.6: orta, 0.6-0.8: güçlü, 0.8-1.0: çok güçlü

Hasta ve kontrol grubunun 8-OHdG enziminin YKL-40, MDA ve Peroksinitrit parametreleri arasındaki ilişki istatiksel olarak incelendiğinde hasta grubunda 8-OHdG değerinin YKL-40 değeri ile arasında pozitif yönde orta şiddette bir ilişki bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubunda 8-OHdG değerinin MDA ve Peroksinitrit parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Tablo 9. 8-OHdG'ın YKL-40, MDA ve Peroksinitrit ile arasındaki korelasyon incelenmesi

Grup			YKL-40 (ng/mL)	8-OHdG (pg/mL)	MDA(µmol /L)	Peroksinitrit (µmol /L)
Hasta	8-OHdG (pg/mL)	r	0.575**	1.000	0.257	0.184
		P	0.003	.	0.215	0.378
		N	25	25	25	25
Kontrol	8-OHdG (pg/mL)	r	0.461*	1.000	0.075	0.334
		P	0.020	.	0.723	0.103
		N	25	25	25	25

*p<0.05 düzeyinde anlamlı, r: Spearman rank korelasyon katsayısı: 0-0.2: çok zayıf, 0.2-0.4: zayıf, 0.4-0.6: orta, 0.6-0.8: güçlü, 0.8-1.0: çok güçlü

MDA değerinin hasta ve kontrol gruplarında YKL-40, 8-OHdG ve Peroksinitrit parametreleri ile korelasyon analizinde istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo10. MDA'nın YKL-40, 8-OHdG ve Peroksinitrit parametreleri ile arasındaki korelasyon incelenmesi

Grup			YKL-40 (ng/mL)	8-OHdG (pg/mL)	MDA (µmol /L)	Peroksinitrit (µmol /L)
Hasta	MDA (µmol /L)	r	0.297	0.257	1.000	-0.131
		P	0.149	0.215	.	0.534
		N	25	25	25	25
Kontrol	MDA (µmol /L)	r	0.40	0.075	1.000	0.077
		P	0.851	0.723	.	0.714
		N	25	25	25	25

*p<0.05 düzeyinde anlamlı, r: Spearman rank korelasyon katsayısı: 0-0.2: çok zayıf, 0.2-0.4: zayıf, 0.4-0.6: orta, 0.6-0.8: güçlü, 0.8-1.0: çok güçlü

Peroksinitrit değerinin YKL-40, 8-OHdG ve MDA parametrelerinin hasta ve kontrol grubunda herhangi bir korelasyon tespit edilmedi.

Tablo 11. Peroksinitritin YKL-40, 8-OHdG ve MDA parametreleri ile arasındaki korelasyon incelenmesi

Grup			YKL-40 (ng/mL)	8-OHdG (pg/mL)	MDA (µmol /L)	Peroksinitrit (µmol /L)
Hasta	Peroksinitrit (µmol /L)	r	0,26	0,184	-0,131	1,000
		P	0,904	0,378	0,534	.
		N	25	25	25	25
Kontrol	Peroksinitrit (µmol /L)	r	0,334	-0,037	-0,077	1,000
		P	0,103	0,861	0,714	.
		N	25	25	25	25

*p<0.05 düzeyinde anlamlı, r: Spearman rank korelasyon katsayısı: 0-0.2: çok zayıf, 0.2-0.4: zayıf, 0.4-0.6: orta, 0.6-0.8: güçlü, 0.8-1.0: çok güçlü

5. TARTIŞMA

Hidradenitis Süpürativa, apokrin ter bezinin lokalize olduğu perianal, inguanal, gluteal, meme areolası alanlarda folikül tıkanması sonucu nodül, fistül ve skar oluşumu gözlenen kronik inflamatuar deri hastalığıdır (6). Hidradenitis Süpürativa, akne konglobata, disekan selülit ve pilonidal sinüs foliküler oklüzyon tetradı olarak adlandırılan foliküler tıkanma ile karakterize hastalık grubuna dahil edilmiştir (7, 8). Hastalığın patogenezi net bilinmemekle acne inversa modülasyonu olduğu düşünülmekte bundan dolayı Acne İnversa olarak adlandırılması önerilmektedir (10). Hastalığın görülme sıklığı %0.03-4.1 (6). Hastalığın prevelansı kadınlarda erkeklere göre daha yüksek ancak erkeklerde hastalık daha şiddetli seyretmektedir. Puberte sonrası 20-30 yaşlarda en sık rastlanılmaktadır (14). Genetik yatkınlık, sigara tüketimi, obezite ve mekanik stres predispozan faktörlerdir (22, 27, 30). İrritabl bağırsak sendromu, metabolik sendrom, Crohn hastalığı ve Psoriasis gibi deri hastalıklarıyla komorbid seyreden bir hastalıktır (44, 45, 48). İnflamasyon durumunda İnterlökin-8 (IL-8), IL-10, IL-16, IL-17, IL-20, IL-22, IL-23 ve TNF-alfa gibi inflamasyon öncüleri sitokin üretimi ile immün sistemi uyarmaktadır (35).

YKL-40 Kitinaz; Kitinaz-3 benzeri protein, insan kıkırdak glikoprotein-39 gibi farklı adlandırmalara sahip insan glikoproteindir. YKL-40, glikozil hidrolaz 18' in üyesi olup glikozidik aktivitesi bulunmamaktır (49, 50). YKL-40 serum seviyesi inflamasyon varlığında yükselmektedir. İnflamasyon durumunda bağışıklık sistemi elemanları, malignite, endotel hücre ve kondrositlerde YKL-40 enzimi üretimi yapılmaktadır (53). YKL-40'ın molekül yapısı her ne kadar aydınlatılmış olsa da etki mekanizması ile ilgili net bilgi yoktur (55). Hidradenitis Süpürativa ile YKL-40 biyobelirteci arasındaki ilişkiyi inceleyen iki çalışma bulunmaktadır. YKL-40 enzim değerinin inflamasyon varlığında yükselmesi ve Hidradenitis Süpürativa' nın sistemik ve lokal inflamasyon ile karakterize bir hastalık olması HS tanısında YKL-40, hastalığın yeni biyobelirteci olabileceği ifade edilmiştir (1, 60).

Yapılan bir çalışmada yedi tane orta ve şiddetli HS tanısı almış hastaların, meme kanseri olan iki hastadan alınan ve sağlıklı iki kişiden alınan doku örneklerinin ışık mikroskobunda YKL-40 ekspresyonu incelenmiştir. Meme kanseri ve sağlıklı kişiler

çalışmanın kontrol grubunu oluşturmaktadır. Meme kanseri olan doku örneklerinde YKL-40 ekspresyonu çok fazla olduğu, sağlıklı dokuda HS tanılı hastaların lezyonsuz ciltten alınan doku YKL-40 ekspresyonunun benzer olduğu gözlemlenmiştir. HS tanılı hastaların lezyonlu deride YKL-40 ekspresyonunun şiddetli olduğu tespit edilmiştir. YKL-40 ekspresyonunun enzimin serum düzeylerine yansımasında bir etken olabilir sonucuna varılmıştır (1). Matusiak L ve ark. HS ile YKL-40 biyobelirteci arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmayı yapmışlardır. 61 HS tanısı almış hasta ile 26 sağlıklı gönüllüden oluşan çalışmada hasta grubunda serum YKL-40 seviyeleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda hastalık şiddeti arttıkça serum YKL-40 seviyelerinde de anlamlı artış gözlemlenmiştir. WBC, CRP ve sIL-2R değerleri inflamasyon varlığında yükselen biyobelirteçlerdir. Hastaların WBC, CRP ve sIL-2R değerleri de incelenmiş olup hasta ve kontrol grubu ile arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. YKL-40' ın HS hastalığında daha duyarlı biomarker olabileceği bu çalışmada ileri sürülmüştür (60). Mevcut tez çalışmasında ise 25 hasta ve 25 kontrol grubu örnekleminden oluşmakta ve serum YKL-40 düzeyini hasta grubunda kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu bulduk.

YKL-40 enzimi, organizmada inflamasyon varlığında immün sistem elemanlarından üretildiği birçok çalışma ile gösterilmiştir. Pyoderma gangrenosum (PG), patofizyolojisi tam bilinmemekle nötrofil kaynaklı deride ülser ile karakterize nadir görülen otoinflamatuar bir hastalıktır. YKL-40 düzeyi ile PG hastalığı arasındaki ilişkiyi 48 hasta ve 40 sağlıklı kontrol grubu ile yapılan çalışmada PG tanılı hastalarda YKL-40 serum seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (53).

YKL-40'ın eklem sıvısında ve kıkırdak hücreler tarafından üretildiğini göstermeyi amaçlayan bir çalışmada; eklem sıvısının azalması ile ortaya çıkan ve inflamasyon ile de karakterize bir hastalık olan Osteoartrit tanısı almış 100 hasta dahil edilmiş. Serum YKL-40 enzim değerinin cinsiyet ile ilişkisi incelenmiş olup istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Sinoviyal sıvının serum YKL-40 düzeyi ile karşılaştırılması sonucu eklem sıvısında daha yüksek düzeylerde YKL-40 seviyesinin anlamlı olduğu tespit edilmiştir (78). Conrozier ve ark.' nın enine kesitsel çalışmalarında hasta ve kontrol grubu istatiksel olarak karşılaştırıldığında serum YKL-40 düzeyinin ve sistemik inflamasyon seviyesinin hasta grubunda anlamlı yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Yine bu çalışmada da cinsiyetin enzim seviyelerinde anlamlı bir faktör olmadığı rapor edilmiştir (79).

YKL- 40 enzimi ile kolorektal kanseri olan hastaların ameliyat sonrası hayatta kalım ilişkisini inceleyen çalışmaya 603 hasta dahil edilmiş. Ameliyat öncesi YKL-40 düzeyinin yüksek olduğu hastaların ameliyat sonrası hayatta kalma sürelerinin daha kısa olduğu tespit edilmiş ve bu durum istatiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (80). Prostat kanseri ile Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) hastalığında serum YKL-40 seviyesini araştıran çalışmada Prostat kanseri olan 34 hastanın serum YKL-40 seviyesi BPH hastalarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Prostat kanserindeki yüksek YKL-40 seviyesi ise tümörün vücutta yayıldığı evrede anlamlı bulunmuştur (81). Yilmaz Ö ve ark.' ları Özefagus kanseri olan hastaların serum YKL-40 düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırmış olup farkın yüksekliğinin anlamlı olduğu sonucuna varmışlardır (82). YKL-40 seviyeleri kanser hastalarında yükseldiği birçok çalışmada gösterilmiş olup tümör hücrelerinden YKL-40 enzimi salgılandığı sonucuna varılmış ancak boylamsal yapılan çalışmalara hala ihtiyaç duyulmaktadır.

Psöriasis yaygın inflamatuar deri hastalığı olup gümüş renkte pul pul döküntüler ile karakterizedir. Medikal tedavinin hastalığın prognozunda iyilik halinin arttırılması amacıyla daha hassas, duyarlı biyobelirteç araştırmasında YKL-40 glikoproteini üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Sedef hastalığına sahip ortalama yaşın 48.56 olduğu 55 hasta ve ortalama yaşı 45.5 olan 37 sağlıklı kontrol grubunda serum YKL-40 seviyeleri ölçülmüş olup hasta grubunda anlamlı yüksek olduğu bulunmuş. YKL-40 enzim seviyesi, inflamasyon belirteci olan CRP ve WBC' ye kıyas ile hasta popülasyonunun çoğunluğunda artmış olduğu rapor edilmiştir (83). Ataseven A ve ark. 56 psoriasis tanılı hasta ve 34 sağlıklı kontrol grubu, inflamasyon biyobelitreci olan YKL-40 ile arasındaki ilişkiyi incelemiş olup hasta ve kontrol grubu arasında YKL-40 düzeyinde anlamlı fark bulunamamıştır (84). Metotreksat tedavisi alan 48 Psoriasis hastasının sağlıklı kontrol grubuna göre YKL-40 seviyesinin yüksekliği anlamlı bulunmamış olup tedavi öncesi ve sonrası YKL-40 düzeylerinde bir değişim gözlenmemiştir (85). Fototerapi tedavi yöntemi kullanan 30 Psoriasis hasta ve 20 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan çalışmada; hastaların serum YKL-40 düzeyleri kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş aynı zamanda tedavi sonrasında YKL-40 enzim seviyesinde düşüş tespit edilmiştir (86). Psoriasis ve YKL-40 arasındaki ilişki net olarak açıklanamamış olup çelişkiler ile karşılaşılmaktadır. Bu sebeple konu üzerinde daha detaylı araştırmalar ihtiyaç duyulmaktadır.

Vücudun oksidan ve antioksidan dengesi endojen ve ekzojen nedenlerden kaynaklı denge her iki yöne eğilim gösterebilir. Dengenin oksidan lehine kayması sonucu hücre hasarı, yaşlanma ve hücre ölümü ile sonuçlanabilir. Oksidatif hasar, inflamatuar hastalıklar, diyabet, Alzheimer ve Parkinson ve birçok hastalığın patofizyolojisinde rol oynar (4, 61, 62). DNA zincirinde yer alan yüksek Guanin bazının serbest radikaller ile etkileşimi sonucu 8-OHdG ürünü oluşur ve oksidatif hasar meydana getirir. DNA hasar tespitinde en hassas, duyarlı ve belirgin biyobelirteç 8-OHdG'dir (64, 65). Çalışmamızda HS hastalarının serum 8-OHdG seviyeleri kontrol grubu ile değerlendirildiğinde serum seviyeleri hasta grubunda istatiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı bulundu ($p<0,001$). Hidradenitis Süpürativa hastalığının DNA hasar belirteci olan 8-OHdG ile daha önce çalışma yapılmamıştır. Hidradenitis Süpürativa hastalığı inflamasyon ile karakterize bir hastalık olup reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretilmesi ve dolayısıyla oksidatif hasara neden olabileceği düşünülmektedir.

DNA hasar modifikasyonu olan 8-OHdG kardiyovasküler hastalık, Tip 2 DM, barsak hastalıkları ve böbrek hastalıkları gibi birçok hastalıkların patogenezinde rol oynadığı ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Kolorektal kanseri olan 47 hastadan oluşan tümör doku ile normal doku örneklerinin 8-OHdG düzeyleri UV dedektörlü yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi ile ölçülmüş. Erkek ve 65 yaş ve üstü hastalarda 8-OHdG değeri, tümör dokuda normal dokuya göre istatistiksel olarak yüksekliği olduğu bulunmuştur. Hastalık evresi ve 8-OHdG değeri arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmedi (87). LIU Xing ve ark.' nın 24 stabil KOAH ve hastalığın aktif olduğu döneme sahip 110 hasta ve 20 sağlıklı gönüllüde 8-OHdG serum seviyelerini incelemiş oldukları çalışmada hastalığın akut alevlenme geçiren hastaların diğer gruplara kıyasla 8-OHdG seviyesinin yüksekliği anlamlı bulunmuştur. 8-OHdG seviyesi, inflamasyon belirteçleri olan CRP ile pozitif korelasyon istatiksel olarak ortaya konulmuştur (88). İnflamatuar deri hastalıklarından psoriasis ve atopik dermatit ve sağlıklı gönüllüden oluşan bir çalışmada idrar 8-OHdG seviyesi psoriasis hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre fark anlamlı yüksek bulunmuş olup atopik dermatitte fark anlamlı bulunmamıştır (67).

Tsuboi H ve ark.' nın 17 atopik dermatit ve 17 sağlıklı gönüllünün dahil edildiği idrar 8-OHdG düzeyi ile ilişkisini inceleyen çalışmada hastaların sağlıklı gönüllü grubuna kıyasla DNA hasar ürünü olan idrar 8-OHdG seviyesi anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir (89).

Çoklu doymamış yağ asitlerinin sahip olduğu çift bağların fazlalığı nedeniyle oksidasyona maruziyeti yüksektir. $^{\bullet}OH$ radikali lipit peroksidasyon basamaklarını başlatır ve son ürün olarak Hegzenal, MDA ve 4-hidroksinonenal (HNE) oluşur (68, 69). Çalışmamızda lipid peroksidasyon ürünü MDA'nın ölçümü yapılıp hasta ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. Lipid peroksidasyonu hastalığın patogenezinde yer alabileceği düşüncesini akla getirmektedir. Bunun doğrulanabilmesi için çalışmamız ileride yapılacak olan çalışmalara örnek olup Hidradenitis Süpürativa ile MDA ilişkisini araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

Serbest radikallerin organizmada meydana getirdiği hasar birçok hastalığın patogenezinde rol almaktadır. Baş- boyun bölgesinde malign tümörlü 27 hasta ve 17 sağlıklı gönüllünün dahil olduğu çalışmada lipid peroksidasyon ürünü olan MDA ve enzimatik antioksidan olan süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) serum seviyeleri istatistiksel olarak karşılaştırılıp değerlendirildiğinde hasta grubunun kontrol grubuna göre MDA düzeyi farkı anlamlı bulunmuştur (90). Sedef hastalığında oksidatif hasarın patogenezde rolünü araştırma amacıyla yapılan çalışmada; 23 psoriasis tanılı hasta ve 23 sağlıklı kontrolden alınan serum örneklerinde NO ve MDA aynı zamanda Psoriasisli hastaların lezyonlu deri doku örneği ile lezyonsuz deri doku örneklerinde MDA oksidasyon ürünü incelenmiş olup hasta grubunun kontrol grubuna kıyasla serum MDA ve NO düzey yüksekliği anlamlı bulunmuştur. Lezyonlu deride MDA değeri lezyonsuz deriye kıyasla yüksek bulunmuş olup istatiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak hastalığın şiddeti ile MDA seviyesi anlamlı bulunmamıştır (91). 40 Psoriasis tanılı hasta ve 40 sağlıklı kontrol örnekleminden oluşan çalışmada MDA' nın hastalığın aktif döneminde yüksek seviyelerde olması hastalığın aktif olmadığı ve sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Sağlıklı kontroller ile hastalığın aktif olmadığı sedef hastalarında MDA düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır (92).

Serbest radikallerden $O_2^{\bullet-}$ ve $NO^{\bullet}$ tepkimeye girerek serbest radikal olmayan ancak bu serbest radikallerden daha yıkıcı, zararlı ve oksidan olan $ONOO^-$ oluşur. Organizmada bazal $ONOO^-$ bulunmaktadır ve zararlı etkisi yoktur ancak serbest radikal dengesizliğinde $ONOO^-$ oluşumu artar ve hasar ürünü olarak etki gösterir. İmmün sistem hastalıkları, sinir sistemi hastalıkları ve kardiyovasküler hastalıklar da dahil birçok hastalığın

patogenezinde rol oynamaktadır (72-74). Otizm sosyal iletişim ve etkileşimde güçlük, sınırlı tekrarlayıcı ilgi alanları ve dil gelişiminde gerilik olarak belirti gösteren bir nörogelişimsel bozukluktur. Oksidatif hasarın Otizm hastalığının patofizyolojisindeki rolünün araştırıldığı kesitsel çalışmada 3-12 yaş aralığında otizm tanısı almış 40 vaka ile 40 kontrolden oluşan örneklemde oksidatif hasar ürünlerinden serum $ONOO^-$ düzeyi araştırılmış. $ONOO^-$ değeri vaka grubunda anlamlı yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ancak hastalık şiddetinin değişkenliğinde $ONOO^-$ değerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır (93). Hidradenitis Süpürativa hastalığında nitrozatif hasar ürünü olan $ONOO^-$ ile ilgili daha öncesinde çalışma yapılmamıştır. Yapmış olduğumuz çalışmada hasta grubunda serum $ONOO^-$ değer kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuştur. $ONOO^-$ birçok hastalığın patogenezinde rol oynadığı gibi Hidradenitis Süpürativa'nın da gelişmesi ve organizmaya etkisi bulunabilir ve hastalığın tanısında biyobelirteç olarak da kullanılabilir. HS' de $ONOO^-$ hasar ürününü araştıran gelecekteki çalışmalar HS ve oksidatif hasar arasındaki ilişkiyi aydınlatma yolunda yardımcı olacaktır.

6. SONUÇ

Organizmada inflamasyon varlığında üretimi artan YKL-40 düzeyleri Hidradenitis Süpürativa hastalarının serum değerlerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Lipid peroksidasyon ürünü MDA, nitrozatif stres belirteci olan $ONOO^-$ ve DNA oksidatif hasar biyobelirteci olan 8-OHdG serum düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu tespit edildi. Ayrıca YKL-40 ile 8-OHdG arasında pozitif korelasyon bulundu. YKL-40, 8-OHdG, MDA ve $ONOO^-$ parametreleri HS hastalığın patogenezinde rol oynayabilir ve hastalığın tanısında biyobelirteç olarak kullanılabilir. En iyi bilgimize göre, HS hastalığında YKL-40 parametresinin çalışıldığı iki çalışma var, fakat 8-OHdG, MDA ve $ONOO^-$ dahil edildiği herhangi bir çalışma rastlamadık. Bu parametrelerin HS hastalığındaki rolünün anlaşılabilmesi için gelecekte daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Salomon J, Piotrowska A, Matusiak Ł, Dzięgiel P, Szepietowski JC. Chitinase-3-like Protein 1 (YKL-40) Is Expressed in Lesional Skin in Hidradenitis Suppurativa. In Vivo. 2019;33(1):141-143.
2. Wang SC, Wang SC, Alavi A, Alhusayen R, Bashash M, Sibbald RG. Hidradenitis Suppurativa: A Frequently Missed Diagnosis, Part 2: Treatment Options. Adv Skin Wound Care. 2015;28(8):372-380; quiz 381-372.
3. Bakırcı EM, Ünver E, Değirmenci H, Kıvanç T, Günay M, Hamur H, Büyüklü M, Ceyhun G, Topal E, Çoban TA. Serum YKL-40/chitinase 3-like protein 1 level is an independent predictor of atherosclerosis development in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Turk Kardiyol Dern Ars. 2015;43(4):333-339.
4. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. Faseb j. 2003;17(10):1195-1214.
5. Karayağmurlu E, Elboğa G, Şahin Ş K, Karayağmurlu A, Taysı S, Ulusal H, Altındağ A. Effects of electroconvulsive therapy on nitrosative stress and oxidative DNA damage parameters in patients with a depressive episode. Int J Psychiatry Clin Pract. 2022;26(3):259-268.
6. EngİN B, Atakan N, BaŞKan EB, ÖZÇInar B, Alpsoy E, Borlu M, ÖZgÜR FF, ÇAkmakÇI M. Türkiye Hidradenitis Süpürativa Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türkiye Klinikleri Dermatoloji Dergisi. 2021;31(1):57-80.
7. Tilles G. Verneuil et la maladie de Verneuil : aperçu historique. İçinde: Jemec GBE, Revuz J, Leyden JJ (Editörler). Hidradénite suppurée. Paris: Springer Paris, 2008: s.5-11.
8. Kirçuval D, Tüzün B, Korkut C. Folliküler Oklüzyon Triadı Olan Bir Olgu. Turkiye Klinikleri Tip Bilimleri Dergisi. 2004;24:291-294.
9. Isgor A. Hidradenitis Suppurativa. Ankem Dergisi. 2012;25:121-124.
10. Chen W, Plewig G. Should hidradenitis suppurativa/acne inversa best be renamed as "dissecting terminal hair folliculitis"? Exp Dermatol. 2017;26(6):544-547.
11. Garg A, Kirby JS, Lavian J, Lin G, Strunk A. Sex- and Age-Adjusted Population Analysis of Prevalence Estimates for Hidradenitis Suppurativa in the United States. JAMA Dermatol. 2017;153(8):760-764.
12. Vazquez BG, Alikhan A, Weaver AL, Wetter DA, Davis MD. Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County, Minnesota. J Invest Dermatol. 2013;133(1):97-103.
13. Bianchi L, Caposiena Caro RD, Ganzetti G, Molinelli E, Dini V, Oranges T, Romanelli M, Fabbrocini G, Monfrecola G, Napolitano M, Egan CG, Musumeci ML, Lacarrubba F, Micali G, Passoni E, Calzavara-Pinton PG, Venturini M, Zanca A, Offidani AM. Sex-related differences of clinical features in hidradenitis suppurativa: analysis of an Italian-based cohort. Clin Exp Dermatol. 2019;44(5):e177-e180.
14. von der Werth JM, Williams HC. The natural history of hidradenitis suppurativa. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2000;14(5):389-392.
15. Vlassova N, Kuhn D, Okoye GA. Hidradenitis suppurativa disproportionately affects African Americans: a single-center retrospective analysis. Acta Derm Venereol. 2015;95(8):990-991.
16. Prens E, Deckers I. Pathophysiology of hidradenitis suppurativa: An update. J Am Acad Dermatol. 2015;73(5 Suppl 1):S8-11.
17. Dany M, Elston D. Gene expression of sphingolipid metabolism pathways is altered in hidradenitis suppurativa. J Am Acad Dermatol. 2017;77(2):268-273.e266.

18. Nazary M, van der Zee HH, Prens EP, Folkerts G, Boer J. Pathogenesis and pharmacotherapy of Hidradenitis suppurativa. Eur J Pharmacol. 2011;672(1-3):1-8.
19. Chu CB, Yang CC, Tsai SJ. Hidradenitis suppurativa: Disease pathophysiology and sex hormones. Chin J Physiol. 2021;64(6):257-265.
20. Zouboulis CC, Benhadou F, Byrd AS, Chandran NS, Giamarellos-Bourboulis EJ, Fabbrocini G, Frew JW, Fujita H, González-López MA, Guillem P, Gulliver WPF, Hamzavi I, Hayran Y, Hórvath B, Hüe S, Hunger RE, Ingram JR, Jemec GBE, Ju Q, Kimball AB, Kirby JS, Konstantinou MP, Lowes MA, MacLeod AS, Martorell A, Marzano AV, Matusiak Ł, Nassif A, Nikiphorou E, Nikolakis G, Nogueira da Costa A, Okun MM, Orenstein LAV, Pascual JC, Paus R, Perin B, Prens EP, Röhn TA, Szegedi A, Szepietowski JC, Tzellos T, Wang B, van der Zee HH. What causes hidradenitis suppurativa ?-15 years after. Exp Dermatol. 2020;29(12):1154-1170.
21. Pink AE, Simpson MA, Desai N, Trembath RC, Barker JNW. γ-Secretase mutations in hidradenitis suppurativa: new insights into disease pathogenesis. J Invest Dermatol. 2013;133(3):601-607.
22. Wang Z, Yan Y, Wang B. γ-Secretase Genetics of Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Literature Review. Dermatology. 2021;237(5):698-704.
23. Canoui-Poitrine F, Le Thuaut A, Revuz JE, Viallette C, Gabison G, Poli F, Pouget F, Wolkenstein P, Bastuji-Garin S. Identification of three hidradenitis suppurativa phenotypes: latent class analysis of a cross-sectional study. J Invest Dermatol. 2013;133(6):1506-1511.
24. Kelleher RJ, 3rd, Shen J. Genetics. Gamma-secretase and human disease. Science. 2010;330(6007):1055-1056.
25. Panza F, Frisardi V, Imbimbo BP, Capurso C, Logroscino G, Sancarlo D, Seripa D, Vendemiale G, Pilotto A, Solfrizzi V. REVIEW: γ-Secretase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease: The current state. CNS Neurosci Ther. 2010;16(5):272-284.
26. Li T, Wen H, Brayton C, Das P, Smithson LA, Fauq A, Fan X, Crain BJ, Price DL, Golde TE, Eberhart CG, Wong PC. Epidermal growth factor receptor and notch pathways participate in the tumor suppressor function of gamma-secretase. J Biol Chem. 2007;282(44):32264-32273.
27. Fabbrocini G, De Vita V, Donnarumma M, Russo G, Monfrecola G. South Italy: A Privileged Perspective to Understand the Relationship between Hidradenitis Suppurativa and Overweight/Obesity. Skin Appendage Disorders. 2016;2(1-2):52-56.
28. Kromann CB, Ibler KS, Kristiansen VB, Jemec GB. The influence of body weight on the prevalence and severity of hidradenitis suppurativa. Acta Derm Venereol. 2014;94(5):553-557.
29. Damiani G, Mahroum N, Pigatto PDM, Pacifico A, Malagoli P, Tiodorovic D, Conic RR, Amital H, Bragazzi NL, Watad A, Adawi M. The Safety and Impact of a Model of Intermittent, Time-Restricted Circadian Fasting ("Ramadan Fasting") on Hidradenitis Suppurativa: Insights from a Multicenter, Observational, Cross-Over, Pilot, Exploratory Study. Nutrients. 2019;11(8).
30. Rosi E, Fastame MT, Silvi G, Guerra P, Nunziati G, Di Cesare A, Scandagli I, Ricceri F, Prignano F. Hidradenitis Suppurativa: The Influence of Gender, the Importance of Trigger Factors and the Implications for Patient Habits. Biomedicines. 2022;10(11).
31. Lipa K, Zając N, Owczarek W, Ciechanowicz P, Szymańska E, Walecka I. Does smoking affect your skin? Postepy Dermatol Alergol. 2021;38(3):371-376.
32. Thomsen SF, Sørensen LT. Smoking and skin disease. Skin Therapy Lett. 2010;15(6):4-7.
33. Sartorius K, Emtestam L, Jemec GBE, Lapins J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. British Journal of Dermatology. 2009;161(4):831-839.
34. König A, Lehmann C, Rompel R, Happle R. Cigarette Smoking as a Triggering Factor of Hidradenitis suppurativa. Dermatology. 1999;198(3):261-264.

35. Hoffman LK, Ghias MH, Lowes MA. Pathophysiology of hidradenitis suppurativa. Semin Cutan Med Surg. 2017;36(2):47-54.
36. Kimball AB, Okun MM, Williams DA, Gottlieb AB, Papp KA, Zouboulis CC, Armstrong AW, Kerdel F, Gold MH, Forman SB, Korman NJ, Giamarellos-Bourboulis EJ, Crowley JJ, Lynde C, Reguiai Z, Prens EP, Alwawi E, Mostafa NM, Pinsky B, Sundaram M, Gu Y, Carlson DM, Jemec GB. Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. N Engl J Med. 2016;375(5):422-434.
37. Revuz J. Hidradenitis suppurativa. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23(9):985-998.
38. Canoui-Poitrine F, Revuz JE, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, Poli F, Faye O, Bastuji-Garin S. Clinical characteristics of a series of 302 French patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. J Am Acad Dermatol. 2009;61(1):51-57.
39. Esmann S, Jemec GB. Psychosocial impact of hidradenitis suppurativa: a qualitative study. Acta Derm Venereol. 2011;91(3):328-332.
40. van der Zee HH, Jemec GB. New insights into the diagnosis of hidradenitis suppurativa: Clinical presentations and phenotypes. J Am Acad Dermatol. 2015;73(5 Suppl 1):S23-26.
41. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, Lapins J, Matusiak L, Prens EP, Revuz J, Schneider-Burrus S, Szepietowski JC, van der Zee HH, Jemec GB. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29(4):619-644.
42. Daoud M, Suppa M, Benhadou F, Daxhelet M, Njimi H, White J, Jemec G, Del Marmol V. Overview and comparison of the clinical scores in hidradenitis suppurativa: A real-life clinical data. Front Med (Lausanne). 2023;10:1145152.
43. Kimball AB, Jemec GB, Yang M, Kageleiry A, Signorovitch JE, Okun MM, Gu Y, Wang K, Mulani P, Sundaram M. Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. Br J Dermatol. 2014;171(6):1434-1442.
44. Gold DA, Reeder VJ, Mahan MG, Hamzavi IH. The prevalence of metabolic syndrome in patients with hidradenitis suppurativa. J Am Acad Dermatol. 2014;70(4):699-703.
45. Lee JH, Kwon HS, Jung HM, Kim GM, Bae JM. Prevalence and comorbidities associated with hidradenitis suppurativa in Korea: a nationwide population-based study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(10):1784-1790.
46. Nokdhes YN, Rutnumnoi T, Patthamalai P, Leeyaphan C. Follicular Dowling-Degos Disease with Hidradenitis Suppurativa: A Case Report and Review of the Literature. Case Rep Dermatol. 2021;13(3):530-536.
47. Yadav S, Singh S, Edakkanambeth Varayil J, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Davis MD, Wetter DA, Colombel JF, Loftus EV, Jr. Hidradenitis Suppurativa in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Cohort Study in Olmsted County, Minnesota. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(1):65-70.
48. Deckers IE, Benhadou F, Koldijk MJ, Del Marmol V, Horváth B, Boer J, van der Zee HH, Prens EP. Inflammatory bowel disease is associated with hidradenitis suppurativa: Results from a multicenter cross-sectional study. J Am Acad Dermatol. 2017;76(1):49-53.
49. Gamal El-Agamy A, Abdel Noor R, M. Mabrouk M, Ahmed El-Tatawy R, Salah Hegab D. Assessment of Serum Level of Chitinase-3-Like Protein-1 (Ykl-40) in Systemic Lupus Erythematosus Patients and Its Relation to Disease Activity. Journal of Advances in Medicine and Medical Research. 2023;35(1):28-37.
50. Johansen JS, Hvolris J, Hansen M, Backer V, Lorenzen I, Price PA. Serum YKL-40 levels in healthy children and adults. Comparison with serum and synovial fluid levels of YKL-40 in patients with osteoarthritis or trauma of the knee joint. Br J Rheumatol. 1996;35(6):553-559.

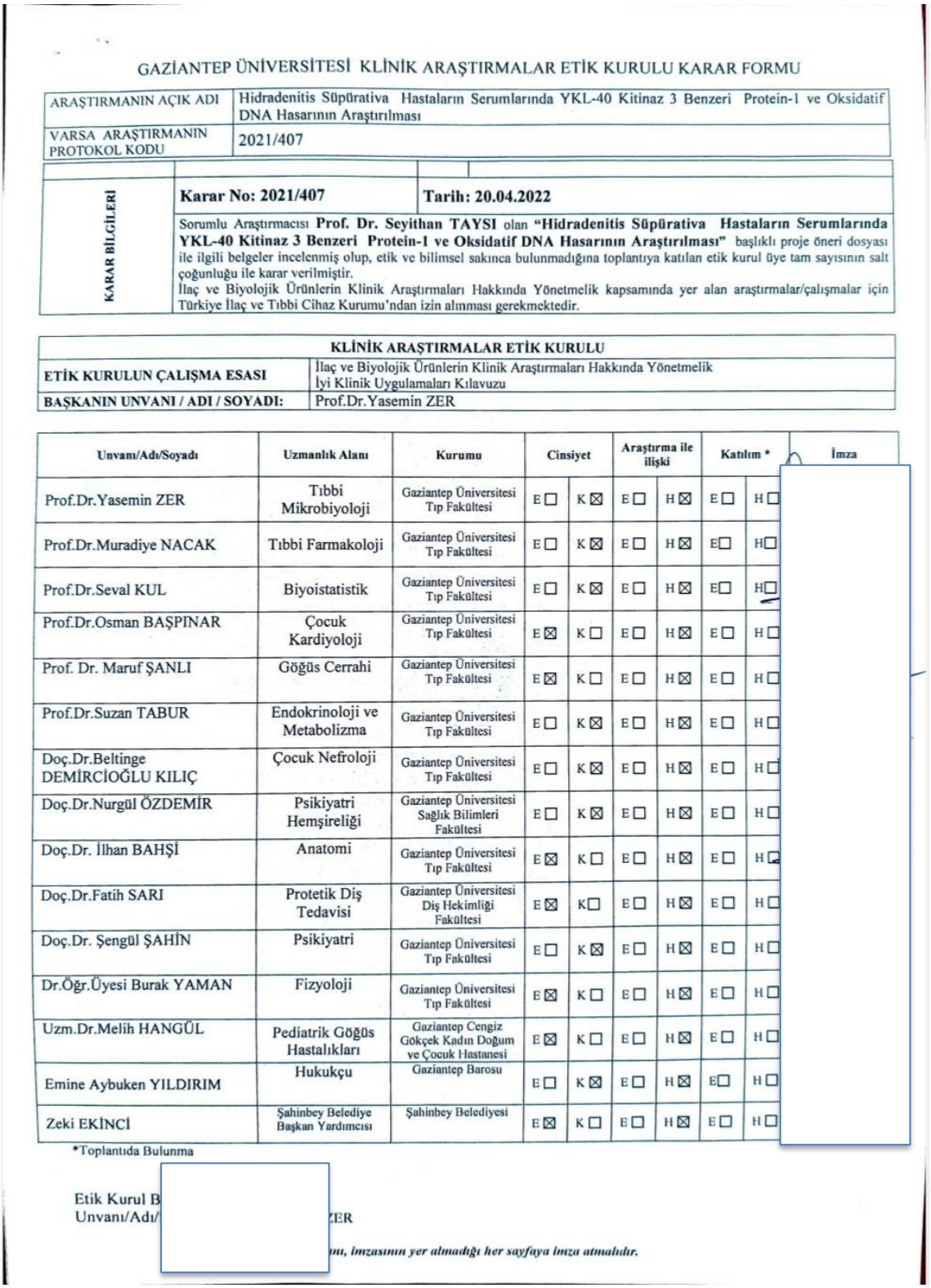
51. Johansen JS, Jensen BV, Roslind A, Nielsen D, Price PA. Serum YKL-40, a new prognostic biomarker in cancer patients? Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15(2):194-202.
52. Bilen H, Altinkaynak K, Sebin E, Aksoy H, Akcay F. Serum YKL-40 and MDA levels in Behcet disease. J Pak Med Assoc. 2016;66(10):1299-1302.
53. Jankowska-Konsur A, Łyko M, Rubas K, Nowicka-Suszko D, Maj J, Szepietowski JC. Chitinase-3-like Protein 1 (YKL-40): A New Biomarker of Inflammation in Pyoderma Gangrenosum. Acta Dermato-Venereologica. 2022;102:adv00646.
54. Fusetti F, Pijning T, Kalk K, Bos E, Dijkstra B. Crystal Structure and Carbohydrate-binding Properties of the Human Cartilage Glycoprotein-39. The Journal of biological chemistry. 2003;278:37753-37760.
55. Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Ramírez B, Rotellar F, Valentí V, Silva C, Gil MJ, Salvador J, Frühbeck G. Increased circulating and visceral adipose tissue expression levels of YKL-40 in obesity-associated type 2 diabetes are related to inflammation: impact of conventional weight loss and gastric bypass. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(1):200-209.
56. Dolin TG, Christensen IJ, Johansen AZ, Nielsen HJ, Jakobsen HL, Klein MF, Lund CM, Bojesen SE, Nielsen DL, Jensen BV, Johansen JS. Pre- and Perioperative Inflammatory Biomarkers in Older Patients Resected for Localized Colorectal Cancer: Associations with Complications and Prognosis. Cancers (Basel). 2021;14(1).
57. Dizili Ö. Endometrial karsinoma tanısı alan hastalarda YKL-40 glikoproteini seviyesinin değerlendirilmesi. 2017.
58. Salomon J, Matusiak Ł, Nowicka-Suszko D, Szepietowski JC. Chitinase-3-Like Protein 1 (YKL-40) Is a New Biomarker of Inflammation in Psoriasis. Mediators of Inflammation. 2017;2017:9538451.
59. Conrozier T, Carlier MC, Mathieu P, Colson F, Debard AL, Richard S, Favret H, Bienvenu J, Vignon E. Serum levels of YKL-40 and C reactive protein in patients with hip osteoarthritis and healthy subjects: a cross sectional study. Ann Rheum Dis. 2000;59(10):828-831.
60. Matusiak Ł, Salomon J, Nowicka-Suszko D, Bieniek A, Szepietowski JC. Chitinase-3-like Protein 1 (YKL-40): Novel Biomarker of Hidradenitis Suppurativa Disease Activity? Acta Derm Venereol. 2015;95(6):736-737.
61. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free Radicals in Biology and Medicine. Oxford University Press, 1999.
62. Ercan N, FİDANCI UR. Oksidatif DNA hasar ürünleri ve hastalıklar. Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi. 2012(2):40-57.
63. Ozcan O, Erdal H, Çakırca G, Yonden Z. Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. Journal of Clinical and Experimental Investigations. 2015;6.
64. Cadet J, Douki T, Gasparutto D, Ravanat JL. Oxidative damage to DNA: formation, measurement and biochemical features. Mutat Res. 2003;531(1-2):5-23.
65. Burçak G, Andican G. Oksidatif DNA hasari ve yaşlanma. Cerrahpaşa Tıp Dergisi. 2004;35(4).
66. Kardeh S, Moein SA, Namazi MR, Kardeh B. Evidence for the Important Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Acne. Galen Med J. 2019;8:e1291.
67. Nakai K, Yoneda K, Maeda R, Munehiro A, Fujita N, Yokoi I, Moriue J, Moriue T, Kosaka H, Kubota Y. Urinary biomarker of oxidative stress in patients with psoriasis vulgaris and atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23(12):1405-1408.
68. Kanner J, German JB, Kinsella JE. Initiation of lipid peroxidation in biological systems. Crit Rev Food Sci Nutr. 1987;25(4):317-364.
69. Catalá A. An overview of lipid peroxidation with emphasis in outer segments of photoreceptors and the chemiluminescence assay. Int J Biochem Cell Biol. 2006;38(9):1482-1495.

70. Sezer K, Keskin M. Sezer K, Keskin M. Serbest oksijen radikallerinin hastalıkların patogenezisindeki rolü. F.Ü. Sağ. Bil. Vet. Derg. 2014, 28(1), 49-56. 2014.
71. Sarween Alaqrawi AAB. Oxidative Stress In Patients With Acne Vulgaris Under Isotretinoin Treatment In Duhok, KRG, Iraq: Effect of Vitamin C. Journal of Pharmaceutical Negative Results. 2023:2742-2748.
72. Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. Proc Natl Acad Sci U S A. 1990;87(4):1620-1624.
73. Blough NV, Zafiriou OC. Reaction of superoxide with nitric oxide to form peroxonitrite in alkaline aqueous solution. Inorganic Chemistry. 1985;24:3502-3504.
74. Ahmad R, Hussain A, Ahsan H. Peroxynitrite: cellular pathology and implications in autoimmunity. J Immunoassay Immunochem. 2019;40(2):123-138.
75. Radi R, Rodriguez M, Castro L, Telleri R. Inhibition of mitochondrial electron transport by peroxynitrite. Arch Biochem Biophys. 1994;308(1):89-95.
76. Förstermann U, Mügge A, Alheid U, Haverich A, Frölich JC. Selective attenuation of endothelium-mediated vasodilation in atherosclerotic human coronary arteries. Circ Res. 1988;62(2):185-190.
77. MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. Eur J Pharmacol. 2001;429(1-3):195-207.
78. Väänänen T, Koskinen A, Paukkeri EL, Hämäläinen M, Moilanen T, Moilanen E, Vuolteenaho K. YKL-40 as a novel factor associated with inflammation and catabolic mechanisms in osteoarthritic joints. Mediators Inflamm. 2014;2014:215140.
79. Conrozier T, Carlier M-C, Mathieu P, Colson F, Debard AL, Richard S, Favret H, Bienvenu J, Vignon E. Serum levels of YKL-40 and C reactive protein in patients with hip osteoarthritis and healthy subjects: a cross sectional study. Annals of the Rheumatic Diseases. 2000;59(10):828-831.
80. Cintin C, Johansen JS, Christensen IJ, Price PA, Sørensen S, Nielsen HJ. Serum YKL-40 and colorectal cancer. Br J Cancer. 1999;79(9-10):1494-1499.
81. Çiçek T. Prostat kanserinin tanısında ve prostat kanserinin evrelemesinde serum YKL? 40 düzeyinin önemi.
82. Yilmaz Ö. Özefagus kanserli hastalarda Ykl-40 düzeyinin önemi.
83. Salomon J, Matusiak Ł, Nowicka-Suszko D, Szepietowski JC. Chitinase-3-Like Protein 1 (YKL-40) Is a New Biomarker of Inflammation in Psoriasis. Mediators Inflamm. 2017;2017:9538451.
84. Ataseven A, Kesli R. Novel inflammatory markers in psoriasis vulgaris: vaspin, vascular adhesion protein-1 (VAP-1), and YKL-40. Giornale italiano di dermatologia e venereologia : organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia. 2016;151(3):244-250.
85. Jensen P, Wiell C, Milting K, Poggenborg RP, Østergaard M, Johansen JS, Skov L. Plasma YKL-40: a potential biomarker for psoriatic arthritis? Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2013;27(7):815-819.
86. Abu El-Hamd M, Adam El Taieb M, Mahmoud AA, Mahmoud Samy O. Serum YKL-40 in patients with psoriasis vulgaris treated by narrow-band UVB phototherapy. Journal of Dermatological Treatment. 2019;30(6):545-548.
87. Płachetka A, Adamek B, Strzelczyk JK, Krakowczyk Ł, Migula P, Nowak P, Wiczkowski A. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in colorectal adenocarcinoma--is it a result of oxidative stress? Med Sci Monit. 2013;19:690-695.
88. Lıu X, Deng K, Chen S, Zhang Y, Yao J, Weng X, Zhang Y, Gao T, Feng G. 8-Hydroxy-2’-deoxyguanosine as a biomarker of oxidative stress in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Turk J Med Sci. 2019;49(1):93-100.

89. Tsuboi H, Kouda K, Takeuchi H, Takigawa M, Masamoto Y, Takeuchi M, Ochi H. 8-hydroxydeoxyguanosine in urine as an index of oxidative damage to DNA in the evaluation of atopic dermatitis. Br J Dermatol. 1998;138(6):1033-1035.
90. Yarıktaş M, Döner F, Doğru H, Aynalı G, Yönden Z, Delibaş N. Baş-boyun malign tümörlerinde malondialdehit düzeyleri ve antioksidan enzim aktiviteleri. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2003;10(4).
91. Şikar Aktürk A, Özdoğan H, Bayramgürler D, Çekmen M, Bilen N, Kıran R. Nitric oxide and malondialdehyde levels in plasma and tissue of psoriasis patients. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2012;26(7):833-837.
92. Relhan V, Gupta SK, Dayal S, Pandey R, Lal H. Blood thiols and malondialdehyde levels in psoriasis. The Journal of Dermatology. 2002;29(7):399-403.
93. Turgut FS, Karadağ M, Taysi S, Hangül Z, Gökçen C. Otizm ve Oksidatif Stres: Bir Vaka Kontrol Çalışması. Dicle Tıp Dergisi. 2022;49(4):645-652.

8. EKLER

EK 1: Etik kurul karar formu



GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hidradenitis Süpürativa Hastaların Serumlarında YKL-40 Kitinaz 3 Benzeri Protein-1 ve Oksidatif DNA Hasarının Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2021/407

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 2021/407**	**Tarih: 20.04.2022**
	Sorumlu Araştırmacısı **Prof. Dr. Seyithan TAYSI** olan **"Hidradenitis Süpürativa Hastaların Serumlarında YKL-40 Kitinaz 3 Benzeri Protein-1 ve Oksidatif DNA Hasarının Araştırılması"** başlıklı proje öneri dosyası ile ilgili belgeler incelenmiş olup, etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Yasemin ZER

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Yasemin ZER	Tıbbi Mikrobiyoloji	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	
Prof.Dr.Muradiye NACAK	Tıbbi Farmakoloji	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	
Prof.Dr.Seval KUL	Biyoistatistik	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	
Prof.Dr.Osman BAŞPINAR	Çocuk Kardiyoloji	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	
Prof. Dr. Maruf ŞANLI	Göğüs Cerrahi	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	
Prof.Dr.Suzan TABUR	Endokrinoloji ve Metabolizma	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	
Doç.Dr.Beltinge DEMİRCİOĞLU KILIÇ	Çocuk Nefroloji	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	
Doç.Dr.Nurgül ÖZDEMİR	Psikiyatri Hemşireliği	Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	
Doç.Dr. İlhan BAHŞİ	Anatomi	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	
Doç.Dr.Fatih SARI	Protetik Diş Tedavisi	Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	
Doç.Dr. Şengül ŞAHİN	Psikiyatri	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	
Dr.Öğr.Üyesi Burak YAMAN	Fizyoloji	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	
Uzm.Dr.Melih HANGÜL	Pediatrik Göğüs Hastalıkları	Gaziantep Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	
Emine Aybuken YILDIRIM	Hukukçu	Gaziantep Barosu	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	
Zeki EKİNCİ	Şahinbey Belediye Başkan Yardımcısı	Şahinbey Belediyesi	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	

*Toplantıda Bulunma

Etik Kurul B
Unvanı/Adı/ ZER

...mı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hidradenitis Süpürativa Hastaların Serumlarında YKL-40 Kitinaz 3 Benzeri Protein-1 ve Oksidatif DNA Hasarının Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2021/407

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Gaziantep Üniversitesi Hayvan Deneyleri Araştırma Merkezi Binası (GAÜNDAM) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 27310 Şehitkamil/Gaziantep
	TELEFON	0342 360 12 00-Dahili 4800
	FAKS	-
	E-POSTA	etikkurul@gantep.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Seyithan TAYSI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbî Biyokimya AD			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☒		
		Diğer ise belirtiniz :			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	

9. ÖZGEÇMİŞ

[redacted] yılında [redacted] doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Adıyaman'da tamamladım. Ondokuz Mayıs Üniveristesi Beslenme ve Diyetetik bölümünü 2014-2018 yıllarında okudum. 2020 yılında Kahta Devlet Hastanesinde Diyetisyen olarak göreve başladım ve görevime hala devam etmekteyim. 2021 yılında Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimi almaya başladım.