



PROJE BAŞVURU FORMU

Projenin Başlığı	İzotretinoin ile inflamatuvar barsak hastalıkları arasındaki ilişkinin fekal kalprotektin düzeyleri üzerinden incelenmesi Investigation of the relationship between isotretinoin and inflammatory bowel diseases through fecal calprotectin levels
Proje Yürütücüsü	Dr. Öğr. Üyesi Handan BİLEN
Birim/Bölüm/ABD (1)	Tıp Fakültesi/Dermatoloji ABD
Araştırmacı(lar)	Dr. Öğr. Üyesi Handan BİLEN Arş. Gör. Tunçay AĞKURT Arş. Gör. Büşra AYYILDIZ
Proje Türü	Temel Araştırma Projesi
Proje Grubu	☐ Fen ve Mühendislik Bilimleri ☒ Tıp ve Sağlık Bilimleri ☐ Sosyal Bilimler

(1) Proje yürütücüsünün görev yaptığı birim, bölüm ve anabilim dalı belirtilmelidir.

1. ÖZET ve ANAHTAR KELİMELEER: Projenin kapsamı, yöntemi, konunun özgün değeri ve beklenen sonuçlar kısaca belirtilmelidir. Proje özetinin 150-250 kelime arasında olması beklenir.

İzotretinoin aktif retinoik asit metaboliti olup şiddetli akne vulgaris ve diğer topikal, sistemik tedavilere dirençli akne vulgarisin tedavisinde kullanılmaktadır. Sıklıkla akne vulgaris tedavisinde kullanılmasına rağmen, birçok dermatolojik hastalık tedavisinde yer alır. Akne vulgariste izotretinoin tedavi süreleri ortalama 4-8 ay arasında değişmek ve idame tedavisi alan hastalarda bu süre uzayabilmektedir. İzotretinoinin diğer sistemik tedavilere nazaran uzun süreli tedavi protokollerinin olması ve birçok dermatolojik hastalıkta kullanımı; ilacın yan etki sıklığını artırmaktadır. İzotretinoin tedavisi sırasında mukukutanöz yan etkiler sıklıkla gözlemlenmektedir. Psikiyatrik, oftalmolojik, metabolik, santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve kas iskelet sistem ile alakalı yan etkilerinin de olduğu bilinmektedir. İzotretinoin ile inflamatuvar barsak hastalıklar (İBH) arasındaki ilişkiler konusunda çelişkili yayınlar mevcuttur. Kalprotektin ilk olarak 1980 yılında tanımlanan, kalsiyum ve çinko bağlayıcı sitozolik bir proteindir. Fekal kalprotektinin intestinal mukoza enflamasyonun derecesini değerlendirmede güvenilir ve non invaziv bir belirteç olduğu gösterilmiş olup barsağın akut faz reaktanı olarak değerlendirilebileceği ifade edilmektedir. Fekal kalprotektinin İBH'ı fonksiyonel gastrointestinal bozukluklardan ayırt etmede kullanılan güvenilir bir fekal biyomarkerdir. Şüpheli İBH vakalarındaki düzeyleri kolonoskopi gereksinimini belirleyen önemli bir tetkiktir.

Son yıllarda izotretinoin kullanımının İBH oluşumunda sebep-sonuç ilişkisi kurmaya yeterli olmadığı görüşü hakimdir. Ancak yapılan çalışmaların çoğunluğu retrospektif vaka kontrol araştırmaları şeklindedir. Çalışmamızda ek gastrointestinal patolojisi olmayan, orta ve şiddetli akne vulgaris tanısıyla başvuran ve izotretinoin tedavisi başlanacak 64 hastanın tedavi öncesi ve sonrası fekal kalprotektin düzeyleri prospektif olarak karşılaştırılacaktır.





İntestinal mukoza enflamasyonun derecesini değerlendirmede kullanılmakta olan fekal kalprotektin seviyelerinin; izotretinoin ile intestinal mukoza inflamasyonu ve/veya İBH arasındaki ilişkinin açıklanmasında yardımcı bir parametre olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: izotretinoin, fekal kalprotektin, akne, inflamatuvar barsak hastalığı (İBH)

2. AMAÇ / GEREKÇE: Önerilen projenin amacı ve gerekçesi açıkça yazılmalıdır.

Sistemik izotretinoin tedavisi akne vulgarisin orta ve şiddetli formlarında ve diğer şiddetli akne tiplerinde 1980'lerden beri yaygın olarak kullanılmaktadır. Avrupa ve Amerika akne kılavuzlarında şiddetli papülopüstüller ve nodüler akne tedavisinde kanıt düzeyi en yüksek tedavi olarak kabul edilmekte ve ilk basamak tedavide yer almaktadır. Akne tedavisi haricinde birçok dermatolojik hastalığın tedavisinde yer alması nedeniyle izotretinoin dermatoloji uzmanları tarafından sıklıkla reçete edilmektedir. İzotretinoinin mukokutanöz ve sistemik olmak üzere çok sayıda yan etkisi bulunmaktadır. İzotretinoinin İBH oluşumunu tetikleyip tetiklemediğine dair önemli tartışmalar bulunmaktadır.

Bu çalışmanın amacı izotretinoin kullanan hastalarda fekal kalprotektin düzeylerinin değerlendirilerek intestinal mukoza hasarını belirlemek ve olası izotretinoin İBH ilişkisini araştırmaktır. Çalışma sonuçlarına göre izotretinoin tedavisi ile ilişkili olabilecek İBH hususunda objektif bir değerlendirme yapılması ve klinisyenlerin dikkatlerini çekerek, farkındalığı artırmak planlanmaktadır.

3. KONU ve KAPSAM: Önerilen projenin konusu ve kapsamı net olarak tanımlanmalı; amaç ile ilişki açıklanmalıdır.

Akne vulgaris puberte ve genç erişkinlik döneminin en sık görülen dermatolojik hastalığıdır. İzotretinoin akne vulgaris tedavisinde etkili bir ajan olmakla birlikte akne rozase, piyoderma fasiyale, saçlı derinin dissekan sellülit, hidradenitis süpurativa, folikülit, seboreik dermatit, keratinizasyon bozuklukları, deri yaşlanması, pitriyazis rubra pilaris, liken planus, granüloma anülare ve verruka vulgaris gibi çok sayıda hastalıkta, ayrıca neoplastik hastalıkları önleme amacıyla endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır. Akne vulgariste izotretinoin tedavisinin düşük, standart ve yüksek doz uygulamaları mevcuttur. Ancak günümüzde tercih edilen, hastalığın şiddetine göre doz ayarlanmasının yapılmasıdır. Standart doz 0,5-1 mg/kg/gün arası dozlar olup kümülatif doz 120-150 mg/kg üzerinden hesaplanmaktadır. Bu nedenle akne vulgariste izotretinoin tedavi süreleri ortalama 4-8 ay arasında değişmekle birlikte idame tedavi alan hastalarda bu süre uzayabilmektedir. İzotretinoinin diğer sistemik tedavilere nazaran uzun süreli tedavi protokollerinin olması ve farklı birçok dermatolojik hastalığın tedavisinde yer alması yan etki sıklığını artırmaktadır.

İzotretinoin ile İBH arasında ilişki olabileceğinin literatürde vaka raporları ve bazı retrospektif vaka kontrol çalışmalarında tespit edilmesi üzerine üretici firma tarafından bu konuda yeterince bilgilendirme yapılmadığı yönündeki kararlar neticesinde toplamda 33 milyon dolarlık tazminat ödenmiştir. 2011 yılında AAD (American Academy of Dermatology)'nin izotretinoin durum değerlendirme raporunda; mevcut verilerin izotretinoin ve İBH arasında sebep-sonuç ilişkisi kurmaya yeterli olmadığı ve bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. Literatürde son yıllarda izotretinoin kullanımının İBH'na neden olmadığı görüşü hâkim olmakla birlikte çalışmaların çoğu retrospektif vaka kontrol araştırmaları şeklindedir.





İntestinal mukoza inflamasyon derecesinin değerlendirilmesinde, İBH'nın tanı ve takibinde kullanılmakta olan fekal kalprotektin seviyelerinin tespiti bu tartışmalara farklı ve objektif bir bakış açısı sunacağı düşünülmektedir.

4. LİTERATÜR ÖZETİ: *Proje konusu ile ilgili alanda ulusal ve uluslararası literatür taranarak, özet bir literatür analizi verilmelidir. Bu analizde, önerilen araştırma konusunun literatürdeki önemi, arka planı, bugün gelinen durum, yaşanan sorunlar, eksiklikler, doldurulması gereken boşluklar vb. hususlar açık ve net bir şekilde ortaya konulmalıdır. Literatür değerlendirmesi yapılırken ham bir literatür listesi değil, ilgili literatürün özet halinde bir analizi sunulmalıdır.*

İzotretinoinin gastrointestinal sistem ile ilgili yan etkileri arasında bulantı, kusma, karın ağrısı, kilo kaybı, anoreksi, özefajit, özefagial ülser, jinjival hemoraji, jinjivit gastrit, hepatit ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme yer almaktadır. Bununla birlikte izotretinoinin İBH oluşumunu tetikleyip tetiklemediğine dair önemli tartışmalar bulunmaktadır (1).

Öncesinde vaka bildirimleri olsa da İBH ve izotretinoin arasındaki olası ilişki Reddy ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile gündeme gelmiştir. Reddy ve ark.'larının 1997-2002 yılları arasında ABD Gıda ve İlaç İdaresine bildirilmiş olan izotretinoin yan etkilerini retrospektif olarak inceledikleri bir çalışma sonucunda izotretinoinin İBH gelişiminde rol oynayabileceği veya hastalığı tetikleyen faktörler arasında yer alabileceği kanısına varılmıştır. Bu çalışmada izotretinoin tedavisiyle ilişkili olarak 36'sı ülseratif kolit, 30'u Crohn hastalığı ve 19'u sınıflandırılmamış kolit olmak üzere toplam 85 vaka bildirimi belirlenmiş olup İBH gelişiminde izotretinoinin rolü; olguların dört tanesinde (%5) yüksek muhtemel, 58'inde (%68) muhtemel, 23'ünde (%27) olası olarak değerlendirilmiştir (2). Vaka bildirimleri ile Reddy ve ark. larının çalışması nedeniyle izotretinoin ve İBH arasındaki olası ilişki sorgulanmaya başlanmış, çeşitli merkezlerce retrospektif olarak çalışmalar planlanmıştır. Bernstein ve ark.'ları 2009 yılında Kanada Manitoba Sağlık Verilerini kullanarak 1960 İBH olan hasta ile 19.419 sağlıklı kontrolün verilerini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada İBH tanısından önce izotretinoin kullanım öyküsü olan hasta sayısı ile İBH tanısından sonra izotretinoin kullanan hasta sayısı arasında istatistiksel fark bulunamamıştır. Bu nedenle Bernstein ve ark.'ları izotretinoinin İBH gelişiminde muhtemel bir neden olmadığı sonucuna ulaşmışlardır (3). Yine benzer şekilde 2006 yılında Passier ve arkadaşlarının, 2007 yılında Guslandi ve arkadaşlarının, 2012 yılında Lin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda izotretinoin kullanımının İBH oluşmasına sebep olduğuna dair destekleyici veriler tespit edilememiştir (4,5,6). Crockett ve arkadaşlarının 2010 yılında yayımlanan çalışmasında İBH tanısı alan hastalarda izotretinoin kullanımının ülseratif kolit ile güçlü ilişkisi olduğu (OR 4.36, %95 CI1.97, 9.66) belirtilirken Crohn hastalığı ile izotretinoin kullanımı arasında ilişki (OR 0.68, %95 CI0.28, 1.68) tespit edilememiştir (7). Literatürde izotretinoin ile İBH arasındaki ilişki gastrointestinal mukoza hücre turnoverının inhibisyonu, intestinal mukoza protektif glikoprotein mukus salgılanmasının olumsuz etkilenmesi, öldürücü T hücre aktivasyonu, T lenfositlerde integrin ve kemokin reseptör ekspresyonlarının uyarılması gibi patofizyolojik mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır (1). 2016 yılında yayımlanan ve 6 çalışmanın dahil edildiği meta-analizde izotretinoin maruziyetinin ülseratif kolit ve crohn hastalığı gelişimi ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Buna rağmen çalışmaların; retrospektif olduğu, İBH'nın gelişiminden 1-2 yıl öncesine kadar izotretinoin maruziyetinin değerlendirildiği ve izotretinoin maruziyetinin zamandan bağımsız olarak İBH'na neden olabileceği ifade edilmiştir (8). Son olarak; Wright ve arkadaşlarının 2021 tarihinde yayımlanan çalışmalarında, izotretinoin kullanan akne vulgaris hastalarında İBH gelişme riskine dair literatürde fikir birliğinin olmadığı ancak riskin düşük olduğu ve bu oranın izotretinoin kullanmayan akne vulgaris hastalarıyla benzer olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmanın





veri analizinde, izotretinoin kullanan akne vulgaris hastalarının ilk 6 ay içinde İBH gelişme riskinin kontrol grubuna kıyasla % 87 daha yüksek olduğu ancak mutlak farkın düşük olduğu tespit edilmiştir (9). İlk olarak 1980 yılında tanımlanan kalprotektin, kalsiyum ve çinko bağlayıcı sitozolik bir proteindir (10). Ağırlıklı olarak nötrofillerden salınmasına rağmen kemik iliği hücreleri, keratinize ve non-keratinize skuamöz epitel, bazı mukoza epitel hücreleri, mikrovasküler endotel hücreleri ve fibroblastlar da genellikle bir aktivasyon sonucunda kalprotektin üretebilirler (11). Kalprotektin düzeyleri, nötrofil göçünün eşlik ettiği durumlarda plazma, sinoviyal sıvı, idrar, beyin omurilik sıvısı, tükürük ve gaitada ölçülebilmektedir (12). Fekal kalprotektin intestinal enflamasyonun saptanması ve izlenmesinde kullanılabilecek basit, ucuz, duyarlı, özgül ve girişimsel olmayan bir yöntem olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olup bazı yazarlar fekal kalprotektini bağırsağın eritrosit sedimentasyon hızı veya c reaktif proteini olarak değerlendirmişlerdir (13). Fekal kalprotektinin İBH'nı fonksiyonel gastrointestinal bozukluklardan ayırt etmede kullanılan güvenilir bir fekal biyomarker olduğu, şüpheli İBH vakalarındaki düzeylerinin kolonoskopi gereksinimini belirleyen değerli bir tarama tetkiki olduğu gösterilmiştir (14,15). Bununla birlikte kolorektal neoplaziler, bakteriyel diyare, peptik ülser, gastrik kanserlerde, alkolik enteropati, kronik pankreatit, siroz, anti-inflamatuar ilaç enteropatisi gibi durumlarda fekal kalprotektin düzeylerinin arttığı da gösterilmiştir (16).

KAYNAKLAR

1. Adışen E, Gürer MA. Does isotretinoin cause inflammatory bowel disease? *Türkderm* 2013;47(3):130-5.
2. Reddy D, Siegel CA, Sands BE, Kane S: Possible association between isotretinoin and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1569-73.
3. Bernstein CN, Nugent Z, Longobardi T, Blanchard JF: Isotretinoin is not associated with inflammatory bowel disease: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2774-8.
4. Passier JL, Srivastava N, van Puijenbroek EP: Isotretinoin-induced inflammatory bowel disease. *Neth J Med* 2006;64:52-4.
5. Guslandi M: Isotretinoin and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1546-7.
6. Lin HC, Lee CH, Balkrishnan R, Feldman SR: Acne Drug Therapy and the Development of Comorbid Inflammatory Bowel Disease in the United States. *Value in Health* 2012;15:635
7. Crockett SD, Porter CQ, Martin CF, Sandler RS, Kappelman MD: Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1986-93.
8. Lee SY, Jamal MM, Nguyen ET, Bechtold ML, Nguyen DL. Does exposure to isotretinoin increase the risk for the development of inflammatory bowel disease? A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Feb;28(2):210-6.
9. Wright S, Strunk A, Garg A. Risk of new-onset inflammatory bowel disease among patients with acne vulgaris exposed to isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Jan;84(1):41-45.
10. Von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, Reese GE, Darzi AW, Teare JP, Paraskeva P, Tekkis PP. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol*. 2007 Apr;102(4):803-13.
11. Vaos G, Kostakis ID, Zavras N, Chatzemichael A. The role of calprotectin in pediatric disease. *Biomed Res Int*. 2013;542363.





12. Montalto M, Gallo A, Santoro L, D'Onofrio F, Landolfi R, Gasbarrini A. Role of fecal calprotectin in gastrointestinal disorders. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013 Jun;17(12):1569-82.
13. Uslu N, Baysoy G, Balamtekin N, Hızal G, Demir H, Saltık-Temizel İN, Gürakan F, Özen H: Çocuklarda enflamatuvar bağırsak hastalığı tanısında noninvazif bir belirteç: fekal kalprotektin Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2011; 54: 22-27
14. Manz M, Burri E, Rothen C, Tchanguizi N, Niederberger C, Rossi L, Beglinger C, Lehmann FS. Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study. BMC Gastroenterol. 2012 Jan 10;12:5.
15. Van Rhee PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. BMJ. 2010 Jul 15;341:c3369.

5. ÖZGÜN DEĞERİ: Araştırmanın dayandığı hipotez(ler) açıkça ortaya konulmalı ve proje konusunun bilgi birikimi içindeki yeri, hangi boşluğu dolduracağı belirtilmelidir. Önerilen yeni teknoloji, yöntem veya kuramın literatüre nasıl bir katkı sağlayacağı açıklanmalıdır.

İzotretinoin şiddetli akne ve diğer topikal, sistemik tedavilere dirençli aknenin tedavisinde 25 yıldan uzun süredir kullanılmakta olup akne patogeneğinde yer alan tüm basamaklara etki etmektedir. İzotretinoin diğer birçok dermatolojik hastalıkta klinisyenlerce kullanılmakta olup kullanım alanları giderek artmaktadır. Bununla birlikte yan etkileri hususunda daha önce bildirilmeyen çeşitli olgu bildirimleri sunulmakta ve yeni çalışmalar yapılmaktadır.

İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH) ile ilişkili vaka bildirimleri nedeniyle ilk olarak Reddy ve arkadaşları izotretinoin ve İBH arasındaki olası ilişkiyi sorgulamıştır. Reddy ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonrasında literatürde çoğu yayında retrospektif vaka kontrol serileri şeklinde bu ilişki sorgulanmaya başlanmıştır. Sonuçta izotretinoin ile İBH arasında çelişkili veriler elde edilmiştir.

Fekal kalprotektin, son yıllarda intestinal mukoza inflamasyonunu belirlemede ve İBH'nın tanı ve takibinde biyomarker olarak kullanılmaktadır. Literatürde izotretinoinin muhtemel barsak inflamasyonunu tetikleyici etkisi fekal kalprotektin üzerinden değerlendirilmesine dair herhangi bir çalışma bulunmamakta olup bu konuda prospektif olarak farklı ve objektif bir bakış açısı sunacağı düşünülmektedir.

6. YAYGIN ETKİ/KATMA DEĞER: Projenin gerçekleştirilmesi sonucunda bilimsel birikime, ulusal ekonomiye ve toplumsal refaha yapılabilecek katkılar ve sağlanabilecek yararlar tartışılmalı, elde edilmesi umulan sonuçlardan kimlerin ne şekilde yararlanabileceği belirtilmelidir.

İzotretinoin kullanımına bağlı oluşan olası gastrointestinal yan etkilerin klinik takibi açısından yeni bir biyobelirteç olma potansiyeli olan fekal kalprotektinin, izotretinoin kullanan hastalarda incelenmesi ile elde edilecek bilgiler önem arz etmektedir. Elde edilecek verilerin; izotretinoin ile intestinal mukoza inflamasyonu ve/veya İBH arasındaki ilişki hakkında olumlu veya olumsuz objektif bir değerlendirme yapma imkânı sunacağı düşünülmektedir.

Bu çalışma sonucunda izotretinoin kullanan hastalarda fekal kalprotektin düzeylerinde başlangıca göre artış gözlenmesi durumunda; izotretinoinin intestinal mukozal inflamasyonu ağırlaştırdığına dair kuvvetli bir delil oluşmuş olup muhtemel İBH nedeni olabileceği sonucuna varılabilecektir. Böylece klinikte



izotretinoin kullanımı esnasında oluşabilecek İBH hususunda farkındalığı artırarak; olası yan etkilerin önüne geçilecektir veya erken tanıda rol oynayarak tedavi maliyetlerinde azalmaya neden olacaktır. Bunun aksine izotretinoin kullanan hastalarda fekal kalprotektin düzeylerinde başlangıca göre bir artış olmaması durumunda (değişmemesi veya azalması); elde edilen bu veri izotretinoinin kullanım güvenilirliğini artıracak olup, klinik literatüre katkıda bulunacaktır. Her iki durumda da güncel prospektif ve objektif veriler ile izotretinoin ile intestinal mukoza inflamasyonu ve/veya İBH arasındaki ilişkiliye farklı bir bakış açısı sunacağı düşünülmektedir.

7. YÖNTEM: Araştırmanın amaç ve kapsamı ile uyumlu olarak, incelenmek üzere seçilen parametreler sıralanmalıdır. Bu parametrelerin incelenmesi için uygulanacak yöntem ile kullanılacak materyal ayrıntılı bir şekilde tanımlanmalıdır. Yapılacak ölçümler (ya da derlenecek veriler), kurulacak ilişkiler ayrıntılı biçimde anlatılmalıdır. (*)

Araştırmanın Yapılacağı Merkezler

Mevcut çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Etik Kurulu'ndan alınan 17.12.2021 tarih ve B.30.2.ATA.0.01.00 Toplantı sayısı: 10 Karar No: 63 onay ile Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilecektir.

Grupların Oluşturulması

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniğine başvuran hastalar grup oluşumunda yer alacaktır. Bu çalışmada tedavi başlangıcında gastrointestinal şikayetleri olmayan ve şiddetli veya diğer sistemik tedavilere yanıtı orta şiddetli akne vulgaris tanılı 64 hastanın başlangıç ve 120 mg/kg kümülatif doz izotretinoinin tedavisi aldıktan sonraki fekal kalprotektin düzeyleri çalışılacaktır.

Biyokimyasal analizlerin çalışması

Mevcut hastalardan izotretinoin tedavisi öncesi ve sonrası alınan gaita örnekleri analizler yapılana kadar -80 derecede saklanacak olup bir kez çözünme sağlandıktan sonra Atatürk Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında spesifik kitler kullanılarak ELISA yöntemi ile fekal kalprotektin düzeyleri çalışılacaktır.

İstatistiksel analizler

Veri analizinde öncelikle eksik ve hatalı veriler ile aşırı değişken/uç değer sorunlarının önlenmesine yönelik denetimler ve gerekli ise düzeltme işlemleri yapılacaktır. Nicel veriler ortalama±standart sapma, nitel veriler ise sayı (yüzde) ile özetlenecektir. İncelenen değişkenlerin karşılaştırılmalarında tek yönlü varyans analizinin ile yapılabilmesi için normal dağılıma uygunluk ve varyansların homojenik kontrolü yapılacaktır. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir. Analizlerde SPSS paket programı kullanılacaktır.

(*) Doğrudan insan veya hayvanlar üzerinde yapılacak çalışmalar için ilgili birimden etik kurul onay kararının alınması zorunludur. Detaylı bilgi Uygulama Esasları ve Araştırmacı Bilgilendirme Kılavuzu dokümanında verilmiştir.





8. KURUMUN ARAŞTIRMA OLANAKLARI: Bu bölümde projenin yürütüleceği birimlerde ve Üniversitemizde var olup projede kullanılacak olan altyapı olanakları belirtilmelidir.

Mevcut hastalardan alınan gaita örnekleri analizleri Atatürk Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında ELISA yöntemi ile çalışılacaktır.

BAŞARI ÖLÇÜTLERİ: Hangi süreçlerin/işlemlerin, ne ölçüde gerçekleştirilmesi durumunda projenin tam anlamıyla başarıya ulaşmış sayılabileceği belirtilmelidir. Bu ölçütler açık olarak sıralanmalı, her birinin önem derecesi açıklanmalı, tümünün gerçekleştirilememesi durumunda, projenin başarı oranının belirlenmesine yardımcı olabilecek ipuçları verilmelidir.

İŞ PAKETLERİ

İş paketi hedefi	Başarı ölçütü	Projenin başarısındaki önemi
Projede kullanılacak spesifik kitlerin projenin yürütülmesini aksatmayacak bir takvim çerçevesinde temin edilmesi	%100	%33
ELISA analizlerinin eksiksiz ve güvenilir biçimde protokole uygun yapılması	%100	%33
Çalışmadan elde edilecek verilerin uygun istatistiksel yöntemlerle değerlendirilmesi	%100	%33

Çalışma Takvimi

İş tanımı	1. ay	2. ay	3. ay	4. ay	5. ay	6. ay	7. ay	8. ay	9. ay
Projede kullanılacak Fekal kalprotektin ELISA kitlerinin projenin yürütülmesini aksatmayacak bir takvim çerçevesinde temin edilmesi.	X	X	X						
İzotretinoin tedavisi başlanan akne tanılı hastalardan numunelerin toplanması	X	X	X	X					
İzotretinoin tedavisini tamamlayan hastalardan kontrol numunelerinin toplanması					X	X	X	X	
Fekal kalprotektin ELISA analizlerinin yapılması								X	X
Verilerin toplanması ve değerlendirilmesi								X	X
Proje sonuç raporunun hazırlanması								X	X





9. PROJEYİ DESTEKLEYEN DİĞER KURULUŞLAR: Projenin başka bir kuruluş tarafından desteklenip desteklenmediği belirtilmelidir.

Proje herhangi bir kuruluş tarafından desteklenmemektedir.

10. BÜTÇE KALEMLERİ GEREKÇESİ: Talep edilen parasal desteğin her bir kalemi için ayrıntılı gerekçe verilmelidir. Benzer nitelikte olan düşük bedelli kimyasal veya kırtasiye gibi ortak kullanım amacına sahip tüketim malzemeleri gruplanarak ortak gerekçelendirilebilir.

Projede satın alınması öngörülen malzemelerin isimleri	Gerekçesi	Talep edilen ödenek
Fekal kalprotektin ELİSA kit (144 adet)	64 adet kit tedavi öncesi, 64 adet kit tedavi sonrası çalışılacaktır. 16 adet kit çalışmadan çıkabilecek hastalar ve uç değerler elde edilmesi ihtimali nedeniyle temin edilecektir.	6.687 TL

Seyahat dışındaki tüm harcama kalemleri için şartname dosyası ile proforma fatura veya teklif mektupları online başvuru sistemine eklenmelidir. Kabul edilen projeler için, şartname ve proforma fatura veya teklif mektuplarının asıllarının birime teslim edilmesi gereklidir.

ATATÜRK
ÜNİVERSİTESİ



Ek 1 - PROJE BÜTÇESİ: Aşağıdaki tabloda verilen bilgiler araştırmacının sisteme eklediği veriler kullanılarak sistem tarafından otomatik olarak oluşturulmuştur.

Genel Bütçe Tablosu

Bütçe Türü	Tanımı/Adı	Miktar	Birimi	Birim Fiyatı	KDV	Tutar (TL)
Tüketim Malzemesi (Genel)	Fekal Kalprotektin ELİSA Kiti	144	Test	43,00	8	6.687,36

Bütçe Özeti

Bütçe Türü	Tutar (TL)	Yüzdesi (%)
Tüketim Malzemesi (Genel)	6.687,36	100

Toplam Bütçe Tutarı: 6687,36

Ek 2 - ÇALIŞMA TAKVİMİ:

1 - Projede kullanılacak Fekal kalprotektin ELİSA kitlerinin projenin yürütülmesini aksatmayacak bir takvim çerçevesinde temin edilmesi., Kapsadığı ay aralığı: 1-3

2 - İsoetreinoin tedavisi başlanan akne tanılı hastalardan numunelerin toplanması, Kapsadığı ay aralığı: 1-4

3 - İsoetreinoin tedavisini tamamlanan hastalardan kontrol numunelerinin toplanması, Kapsadığı ay aralığı: 5-8

4 - Fekal kalprotektin ELİSA analizlerinin yapılması, Kapsadığı ay aralığı: 8-9

5 - Verilerin toplanması ve değerlendirilmesi, Kapsadığı ay aralığı: 8-9

6 - Projenin Sonuç raporunun oluşturulması, Kapsadığı ay aralığı: 8-9

İP	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
1	X	X	X																																	
2	X	X	X	X																																
3					X	X	X	X																												
4								X	X																											
5								X	X																											
6								X	X																											

İş Paketlerinden Sorumlu Araştırmacılar

İş Paketi	Sorumlu Araştırmacılar ve Katkı Yüzdeleri
1	Dr.Öğr.Üyesi Handan BİLEN (%100)
2	Dr.Öğr.Üyesi Handan BİLEN (%50)
2	Arş.Gör. Tunçay AĞKURT (%50)
3	Dr.Öğr.Üyesi Handan BİLEN (%50)
3	Arş.Gör. Tunçay AĞKURT (%50)
4	Arş.Gör. Büşra AYYILDIZ (%100)
5	Dr.Öğr.Üyesi Handan BİLEN (%50)
5	Arş.Gör. Tunçay AĞKURT (%50)
6	Arş.Gör. Tunçay AĞKURT (%50)
6	Dr.Öğr.Üyesi Handan BİLEN (%50)