

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**HİDRADENİTİS SÜPÜRATİVA HASTALARINDA FEKAL
KALPROTEKTİN DÜZEYİ İLE HASTALIK
AKTİVİTESİNİN İLİŞKİSİ**

DR. EMEL EŞER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. BURHAN ENGİN

İSTANBUL-2018

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle üzerimde büyük emekleri olan başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. *Server SERDAROĞLU* olmak üzere sayın Prof. Dr. *Yalçın TÜZÜN*'e, sayın Prof. *Ertuğrul Hasbi AYDEMİR*'e, sayın Prof. Dr. *Burhan ENGİN*'e, sayın Doç. Dr. *Zekayi KUTLUBAY*'a, sayın Uzm. Dr. *Özge Aşkın*'a ve tez çalışmamdaki katkılarından dolayı çalışma arkadaşılarım Dr. *Çiğdem Oba KAYMAZ*'a ve Dr. *Ayşe Mine BAYAZIT*'e sonsuz teşekkür ve minnetimi sunuyorum.

Tez danışmanım Prof. Dr. *Burhan ENGİN*'e her konuda, her zaman, bilgi ve deneyimleriyle bana gösterdiği destek ve katkılarından ve asistanlığım boyunca her an hissettirdiği sevgi ve hoşgöründen dolayı ayrıca teşekkür etmek istiyorum.

Tez çalışmalarım boyunca bana her konuda destek olan, bilgi ve tecrübelerini aktaran sayın Doç. Dr. *Pelin YÜKSEL MAYDA*'ya sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Burada geçirmiş olduğum birbirinden güzel yıllar boyunca beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, bana değerli bilgileri aktaran Uzm. Dr. *Uğur ÇELİK*, Uzm. Dr. *Süleyman BAĞLAM*, Uzm. Dr. *Emine ERKAN* ve diğer tüm mesai arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Tez çalışmamda istatistik verilerinin düzenlenmesinde yardımlarını esirgemeyen değerli meslektaşım Dr. *Abdulhamit Enes CAMCIOĞLU*'na desteklerinden dolayı teşekkür etmek istiyorum.

Son olarak tüm yaşamım boyunca desteklerini hiç esirgemeyen ve bu noktaya gelmemde en büyük pay sahibi aileme sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunuyorum.

Dr. Emel EŞER

İSTANBUL/2018

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	vii
TABLolar LİSTESİ	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
ÖZET	xiii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TANIM.....	3
2.2. TARİHÇE	3
2.3. EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.4. ETYOLOJİ.....	5
2.4.1. Genetik faktörler	5
2.4.2. Enfeksiyöz ajanlar.....	6
2.4.3. Hormonal faktörler	7
2.4.4. İmmün faktörler	7
2.4.5. Mekanik faktörler	8
2.4.6. Sigara	8
2.4.7. Diyet.....	9
2.4.8. İlaçlar	9
2.5. PATOGENEZ	9
2.6. KLİNİK	10
2.7. HİSTOPATOLOJİ	13

2.8.	TANI VE EVRELEME.....	15
2.8.1.	TANI.....	15
2.8.2.	EVRELEME	16
2.9.	KLİNİK ALTTİPLERİ	20
2.10.	AYIRICI TANI	22
2.11.	MORBİDİTE/YAŞAM KALİTESİ	23
2.12.	İLİŞKİLİ HASTALIKLAR.....	23
2.13.	KOMPLİKASYONLAR	23
2.14.	TEDAVİ	24
2.14.1.	Medikal tedaviler	25
2.14.1.1.	Topikal tedaviler.....	25
2.14.1.2.	Sistemik tedaviler	26
2.14.1.2.1.	Sistemik antibiyotikler.....	26
2.14.1.2.1.1.	Tetrasiklinler	26
2.14.1.2.1.2.	Klindamisin ve rifampisin kombinasyonu	27
2.14.1.2.1.3.	Rifampisin, moksifloksasin ve metranidazol üçlü tedavisi	29
2.14.1.2.2.	Biyolojik ajanlar	30
2.14.1.2.2.1.	İnfliksimab	32
2.14.1.2.2.2.	Adalimumab	33
2.14.1.2.2.3.	İnfliksimab ve adalimumab	34
2.14.1.2.2.4.	Etanersept	34
2.14.1.2.2.5.	Ustekinumab.....	35
2.14.1.2.2.6.	Anakinra	35
2.14.1.2.3.	Diğer antinflamatuar ajanlar	36
2.14.1.2.3.1.	Dapson.....	36
2.14.1.2.3.2.	Fumarik asit esterleri	36

2.14.1.2.3.3. Siklosporin	38
2.14.1.2.3.4. Sistemik ve intralezyonel steroid	38
2.14.1.2.3.5. Azatioprin.....	39
2.14.1.2.3.6. Kolşisin.....	40
2.14.1.2.3.7. Metotreksat.....	40
2.14.1.2.3.8. Retinoidler	40
2.14.1.2.3.9. İzotretinoin	41
2.14.1.2.3.10. Asitretin	41
2.14.1.2.3.11. Alitretinoin	42
2.14.1.2.4. Diğer medikal tedaviler	43
2.14.1.2.4.1. Çinko	43
2.14.1.2.4.2. Metformin.....	43
2.14.1.2.4.3. Hormonal tedavi	44
2.14.1.2.4.4. Finasterid	44
2.14.1.2.4.5. Siproteron asetat	44
2.14.1.2.5. Adjuvan tedaviler.....	45
2.14.1.2.5.1. Genel Önlemler	45
2.14.1.2.5.2. Bandajlar	45
2.14.1.2.5.3. Psikososyal Destek	45
2.14.1.2.5.4. Analjezikler	46
2.14.1.2.5.4.1. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ).....	46
2.14.1.2.5.4.2. Opiyatlar	47
2.14.2. Deneysel Tedaviler	47
2.14.2.1. Botulinum Toksini.....	47
2.14.2.2. Karbondioksit Lazer Tedavisi	48

2.14.2.3. Nd: YAG (Neodymium-doped yttrium aluminum garnet) Lazer Tedavisi	48
2.14.2.4. IPL (Intense pulse light)	49
2.14.2.5. Fotodinamik Tedavi (PDT)	49
2.14.3. Cerrahi tedavi.....	49
2.14.4. Gelecekteki tedaviler	50
2.15. FEKAL KALPROTEKTİN	50
3. GEREÇ VE YÖNTEM	54
4. BULGULAR	60
5. TARTIŞMA.....	70
6. SONUÇLAR.....	77
7. KAYNAKLAR.....	79
8. ÖZGEÇMİŞ	103

KISALTMALAR

Alfabetik sıraya göre dizilmiştir.

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

CA: Kanser antijen

CD: Cluster of Differentiation

CK: Sitokeratin

CM: Santimetre

CNS: Koagulaz negatif stafilokok

CRP: C-Reaktif Protein

CXCL: Kemokin ligandı

CYP: Sitokrom P450

DEF: Dietil fumarat

DM: Diyabetes mellitus

DMF: Dimetil fumarat

DNA: Deoksiribonükleik asit

EKG: Elektrokardiyografi

ELISA: Enzim bağlantılı immün test (Enzyme-linked immunosorbent assay)

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

FAE: Fumarik asit esterleri

FDA: Food and Drug Administration

FIGO: The International Federation of Gynecology and Obstetrics

FK: Fekal kalprotektin

FPSU: Foliküler pilosebase ünite

GCDFP: Gross cystic disease fluid protein

GİS: Gastrointestinal sistem

HMB-45: Human melanoma black-45
HSSI: Hidradenitis Süpürativa Şiddet İndeksi
HiSCR: Hidradenitis Süpürativa Klinik Yanıt
ICAM: Hücreler arası adezyon molekülü
IFN: İnterferon
Ig: İmmunglobulin
IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü (insulin like growth factor)
IL: İnterlökin
IPL: Intense pulse light
İBH: İnflamatuvar barsak hastalığı
kDa: Kilodalton
MEF: Monoetil fumarat
MMF: Monometil fumarat
MMP: Matriks Metalloproteinaz
MPA: Medroksiprogesteron asetat
MRP: Multidrug-Resistance Associated Protein
Nd-YAG: Neodymium-doped yttrium aluminum garnet
NEK: Nekrotizan enterokolit
NF: Nükleer faktör
NK: Katil hücreler
NSAİİ: Non Steroid Anti-İnflamatuvar İlaç
OKT: Organik katyonik taşıyıcı
PDT: Fotodinamik tedavi
PGA: Hekim genel değerlendirmesi
RIA: Rahim içi araç
RNA: Ribonükleik asit

SAPHO: (sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz ve osteit)

S.C: Subkutan

SNP: Tek nükleotid polimorfizmi (single nucleotid polymorphism)

S.S: Standart sapma

Th: T helper

TNF- α : Tümör nekrosis faktör alfa

TPMT: Tiyopurinmetiltransferaz

VCAM: Vasküler hücresel adezyon molekülü

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

VKİ: Vücut kitle indeksi

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1.	Hidradenitis süpürativanın tarihçesi	4
Tablo 2.	Hidradenitis süpürativa tanısı güçlendiren ve patognomonik olmayan faktörler.....	16
Tablo 3.	Hurley evrelemesi	17
Tablo 4.	Hidradenitis Süpürativada Sartorius Skorlaması	18
Tablo 5.	<i>Canoui-Poitrine</i> ve arkadaşları tarafından önerilen fenotipler	20
Tablo 6.	Hidradenitis süpürativanın ayırıcı tanısı	22
Tablo 7.	Komplikasyonlar	24
Tablo 8.	ELISA ile kalprotektin seviyesinin lm	58
Tablo 9.	Hidradenitis süpürativa hastalarının tanımlayıcı verilerinin zellikleri.....	61
Tablo 10.	Hastaların ve kontrol grubunun tanımlayıcı zellikleri	64
Tablo 11.	Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet, sigara ve alkol kullanımını ile fekal kalprotektin düzeylerinin ilişkisi.....	65
Tablo 12.	Hasta ve kontrol grubunun kalprotektin değerleri ile yaş, boy ve VKİ arasındaki korelasyon değerleri	65
Tablo 13.	Hasta ve kontrol grubunun kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması	67
Tablo 14.	Hidradenitis süpürativa hastalarının evreye göre kalprotektin değerleri	68
Tablo 15.	Hastalık evresi ile fekal kalprotektin seviyesi arasındaki ilişki	68
Tablo 16.	Hastalık aktivitesi ile fekal kalprotektin seviyesi arasındaki ilişki	69
Tablo 17.	Kalprotektin ve anti-TNF- α kullanımının ilişkisi	69

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Kalprotektin saptama eğrisi	57
Şekil 2. Cinsiyete göre hasta dağılımı	62
Şekil 3. Hastalar arasındaki sigara kullanım oranları	62
Şekil 4. Hastalar arasındaki alkol kullanım oranları	63
Şekil 5. Kalprotektin ve yaş arasındaki korelasyon grafiği	66
Şekil 6. Kalprotektin ve boy arasındaki korelasyon grafiği.....	66
Şekil 7. Hasta ve kontrol grubunun kalprotektin ve VKİ değerleri arasındaki korelasyon grafiği.....	67

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Örneklerin ELISA plağındaki görüntüleri 56



ÖZET

Amaç: Hidradenitis süpürativa; tekrarlayan apseler, sinus traktı oluşumu ve sikatrisler ile seyreden kronik, inflamatuvar, tekrarlayan bir hastalıktır. Kalprotektin; immunmodülatör, antimikrobiyal, antiproliferatif özelliklere sahip olan ve esas olarak nötrofillerin sitoplazmasında bulunan kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. Son yıllarda çeşitli hastalıkların aktivitesi ile kalprotektin düzeyi arasında anlamlı bir ilişkinin bulunması, hidradenitis süpürativa hastalığında da benzer bir ilişki olabileceğini akla getirmiştir. Çalışmamızda hidradenitis süpürativa hastalarında hastalık aktivitesi ile fekal kalprotektin düzeyleri arasındaki ilişkiyi saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine 6 Aralık 2017 ile 6 Nisan 2018 tarihleri arasında başvuran 50 hidradenitis süpürativa hastası (vaka grubu) ve 36 sağlıklı gönüllü (kontrol grubu) dahil edildi. Fekal kalprotektin düzeyleri ELISA ile kantitatif olarak hesaplandı.

Bulgular: Aktif hidradenitis süpürativa hastalarında fekal kalprotektin düzeyi, remisyondaki hastalara göre daha yüksek bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı yorumlandı ($p<0,0001$). Hastalık evresi ile fekal kalprotektin düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,14$). Yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, anti-TNF- α tedavisi ile fekal kalprotektin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Sonuç: Çalışmamızda aktif hidradenitis süpürativa hastalarında fekal kalprotektin düzeyleri remisyondaki hastalara göre daha yüksek bulundu ($p<0,0001$).

Tartışma: Fekal kalprotektin hidradenitis süpürativada hastalık aktivitesini gösteren bir belirteç olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Hastalık aktivitesi, hidradenitis süpürativa, kalprotektin.

ABSTRACT

Aim: Hidradenitis suppurativa; is a chronic, inflammatory, recurrent disease with recurrent abscesses, sinus tract formation leading to scarring. Calprotectin has immunomodulatory, antimicrobial, antiproliferative properties and is a calcium-binding protein that is primarily found in the neutrophil cytoplasm. In recent years, a significant relationship between the activity of various diseases and the level of calprotectin has led to the conclusion that there may be a similar relationship in hidradenitis suppurativa. We aimed to determine the relationship between disease activity and fecal calprotectin levels in patients with hidradenitis suppurativa.

Materials and method: 50 hidradenitis suppurativa patients (case group) presenting to the Dermatology and Venerology department of Cerrahpaşa Medical Faculty, Istanbul University between 6 December 2017 and 6 April 2018 and 36 healthy volunteers (control group) were enrolled in our study. Fecal calprotectin levels were quantitatively calculated by ELISA.

Findings: In active hidradenitis suppurativa patients, the level of stool calprotectin was higher than that of patients in remission, and this difference was statistically significant ($p < 0,0001$). There was no statistically significant correlation between disease stage and fecal calprotectin levels in hidradenitis suppurativa patients ($p=0,14$). Age, gender, smoking and alcohol use, anti-TNF- α treatment and fecal calprotectin levels were not significantly correlated.

Results: In our study, fecal calprotectin levels in active hidradenitis suppurativa patients were higher than patients in the remission ($p < 0,0001$).

Conclusion: Fecal calprotectin can be used as a marker of disease activity in hidradenitis suppurativa.

Keywords: calprotectin, disease activity, hidradenitis suppurativa.

1. GİRİŞ

Hidradenitis süpurativa; tekrarlayan apseler, sinus trakt oluşumu ve sikatrisler ile seyreden kronik, inflamatuvar, tekrarlayan bir hastalıktır. Hidradenitis süpurativa latince kökenli hidros (ter) ve aden (bez) kelimelerinden türetilmiştir. En sık koltuk altı, kasık ve anal bölgede ortaya çıkar. Görülme sıklığı %1-2 kadardır. Her iki cinsiyette de görülmekle birlikte kadınlarda 3/1 oranında daha sık görülür. Hidradenitis süpurativanın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Son çalışmalar hidradenitis süpurativanın kıl folikülü ve sebace bez kanallarının tıkanması ile ortaya çıktığını göstermektedir.

Hidradenitis süpurativa, genellikle ergenlik ile 40 yaşları arasında görüldüğünden yaş predispozan bir faktör olarak kabul edilir. Bu bağlamda çocuklarda ve 40 yaşın üstündeki bireylerde ender olarak ortaya çıkar. Ailede hidradenitis süpurativa öyküsü olması hastalık riskini arttırmaktadır. Dolayısıyla hastalığın kökeninde genetik yatkınlık olduğu da belirtilmektedir. Ergenlikten sonra daha sık görülmesi ise hormonal mekanizma görüşünü destekler niteliktedir. Obezitenin ve sigara alışkanlığının da birer predispozan faktör olabileceği ileri sürülür. Crohn, Graves, Hashimoto hastalığı, akantosis nigrikans, Sjögren sendromu gibi birçok hastalıkla birlikte görülebilir.

Hidradenitis süpurativa, hastaların fiziksel, sosyal ve ekonomik yaşamlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Morbidite indeksi; ürtiker, nörofibromatozis, atopik dermatit, hafif /orta şiddetli psoriasis ve alopesiden daha yüksektir. Birçok hasta kötü kokulu akıntı ve ağrılı lezyonlar nedeni ile toplumsal yaşantılarından izole olmuştur.

Kalprotektin; immünmodülatör, antimikrobiyal ve antiproliferatif özellikleri olan ve esas olarak nötrofillerin sitoplazmasında bulunan kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. Bazı yazarlar fekal kalprotektini “bağırsağın ESH (Eritrosit Sedimentasyon Hızı) veya CRP (C -Reaktif Protein)”si olarak değerlendirmişlerdir. Bunun yanı sıra çölyak hastalığı, kolon kanseri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç enteropatisi, alkolik enteropati, kronik pankreatit, siroz gibi çeşitli hastalıklarda da yüksek fekal kalprotektin düzeyleri saptanmıştır. Ayrıca son yıllarda yapılan klinik çalışmalarda ve derlemelerde romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, sistemik vaskülit, Still hastalığı, juvenil romatoid artrit, Sjögren sendromu, polimiyaljiya romatika, ankilozan spondilit gibi hastalıklarda kalprotektin düzeyinin tıpkı ESH ve CRP gibi hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Behçet hastalığı, *clostridium difficile* enfeksiyonu, obezite cerrahisi sonrası,

helicobacter pylori enfeksiyonu ve daha birçok hastalıkta kalprotektin düzeyleri ile ilişkinin araştırıldığı çalışmalar yapılmıştır.

Son yıllarda çeşitli hastalıkların aktivitesi ile kalprotektin düzeyi arasında anlamlı bir ilişkinin bulunması, hidradenitis süpürativa hastalığında da benzer bir ilişki olabileceğini akla getirmiştir. Çalışmamızda hidradenitis süpürativa hastalarında, hastalık aktivitesi ile fekal kalprotektin düzeyleri arasındaki ilişkiyi saptamayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Hidradenitis süpürativa; akne inversa başta olmak üzere başka isimlerle de bilinen, komedon benzeri lezyonlar, tekrarlayan apseler, drene olan sinüs traktları, fibrozis ve sikatris ile seyreden, kronik, inflamatuvar, tekrarlayan bir hastalıktır (1-4). Hidradenitis süpürativa, hidros (ter) ve aden (bez) kelimelerinden türetilmiştir (5). Terminal kıl foliküllerindeki hiperkeratinizasyon ve hiperplazi, hastalığın patogenezinde başlangıç aşamasını oluşturmaktadır (6). TNF- α (Tümör nekrozis faktör-alfa) başta olmak üzere birçok sitokin hidradenitis süpürativanın patogenezinde rol almaktadır (7). Genetik predispozisyon ve çevresel faktörler hastalığın oluşumunda birlikte etkilidir. Yaşam kalitesini belirgin bir biçimde bozan ve ruhsal problemlere yol açabilen bir hastalıktır. Başlıca intertriginöz bölgeleri etkiler (8). İlerlemiş dönemde tanısı daha rahat konabilmekle beraber erken dönemde çoğu kez atlanabilmektedir.

2.2. TARİHÇE

Hidradenitis süpürativa; ilk kez 1839 yılında, Fransız anatomist ve cerrah *Alfred-Armand-Louis-Marie Velpeau* tarafından tanımlandı (9). Tablo 1'de hidradenitis süpürativanın tarihçesi, kronolojik olarak özetlenmeye çalışılmıştır. *Velpeau*, hastalığı aksilla, meme altı ve perianal bölgeyi tutan anormal bir inflamatuvar süreç olarak yorumladı. *Velpeau*'dan yaklaşık 15 yıl sonra, 1854 yılında *Verneuil*, hidradenitis süpürativayı "Hidrosadenit Flegmonusa" olarak tanımladı. Hidradenitis süpürativa, "Verneuil hastalığı" adını bu şekilde elde etti (10). *Schiefferdecker* ise 1922 yılında ter bezlerini apokrin ve ekrin ter bezleri olarak sınıflandırmış ve hidradenitis süpürativanın apokrin ter bezlerine lokalize olduğunu göstermiştir (11). Bu açıdan *Schiefferdecker*, hidradenitis süpürativa ve insan apokrin ter bezleri arasındaki patojenik bir bağlantıyı hipotezleştiren kişi olarak bilinmektedir (12).

Pillsbury 1956'da, hidradenitis süpürativa, akne ve perifolikülitis kapitis apsedens et suffodiensi içeren akne triadını tanımladı. 1975 yılında *Plewig* ve *Kligman*, *Pillsbury*'nin araştırma rotasını takip ederek akne üçlüsünü modifiye ettiler. Böylelikle pilonidal sinüs akne triadına eklenerek; hidradenitis süpürativa, akne, perifolikülitis

kapitis apsedens et suffodiens ve pilonidal sinüsten oluşan akne tetradı terimi literatüre kazandırılmış oldu.

1989'da *Plewig* ve *Steger*, hastalığın foliküler bir kaynağı olduğunu ileri sürerek, akne inversa terimini tanıttılar (13).

Tablo 1. Hidradenitis süpürativanın tarihçesi

Yazar	Yıl	Bulgular
<i>Velpeau</i>	1839	Hidradenitis süpürativanın ilk kez sınıflanması
<i>Verneuil</i>	1954	Hidrosadenit Flegmonusa
<i>Pillsbury</i>	1956	Akne triadı
<i>Plewig</i> ve <i>Kligman</i>	1975	Akne tetradı (akne triadı + pilonidal sinus)
<i>Plewig</i> ve <i>Steger</i>	1989	Akne inversa

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Hidradenitis süpürativa nadir görülen bir hastalık değildir. Günümüze kadara hidradenitis süpürativanın prevalansını belirlemek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardan ilki, %0,0003'lük yaygınlık oranı ile bir dermatoloji hekiminin kişisel deneyimiydi (14). *Jemec* ve arkadaşları 1996 yılında cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından taranmaya gelen 507 genç erişkini inceledi. 507 erişkinden 20 tanesinde hidradenitis süpürativanın klinik bulguları vardı. Bu nedenle çalışmada genç yetişkin bir popülasyonda hidradenitis süpürativa prevalansı %4 olarak bildirildi (15). *Revuz* ve arkadaşları, 2008 yılında 6.887 kişi ile ankete dayalı olarak yaptıkları çalışmada prevalansı %1 olarak saptadılar (16). Bu konuda en son yapılan çalışmada, Amerikalı bir nüfusta %0,053 oranında bir prevalans gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu yaygınlık 2007'den itibaren ABD (Amerika Birleşik Devletleri) sigorta taleplerine dayanıyordu. Bu

rakamın, o yıl tıbbi bakım almayan hidradenitis süpürativa hastaları kapsamına girmediği için muhtemelen bir küçümsemeyi temsil ettiği düşünülmektedir (17).

Hidradenitis süpürativanın puberteden önce ve 40 yaşından sonra görülmesi nadirdir (15). Hidradenitis süpürativa hastalarında kadın erkek oranı 3/1 olarak rapor edilmiştir ve bu yüksek insidansın kadınlarda 20-29 yaş arasında belirgin olduğu saptanmıştır (18).

Hidradenitis süpürativada lezyonların anatomik bölgelere göre dağılımı da cinsiyetler arasında farklılık göstermektedir. Kadınlarda meme altları ve inguinal bölgede daha yoğun tutulum görülürken, erkeklerde gluteal ve perianal bölgede apseler daha sık görülmektedir (19).

Hidradenitis süpürativa, ergenlik öncesinde nadir görülmektedir ve ileri yaşlı erişkinlerde prevalansı daha düşüktür. Fransız hastalarla yapılan 302 hastalık bir çalışmada; hastalık başlangıç yaşı ortalaması 20 (erkeklerde 19, kadınlarda 21) olarak saptanmıştır (20).

Hidradenitis süpürativanın Afrika kökenlilerde, Avrupa kökenlilere göre daha sık olduğu düşünülse de, şu ana kadar bu görüşü kanıtlayan veriye rastlanamamıştır (8).

2.4. ETYOLOJİ

Hidradenitis süpürativanın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, hastalığın gelişiminde birçok faktörün rol aldığı düşünülmektedir. Etiyolojide mekanik, immün, genetik ve hormonal faktörler ile sigara, diyet ve enfeksiyöz ajanlar suçlanmaktadır.

2.4.1. Genetik faktörler

Hidradenitis süpürativada %35-40 oranında aile öyküsü olması, hastalığın patogenezinde genetik faktörlerin de rol oynayabileceğini düşündürmüştür (21). Otozomal dominant geçiş paterninden bahsedilmektedir. *Von der Werth* ve arkadaşları, hidradenitis süpürativanın birçok geni ilgilendiren heterojen bir hastalık olduğunu belirtmişlerdir (22).

Gama-sekretaz dört farklı hidrofobik proteinden oluşan, bir intramembranöz endoproteaz kompleksidir. Gama-sekretaz enziminin subünitlerinde oluşan farklı heterozigot mutasyonlar sonucunda hidradenitis süpürativa hastalığı oluşabilmektedir.

Bunlardan ilki altı Çinli ailede saptanmıştır (23) ve daha sonraki mutasyonlar İngiliz, Çin, Japon ve Fransız ailelerde bulunmuştur (24). Hidradenitis süpürativadaki gama-sekretaz mutasyonlarının çoğu fonksiyon kaybı ile ilgilidir. Yapılan fare çalışmalarında da gama-sekretaz aktivitesinin bozulması, tıpkı hidradenitis süpürativada olduğu gibi benzer deri lezyonları saptanmıştır. Bu deri lezyonlarının foliküler keratinizasyon, folliküler atrofi, epidermal hiperplazi ve epidermal kist oluşumu olduğu belirtilmiştir. Gama- sekretaz mutasyonları hidradenit vakalarının yaklaşık %5'inde görülmektedir. Diğer sık görülen mutasyon tipi ise proteaz aktivitesinin azalmasıdır. Yapılan çalışmalar sayesinde gelecekte hidradenitis süpürativanın genetik alt yapısı ile ilgili yeni moleküllerin saptanabileceği öngörülmektedir. Bunlar yeni mutasyonlar ve/veya tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) içerebilir. Çok yakın tarihte yapılan bir çalışmada, TNF geninin promotör bölgesindeki -238G/A SNP'nin hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede daha sık olduğu bulunmuştur. Ayrıca belli bir haplotipteki TNF'ye sahip olan hastalarda, anti-TNF tedavi sonrasında hidradenitis süpürativa lezyonlarının daha fazla azaldığı tespit edilmiştir (25).

Genetik faktörlerin hidradenitis süpürativada sadece hastalığın görünümünü etkilemekle kalmayıp, hastalık fenotipini de etkilediği unutulmamalıdır.

2.4.2. Enfeksiyöz ajanlar

Bakteriyel enfeksiyonlar, uzun yıllardır hidradenitis süpürativanın patogeneğinde kabul görmüştür. Günümüzde kabul edilen görüş ise; bakteriyel enfeksiyonların hastalığın patogeneğinde primer rol almadığı, fakat özellikle tekrarlayan kronik destrüktif lezyonları olan hastalarda sekonder rol aldığıdır.

Bir bütün olarak bakıldığında, hidradenitis süpürativada bakteriyel enfeksiyonlar çoğunlukla CNS (koagülaz negatif stafilokok)'ler ile anaerob bakterilerden kaynaklanır ve polimikrobiyaldir. Hastalarda kötü kokulu, akıntılı lezyonların varlığında anaerob bakterilerin varlığından özellikle şüphelenilmelidir. Hidradenit lezyonlarında *clostridium* cinsine ait sporlu bakterilere nadiren rastlanır. Sporsuz anaeroplara ise insan doğal boşluklarında saprofit olarak yaşarlar. Toksin üretmezler fakat enzim ve antifagositik faktör üretirler. Sporsuz anaeroplara arasında; Gram pozitif koklar (*Peptostreptokok*) ve Gram-negatif kok (*Veillonella*) ile gram pozitif basiller (*Actinomyces*, *Propionibacterium*) ve Gram negatif basiller (*Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*,

Fusobacterium, Bilophila) yer alır. Bu sporsuz bakteriler ile oluşan enfeksiyonlar incelendiğinde çoğuna aerop bakreilerin de eşlik ettiği tespit edilmiştir. Ortamda aerop bakterilerin bulunması oksijen seviyesini düşürerek anaerop bakterilerin büyümesine olanak sağlar. Bazı anaerop bakteriler ise aeroplara fagositozunu engelleyebilmektedir. Böylece mikst enfeksiyonlarda bakteriyel bir sinerji oluşmaktadır. CNS'lerin çoğu yavaş ve subakut bir gelişim izlemektedir. CNS'ler, tıbbi biyofilm oluşturabilme özelliğine sahiptir ve bu özellikleri sayesinde immün reaksiyonlardan kaçabilirler.

Bakteriyel enfeksiyonlarla ilgili sistemik hastalık ve septisemi ise, hidradenitis süpürativa vakalarında son derece nadir görülen bir durumdur (21).

2.4.3. Hormonal faktörler

Hidradenitis süpürativa ve seks hormonları arasında güçlü bir ilişki vardır. Hidradenitis süpürativa, kadınlarda menarş sonrası başlar. Premenstrual dönemde, medroksiprogesteron asetat (MPA) ve levonorgestrel gibi androjenik progestinlerin kullanımı ile hastalıkta alevlenme görülürken; gebelikte ise lezyonlarda düzelme ve menopoz sonrası hastalıkta iyileşme saptanmaktadır (21). Hidradenitis süpürativa tanılı 42 hasta ile yapılan bir çalışmada, hidradenit süpürativalı hastalarda total testesteron ve serbest androjen indeksi, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (26).

Spesifik olarak androjen içeren ilaçların hidradenitis süpürativayı tetiklediği saptanmıştır (27). Ayrıca anti-androjen ilaçların hidradenitis süpürativa tedavisinde kullanılması da hastalığın patogenezinde hormonal faktörlerin rolünü kanıtlayan bir durumdur.

2.4.4. İmmün faktörler

Hidradenitis süpürativa; uzun yıllardır enfeksiyöz kaynaklı bir hastalık olarak kabul edilmekle birlikte, son yıllarda immunolojik kökenli bir hastalık olduğu görüşü ağırlık kazanmaktadır. Bu konuda yakın zamanda yapılmış pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan birinde TNF- α 'nın hidradenitis süpürativalı hastalarda daha yüksek konsantrasyonda olduğu belirtilmiştir (28). *Van der Zee* ve arkadaşları, hidradenitis süpürativalı hastaların lezyonlu derilerinden biyopsi alarak yaptıkları çalışmada sitokin salınımını saptadılar ve adalimumab tedavisinin etkisini araştırdılar (7).

Hidradenitis süpürativa hastalarında görülen sitokin artışları, psoriasis ve atopik dermatitli hastalardan farklıdır. Hidradenitis süpürativada TNF- α seviyelerinde artma görülürken, çözünür TNF reseptör 1 ve TNF reseptör 2’de belirgin, interlökin-1- β ’da ise kısmen artış görülmektedir (29). Ayrıca antiinflamatuvar sitokinlerden olan interlökin-10 düzeylerinde de artış saptanmıştır (30).

Hidradenitis süpürativalı 10 hasta ve sağlıklı kişilerin deri biyopsilerinin immunfloresan teknikle incelendiği bir çalışmada; interlökin (IL)-17 ve T helper-23 (Th-23) yolağının aktivitesinin hidradenitis süpürativalı hastalarda artmış olduğu belirtilmiştir (31). Başka bir çalışmada ise diğer IL-17 ilişkili hastalıklarda olduğu gibi hidradenitis süpürativalı hastalarda da NOTCH sinyal yolağında bozukluk olduğu bildirilmiştir (32).

2.4.5. Mekanik faktörler

Hidradenitis süpürativa hastalarında FPSU (foliküler pilosebase ünite)’nun foliküler kısmının daha zayıf olması, lokal travmalar ile foliküler rüptürü kolaylaştırmaktadır. Hastaların kıl foliküllerine uyguladıkları kronik travma, lezyonların giderek kötüleşmesine neden olmaktadır (21).

Hidradenitis süpürativa hastalarında obezite basınç artışına neden olmaktadır; fakat insülin ve plazma glukoz seviyelerindeki yüksekliğin, obezite ve diyet ile ilgili faktörlerden daha önemli olduğu belirtilmiştir (21). Ayrıca; androjen reseptörlerinde duyarlılığın artması, gözeneklerin tıkanmasını artırır, insülin direnci ve obeziteye neden olur (33).

Hidradenitis süpürativa; düşük kilodaki bireylerde de görülmekle birlikte, yüksek kilolu kişilerde daha ağır hastalığa neden olur (21).

2.4.6. Sigara

Nikotin, foliküllerde tıkanmaya neden olduğu için hidradenitis süpürativanın etyolojisinde önemli bir yere sahiptir (34). Hidradenitis süpürativa ile sigara arasındaki bağlantı birçok çalışmada tespit edilmiştir. Aktif olarak sigara içenlerin oranı bir vaka kontrol çalışmasında %88,9 olarak kaydedilmiştir. Fransız popülasyonunda yapılan çok değişkenli bir analizde ise, aktif sigara kullanıcılarında hidradenitis süpürativa prevalansı oldukça yüksek bulunmuş ve eski sigara kullanıcılarında hidradenitis süpürativa ve hastalık prevalansı arasında ilişki saptanmamıştır. Sigara kullanan hastalarda,

kullanmayanlara göre hidradenitis süpürativanın daha şiddetli seyrettiği gözlenmiştir (35).

2.4.7. Diyet

Büyüme kontrol eden androjen reseptörleri normalde dolaşımdaki androjenlere duyarlı değildir. Glisemik indeksi yüksek karbonhidratlar, süt ve süt ürünleri insülin seviyesini artırır. IGF (İnsülin benzeri büyüme faktörü)-1 in salınımı ise sütteki kazein ile uyarılır. Artmış insülin ve IGF-1 seviyeleri, androjen reseptörlerini açar ve dolaşımdaki androjenlere duyarlı hale getirir (36). Böylece androjen reseptörleri uyarılmış olur. Uyarılmış androjen reseptörleri, duktal keratinositlerin aşırı üretimine ve retansiyon hiperkeratozuna neden olur. Androjen kaynakları; böbrek üstü bezi, over ve testisler, süt ürünlerindeki moleküler öncül maddeler, doğum kontrol haplarındaki androjenik progestinler, levonorgestrel içeren rahim içi araçlar (RIA), intramusküler MPA enjeksiyonları ve kontraseptif ajanları içermektedir (21).

2.4.8. İlaçlar

Hidradenitis süpürativa, lityum ile tetiklenebilir ya da alevlenebilir (21).

2.5. PATOGENEZ

Hidradenitis süpürativanın patogenezi sırasıyla; foliküler tıkanma, duktal rüptür ve sekonder inflamasyonu içerir. Hidradenitis süpürativa hastalarda; FPSU'da sebace bez ve foliküler kanalın birleşim yerinde yapısal desteğin zayıf olduğu bildirilmiştir (37).

Önceki yıllarda hidradenitis süpürativanın primer olarak apokrin ter bezlerinin hastalığı olduğu düşünülmekteydi, fakat daha sonraları foliküler epitelin bir hastalığı olduğu ve klinik bulgulara foliküler oklüzyonun yol açtığı görüşü ortaya atıldı. Foliküler hiperkeratozun olayı başlattığı, foliküler oklüzyon geliştiği ve buna sekonder olarak apokrin glandların olaya katıldığı düşünülmektedir. Foliküler oklüzyon foliküllerde genişlemeye, daha sonra foliküler rüptüre neden olur ve keratin ve bakteriden oluşan içerik çevredeki dermise dökülür. Bu, nötrofil, lenfosit ve histiositlerden oluşan inflamatuvar hücre cevabını başlatmaktadır. Apse gelişimi, pilosebace ünitlerin parçalanması ve diğer foliküllerin tutulumu ile olay sürmektedir. Parçalanmış foliküllerin epiteli sinüslerin gelişiminde rol alır. Enfeksiyon, hastalığın gelişiminde sekonder rol

oynar. Primer başlatıcı faktörün foliküler oklüzyon olduğu hidradenitis süpürativa, foliküler oklüzyon tetradının bir üyesi olarak görülür. Foliküler oklüzyon tetradı; akne vulgaris, pilonidal sinüs, hidradenitis süpürativa ve disekan selülitten oluşur ve hepsinin ortak yönü foliküler oklüzyonun başlatıcı olmasıdır (38).

TNF- α proinflamatuvar bir sitokindir ve hidradenitis süpürativada en önemli sitokinler arasında yer almaktadır. Patogeneizde rol alan diğer sitokinler; IL-1- β , IL-10, IL-17, IL-12/23, IL-22/20, interferon (IFN)- γ ve IL-6'dır. TNF-alfa, IL-1- β , IL-10, IL-17, IL-12/23, IL-22/20 ve IFN- γ seviyeleri birçok çalışmada yükselmiş olarak saptanmıştır (39). IL-6'nın patogeneizdeki rolü ise tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. *Wolk* ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada artmış IL-6 seviyeleri saptanırken (40), 2012 yılında *Dreno* ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada azalmış olarak saptanmıştır (41).

2.6. KLİNİK

Hidradenitis süpürativa, ağırlıklı olarak intertriginöz bölgelerde görülen bir hastalıktır. En sık aksiller bölgede olmak üzere; inguinal bölge, uylukların iç kısımları, perianal ve perineal bölge, meme altları, gluteal bölge, skrotum, vulva, gövde ve daha nadir olarak saçlı deri ve retroaurikular bölgede lezyonlar görülebilmektedir (42). Bu lezyonlar aşırı derecede hassas ve ağrılı olabilmektedirler. Erken başlangıçlı hidradenitis süpürativa, yaygın hastalık gelişimi için risk faktörü olabilir (43).

Cinsiyet hidradenitis süpürativanın dağılımını etkiler. Kadınlar için primer tutulum yerleri sırası ile; inguinal bölge ve uylukların üst iç kısımları, aksilla, göğüs (meme ve meme altı bölgeyi de içerir), kalça ve gluteal yarıklardır. Erkeklerdeki primer tutulum yerleri ise; inguinal bölge ve uyluklar, aksilla, perianal ve perineal bölgeler, kalça ve gluteal yarıklardır (44). Her iki cinsiyette de, intertriginöz alanlar dışında lezyonların görüldüğü benzer yerler vardır. Bunlar özellikle derinin sıkıştırıldığı ve friksiyona uğradığı bölgelerdir. Kemer çizgileri, bel bantları, karın kıvrımları ve sütyen askıları veya bantları bu bölgelere örnek olarak verilebilir.

Hidradenitis süpürativa fenotipi içindeki klinik sunumda heterojenite göz önüne alındığında, hastalık alt sınıflamaları üretmek için girişimlerde bulunulmuştur. Bununla birlikte, bu modeller tedaviye yanıtla ilişkili değildir (45).

Hidradenitis süpürativanın primer görünür lezyonları inflamatuvar nodüllerdir. Sinüs oluşumu, açık komedondan oluşan kümeler (tombstone komedonları) ve yara izi tekrarlayan veya kalıcı hastalığın sonucudur.

İnflamatuvar nodüller; sıklıkla intertriginöz bölgelerde soliter olarak başlar. 0.5-2 cm çapında, ağrılı, derin tutulumlu inflame nodül olarak görülürler. Başlangıcı birkaç gün kadar kısa olabileceği gibi aylarca da sürebilir. Rekürren inflamatuvar nodüller, aynı yerde olabileceği gibi aynı anatomik bölgede farklı lokalizasyonda da olabilir. Hidradenitis süpürativanın bu aşamada tanısı sıklıkla atlanmaktadır. 24 ülkedeki 517 hastayı kapsayan bir çalışmada, ortalama tanısal gecikmenin yedi yıl olduğu belirtilmiştir (46). İnflamatuvar nodüller sıklıkla fronkül olarak yanlış teşhis edilir. Fronküllerden farklı olarak primer hidradenitis süpürativa lezyonları daha derin yerleşimlidir ve üst kısımları yuvarlak şekillidir. Fronküller primer hidradenitis süpürativa lezyonlarına göre daha yüzeysel olup uç kısımları ise daha sivridir (4). Hidradenitis süpürativada görülen nodüller ağrılıdır ve lezyonların lokalizasyonuna bağlı olarak hastalar yürümede ve oturmakta güçlük çekebilirler. Nodüler lezyonlar, değişken bir süre geçtikten sonra deri yüzeyine kendiliğinden veya hasta tarafından manipüle edilerek açılırlar. İçeriklerindeki pürülan ya da seroanjinoz sıvı drene olur. Ağrı genellikle drenajdan sonra düzelir. Diğer nodüller drene olmadan, genellikle bir ile birkaç hafta içinde gerilemektedir. 110 hidradenitis süpürativa hastasını içeren anket tabanlı bir çalışmada hastalar, tek bir ağrılı lezyonun ortalama süresinin yedi gün olduğunu bildirmiş olmakla birlikte, hastaların yaklaşık %60'ında en az bir persistan ağrılı nodül tanımlanmıştır. Nodüllerin sayısı ve sıklığı hastalar arasında oldukça değişir. Bu çalışmadaki hastalar ayda ortalama iki nodül bildirmiştir (22).

Sinüs traktüsleri; aylarca ya da yıllarca hastalığı devam eden hidradenitis süpürativa hastalarında tipik bir bulgudur. Sınırlı bir alanda çok sayıda tekrarlayan nodülün gelişmesi, birbiri ile bağlantılı çok sayıda sinüsün oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Sinüs traktları olan hastalarda, aralıklı olarak seröz ya da pürülan, kötü kokulu akıntı olmaktadır. Bu kötü kokulu akıntı; hastalarda belirgin derecede hayal kırıklığı, utanç, içe dönme ve depresyona neden olabilir. Sinüs traktları her zaman palpe edilebilir değildir ve bazı vakalarda, sinüs traktı yalnızca lezyona enjekte edilen bir madde (örneğin; lokal anestezi) enjeksiyon yerinden uzak bir yerde görüldüğünde

belirginleşir. Ülserasyon sinüs traktı oluşumuna eşlik edebilir. Bazen, piyojenik granülomlar sinüs traktı açıklıklarında gelişir (47).

Komedonlar; hidradenitis süpurativa vakalarında görülebilen bir başka elementer lezyondur. Açık komedonlar genellikle uzun süredir devam eden hidradenitis süpurativada genellikle çift başlı ya da çok yönlü açık komedonlar olarak görülür. Bu yapılar sıklıkla "mezar taşı komedonları" olarak tanımlanır, çünkü FPSU'nun son aşaması hasarını yağ bezi ve kıllarının kaybıyla birlikte yansıtmaktadır (48). Hidradenitis süpurativada kapalı komedonlar da gelişebilir. Hidradenitis süpurativanın kapalı komedonları, sebofoliküler kavşakta keratin üretiminden kaynaklanan küçük kistlerdir. Kapalı komedonlar primer lezyon değildir ve bu nedenle erken hidradenitis süpurativa vakalarında bulunmazlar. Erken hastalığın teşhisi için komedonların varlığı gerekli değildir.

Sikatrikler, sık tekrarlayan atakları olan hastalarda rastlanan ve hayat kalitesini son derece olumsuz etkileyen lezyonlardır. Etkilenen bölgelerde, küçük akneiform sikatrikler oluşabileceği gibi, nodüllerinin gerilemesinden sonra yoğun fibrotik bantlar ya da indüre, kalın plaklar da görülebilmektedir. Yaralar aynı zamanda atrofik (özellikle gövdede) veya keloidal olabilir ve gluteal bölgede sikatriks oluşması bazen birden fazla çekik izler olarak kendini gösterir. Aktif hastalığı olan hastalarda yara izi, inflamatuvar nodüller ve drene olan sinüslerle birlikte görülür.

Sikatriksiyel hastalığın nadir bir komplikasyonu olarak, uzun süren, kronik inflame ve sikatriksiyel bölgelerde skuamöz hücreli kanser gelişebildiği bildirilmektedir (49). Vaka kontrollü bir çalışmada Hidradenitis süpurativalı hastalarda melanoma dışı deri kanserlerinin daha fazla görüldüğü saptanmıştır (50).

Aksiller alan gibi kıvrım yerlerindeki deri bölgelerinde, yara izine bağlı kalın, doğrusal, halat benzeri bantlar görülebilir. Aksillada aşırı derecede skarlaşma kolun hareketliliğinin azalmasına veya lenfödemle sonuçlanan lenfatik tıkanıklığa neden olabilir. İnguinal bölgenin tutulumu, pubisin lenfödeme veya kadınlarda vulvar bölgenin tümüne, erkeklerde penis ve/ veya skrotum lenfödeme neden olabilir (51).

Hidradenitis süpurativa, hasta yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (52). Hidradenitis süpurativalı hastalarda; ağrı, utanç utanç verici olan yara izi, öngörülemeyen akıntı, uzun yıllar boyu yapılması gerekli pansumanlar ve bunlara eşlik eden kötü kokunun neden olduğu çeşitli psikolojik sorunlar görülebilmektedir (53).

Sonuç olarak, hastalar sosyal izolasyon, depresyon, başarısız ilişkiler ve iş kaybı (veya kazanma başarısızlığı) yaşayabilir. Prodromal semptomlar, yorgunluk ve lokalize pruritus veya paresteziler de dahil olmak üzere hastalık atakları öncesi yaşanabilir (54).

2.7. HİSTOPATOLOJİ

Hidradenitis süpürativanın histopatolojik özellikleri hakkında uzun yıllar önemli tartışmalar yaşanmıştır. Bu tartışma; birincil olayın apokrin bezlerdeki inflamatuvar süreçle ilgili olduğu ya da hastalığı başlatan sürecin foliküler oklüzyon olup olmadığı ile ilgiliydi. 110 hidradenitis süpürativalı hastanın 118 deri örneğinin incelendiği bir çalışmada, foliküler oklüzyonun tüm örneklerde açıkça görüldüğü ve bu vakaların hastalık sürelerinin bir ay ile 18 yıl arasında olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada, kontrol gruplarından aksiller ve inguinal bölgeden alınan biyopsi örneklerinin hiçbirinde foliküler oklüzyona rastlanılmadığı belirtilmiştir (55). Erken evre lezyonların incelendiği bir başka çalışmada; foliküllerin keratin tıkaç ile tıkanmasının, sinüslerin ve kıl folikülleri etrafındaki inflamasyonun, hidradenitis süpürativada sık görülen özellikler olduğu belirtilmiştir (56). Apokrin alanlarda, tipik, geniş, çoklu ve grube komedonlar, foliküler oklüzyon için klinik olarak destekleyici bulgulardır. Dolayısıyla günümüzde, hidradenitis süpürativanın, içerisinde apokrin bezi de barındıran terminal foliküler epiteldeki bir bozukluk olduğu ve apokrin bezlerdeki inflamasyonun primer olay olmadığı görüşü giderek kabul görmektedir.

Hidradenitis süpürativada erken evre lezyonlarında görülen birincil olay; foliküler hiperkeratinizasyon sonucunda foliküler epitelin tıkanması ve dilate olmasıdır. Foliküler epitel bunun sonucunda proliferere olabilir ya da yok olabilir. İnflamasyon erken lezyonlarda sıklıkla belirgin değildir; fakat bazı olgularda nötrofil, lenfosit ve histiyositleri içeren perifoliküler infiltrat görülebilir (55). Foliküler epitelin rüptüre olması sonucu, keratin ve bakterileri barındıran içerik dermise dökülür ve inflamasyon tetiklenmiş olur. Erken evre lezyonlarında çok nadiren apokrin bez ve kanalı içeren inflamasyon görülebilir; fakat bu çok nadir bir durumdur. Yapılan bir çalışmada, 36 hastadan sadece %5'inde apokrin bez ve kanallarda inflamasyon görüldüğü belirtilmiştir (47).

İleri evre hidradenitis süpürativa hastalarındaki biyopsi örnekleri; belirgin süpürasyon ile sinüs traktları ve belirgin apse formasyonu gösterir. Sinüsler çok katlı

yassı epitel ile çevrilidir ve etraflarında fibrozis ve inflamasyon bulunur. Skuamöz epitel, ilişkili foliküler epitelden uzanır. İnflame sinüs traktları, sıklıkla yoğun fibrozis içinde deskuame keratin ve kıl şaftları içerir. Bitişikteki bağ dokusu içinde sıklıkla, histiyosit ve keratin parçaları ile ilgili dev hücreleri içeren yoğun kronik inflamatuvar infiltrat bulunur (57). Apokrin bezler genel olarak etkilenen alanda yoktur, fakat komşu dokuda normal olarak bulunabilir. Genişlemiş fibrozis genellikle hastalığın ileri evrelerinde görülür (58-59). Dolayısıyla hidradenitis süpürativada apokrin bezlere ek olarak ekrin bezlerin de etkilenmesi, derin yapılardaki inflamatuvar sürecin bir sonucu olarak ikincil gelişen bir olaydır.

Hidradenitis süpürativada apokrin ve ekrin bezlerin immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi, vulvar deriden alınan biyopsi örnekleri ile retrospektif olarak yapılmıştır. Apokrin farklılaşmanın belirteçleri olarak; GCDFP (Gross cystic disease fluid protein)-15, CD (Cluster of Differentiation)-15, lizozim kullanılmıştır. Ekrin farklılaşmanın belirteçleri olarak ise; GCDFP-15, S-100, CA (Kanser antijen)-19.9 ve HMB (Human melanoma black)-45 kullanılmıştır. Toplamda 13 vakanın incelendiği çalışmada, vulvar örneklerden elde edilen majör yapılar ekrin bezler olmuştur. Apokrin bezler ya hiç görülmemiştir ya da 13 hastanın 10'unda aktif inflamasyon bölgesinden çok uzakta saptanmışlardır. İki vakada inflamatuvar sürecin tüm bezleri harap ettiği bildirilmiştir. Foliküler obstrüksiyon 13 vakanın 11'inde görülmüştür. Fibrozis daha çok kronik hastalıkla ilişkili olarak saptanmıştır (58). Hidradenitis süpürativanın akut lezyonlarının incelendiği bir çalışmada, immünohistokimyasal inceleme ile lenfositik hücrelerin baskın olduğu gösterilmiştir. Lenfositik hücreler içinde de yardımcı T hücrelerinin (T helper) oranı daha yüksek olarak bulundu. Erken akne lezyonlarının incelendiği bir çalışmada da yardımcı T hücrelerinin oranının sitotoksik T hücrelerinden daha yüksek bulunması, bu durumu destekleyen bir bulgu olmuştur (60). Erken hidradenitis süpürativadaki ve aknedeki bu benzer sonuçlar, bilinmeyen bir antijene karşı gelişen tip 4 hipersensitivite reaksiyonu ile ortak bir mekanizmanın olabileceğini düşündürmüştür.

CK (Sitokeratin), epitel hücrelerinde farklılaşmanın durumu ve değişimin orjinini belirlemek için kullanılan önemli bir belirteçdir. CK 17 normal derideki infundibulumda bulunur; fakat hidradenitis süpürativa hastalarında, infundibular benzeri keratinize epitelde bulunmadığı gösterilmiştir. Bu durum, drene olan sinüs epitelinin

frajilitesini göstermektedir. Bu da rüptürün daha kolay gerçekleşmesini sağlamakta ve subkutan apse oluşumu kolaylaşmaktadır. Hidradenitis süpürativa lezyonlarındaki keratinize olmayan epitelin ve infundibular olmayan keratinize epitelin keratin ekspresyonunun, normal kıl folikülündeki dış kök kılıfındaki ile benzer olduğu saptanmıştır (61).

2.8. TANI VE EVRELEME

2.8.1. TANI

Hidradenitis süpürativa tanısında üç kriter mevcut olmalıdır. Bunlardan birincisi tipik lezyonların (derin yerleşimli ağırlı nodüller) bulunmasıdır. Bu lezyonlar erken dönemde genellikle "kör kaynar" olarak tanımlanır. Diğer lezyonlar apseler, drene olan sinüs (iltihaplı tüneller), köprülenmiş yara izleri ve postenflamatuvar " mezar taşı " yalancı komedonlardır. Çoğu zaman birden fazla elementer lezyon eş zamanlı olarak bulunur. Bununla birlikte; tanı koyarken basit folikülit gibi diyagnostik olmayan elementer lezyonlardan kaçınmak önemlidir. İkinci kriter, bu elementer lezyonların esas olarak hidradenitis süpürativa için tipik olan yerlerden (aksilla, inguinal bölge, meme araları, meme altları, gluteal bölge, perianal ve perineal bölge) en az birinde bulunmasıdır. Üçüncü kriter ise, açık bir şekilde kronikleşme ve rekürrens öyküsünün bulunmasıdır. Altı aylık süre boyunca iki rekürrens olması, tanı için niteleyici bir kriter olarak kullanılır. Hidradenitis süpürativa teşhisi için bu kriterlerden üçü de olmalıdır. Kesin tanı konulmadan önce, rekürrensleri ve kronikleşmeyi belirlemek için bir gözlem süresi gereklidir (62). Hidradenitis süpürativa tanısından şüphelendiren başka faktörler de vardır, fakat bunlar patognomonik değildir. Bu faktörler Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Hidradenitis süpürativa tanısı güçlendiren ve patognomonik olmayan faktörler (62)

Ailede hidradenitis süpürativa öyküsü
Tipik lokalizasyonda, tekrarlayan, karakteristik olmayan, inflamatuvar lezyonlar (folikülit veya açık komedonlar gibi)
Atipik lokalizasyonda tipik lezyonlar (genellikle basınç noktaları ve gelişmiş mekanik sürtünme yerleri uyluk veya karın bölgesinin kemer bölgesi)
Pilonidal sinüs varlığı ve öyküsü
Rutin kültürde patojen mikropların yokluğu

Açık semptomatolojinin varlığı (hastalar tarafından tanımlanan ve apse olarak bilinen ağrılı lezyonlar), spesifik alanların etkilenmesi ve lezyonların nüks etmesi ya da kronikliği tanı koymada yeterlidir.

2.8.2. EVRELEME

1989 yılında, *Hurley* tarafından hidradenitis süpürativa hastalarının klinik bulgularının şiddetini sınıflandırmak amacı ile bir evreleme sistemi önerilmiştir. Bu basit evreleme sistemi, klinik araştırmalarda ve hastalar için uygun tedavi seçeneklerini belirlemede kullanılmıştır. Örneğin; evre 1 hastalar için (sinüs yolları ve sikatris olmaksızın apse oluşumu), oral doksisisiklini içeren bir tedavi rejimi, klorheksidin ile yıkama ve bir klindamisin çözeltisi uygulaması aktif lezyonları yönetmek için yeterli olabilir. Buna karşılık; evre 2 veya evre 3 hastalık tanısı almış olanlara, bu önlemlerin yanı sıra muhtemelen daha agresif girişimler gerekecektir (63). *Hurley* tarafından önerilen sistemde, klinik bulgulara göre belirlenen üç evre bulunmaktadır.

- Evre 1 hastalıkta; sinüs traktları ya da sikatris olmaksızın tek ya da birden fazla sayıda apse formasyonu bulunmaktadır.
- Evre 2 hastalıkta; sinüs traktüsleri ve sikatris oluşumları ile beraber tek veya birden fazla sayıda tekrarlayan apseler ve yaygın dağınık lezyonlar görülmektedir.
- Evre 3 hastalıkta; tüm bölgeyi tamamen ya da tama yakın içine alan, çok sayıda birbirine bağlı sinüs traktüsleri ve apseler bulunmaktadır.

Evre 1 hidradenitis süpürativada en yaygın görülen evredir ve hastaların yaklaşık %68'inde görülmektedir. Evre 2 hastalık %28 oranında görülürken, evre 3 hidradenitis süpürativa hastaların yaklaşık %4'ünde bulunmaktadır (64).

Hurley sınıflandırması, hidradenitis süpürativada hızlı sınıflandırma için kullanışlıdır. Buna rağmen ciddi kısıtlamalar da barındırmaktadır. Bu kısıtlamalardan birincisi, bu sınıflamanın cerrahi yaklaşım için kullanışlı olmamasıdır. Sınıflamada eritem ve akıntı gibi inflamatuvar bulgulara yer verilmemiş olması sınıflamayı cerrahi açıdan kullanışsız hale getirmektedir. Hurley sınıflaması, sikatris ve fistül gibi statik klinik özelliklere dayanmaktadır. Bu nedenle de medikal tedavinin etkinliğini değerlendirmede yetersiz kalmaktadır. Hurley sınıflaması ile ilgili ikinci kısıtlama, evre 2 ve 3'te sikatrislerin anahtar özellik olması ve bu elementer lezyonların hastalık tamamen remisyona girmiş bile olsa geri dönüşümsüz bulgular olmasıdır. Üçüncü kısıtlama ise, evrelemenin sadece üç aşamadan oluşması ve bu nedenle klinik araştırmalarda kesin bir izleme aracı olarak kullanılamamasıdır (62). Hurley evrelemesi Tablo 3'te özetlenmektedir.

Tablo 3. Hurley evrelemesi (21)

Evre 1	Sinüs traktları ya da sikatris olmaksızın bir ya da daha fazla apse
Evre 2	Sinüs traktları ve sikatris ile birlikte bir veya daha fazla ayrı ayrı tekrarlayan abseler
Evre 3	Diffüz veya diffüze yakın tutulum veya tüm alan boyunca çok sayıda sinüs traktları ve abseler

Daha detaylı ve dinamik olan hidradenitis süpürativa şiddet skorlaması, *Sartorius* ve arkadaşları tarafından klinik bulguların şiddetini ölçmek üzere geliştirilip daha sonra modifiye edilmiştir. Orijinal Sartorius sınıflaması, bireysel sikatrislerin ve püstüllerin sayısını içermektedir, fakat bu yaklaşım modifiye Sartorius sınıflamasında terk edilmiştir. Modifiye Sartorius sınıflamasındaki parametreler, fistülleri, nodüllerin bireysel olarak sayılmasını, iki lezyon arasındaki en uzun mesafenin ölçümünü ve Hurley evre 3'teki alanlara ekstra puan eklenmesini içermektedir. Hafif hidradenitis süpürativa vakalarının şiddeti, Sartorius skorlaması ile makul bir süre içinde kolayca hesaplanmaktadır. Hurley evre 3'te olduğu gibi daha şiddetli vakalarda ise kullanımı sınırlıdır. Tüm bu sınırlamalara

rağmen, Sartorius skorlaması klinik çalışmalarda kullanılabilir (65-67). Sartorius skorlaması, Tablo 4'te gösterilmektedir.

Tablo 4. Hidradenitis Süpurativada Sartorius Skorlaması (68)

	Kasık
	Aksilla
	Genital
Dahil olan anatomik bölge (bölge başına 3 puan)	Aksilla
	Gluteal
	Meme altı
	Diğer inflamuar bölgeler
Lezyonların sayısı ve skoru	Her bir nodül için 2 puan
	Her bir fistül için 4 puan
	Her bir sikatris için 1 puan
	Diğerlerinin her biri için 1 puan
İki lezyon arasındaki en uzun mesafe	5 cm den az (2 puan)
	10 cm den az (4 puan)
	10 cm den fazla (8 puan)
Lezyonlar her bölgede normal deriden net bir şekilde ayrılıyor mu?	Evet (0 puan)
	Hayır (6 puan)

Hekim genel değerlendirmesi (PGA); bir faz II çalışmasında kullanılmak üzere tanımlanmış, birbiri ile bağlantılı altı evreden oluşan bir puanlama sistemidir (69). Evreler; berrak, minimal, hafif, orta, ağır, çok şiddetli olarak isimlendirilmiştir. Elementer lezyon dağılımı ve klinik bulgulara göre yapılan evrelemeye göre;

- Berrak: İnflamatuvar veya iltihabi olmayan nodüller
- Minimal: Sadece inflamatuvar olmayan nodüller
- Hafif: Apse veya drene olan fistül olmadan beş taneden az inflamatuvar nodül veya ek iltihabi nodül olmadan drene olan fistül

- Orta: Beş taneden az inflamatuvar nodül, veya bir apse veya drene olan fistül ve bir ya da daha fazla inflamatuvar nodül, veya iki ile beş arası apse veya drene olan fistül ve 10 taneden daha az inflamatuvar nodül
- Ağır: İki ile beş arasında apse veya drene olan fistül ve 10 tane ya da daha fazla inflamatuvar nodül
- Çok şiddetli: Beş taneden daha fazla apse ya da drene olan fistül olarak tanımlanmıştır.

Hidradenitis Süpürativa Şiddet İndeksi (HSSI); *Kerdel* ve arkadaşları tarafından, hidradenitis süpürativaya özgü bir şiddet skoru olarak oluşturulmuştur (69). Bu skorlama; hastalar tarafından bildirilen subjektif parametreler ile objektif bulguların kategorize edilmesi ile oluşturulmuştur. (HSSI), biyolojik ajanların etkinliğinin araştırıldığı iki çalışmada kullanılmıştır (70-71).

Hidradenitis Süpürativa Klinik Yanıt (HiSCR); en son geliştirilen ve doğrulanmış, hidradenitis süpürativaya özgü şiddet skorudur. HiSCR skoru; PGA ile daha önce tanımlanan ve bir faz II çalışmasında uygulanan verilere dayanılarak geliştirilmiştir. HiSCR skoru, hidradenitis süpürativanın inflamatuvar görünümünün çalışıldığı zamanlarda kullanılmak üzere, değerli, anlamlı ve duyarlı bir klinik veri sağlamaktadır. HiSCR skoru, başlangıç lezyonları ile karşılaştırılarak, inflamatuvar (geçici) lezyonların sayısında (apselerin ve inflamatuvar nodüllerin toplamı) %50 azalma ve drene olan fistül ve abselerde (kronik iltihaplı lezyonlar) artış yok şeklinde tanımlanmaktadır. Cut off değeri, Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi ve PGA'da olduğu gibi hastalar tarafından bildirilen veriler kullanılarak doğrulanmıştır. Bu skorlama çok yakın bir zamanda oluşturulduğu için sadece bir randomize kontrollü çalışmada (adalimumabın etkinliğini araştıran) kullanılmıştır (71).

Hidradenitis süpürativada, hastalık şiddetinin doğru ve güvenilir şekilde belirlenmesi, hem tedavi kararı verilirken hem de bilimsel çalışmalar sırasında hastaların guruplandırılmasında büyük öneme sahiptir. Hidradenitis süpürativa hastalarında tam olarak hastalık şiddetini değerlendirecek dinamik bir skorlama sistemi bulunmamaktadır. 2017 yılında Avrupa hidradenitis süpürativa çalışma grubu üyeleri ilk olarak beş etaplı bir oylama sistemiyle "Hidradenitis Süpürativa Şiddet Skorlama Sistemi" ni oluşturmuşlardır. Bu skorlama sistemi prospektif bir çalışmada önemli parametrelerle

korelasyonu açısından değerlendirilerek tekrar düzenlenmiş ve “Uluslararası Hidradenitis Süpürativa Şiddet Skorum Sistemi” olarak isimlendirilmiştir. Bu skorlama sistemi, hastalık aktivitesini değerlendirmek için basit, hızlı ve dinamik bir sistem sunmaktadır. Çalışmada Hurley, modifiye Sartorius, PGA skorları uygulanmış ve tüm testlerle orta veya iyi derecede korelasyon bulunmuştur. Nodül, abse ve drene olan fistül/sinüsler yeni skorlama sistemine dahil edilecek değişkenler olarak belirlenmiştir. Nodül; >10mm çapında yuvarlak infiltrate kabarık lezyon, abse ise çevresi eritemli bir alanla çevrili fluktuasyon veren >10mm çapında kitle olarak tanımlanmıştır. Hidradenitis şiddet skoru hesaplanırken; nodül sayısı bir ile, apse sayısı iki ile, drene olan fistül/sinüs sayısı ise dört ile çarpılır ve bu rakamlar toplanır. Toplam skor üç puan ve altında ise hafif, 4-10 puan arasında ise orta şiddetli, 11 puan ve üzerinde ise şiddetli hidradenitis süpürativa olarak bildirilmiştir. Bu skorlama sistemi dikkatli bir şekilde incelendiğinde, kaç bölgenin tutulduğunun ya da sikatris dokusu varlığına bakılmadığının ve drene olan fistül varsa hastanın en az orta şiddetli olduğu görülmektedir. Hidradenitis Süpürativa Şiddet Skorum Sistemi, hem klinik pratikte hem bilimsel çalışmalarda kullanılacak yeni bir skorlama sistemidir (72).

2.9. KLİNİK ALTTİPLERİ

2013 yılında, *Canoui-Poitaine* ve arkadaşları, 618 hastadan oluşan kohort ile yaptıkları hipotezde hidradenitis süpürativanın alttiplerini tespit ettiler ve üç farklı fenotip tanımladılar (73). Bu fenotipler Tablo 5’te özetlenmektedir. Mevcut sınıflandırma tedavi sonuçları ya da risk faktörlerine karşı henüz doğrulanmamıştır.

Tablo 5. *Canoui-Poitaine* ve arkadaşları tarafından önerilen fenotipler (62)

Tip	Oran	Lokasyon	Lezyon tipi
Aksiller-mammarian	%48	meme ve koltuk altı	hipertrofik sikatris
Foliküler	%26	meme ve koltuk altı, kulak, göğüs, sırt ve bacak	epidermal kist, pilonidal sinüs, komedon ve şiddetli akne
Gluteal	%26	gluteal bölge	foliküler papül ve folikülitler

Klinik deneyimler, birçok farklı alttipin olabileceğini desteklemektedir, fakat tüm bu alttiplerin tanısı için incelemelere gereksinim vardır. Yazarlar gelecekteki araştırmalarda aşağıda sıralanan alttiplerin dikkate alınması gerektiğini belirtmişlerdir.

1. Regüler tip

Tüm tanı kriterlerini dolduran, hidradenitis süpürativa ile ilgili düzenli semptomları olan hastalardır. Bu alttip, muhtemelen en yaygın görülen alttiptir ve diğer spesifik alttiplerin özelliklerini göstermeyen diğer bütün hidradenitis süpürativa hastaları bu grup altında toplanmaktadır.

2. Friksiyonel furonküle tip

Bu hastalar genellikle aşırı kiloludurlar. Regüler hidradenitis süpürativadaki hastalara ek olarak; karın, uyluk, gluteal bölge gibi bol miktarda sürtünmeye maruz kalan alanlarda yerleşen, birden fazla derin nodül ve apse ile karakterizedirler. Bu alanlarda tünel ve fistül oluşumu olağan dışıdır.

3. Sikatris bırakan folikülit tipi

Hidradenitis süpürativanın sikatris bırakan folikülit tipinde; regüler tipteki hidradenitis süpürativalı hastalara ek olarak hastalarda, püstüller, kistler, yüzeysel nodüller, depresif kribriform yara izleri ve çift uçlu komedonlara rastlanır. Bu lezyonlar genellikle kalça, inguinal ve pubik bölgede görülür. Bu alanlarda fistül ve sinüs traktı oluşumu olağan değildir. İnflamatuvar lezyonlar küçük ve yüzeysel (Hurley evre 1) olmasına rağmen genellikle sikatris gelişir. Bu hastalar genellikle sigara kullanım alışkanlığı olan obez hastalardır.

4. Konglobata tipi:

Bu hastalar sırt bölgesinde ve özellikle yüzde, kist formasyonu ve akne konglobata lezyonları ile karakterizedir. Genellikle orta ve şiddetli, Hurley evre 2 ve 3 hastalardır. Hastaların çoğu erkektir ve diğer hidradenit hastalarının aksine yüksek kilolu değillerdir. *Wang* ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, hidradenitis süpürativanın bu alttipinde lezyonların gama-sekretaz mutasyonu ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (73).

5. Sendromik tip:

Sendromik tipte hastalar piyoderma gangrenozum ve artrit gibi eş zamanlı bulgular ile karakterizedir. Piyoderma gangrenozum, akne ve hidradenitis süpürativa

sendromu ya da piyojenik artrit, piyoderma gangrenozum, akne ve hidradenitis süpürativa sendromu sendromik takımıydızı (syndromic constellation) olarak tanımlanır (74).

6. Ektopik tip:

Literatürde yüzü de içeren ektopik tipin varlığından bahsedilmektedir (75).

Yazarlar tarafından önerilen klinik tiplerin hiçbirinde, hastalık şiddeti ya da Hurley evrelemesi dikkate alınmamıştır. Klinik tiplerin her biri, Hurley evrelemesindeki üç evrenin herhangi birini içerebilir. Günümüzde bu alttiplerin hidradenitis süpürativa populasyonu içindeki oranları bilinmemektedir.

2.10. AYIRICI TANI

Hidradenitis süpürativa başlangıçta stafilokoksik fronküllere benzemektedir. Stafilokoksik fronküllerin merkezinde noktalanma veya ülserasyon görülürken, sinüs traktı oluşumu bu hastalıkta beklenmemektedir. Crohn hastalığı, granuloma inguinale, miçetoma ve tüberküloz hidradenitis süpürativaya benzemektedir. Tekrarlayan streptokokal enfeksiyonlara ikincil gelişen ve lenfanjitte birlikte giden elefantiazis nostras verrukoza genital organların distorsiyonuna neden olabilir ve hidradenitis süpürativa ile karışabilir (76).

Hidradenitis süpürativanın erken ve geç lezyonlara göre ayırıcı tanısı Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Hidradenitis süpürativanın ayırıcı tanısı (62)

Erken lezyonlar	Geç lezyonlar
Akne	Aktinomikoz
Karbonkül	Anal fistül
Selülit	Kedi tırmığı hastalığı
Erizipel	Crohn hastalığı
Folikülit	Granuloma inguinale
Fronkül	Perirektal apse
İnflame epidermal inklüzyon kisti	Lenfograduloma venereum
Lenfadenopati	Nocardia enfeksiyonu
Perirektal abse	Noduloülseratif sifiliz
Pilonidal kist	Pilonidal hastalık
	Tüberküloz absesi

2.11. MORBİDİTE/YAŞAM KALİTESİ

Hidradenitis süpürativa, hastaların fiziksel, sosyal ve ekonomik yaşamlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Morbidite indeksi; ürtiker, nörofibromatozis, atopik dermatit, hafif orta şiddetli psoriasis ve alopesiden daha yüksektir. Birçok hasta kötü kokulu akıntı ve ağrılı lezyonlar nedeni ile toplumsal yaşantılarından izole olmuştur. Hidradenitis süpürativa, hastaları, özellikle de kadın olanlar, yılda ortalama iki ile yedi gün arasında iş günü kaybı yaşamaktadırlar. Pelvik alan tutulumu, devamlı ve uzun süreli olan hastalık süresi, çok sayıda lezyon olması ve yanlış tanı nedeni ile uygunsuz tıbbi bakım gibi nedenler ile hastaların sosyal hayatları önemli derecede kısıtlanmaktadır (77).

2.12. İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

Hidradenitis süpürativa; pilonidal kist, saçlı derinin disekan selülit ve şiddetli akne ile ilişkilidir (78). Kronik inflamasyon, SAPHO olarak adlandırılan, sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz ve osteoitis ile karakterize bir sendroma neden olabilir (79). Hastalara %8 oranında ülseratif kolit (80) ve %17 oranında Crohn hastalığı eşlik etmektedir. Piyoderma gangrenozum bu hasta grubunda daha sık eşlik etmekte ve daha birçok hastalık hidradenitis süpürativada daha sık saptanmaktadır.

2.13. KOMPLİKASYONLAR

Hidradenitis süpürativa; anal ve perianal fistüller ile artropati ile ilişkili olabilir. Lenfanjiektaziye kadar ilerleyen lenfödem oluşabilir. Tekrarlayan selülit atakları nadirdir. Sepsis ve osteomyelit ise çok nadirdir. Masif genital ödem, metabolik komplikasyonlar, anemi, hipoproteinemi ve nadiren amiloidoz ortaya çıkabilir (8). Kalçanın ve perinenin skuamöz hücreli karsinom geç ve nadir bir komplikasyondur. Skuamöz hücreli karsinom erkeklerde daha sık görülür. Tanıda gecikme olması, prognozun kötü olmasına neden olmaktadır (81).

Hidradenitis süpürativa hastalarında, bukkal ve primer karaciğer malignitesinde %50 artış olması, yaşam tarzları ile normal popülasyona oranla sigara ve alkol tüketiminin daha fazla olması ile açıklanabilir (50). Kalın plaklar ve halat benzeri sikatrisler ekstremiteler hareketlerini sınırlar. Aksillada, kasıklarda, perinede sikatrisler gelişebilir. Özellikle perine ve çevresindeki sikatrisler; anal, rektal ve üretral darlıklara

neden olabilir. Bu hastalar sosyal yaşantılarında sorun yaşayan, depresif ve intihar riski taşıyabilen kişilerdir (82).

Hidradenitis süpurativa hastalarında meydana gelebilecek komplikasyonlar, Tablo 7’de özetlenmiştir.

Tablo 7. Komplikasyonlar (21)

Üretra, mesane ve rektumda fistüller (nadir)
Artropati
Enfeksiyonlar
Selülit
Lumbosakral epidural apse
Sakral bakteriyel osteomyelit
Lenfödem
Kronik inflamatuvar hastalık komplikasyonları
Anemi, hipoproteinemi, amiloidoz
Skvamöz hücreli karsinom
Kontraktürler ve bacak hareketlerinde kısıtlılık
Depresyon, keyifsizlik ve intihar eğilimi

2.14. TEDAVİ

Hidradenitis süpurativanın tedavisi güçtür ve tedavi hastalık evresine göre değişiklik göstermektedir.

Hidradenitis süpurativada tüm evrelerdeki hastalara, hastalıktan korunma ve alınacak önlemler ile ilgili ayrıntılı bilgi verilmelidir. Bu tetikleyici faktörlerden en önemlilerinden biri sigaradır. VKİ (Vücut kitle indeksi)yüksek hastalar ise kilo vermelidir ve tüm hastalar aşırı sıcak ve terlemeden kaçınmalıdır. Bunun için absorban pudralar ve topikal alüminyum klorid kullanılabilir. Dar, sıkı ve sürtünmeye bağlı travmaya neden olacak giysiler giyilmemelidir.

Topikal klorheksidin veya diğer antiseptik uygulamalarının rutin kullanımını değerlendiren kanıta dayalı bir çalışma bulunmamaktadır. Lezyonların bakteri sürüntü kültürleri sıklıkla negatif olup, yüzeyindeki bakteri florasının hastalık gelişiminde önemli bir rol oynamadığı düşünülmektedir.

Hidradenitis süpürativanın tedavisi kabaca medikal ve cerrahi tedaviler olarak ikiye ayrılabilir. Medikal tedaviler de topikal ve sistemik olmak üzere iki ayrı başlık altında incelemektedir.

2.14.1. Medikal tedaviler

2.14.1.1. Topikal tedaviler

Klindamisin, topikal bir ajan olarak incelenen tek antibiyotiktir. Başka antibiyotiklerin topikal kullanımı hakkında veri yoktur. Klindamisin, ribozomların 50s subünitine bağlanarak transpeptidasyonu ve ardından da protein sentezini baskılayarak etki eder. Klindamisin, evre 1 veya evre 2 hidradenit süpürativa tanısı olan 27 hastanın katıldığı çift kör randomize bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir (83). Bir grup hastaya %0,1 klindamisin, diğer gruba ise plasebo uygulaması yapılmıştır. Hem hastalar hem de doktorlar tarafından, abse ve nodüllerin klinik değişimi ve genel etki açısından klinik değerlendirme yapılmıştır. Apse ve nodüller ile karşılaştırıldığında yüzeysel folikülit, papül ve püstüllerde klindamisin daha başarılı bulunmuştur. Hastalarının tümünün yaptıkları değerlendirmede klindamisin plaseboya göre anlamlı olarak ($p<0,01$) daha başarılı bulunmuştur.

Topikal klindamisin ve oral tetrasiklinin hidradenitis süpürativa üzerine etkilerinin değerlendirildiği randomize çift kör bir çalışmada, iki tedavinin etkinliği arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. 46 hidradenitis süpürativa hastası ile yapılan çalışmada (84), hastaların bir kısmına günde iki kez topikal klindamisin, diğerlerine günde 500 mg oral tetrasiklin tedavisi verilmiştir. Her iki grupta da tedavi üç ay boyunca sürdürülmüş ve yapılan değerlendirmeler sonucu iyileşme oranlarının benzer olduğu belirtilmiştir.

Topikal tedavide kullanılan ajanlardan olan rezorsin (m-dihidroksibenzen); keratolitik, antipruritik ve antiseptik özelliklere sahiptir. Hidradenitis süpürativada genellikle %15 oranında hazırlanan solüsyonlar kullanılmaktadır. Sistemik kullanımı ile ilgili zehirlenme vakaları bildirilmiştir ve perkütan emilim meydana gelebilmektedir. Rezorsinin topikal kullanımını takiben sistemik toksisite gelişimi son derece nadir olmakla birlikte, klinisyenler potansiyel riskin farkında olmalıdır. Ayrıca rezorsin ile kontak dermatit gelişen vakalar bildirilmiştir. Rezorsinin gebelikte kullanımı ile ilgili resmi bir çalışma ya da klavuz bulunmamaktadır. *Boer* ve arkadaşları, evre 1 veya evre 2

hidradeniti olan 12 kadını %15 rezorsin ile tedavi ederek bir yıl boyunca takibe aldılar. Çalışmanın sonucunda ağırlı inflamatuvar nodüllerin sayısında ve ağrıda belirgin azalma saptadılar (85).

Fusidik asit, eritromisin, gentamisin sülfat, tretinoin, benzoil peroksit, adapalen ve azeleik asitin de zaman zaman faydalı olabileceği düşünülmektedir. Fakat bu topikal ajanların etkinliği ile ilgili daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Gentamisin sülfat kullanımında sistemik emilim ve ototoksisite riskinden dolayı dikkatli olunması gerektiği belirtilmektedir (86).

Nazal *S. Aerus* (*Stafilokokus aerus*) taşıyıcılarında intranazal mupirosin kullanımı faydalı olabilmektedir.

Klorheksidin glukonat vb. antiseptik solüsyonlar günlük temizlikte kullanılabilir. Absorban pudralar, alüminyum klorid terleme önleyici olarak kullanılan ve diğer tedavilere yardımcı olan topikal ajanlardır.

Erken inflamatuvar lezyonlara genellikle intralezyonel olarak uygulanan kortikosteroidler (triamsinolon gibi), çok nadiren topikal olarak da uygulanabilir.

Hidradenitis süpürativa topikal tedavisinde ilk tercih edilmesi gereken ajanın klindamisin olduğu belirtilmektedir. Bunun nedenleri arasında yan etkisinin az olması, evre 1 hidradenitis süpürativada etkinliğinin iyi olması, kullanım kolaylığı ve maliyetinin düşük olması sayılabilir (86).

2.14.1.2. Sistemik tedaviler

Hidradenitis süpürativada daha yaygın ve ağır lezyonlar olduğunda sistemik tedavi endikedir.

2.14.1.2.1. Sistemik antibiyotikler

2.14.1.2.1.1. Tetrasiklinler

Tetrasiklinler, ribozomların 30 S altbirimine geçici olarak bağlanır ve aminoasitlerden protein sentezini translyasyon aşamasında inhibe ederler. Hurley evre 1 ve hafif evre 2 hidradenitis süpürativada kullanılırlar. Hidradenitis süpürativa hastalarında yapılan randomize kontrollü çift kör bir klinik çalışmada, %0,1 topikal

klindamisin ve oral tetrasiklin (500 mg/gün) karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda değerlendirme hem hastalar hem de hekimler tarafından ayrı ayrı yapılmış; ağrı, apse, nodüller üzerinde genel etki olarak herhangi bir fark saptanmamıştır (84).

Tetrasiklin grubu antibiyotikler, hidradenitis süpurativa tedavisinde kullanılan sistemik ajanlar arasında ilk sıralarda yer almaktadırlar (87). Tetrasiklinler geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Buna ek olarak tetrasiklinler, antibakteriyel özelliklerinin yanı sıra antiinflamatuvar özellikleri ile de dikkat çekerler. Nötrofillerin kemotaksisini ve migrasyonunu baskırlar. Ayrıca proinflamatuvar birçok sitokin (TNF-alfa, IL-1-β) aktivitesini azaltıp IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin etkisini arttırmaktadırlar (88). Bu antiinflamatuvar etkileri sayesinde tetrasiklinler, hidradenitis süpurativanın uzun dönem tedavisinde ve stabilizasyonunda yararlı olmaktadır. Ancak alevlenmelerin tedavisinde ve önlenmesinde etkileri daha sınırlıdır. *Matusiak* ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, hidradenitis süpurativa hastalarından elde edilen bakteri suşlarının %64'ünün tetrasiklin grubu antibiyotiklere dirençli oldukları saptanmıştır (89).

Tetrasiklinler, dişlerde oluşabilecek renk değişikliği nedeni ile, gebelere ve dokuz yaşından küçük çocuklara uygulanmamalıdır. Ayrıca gebelerde kullanımı sonucu hepatik nekroz gelişebilmektedir (90). Hastalar güneş ışığına doğrudan maruz kaldıklarında oluşabilecek fotosensitivite konusunda uyarılmalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımına dikkat edilmelidir. Bu hastalarda tetrasiklin ve metabolitlerinin birikimi karaciğer toksisitesine kadar gidebilen durumlara, azotemi, hiperfosfatemi ve asidoza neden olabilmektedir. Tetrasiklin kullanımına bağlı gastrointestinal şikayetler gelişebilmektedir. Tetrasiklin grubu antibiyotikler; demir takviyeleri, anti asitler, süt ve süt ürünleri ile birlikte alındıklarında emilimleri azalmaktadır.

2.14.1.2.1.2. Klindamisin ve rifampisin kombinasyonu

Klindamisin, bakterilerde ribozomların 50 S altbirimine bağlanarak transpeptidasyonu ve buna bağlı olarak protein sentezini, makrolidlerdekine benzer bir mekanizma ile inhibe etmektedir. Klindamisin, *S. aerius* da dahil olmak üzere gram pozitif bakterilere etkili geniş spektrumlu bir antibiyotiktir, bununla birlikte çoğu aerobik gram negatif bakteri klindamisine dirençlidir. Klindamisin bakteriyostatik etkilerinin yanı sıra, immun sistemi güçlendiren etkileri de vardır. TNF-α ve IL-6 sentezini uyarır, ayrıca fagositoz ve kemotaksisi de artırır.

Rifampisin, kimyasal olarak modifiye edilmiş bir rifamisin versiyonu olup, *Nocardia mediterranei*'nin doğal bir metabolitidir. Gram pozitif koklar (*S. aureus* dahil), gram-negatif koklar ve basiller ile çoğu anaerob bakterilere etkilidir. Rifampisin, bakterilerde RNA (Ribonükleik asit) polimeraz ile etkileşerek, DNA (Deoksiribonükleik asit)'ya bağlı RNA polimeraz aktivitesini inhibe etmektedir. Çok düşük konsantrasyonlarda etkilidir ve birçok vücut dokusuna nüfus eder (91). Rifampisin sitokrom P450'nin güçlü bir uyarıcısıdır ve aynı yolla metabolize edilen diğer ilaçların (örneğin; oral kontraseptifler) metabolizmasını hızlandırarak etkisini azaltabilir.

Hidradenitis süpürativada, klindamisin ve rifampisin kombinasyonu ile ilgili çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Hidradenitis süpürativada klindamisin ve rifampisin kombinasyonunda en yaygın kullanılan protokol; klindamisin 300 mg günde iki kez ve rifampisin 600 mg günde bir kez veya 300 mg günde iki kez 10 haftalık süre boyunca kullanımı şeklindedir. Bu tedaviler ile ilgili günümüze kadar toplamda 187 hastanın katıldığı dört çalışma yayınlanmıştır (92-95). Bu çalışmalarda veriler ve uygulanan dozlar farklı olduğu için etkinliği değerlendirmek ve çalışmalardaki grupları karşılaştırmak zordur. 164 hidradenitis süpürativa tanılı hastanın katılımı ile yapılan üç retrospektif çalışmada, hastaların 88 tanesi 10 haftalık tedavi protokolünü (klindamisin 300 mg günde iki kez ve rifampisin 600 mg günde bir kez veya 300 mg günde iki kez) tamamladı (92-94). 21 hasta diyare ve mide bulantısı gibi yan etkiler nedeniyle tedaviyi yarım bıraktı. Tedavi protokolünü tamamlayan 88 hastadan 25'inde (%28,4) tam yanıt, 57'sinde ise (%68,4) kısmi yanıt alındı. Altı hastada ise tedavi sonrası lezyonlarda ilerleme saptandı. Tedavinin kesilmesinden sonra ise %61,5'lara varan oranlarda nüks saptandı (92-94). 2014 yılında yapılmış olan prospektif bir çalışmaya 23 hasta dahil edilmiş olup, bu hastaların 20 tanesi 10 haftalık tedavi protokolünü tamamladı. Bir hasta gastrointestinal yan etkiler nedeniyle tedaviyi yarım bıraktı. Tedavi protokolünü tamamlayan 20 hastanın 17 tanesinde Sartorius skorlarında %25'lik düşüş saptandı (95).

Klindamisin ve rifampisinin, *S. aureus* üzerinde sinerjistik olarak bakterisidal bir etkiye sahip oldukları in vivo olarak gösterilmiştir (96). Bazı çalışmalar klindamisinin rifampisin ile birlikte verildiği zaman, serum konsantrasyonunun belirgin olarak azaldığını, hatta pik konsantrasyonunun %82'sine kadar gerilediğini göstermiştir (97-98). Rifampisin sitokrom p450'nin güçlü bir uyarıcısıdır, klindamisin ise sitokrom p450'nin bir üyesi olan CYP (Sitokrom P450)3A4 ile metabolize olmaktadır. Kombine tedavide

klindamisinin konsantrasyonunun belirgin olarak azalması bu farmakokinetik durum ile açıklanabilir. Buna ek olarak her ikisi de ağızdan alındığında, rifampisin klindamisin hepatic ilk geçiş etkisini azaltabilir. Böylece klindamisin biyoyararlanımı daha da azalmış olur (97).

Klindamisin rifampisinde olduğu gibi gastrointestinal yan etkileri vardır. Bu yan etkiler arasında bulantı, kusma ve diyare sayılabilir. Buna ek olarak rifampisin idrarda, balgamda ve gözyaşında kırmızı/turuncu renk değişikliğine neden olabilir ve yumuşak kontak lensler kalıcı olarak renk değiştirebilir (99). Klindamisin gebelikte göreceli olarak güvenlidir, çünkü gebelerde kullanımı sırasında yüksek riskli konjenital anomali bildirilmemiştir. Rifampisinin gebelikte kullanımı ile ilgili yeterli veri mevcut değildir ve gebelikte kullanımından kaçınılması gerekir (100). Ayrıca rifampisin oral kontraseptiflerin metabolizmasını etkilediği için doğurganlık çağındaki kadınlar rifampisin ile tedavi edildiklerinde, farklı doğum kontrol yöntemlerini kullanmaları gerekmektedir (99).

2.14.1.2.1.3. Rifampisin, moksifloksasin ve metranidazol üçlü tedavisi

Tedaviye dirençli ya da ağır hastalar için; rifampisin, moksifloksasin ve metranidazol alternatif tedavi seçenekleridir. Metranidazol başlangıçta antiprotozoal ilaç olarak üretilmiştir; fakat sonradan gram negatif anaerob bakterilere de etkili olduğu gösterilmiştir. DNA ve RNA sentezini bozarak etkili olurlar. Buna ek olarak immünsüpresif özellikleri de vardır. Metranidazol IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 ve TNF- α seviyelerini düşürebilmektedir. Ayrıca antiinflamatuvar etkilerini, migrasyonu ve lökositlerin kandan dokuya geçişini engelleyerek de gösterirler (101).

Moksifloksasin geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Ayrıca monositlerden IL-1a ve TNF- α salınımını engelleyerek immunmodülatör özellik de gösterir (102). Moksifloksasin sitokrom P450 tarafından metabolize edilmez. Bu nedenle rifampisin ile birlikte kullanımı moksifloksasinin biyoyararlanımını etkilemez.

Lamber ve arkadaşlarının 28 hidradenitis süpurativa hastası ile yaptıkları bir çalışmada, hastalara kombinasyon tedavisi olarak rifampisin (günde bir kez 10 mg/kg), moksifloksasin (günlük 400 mg) ve metranidazol (günde üç kez 500 mg) uygulanmıştır. Bu hastaların diğer tedavilere dirençli evre 2 ve 3 hastalar oldukları bildirilmiştir. Hastaların 16'sında tam remisyon, 12 hastada da kısmi remisyon gözlenmiştir (103).

Nörolojik komplikasyonlardan kaçınmak için metranidazol altı haftanın sonunda stoplanmış ve sonrasında dört hastada nüks gözlenmiştir. Ana yan etkiler gastrointestinal bozukluklar (hastaların %64'ü) ve vulvovajinal kandidiyaz (kadın hastaların %35'i) olarak bildirilmiştir.

Metranidazolün en sık görülen yan etkileri; ağızda metalik tat, bulantı ve baş ağrısıdır. Metranidazol ile görülen ciddi ama nadir bir yan etki de merkezi ya da periferik sinir sistemi toksisitesidir. 2015 yılında yayınlanmış olan bir makalede, 219 hidradenitis süpurativa hastasının 84 tanesinde, metranidazol ile indüklenmiş nörotoksosite vakası bildirilmiştir (104). Vakaların çoğunda (%90,5) santral sinir sisteminde nöbetler, serebellar ataksi ve ensefalopati olarak görülür. Buna ek olarak 26 vakada polinöropati bildirilmiştir. Metranidazolün kesilmesinden sonra merkezi sinir sistemi toksisitesi %92 düzelirken, polinöropati gelişen hastaların %37'sinde tam gerileme gözlemlenmiştir (105). Merkezi sinir sistemi toksisitesi ile tedavi süresi ya da ilaç dozu arasında ilişki gösterilememiştir. Metranidazol tedavisi sırasında alkol alımı disülfiram benzeri reaksiyona neden olabilir (106). Hastalar tedavi sırasında alkol alımının durdurulması ya da azaltılması konusunda bilgilendirilmelidir.

Moksifloksasin ile en sık görülen yan etkiler; bulantı, diyare ve baş dönmesidir. Buna ek olarak EKG'de QTc uzamasına neden olabilir, bu nedenle sınıf IA veya sınıf III antiaritmik ilaçlar ile beraber kullanımından kaçınılmalıdır. Demir preparatları, antiasitler ve sukralfat ile birlikte kullanımında, moksifloksasinin biyoyararlanımı büyük ölçüde azalır.

Rifampisin, moksifloksasin ve metranidazolün üçünün de gebelik ve emzirme sırasında kullanımı kontrendikedir. Ayrıca rifampisin ve oral kontraseptiflerin etkileşiminden ötürü, kadın hastalar oral kontraseptiflerin yanı sıra ek bir korunma yöntemi daha kullanmaları konusunda bilgilendirilmelidirler.

2.14.1.2.2. Biyolojik ajanlar

Biyolojik ajanlar, 2000'li yılların başından bu yana hidradenitis süpurativali hastalarda bir tedavi seçeneği olarak düşünölmeye başlanmıştır. Bir TNF- α inhibitörü olan infliksimabın etkinliği, ilk defa Crohn hastalığı eşlik eden hidradenitis süpurativa vakalarında tanımlanmıştır (107). İnfliksimab deneyimleri ile ilgili ilk vaka, perianal apseleri olan ve Crohn hastalığı da eşlik eden bir kadın hasta olarak bildirilmiş ve daha

sonra her iki aksiller bölgede inflamatuvar nodülleri olan başka bir vaka yayınlanmıştır. Bir doz infliksimab tedavisinden sonra hastaların tüm lezyonları düzelmiş, ikinci dozdan sonra ise altı ay boyunca lezyonlarda remisyon görülmüştür (107). Bu vakadan kısa bir süre *Katsanos* ve arkadaşları tarafından (108) 39 yaşında hidradenitis süpürativa hastası ile ilgili infliksimab deneyimleri paylaşılmıştır. Eş zamanlı Crohn hastalığı da olan ve her iki aksiller bölgede akıntılı noduler lezyonlar ve fistülleri de olan hastaya, bir yıl boyunca infliksimab tedavisi uygulanmıştır. Bir yılın sonunda akıntılı lezyonlar kaybolmuş ve fistüller kapanmıştır. Sonraki yıllarda, hidradenitis süpürativa hastalarında TNF- α inhibitörlerinin kullanımı ile ilgili birçok vaka deneyimi paylaşılmıştır. Diğer biyolojik ajanlar; adalimumab, etanersept ve anakinradır. Yakın zamanda hidradenitis süpürativa hastalarında adalimumab kullanımı ile ilgili yapılan geniş, kontrollü, randomize, çok merkezli klinik çalışma yayınlanmıştır (69). Hidradenitis süpürativada biyolojik ajanların çok nadiren küratif olmasında rağmen, çoğu zaman semptomları baskılaması ve uzun süreli remisyon sağlaması, biyolojik ajanları hidradenitis süpürativada iyi bir tedavi seçeneği yapmaktadır (109).

Biyolojik ajanların en önemli olumsuz taraflarından biri de maliyetlerinin yüksek olmasıdır ve birçok sigorta şirketi tarafından geri ödeme kapsamına alınmamaktadır.

Genel olarak anti-TNF- α biyolojikler iyi tolere edilir ve hastalar uzun süre tedavi edilebilirler (110-111). En yaygın görülen yan etkiler, enjeksiyon bölgesindeki deri reaksiyonları ve infüzyon reaksiyonlarıdır. Bu yan etkiler çoğunlukla hafiftir. En sık olarak; geçici lokalize eritem, kaşıntı, nodüller ya da ürtiker plağı şeklinde görülürler. İnfliksimab kullanan hastalarda, generalize ürtikerden anafilaktik şoka kadar gidebilen hipersensitivite reaksiyonları görülebilmektedir. Adalimumab ve infliksimab ile tedavi edilen hastalarda, üst solunum yolu enfeksiyonları, rinit, bronşit ve idrar yolu enfeksiyonları daha sık görülmektedir (112-113). TNF- α 'nın tüberküloza karşı konağın bağışıklık yanıtında önemli bir rol oynadığı bilindiğinden, TNF- α inhibitörlerinin tüberküloz riskini arttırabileceği bilinmektedir. Bu nedenle tüm hastaların anti-TNF- α tedavisi öncesinde, latent tüberküloz için taranması zorunludur. Buna ek olarak, hepatit B enfeksiyonu, kalp yetmezliği ve maligniteler için hastalar tedaviye başlanmadan önce taranmalıdır (111-112). Biyolojik ajanalar yenidoğanların bağışıklık sistemini etkileyebilirler ve gebelikte kullanımları kontrendikedir. Doğurganlık çağındaki kadın hastalar, son dozdan sonra en az beş yılın kadar geçen sürede gebelikten

korunmalıdırlar. Ayrıca biyolojik ajanlar anne sütüne geçebildiğinden, emziren kadın hastalarda da kontrendikedirler (111-113).

2.14.1.2.2.1. İnfliksimab

İnfliksimab kimerik (fare/insan), monoklonal bir antikordur. TNF- α 'ya yüksek afinite ve spesifite gösterir. İnfliksimab çözünebilir TNF- α 'yı bloke etmenin yanı sıra, transmembran TNF- α 'ya bağlanabilir ve kompleman fiksasyonu ve antikor aracılı sitoliz oluşturur. Aynı zamanda TNF- α ile stabil kompleksler meydana getirir. Bu da infliksimabın hızlı etkisini açıklar (114).

İnfliksimab 100 mg'lik şişelerde dondurulmuş kuru pudra halinde saklanır. Bu şekilde 2-8 °C arasında saklanmalıdır. Kullanılacak total doz 250 ml serum fizyolojik içerisinde hazırlandıktan sonra bir filtre sisteminden geçirilerek infüzyonla verilir. Solüsyon hazırlandıktan sonra hemen veya en fazla üç saat içerisinde uygulamaya başlanması tavsiye edilmektedir. Hidradenitis süpürativa hastalarında infliksimabın dozu ve tedavi şeması, psoriasis hastalarındaki ile benzerdir (113). İnfliksimab kilogram başına beş mg olarak hesaplanarak iki saatin üzerinde kısa süreli infüzyonla verilir. Sıfırıncı, ikinci ve altıncı haftalarda yapılan indüksiyon periyodundan sonra her sekiz haftada bir tekrarlanan idame tedavisine geçilir. Tedavi sırasında klinik yanıtın azalması durumunda doz aralıkları kısaltılabilir. Ancak bu süre de dört haftadan kısa olmamalıdır (114).

Hidradenitis süpürativa hastalarında infliksimabın etkisi birçok çalışma ile rapor edilmiştir (115-117). İnfliksimab tedavisi sırasında inflamatuvar lezyonlarda düzelme bildirilmesine rağmen, tedavi süresince nüksler de sık görülmektedir. 37 haftalık bir dönemde, %50'lere varan oranlarda yeni lezyon gelişimi görülmüştür (117-118). *Moriatry* ve arkadaşları, sekiz haftalık tedavi aralıklarının hidradenitis süpürativalı hastalar için çok uzun olduğunu, çoğu hastanın infüzyondan yaklaşık altı hafta sonra inflamatuvar lezyonlarında tedrici bir artış görüldüğünü, dört haftalık aralarla yapılan uygulamanın daha etkili olabileceğini ifade etmişlerdir (117). Buna karşılık daha kısa aralıklarla yapılan infliksimab uygulamaları, daha fazla yan etki görülmesine neden olabilmektedir. Hidradenitis süpürativalı hastalarda, infliksimab infüzyonlarının farklı aralıklarla uygulanan tedavi şemalarını karşılaştıracak herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

2.14.1.2.2.2. Adalimumab

Adalimumab; rekombinant insan IgG1'i olup, insan TNF- α 'sı için spesifik monoklonal antikordur. Adalimumab, TNF- α 'nın her iki yüzeyel hücre reseptörlerini [tip-I (p55) reseptör ve tip-II (p75) reseptör] inhibe eder (112). Adalimumab kompleman varlığında in vitro hücrelerden yüzey TNF salınımını lizise uğratar. Adalimumab, TNF- β 'ya karşı inaktiftir ya da bağlanmaz (118). Buna ek olarak, lökosit göçünden sorumlu adezyon moleküllerinin seviyesini değiştirir ve CRP, ESH, IL-6'nın serum konsantrasyonunu düşürür (114).

Hidradenitis süpürativa hastalarında adalimumab kullanımı ile ilgili ilk raporlar 2006 yılında yayınlanmaya başlandı (119-120). Hidradenitis süpürativada adalimumabın etkisi ilk olarak, seronegatif artrit de eşlik ettiği Afrika kökenli bir Amerikalı erkek hastada gösterilmiştir (119). Daha sonra ise, inflamatuvar barsak hastalığının eşlik ettiği Kafkas kökenli bir erkek hastada etkili olduğu bildirilmiştir (120). Yıllar sonra, farklı klinik sonuçlar bildiren birçok çalışma yayınlanmıştır. İki klinik çalışmada, her iki haftada bir 40 mg adalimumab uygulaması ile hidradenitis süpürativa lezyonlarında düzelme başladığı bildirilmiştir (121-122). Bununla birlikte, 12 haftalık uygulama sonucunda, plasebo grubu ile yapılan karşılaştırmada anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ayrıca bu çalışmalarda, adalimumab tedavisi kesildikten sonra yüksek rekürrens oranları bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, haftada 40 mg adalimumab ile yapılan tedavi protokolünün daha etkili olduğu belirtilmiştir (114). *Blanco* ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif bir çalışmada (110), tedaviye iki haftada bir 40 mg adalimumab uygulaması ile başlanmış, ancak altı hastanın beş tanesinde nüksleri önlemek için her hafta 40 mg adalimumab uygulamasına geçilmiştir. 2012 yılında geniş çapta yapılan, prospektif randomize plasebo kontrollü çalışmada, haftada bir gün uygulanan 40 mg adalimumab tedavisi, iki haftada bir 40 mg adalimumab uygulamasına ve plasebo grubuna göre 16 haftanın sonunda daha etkili bulunmuştur (69). Bununla birlikte, her hafta 40 mg adalimumab uygulanan hastaların sadece %18'i klinik olarak anlamlı iyileşme göstermiştir. 16 haftanın sonunda, doz iki haftada bir 40 mg'a düşüldüğünde bu oran daha da azalmıştır. Bu nedenle, hidradenitis süpürativa hastalarında lezyonları baskılamak için yüksek dozları içeren tedavi protokollerine ihtiyaç duyulabileceği bildirilmiştir (69).

2.14.1.2.2.3. İnfliksimab ve adalimumab

Sadece bir retrospektif klinik çalışmada infliksimab ile adalimumabın etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada 10 hastaya sekiz hafta süre, ile 5 mg/kg dozunda, üç doz infliksimab uygulanmış, diğer gruptaki 10 hastaya ise, iki haftada bir 40 mg adalimumab uygulaması yapılmıştır (123). Bir yıl sonra yapılan değerlendirmede, üç doz infliksimab uygulaması, iki haftada bir 40 mg adalimumab uygulamasından daha etkili bulunmuştur. Ancak yukarıda da belirtildiği gibi, her hafta 40 mg adalimumab uygulaması, iki haftada bir uygulamadan daha etkilidir. Bu nedenle infliksimab ve adalimumab tedavileri ile yapılan bu karşılaştırılmalı çalışmada, adalimumabın etkisinin daha az olması, iki haftada bir yapılan tedavi şemasına da bağlı olabilir.

2.14.1.2.2.4. Etanersept

Etanersept, tümör nekroz faktörü TNF- α 'nın hücre yüzey reseptörleri ile etkileşimini yarışmacı olarak baskılayan rekombinant insan reseptör füzyon proteindir. Dimerik bir proteindir ve p75 (hücre dışı ligand bağlama kısmı) ile IgG (sabit kısım) alt birimlerinden oluşur. Etanerseptin dimerik yapısı, proteinin iki, serbest veya reseptöre bağlı, TNF- α molekülüne bağlanmasına olanak verir (124). TNF- α aracılı hücrel yanıtı engeller ve TNF- α 'nın etkilediği diğer proinflamatuvar sitokinlerin aktivitelerini düzenler (125). Etanerseptin dolaşan veya hücreye bağlı TNF- α molekülünü bağlama ve bu sayede TNF reseptörüne bağlanmayı engelleme özelliği vardır. Buna ek olarak; nötrofil göçünü, T hücrelerini ve dendritik hücreleri değiştirme özelliğine sahiptir (126). Etanersept, infliksimabın aksine TNF eksprese eden hücrede lizis yapmaz. TNF- α 'yı bağlama özelliği vardır. Ortalama yarı ömrü 102 saattir (4,1-12,5 gün).

Etanersept ile hidradenitis süpürativa hastalarında yapılan ilk prospektif çalışmanın sonuçları umut vericidir. *Giamarellou* ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları çalışmada, hidradenitis süpürativa hastaları haftalık 50 mg s.c (subkutan) etanersept ile tedavi edilmiştir. 12 haftanın sonunda, 10 hastadan altı tanesinde hastalık aktivitesinde %50 azalma görülmüştür. Bu etki, 12 haftalık takip periyodu süresince devam etmiştir (127). Bununla birlikte, daha sonraki plasebo kontrollü çalışmalarda benzer etki görülmemiştir (128-129). 2009 yılında yapılan bir klinik çalışmada, 15 hidradenitis süpürativa hastası haftalık 50 mg etanersept ile tedavi edilmeye başlanmış, sadece 10 hasta 12 haftalık tedavi sürecini tamamlamıştır. 10 hastadan üç tanesinde

lezyonlarda %50 ve üzerinde azalma saptanmıştır (128). Plasebo kontrollü bir başka çalışmada; 10 hastaya plasebo, diğer 10 hastaya haftada iki kez 50 mg etanersept s.c uygulanmıştır. 12 haftalık süre sonunda, hastaların global değerlendirmeleri (PGA) ve dermatolojik yaşam kalite indekslerinde, plasebo grubu ve etanersept grubu arasında herhangi bir fark saptanmamıştır. Buna ek olarak 12 hafta boyunca yapılan takiplerde ek bir düzelme görülmemiştir (130). Bu nedenle, etanersept hidradenitis süpürativada ilk seçilecek biyolojik ajanlar arasında yer almamaktadır.

2.14.1.2.2.5. Ustekinumab

Ustekinumab; tamamen insan immünoglobulin G1 (IgG1) rekombinant monoklonal antikoru olarak IL-12 ve IL-23 sitokinlerin ortak p40 alt birimlerini yüksek spesifisite ve benzerlikle bağlayarak etki etmektedir (131). IL-12 ve IL-23, T hücre immün cevabının regülasyonunda merkezi rol oynayan sitokinlerdendir. Ustekinumab, IL-12 ve IL-23'ün p40 alt ünitesine bağlanır, IL-12Rβ1 reseptörünün doğal öldürücü hücreler ve T lenfositleri ile etkileşimi önlenir ve böylece Th1 ve Th17 hücrelerin IL-12 ve IL-23 kaynaklı sinyallere bağlı olgunlaşma ve dağılması gerçekleşmez. Dolaylı olarak Th1 ve Th17 hücrelerinden tümör nekroz faktörü TNF-α, IFN-γ, IL-2, 6, 17, 21, 22 salınımı da baskılanmış olmaktadır (131).

Ustekinumab (45 mg) ile tedavi edilen (0, 4 ve 12. haftalarda, ardından üç ayda bir) sekiz hidradenitis süpürativa hastasından dört tanesinde tam remisyon, üç tanesinde kısmi remisyon izlenirken bir hasta tedaviye hiç yanıt vermemiştir (132-135).

2014 yılında yayınlanan prospektif bir çalışmada, 17 hidradenitis süpürativa hastasının 45 ve 90 mg ustekinumab ile tedavi sonuçları paylaşılmıştır (136). Hastalara 0, 4, 16 ve 28. haftalarda uygulama yapılmıştır. 12 hasta tedavi protokolünü tamamlamıştır. 40. haftada yapılan değerlendirmede altı hastada (%35) modifiye Sartorius skorlarında %50 iyileşme saptanırken, sekiz hastada (%47) modifiye Sartorius skorunda orta derecede iyileşme (%25-50) azalma görülmüştür. Beş hastada ise yetersiz yanıt, psikolojik nedenler ve yan etki nedeni ile tedavi sonlandırılmıştır.

2.14.1.2.2.6. Anakinra

Anakinra; IL-1'in inflamatuvar etkilerini bloke eden, rekombinant bir insan IL-1 reseptör antagonistidir (137). Yarılanma ömrü dört-altı saat olduğu için vücutta birikmez.

Günlük subkutan enjeksiyon olarak yapılmaktadır. Enjeksiyon yerinde ağırlı reaksiyonlar görece olarak sık görülen bir yan etkidir.

Hidradenitis süpürativa hastalarında, lezyonel ve perilezyonel deride IL-1 seviyelerinin artmış olduğu gösterilmiştir (7). Bugüne kadar 10 hidradenitis süpürativa hastası anakinra ile tedavi edilmiştir ve sonuçlar birbiri ile çelişkilidir (138-142). Yedi hidradenitis süpürativa hastasında, anakinra tedavisi ile lezyonlarda tama yakın iyileşme saptanmıştır (141). Diğer üç hastada ise anakinra etkisiz bulunmuştur (139-140). Anakinranın hidradenitis süpürativa hastalarında bir tedavi seçeneği olarak görülebilmesi için daha fazla prospektif, plasebo kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.14.1.2.3. Diğer antinflamatuar ajanlar

2.14.1.2.3.1. Dapson

Dapson, sülfon grubundan köken alan bir anilin türevidir (142). Antimikrobiyal ve antiprotozoal özelliklerinin yanı sıra, nonsteroid antinflamatuar ajanlarda olduğu gibi antinflamatuar özelliklere de sahiptir. Tüm bunlara ek olarak; IL-8 ve TNF- α düzeylerini baskılayabilir (142).

Dapsonun hidradenitis süpürativada kullanımı ile ilgili bugüne kadar iki retrospektif çalışma yayınlanmıştır. *Kaur* ve *Lewis*, beş adet dirençli hidradenitis süpürativa hastasını, 50-150 mg/gün dozunda dapson ile tedavi etmişlerdir (143). Bu çalışmada, 4-12 haftalık tedavi sonucunda, beş hastanın tümünde iyileşme görülmüştür. 2011 yılında yayınlanan 24 hastalık bir seride ise; hidradenitis süpürativa tanılı hastalar 50-200 mg/gün dozunda dapson ile tedavi edilmiş, dokuz hasta belirgin iyileşme göstermiştir. Diğer 15 hasta ise dapson tedavisine yanıt vermemiştir (144).

2.14.1.2.3.2. Fumarik asit esterleri

Fumarik asit, gıdalarda asitliği düzenleyici bir katkı maddesi olarak da kullanılan (E297) doymamış, iki karbonlu bir asittir (145). Emilimi çok zayıf olduğundan vücutta herhangi bir etki yaratmadan atılır. Ancak bundan türeyen monoetil fumarat (MEF), monometil fumarat (MMF), dietil fumarat (DEF) ve dimetil fumarat (DMF) gibi fumarik asit esterleri (FAE) çok kuvvetli kimyasallardır ve 30 yıldan fazla bir zamandır çeşitli Avrupa ülkelerinde psoriasis tedavisinde kullanılmaktadırlar (145). T hücreleri ile

monosit/makrofaj serisi hücreleri fumarik asit esterleri aktivitesinin ana hedefleridir (146). Psoriasisin T helper (Th) 1 tip paternde bir inflamatuvar hastalık olduğu düşünülmektedir. Başta IFN- γ olmak üzere Th1 sitokinler hastalığın patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Th2 paterne dönüş ise hastalığın düzelmesine yol açabilir (145).

MMF, insan CD4 (+) T hücrelerinde sitokin ekspresyonunu değiştirerek IL-4 ve IL-5 üretimini artırmaktadır. Böylece psoriasisdeki Th1 tip immün yanıt Th2 tip paterne dönmekte ve Th2 tip paternde IL-10 üretimi artmaktadır. Bu da Th1 tip sitokinler olan IL-2, IL-12 ve IFN- γ 'yı inhibe etmektedir. IL-4 eozinofilleri aktive eden sitokinleri (örneğin; eotaksin) artırmaktadır. FAE tedavisi sırasında eozinofili görülmesi de Th2 aktivasyonu görüşünü desteklemektedir. FAE, bu değişiklikleri özellikle hücre içi redoks sistemini değiştirip nükleer faktör kapp B (NF κ B)'nin translokasyonunu inhibe ederek gerçekleştirmektedir. Böylece TNF- α , IL-8 ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu baskılanmaktadır. Ayrıca MMF'nin monosit kaynaklı dendritik hücrelerin olgunlaşmasını engellediği de gösterilmiştir. Böylece uygun antijen sunumu gerçekleşmeyip, Th hücreler aktive edilememekte ve Th lenfositlerden tip 1 sitokin salınımı baskılanmaktadır. Ancak tip 2 sitokin salınımı etkilenmemektedir. DMF, dermal fibroblastlarda ve endotel hücrelerde özellikle TNF- α sitokin aracılı adezyon molekülü ICAM-1 (Hücreler arası adezyon molekülü-1), VCAM-2 (Vasküler hücresel adezyon molekülü) ve e-selektin ekspresyonunu bloke etmektedir. Böylece inflamatuvar hücrelerin dokulara geçişinde gerekli olan hücre/endotel bağlanması baskılanmakta ve inflamasyon önlenmektedir. Bu durum FAE (Fumarik asit esterleri)'nin antiinflamatuvar etkisine katkıda bulunmaktadır. FAE'lerinin antiinflamatuvar etkileri yanında antiproliferatif özellikleri de bulunmaktadır. FAE tedavisi sırasında periferik kanda lökosit sayısında bir miktar azalma olmaktadır. Bu daha çok T hücre sayısında azalma ile ilişkilidir. Hem kanda hem de psoriasis plağında T hücre sayısında azalma bu hücrelerde apoptozun indüklenmesi ile ilişkili bulunmuştur. DMF (Dimetil fumarat), T hücrelerinde özellikle de IL-2 ve anti-CD3 antikoru olan OKT (Organik katyonik taşıyıcı) 3 antikoru ile aktive olmuş T hücrelerinde apoptozu indüklemektedir. Apoptoz indüklenmesi doğrudan NF κ B translokasyonunun DMF tarafından engellenmesiyle ilişkilidir. Ayrıca, DMF ve MMF'nin belirli dozlarda hücre içi serbest kalsiyum miktarını hızlı bir şekilde ve geçici olarak artırıp keratinosit proliferasyonunu neredeyse %90 oranında baskıladığı gösterilmiştir (145).

Deckers ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları çalışmada, orta ve şiddetli yedi hidradenitis süpürativa hastası, 720 mg/güne kadar artan dozlarda FAE ile tedavi edilmiştir (147). 20 haftalık tedavi sürecinin sonunda, sadece bir hastada lezyonlarda net olarak iyileşme görülmüştür. Diğer iki hastada lezyonlarda ve inflamasyonda bir miktar azalma saptanmıştır. Böylece bu üç hastada tedavi devam ettirilmiş ve 28. haftanın sonunda üçünde de belirgin iyileşme gözlenmiştir. Dört hasta etkinin yetersizliği nedeni ile 20. haftanın sonunda tedaviyi bırakmıştır. Bir hastada ise inatçı diyare nedeni ile tedavi kesilmiştir.

2.14.1.2.3.3. Siklosporin

Siklosporin, bir kalsinörin inhibitörüdür ve güçlü bir immunsupresif ilaçtır (148). IL-2 üretimini baskılar. Epidermis ve dermiste, lenfosit ve makrofajların tükenmesine neden olur. Ayrıca; T hücreleri, doğal katil hücreler (NK hücreleri) ve antijen sunan hücrelerinin aktivasyonunu baskılar. Buna ek olarak; siklosporin keratinosit hiperproliferasyonunu baskılayabilir (148).

Bugüne kadar, hidradenitis süpürativa hastalarında siklosporinin kullanımı ile ilgili sadece birkaç vaka bildirilmiştir. Tekrarlayan hidradenitis süpürativası olan dört hasta, 3-5 mg/kg/gün dozunda siklosporin ile tedavi sonrasında belirgin düzelme göstermiştir (149-151). Bununla birlikte; siklosporinin hidradenitis süpürativa hastalarında etkinliğini değerlendirebilmek için, daha fazla randomize kontrollü çalışmalara ve daha büyük vaka serilerine ihtiyaç vardır.

2.14.1.2.3.4. Sistemik ve intralezyonel steroid

Sistemik steroidler, antiinflamatuvar ve immunsüpresif özellikleri dolayısıyla, dermatolojide her zaman yaygın bir kullanım alanı bulmuştur. Sistemik steroidlerden sık sık hidradenitis süpürativa hastalarında bir tedavi seçeneği olarak bahsedilir (152). İngiltere'den hidradenitis süpürativa ile ilgilenen bir grup hekim arasında yapılan bir araştırmada, hekimlerin dörtte biri, hidradenitis süpürativa tedavisinde prednisolonun ilk on tedavi seçeneği arasında yer aldığını ifade etmişlerdir (153). 0.5-0.7 mg/kg'lık kısa süreli bir tedavi, akut alevlenmeleri kontrol altına almak için kullanılabilir (114). Bununla birlikte, hidradenitis süpürativa tarihinde, 25 yılı aşkın süreden beri sistemik steroid kullanımı ile ilgili yakın tarihli bir çalışma ya da veri bulunmamaktadır.

İntralezyonel steroidlerin kullanımı, çoğunlukla klinik deneyimlere dayanır, fakat soliter inflamatuvar nodüllerin tedavisinde sık sık kullanılır (153). 5-10 mg/ml dozunda intralezyonel steroid enjeksiyonu, nodüllerin hızlı bir şekilde küçülmesini sağlayabilir ve az sayıda inatçı inflamatuvar nodüllerin tedavisinde iyi bir seçenek olabilir (114).

2.14.1.2.3.5. Azatioprin

Azatioprin, deri hastalıklarının tedavisinde en sık kullanılan immünsüpresif ajanlardan biridir. Azatioprin bir ön ilaçtır ve oral yolla alındıktan sonra 6-merkaptopurine dönüşür. 6-merkaptopurin, biri tiyopurinmetiltransferaz (TPMT), diğeri ksantin oksidaz olmak üzere iki farklı enzim tarafından, sırasıyla, 6-metilmerkaptopurin ve 6-tiyourik asite dönüştürülerek inaktive edilir. 6-merkaptopurinin inaktif metabolitlerine dönüşmesinde bir defekt olması durumunda, tiyopurin metabolizmasının aktif metabolitleri olan tiyoguanin nükleotidleri fazla miktarda oluşur ve çeşitli toksik etkiler ortaya çıkar. İnaktivasyon yolağındaki defektin temel sebebi ise, TPMT aktivitesinde genetik olarak belirlenen varyasyonlardır (154).

Azatioprinin aktif metaboliti olan 6-tiyoguanin bir pürin analogudur. Azatioprin, DNA, RNA ve protein sentezini inhibe eder. Langerhans hücrelerinin sayısını ve antijen sunma özelliklerini azaltır. T lenfosit fonksiyonlarını ve B lenfositlerinin antikor oluşumunu baskılar. İmmünsüpresif özelliği dışında antiinflamatuvar etkileri de olan azatioprinin dermatolojideki kullanım alanı oldukça geniştir. Pemfigus vulgaris ve büllöz pemfigoid, lupus eritematozus, dermatomyozit, şiddetli atopik dermatit ve kronik aktinik dermatit gibi dirençli dermatitler, Wegener granülomatozisi ve diğer vaskülitler, Behçet hastalığı ve piyoderma gangrenozum gibi hastalıklarda etkinliği bilinmektedir. Başlıca yan etkileri miyelotoksisite hepatotoksisite ve bulantıdır. Uzun süreli immunsupresyona sebep olması nedeniyle, infeksiyon ve neoplazi riskinde artış ile ilişkili bir ajandır (154).

Dokuz hidradenitis süpurativa hastası ile yapılan küçük çaplı retrospektif bir çalışmada, hastaların beş tanesinde etkisiz bulunmuştur (155). Üç hastada hafif bir iyileşme görülmüştür. Bununla birlikte, azatioprinin terapötik etkilerine 2-3 ayda ulaşıldığı bilinmektedir; fakat yan etki nedeni ile çalışmadaki altı hasta azatioprine altı hafta ya da daha az süre ile devam edebilmiştir. Buna ek olarak, azatioprinin terapötik dozu 1-3 mg/kg olmasına rağmen, beş hastada doz 1 mg/kg'ın altında kalmıştır. Tüm bu

nedenler göz önüne alındığında, azatioprin tedavisinin bu çalışmada başarısız olması, doz ve sürenin yetersiz olmasına bağlanabilir.

2.14.1.2.3.6. Kolşisin

Antiinflamatuvar ilaç olan kolşisin, hücre içi mikrotübülüsleri ile etkileşime geçerek, inflamatuvar hücrelerin göçü, sinyal iletimi ve sekretuar fonksiyonlarını önlemektedir. Nötrofillerin degranulasyonunu, kemotaksis ve fagositozunu azaltır, ayrıca nötrofillerdeki adezyon moleküllerini inhibe ederek nötrofillerin işlevlerini baskılar (156). Sekiz hidradenitis süpürativa hastası ile yapılan küçük bir vaka serisinde, kolşisin hastaların hiçbirinde klinik olarak etkili bulunmamıştır. Çalışmada altı hasta etki eksikliği nedeni ile çalışmadan tedavi bitiminden önce ayrılmışlardır. Geriye kalan iki hasta, dört aylık süreyi tamamlamış; fakat sadece hafif bir iyileşme göstermiştir (157).

2.14.1.2.3.7. Metotreksat

Metotreksat; romatoid artrit, psoriatik artrit ve psoriasis tedavisinde sıkça kullanılan, immünsüpresif ve antiinflamatuvar bir ilaçtır. Üç hidradenitis süpürativa hastasında, haftalık 12.5-15 mg metotreksat uygulaması ile yapılan bir çalışmada, hastaların lezyonlarında herhangi bir iyileşme gözlenmediği gibi, atak sayısında azalma da saptanmamıştır (158).

2.14.1.2.3.8. Retinoidler

Sistemik retinoidler, deri hastalıklarının tedavisinde sık kullanılan ilaçlar arasında yer almaktadır. Bu grupta başlıca asitretin, izotretinoin, beksaroten ve alitretinoin bulunmaktadır. Asitretin psöriyazis, izotretinoin akne ve beksaroten kutanöz T hücreli lenfomada FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmış moleküller olup bunların dışında çok sayıda hastalıkta başarıyla kullanılmaktadır. Genellikle doz arttırıldıkça etkileri artmakta, buna paralel olarak yan etkilerinde artış görülmektedir. Yan etkilerin çoğu doz bağımlı olup geri dönüşlüdür. Çoğu yan etkiye karşı önlem alınabilse de teratojenite özelliği retinoidlerin en önemli sorunudur ve tüm retinoidler X kategorisindedir. Bu nedenle oldukça sık kullanılan bu ilaçların kullanımı esnasında hastaların bilgilendirilmesi ve gereken önlemlerin alınması son derece önemlidir (159).

2.14.1.2.3.9. İzotretinoin

A vitamini türevi olan izotretinoin, kanda ve dokuda küçük miktarlarda bulunmaktadır. İzotretinoin, sebace bezler üzerinde antiproliferatif etkiye sahiptir. Sebum sekresyonunu, hücre farklılaşmasını ve sebace bezlerin boyutunu azaltır. Buna ek olarak, antiinflamatuvar, immunmodülatör ve antineoplastik özellikleri de vardır (160).

Hidradenitis süpürativada izotretinoin kullanımı, hidradenitis süpürativa ve akne vulgaris arasında ilişki olduğuna dair eski inanışlara dayanmaktadır. Bununla birlikte, hidradenitis süpürativada sebace bezler öncelikle etkilenmez ve belirgin sebore yoktur.

Birçok çalışmada hidradenitis süpürativada izotretinoinin etkisiz olduğu rapor edilmesine rağmen, halen bu durum için sık olarak reçete edilmektedir (161-163). *Blok* ve arkadaşları (164), izotretinoinin hidradenitis süpürativada kullanımı ile ilgili yedi makale incelemişlerdir. Toplamda 174 hasta incelenmiştir. Bu hastalardan sadece 32 tanesinde (%18) anlamlı iyileşme bildirilmiştir. 30 hastada (%17) orta derecede iyileşme görülürken, 112 (%64) hastanın ise tedaviye yanıt vermediği gözlenmiştir. Bu nedenle, izotretinoin hidradenitis süpürativa için standart tedavi olarak düşünülmemelidir ve sadece eşlik eden akne vulgaris varsa kullanılmalıdır.

İzotretinoin teratojenik bir ilaçtır. Bu nedenle kadın hastalar tedavi bitiminden altı ay sonrasına kadar yeterli bir kontraseptif yöntem kullanmalı ve gebelik testlerini düzenli aralıklarla yaptırmalıdır.

2.14.1.2.3.10. Asitretin

Asitretin, etretinatın aktif metabolitidir. Etretinat, özellikle psoriasis hastalarında olmak üzere, ilk kullanılan retinoidlerdendir. Etretinatın teratojenik etkileri, yarılanma ömrünün çok uzun olması gibi olumsuz farmakokinetik özellikleri nedeni ile günümüzde kullanımı sınırlandırılmıştır. Etretinatın yerini günümüzde, etretinattan türetilen ancak yarılanma ömrü etretinata göre daha kısa olan asitretin almıştır (165).

Asitretin, antiinflamatuvar özelliğinin yanı sıra; hücre farklılaşmasını ve proliferasyonunu, epidermin kornifikasyonunu düzenler. Vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) yapımını azaltır. Nötrofillerin kemotaktik yanıtını ve aktivasyonunu baskılayarak antiinflamatuvar etki gösterir. Histolojik olarak asitretin kullanımı ile stratum

korneumun incelendiği, epidermis ve dermisdeki inflamasyonun azaldığı görülür. İmmünsüpresif ve sitotoksik bir ajan değildir (166).

Asitretin hidradenitis süpürativa hastalığı açısından en önemli özelliklerinden birisi de; hidradenitis süpürativa patogeneğinde önemli olan infundibuler epiteldeki hiperkeratoz sürecini etkilemesidir. *Boer ve Nazary*, 12 hasta ile yaptıkları retrospektif bir çalışmada, hastalara 9-12 ay süre ile 0.25-0.88 mg/kg asitretin tedavisi uygulamışlardır. On iki hastadan dokuz tanesinde tam ya da tama yakın remisyona sağlanmış, diğer üç hastada ise asitretin tedavisi ile hafif derecede iyileşme görülmüştür. Tüm hastalarda yan etki olarak keilit saptanmıştır (167). Yakın zamanda yapılan başka bir prospektif çalışmada, 17 hasta 0.5-0.6 mg/kg asitretin ile tedavi edilmiştir. Dokuz hasta sekiz aylık tedavi süresini tamamlamış ve hidradenitis süpürativa hastalık şiddet skorunda (HSSI) %50 azalma görülmüştür (168). Çalışmadan çıkan hastalar genellikle yetersiz yanıt ve yan etki nedeni ile tedaviyi yarım bırakmışlardır.

İzotretinoide olduğu gibi, asitretin de teratojeniktir ve gebelikte retinoid kullanımı ile ilgili majör fetal anomaliler bildirilmiştir. Kadın hastalar asitretin tedavisi kesildikten sonra en az iki yıl etkili bir kontraseptif yöntem ile gebelikten korunmalıdırlar. Özellikle etil alkol kullanım öyküsü olanlarda, asitretin etretinata dönüşür, bu durumda yağ dokudan tamamen eliminasyonu iki yılı bulmaktadır (165).

2.14.1.2.3.11. Alitretinoin

Alitretinoin, ağır kronik el ekzemalarında kullanılan bir A vitamini türevidir. Yakın zamanda hidradenitis süpürativada alitretinoin kullanımı ile ilgili bir çalışma yayınlanmıştır. 2015 yılında yapılan çalışmada, 14 hidradenitis süpürativa hastası, 10 mg alitretinoin ile 24 hafta boyunca tedavi edilmiştir. Çalışma sonunda, altı hastada Sartorius skorunda %50 azalma görülürken, beş hastada iyileşme görülmesine rağmen Sartorius skorlarındaki azalma %50'den daha az olmuştur (169). Geri kalan üç hastada iyileşme saptanmamıştır.

Alitretinoin, yarılanma ömrünün çok kısa olması dışında asitretine çok benzemektedir. Yarılanma ömrünün çok kısa olması, kadın hastalar için asitretine göre daha iyi bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir. Alitretinoin tedavisinin bitiminden sonra kadın hastalar bir ay boyunca gebelikten korunmalıdır.

2.14.1.2.4. Diğer medikal tedaviler

2.14.1.2.4.1. Çinko

Çinko, doğal ve edinsel bağışıklıkta rol oynayan esansiyel bir elementtir. Bu durum, T hücrelerinin farklılaşmasını ve fonksiyonunu değiştirebileceğini, ayrıca granüositlerin fagositozunu ve NK hücreleri aktive edebileceğini akla getirmiştir. Buna ek olarak, IL-6, IL-1 β ve TNF- α 'nın artmış üretimine neden olmaktadır (170-171).

Hidradenitis süpurativa hastalarında çinkonun etkisini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada, 22 hastaya günde 90 mg çinko verilmiş ve doz her iki ayda bir 15 mg azaltılmıştır. Sekiz hastada tam remisyon, geri kalan 14 hastada ise kısmi remisyon sağlanmıştır. Çinko dozu 30-60 mg'ın altına düşüldüğünde ise nüksler görülmeye başlamıştır. Tedavi sırasında en sık görülen yan etki gastrointestinal sistem ile ilgili rahatsızlıklar olup dört hasta tarafından bildirilmiştir (171).

2.14.1.2.4.2. Metformin

Metformin, tip 2 diyabetes mellitusun (DM) tedavisinde kullanılan, biguanid grubu insülin duyarlandırıcı bir ilaçtır. Metforminin glikoz düşürücü etkisi başlıca azalmış hepatik glikoz çıkışı ve iskelet kasında ve adipositlerde artmış insülin aracılı glikoz alımı ile ortaya çıkmaktadır. Bu etkilerine ek olarak intestinal glikoz emilimini de azaltmaktadır. Metforminin etki mekanizması ile ilgili in vitro çalışmalarda hepatik laktat alımının ve glukoneogenezin inhibisyonu gösterilmiştir (172). Az sayıdaki araştırmacı tarafından öne sürülen hipoteze göre ise metformin pirüvat karboksilaz-fosfoenolpirüvat karboksikinaz aktivitesini inhibe etmekte ve bu yolla muhtemelen pirüvatın alanine dönüşümünü artırarak glukoneogenez azaltmaktadır. Hepatositlerdeki etkileri dışında ince barsaklarda bulunan yüksek konsantrasyonlardaki metforminin intestinal glikoz absorpsiyonunu azaltabileceği ve bu şekilde postprandial hiperglisemiye etkileyebileceği düşünülmektedir (173). Metformin ayrıca antioksidatif ve antiandrojenik özelliklere de sahiptir (174-175).

Metformin, başlangıçta hidradenitis süpurativada etkili bir tedavi olarak bildirilirken, bir kadın hastada lezyonların kötüleşmesi üzerine tedavi durdurulmuştur (176). Prospektif bir çalışmada, 25 hidradenitis süpurativa hastası, günde maximum üç kez 500 mg doza ulaşacak şekilde metformin ile tedavi edilmişlerdir. 18 hasta klinik

iyileşme gösterdi, yedi hastanın Sartorius skorunda %50'den fazla azalma saptandı. Diğer yedi hasta tedaviye yanıt vermedi. Yan etki olarak sadece tedavi başlangıcında hafif gastrointestinal yan etkiler bildirildi (175).

2.14.1.2.4.3. Hormonal tedavi

Hidradenitis süpürativa patogeneğinde seks hormonlarının rolü halen tartışmalıdır. Ancak, hastalığın puberte sonrası başlaması, kadınlarda daha sık olması, perimenstrüel dönemde alevlenmelerin olması ve gebelikte düzelmesi, hormonların rolü olabileceğini düşündürmektedir (177-178). Buna rağmen, yapılan çalışmalarda, hidradenitis süpürativa hastalarının androjen seviyelerinde kontrol gruplarına göre herhangi bir farklılık bulunamamıştır (179).

2.14.1.2.4.4. Finasterid

Finasterid, 5-alfa redüktaz inhibitörü olup testesteronun dihidrotestesterona dönüşümünü inhibe eden bir ajandır (180). Başlangıçta benign prostat hipertrofinin tedavisinde onaylanan finasterid, daha sonra erkeklerde androjenetik alopeside kullanılmaya başlandı. Finasteridin bugüne kadar sekizi erişkin dördü çocuk olmak üzere toplamda 12 hidradenitis süpürativa hastasında kullanıldığı rapor edilmiştir. Erişkin hastalardan yedisinde 5 mg/gün finasterid ile 2-12 hafta tedavi süresince iyi klinik sonuçlar alınmıştır (181-182). İki hastada finasterid tedavisi kesildikten bir ay nüks gözlenmiştir. Dört kız çocuğu, 1.25-10 mg/gün finasterid ile tedavi edilmiş ve iyi klinik sonuçlar alınmıştır; fakat bu hastalara ek olarak oral antibiyotik, oral kontraseptif de verilmiş ve cerrahi girişim yapılmıştır (182-184).

Finasterid tedavisi ile yan etki olarak erkeklerde jinekomasti ve libido azalması bildirilmiştir. Finasterid, erkek fetusta feminizasyona neden olabileceği için gebelikte kullanılmamalıdır (180).

2.14.1.2.4.5. Siproteron asetat

Sawers ve arkadaşları 1986 yılında, antiandrojen siproteron asetat ve östrojeni kombine olarak dört kadın hidradenitis süpürativa hastasında kullanmışlar ve etkili olduğunu raporlamışlardır (184). Çift kör kontrollü bir çalışmada, etinilöstradiol 50 µg/siproteron 50 mg ile etinilöstradiol 50 µg/norgestrel 500 µg tedavileri karşılaştırılmış

ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Her iki grupta da 18 hasta tedaviyi tamamlamış ve 12 hastada iyi klinik yanıt alınmıştır (185). Bu sonuçlar hidradenitis süpürativada hormonal tedavinin etkili olabileceğini düşündürmüştür. Bununla birlikte, hidradenitis süpürativada hormonal tedavinin etkinliğinin belirlenmesi için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.14.1.2.5. Adjuvan tedaviler

Hidradenitis süpürativada, hastanın yaşam kalitesini arttırmak için standart tedavilerin yanısıra hastalara genel tedbirler ve bazı spesifik yöntemleri içeren tamamlayıcı tedaviler önerilmektedir.

2.14.1.2.5.1. Genel Önlemler

Yapılan çalışmalar, hastalık şiddeti ile vücut kitle indeksi ve sigara içimi arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir (35). Kilo verme ve sigaranın bırakılmasıyla hidradenitis süpürativa lezyonlarında iyileşmeye dair hiç veri yoksa da, genel görüş sigaradan ve fazla kilodan kaçınılması yönündedir. Topikal klorheksidin veya diğer antiseptik yıkama solüsyonlarının rutin kullanımının tedavide kanıtlanmış anlamlı bir rolü bulunmamaktadır.

2.14.1.2.5.2. Bandajlar

Uygun tedavilere rağmen lezyonlarda süpürasyon meydana gelebilir; maserasyon ve kokuya neden olarak hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler. Kullanılacak bandajlar emici olmalıdır. Yüzeyi kuru tutmalı ve kokuyu absorbe etmelidir. Spesifik bandajların faydasını destekleyen herhangi bir kanıt bulunmamaktadır.

2.14.1.2.5.3. Psikososyal Destek

Yapılan çalışmalar, hidradenitis süpürativanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediğini, depresyona ve sosyal yaşantıda bozukluklara neden olduğunu göstermiştir. Ancak hidradenitis süpürativada psikososyal desteğin etkisini tanımlayan spesifik bir çalışma mevcut değildir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.14.1.2.5.4. Analjezikler

2.14.1.2.5.4.1. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

Hidradenitis süpürativa, yüksek morbiditeye sebep olan ağrılı erüpsiyonlara yol açar ve yaşam kalitesini belirgin olumsuz etkiler. Ciddi ağrı ve yüksek morbiditeye rağmen literatürde ağrı tedavisi pek önemsenmemiştir (186-187). NSAİİ'ler, analjezik ve antipiretik etkileri olan ilaç grubundandır. Daha yüksek dozlarda antiinflamatuvar etkiler de gösterirler. Bu ilaçlar, siklooksijenaz enzimini bloke ederek prostaglandinlerin azalmasına yol açarlar ve böylelikle ağrı ve inflamasyon azalır. Esas olarak salisilatlar, propionik asit türevleri, asetik asit türevleri, enolik asit türevleri, fenamik asit türevleri ve koksibler olarak sınıflandırılırlar. Bu alt kategoriler etkinlik, etki süresi ve siklooksijenaz-1 inhibisyon gücüne göre farklılık gösterirler. Sistemik uygulamanın yanında topikal preparatları da mevcuttur. Tedavi öncesinde ciddi yan etkilere neden olabilecek ilaç etkileşimi açısından hastanın mevcut ilaçları, özellikle antidepresanlar, varfarin ve antihipertansifler sorgulanmalıdır. Ayrıca koagülasyon testleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, hastanın gastrointestinal ülser ve kanama öyküsü dikkatle değerlendirilmelidir. Hidradenitis süpürativada NSAİİ'ler ile ağrı ve inflamasyonun azaldığına dair hiçbir klinik kanıt yoktur. Bu ilaçların klasik dozaj şemalarında anektodal kullanımı, hidradenitis süpürativa ile ilişkili akut ağrıya iyileşme sağlayabilir. Karaciğer ve böbrek bozuklukları, ciddi kalp yetmezliği, aktif gastrointestinal kanama, semptomatik peptik ülser ve inflamatuvar barsak hastalıklarında kullanımı kontrendikedir. Koksibler ayrıca iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı ve orta veya şiddetli kalp yetmezliğinde kontrendikedir. Topikal ketotifen preparatları deriden geçişinin iyi olması, güçlü analjezik ve antiinflamatuvar etkileri ile hidradenitis süpürativanın ağrılı lezyonlarında kullanılabilir. Diğer NSAİİ'ler ile kıyaslandığında, majör kardiyovasküler yan etki riski nedeniyle koksiblerden kaçınılması daha iyi olacaktır (188-189). Naproksen, majör kardiyovasküler yan etki gelişimi açısından daha az risklidir (190). Tedaviye yanıt oranına dair şu anda klinik kanıt mevcut değildir. Hastalardan belli aralıklarla kan sayımı, koagülasyon testleri, EKG (Elektrokardiyografi), karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri istenmelidir. Uzun dönem kullanımda hastalarda böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, ülserler ve kanama süresinde uzama görülebilir. En önemlisi de bu ilaçların uzun dönem kullanımda aspirin dışındaki NSAİİ'lerin

kardiyovasküler olay, özellikle de miyokard infarktüsü ve inme riskini arttırmaktadır. NSAİ'lerin infeksiyon riskini arttırdığı gösterilmemiştir.

2.14.1.2.5.4.2. Opiyatlar

Opiyatlar, periferik ve merkezi sinir sisteminde bulunan opiyat reseptörlerine bağlanarak etki ederler. Beyindeki ağrı sinyallerinin yoğunluğunu azaltırlar. Ağrı algılanmasını ve ağrıya verilen tepkiyi azaltırlar, ağrı toleransını arttıırırlar. En çok bilinen ve kullanılan ilaçlar hidrokodon, oksikodon, morfin ve kodeindir. Tedavi öncesinde hastanın kullandığı ilaçlar, özellikle santral sinir sistemini baskılayan antihistaminik, barbitürat ve benzodiyazepin gibi ilaçlar sorgulanmalıdır. Bu tür etkileşimler, hayati tehlike oluşturabilecek solunum depresyonuna neden olabilirler. Ayrıca hematolojik, renal ve hepatik fonksiyonlar daima değerlendirilmelidir. Hastanın solunum kapasitesine de özellikle dikkat edilmelidir. Hidradenitis süpürativadaki ağrıyı iyileştirmede opioid kullanımına dair klinik kanıt yoktur. Bu ilaçların kullanımı, diğer ağrı kesicilerin başarısız olduğu durumlar ile sınırlı olmalıdır. Bu ilaç sınıfı içinde ilk seçenek kodein olmalıdır. Hidrokodon da bir seçenek olabilir. Kontrendikasyonlar karaciğer ve böbrek yetmezliği ile ciddi solunum yetmezliğidir. Opiyoid bağımlılığı açısından sadece diğer tedavilere dirençli vakalarda ve sınırlı bir süre için kullanılmalıdır. İlacın aniden kesilmesi durumunda çekilme sendromu açısından dikkatli olunmalıdır. Opiyoide bağlı hayatı tehdit edici bir süpresyon olduğu durumda opiyoid antagonisti olan naloksan kullanılmalıdır.

2.14.2. Deneysel Tedaviler

2.14.2.1. Botulinum Toksini

Botulinum toksininin etkili bulunduğu iki olgu bildirilmiştir. Bir olguda altı yaşında bir kız hastaya ilk olarak %15 topikal klindamisin, azelaik asit ve sistemik eritromisin ile tedavi edilmiş, daha sonra izotretinoin verilmiş; sonrasında hastaya 40 ünite botulinum toksini kullanılmış ve altı aylık bir remisyon elde edilmiştir (190). İkinci çalışmada 38 yaşında bir kadın hasta 250 ünite botulinum toksin tip A hemaglünitin kompleksi ile tedavi edilmiş ve iyi sonuç alınmıştır (191). Mekanizma bilinmemektedir. Hurley evre 1 ve 2 hastalarda uygulanabilir. Uygulama yapılacak bölgede enfeksiyon varlığı ve botulinum toksinine karşı bilinen allerji varlığı durumlarında kontrendikedir.

Periferik motor nöropati, aminoglikozitler ve ileti geçişini etkileyen diğerk ilaçlar ile eş zamanlı kullanım, gebelik ve emzirme, rölatif kontrendikasyonları oluşturur (192). Tedavi dozu uygulama bölgesine göre 40-250 ünite arasında değışmektedir. Olumlu sonuç alınan sadece iki olgu bildirilmiştir.

2.14.2.2. Karbondioksit Lazer Tedavisi

Hidradenitis süpurativa tedavisinde tüm cerrahi tekniklerde amaç nodül, abse ve fistülleri ortadan kaldırmaktır. Tarayıcı yardımcı karbondioksit lazer patolojik dokular arasındaki sağlam deriyi koruyarak tüm nodüllerin, abselerin ve fistüllerin fokal radikal buharlaştırılmasını amaçlar. Lezyonlar sağlam dokuya ulaşana kadar içten ve dıştan buharlaştırılır. Böylece hem doku korunmuş, hem tedavi sağlanmış olur. CO2 lazer ile ayrıca derin dokularda daha az kanama olur ve daha iyi görsel sonuçlar elde edilir (193-194). Uygulama öncesi bölge antiseptik bir solüsyonla silinerek 0,5-1,0 mg/ml lidokain ve epinefrin içeren anestezi madde lezyon çevresine uygulanır. Sinir innervasyonundan zengin olan bölgelere ağrıyı azaltmak için enjeksiyondan bir saat önce lidokain-prilokain krem uygulanabilir. Seçilen alanlarda lazer ışını ile ablyasyon yapılır. Yara sekonder iyileşmeye bırakılır. Sekonder infeksiyon, uzamış yara iyileşmesi ve sikatris gelişimi, oluşabilecek komplikasyonlardır.

2.14.2.3. Nd: YAG (Neodymium-doped yttrium aluminum garnet) Lazer Tedavisi

Nd: YAG lazer tedavisi, hidradenitis süpurativanın kıl foliküllerinde başladığı varsayılarak kılları yok etmeye yönelik denenmiştir. İlk yayında 22 hastaya üç ay boyunca aylık Nd-YAG lazer tedavisi uygulanmıştır (195). İkinci yayında aynı hasta grubuna takiben aylık dört ay tedavi uygulanmıştır (196). Kontrol grubu olarak hastaların kontralateral vücut alanları değerlendirilmiştir. Hem lazer uygulanan bölge, hem de kontrol bölgeleri %10 benzoil peroksit ile yıkanmış ve %1 klindamisin jel veya losyon sürülmüştür. Tüm anatomik bölgelerde hidradenitis süpurativa şiddetinde ortalama değışiklik %6,3 ve %72,7 olarak saptanırken kontrol bölgesinde %7,5 ve %22,9 olarak saptanmıştır (196-197). Etkiler dördüncü lazer tedavisinden iki ay sonra görülmüştür. Nd-Yag lazer tedavisinin hidradenitis süpurativa standart tedavi olabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.14.2.4. IPL (Intense pulse light)

IPL, kıllı anatomik bölgelerde kıl sayısını azaltarak hastalığın tedavisine katkıda bulunabilir. 18 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada IPL uygulaması sonrası hastaların kontralateral kontrol bölgeleri ile karşılaştırıldığında anlamlı iyileşme gösterdiği bildirilmiştir (197). IPL'nin hidradenitis süpürativa tedavisindeki rolünü belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.14.2.5. Fotodinamik Tedavi (PDT)

Literatürde şimdiye kadar 20 hastaya PDT uygulandığı bildirilmiştir. *Gold* ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada dört hastaya üç-dört seans PDT uygulanmış ve hastalar üç ay boyunca izlenmiştir. Tüm hastalarda tam ya da tama yakın iyileşme gözlenmiştir (198). Dört hasta ile yapılan benzer bir olgu çalışmasında bir hafta aralıklarla dört seans PDT uygulanmış, takiplerde anlamlı düzelme gözlenmemiştir (199). Daha yakın zamana iki olgu serisi yayınlanmıştır. Birincisinde beş hastanın hiçbirinde düzelme gözlenmemiştir (200). İkinci çalışmada 12 hastanın üçünde tam düzelme saptanmıştır (201). PDT'nin hidradenitis süpürativa tedavisindeki rolünü belirlemek için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.14.3. Cerrahi tedavi

Hidradenitis süpürativa hastalığının erken evrelerinde medikal tedaviler genellikle yeterli olurken, özellikle Hurley evre 2 ve 3 olanların bir kısmında cerrahi tedavilere başvurmak gerekebilmektedir. Sıklıkla, total radikal eksizyon gibi geniş sınırlı eksizyonlar gerekmektedir. Bununla birlikte geniş cerrahi sınırla eksizyonu, lezyonun sıkça yerleştiği perineal bölgelerde gerçekleştirmek zordur. Özellikle inguinal ve perianal lezyonlarda, anüsle vulva ya da anüsle skrotum arasında bir miktar deri bırakmak gerektiğinden nüksün bu alanlarda daha sık olması kaçınılmazdır. Perineal bölgede geniş cerrahi eksizyon özellikle rektuma yakın alanlarda sfinkter kaybı ile sonuçlanabileceğinden bu alanlarda kür sağlanabilmesi amacıyla kalıcı kolostomi açılma olasılığı ve komplikasyonlar hakkında hastanın önceden bilgilendirilmesi gereklidir (202).

2.14.4. Gelecekteki tedaviler

Son zamanlarda, hidradenitis süpürativalı hastaların derilerinde IL-17 ve IL-23 seviyelerinde artış saptanmıştır (203). Bu bulgular yeni tedavi seçeneklerini akla getirmiştir. IL-17'yi hedefleyen biyolojik ajanlar, sekukinumab, iksekizumab ve brodalumabtır. Sekukinumab IL-17A'ya karşı geliştirilen tam insan Ig (İmmunglobulin) G1 monoklonal antikordur. İksekizumab ise IL-17A'yı nötralize eden hümanize IgG4 monoklonal antikordur. Brodalumab IL-17 reseptörünü bloke eden insan IgG2 monoklonal antikordur (204-205).

IL-23'ü tek başına hedefleyen ajanlar, tildrakizumab veya guselkumabtır. Tildrakizumab IL-23p19'a karşı geliştirilen, hümanize IgG1k monoklonal antikordur ve guselkumabta olduğu gibi IL-12 veya p40 subunitine bağlanmaz. Guselkumab IL-23p19'a karşı geliştirilen, insan IgG1 monoklonal antikordur (204).

Başka bir immunmodülatör ilaç apremilasttır. Apremilast selektif fosfodiesteraz 4 inhibitörüdür. Apremilastın in vivo olarak proinflamatuvar sitokinlerin (örneğin; IL-2, IL-5, IL-12A, IL-13, IL-17, IL-23A, TNF- α , INF- α) ve kemokinlerin (örneğin; CXCL9 ve CXCL10) üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir.

Tüm bu terapötik seçeneklerin psoriasisde etkili olduğu gösterilmesine rağmen (204- 206), hidradenitis süpürativada kullanımları ile ilgili yeterli çalışma yoktur.

2.15. FEKAL KALPROTEKTİN

Fekal kalprotektin (FK), nötrofillerden salgılanan immünmodülatör, antimikrobiyal ve antiproliferatif özellikleri olan kalsiyum ve çinko bağlayıcı bir proteindir. Çinkoya bağlanır ve lokal çinko konsantrasyonunu azaltır, böylece mikroorganizmaları çinkodan mahrum bırakarak çinko bağımlı enzimleri inhibe edebilir. Matriks metalloproteinazlar (MMP), çinko bağımlı enzim ailesi olarak bilinir. Anjiyogenez ve yara iyileşmesi, inflamasyon, kanser, doku yıkımı gibi süreçlerde etkilidirler. Nötrofil sitoplazmasındaki proteinlerin yaklaşık %60'ını oluşturur. Nötrofiller dışında düşük miktarlarda makrofaj ve monositlerde de yer alır (207-209). Fagositik hücrelerde en fazla sitoplazmada bulunur.

Kalprotektin, S100 ailesine mensup iki ağır (MRP-14) ve bir hafif (MRP-8) zincirden oluşan 36 kDa (kilodalton) ağırlığında, iki kalsiyum bağlayıcı proteinin

oluşturduğu heterokompleks (S100A8/S100A9) bir polipeptittir (210). Subünitelerinin ağırlığı sırasıyla 8 ve 14 kDa olup, bunlar birleşerek S100A8/S100A9 heterotetramerini oluşturur (211). Kalprotektin subünitelerini kodlayan genler kromozom 1q21'de yer almaktadır (209). Kalprotektin in vivo çinko bağımlı enzimleri inhibe eder, nötrofil savunma sisteminde görev alır, bakteriyostatik ve antifungal özellikleri vardır. Kalsiyum üzerinden de hücre içi haberleşme, farklılaşma ve hücre bölünmesinde de rol oynar (210). Nötrofillerin aktivasyonu veya monositlerin endotelial adhezyonu sonucunda nötrofillerden mikrotübüle bağlı sistem ile hücre dışına verilir (211). Ayrıca kalprotektin inflamatuvar ve immün cevap oluşumunda düzenleyici protein olarak görev yapar. Fibroblast büyüme inhibisyonu ile doku tamirini geciktirir ve hücre ölümünü provoke ederek apoptozu tetikler (210-212).

FK ölçümü ilk defa 1992 yılında *Roseth* ve arkadaşları tarafından ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile yapılmış, sonuçlar L/fekal homojenat olarak verilmiştir (213). 2000'li yıllarda yeni yöntemler bulunmuş olup, birimi mg/L yerine µg/g olarak verilmektedir. Eski yöntem ile elde edilen sonucun beş katının yeni yöntemle bulunan sonuca eşit olduğu bildirilmektedir (214). Kalprotektin proteolitik enzimlere dayanıklı olduğundan oda ısısında bozulmadan bir hafta kadar kalabilir. Ölçüm için beş gr kadar dışkı yeterlidir. Yeni yöntemlerle yapılan ölçümlerde normalin üst sınırı 50 µg/g olarak kabul edilmekte ve erişkinlerde inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) teşhisi için 100 µg/g ve üzeri değerler anlamlı kabul edilmektedir. Bazı yazarlar bu değeri 150 µg/g kadar yükseltmişlerdir (214-215). Kalprotektin ölçümü barsaklarda nötrofil artışını gösterdiğinden indirekt olarak inflamasyonu göstermekte olup, inflamatuvar olaylarda konsantrasyonu 5-40 kat artar (216).

Günümüzde intestinal inflamasyonu göstermek ve izlemek için tek ve basit bir yöntem bildirilmemektedir. ESH, CRP gibi akut faz reaktanları sıklıkla kullanılan laboratuvar parametreleri olmasına karşılık intestinal hastalık aktivitesi ile ilişkileri zayıf olarak değerlendirilmiştir (217). Bazı yazarlar fekal kalprotektini “bağırsağın ESH'si veya CRP'si” olarak değerlendirmişlerdir (218). Fekal kalprotektin, barsak mukozasında oluşan inflamasyonu objektif olarak gösterir. İnvaziv bir test olmaması nedeni ile klinisyenlere ayırıcı tanıda büyük kolaylık sağlamaktadır. Fekal kalprotektin İBH (inflamatuvar barsak hastalıkları)'nı fonksiyonel gastrointestinal bozukluklardan ayırt etmede kullanılan güvenilir bir test olup, İBH aktivitesini de yansıtmaktadır (219).

Fekal kalprotektin gastrointestinal yolun her türlü inflamasyonunda artarken inflamatuvar olmayan ishallerde (konjenital klor diyaresi, safra tuzları malabsorbsiyonu gibi) sağlıklı çocuklar ile aynı değerler içinde bulunmuştur. Küçük çocuklarda şiddetli persistan diyarenin immun/inflamatuvar nedenler ile irritabl barsak sendromunu ayırtetmek için kullanılabileceği belirtilmektedir (220). *Chen* ve arkadaşları 153 akut gastroenterit tanılı çocuk hastada yaptıkları çalışmada *Salmonella* veya *Campylobacter* enfeksiyonu olanlarda, *rotavirus*, *noravirus* veya *adenovirus* enfeksiyonu olanlara kıyasla daha yüksek fekal kalprotektin değerleri olduğunu göstermişlerdir (221).

Fekal kalprotektin, NEK (nekrotizan enterokolitin) belirlenmesinde kullanılabilir. *Yang* ve arkadaşlarının çok düşük doğum tartılı yenidoğanlar ile yaptığı çalışmada 350 µg/g değerinin üzerinde fekal kalprotektin sonuçları saptanmış, takibinde bu hastalarda intestinal perforasyon, kanlı dışkılama ve gastrointestinal hasar olduğunu gösteren NEK'in diğer klinik özellikleri gelişmiştir (222).

İBH'de klinik, laboratuvar ve hastalık aktivite indeksi endoskopik ve histopatolojik bulgular ile ilişkili değilken, fekal kalprotektin endoskopik ve histolojik bulgular ile yakından bağlantılıdır. Crohn hastalığında lezyonlar tüm GİS (Gastrointestinal sistem)'te olabilir. Fekal kalprotektin, endoskopik erişimin olamadığı ince barsaklardaki hastalık aktivitesini göstermede çok yararlıdır (223). Bu nedenlerden dolayı fekal kalprotektin inflamasyonu göstermede ucuz, uygulaması kolay bir belirteç olarak sunulmuştur. Fekal kalprotektin; barsak mukozasında inflamatuvar hücrelerin varlığını yansıtır, endoskopide saptanan mukozal lezyonlarla ve inflamasyonun histolojik derecelendirmesiyle ilişkilidir. FK düzeyleri düşükse alt gastrointestinal sistemde inflamasyon olma ihtimali düşüktür. Ayrıca FK inflamatuvar barsak hastalığı alevlenmelerinde yükselirken, remisyonda düşer. Bu nedenle yalnız İBH tanısında değil; takip, relaps ve tedaviye yanıtı değerlendirmede de kullanılabilir.

Kalprotektinin artan değerleri son zamanlarda çeşitli kanserlerde de saptanmıştır. Kolon kanseri, nonsteroid anti-inflamatuvar ilaç enteropatisi, alkolik enteropati, kronik pankreatit, siroz gibi çeşitli hastalıklarda fekal kalprotektin değerleri yalancı pozitif olabilir. Barsaktaki 100 ml kanamanın da fekal kalprotektin konsantrasyonunu 6 mg/l arttırdığı gösterilmiştir (223-224). Ayrıca FK düzeylerinin günlük biyolojik değişiklikler gösterdiği bunun da yanlış pozitifliğe yolaçabileceği bildirilmektedir (225).

Sonuç olarak FK intestinal inflamasyonunun araştırılmasında önemli bir belirteç olduğu düşünülmektedir. Fonksiyonel ve inflamatuvar olmayan durumlarda FK normal aralıkta saptanmaktadır (226).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'na 6 Aralık 2017 ile 6 Nisan 2018 tarihleri arasında başvuran ve klinik olarak yeni hidradenitis süpürativa tanısı konulan ya da daha önce hidradenitis süpürativa tanısı almış olup bu tarihler arasında en az bir kez kontrole gelen hastalar prospektif olarak değerlendirildi. Hastalar Hurley evrelemesine göre üç evrede değerlendirildi. Evre 1 hastalar erken evre olarak, evre 2 ve 3 hastalar ise ileri evre olarak kabul edildi. Hidradenitis süpürativaya ek olarak ülseratif kolit ve Crohn gibi inflamatuvar barsak hastalığı tanısı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastaların ayrıntılı dermatolojik muayenesi yapıldı. Apse, akıntılı fistül, eritemli, ağrılı, hassas papül/nodül/plak ve diğer inflamasyonu düşündürecek lezyonları olan hidradenitis süpürativa hastaları, aktif hastalık döneminde kabul edildi. İnflamasyonu düşündürecek herhangi bir klinik belirtisi olmayan, remisyonda olan ya da sadece sikatris gibi inflamatuvar döneme ait olmayan lezyonları olan hastalar ise aktif hastalığı olmayanlar grubuna dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların cinsiyet, boy, kilo, VKİ, ek hastalık, sigara ve alkol alışkanlığı, hidradenitis süpürativa için kullandıkları ilaçların öyküsü, hastalık süresi, hastalık evresi, kullandıkları ek ilaçlar (diğer endikasyonlar için), özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri gibi demografik özellikleri sorgulandı ve takip formlarına kaydedildi. Alkol kullanımını için haftada en az bir standart alkollü içki (bir şişe bira, bir küçük bardak viski veya şarap) kullananlar alkol kullanıcısı olarak belirlendi. Tüm hastalardan dermatolojik muayenenin yapıldığı ve hastalık evresi ve aktivitesinin değerlendirildiği gün, kalprotektin düzeyini kantitatif olarak değerlendirmek üzere gaita örneği alındı.

Çalışmaya 50 hidradenitis süpürativa hastası dahil edildi. Bu hastalardan 25 tanesi aktif inflamatuvar lezyonları olan hastalardı. Geri kalan 25 tanesi ise remisyonda olan, herhangi bir inflamatuvar lezyonu olmayan hastalardan oluşmaktaydı. Hurley evrelemesine göre hastaların 24 tanesi evre 1 (erken evre), 26 tanesi ise evre 2-3 (ileri evre) hastalardı. 50 hidradenitis süpürativa hastasının dışında, istatistiksel karşılaştırma için çalışmaya 36 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu da dahil edildi.

Örneklerin toplanması ve saklanması

Çalışmaya katılan tüm hastalardan ve kontrol grubuna katılan gönüllülerden, kalprotektin seviyesini değerlendirmek üzere alınan gaita örnekleri, buzdolabında +4 °C’de en fazla 72 saat olmak üzere bekletildikten sonra, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) laboratuvarına, her biri ayrı ayrı olmak üzere özel kalprotektin tüpleri içinde ulaştırıldı.

Kalprotektin tüplerindeki gaita örnekleri 3000 devirde beş dakika santrifüj edildi ve süpernatant kısmı ayrıştırıldı. Ayrıştırılan kısım, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ELISA laboratuvarındaki buzdolabında, -20 °C’de tüm örnekler toplanana kadar muhafaza edildi.

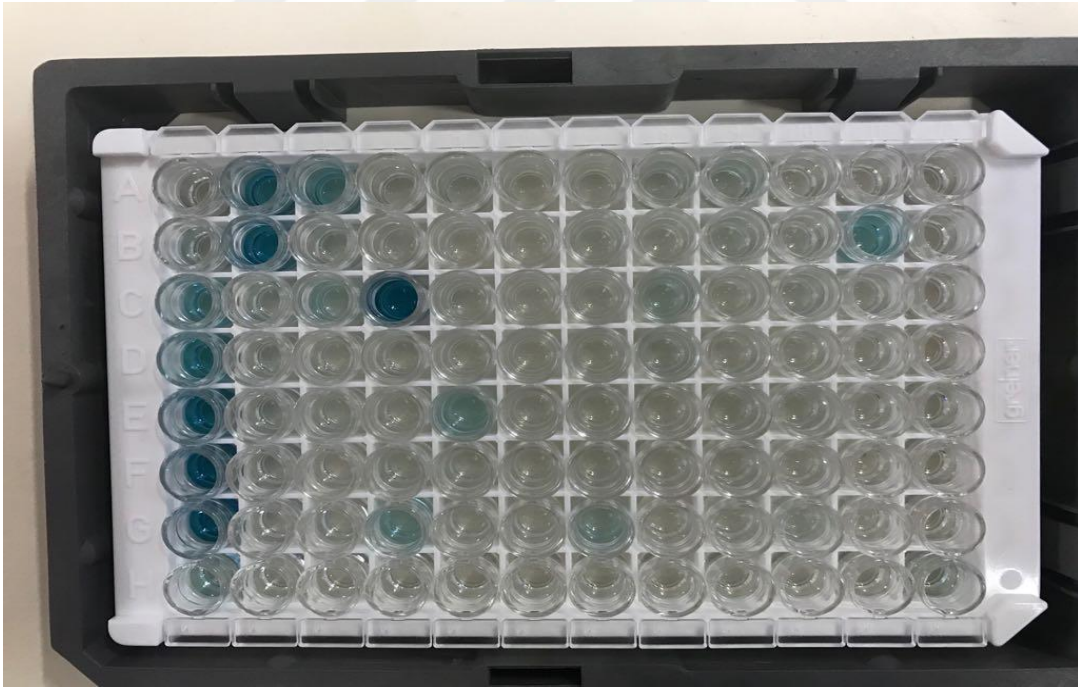
Kalprotektin düzeyinin ölçümü

ELISA kiti 96 kuyucuktan oluşmaktaydı. Tablo 8’de ELISA yöntemi ile kalprotektin değerinin kantitatif olarak ölçülmesinin aşamaları özetlenmiştir. ELISA yıkama sıvısı, uygulamadan önce seyreltildi. Toplamda üç kontrol ve yedi standart kullanıldı. Geri kalan 86 kuyucukta ise hidradenitis süpürativa hastalarının ve kontrol grubunun gaita örnekleri çalışıldı. Standart ve kontrollerin her birine ayrı ayrı 0.5 ml demineralize su eklendi, beş dakika bekletildikten sonra ters çevrilerek iyice karıştırıldı. Tüm solid parçaların tamamen çözünmesine dikkat edildi. Kalprotektin standartları, kontroller ve örnekler çalışmak için kuyucuklara konuldu. Konjugat çalışma solüsyonu; konjugat seyrelticiğine konjugat ilave edilmek suretiyle, kalprotektin konjugatı 1:21 oranında sulandırılarak hazırlandı.

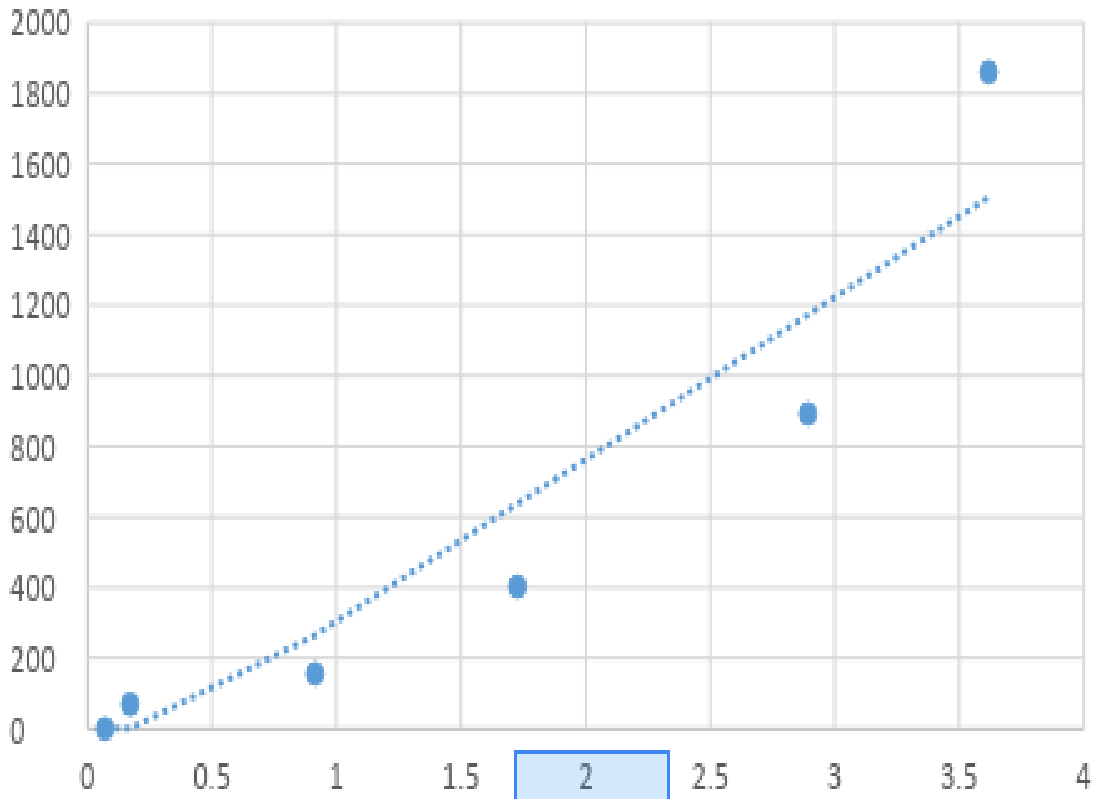
Daha önceden tasarlanmış olan kuyucukların içine 50 µl tampon eklendi. Plakaya hafifçe dokunarak tüm kuyucukların eşit olarak kaplanması sağlandı. Sonrasında kuyucukların üzeri kapatıldı. Işıktan korumak amacı ile üzeri folyo ile kaplandı. Tüm bu işlemlerden sonra, bir ELISA plaka çalkalayıcısı üzerinde, 400 rpm (rounds per minute) hızında, bir saat süresince karıştırıldı. İnkübasyon süresinin bitiminden hemen önce, ölçüm için uygun miktarda konjugat seyreltildi. Her bir kuyucuğa 350 µl yıkama çözeltisi konularak her bir kuyucuk beş kez yıkandı ve ardından içerik tamamen aspire edildi. Yıkama işleminin ardından, her bir kuyucuğun içine 100 µl sulandırılmış konjugat eklendi. Sonrasında kuyucukların üzeri tekrar sıkıca kapatıldı, ışıktan korumak amacı ile üzeri folyo ile kaplandı ve ELISA plaka çalkalayıcısı üzerinde, 400 rpm hızında, 45

dakika karıştırıldı. Karıştırma işlemi bittikten sonra, bir önceki aşamada olduğu gibi, kuyucukların her biri 350 µl yıkama çözeltisi ile yıkandı ve içerik tamamen aspire edildi. Sonrasında her bir kuyucuğun içine 100 µl ELISA HRP (horseradish peroxidase) substratı (her bir ELISA HRP substratı, hidrojen peroksit içinde 12 ml tetrametilbenzidin içermektedir) eklendi. Kuyucukların üzeri ışıktan koruma amacı ile alüminyum folyo ile kapatıldı ve oda ısısında 12 dakika inkübasyona bırakıldı. Bu sürenin sonunda alüminyum folyo kaldırıldı ve hemen 620 nm (nanometre)'de absorbansı okundu. Okumadan önce homojen mavi renk dağılımına ulaşmak için, plaka bir miktar sallandı. Resim 1 'de ELISA kitinde kuyucukların içindeki renk değişimi görülmektedir.

620 nm'de absorbans değerlendirildikten sonra hemen tüm kuyucuklara 100 µl ELISA durdurma solüsyonu ilave edildi ve 620 veya 650 nm'deki referans filtresi ile 450 nm'deki absorbansı okundu. Tüm bu absorbans değerleri ile kalprotektin eğrisi çizildi ve bu eğriden yararlanılarak gaitada kalprotektin değerleri kantitatif olarak hesaplandı. Şekil 1'de sonuçları değerlendirmek için kullanılan absorbans eğrisi görülmektedir.



Resim 1. Örneklerin ELISA plağındaki görüntüleri



Şekil 1. Kalprotektin saptama eğrisi

Tablo 8. ELISA ile kalprotektin seviyesinin ölçümü

1. Her bir kuyucuğa 50 μ L tampon ekle



2. 50 μ L standart, kontrol ve hasta örneği ekle
(400 rpm, 1 saat döndür ve 5 kez yıka)



3. 100 μ L izleyici antikor ekle
(45 dakika döndür ve 5 kez yıka)



4. 100 μ L ELISA HRP substratı ekle



5. 620 nm'deki absorbansı oku



6. 100 μ L durdurma solüsyonu ekle



7. 450/620 ya da 450/650 nm'deki absorbansı oku

Çalışmaya Alınma Ölçütleri

1. Klinik olarak hidradenitis süpürativa tanısı almış olmak
2. Çalışmaya katılmayı kabul etmek ve “Bilgilendirilmiş Onam Formu”nu okuyup imzalamak

Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri

1. Ülseratif kolit ya da Crohn hastalığı gibi inflamatuvar barsak hastalığı tanısı olması
2. Herhangi bir nedenle aktif rektal kanamanın olması

İstatistiksel Yöntemler

Çalışmada yer alan tüm değişkenlere ait tanımlayıcı (ortalama, medyan vb) değerlendirmeler hesaplandı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli veriler için ortalama (\bar{X}), standart sapma (Std.), en küçük (alt) ve en büyük (üst) değerleriyle; kategorik verileri ise sayısal (n) değerleri ve yüzde (%) oranlarıyla birlikte sunulmuştur. İki ve daha fazla grup arasındaki kategorik değişkenlerin oranlarının farklarını test etmek için Ki-Kare ve Fisher'in kesin testinden yararlanıldı. Sürekli veriler arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Bağımsız iki sürekli değişkenin ortalamaları arasında anlamlı fark olup olmadığını test etmek için Student t testi veya parametrik olmayan gruplarda Mann-Whitney U tesit kullanıldı. Tek yönlü varyans analizi sonucu anlamlı fark saptanan değişkenler için Post hoc analizi olan Tukey's HSD uygulanmıştır. İki bağımlı gruplar arasında anlamlılık olup olmadığı bağımlı gruplarda t testi veya Wilcoxon işaret test ile değerlendirildi. Tüm istatistiksel analizler SPSS (Sürüm 21) programı ile yapıldı. İstatistiksel kararlarda $p < 0,05$ seviyesi anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edildi.

Mali Kaynak

Çalışmanın finansal kaynağı araştırmacı tarafından sağlandı.

Etik kurul onayı

Çalışma için İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinin Etik Kurulu'nun onayı alındı.

4. BULGULAR

Tek merkezden yürütülen bu çalışmaya, 6 Aralık 2017 ile 6 Nisan 2018 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran 50 hidradenitis süpürativa tanılı hasta dahil edildi. Bu hastaların bir kısmı, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğinde yeni tanı almış olan hastalardı. Diğer bir kısmı ise daha önceden tanı konulup İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda takip edilen ve bu tarihler arasında en az bir kez kontrole gelmiş olan hastalardı.

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan takipli olan 92 hidradenitis süpürativa hastasının 50'si, belirtilen tarih aralığında kontrole gelmeyip güncel klinik muayeneleri yapılmadığı ve hastalık aktiviteleri değerlendirilemediği için bu çalışmaya dahil edilmedi. Hidradenitis süpürativa tanısı olan, bu tarihler arasında kontrole gelmiş ya da yeni tanı almış olan hastalardan, ülseratif kolit ya da Crohn hastalığı gibi inflamatuvar barsak hastalığı tanısı olan iki hasta kalprotektin seviyesini etkileyebileceği için çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma 24'ü Hurley evre 1, 26'sı Hurley evre 2 ve 3 olan 50 HS hastası ve 36 sağlıklı gönüllü ile tamamlandı.

Hastaların cinsiyet, boy, kilo, VKİ, ek hastalık, sigara ve alkol alışkanlığı, hidradenitis süpürativa için kullandıkları ilaçların öyküsü, hastalık süresi, hastalık evresi, kullandıkları ek ilaçlar (diğer endikasyonlar için), özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri kaydedildi. Hastaların tanımlayıcı verilerinin özellikleri Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Hidradenitis süpürativa hastalarının tanımlayıcı verilerinin özellikleri

	Evre		
	Erken evre	İleri evre	Genel
Cinsiyet			
Kadın	16 (%64)	9 (%36)	25
Erkek	8 (%32)	17 (%68)	25
Sigara			
Kullanmıyor	8 (%66)	4 (%33,3)	12
Kullanıyor	16 (%42)	22 (%57,9)	38
Alkol			
Kullanmıyor	18 (%45)	22 (%55)	40
Kullanıyor	6 (%60)	4 (%40)	10
Yaş			
Ortalama değer±s.s	31,28±9,91	37,46±11,88	
En küçük değer	17	18	
En büyük değer	48	57	
VKİ*			
Ortalama değer±s.s	27,38±5,21	29,41±5,49	
En küçük değer	18,73	16,33	
En büyük değer	38,75	40,58	

VKİ*: Vücut kitle indeksi

Çalışmamıza katılan 50 hastanın 25 tanesi kadın, diğer 25 tanesi ise erkekti. Cinsiyet dağılım oranları eşitti (Şekil 2). Erken evre hastaların yaş ortalaması 31,28 iken ileri evre hastaların yaş ortalaması ise 37,46 olarak hesaplandı. Hastaların 38'inde sigara (Şekil 3), 10'unda ise alkol kullanımı mevcuttu (Şekil 4). Erken evre hastalıkta boy

ortalaması 167 cm (santimetre), ileri evre hastalıkta 171 cm idi. VKİ erken evre hastalarda ortalama 27,38 iken, ileri evre hastalarda 29,41 olarak saptanmıştır.



Şekil 2. Cinsiyete göre hasta dağılımı



Şekil 3. Hastalar arasındaki sigara kullanım oranları



Şekil 4. Hastalar arasındaki alkol kullanım oranları

Çalışmaya dahil edilen 36 sağlıklı gönüllünün 22'si kadın 14'ü erkekti. Sigara kullanan 17, alkol kullanan ise 7 kişiydi. Hasta ve kontrol grubunun tanımlayıcı özellikleri birlikte değerlendirilerek Tablo 10'da özetlenmiştir. Hidradenitis süpürativa hastaları ile karşılaştırıldığında kontrol grubunda cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı açısından istatistiksel bir fark yoktu. Kontrol grubunda yaş ortalaması 38,88; boy ortalaması 167,47; VKİ ortalaması ise 25,9 olarak hesaplandı.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları beraber değerlendirildiğinde; fekal kalprotektin düzeyleri ile sigara ($p=0,791$) ve alkol kullanımı ($p=0,720$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı ile fekal kalprotektin düzeylerinin ilişkisi Tablo 11'de; kalprotektin ile yaş, boy ve VKİ arasındaki korelasyon Tablo 12'de, Şekil 5, Şekil 6 ve Şekil 7'de gösterilmiştir. Cinsiyet ile fekal kalprotektin düzeyleri arasında da hasta ve kontrol grubu beraber değerlendirildiğinde anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p=0,197$).

Tablo 10.Hastaların ve kontrol grubunun tanımlayıcı özellikleri

	Sayı	P*
Cinsiyet		
Kadın	47	0,197
Erkek	39	
Sigara		
Kullanmıyor	31	0,791
Kullanıyor	55	
Alkol		
Kullanmıyor	69	0,720
Kullanıyor	17	
Evre		
Erken evre	24	
İleri evre	26	
Anti-TNF		
İlacı aldı	9	
İlacı almadı	41	
Aktivite		
Yok	25	
Var	25	

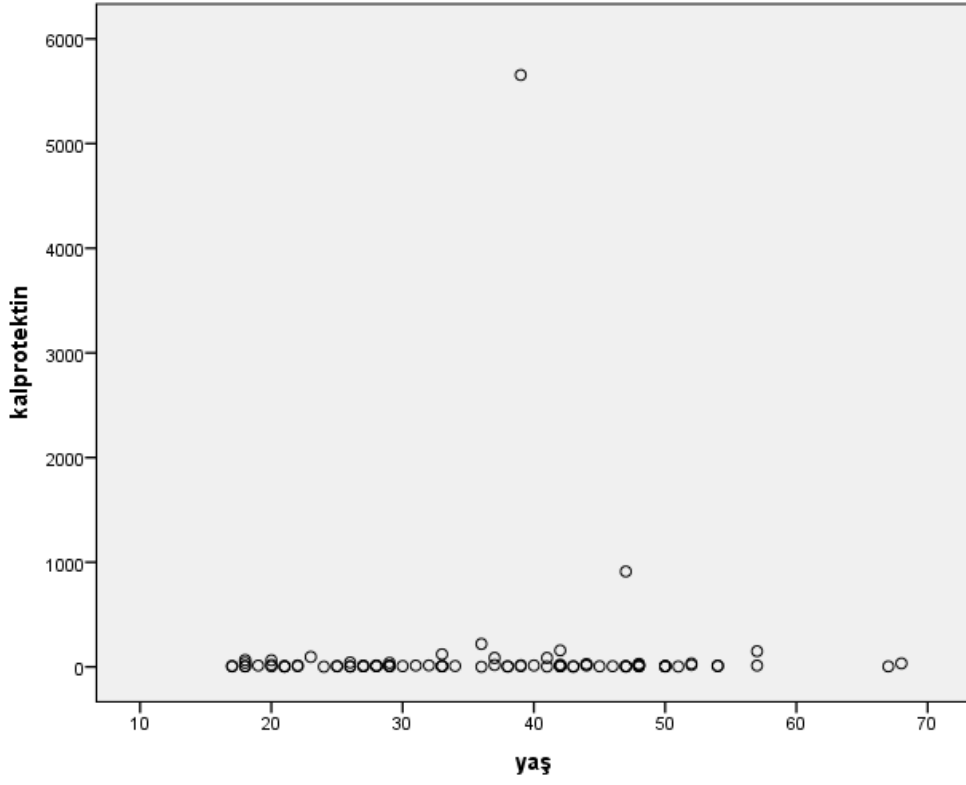
* Ki-kare testi

Tablo 11. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı ile fekal kalprotektin düzeylerinin ilişkisi

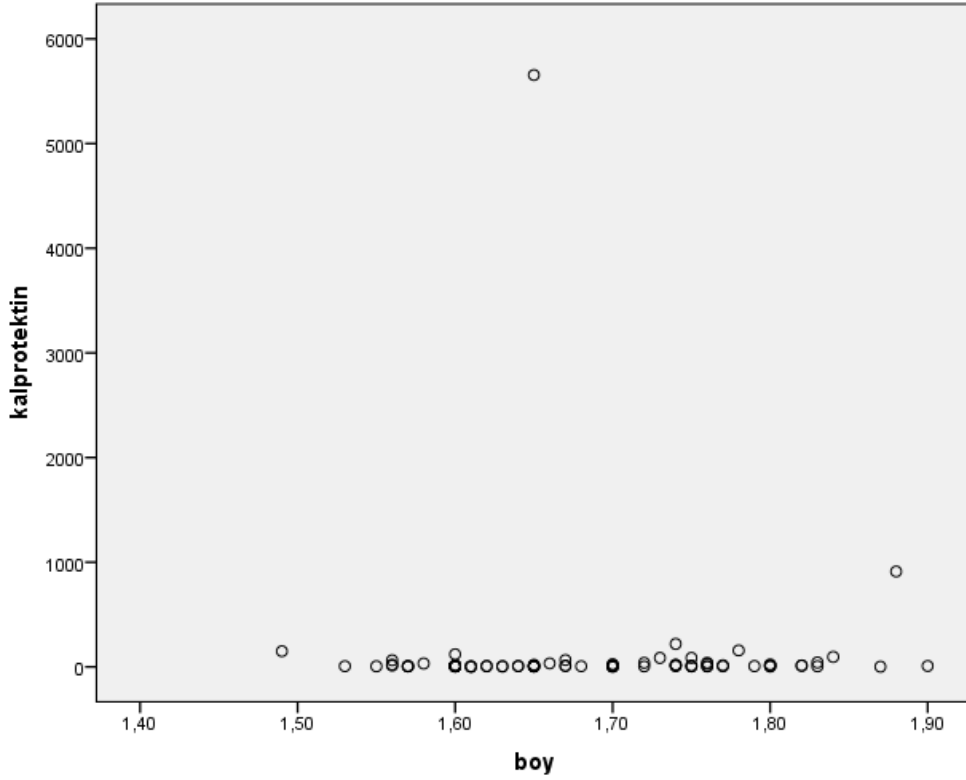
	Sayı	P*
Cinsiyet		
Kadın	47	0,197
Erkek	39	
Sigara		
Kullanıyor	55	0,791
Kullanmıyor	31	
Alkol		
Kullanıyor	17	0,720
Kullanmıyor	69	

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunun kalprotektin değerleri ile yaş, boy ve VKİ arasındaki korelasyon değerleri

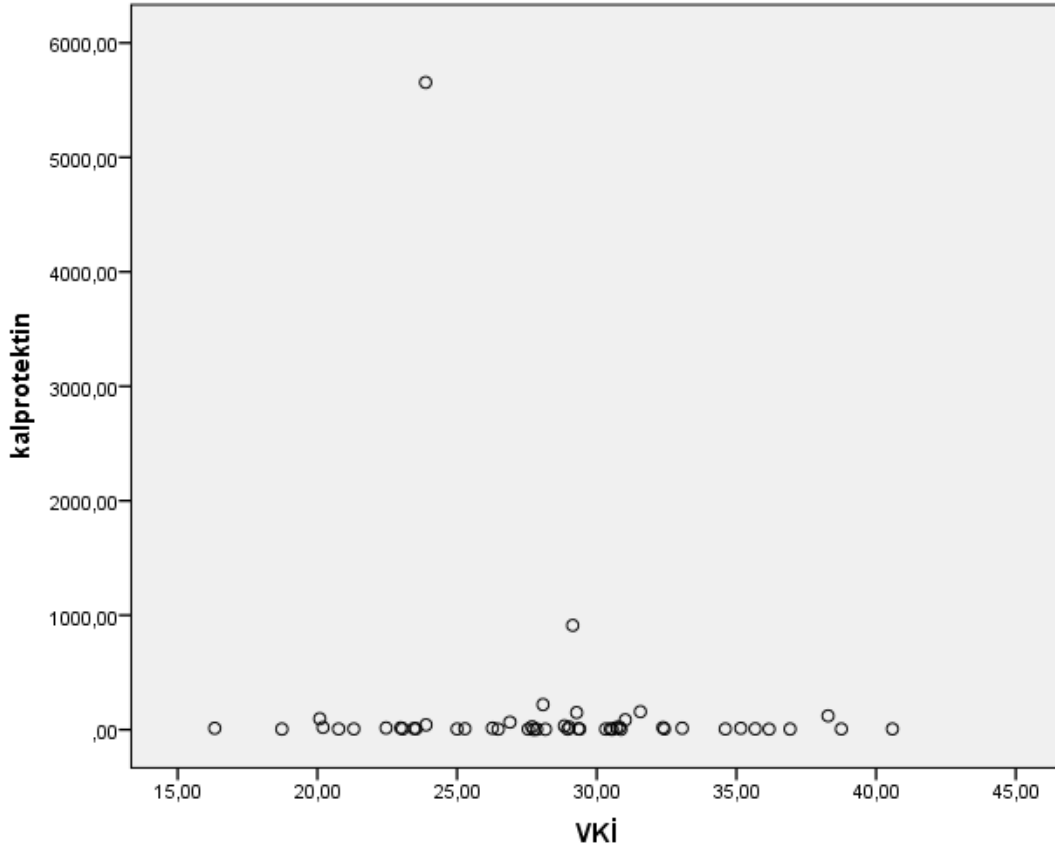
	Yaş	Boy	VKİ
	0,056	0,168	-0,092
Spearman's rho kalprotektin	0,607	0,123	0,399
	86	86	86



Şekil 5. Kalprotektin ve yaş arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 6. Kalprotektin ve boy arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 7. Hasta ve kontrol grubunun kalprotektin ve VKİ değerleri arasındaki korelasyon grafiği

Kontrol grubundaki 36 sağlıklı gönüllü ile 50 hidradenitis süpürativa hastasının gaitada kalprotektin değerleri karşılaştırıldı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,141$). Tablo 13'te kontrol grubu ile hidradenitis süpürativa hastalarının kalprotektin düzeyleri gösterilmiştir.

Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunun kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması

	Kalprotektin				P*
	Sayı	Ortalama değer (s.s)	En küçük değer	En büyük değer	
Kontrol	36	14±18	1	86	0,141
Hasta	50	158±158	2	5655	

* Mann Whitney U

Hidradenitis süpürativa hastalarının fekal kalprotektin değerleri erken ve ileri evre hastalarda ayrı ayrı gruplanarak değerlendirildi ve Tablo 14’de özetlendi. Hastalık evresi, Hurley evrelemesine göre yapıldı. Evre 1 hastalar erken evre, evre 2 ve 3 hastalar ise ileri evre olarak kabul edildi. Çalışmamızdaki 50 hastadan 24’ü erken evre, geri kalan 26’sı ise ileri evreydi. Hastaların fekal kalprotektin düzeyleri hastalık evresi ile karşılaştırıldı. Hidradenitis süpürativa hastalarında hastalık evresi ile fekal kalprotektin düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,14). Hastalık evresi ile gaitada kalprotektin seviyesi arasındaki ilişki tablo 15’te gösterilmiştir.

Tablo 14. Hidradenitis süpürativa hastalarının evreye göre kalprotektin değerleri

	Ortalama değer (s.s)	En küçük değer	En büyük değer
Kalprotektin			
Erken evre	21,61±48,21	3,52	219,23
İleri evre	284,20±1109,64	1,89	5655,00

Tablo 15. Hastalık evresi ile fekal kalprotektin seviyesi arasındaki ilişki

P*	Hasta sayısı	Kalprotektin		
		Ortalama değer (s.s)	En küçük değer	En büyük değer
Evre				
Erken evre	24	21,61±48,21	3,52	219,23
İleri evre	26	284,20±1109,64	1,89	5655,00

0,14

* Mann Whitney U

Hastalık aktivitesi klinik olarak değerlendirildiğinde; 25 hastanın aktif (apse, ağrılı, ısı artışının eşlik ettiği, hassas, eritemli papül ya da nodül, akıntılı fistül gibi inflamatuvar lezyonlardan herhangi birinin eşlik ettiği hastalar), 25 hastanın ise remisyonda (daha önce hidradenitis süpürativa tanısı almış fakat aktif lezyonu olmayan, ya da sadece sikatris gibi inflamatuvar olmayan lezyonların eşlik ettiği hastalar) olduğu

saptandı. Hastalık aktivitesi ile gaitada kalprotektin düzeyi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, aktif hidradenitis süpürativa hastalığı olanlarda gaitada kalprotektin düzeyi hastalık aktivitesi olmayanlara göre daha yüksek bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı yorumlandı ($p < 0,0001$). Hidradenitis süpürativa hastalarında gaitada kalprotektin seviyesi ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki Tablo 16’da gösterilmiştir.

Tablo 16. Hastalık aktivitesi ile fekal kalprotektin seviyesi arasındaki ilişki

		Kalprotektin				
		Hasta sayısı	Ortalama değer (s.s)	En küçük değer	En büyük değer	P*
Aktivite						
Yok	25	7,15±4,72	1,89	22,10		
Var	25	309,17±1128,34	5,55	5655,00		0,0001>

* Mann Whitney U

Anti-TNF- α tedavisi alan hastalar, bu tedavinin kalprotektin düzeyine olan etkisini değerlendirebilmek için bağımsız olarak değerlendirildi. Tamamı ileri evre (evre 2 veya 3) olmak üzere toplamda dokuz hasta anti-TNF- α tedavisi almaktaydı. Hidradenitis süpürativa hastalarında fekal kalprotektin düzeyi ve anti-TNF- α ilaçların kullanımının ilişkisi Tablo 17’de gösterilmiştir. Anti-TNF- α kullanan hastalar ile kullanmayanlar arasında, fekal kalprotektin seviyeleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,255$).

Tablo 17. Kalprotektin ve anti-TNF- α kullanımının ilişkisi

		Kalprotektin düzeyi				
		Hasta sayısı	Ortalama değer	En büyük değer	En küçük değer	P*
Anti-TNF-α						
İlacı alanlar	9	25,36	85,65	4,74		
İlacı almayanlar	41	187,31	5655,00	1,89		0,255

* Mann Whitney U

5. TARTIŞMA

Hidradenitis süpürativa; tekrarlayan apseler, sinus trakt oluşumu ve sikatrisler ile seyreden kronik, inflamatuvar, tekrarlayan bir hastalıktır. En sık koltuk altı, kasık ve anal bölgede ortaya çıkar. Görülme sıklığı %1-2 kadardır. Hidradenitis süpürativanın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, hastalığın gelişiminde birçok faktörün rol aldığı düşünülmektedir. Hastalığın etyolojisinde mekanik, immun, genetik ve hormonal faktörler ile sigara, diyet ve enfeksiyöz ajanlar suçlanmaktadır.

Hidradenitis süpürativa her iki cinsiyette de görülmekle birlikte, kadınlarda yaklaşık 2-3 kat daha fazla görülmektedir ve bu yüksek insidansın kadınlarda 20-29 yaş arasında belirgin olduğu belirtilmiştir (19). Çalışmamızda kadın erkek oranı 1/1 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte; erken evre hastalıkta kadın/erkek oranı 2/1 iken (16 kadın, 8 erkek hasta), ileri evre hastalıkta bu oran 1/2.5 (7 kadın, 18 erkek) olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, erken ve ileri evre hastaların cinsiyet dağılımı genel toplumdaki ile uyumlu bulunmuştur. Genel olarak hidradenitis süpürativa kadınlarda daha sık görülmekle birlikte erkeklerde daha şiddetli formlarla seyretmektedir ve kliniğimize çoğunlukla ileri evre hastalar başvurduğundan çalışmamızda kadın erkek oranı eşit bulunmuş olabilir.

Hidradenitis süpürativa çoğunlukla ergenlik döneminden sonra başlayan bir hastalık olup pediatrik yaş grubunda çok nadir görülmektedir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş dağılımı 17 ile 57 arasında değişmekteydi. Erken evre hastalarda yaş ortalaması 31,28 (s.s±9,91), ileri evrede ise 37,46±11,88 olarak hesaplanmıştır. Pediatrik yaş grubunda hidradenitin çok nadir görüldüğü ve görüldüğünde bir takım hormonal bozukluklar ile ilişkili olabildiği bilinmektedir. Bizim çalışmamızda pediatrik hasta bulunmamaktaydı ve yaş dağılımı literatürdeki retrospektif çalışmaların sonuçları ile benzerdi.

Hidradenitis süpürativanın patogenezinde foliküler tıkanma önemli bir yere sahiptir ve nikotin foliküllerde tıkanmaya neden olduğu için etyolojik faktörler arasında ilk sıralarda yer almaktadır (36). Hidradenitis süpürativa ile sigara arasındaki bağlantı birçok çalışmada tespit edilmiştir. Aktif olarak sigara içenlerin oranı bir vaka kontrol çalışmasında %88,9 olarak kaydedilmiştir. Fransız popülasyonunda yapılan çok değişkenli bir analizde ise, aktif sigara içicilerinde hidradenitis süpürativa prevalansı oldukça yüksek bulunmuş ve eski sigara içicilerinde hidradenitis süpürativa ve hastalık

prevalansı arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızdaki hidradenitis süpürativa hastalarının %76'sında sigara kullanımı mevcuttu ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,791$). Literatürde sigara kullanımı ile fekal kalprotektin düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Buna karşılık çocukluk yaş grubundaki vakalar ile yapılan kontrollü bir çalışmada, sigara dumanına maruz kalan çocuklarda serum kalprotektin düzeyleri, sigara dumanına maruz kalmayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir (227). Bizim çalışmamızda sigara kullanan ve kullanmayan hastalar arasında fekal kalprotektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı. Buna karşılık, çalışmamızda serum kalprotektin düzeyleri incelenmediği için sigara kullanımı ile ya da sigara dumanına maruziyet ile kalprotektin seviyelerinin ilişkisi hakkında kesin yorum yapılamamaktadır.

Alkol kullanımı ve hidradenitis süpürativa arasında anlamlı bir ilişki yayınlarında gösterilmemiştir (228). Çalışmamızdaki hidradenitis süpürativa hastalarının %20'sinde alkol kullanımı mevcuttu ve alkol kullanımı ile fekal kalprotektin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0,720$). Kronik alkol kullanımının kalprotektin düzeyini değiştirdiğine dair bazı çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada, alkol uygulamasının fare testislerinde kalprotektin düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (229). Buna karşılık, kronik alkol kullanımının fekal kalprotektin düzeyine olan ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, kontrol grubu ile kronik alkol kullananlar arasında fekal kalprotektin düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (230). Literatürde inflamatuvar hasta gruplarında alkol kullanımı ile kalprotektin düzeyinin araştırıldığı bir çalışma ve net bir veri bulunmadığından alkol kullanımı ve fekal kalprotektin düzeyi ilişkisi tam olarak yorumlanamamıştır.

Erken evre hastalarda boy ortalaması $1,67\pm 0,09$ cm; ileri evrede ise $1,71\pm 0,10$ cm olarak bulundu. Hidradenitis süpürativalı hastalar ile yapılan demografik çalışmalarda boy ortalaması ile ilgili veriye rastlanmadığı için karşılaştırma yapılamadı. Hidradenitis süpürativa hastalarında boy prognostik açıdan önemli bir faktör olarak görülmemektedir.

Hidradenitis süpürativalı hastalar ile yapılan birçok çalışmada obezite ve hidradenitis süpürativa arasındaki korelasyon vurgulanmıştır. Hidradenitis süpürativa hastalarının klinik muayenesinde ve hesaplanan VKİ değerlerinde, hastaların obez grubunda yer aldıkları görülmektedir. Psoriasis vulgaris hidradenitis süpürativa ile benzer

şekilde inflamatuvar kökenli bir hastalıktır ve her iki hastalık ile obezite ve metabolik sendrom ilişkisi çeşitli çalışmalarda vurgulanmıştır. Psoriasis vulgaris hastalarının kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda VKİ'nin normal popülasyon ile benzer olduğu vurgulanmış, tip II psoriasisli hastalarda tip I psoriasislilere göre VKİ'nin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların VKİ ortalaması erken evre hidradenitis süpürativa hastalarında $27,38 \pm 5,21$; ileri evre hastalarda ise $29,41 \pm 5,49$ olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubu ile hastalar arasında VKİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Literatürde hidradenitis süpürativa ve kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmaların bir kısmında, VKİ değerleri hidradenitis süpürativa gruplarında daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hastalar obez gruptaydı; fakat kontrol grubu ile hastalar arasında fark yoktu. Bu çalışmada anlamlı ilişki bulunmaması kontrol grubundaki kişilerin de obez grubunda olduğunu göstermektedir.

Obezitenin inflamasyon ile ilişkili olduğu ve fekal kalprotektinin inflamatuvar hastalıklarda yükseldiği bilinmektedir. Genel toplumda, VKİ değerlerine göre obez olan kişiler üzerinde yapılan bir çalışmada, fekal kalprotektin seviyelerinin VKİ yüksek kişilerde arttığı saptanmış ve VKİ diyet ile azaltıldığında fekal kalprotektin seviyelerinin de azaldığı bildirilmiştir (231). Ayrıca karbonhidrattan fakir, protein, yağ ve liften zengin beslenen 30 (17'si kadın) tip 2 DM (diyabetes mellitus)'lu hasta ile yapılan bir çalışmada, hastaların serumlarında belirtilen diyet şekli ile kalprotektin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (232). Hastaların tedavi şemaları planlanırken VKİ değerlerinin düşürmek için hastalara yaşam tarzı değişikliğinin anlatılması ve bu konuda bilgilendirilmesi klinik iyileşmeye katkı sağlayacaktır.

Kalprotektin düzeyleri farklı hastalık gruplarında gaita ve serum örneklerinde çalışılmış ve evrelere göre farklı sonuçlar elde edilmiştir. Kalprotektin düzeyi farklı türde kanserlerin evresi ile ilişkili bulunmuştur. Kolorektal kanser hastalarında, hastalığın evresi ile kalprotektin değerleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmada, T3 ve T4 tümörü olan hastalarda fekal kalprotektin düzeyi T1 ve T2 tümörü olanlara göre anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (233). Endometrium kanserleri hastalarda plazma kalprotektin konsantrasyonu, kötü sağkalım ve yüksek FIGO evresi ile korele bulunmuştur (234). Ayrıca kalprotektin değerlerinin endometrium kanseri olan hasta grubunda; invazif over kanseri, borderline over kanseri ve iyi huylu over tümörü olan hasta gruplarına göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (234).

Alempijevic ve arkadaşlarının 2014 yılında karaciğer sirozu olan hastalar ile yaptıkları çalışmada, hastalık evresi ile kalprotektin düzeyi arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmada hastalık evrelemede Child-Pugh klasifikasyonu ve MELD (Model For End-Stage Liver Disease) skorlaması kullanılmış, hastalık evresi ile kalprotektin değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (235). Primer sklerozan kolanjit tanılı 137 hasta ile yapılan bir çalışmada, kalprotektinin safradaki düzeyi ölçülmüş ve primer sklerozan kolanjitli hastalarda hastalık şiddeti MRS (Mayo risk skoru)'ye göre derecelendirilmiştir. Bu çalışmada primer sklerozan kolanjitli hastalarda safradaki kalprotektin düzeyleri MRS ile korele bulunmuştur (236). Çalışmamızda hidradenitis süpürativa hastaları Hurley evrelemesine göre 3 evrede değerlendirildi. Evre 1 hastalar erken evre olarak, evre 2 ve 3 hastalar ise ileri evre olarak kabul edildi. İstatiksel incelemeler sonucunda fekal kalprotektin seviyesi ile hastalık evreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Hidradenitis süpürativada Hurley ile hastalık evrelemesi diğer birçok hastalık evrelemesinin aksine hastalığın aktivitesi ile korele değildir. Literatür ışığında tartıştığımız birçok hastalığın aksine bizim çalışmamızda hidradenitis süpürativada hastalık evresi ile fekal kalprotektin arasında korelasyon olmaması, Hurley evrelemesinin hastalık aktivitesini değerlendirmedeki eksikliğinden kaynaklanmış olabilir (237). Hurley evrelemesi ile fekal kalprotektin ve inflamasyon arasında ilişki olmamasına rağmen, hastalık aktivitesi inflamasyon hakkında daha doğru fikir verebilir.

Hastaların Hurley evrelemesi yerine hastalık aktivitesi değerlendirildiğinde, aktif hidradenitis süpürativa hastalığı olanlarda fekal kalprotektin düzeyi hastalık aktivitesi olmayanlara göre daha yüksek bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı yorumlandı ($p < 0,0001$). Literatür tarandığında hidradenitis süpürativa hastalarında kalprotektin düzeyinin hastalık aktivitesi ile ilişkisini birebir değerlendiren bir yayın yoktu; fakat inflamasyonla seyreden diğer hastalıklara bakıldığında kalprotektin düzeyini araştıran pek çok çalışmaya rastlandı. Fekal kalprotektin inflamasyonu gösteren bir belirteç olarak düşünüldüğünde, hidradenitis süpürativa hastalarının aktivitesini değerlendirmek için kullanılabilir.

Romatolojik hastalıklarda kalprotektin seviyesinin hastalık aktiviteleri ile ilişkisinin araştırıldığı birçok çalışma yapılmıştır. Ankilozan spondilit tanısı ile takipli olan 51 hasta ve 43 sağlıklı gönüllü ile yapılan bir başka çalışmada ise (238), ankilozan spondilitli hastalarda fekal kalprotektin düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

ankilozan spondilitli hastalarda fekal kalprotektin seviyeleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş, serum kalprotektin düzeylerinde ise anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir (p=0,233).

Fekal kalprotektin düzeyleri, gastrointestinal semptomu olan hastalarda, özellikle de inflamatuvar barsak hastalarının tanısında ve hastalık aktivite değerlendirilmesinde uzun süredir kullanılmaktadır. Gastrointestinal semptomu olan 44 Behçet hastası ile yapılan bir çalışmada, tüm hastalara kolonoskopik inceleme yapılmış ve 44 hastanın 25 tanesinde ülser saptanmıştır. Ülser saptanan hastalarda fekal kalprotektin değerinin diğer Behçet hastaları ile karşılaştırıldığında daha yüksek saptandığı ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu vurgulanmıştır (239). Ülseratif kolitli hastalarda yapılan çalışmalar, gaitada bakılan kalprotektin düzeylerinin mukozal iyileşmeyi gösteren iyi bir belirteç olduğunu düşündürmektedir (240). Fekal kalprotektin düzeyleri, inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan barsak hastalıklarının ayırımında klinisyene önemli ipuçları vermekte ve hastalara kolonoskopi incelemesi yerine alternatif bir seçenek oluşturmaktadır.

Hidradenitis süpürativa hastalarında, kronik inflamasyon zemininde ateroskleroz ve kardiyak hastalıklar gibi komorbiditeler normal topluma göre psoriasis vulgaris hastalarında olduğu gibi artış göstermektedir. Bizim hastalarımız kardiyak açıdan değerlendirildiğinde, herhangi bir kardiyak tutulumlarının olmadığı görülmüştür. Mevcut bilimsel veriler, kalprotektinin kardiyak iskemi ortamında aktif olarak salgılandığını ve konsantrasyonunun prognozla anlamlı şekilde ilişkili olduğunu doğrulamaktadır. Bununla birlikte, akut miyokard infarktüsü tanısının konmasındaki yararını, tek başına ya da troponin ile birlikte değerlendiren son makalelerin sağladığı kanıtlar, bu biyobelirteçlerin kardiyak iskeminin daha iyi veya daha hızlı tanı alması için sınırlı bir değere sahip olabileceği hipotezini desteklemektedir. Kalprotektinin kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin bağımsız bir prognostik biyobelirteci olarak varsayılan rolü hala büyük ölçüde belirsizdir (241). Kalprotektin düzeyinin hidradenitis süpürativa hastalarında değerlendirilmesi ve yorumlanmasında tüm bu komorbiditeler de dikkate alınmalıdır.

İnflamatuvar barsak hastalıkları başta olmak üzere değişik hasta gruplarında, anti-TNF- α kullanımının kalprotektin düzeyleri üzerine olan etkisi incelenmiştir. Crohn tanısı ile takipli olan ve anti-TNF- α kullanan hastaların yer aldığı bir çalışmada, fekal

kalprotektin değerlerinin idame tedavi altındaki Crohn hastalarında remisyonu göstermek için iyi bir belirteç olabileceği söylenmiştir (242). Anti-TNF- α kullanan 72 inflamatuvar barsak hastasında (20'si ülseratif kolit geri kalan 52'si Crohn tanılı) yapılan bir çalışmada, anti-TNF- α tedavisi altındaki inflamatuvar barsak hastalarında fekal kalprotektin değerlerinin klinik remisyondan daha çok endoskopik lezyonların kalıcılığını tahmin etmede daha iyi bir belirteç olduğu belirtilmektedir (243). *Molander* ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları çalışmada ise, anti-TNF- α tedavisi altındaki inflamatuvar barsak hastalarında fekal kalprotektin seviyelerinin mukozal iyileşmeyi değerlendirmek için iyi bir gösterge olabileceği vurgulanmıştır (244). Çalışmamızda, tamamı ileri evre hastalar olmak üzere dokuz hasta anti-TNF- α tedavisi almaktaydı. Anti-TNF alfa tedavisi alan hastalar ile almayan hastalar karşılaştırıldığında fekal kalprotektin değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,255$). Bu çalışmada anti-TNF- α ve kalprotektin ilişkisini değerlendirmek için hasta sayısı azdı. Ayrıca hastalarımızda anti-TNF- α tedavisi öncesinde fekal kalprotektin düzeylerine bakılmadığı için, tedavi öncesi ve sonrasında karşılaştırma yapılmadı.

Kalprotektin düzeylerine fekal olarak bakılabildiği gibi serumda da bakılmaktadır. Çalışmamızda fekal kalprotektin düzeylerine bakılmıştır. Serum kalprotektin düzeyleri ile de yapılmış pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan birinde, 33 polimiyaljiya romatika, 10 temporal arterit hastası üç yıl boyunca takip edilmiş, kalprotektin düzeyleri akut faz reaktanları ile (özellikle de ESH ile) korele bulunmuştur. Ayrıca bu hastalarda, sistemik prednizolon kullanımı sonrası kalprotektin seviyelerinde azalma saptanmıştır (245). *Aochi* ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları çalışmada psoriasis vulgaris, püstüler psoriasis, psoriatik artrit, atopik dermatit hastalarından ve sağlıklı gönüllülerden alınan serum örneklerinde kalprotektin seviyeleri ölçülmüştür. Psoriatik artrit ve püstüler psoriasis hastalarında serum kalprotektin seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca psoriasis hastalarında serum kalprotektin seviyelerinin tutulan vücut yüzey alanı büyüklüğü ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir (246).

Kalprotektinin gaita ve serum dışında farklı numunelerde ölçümü, klinikte tek başına çeşitli hastalıklarının ayırıcı tanısında ve hastalık aktivitelerinin değerlendirilmesinde oldukça faydalıdır. Son zamanlarda kalprotektinin başka belirteçler ile birlikte kullanımı da gündeme gelmektedir. Bir çalışmada, kalprotektin ve CXCL (C-X-C Kemokin Ligandı) 12 kombinasyonun eksüdatif plevral efüzyonun ayırıcı tanısında

oldukça yararlı olabileceğinden bahsedilmiştir (247). Plevral efüzyonu olan 95 hasta (39'unda malign pleural efüzyon, 56'sında benign pleural efüzyon olan) ile yapılan bu çalışmada, pleural sıvıda kalprotektin ve CXCL 12'nin malign pleural efüzyonu öngörmede iyi bir tanısal biyobelirteç olabileceği söylenmiştir. Plevral efüzyonu olan hastalarda yapılan bir başka çalışmada da, malign pleural efüzyonu olanlarda kalprotektin seviyesi, benign pleural efüzyonu olanlara göre belirgin olarak daha düşük bulunmuştur (248). 80 çalışmanın analiz edilmesi ile yapılan bir metaanalizde 849 romatoid artrit hastası incelenmiş, serum ve sinovyal sıvıdaki kalprotektin seviyesi, romatoid artrit aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur (249). Sjögren sendromlu 154 hastanın plazma ve tükürükte kalprotektin değerlerine bakılmış, tükürükteki kalprotektin değerlerinin plazmadaki ile korele ve glandüler semptomlar ile ilişkili olduğu bulunmuştur (250). Oral skuamöz hücreli karsinomu olan hastalarda tükürükte kalprotektin seviyesi ELISA yöntemi ile değerlendirilmiş ve tükürükte kalprotektin seviyesi ile tümör boyutu arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur (251). Kalprotektin düzeylerinin farklı vücut örneklerinde farklı düzeylerde bulunması, literatürde istatistiksel olarak anlamsız çıkan sonuçların bir kısmını açıklayabilir.

Sonuç olarak hidradenitis süpürativa kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın klinik seyrinde ataklar görüldüğü için, hastalığın aktivitesini değerlendirmede inflamasyonu gösteren belirteçler Hurley evrelemesinden daha değerli olabilir. İnflamatuvar hastalıkların tanı ve takibinde çeşitli vücut örneklerinde birçok biyokimyasal parametreye bakılabilmektedir. Son zamanlarda, kalprotektinin inflamasyonu gösteren duyarlı, objektif ve noninvazif bir belirteç olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmaların bir kısmında kalprotektin düzeylerinin, farklı hastalıkların aktiviteleri ile korele olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızın mevcut sonuçları doğrultusunda, fekal kalprotektin düzeylerinin hidradenitis süpürativada hastalık evresi ile ilişkisi olmasa da, klinik olarak hastalık aktivitesini göstermede diğer belirteçler ile birlikte kullanılacak değerli bir parametre olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Çalışmamız, 6 Aralık 2017 ile 6 Nisan 2018 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine ilk defa başvuran ya da daha önceden polikliniğimizde takipli olup bu tarihler arasında kontrole gelen 50 hidradenitis süpürativa hastası ve 36 sağlıklı gönüllü ile yapıldı.

Çalışmamızın sonucunda:

- 1) Çalışmaya alınan hidradenitis süpürativa hastalarının %50'si erkek, %50'si kadın olarak tespit edilmiştir. Erken evre (Hurley 1) hastaların 16 tanesi kadın sekiz tanesi erkek, ileri evre hastaların ise dokuz tanesi kadın, 17 tanesi erkek olarak tespit edilmiştir. Erken evre hastalıkta kadın erkek oranı 2/1 olarak saptanırken, ileri evre hastalıkta bu oran 1/2 olarak bulunmuştur.
- 2) Erken evre hastaların yaş ortalaması 31,28 iken ileri evre hastaların yaş ortalaması ise 37,46 olarak hesaplandı.
- 3) Çalışmaya katılan hastaların %76'sında sigara kullanımı mevcuttu.
- 4) Çalışmaya katılan hastaların %20'sinde alkol kullanımı mevcuttu.
- 5) Erken evre hastalıkta boy ortalaması 167 cm, ileri evre hastalıkta 171 cm olarak hesaplandı.
- 6) VKİ erken evre hastalarda ortalama 27,38 iken, ileri evre hastalarda 29,41 olarak saptanmıştır.
- 7) Hidradenitis süpürativa hastalarının gaitada kalprotektin değerleri erken ve ileri evre hastalarda ayrı ayrı gruplanarak değerlendirildi. Erken evre hastalıkta ortalama kalprotektin değeri 21,61 olarak hesaplanırken, ileri evre hastalıkta ise 284,20 olarak hesaplanmıştır.
- 8) Hurley evrelemesine göre erken (Hurley 1) ve geç (Hurley 2 ve 3) olmak üzere ikiye ayrılan hastaların gaitada kalprotektin düzeyleri hastalık evresi ile karşılaştırıldı. Hidradenitis süpürativa hastalarında hastalık evresi ile gaitada kalprotektin düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,14).

- 9) Çalışmaya katılan 50 hidradenitis süpürativa hastasından 25 tanesinde hastalık aktivitesini gösteren klinik bulgular saptanırken, geri kalan 25 tanesinde hastalık remisyondaydı.
- 10) Hastalık aktivitesi ile gaitada kalprotektin düzeyi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, aktif hidradenitis süpürativa hastalığı olanlarda gaitada kalprotektin düzeyi hastalık aktivitesi olmayanlara göre daha yüksek bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı yorumlandı ($p < 0,0001$).
- 11) Çalışmaya katılan 50 hidradenitis süpürativa hastasının %18'inde anti-TNF- α kullanımı mevcuttu ve anti-TNF- α kullanan hastaların tümü ileri evre (Hurley 2 ve 3) hastalardı. Anti-TNF- α kullanan hastalar ile kullanmayanlar arasında, gaitada kalprotektin seviyeleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,255$).

7. KAYNAKLAR

1. Zouboulis CC, Del Marmol V, Mrowietz U, Prens EP, Tzellos T, Jemec GBE. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: criteria for diagnosis, severity assessment, classification and disease evaluation. *Dermatology* 2015; 231:184-190.
2. Lipsker D, Severac F, Freysz M, Sauleau E, Boer J, Emtestam L, et al. The ABC of hidradenitis suppurativa: a validated glossary on how to name lesions. *Dermatology* 2016; 232: 137-142.
3. Solak B, Erdem T. Hidradenitis Süpürativa Tanı ve Tedavisindeki Yenilikler. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special topics* 2016; 9:114-120.
4. Jemec GB. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *The New England Journal of Medicine* 2012; 366:158-164.
5. İşgör A. Hidradenitis Süpürativa. *Ankem Derg* 2011; 25:121-124.
6. Hotz C, Boniotto M, Guguin A, Surenaud M, Jean-Louis F, Tisserand P. Intrinsic Defect in Kerainocyte Func Lead to Inflammation in Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol* 2016; 136:1768-1780.
7. Van der Zee HH, de Ruiten L, van den Broecke DG, Dik WA, Laman JD, Prens EP. Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1 β and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF- α and IL-1 β . *Br J Dermatol* 2011; 164:1292-1298.
8. Alikhan A, Lynch P J, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60:539-561.
9. Sellheyer K, Krahl D. "Hidradenitis suppurativa" is acne inversa! An appeal to (finally) abandon a misnomer. *Int J Dermatol* 2005; 44:535-540.
10. Dhaou BB, Boussema F, Aydi Z, Baili L, Rokbani L. Hidradenitis suppurativa (Verneuil's disease). *Journal of the Saudi Society of Dermatology & Dermatologic Surgery* 2013; 17:1-5.
11. Wiesman MC. Hidradenitis suppurativa: a review. *Dermatol Ther* 2004;17:50-54.

12. Meixner D, Schneider S, Krau M, Sterry W. Acne inversa. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6:189-196.
13. Scheinfeld N. Hidradenitis should not be renamed acne inversa. *Dermatol Online J* 2006; 12:6.
14. Fitzsimmons JS, Guilbert PR, Fitzsimmons EM. Evidence of genetic factors in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 1985; 113:1–8.
15. Jemec GBE, Heidenheim M, Nielsen NH. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *J Acad Dermatol* 1996; 35:191-194.
16. Revuz J. Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereo* 2009; 23: 985-988.
17. Cosmatos J, Matcho A, Weinstein R, Montgomery MO, Stang P. Analysis of patient claims data to determine the prevalence of hidradenitis suppurativa in the United states. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69:819.
18. 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; 133:97-103.
19. Parks RW, Parks TG. Pathogenesis, clinical features and management of Hidradenitis suppurativa. *Ann R Coll Surg Engl* 1997; 79:83-89.
20. Canoui-Poitrine F, Revuz JE, Wolkenstein P, Vialette C, Gabison G, Pouget F, et al. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61:51-57.
21. Margesson LJ, Danby FW. Hidradenitis suppurativa. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2014; 28: 1013-1027.
22. von der Werth JM, Williams HC. The natural history of hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14:389-392.
23. Wang B, Yang W, Wen W, Sun J, Su B, Liu B et al. Gamma-Secretase mutations in hidradenitis suppurativa. *Science* 2010; 330:1065.

24. Pink AE, Simpson MA, Desai N, Trembath RC, Barker JNW. Gamma-Secretase mutations in hidradenitis suppurativa: new insights into disease pathogenesis. *J Invest Dermatol* 2013; 133:601-607.
25. Savva A, Kanni T, Damoraki G, Kotsaki A, Giatrakou S, Grech I, et al. Impact of Toll-like receptor-4 and tumour necrosis factor gene polymorphisms in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2013; 168:311-317.
26. Mortimer PS, Dawber RP, Gales MA, Moore RA. Mediation of hidradenitis suppurativa by androgens. *Br Med J* 1986; 292: 245-248.
27. Lee EY, Alhusayen R, Lansang P, Shear N, Yeung J. What is hidradenitis suppurativa? *Can Fam Physician* 2017; 63:114-120.
28. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Increased serum tumournecrosis factor-alpha in hidradenitis suppurativa patients: is there abasis for treatment with anti-tumour necrosis factor-alpha agents? *Acta Derm Venereol* 2009; 89:601-603.
29. Jemec GB. Hidradenitis suppurativa and immune dsyregulation. *Br J Dermatol* 2012; 166:237-238.
30. Dreno B, Khammari A, Brocard A, Moyse D, Blouin E, Guillet G, et al. Hidradenitis suppurativa: the role of deficient cutaneous innate immunity. *Arch Dermatol* 2012; 148:182-186.
31. Schlapbach C, Hanni T, Yawalkar N, Hunger RE. Expression of the IL-23/Th 17 pathway in lesion of the hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65:790-798.
32. Melnik BC, Plewig G. Impaired Notch-MKP-1 signalling in hidradenitis suppurativa: an approach to pathogenesis by evidence from translational biology. *Exp Dermatol* 2013; 22:172-177.
33. Melnik BC, Zouboulis CC. Potential role of FoxO1 and mTORC1 in the pathogenesis of Western diet-induced acne. *Exp Dermatol* 2013; 22: 311-315.
34. Hana A, Booken D, Henrich C, Gratchev A, Maas-Szabowski N, Goerdts S, et al. Functional significance of non-neuronal acetylcholine in skin epithelia. *Life Sci* 2007; 80:2214-2220.

35. Sartorius K, Emtestam L, Jemec GB, Lapins J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol* 2009; 161:831-839.
36. Danby FW. Turning acne on/off via mTORC1. *Exp Dermatol* 2013; 22:505-506.
37. Danby FW, Jemec GB, Marsch WCh, von Laffert M. Preliminary findings suggest hidradenitis suppurativa may be due to defective follicular support. *Br J Dermatol* 2013; 168:1034-1039.
38. Gönül M, Gül Ü. Hidradenitis süpürativa. *Türk Dermatoloji Dergisi* 2009; 3:9-12.
39. Kelly G, Sweeney CM, Tobin AM, Kirby B. Hidradenitis suppurativa: the role of immune dysregulation 2014; 53: 1186-1196.
40. Wolk K, Warszawska K, Hoeflich C, Witte E, Schneider-Burrus S, Witte K. Deficiency of IL-22 contributes to a chronic inflammatory disease: pathogenetic mechanisms in acne inversa. *J Immunol* 2011; 186:1228-1239.
41. Giamarellos- Bourhboulis EJ, Antonopoulou A, Petropoulou C, Mouktaroudi M, Spyridaki E, Baziaka F et al. Altered innate and adaptive immune response in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2007; 156:51-56.
42. Slade DE, Powell BW, Mortimer PS. Hidradenitis suppurativa pathogenesis and management. *Br J Plast Surg* 2003; 56:451-461.
43. Deckers IE, Van der Zee HH, Boer J, Prens EP. Correlation of early-onset hidradenitis suppurativa with stronger genetic susceptibility and more widespread involvement. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72:485-488.
44. Revuz J. Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23:985-988.
45. Canovi-Poitaine F, Le Thuaut A, Revuz JE, Viallette C, Gabison G, Poli F, et al. Identification of three hidradenitis suppurativa phenotypes: latent class analysis of a cross-sectional Study. *J Invest Dermatol* 2013; 133:1506-1511.
46. Saunte DM, Boer J, Stratigos A, Szepietowski JC, Hamzavi I, Kim KH, et al. Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *Br J. Dermatol* 2015; 173:1546-1549.

47. Jemec GB, Hansen U. Histology of hidradenitis suppurativa. *J Acad Dermatol* 1996;34:994-999.
48. Kamp S, Fiehn AM, Stemderup K, Rosada C, Pakkenberg B, Kemp K, et al. Hidradenitis suppurativa: a disease of the absent sebaceous gland? Sebaceous gland number and volume are significantly reduced in uninvolved hair follicles from patients with hidradenitis suppurativa. *Br J. Dermatol* 2011; 164:1017-1022.
49. Chaikin DC, Volz LR, Broderick G. An unusual presentation of hidradenitis suppurativa: case report and review of the literature. *Urology* 1994;44:606-608.
50. Lapins J, Ye W, Nyren O, Emtestam L. Incidence of cancer among patients with hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol* 2001; 137:730-734.
51. Baughman SM, Cespedes RD. Unusual presentation of hidradenitis suppurativa with massive enlargement of penis. *Urology* 2004; 64:377-378.
52. Kouris A, Platsidaki E, Christodoulou C, Efstathiou V, Dessinioti C, Tzanetakou V, et al. Quality of Life and Psychosocial Implication in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology* 2016; 232:687-691.
53. Riis PT, Vinding GR, Ring HC, Jemec GB. Disutility in Patient with Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology* 2016; 96:222-226.
54. Ring HC, Theut Riis P, Zarchi K, Miller IM, Saunte DM, Jemec GB. Prodromal symptoms in hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol* 2017; 42:261-265.
55. Attanoos RL, Appleton MAC, Douglas-Jones AG. The pathogenesis of hidradenitis suppurativa: a closer look at apocrine and apoeccrine glands. *Br J Dermatol* 1995; 133:254-258.
56. Boer J, Weltevreden EF. Hidradenitis suppurativa or acne inversa: a clinicopathological study of early lesions. *Br J Dermatol* 1996; 135:721-725.
57. Yu CCW, Cook MG. Hidradenitis suppurativa: a disease of follicular epithelium, rather than apocrine glands. *Br J Dermatol* 1990; 122:763-769.
58. Heller DS, Haefner HK, Hameed M, Lieberman RW. Vulvar hidradenitis suppurativa. Immunohistochemical evaluation of apocrine and eccrine involvement. *J Reprod Med* 2002; 47:695-700.

59. Dufour DN, Emtestam L, Jemec GB. Hidradenitis suppurativa: a common and burdensome, yet under-recognised, inflammatory skin disease. *Postgrad Med J* 2014; 90:216-221.
60. Norris JFB, Cunliffe WJ. A histological and immunohistochemical study of early acne lesions. *Br J Dermatol* 1988; 118:651–659.
61. Kurokawa I, Nishijima S, Kusumoto K. Immunohistochemical study of cytokeratins in hidradenitis suppurativa (acne inversa). *J Int Med Res* 2002; 30:131–136.
62. van der Zee HH, Jemec GB. New insights into the diagnosis of hidradenitis suppurativa: Clinical presentations and phenotypes. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73:23-26.
63. Micheletti RG. Natural history, presentation, and diagnosis of hidradenitis suppurativa. *Semin Cutan Med Surg* 2014; 33:51-53.
64. Canoui-Poitrine F, Revuz JE, Wolkenstein P, Vialette C, Gabison G, Pouget F, et al. 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; 61:51-57.
65. Sartorius K, Emtestam L, Jemec GB, Lapins J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol* 2009; 161:831-839.
66. Sartorius K, Lapins J, Emtestam L, Jemec GB. Suggestions for uniform outcome variables when reporting treatment effects in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2003;149:211-213.
67. Sartorius K, Killasli H, Heilborn J, Jemec GB, Lapins J, Emtestam L. Interobserver variability of clinical scores in hidradenitis suppurativa is low. *Br J Dermatol* 2010; 162:1261-1268.
68. Barlev D, Eisen DB, Alikhan A. Hidradenitis suppurativa: a review with a focus on treatment data. *Skin Therapy Lett* 2015; 20:1-8.

69. Kimball AB, Kerdel F, Adams D, Mrowietz U, Gelfand JM, Gniadecki R, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe Hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 157:846-855.
70. Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, Cardenas V, Kerdel FA. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62:205-217.
71. Amano M, Grant A, Kerdel FA. A prospective open-label clinical trial of adalimumab for the treatment of hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol* 2010; 49:950-955.
72. Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidis A, Jemec GBE, Bechara FG, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. *Br J Dermatol* 2017; 177:1401-1409.
73. Wang B, Yang W, Wen W, Sun J, Su B, Liu B, et al. Gamma-secretase gene mutations in familial acne inversa. *Science* 2010; 328:1065.
74. Marzano AV, Trevisan V, Gattorno M, Ceccherini I, De Simone C, Crosti C. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa (PAPASH): a new autoinflammatory syndrome associated with a novel mutation of the STIP1 gene. *JAMA Dermatol* 2013; 149:762-764.
75. Poli F, Wolkenstein P, Revuz J. Back and face involvement in hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2010; 221:137-141.
76. Hsiao JL, Leslie KS, McMichael AJ, Curtis AR, Guzman-Sanchez D. Folliculitis and Other Follicular Disorders. *Dermatology*. Ed. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. 4 Edition, China, 2018; 615-632.
77. Wolkenstein P, Loundou A, Barrau K, Auquier P, Revuz J. Quality of life impairment in Hidradenitis suppurativa: a study of 61 cases. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:621-623.
78. Scheinfeld NS. A case of dissecting cellulitis and a review of the literature. *Dermatol Online J* 2003; 9:8.

79. Kahn MF, Chamot AM. SAPHO syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:225-246.
80. van der Zee HH, van derWoude CJ, Florencia EF, Prens EP. Hidradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease: are they associated? Results of a pilot study. *Br J Dermatol* 2010; 162:195-197.
81. Maalouf E, Faye O, Poli F, Cosnes A, Revuz J. Fatal epidermoid carcinoma in hidradenitis suppurativa following treatment with infliximab. *Ann Dermatol Venereol* 2006; 133:473-474.
82. Onderdijk AJ, van der Zee HH, Esmann S, Lophaven S, Dufour DN, Jemec GB, et al. Depression in patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27:473-478.
83. Clemmensen OJ. Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. *Int J Dermatol* 1983; 22:325-328.
84. Jemec GB, Wendelboe P. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:971-974.
85. Boer J, Jemec GB. Resorcinol peels as a possible self-treatment of painful nodules in hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35:36-40.
86. Scheinfeld N. Hidradenitis suppurativa: A practical review of possible medical treatments based on over 350 hidradenitis patients. *Dermatol Online J* 2013; 19:1.
87. Ingram JR, McPhee M. Management of hidradenitis suppurativa: a U.K. survey of current practice. *Br J Dermatol* 2015; 173:1070–1072.
88. Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:258–265.
89. Matusiak Ł, Bieniek A, Szepietowski JC. Bacteriology of hidradenitis suppurativa-which antibiotics are the treatment of choice? *Acta Derm Venereol* 2014; 94:699–702.

90. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1120–1238.
91. Sensi P. History of the development of rifampin. *Rev Infect Dis.* 1983; 5:402–406.
92. Mendonca CO, Griffiths CE. Clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2006; 154:977–978.
93. Gener G, Canoui-Poitrine F, Revuz JE, Faye O, Poli F, Gabison G, et al. Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: a series of 116 consecutive patients. *Dermatology* 2009; 219:148–154.
94. van der Zee HH, Boer J, Prens EP, Jemec GBE. The effect of combined treatment with oral clindamycin and oral rifampicin in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2009; 219:143–147.
95. Bettoli V, Zauli S, Borghi A, Toni G, Minghetti S, Ricci M, et al. Oral clindamycin and rifampicin in the treatment of hidradenitis suppurativa–acne inversa: a prospective study on 23 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28:125–126.
96. Renneberg J, Karlsson E, Nilsson B, Walder M. Interactions of drugs acting against *Staphylococcus aureus* in vitro and in a mouse model. *J Infect* 1993; 26:265–277.
97. Join-Lambert O, Ribadeau-Dumas F, Jullien V, Kitzis MD, Jais JP, Coignard-Biehler H, et al. Dramatic reduction of clindamycin plasma concentration in hidradenitis suppurativa patients treated with the rifampin–clindamycin combination. *Eur J Dermatol* 2014; 24:94–95.
98. Bernard A, Kermarrec G, Parize P, Caruba T, Bouvet A, Mainardi J-L, et al. Dramatic reduction of clindamycin serum concentration in staphylococcal osteoarticular infection patients treated with the oral clindamycin–rifampicin combination. *J Infect* 2015; 71:200–206.

99. Tsankov N, Angelova I. Rifampin in dermatology. *Clin Dermatol* 2003; 21:50–55.
100. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1120–1238.
101. Shakir L, Javeed A, Ashraf M, Riaz A. Metronidazole and the immune system. *Pharmazie* 2011; 66:393–398.
102. Dalhoff A. Immunomodulatory activities of fluoroquinolones. *Infection* 2005; 33:55–70.
103. Join-Lambert O, Coignard H, Jais J, Guet-Revillet H, Poiree S, Fraitag S, et al. Efficacy of rifampin–moxifloxacin–metronidazole combination therapy in hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2011; 222:49–58.
104. Caçao G, Fontes S, Salgado M, Rodrigues T, Damasio J. Metronidazole-induced central and peripheral nervous system toxicity. *Neurol Sci* 2015; 36:1737–1739.
105. Kuriyama A, Jackson JL, Doi A, Kamiya T. Metronidazole induced central nervous system toxicity: a systematic review. *Clin Neuropharmacol* 2011; 34:241–247.
106. Lamp KC, Freeman CD, Klutman NE, Lacy MK. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the nitroimidazole antimicrobials. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36:353-373.
107. Martí´nez F, Nos P, Benlloch S, Ponce J. Hidradenitis suppurativa and Crohn’s disease: response to treatment with infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7:323–326.
108. Katsanos KH, Christodoulou DK, Tsianos EV. Axillary hidradenitis suppurativa successfully treated with infliximab in a Crohn’s disease patient. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2155–2156.
109. Blanco R, Martí´nez-Taboada VM, Villa I, Gonza´lez-Vela MC, Ferna´ndez-Llaca H, Agudo M, et al. Long-term successful adalimumab therapy in severe hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol* 2009; 145:580–584.

110. Kerensky TA, Gottlieb AB, Yaniv S, Au S. Etanercept: efficacy and safety for approved indications. *Expert Opin Drug Saf* 2012; 11:121–139.
111. Traczewski P, Rudnicka L. Adalimumab in dermatology. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66:618–25.
112. Mrowietz U, Reich K. Ten years of infliximab: its role in dermatology. *Eur J Pharmacol*. 2009; 623:10–16.
113. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juha'sz I, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29:619–644.
114. Mehmet Ali Gürer. İNFLİKSİMAB. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology* 2016; 50:37-39.
115. Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, Cardenas V, Kerdel FA. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62:205–217.
116. Paradela S, Rodri'guez-Lojo R, Ferná'ndez-Torres R, Are'valo P, Fonseca E. Long-term efficacy of infliximab in hidradenitis suppurativa. *J Dermatol Treat* 2012; 23:278–283.
117. Moriarty B, Jiyad Z, Creamer D. Four-weekly infliximab in the treatment of severe hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2014; 170:986–987.
118. Tekeoğlu İ, Sağ MS. Anti-TNF'ler: Adalimumab. *Turkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2014; 7:74-80.
119. Scheinfeld N. Treatment of coincident seronegative arthritis and hidradentis supprativa with adalimumab. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:163–164.
120. Moul DK, Korman NJ. Severe hidradenitis suppurativa treated with adalimumab. *Arch Dermatol* 2006; 142:1110–1112.
121. Miller I, Lynggaard CD, Lophaven S, Zachariae C, Dufour DN, Jemec GBE. A double-blind placebo-controlled randomized trial of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2011; 165:391–398.

122. Amano M, Grant A, Kerdel FA. A prospective open-label clinical trial of adalimumab for the treatment of hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol* 2010; 49:950–955.
123. van Rappard DC, Leenarts MFE, Meijerink-van't Oost L, Mekkes JR. Comparing treatment outcome of infliximab and adalimumab in patients with severe hidradenitis suppurativa. *J Dermatol Treat* 2012; 23:284–289.
124. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24:117-118.
125. Etehadhi P, Greaves MW, Wallach D, Aderka D, Camp RD: Elevated tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) biological activity in psoriatic skin lesions. *Clin Exp Immunol* 1994; 96:146-151.
126. Kerensky TA, Gottlieb AB, Yaniv S, Au S. Etanercept: efficacy and safety for approved indications. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11:121–139.
127. Giamarellos-Bourboulis EJ, Pelekanou E, Antonopoulou A, Petropoulou H, Baziaka F, Karagianni V, et al. An open-label phase II study of the safety and efficacy of etanercept for the therapy of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2008; 158:567–572.
128. Lee RA, Dommasch E, Treat J, Sciacca-Kirby J, Chachkin S, Williams J, et al. A prospective clinical trial of open-label etanercept for the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60:565–573.
129. Sehgal VN, Pandhi D, Khurana A. Biologics in dermatology: an integrated review. *Indian J Dermatol* 2014; 59:425–441.
130. Adams DR, Yankura JA, Fogelberg AC, Anderson BE. Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection. *Arch Dermatol* 2010; 146:501–504.
131. Koç E. Ustekinumab. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology* 2016; 50:43-45.

132. Gulliver WP, Jemec GBE, Baker KA. Experience with ustekinumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26:911–914.
133. Baerveldt EM, Kappen JH, Thio HB, van Laar JAM, van Hagen PM, Prens EP. Successful long-term triple disease control by ustekinumab in a patient with Behcet's disease, psoriasis and hidradenitis suppurativa. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:626–627.
134. Sharon VR, Garcia MS, Bagheri S, Goodarzi H, Yang C, Ono Y, et al. Management of recalcitrant hidradenitis suppurativa with ustekinumab. *Acta Derm Venereol* 2012; 92:320–321.
135. Santos-Pérez MI, García-Rodicio S, del Olmo-Revuelto MA, Pozo-Román T. Ustekinumab for hidradenitis suppurativa: a case report. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105:720–722.
136. Blok JL, Li K, Brodmerkel C, Horvátovich P, Jonkman MF, Horváth B. Ustekinumab in hidradenitis suppurativa: a clinical results and a search for potential biomarkers in serum. *Br J Dermatol* 2016; 174:839-846.
137. Pazyar N, Feily A, Yaghoobi R. An overview of interleukin-1 receptor antagonist, anakinra, in the treatment of cutaneous diseases. *Curr Clin Pharmacol* 2012 ;7:271–275.
138. Hsiao JL, Antaya RJ, Berger T, Maurer T, Shinkai K, Leslie KS. Hidradenitis suppurativa and concomitant pyoderma gangrenosum: a case series and literature review. *Arch Dermatol* 2010; 146:1265–1270.
139. Van der Zee HH, Prens EP. Failure of anti-interleukin-1 therapy in severe hidradenitis suppurativa: a case report. *Dermatology* 2013; 226:97–100.
140. Menis D, Maroñas-Jiménez L, Delgado-Marquez AM, Postigo-Llorente C, Vanaclocha-Sebastián F. Two cases of severe hidradenitis suppurativa with failure of anakinra therapy. *Br J Dermatol* 2015; 172:810–811.
141. Leslie K, Tripathi S, Nguyen T, Pauli M, Rosenblum M. An open-label study of anakinra for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70:243–251.

142. Wozel G, Blasum C. Dapsone in dermatology and beyond. *Arch Dermatol Res* 2014; 306:103–24.
143. Kaur MR, Lewis HM. Hidradenitis suppurativa treated with dapsone: a case series of five patients. *J Dermatol Treat* 2006; 17:211–213.
144. Yazdanyar S, Boer J, Ingvarsson G, Szepietowski JC, Jemec GBE. Dapsone therapy for hidradenitis suppurativa: a series of 24 patients. *Dermatology* 2011; 222:342–346.
145. Özyurt S, Şeremet S. Psöriyazis Tedavisinde Fumarik Asit Esterleri. *Turkiye Klinikleri J Dermatol* 2012; 22:19-24.
146. Treumer F, Zhu K, Gläser R, Mrowietz U. Dimethylfumarate is a potent inducer of apoptosis in human T cells. *J Invest Dermatol* 2003; 121(6):1383-1388.
147. Deckers IE, Zee HH, Balak DMW, Prens EP. Fumarates, a new treatment option for therapy-resistant hidradenitis suppurativa: a prospective open-label pilot study. *Br J Dermatol* 2015; 172:828–829.
148. Amor KT, Ryan C, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part I. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63:925–946.
149. Buckley DA, Rogers S. Cyclosporin-responsive hidradenitis suppurativa. *J R Soc* 1995; 88:289–920.
150. Rose R, Goodfield M, Clark S. Treatment of recalcitrant hidradenitis suppurativa with oral cyclosporin. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31:154–155.
151. Bianchi L, Hansel K, Stingeni L. Recalcitrant severe hidradenitis suppurativa successfully treated with cyclosporine A. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67:278–279.
152. Fearfield LA, Staughton RC. Severe vulval apocrine acne successfully treated with prednisolone and isotretinoin. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24:189–192.
153. Ingram JR, McPhee M. Management of hidradenitis suppurativa: a UK survey of current practice. *Br J Dermatol* 2015; 173:1070–1072.
154. Özgen Z, Seçkin D. Dermatolojik hastalıkların tedavisinde immünmodülasyon. *Turkderm* 2013; 47:46-51.

155. Nazary M, Prens EP, Boer J. Azathioprine lacks efficacy in hidradenitis suppurativa: a retrospective study of nine patients. *Br J Dermatol* 2016; 174:639-641.
156. Cocco G, Chu DCC, Pandolfi S. Colchicine in clinical medicine. A guide for internists. *Eur J Intern Med* 2010; 21:503–508.
157. Van der Zee HH, Prens EP. The anti-inflammatory drug colchicine lacks efficacy in hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2011; 223:169–173.
158. Jemec GBE. Methotrexate is of limited value in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27:528–529.
159. Karadağ AS, Topaloğlu F. Sistemik Retinoidler. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2014; 7:54-70.
160. Nickle SB, Peterson N, Peterson M. Updated Physician's Guide to the off-label uses of oral isotretinoin. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014; 7:22–34.
161. Norris JFB, Cunliffe WJ. Failure of treatment of familial widespread hidradenitis suppurativa with isotretinoin. *Clin Exp Dermatol* 1986; 11:579–583.
162. Boer J, van Gemert MJP. Long-term results of isotretinoin in the treatment of 68 patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:73–76.
163. Soria A, Canoui-Poitaine F, Wolkenstein P, Poli F, Gabison G, Pouget F, et al. Absence of efficacy of oral isotretinoin in hidradenitis suppurativa: a retrospective study based on patients' outcome assessment. *Dermatology* 2009; 218:134–135.
164. Blok JL, van Hattem S, Jonkman MF, Horváth B. Systemic therapy with immunosuppressive agents and retinoids in hidradenitis suppurativa: a systematic review. *Br J Dermatol* 2013; 168:243–252.
165. Lee CS, Koo J. A review of acitretin, a systemic retinoid for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6:1725–1734.
166. Özarmağan G. Sistemik Retinoidler. *Turkderm-Arch Turk Dermatol Venerology* 2016; 50:22-25.

167. Boer J, Nazary M. Long-term results of acitretin therapy for hidradenitis suppurativa. Is acne inversa also a misnomer? *Br J Dermatol* 2011; 164:170–175.
168. Matusiak Ł, Bieniek A, Szepietowski JC. Acitretin for hidradenitis suppurativa treatment: a prospective series of 17 patients. *Br J Dermatol* 2014; 171:170–174.
169. Verdolini R, Simonacci F, Menon S, Pavlou P, Mannello B. Alitretinoin: a useful agent in the treatment of hidradenitis suppurativa, especially in women of child-bearing age. *G Ital Dermatol Venereol* 2015; 150:155–162.
170. Brocard A, Dre'no B. Innate immunity: a crucial target for zinc in the treatment of inflammatory dermatosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25:1146–1152.
171. Brocard A, Knol A, Khammari A, Dre'no B. Hidradenitis suppurativa and zinc: a new therapeutic approach. *Dermatology* 2007; 214:325–327.
172. Radziuk J, Zhang Z, Wiernperger N, Pye S. Effects of metformin on lactate uptake and gluconeogenesis in the perfused rat liver. *Diabetes* 1997; 46:1406–1413.
173. Ikeda T, Iwata K, Murakami H. Inhibitory effect of metformin on intestinal glucose absorption in the perfused rat intestine. *Biochem Pharmacol* 2000; 59:887–890.
174. Badr D, Kurban M, Abbas O. Metformin in dermatology: an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27:1329–1335.
175. Verdolini R, Clayton N, Smith A, Alwash N, Mannello B. Metformin for the treatment of hidradenitis suppurativa: a little help along the way. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27:1101–1108.
176. Arun B, Loffeld A. Long-standing hidradenitis suppurativa treated effectively with metformin. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34:920–921.
177. Jemec GBE. The symptomatology of hidradenitis suppurativa in women. *Br J Dermatol*. 1988; 119:345–350.
178. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60:539–561.

179. Barth JH, Layton AM, Cunliffe WJ. Endocrine factors in preand postmenopausal women with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 1996; 134:1057–1059.
180. Libecco JF, Bergfeld WF. Finasteride in the treatment of alopecia. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5:933–940.
181. Farrell AM, Randall VA, Vafae T, Dawber RPR. Finasteride as a therapy for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 1999; 141:1136–52.
182. Joseph MA, Jayaseelan E, Ganapathi B, Stephen J. Hidradenitis suppurativa treated with finasteride. *J Dermatol Treat* 2005; 16:75–78.
183. Randhawa HK, Hamilton J, Pope E. Finasteride for the treatment of hidradenitis suppurativa in children and adolescents. *JAMA Dermatol* 2013; 149:732–735.
184. Sawers RS, Randall VA, Ebling FJ. Control of hidradenitis suppurativa in women using combined antiandrogen (cyproterone acetate) and oestrogen therapy. *Br J Dermatol* 1986; 115:269–274.
185. Mortimer PS, Dawber RPR, Gales MA, Moore RA. A doubleblind controlled cross-over trial of cyproterone acetate in females with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 1986; 115:263–268.
186. Esmann S, Jemec GB. Psychosocial impact of hidradenitis suppurativa: a qualitative study. *Acta Derm Venereol* 2011; 91:328–332.
187. Smith HS, Chao JD, Teitelbaum J. Painful hidradenitis suppurativa. *Clin J Pain* 2010; 26:435–444.
188. Kearney PM, Baigent C, Godwin J et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials *BMJ* 2006; 332:1302–1308.
189. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S et al. Cardiovascular safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342:7086.
190. Feito-Rodriguez M, Sendagorta-Cudos E, Herranz-Pinto P, de Lucas-Laguna R. Prepubertal hidradenitis suppurativa successfully treated with botulinum toxin A. *Dermatol Surg* 2009; 35:1300–1302.

191. O'Reilly DJ, Pleat JM, Richards AM. Treatment of hidradenitis suppurativa with botulinum toxin A. *Plast Reconstr Surg* 2005; 116: 1575–1576.
192. Sommer B, Bergfeld D, Sattler G. Consensus recommendations on the use of botulinum toxin type A in aesthetic medicine. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5:1-9.
193. Finley EM, Ratz JL. Treatment of hidradenitis suppurativa with carbondioxide laser excision and second-intention healing. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:465–469.
194. Hazen PG, Hazen BP. Hidradenitis suppurativa: successful treatment using carbon dioxide laser excision and marsupialization. *Dermatol Surg* 2010; 36:208–213.
195. Tierney E, Mahmoud BH, Hexsel, Ozog D, Hamzavi I. Randomized control trial for the treatment of hidradenitis suppurativa with a neodymiumdoped yttrium aluminium garnet laser. *Dermatol Surg* 2009; 35:1188–1198.
196. Mahmoud BH, Tierney E, Hexsel CL, Pui Jİ, Ozog DM, Hamzavi IH. Prospective controlled clinical and histopathologic study of hidradenitis suppurativa treated with the long-pulsed neodymium:yttrium-aluminium-garnet laser. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62:637–645.
197. Highton L, Chan WY, Khwaja N, Laitung JK. Treatment of hidradenitis suppurativa with intense pulsed light: a prospective study. *Plast Reconstr Surg* 2011; 128: 459–465.
198. Gold M, Bridges TM, Bradshaw VL, Boring M. ALA-PDT and blue light therapy for hidradenitis suppurativa. *J Drugs Dermatol* 2004; 3:32–35.
199. Strauss RM, Pollock B, Stables GI, Goulden V, Cunliffe WJ. Photodynamic therapy using aminolaevulinic acid does not lead to clinical improvement in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2005; 152:803–804.
200. Sotiriou E, Apalla Z, Maliamani F, Ioannides D. Treatment of recalcitrant hidradenitis suppurativa with photodynamic therapy: report of five cases. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34:235–236.

201. Schweiger ES, Riddle CC, Aires DJ. Treatment of hidradenitis suppurativa by photodynamic therapy with aminolevulinic acid: preliminary results. *J Drugs Dermatol* 2011; 10:381–386.
202. Bilgen F, Ural A, Bekerecioğlu M. Hidradenitis Süpürativada Cerrahi Tedavinin Başarısı: Geniş Ve Derin Cerrahi Eksizyon. *KSU Medical Journal* 2018; 13:13-18.
203. Schlapbach C, Haenni T, Yawalkar N, Hunger RE. Expression of the IL-23/Th17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65:790–798.
204. Gaspari AA, Tying S. New and emerging biologic therapies for moderate-to-severe plaque psoriasis: mechanistic rationales and recent clinical data for IL-17 and IL-23 inhibitors. *Dermatol Ther* 2015; 28:179–193.
205. Chiricozzi A, Krueger JG. IL-17 targeted therapies for psoriasis. *Expert Opin Investig Drugs* 2013; 22:993–1005.
206. Deeks ED. Apremilast: a review in psoriasis and psoriatic arthritis. *Drugs* 2015; 75:1393–1403.
207. Liu JZ, Jellbauer S, Poe AJ, Ton V, Pesciaroli M, Kehl-Fie TE, et al. Zinc sequestration by the neutrophil protein calprotectin enhances *Salmonella* growth in the inflamed gut. *Cell Host Microbe* 2012; 15:227-239.
208. Konikoff MR, Denson LA: Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12:524-534.
209. Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Gray ES, Olson S, Golden BE. Fecal calprotectin: validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33:14-22.
210. Yui S, Nakatani Y, Mikami M. Calprotectin (S100A8/S100A9), an inflammatory protein complex from neutrophils with a broad apoptosis-inducing activity. *Biol Pharm Bull* 2003; 26:753-760.

211. Korndörfer IP, Brueckner F, Skerra A. The Crystal structure of the human (S100A8/S100A9)₂ heterotetramer, calprotectin, illustrates how conformational changes of interacting α -helices can determine specific association of two EF-hand proteins; *J Mol Biol* 2007; 370:887–898.
212. Itou H, Yao M, Fujita I, Watanabe N, Suzuki M, Nishihira J. The crystal structure of human MRP14 (S100A9), a Ca(2+)-dependent regulator protein in inflammatory process; *J.Mol Biol* 2002; 316:265-276.
213. Roseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjonsby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27:793–798.
214. van Finkel Y, Fecal Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic metaanalysis. *BMJ* 2010; 15:341-352.
215. Fagerberg UL, Lööf L, Lindholm J, Hansson LO, Calprotectin: A Quantative Marker of Colonic inflammation in Children With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45:414-420.
216. Verdonk RC, Dijkstra G, Haagsma EB, Shostrom VK, Van den Berg AP, Kleibeuker JH, et al. Inflammatory bowel disease after liver transplantation: risk factors for recurrence and de novo disease. *Am J Transplant* 2006; 6:1422-1429.
217. Mack DR, Langton C, Markowitz J, et al. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics* 2007; 119:1113-1119.
218. van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease:diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2010; 15:341-369.
219. 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; 12:5.
220. Carroccio A, Iacono G, Cottone M, Di Prima L, Cartabellotta F, Cavataio F, et al. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic

causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children. *Clin Chem* 2003; 49:861-867.

221. Chen CC, Huang JL, Chang CJ, Kong MS. Fecal calprotectin as a correlative marker in clinical severity of infectious 33 diarrhea and usefulness in evaluating bacterial or viral pathogens in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55:541-547.
222. Yang Q, Smith PB, Goldberg RN, Cotten CM. Dynamic change of fecal calprotectin in very low birth weight infants during the first month of life. *Neonatology* 2008; 94:267-271.
223. Komraus M, Wos H, Wiecek S, Kajor M, Grzybowska-Chlebowczyk U. Usefulness of faecal calprotectin measurement in children with various types of inflammatory bowel disease. *Mediators Inflamm.* 2012; 2012: 608249.
224. Ertekin V, Selimoğlu MA, Turgut A, Bakan N. Fecal calprotectin concentration in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44:544-546.
225. Husebye E, Ton H, Johne B. Biological variability of fecal calprotectin in patients referred for colonoscopy without colonic inflammation or neoplasm. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2683-2687.
226. Berni Canani R, Rapacciuolo L, Romano MT, Tanturri de Horatio L, Terrin G, Manguso F, et al. Diagnostic value of faecal calprotectin in paediatric gastroenterology clinical practice. *Dig Liver Dis* 2004; 36:467-470.
227. Cobanoğlu N, Dalkan C, Galip N, Tekguc H, Bahceciler NN. Is calprotectin a marker of tobacco smoke related inflammation?: a pilot study in children. *Inhal Toxicol* 2012; 24:486-491.
228. Revuz JE, Canoui-Poitaine F, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case control studies. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59:596-601.
229. Giannessi F, Scavuzzo MC, Giambelluca MA, Fornai F, Morelli G, Ruffoli R. Chronic alcohol administration causes expression of calprotectin and RAGE altering the distribution of zinc ions in mouse testis. *Syst Biol Reprod Med* 2015; 61:18-25.

230. Montalto M, Gallo A, Ferrulli A, Visca D, Campobasso E, Cardone S, et al. Fecal calprotectin concentrations in alcoholic patients: a longitudinal study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23:76-80.
231. Kant P, Fazakerley R, Hull MA. Faecal calprotectin levels before and after weight loss in obese and overweight subjects. *Int J Obes* 2013; 37:317-319.
232. Ohlsson B, Roth B, Larsson E, Höglund P. Calprotectin in serum and zonulin in serum and feces are elevated after introduction of a diet with lower carbohydrate content and higher fiber, fat and protein contents. *Biomed Rep* 2017; 6:411-422.
233. Lehmann FS, Trapani F, Fueglistaler I, Terracciano LM, von Flue M, Cathomas G, et al. Clinical and histopathological correlations of fecal calprotectin release in colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014; 20:4994-4999.
234. Ni Bhriain H, Trovik J, Wik E, Stefansson IM, Akslen LA, Salvesen HB, et al. Plasma calprotectin concentrations in women with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2009; 114:491-495.
235. Alempijevic T, Stulic M, Popovic D, Culafic D, Dragasevic S, Milosavljevic T. The role of fecal calprotectin in assessment of hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Acta Gastroenterol Belg* 2014; 77:302-305.
236. Voigtlander T, Wlecke J, Negm AA, Lenzen H, Manns MP, Lankisch TO. Calprotectin in bile: a disease severity marker in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48:866-869.
237. Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidls A, Jemec GBE, Bechara FG, Bourboulis EJ, et al. Development and validation of International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. *British Journal of Dermatology* 2017; 177:1401-1409.
238. Duran A, Kobak S, Sen N, Aktakka S, Atabay T, Orman M. Fecal calprotectin is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Bosn J Basic Med Sci* 2016; 16:71-74.
239. Kim DH, Park Y, Kim B, Kim SW, Park SJ, Hong SP, et al. Fecal calprotectin as a non-invasive biomarker for intestinal involvement of Behçet's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32:595-601.

240. Yamaguchi S, Takeuchi Y, Arai K, Fukuda K, Kuroki K, Asonuma K, et al. Fecal calprotectin is a clinically relevant biomarker of mucosal healing in patients with quiescent ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31:93-98.
241. Montagnana M, Danese E, Lippi G. Calprotectin and cardiovascular events. A narrative review. *Clin Biochem* 2014; 47:996-1001.
242. Boschetti G, Garnero P, Moussata D, Cuerq C, Preaudat C, Duclaux-Loras R, et al. Accuracies of serum and fecal S100 proteins (calprotectin and calgranulin C) to predict the response to TNF antagonists in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21:331-336.
243. Tursi A, Elisei W, Picchio M, Giorgetti G, Brandimarte G. Accuracy of Rapid Fecal Calprotectin Test in Monitoring Inflammatory Bowel Diseases Under Treatment with TNF α Antagonists. *Dig Dis Sci* 2015; 60:1406-1413.
244. Molender P, af Björkesten CG, Mustonen H, Haapamaki J, Vauhkonen M, Kolho KL, et al. Fecal calprotectin concentration predicts outcome in inflammatory bowel disease after induction therapy with TNF α blocking agents. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18:2011-2017.
245. Brun JG, Madland TM, Gran JT, Myklebust G. A longitudinal study of calprotectin in patients with polymyalgia rheumatica or temporal arteritis: relation to disease activity. *Scans J Rheumatol* 2005; 34:125-128.
246. Aochi S, Tsuji K, Sakaguchi M, Huh N, Tsuda T, Yamanishi K, et al. Markedly elevated serum levels of calcium-binding S100A8/A9 proteins in psoriatic arthritis are due to activated monocytes/macrophages. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64:879-887.
247. Luo J, Wang M, Li C, Liang B, Liu D, Shi C, et al. A Novel Combination of Calprotectin and CXCL12 for Predicting Malignancy in Patients with Exudative Pleural Effusion. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94:2015.
248. Sanchez-Otero N, Blanco-Prieto S, Paez de la Cadena M, Vazquez-Iglesias L, Fernande Villar A, et al. Calprotectin: a novel biomarker for the diagnosis of pleural effusion. *Br J Cancer* 2012; 107:1876-1882.

249. Bae SC, Lee YH. Calprotectin levels in rheumatoid arthritis and their correlation with disease activity: a meta-analysis. *Postgrad Med* 2017; 129:531-537.
250. Brun JG, Cuida M, Jacobsen H, Kloster R, Johannesen AC, Hoyeraal HM, et al. Sjögren's syndrome in inflammatory rheumatic diseases: analysis of the leukocyte protein calprotectin in plasma and saliva. *Scand J Rheumatol* 1994; 23:114-118.
251. Jou YJ, Hua CH, Lin CD, Lai CH, Huang SH, Tsai MH, et al. S100A8 as potential salivary biomarker of oral squamous cell carcinoma using nanoLC-MS/MS. *Clin Chim Acta* 2014; 436: 121-129.



8. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Emel	Soyadı	Eşer
Doğum yeri	İstanbul	Doğum tarihi	1990
Email	dremeleser@gmail.com	Telefon	5309038118

Eğitim Düzeyi

	Mezun olduğu kurum adı	Mezuniyet yılı
Uzmanlık	İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları A.D.	2018
Lisans	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi	2013
Lise	İstanbul Atatürk Fen Lisesi	2007
İlköğretim	Tantavi İlköğretim Okulu	2004

Özel İlgi Alanları

1.Psoriasis, Pemfigus, Pediatrik Dermatoloji, Alopesi

2.Dermokozmetik Uygulamalar