



**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**HİDRADENİTİS SÜPÜRATİVA HASTALARINDA
ADALİMUMABİN ETKİNLİĞİ VE GÜVENİLİRLİĞİNİN
GERÇEK YAŞAM VERİLERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. HİLAL ÖZDEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2022



**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**HİDRADENİTİS SÜPÜRATİVA HASTALARINDA
ADALİMUMABİN ETKİNLİĞİ VE GÜVENİLİRLİĞİNİN
GERÇEK YAŞAM VERİLERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hilal ÖZDEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Müge GÜLER ÖZDEN

SAMSUN-2022

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca tecrübelerinden yararlandığım, akademik çalışmalar için beni teşvik eden ve tez danışmanlığımı yapan değerli hocam Prof. Dr. Müge Güler Özden'e;

Başta anabilim dalı başkanımız, her zaman desteğiyle yanımda olan, kendisine minnettar olduğum Prof. Dr. Fatma Aydın'a ve beraber çalışmaktan her zaman şanslı olduğumu hissettiğim Prof. Dr. Nilgün Şentürk'e, Prof. Dr. Esra Pancar Yüksel'e ve Dr. Öğr. Üyesi Gökhan Şahin'e;

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım birlikte güzel zamanlar geçirdiğimiz asistan arkadaşlarıma;

Tez yazım süresinin her aşamasında hem istatistik bilgisiyle hem manevi desteğiyle yanımda olan kıymetli arkadaşım Dr. İlkem Duman Kıymık'a;

Asistanlığım başından sonuna kadar kendisiyle birlikte güzel anılar biriktirdiğim, zor zamanlarımda hep yanımda olan iyi ki tanıdım dediğim arkadaşım Dr. Ayşegül Aydın'a;

Tüm hayatım boyunca sevgisiyle yanımda olan, beni yetiştiren ve bu günlere ulaşmamı sağlayan aileme;

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Hilal ÖZDEMİR

Şubat-2022

BEYAN

“Hidradenitis Süpürativa Hastalarında Adalimumabın Etkinliği ve Güvenilirliğinin Gerçek Yaşam Verileri ile Değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

ÖZET

HİDRADENİTİS SÜPÜRATİVA HASTALARINDA ADALİMUMABIN ETKİNLİĞİ VE GÜVENİLİRLİĞİNİN GERÇEK YAŞAM VERİLERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş: Hidradenitis süpurativa (HS), akne inversa olarak da bilinen, genellikle ergenlikten sonra ortaya çıkan, aksilla, inguinal, gluteal bölge, meme arası ve altı gibi apokrin glandlardan zengin olan alanlarda ağırlı nodül, apse, akıntılı sinüs traktları ve skarlar ile seyreden yaşam kalitesini olumsuz olarak etkileyen kronik tekrarlayıcı inflamatuvar bir hastalıktır. Sistemik ya da topikal antibiyotikler, TNF-alfa blokörleri, cerrahi, lazer ve diğer ışık yöntemleri gibi tedavi seçenekleri olsa da henüz küratif tedavisi yoktur. Adalimumab, HS tedavisi için Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onay alan ilk ve tek biyolojik ajandır.

Amaç: Çalışmamızda, HS hastalarında adalimumab tedavisinin etkinliği, tedaviye yanıtın demografik verilerle ilişkisi, tedavinin güvenilirliği ve Covid-19 pandemisi dönemindeki kullanımının araştırılmasını amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmamıza, Ocak 2017-Eylül 2021 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi dermatoloji polikliniğine başvuran, HS tanısıyla FDA tarafından önerilen dozda adalimumab tedavisi alan 20 hasta dahil edildi. Demografik veriler ile tedavinin başlangıcında, 12, 24 ve 36. haftalarında değerlendirilmiş olan HS-HGD, VAS ve DYKİ ölçek puanları ve advers olaylar hasta dosyalarından incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların %75'i erkek, %25'i kadındı. Ortalama yaş $39,2 \pm 12,9$ yıldır. Hastalar HS-HGD ölçeğine göre 36. haftada değerlendirildiğinde %47,7'si tam yanıt, %26,3'ü kısmi yanıt verirken %26,3'ü yanıtızsıdır. Tedavinin başlangıcı ile 36. hafta değerlendirildiğinde HS-HGD skorunda anlamlı düşüş bulundu ($p=0,001$). VAS ölçeğine göre 36. haftada hastaların %73,7'si tedaviye yanıt verdi ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). DYKİ ölçeğine göre 36. haftada hastaların %84,2'si tedaviye yanıt verdi ve bu yanıt istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Demografik veriler ile etkinlik arasındaki ilişki değerlendirildiğinde cinsiyet, VKİ,

tanı alma süresi, sigara içiciliği ve klinik fenotip ile ilişki bulunamazken, erken Hurley evresi ile tedaviye yanıt arasında pozitif ilişki bulundu. Hastaların %15'inde ciddi olmayan advers olaylar görüldü. Bir hastada hastaneye yatışı gerektirmeyecek Covid-19 enfeksiyonu tespit edildi ve aynı hasta Covid-19 enfeksiyonu geçirmesi nedeniyle tedavinin 24. haftasında tedaviyi bıraktı.

Sonuç: Adalimumab, HS tedavisi için HS-HGD, VAS ve DYKİ ölçekleri ile değerlendirilerek etkili bulundu. HS-HGD, VAS ve DYKİ ölçeklerinde 0-12 hafta arasındaki fark 12-24 ve 24-36 haftalar arasındaki farkla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ve bu ilacın yükleme dozu ile ilişkilendirildi. Yüksek dozların daha etkili olabileceği fikri ortaya çıktı. Cinsiyet, VKİ, tanı alma süresi, sigara içiciliği ve klinik fenotip ile tedaviye yanıt arasında ilişki bulunamadı. Erken Hurley evresine sahip hastaların HS-HGD ölçeğine göre tedaviye daha iyi yanıt verdiği bulundu ($p=0,037$). Böylece daha erken dönemde adalimumab tedavisi başlanması ile tedaviye daha iyi yanıt alınabileceği düşünüldü. Çalışmamızda literatüre göre daha az advers olay görüldü (%15). Ciddi advers olay görülmedi. Advers olayların değerlendirilmesinde daha uzun takip süresi olan gerçek yaşam verileri daha anlamlı olacaktır. Adalimumab kullanımının Covid-19 enfeksiyonunun şiddetini arttırdığını destekleyen bulguya rastlanmadı.

Anahtar Kelimeler: hidradenitis süpurativa, adalimumab, Covid-19 pandemisi

ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFICACY AND SAFETY OF ADALIMUMAB IN PATIENTS WITH HİDRADENITIS SUPPURATIVA WITH REAL-LIFE DATA

Introduction: Hidradenitis suppurativa (HS), also known as acne inversa, usually occurs after puberty and is characterized by painful nodules, abscess, draining sinus tracts and scars in areas rich in apocrine glands such as axilla, inguinal, gluteal region, intermammary and underside. It is a chronic recurrent inflammatory disease that negatively affects the quality of life. Although there are treatment options such as systemic or topical antibiotics, TNF alpha blockers, surgery, laser and other light methods, there is no curative treatment yet. Adalimumab is the first and only biologic agent approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of HS.

Objective: In our study, we aimed to investigate the efficacy of adalimumab treatment in HS patients, the relationship between the response to treatment and demographic data, the reliability of the treatment and its use during the Covid-19 pandemic.

Patients and Methods: Our study included twenty patients who applied to the dermatology outpatient clinic of Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine between January 2017 and September 2021 and received adalimumab treatment at the dose recommended by the FDA with the diagnosis of HS. HS-PGA, VAS and DLQI scale scores evaluated at the beginning of treatment, at 12, 24 and 36 weeks and adverse events and demographic data were analyzed from patient files.

Results: Of the patients included in the study, 75% were male and 25% were female. The mean age was 39.2 ± 12.9 years. When the patients were evaluated at 36 weeks according to the HS-PGA scale, 47.7% had a complete response, 26.3% had a partial response, 26.3% had no response. When the beginning of the treatment and the 36th week were evaluated, a significant decrease was found in the HS-PGA score ($p=0.001$). According to the VAS scale 73.7% of the patients responded to the treatment at 36 weeks and this was statistically significant ($p<0.001$). According to the DLQI scale, 84.2% of the patients responded to treatment at 36 weeks and this

response was statistically significant ($p < 0.001$). When the relationship between demographic data and efficacy was evaluated no relationship was found with gender, BMI, duration of diagnosis, smoking and clinical phenotype while a positive relationship was found between early Hurley stage and response to treatment. Non-serious adverse events occurred in 15% of patients. Covid-19 infection was detected in one patient which would not require hospitalization and the patient discontinued treatment at the 24th week of treatment due to Covid-19 infection.

Conclusion: Adalimumab was found to be effective for the treatment of HS by evaluating with HS-PGA, VAS and DLQI scales. The difference between 0-12 weeks in the HS-PGA, VAS and DLQI scales was statistically significant when compared to the difference between 12-24 and 24-36 weeks and was associated with the loading dose of this drug. The idea arose that higher doses might be more effective. No relationship was found between gender, BMI, duration of diagnosis, smoking, clinical phenotype and response to treatment. It was found that patients with early Hurley stage responded better to treatment compared to the HS-PGA scale ($p = 0.037$). Thus, it was thought that a better response to the treatment could be obtained by starting adalimumab treatment at an earlier period. In our study, less adverse events were reported to the literature. No serious adverse events were reported in our study. Real-life data with longer follow-up will be more meaningful in the evaluation of adverse events. There was no evidence to support that the use of adalimumab increased the severity of Covid-19 infection.

Keywords: hidradenitis suppurativa, adalimumab, Covid-19 pandemic

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
BEYAN.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hidradenitis Süpürativa	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Patogenez	5
2.1.5. Etiyoloji	6
2.1.6. Klinik görünüm.....	10
2.1.7. Histopatoloji.....	12
2.1.8. Tanı, klinik fenotipler ve evreleme.....	12
2.1.9. Ayırıcı tanı	21
2.1.10. İlişkili hastalıklar ve sendromlar.....	22
2.1.11. Prognoz ve komplikasyonlar	25
2.1.12. Tedavi	25
2.2. Adalimumab	36

2.2.1. Adalimumab'ın moleküler yapısı ve etki mekanizması	37
2.2.2. Hidradenitis süpürativada adalimumab kullanımı	37
2.2.3. Adalimumabın kontrendikasyon ve advers olayları	38
3. HASTALAR VE YÖNTEM	41
3.1. Araştırmanın Tipi	41
3.2. Etik	41
3.3. Hasta Seçimi.....	41
3.4. Adalimumab Uygulama Protokolü.....	43
3.5. Hastaları Değerlendirmede Kullanılan Ölçekler	43
3.6. İstatistiksel Analiz Yöntemleri	45
4. BULGULAR	47
4.1. Hastaların Demografik Verilerinin Değerlendirilmesi.....	47
4.2. Hastaların Adalimumab Tedavisine Yanıtının Değerlendirilmesi	51
4.3. Tedaviye Yanıtın Demografik Veriler ile İlişkinin Değerlendirilmesi.....	55
4.4. Advers Olayların ve İlaçta Sağkalımın Değerlendirilmesi.....	55
4.5. Covid-19 Pandemisinde Adalimumab Tedavisinin Değerlendirilmesi.....	56
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇLAR	70
7. KAYNAKLAR	72
8. EKLER.....	97

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADA	: Adalimumab
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AMP	: Antimikrobiyal Peptid
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BHK	: Bazal Hücreli Karsinom
CRP	: C Reaktif Protein
DAMP	: Damage-Associated Molecular Pattern (Hasar İlişkili Moleküler Patern)
DLQI	: Dermatology Life Quality Index
DYKİ	: Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi
EMA	: European Medicines Agency (Avrupa İlaç Ajansı)
FDA	: Food and Drug Administration (Gıda ve İlaç Dairesi)
FMF	: Familial Mediterranean Fever (Ailevi Akdeniz Ateşi)
GJB2	: Gap Junction Beta 2
hBD2	: human Beta Defensin 2
HGD	: Hekimin Global Değerlendirmesi
HS	: Hidradenitis Süpürativa
ICAM-1	: Intercellular Adhesion Molecule 1
IFN	: İnterferon

IgG1	: İmmünglobulin G 1
IHS4	: International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System
IL	: İnterlökin
IL-1RA	: İnterlökin-1 Reseptör Antagonisti
IPL	: İntense Pulsed Light
İBH	: İnflamatuar Bağırsak Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mTOR	: mammalian Target Of Rapamisin
mTORC1	: mTOR Complex 1 (mTOR Kompleks 1)
NCSTN	: Nicastrin
Nd-YAG	: Neodymium-doped Yttrium Aluminium Garnet
NLP-3	: Neuropeptide-Like Protein-3
NRS	: Numeric Rating Scale (Sayısal Derecelendirme Ölçeği)
NOD	: Nucleotide-binding and Oligomerization Domain
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PGA	: Physician Global Assessment (Hekimin Global Değerlendirmesi)
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
POFUT	: Protein O-Fucosyltransferase 1
POGLUT	: Protein O-Glucosyltransferase 1

PPD : Pürifiye Protein Derivesi

PSEN1 : Presenilin 1

PSENE1 : Presenilin Enhancer Gamma-Secretase Subunit

PSTPIP1 : Proline-Serine-Threonine Phosphatase Interacting Protein 1

RA : Romatoid Artrit

SAA : Serum Amiloid A

Staf : Staphylococcus

Strep : Streptococcus

SULT1B1: Sulfotransferase Family 1B Member 1

SULT1E1: Sulfotransferase Family 1E Member 1

TG : Trigliserid

TGF : Transforming Growth Factor (Transforme Edici Büyüme Faktörü)

Th : T helper

TLR : Toll-like Receptor

TNF : Tümör Nekrozis Faktör

Treg : T regülator

VAS : Visual Analog Scale (Görsel Analog Skala)

VKI : Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Vizüel analog skala	45
Şekil 2. Adalimumab tedavisinin 0, 12, 24 ve 36. haftalarında HS-HGD ortalaması	52
Şekil 3. Adalimumab tedavisinin 0, 12, 24 ve 36. haftalarında VAS ortalaması.....	53
Şekil 4. Adalimumab tedavisinin 0, 12, 24 ve 36. haftalarında DYKİ ortalaması.....	55

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Hurley evreleme sistemi	17
Tablo 2. Modifiye Sartorius skoru	18
Tablo 3. Hekimin global değerlendirmesi.....	19
Tablo 4. Hidradenitis süpürativa şiddet değerlendirmesi.....	20
Tablo 5. Hidradenitis süpürativa ayırıcı tanısı (77)	22
Tablo 6. Geliştirilmekte olan tedaviler (77).....	36
Tablo 7. Adalimumabın kontrendikasyonları	38
Tablo 8. Adalimumab ilişkili advers olaylar.....	40
Tablo 9. Hastaların komorbiditeleri	48
Tablo 10. Tutulum alanlarının dağılımı	49
Tablo 11. Adalimumab tedavisi öncesinde alınan tedaviler	50
Tablo 12. Adalimumab tedavisi sırasında alınan ek tedaviler	50
Tablo 13. 12, 24 ve 36. hafta HS-HGD ölçeğine göre adalimumab tedavisine yanıt oranları	51
Tablo 14. Adalimumab tedavisi alan hastaların 0-12 hafta, 0-24 hafta, 0-36 hafta 12-24 hafta, 24-36 hafta ve 12-36 haftalar arasındaki HS-HGD ölçeğindeki anlamlılık değeri.....	51
Tablo 15. HS-HGD ölçeğinin adalimumab tedavisinin 0, 12, 24 ve 36. haftasındaki ortalama±standart sapma değerleri	52
Tablo 16. 12, 24 ve 36. hafta VAS ölçeğine göre adalimumab tedavisine yanıt oranları	52
Tablo 17. Adalimumab tedavisi alan hastaların 0-12 hafta, 0-24 hafta, 0-36 hafta 12-24 hafta, 24-36 hafta ve 12-36 haftalar arasındaki VAS ölçeğindeki anlamlılık değeri	53
Tablo 18. VAS ölçeğinin adalimumab tedavisinin 0, 12, 24 ve 36. haftasındaki ortalama±standart sapma değerleri	53
Tablo 19. 12, 24 ve 36. hafta DYKİ ölçeğine göre adalimumab tedavisine yanıt oranları	54

Tablo 20. Adalimumab tedavisi alan hastaların 0-12 hafta, 0-24 hafta, 0-36 hafta 12-24 hafta, 24-36 hafta ve 12-36 haftalar arasındaki DYKİ ölçeğindeki anlamlılık değeri	54
Tablo 21. DYKİ'nin adalimumab tedavisinin 0, 12, 24 ve 36. haftasındaki ortalama±standart sapma değerleri	54
Tablo 22. Adalimumab tedavisi sırasında gelişen advers olay ve hasta sayıları	56

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hidradenitis süpurativa (HS), akne inversa olarak da bilinen aksiller, inguinal, meme altı, gluteal ve genital bölgelerde ağırlı inflamatuvar nodül, abse ve skarlarla seyreden, tekrarlayan, kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Toplumdaki sıklığı tam olarak bilinmemekle beraber son yapılan metaanalizlerde %0,4 civarında olduğu belirtilmiştir (1). Genellikle ergenlikten sonra ortaya çıkmaktadır. Genetik faktörler, obezite, sigara içiciliği, hormonal disregülasyon etiyojide en çok suçlanan faktörlerdir. Batı ülkelerinde kadınlarda erkeklere göre daha sık görülürken, uzak doğuda erkeklerde daha sık görülmektedir. Tanı, modifiye Dessau kriterleri olarak da bilinen şu üç durum varlığında konulur: 1-tipik lezyon varlığı (derin yerleşimli ağırlı nodül, drene sinüsler ve köprüleşen skarlar), 2-tipik yerleşim (koltuk altı, inguinal, gluteal meme arası gibi apokrin glandlardan zengin alanlar), 3-kronisite (6 ayda en az iki kere tekrarlama). Hurley evrelemesi en kolay ve en sık kullanılan evreleme yöntemidir. Hastaları hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç evreye ayırır. Medikal, cerrahi, lazer gibi birçok tedavi seçeneği olmasına rağmen küratif tedavisi yoktur. HS tedavisinde şu ana kadar FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylı olan ilk ve tek biyolojik ajan adalimumabdır.

Adalimumab (ADA), TNF-alfaya karşı geliştirilen IgG1 yapısında tam insan monoklonal antikorudur. Orta-şiddetli romatoid artrit, orta-şiddetli poliartriküler juvenil idiyopatik artrit, psöriatik artrit, ankilozan spondilit, orta-şiddetli Crohn hastalığı, orta-şiddetli ülseratif kolit, orta-şiddetli plak tip psöriyazis, enfeksiyöz olmayan üveit ve HS tedavisinde onaylı olarak kullanılmaktadır (2). Adalimumab, orta-şiddetli HS tedavisi için 2015 yılında FDA tarafından onay almıştır (3). Ülkemizde 2019 yılında geri ödeme kapsamına girmiştir.

Son yıllarda dermatolojide birçok hastalık için biyolojik ajan tedavileri kullanılmaktadır. Bu tedaviler onaylanmadan önce randomize kontrollü klinik çalışmaları yapılmaktadır. Çalışmalara dahil edilen hastalar genellikle belli yaş aralığında, komorbiditesi olmayan kişilerdir. Fakat gerçek yaşamda ilacın uygulanacağı kişileri çalışmalara benzer şekilde seçmek mümkün olmamaktadır. Bu nedenle yakın zamanda onay alan bir etken maddenin gerçek yaşam verileri çok

kıymetlidir. Son yıllarda HS tanılı olup adalimumab kullanan hastalar ile ilgili gerçek yaşam verileri gittikçe artan sayıda bildirilmektedir. Ülkemizde bu konuyla ilgili kısıtlı yayın mevcuttur (4). Zouboulis ve E von Stebus (5) tarafından 2021 yılındaki bir yayında HS tedavisiyle ilgili neden gerçek yaşam verilerine ihtiyaç olduğunun önemi vurgulanmıştır. Biz alışmamızda, adalimumab kullanan HS tanılı hastaların tedaviye yanıtlarını ve demografik verileriyle olan ilişkisini, tedavinin güvenilirliğini, tedavide kalım süreleri ve bu süreyi etkileyen faktörleri incelemeyi planladık. Literatürdeki gerçek yaşam verilerinden farklı olarak Türkiye’deki hastaların genetik yapı, tedaviye uyum oranı, sağlık sisteminin ve hekimlerin biyolojik ajan kullanma tutumlarının sonuçları etkileyebileceği ve bu nedenle ülkemizden yapılan bu analizlerin literatüre katkısı olacağını düşündük. Ayrıca ADA’nın HS klinik fenotiplerine göre etkinliğini araştırmayı ve son iki yıldır küresel olarak mücadele ettiğimiz Covid-19 pandemi sürecinde ADA kullanan HS hastalarının verilerini sunmayı ek amaç olarak belirledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hidradenitis Süpürativa

2.1.1. Tanım

Hidradenitis süpürativa, Yunanca “hidros=ter” ve “aden=bez” sözcüklerinden oluşmuştur. Tarihte “Verneuil Hastalığı” olarak da bilinir (6). Hastalığın adı ter bezlerinin süpürasyonunu ima etse de son zamanlarda kronik foliküler oklüzyon teorisi üzerinde durulmaktadır. Patogenetik olarak ter bezlerinin süpürasyonunu anımsatan hidradenitis süpürativanın yanlış adlandırma olduğu ve “akne inversa” teriminin patogenezi akne ile ortak olduğu için daha uygun olacağı ileri sürülmüştür (7). Hidradenitis süpürativa, 2006 ve 2009 yıllarında düzenlenen Hidradenitis Süpürativa Sempozyumunda “genellikle puberteden sonra ortaya çıkan vücudun apokrin glandla kaplı alanlarını –özellikle aksiller, inguinal, anogenital bölge- etkileyen ağrılı, derin yerleşimli, inflamatuvar lezyonlarla giden kronik, inflamatuvar, tekrarlayıcı kutanöz foliküler bir hastalık” olarak tanımlanmıştır (8).

2.1.2. Tarihçe

Purkinje 1833 yılında insan cildindeki ter bezlerini tanımlamıştır. Fransız anatomist Robin, 1845’te aksilladaki ter bezlerinin yapısını tanımlamıştır. Aynı yıl Fransız doktor Velpeau aksillada, meme altında, genitokrural ve perianal bölgelerde yüzeysel apse formasyonu ile karakterize inflamatuvar bir durum rapor etmiştir. Verneuil 1865’te ter bezleri ile ilişkili inflamasyonu “Hidradenitis Süpürativa” olarak tanımlamıştır (6). Brunsting (9) 1939 yılında histopatolojik bir çalışma yayınlamış ve apokrin glandın primer olarak etkilendiğini düşünmüştür. Daha sonra 152 hastanın (116 kadın, 36 erkek) aksiller ve/veya inguinal bölgeden alınan 176 spesmeni değerlendirildiğinde olayın foliküler hiperkeratozla başladığı görülmüştür (7). Hastalığın adı ter bezlerinin süpürasyonunu ima etse de son zamanlarda kronik foliküler oklüzyon teorisi üzerinde durulmaktadır. Plewig ve Steger (6) hastalığın patofizyolojisini dikkate alarak “akne inversa” teriminin kullanımını önermiştir. Son olarak hastalık 2006 yılında Dessau, Almanya’da düzenlenen 1. Hidradenitis Süpürativa/Akne İnversa Konferansında “Hidradenitis süpürativa/Akne inversa” olarak adlandırılmıştır.

2.1.3. Epidemiyoloji

Hidradenitis süpürativanın prevalans ve insidansı tam olarak bilinmemekle beraber yaklaşık prevalans %0,00033 ile %4,1 aralığında bildirilmiştir (10). Aradaki bu farkın yapılan çalışmalardaki metodolojik farklılıktan kaynaklanabileceği ya da genetik, etnik köken, coğrafik bölge gibi nedenlerle ilişkili olarak gerçeği gösterebileceği düşünülmüştür (11). Güney Kore’de yapılan popülasyon bazlı kesitsel bir çalışmada bir on yıllık periyot içerisinde hastalığın prevalansı %0,06 olarak bulunmuştur (12). Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan 48 milyondan fazla hastayı içeren retrospektif bir çalışmada prevalansı %0,1 olarak bildirilmiştir (13). Yıllık insidansı Amerika Birleşik Devletleri’nde 11.4/100.000 ve Birleşik Krallık’ta 28.3/100.000 olarak bildirilmiştir (9, 13). Hidradenitis süpürativada epidemiyolojik olarak ırksal farklılıkların varlığı çeşitli çalışmalarla desteklenmiştir (14). Japonya’da prevalans %0.03-%0,4 iken, Kore’de %0,6 olarak tespit edilmiş ve etnik varyasyonların etkisi dışlanamamıştır (12, 15). Aynı şekilde Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan bir çalışmada Afro-Amerikalarda prevalans %0,3, beyazlarda %0,09 olarak tespit edilmiştir (16).

Hastalık genellikle puberte sonrası 18-29 yaş arasında tespit edilir (13, 17). Birleşik Krallık’tan yapılan çalışmalarda da pik prevalans genç yetişkinlik döneminde bildirilmiştir (9). Puberte öncesi döneme ait veriler kısıtlıdır. Şu ana kadar en geniş kapsamlı pediatrik epidemiyoloji verilerine göre (0-17 yaş), Amerika Birleşik Devletleri’nde popülasyon bazlı olarak yapılan çalışmada prevalansı %2,2 olarak bildirilmiştir (16). Erken başlangıç genetik yatkınlıkla ilişkili bulunmuştur (18). Pediatrik vakaların çoğu polikistik over sendromu, puberte prekoks gibi endokrinolojik komorbiditelere sahiptir (18).

Batı ülkelerinden yapılan çalışmalarda kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmüş fakat Japonya ve Kore’den yapılan çalışmalarda erkek çoğunluğu bildirilmiştir (19). Kuzey Amerika ve İngiltere’de bu oran K:E 3:1 iken Güney Kore’de K:E 1:2 dir. Prevalansı 20-40 yaş arasında %4 oran ile en yüksek iken 50 yaş üzerinde prevalans azalma eğilimi göstermektedir (20). Menapoza giren kadınlarda hastalık remisyona girebilir, bu teori 20-29 yaşlarında K:E 5:1 iken 50-59 yaşlarında K:E 3:1 olması ile desteklenebilir (7).

Hidradenitis süpürativada ortalama tanı alma süresi 7,2 yıl olarak bildirilirken, psöriyazis için bu süre 1,6 yıldır (21). Türkiye’de yapılan çok merkezli bir çalışmada hidradenitis süpürativada tanı alma süresi $5,8 \pm 9,91$ yıl olarak bulunmuştur (22). Düşük sosyoekonomik durum ile HS arasında ilişki olduğu bildirilmiş, bu durumun hastalığın sonucu mu yoksa hastalığa hazırlayıcı faktör mü olduğu aydınlatılamamıştır (23).

2.1.4. Patogenez

Hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber genel olarak kabul edilen görüş genetik, immünite, inflamasyon, mikrobiyom, obezite ve sigara içiciliğinin katkıda bulunarak başlattığı foliküler hiperkeratoz ile devamında meydana gelen dilatasyon, kıl folikülü etrafında bazal membranın incelmış olmasının da katkısıyla foliküler rüptür, folikül içeriğindeki inflamasyonu uyaran DAMP’lar, bakteri komponentleri ve keratin parçalarının dermise salınması ve meydana gelen akut-kronik inflamasyondur (24, 25). Bu olaylar sonuçta kalıcı doku değişikliklerine neden olmaktadır (26). Yapılan çalışmalarda HS tanılı hastaların lezyonlu cildinde TNF-alfa, IL-17, IL-1beta, IL-18 gibi sitokinler belirgin olarak yüksek bulunmuştur (27). TNF-alfa, doğal ve adaptif immün sistem hücreleri tarafından üretilir. İBH, RA ve psöriyazis gibi inflamatuvar hastalıklarda seviyesi artar. HS tanılı hastalarda lezyonlu deri ve etrafındaki sağlam alanda artış gösteren TNF-alfanın seviyesi hastalık şiddeti ile ilişkilendirilmiştir (28). TNF-alfa nötrofil, T hücrelerinin alt grupları ve monositlerin deriye kemotaksisini sağlayan CXCL8, CXCL11, CCL20 ve CCL2 gibi kemokinlerin keratinositlerden üretimine neden olur (29). IL-23 tarafından stimüle edilen CD4+ T hücrelerinden IL-17a’nın asıl üreticisi olan Th17 hücreleri gelişir. Th17 tarafında üretilen IL-17, kemokinlerin (CCL20, CXCL1, CXCL8), sitokinlerin (G-CSF, IL-19) ve epidermal antimikrobiyal peptidlerin üretimini uyarır (30). IL-17 aynı zamanda ekstraselüler bakteri ve mantarlara karşı konakçı savunmasında psoriasin, hBD2 gibi antimikrobiyal peptid/alarminlerin ekspresyonunu arttırarak temel rol oynar (31). IL-17 seviyeleri, orta-şiddetli HS hastalarında artmış bulunmuştur. Aynı sitokin Crohn hastalığı ve ülseratif kolitte de artmıştır. Bu durumun HS ve İBH arasındaki ortak patogenezi desteklediği düşünülmektedir (32). IL-1 beta, HS lezyonu olan alanlarda temel olarak makrofajlar tarafından üretilir. IL-1 beta nötrofilik granülosit kemotaksisine neden olan kemokinlerin (CXCL1 ve CXCL6)

üretimini arttırır (29). IL-1 beta seviyesi HS'li hastaların cildinde psöriyazisli hastalara göre daha yüksek miktarda tespit edilmiş ve IL-1 betanın seviyesinin hastalığın şiddetiyle korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (33). İlginç olarak IL-1 betanın artışına onun doğal antagonisti olan IL-1RA artışı eşlik etmemektedir (34). Verilen tedavilerle IL-1 beta seviyelerinde azalma görülmüştür (33). Çalışmalar ayrıca IFN-gama, IL-12, IL-23, IL-32, diğer tip 1 Th hücreleri ve Th17 ilişkili faktörlerin de lezyonlarda artmış olduğunu göstermiştir (34, 35). IFN-gama makrofajları aktive ederek T hücrelerine daha güçlü antijen sunumuna neden olur (36). Yine HS lezyonlarında kaspaz-1, NLRP3, IL-6 ve IL-36 sitokinlerinin ekspresyonunda artış bulunmuştur (34). Ayrıca MMP ve TLR ekspresyonu da HS'de artmış bulunmuştur. MMPlar (MMP1, MMP3, MMP10), CXCL1, CXCL6, CXCL8, IL-6, IL-32 ve IL-36 betanın üretimini indükleyerek doku harabiyetine neden olur (34). TLR4 ve MMPlar TNF-alfa ve IL-1beta gibi proinflamatuvar sitokin salınımını da arttırırlar. MMP2 TNF alfa tarafından, MMP9 ise TLR tarafından aktive edilir ve HS tanılı hastalarda bu MMP türleri daha yüksek bulunmuştur (37). HS lezyonlarında IL-22 seviyeleri psöriyazise kıyasla daha düşüktür (28). IL-22 AMP uyarıcısıdır ve düşüklüğünde bakteriyel yayılım kolaylaşmaktadır (38). İnflamatuvar sitokinlerin yanı sıra antiinflamatuvar sitokinlerin de HS lezyonu olan alanlarda artmış olduğu gösterilmiştir (39). Sonuç olarak HS lezyonlarında immün sistem hücreleri artmıştır ve immün sistem hücre infiltrasyonu subkutan nodül ve apse oluşumuna katkıda bulunmaktadır. IL-1 beta, MMP gibi ekstraselüler matriksi yıkan enzimlerin üretimini aktive ederek apse ve tünel oluşuma neden olur (34). Skar ve tünel formasyonunun gelişmesi MMP-2, TGF-beta ve ICAM-1 ilişkilidir (35, 40)

2.1.5. Etiyoloji

Genetik yatkınlık, mekanik stres, obezite, sigara içiciliği, diyet, hormonal faktörler hastalığın etiyolojik faktörlerindendir. Sigara içiciliği ve obezite HS ile en güçlü ilişkisi olan çevresel faktörlerdir (7).

2.1.5.1. Genetik faktörler

Yaklaşık %30-%40 hastada aile öyküsü bildirilmiştir (16, 41, 42). En sık görülen kalıtım paterni otozomal dominant paterndir (43). Hastalık, aile öyküsü olan hastalarda daha erken yaşlarda başlama eğilimindedir fakat daha şiddetli olma riski artmamıştır (7).

Şiddetli HS tanısı olan Çinli birkaç ailede hücre membranında yer alan bir proteaz olan gama sekretaz kompleksini kodlayan genlerde mutasyon tespit edilmiştir (44). Daha sonra tüm dünyadan benzer mutasyona sahip hastalar bildirilmiştir (45). Bu genler NCSTN, PSENEN, PSEN1'dir. Şu ana kadar tanımlanan 41 farklı mutasyondan en sık görüleni nicastrin subünitini kodlayan (NCSTN) gendedir. Bu mutasyonların çoğu gama sekretaz aktivitesinin yetersizliği ile sonuçlanmıştır (46, 47). Gama sekretazın substratları amiloid beta protein prekürsör, interlökin (IL-1)-1 reseptör 1, interferon alfa R2, CXCL16, RAGE ve Notch 1-4'tür. Gama sekretazın işlevinin azalması Notch reseptöründe bozukluk ile sonuçlanır. Bu ilişki Notch reseptör yetmezliği geliştirilen farelerde gama sekretaz yetersizliği olan farelere benzer şekilde foliküler kistler görülmesiyle desteklenmektedir (48). Notch sinyali kıl folikülündeki kök hücrelerin keratinosite dönüşümünü kontrol eder. Bu inhibisyon ortadan kalkınca kıl folikülünde keratinosite diferansiasyon ve proliferasyonda artış meydana gelir (49). Notch sinyal yolağı keratinositin proliferasyonu ve foliküler diferansiyasyonunda rol oynar. Ayrıca Notch sinyalinin T hücreleri tarafından üretilen ve epiderminin antimikrobiyal etkinliğinin anahtar sitokini olan IL-22 için gerekli olduğu bildirilmiştir (50).

İlginç olarak aile öyküsü olan hastaların %90'ında gama sekretaz mutasyonu bulunamamıştır (51, 52). Daha yakın zamanda aile öyküsü olmayan hastaların yaklaşık %6'sında gama sekretaz mutasyonu tespit edildiği bildirilmiştir (47). Gama sekretaz gen mutasyonu dışında KRT17, KRT6A, FGFR2, POFUT1, POGLUT1 ve GJB2 gibi mutasyonlar da HS ve eşlik eden genetik hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (53). Tanımlanan bir diğer mutasyon inflamazom sisteminin kritik komponenti olan pyrin (PRR) proteinini kodlayan MEFV genindeki mutasyondur (54). Bu mutasyonun sonucu olarak makrofaj ve nötrofillerdeki kompleks proteinler olarak tanımlanan inflamazom sistemi HS lezyonu olan alanlarda da fazla görülen IL-1, IL-17, IL-23 ve

TNF alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin kontrolsüz üretimine neden olacak şekilde aktive olur (34, 55). İnflamazomun aktivasyonu HS patogenezi için önemli rolü olan IL-1beta üretimine neden olur. IL-1 beta otoinflamatuvar hastalıklar için de kritik bir sitokindir (56). HS'nin otoinflamatuvar komponenti olduğunun önemli bir göstergesidir (57).

Şu ana kadar gen mutasyonu ile fenotip ilişkisi kurulamamıştır (58).

2.1.5.2. Mekanik stres

Deri üzerine olan basınç, sürtünme, tıraşlama gibi mekanik strese sebep olan durumlar hastalığa katkıda bulunabilir. Özellikle intertriginöz bölge, kemer bölgesi gibi mekanik strese maruz kalan alanlarda lezyonların daha sık görülmesi bu durumu desteklemektedir. Dar kıyafetler, mekanik oklüzyon ve friksiyonu arttırdığı için folikül rüptürüne neden olabilir. Mekanik stres lokal inflamasyonu arttıran mikrotravmalara, mikrotravmaya sekonder hücrel hasar ilişkili moleküllerin (DAMP'lar) salınmasına ve mikrobiyom elemanlarının cilde girişine neden olur (59).

2.1.5.3. Obezite

Obezite, VKİ'nin 30'un üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır. Hidradenitis süpürativa tanılı hastalarda fazla kilo, genel popülasyona göre daha sık olarak tespit edilmiştir (60). HS tanılı hastaların yaklaşık %60'ında santral obezite olduğu bildirilmiştir (21). Obezitenin iki yolla HS patogeneze katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bunlardan biri katlantı bölgelerinde artmış yüzey alanı nedeniyle mekanik stresin, maserasyonun ve anaerobik ortamın artması diğeri ise kilo artışıyla metabolik değişiklikler ve sistemik inflamasyonun indüklenmesidir (59). Yağ dokusundaki adipositlerden salınan adipokin olarak da bilinen proinflamatuvar kemokinler düşük seviyede sistemik inflamasyona neden olur. Bu hastaların serumunda lesitin ve leptin seviyelerinin arttığı adiponektin seviyelerinin azaldığı tespit edilmiştir (61). Bariyatrik cerrahi sonrası VKİ'sinde %15'ten fazla azalma olan 35 HS hastasının 2 yıl sonra %50'sinde hastalık şiddetinin azaldığı bildirilmiştir (62). Danimarka'da çocuklarda yapılan bir kohort çalışmasında prepubertal dönemde yüksek VKİ'ye sahip olmanın yetişkin döneminde HS gelişimiyle güçlü pozitif ilişkisi olduğu gösterilmiştir (63).

2.1.5.4. Sigara

Sigara kullanımı ile hidradenitis süpurativa arasında güçlü bir ilişki vardır. Sigarada nikotin, benzoprenler ve dioksin benzeri kimyasalların varlığı iyi bilinmektedir. Nikotin doğal reseptörü olan nikotinic asetilkolin reseptörlerine bağlanır. Nöronal olmayan nikotinic asetilkolin reseptörleri deride keratinositlerde, sebositlerde ve immün sistem hücrelerinde bulunur (64). Nikotin foliküler oklüzyon, nötrofil kemotaksisi, keratinositlerden TNF-alfa üretimi üzerindeki etkisiyle hastalığa katkıda bulunmaktadır (65, 66). Ayrıca nikotin hücreye tutunma ve hücre içinde birikimi etkileyerek bakteriyel yayılım ve biyofilm üzerine etkilidir (50). Bunun yanında hBD2 gibi antimikrobiyal peptid sentezini inhibe ederek bakteriyel yayılımı kolaylaştırmaktadır (67). Fare modellerinde nikotinin NLP3 inflamazomu aktive ettiği bulunmuştur (68). HS tanılı hastalar arasında aktif sigara içicisi olanlar ile önceden kullanıp bırakmış olanların toplam oranı %70-90 olarak bildirilmiştir (69). Yapılan bir metaanalizde sigara içiciliğinin HS olan hastalarda kontrol grubuna göre dört kat fazla olduğu bildirilmiştir (70). Başka bir çalışmada sigara içicisi olmayan hastaların tedaviye daha iyi yanıt verdiği görülmüştür (71).

2.1.5.5. Hormonlar

Hormonların HS'deki etiyolojik rolü kesinlik kazanmamış olmakla beraber özellikle androjenlerin patogeneizde rol aldığı düşünülmektedir (72). Hastalığın adölesan dönemden önce nadir görülmesi, tedavide antiandrojen ajanların kullanımı, bazı kadın hastaların şikayetlerinin adet döneminde alevlenmesi, postmenapozal dönemde hastalığın nadir oluşu, düşük östrojen/progesteron oranına sahip kontraseptif ajanlarla hastalığın ilişkisi hormonların hastalık üzerine etkisinin olabileceğini düşündürmektedir (73-75). HS tanılı hastaların cildinde mikrodizi ile yapılan çalışmalarda androjen reseptör yolağının aktive olduğu gösterilmiştir (76).

2.1.5.6. Bakteriler, biyofilm ve mikrobiyota

HS enfeksiyöz bir hastalık değildir (77). Rüptüre olmamış lezyonlar sterildir. Rüptüre olmuş lezyonlarda ya da sinüslerden alınan kültürde üreme olabilir. Pozitif kültür genellikle kontaminasyonu ya da sekonder enfeksiyonu gösterir. HS hastalarının saç foliküllerinde ve sinüs traktlarında biyofilm olduğu bildirilmiş fakat hastalığın ortaya

çıkışında tam olarak etkili olup olmadığı ortaya konamamıştır (78). Kronik lezyonu olan 42 HS hastasının %67'sinde lezyon alanında ve %75'inde perilezyonel deride biyofilm formasyonu görülmüştür (79, 80). Bakteriler, inflamasyona neden olan TLR gibi transmembran ya da NOD benzeri molekül gibi hücre içi patojen ilişkili molekülleri aktive ederek HS patogenezinde katkıda bulunabilir (81).

Sağlıklı kişilerde katlantı bölgelerindeki cilt mikrobiyomu koagülaz negatif staf. subtipleri, *propionibacterium acnes* gibi kornebakterium subtiplerinden oluşan gram pozitif aerobik ve fakültatif anaerobik bakterilerden oluşur. HS tanılı hastalarla sağlıklı kontrollerin aynı bölgelerindeki mikrobiyomun karşılaştırıldığı çalışmalarda HS tanılı hastalarda *prevotella* ve diğer anaerobların oransal olarak arttığı, *staf. epidermidis* gibi cilt yüzeyinin tipik mikrobiyom elemanlarının azaldığı görülmüştür. Anaerobik bakterilerin artmasının foliküler inflamasyonu tetiklediği düşünülmektedir (82). Yapılan bu çalışmalar sonrasında kutanöz immün disregülasyon ile güçlü ilişkisi nedeniyle hastalığın pür otoinflamatuvar hastalık yerine “oto-enfeksiyöz” bir hastalık olabileceği düşünülmektedir (47).

2.1.5.7. İlaçlar

Bazı ilaçların HS nedeni olabileceği vaka serileriyle bildirilmiştir. Literatürde anti-TNF ajanlar ile paradoksal HS olguları mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde 34 hasta sunulmuş ve 21'inde adalimumab, 9'unda infliksimab, 4'ünde etanersept kullanımı sırasında HS geliştiği rapor edilmiştir. Aynı çalışmada ilaç kullanımının başlangıcı ile HS gelişmesi arasındaki ortalama süre 12 ay, en sık görülen hastalık şiddeti Hurley evre II olarak bildirilmiştir (83).

2.1.6. Klinik görünüm

Hidradenitis süpurativa, en sık aksilla olmak üzere inguinal bölge, uyluk iç yüzü, gluteal bölge, perianal, perineal bölge, vulva, skrotum, meme arası ve altı gibi intertriginöz bölgelerde ortaya çıkar (84). Bu bölgeler sıcaklığının yüksek olması, nemli olması, anaerob mikrobiyomdan zengin olması ve daha yoğun miktarda

pilosebaze-apokrin ünite içermesi nedeniyle diğer vücut alanlarından farklıdır (59). Kadın ve erkek cinsiyette lezyonların dağılımı değişiklik gösterir. Beş yüz yirmi dört hastanın dahil edildiği bir çalışmada kadınlarda inguinal, genital ve meme altının erkeklere göre daha sık tutulduğu ve erkeklerde perianal bölgenin kadınlara göre daha sık tutulduğu gösterilmiştir (85). Her iki cinsiyette de bu bölgelerin dışında basınca ve friksiyona maruz kalan kemer bölgesi, karın katlantı bölgeleri gibi alanlar da lezyon geliştirmeye yatkındır.

Hastalığın primer lezyonu inflamatuvar nodüllerdir. Tekrarlayan ya da persiste eden hastalıkta kümelenmiş açık komedonlar (mezar taşı komedonlar olarak da adlandırılır) sinüs formasyonu ve skarlar gelişir.

İnflamatuvar Nodüller: Hastalığın primer lezyonu nodüllerdir. Genellikle intertriginöz alanlarda tek, derin yerleşimli ve ağrılı lezyon olarak ortaya çıkarlar. Çapları ortalama 0,5-2 cm kadardır. Rekürren nodüller aynı yerde ya da etraf dokuda ortaya çıkabilir. Hastalık bu evredeyken sıklıkla gözden kaçar. İnflamatuvar nodüller kendiliğinden ya da hasta yardımıyla drene olabilir. Genellikle drenaj sonrası ağrı hafifler (86). Hastalar bir ayda ortalama iki yeni nodül geliştirir ve bu nodüller ortalama 1-2 haftada geriler (77).

Sinüs Traktları: Sinüs traktları, cilt tünelleri ya da kutanöz fistül olarak da bilinir. Tipik olarak uzun süreli HS hastalarında görülür. Kanlı, sero-pürülan ve kötü kokulu akıntı eşlik edebilir. Sinüs traktlarında nadiren granülomatoz doku gelişebilir (77).

Komedonlar: Açık komedonlar, uzun süreli HS'de görülür (87). Çift başlı komedon ya da çok başlı komedonlar olarak görülebilir bu komedonlar “mezar taşı komedon” olarak bilinir. Bu ifade, pilosebaze ünitenin glandını ve kılıfını kaybettiği, hasarın son evrede olduğunu temsil etmektedir (87). HS'de kapalı komedonlar da görülebilir fakat bunlar hastalığın primer lezyonu değildir.

Skarlar: Atrofik ya da keloidal skarlar gelişebilir. Özellikle gövdede atrofik, aksilla gibi derinin gevşek olduğu alanlarda keloidal skarların görülme oranı yüksektir.

Klinik görünümü yanında ağrı, akıntı, parestezi, kaşıntı, hareket kısıtlılığı gibi hastaların yaşam kalitesini etkileyen semptomların da sıklıkla eşlik ettiği bildirilmektedir (77).

2.1.7. Histopatoloji

HS tanısı için histopatolojik çalışma gerekli olmamakla beraber çalışıldığı durumda evreye bağlı olarak sonuçlar değişiklik gösterir. Erken evrede foliküler hiperkeratoz, foliküler tıkaç, foliküler dilatasyon ve lenfositik perifolikülit görülebilir. Biyopsi materyallerinin incelendiği 60 HS hastasının dahil edildiği bir çalışmada histopatolojik olarak foliküler oklüzyon, folikülit, sinüs traktı, epitelyal kist ve apse görülmüştür (53). Rüptüre kist olduğunda rutin hematoksilen eozin boyasıyla dermise dağılmış keratin fragmanı ya da debris görülebilirken pansitokeratin boyasıyla çok daha kolayca tanımlanabilir (88).

2.1.8. Tanı, klinik fenotipler ve evreleme

2.1.8.1. Tanı

HS tanısı klinik görünüm ve hasta hikayesiyle konulur. Tanı için spesifik herhangi bir tetkik ya da görüntüleme yöntemi yoktur (7). Bu nedenle tanıda gecikme ya da yanlış tanı alma ihtimali gündeme gelmiştir. Tanı kriterlerini standardize edebilmek için 2015 yılında Avrupa Dermatoloji Forumu tarafından oluşturulan kılavuzda primer ve sekonder tanı kriterleri tanımlanmıştır (89).

Primer pozitif tanı kriterleri:

Öykü: Son 6 ayda en az iki kere tekrar eden ağrılı veya süpüre lezyonların varlığı

Bulgular: Aksilla, genitofemoral bölge, perine, gluteal bölge ve kadınlarda inframammaryan bölge tutulumu

Nodül (inflame ya da inflame olmayan), sinüs traktı (inflame ya da inflame olmayan), apse, skar (atrofik, ağ benzeri, kırmızı, hipertrofik ya da lineer) varlığı

Sekonder pozitif tanı kriterleri:

Öykü: Ailede HS öyküsü olması

Mikrobiyoloji: Negatif ya da normal deri florası olarak sonuçlanan sürüntü kültürü varlığı

Hastalık tanısında cilt biyopsisine genellikle gerek yoktur (77). Bazı durumlarda SCC, piyoderma gangrenozum ve lenfomayı dışlamak için gerekli olabilir. Özellikle uzun süreli, gluteal bölgedeki yavaş büyüyen akıntılı olmayan lezyonlarda skuamöz hücreli karsinomu dışlamak için yapılabilir.

HS, klasik bir enfeksiyon hastalığı olmadığı için rutin bakteri kültürünün çalışılması önerilmez (77). Sekonder enfeksiyon şüphesi var ise kültür çalışılabilir.

HS tanısı için yapılacak spesifik bir serolojik test yoktur (77). HS hastalarında kitinaz-3 benzeri protein (YKL-40), MMP8, lipocalin 2, IL-6, CRP, SAA gibi bazı proteinler ve eritrosit sedimentasyon hızı gibi inflamasyonu gösteren değerlerde yükseklik gösterilmiştir (34, 90-93).

Görüntüleme: HS tanısı için rutin radyolojik görüntülemeye gerek yoktur. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda ultrasonun bir görüntüleme biyobelirteci olabileceği, 22 hastanın dahil edildiği bir çalışmada biyopsi ile karşılaştırılarak analitik geçerliliğin varlığı bildirilmiştir (94). Yine yakın zamanda yapılan bir derlemede ultrasonun hastalığın tanı, takip, klinik yönetimi ve preoperatif değerlendirilmesinde güçlü bir araç olabileceği vurgulanmıştır (95). MRG ise anal bölgedeki hastalığın boyutu hakkında bilgi verebilir.

2.1.8.2. Klinik fenotipler

Hidradenitis süperativanın heterojen klinik prezentasyonu birden çok fenotipi olduğunu düşündürmektedir (96). Farklı fenotiplerin farklı etiyojolojiye ve prognoza sahip olduğu hatta tedaviye yanıtlarının farklı olabileceği ileri sürülmüştür (97). Klinik fenotipler hastalığın şiddetine göre yapılmamıştır.

Canoui-Poitaine ve ark. tarafından 2009 yılında yapılan 302 hastayı içeren çalışmada kadınlarda, vücudun ön tarafı olarak tanımlanan meme, aksilla ve genitofemoral bölge tutulumu; erkeklerde ise yüz, sırt, gluteal bölge gibi atipik bölge tutulumunun baskın olduğu görülmüştür (98).

Canoui-Poitaine ve ark. (99) tarafından 2013 yılında 618 HS tanımlı hasta dahil edilerek yapılan bir araştırmada hastalığın üç fenotipi tanımlanmıştır.

Aksiller-Mammaryan Tip:

En sık fenotip (Hastaların %50'si)

Kadın dominansı

Daha az sigara içiciliği

Daha az aile öyküsü

Aksiller ve meme bölgesinde daha çok hipertrofik skarlar ile karakterize

Foliküler Tip:

Hastaların %25'i

Erkek dominansı

Sigara içiciliği ile ilişki daha güçlü

Kulak, göğüs, sırt gibi bölgelerde foliküler lezyonlar

Foliküler oklüzyon sendromları ile ilişkili

Erken başlangıç

Daha şiddetli hastalık

Daha uzun hastalık süresi

Gluteal Tip:

Hastaların %25'i

Cinsiyet dominansı yok

Sigara içiciliği ile ilişki daha güçlü

Düşük VKİ

Gluteal bölgede foliküler papüller

Aile öyküsü ile ilişkili

Daha az şiddetli hastalık

Daha uzun hastalık süresi (100).

Bu çalışmada aksiller-mammaryan fenotip tipik, diğer iki form atipik olarak tanımlanmıştır.

Van der Zee ve Jemec (101) tarafından 2015 yılında yapılan başka bir morfolojik sınıflandırmada altı fenotip tanımlanmıştır:

Regüler tip: Bu fenotipe sahip olan hastalar modifiye Dessau kriterlerinin tamamını karşılar. En yaygın fenotiptir ve özelliği olmayan tüm hastalar bu gruba dahil edilir.

Friksiyonel-fronkül tip: Bu gruba dahil olan hastalar regüler tipin özelliklerine ek olarak genellikle fazla kilolu, sürtünme yerlerinde derin nodüller ve apseler bulunan ama fistül ve tünellerin daha nadir görüldüğü kişilerdir.

Skarlı folikülit tipi: Regüler tipe ek olarak fazla kilolu, sigara içen, püstül, kist, süperfisyel nodül, deprese skarlar ve çift başlı komedonlara sahip olan hastalar bu gruba dahildir. Daha sıklıkla kalça, inguinal ve pubik bölgede görülür.

Konglobat tip: Bu tipteki hastalar sırtta ve yüzde konglobat tipi akneye ve kiste yatkındırlar. Aile öyküsü pozitifliğine ve daha şiddetli olmaya eğilimlidirler. Hastalar genellikle erkektir ve aşırı kilolu değillerdir. Gama sekretaz mutasyonu tespit edilen Çinli vakalar bu gruba ait fenotipik özellikler göstermiştir (44).

Sendromik tip: Bu gruptaki hastalara HS lezyonlarına ek olarak piyoderma gangrenozum, akne, piyojenik artrit eşlik edebilir.

Ektopik tip: Yüz tutulumu ile giden tiptir.

Naassan ve Affleck 2015 yılında yaptıkları çalışmalarında tipik ve atipik olmak üzere iki fenotip tanımlamıştır (102):

Tipik HS: Tipik bölgeler tutulur (aksilla, inguinal, perine, gluteal bölge, meme altı)

Atipik HS: Atipik alanlar tutulur (yüz, retroaurikular bölge, ense, ekstremitelerin distali)

Martorell ve ark. (103) 2020 yılında iki fenotip tanımlamıştır:

Foliküler:

Daha çok kadınlarda

Foliküler ve komedonal lezyonlar

Daha az apse ile ilişkili

İnflamatuvar:

Daha çok erkeklerde

Nodül, apse, fistül ve skar formasyonu ağırlıkta

Daha şiddetli hastalık

Thorlacius ve ark. (85) 2020 yılında yaptığı araştırmada 524 hasta iki fenotipe ayrılmış. Bunlar aksilla, meme bölgesini kapsayan “üst tutulum”; inguinal, genital, perianal ve gluteal bölgeyi içeren “alt tutulum”dur. Üst tutulumu olan grubun ağrısının daha fazla olduğu ve yaşam kalitesinin daha çok etkilendiği aynı çalışmada bildirilmiştir.

İspanya’da 2020 yılında tüm fenotiplerin karşılaştırıldığı bir çalışma yapılmış ve bu çalışmada iki grup bulunmuştur. İlk grup C1 olarak adlandırılmış ve hastaların çoğunluğu bu grupta yer almıştır. C1 grubu genellikle erkek, ağırlıklı olarak gövde arka yüz tutulumu ve nodüler lezyonlar ile karakterizedir. İkinci grup ise C2 olarak adlandırılmış, obezite ve gövde ön yüz tutulumuyla ilişkilendirilmiştir. C1 önceki çalışmalardaki atipik, foliküler, akneiform fenotiplere denk gelmektedir. C2 ise tipik, nodal, inflamatuvar fenotipler ile örtüşmektedir. Bu çalışma öncekilerden farklı olarak VKİ, sigara içiciliği, cinsiyet gibi faktörlerin fenotipi anlamlı derecede etkilemediğini bildirmiştir (104).

Sonrasında yapılan yayınlarda klinik fenotiplerin prognoz ve tedaviye yanıtlarının farklı olduğu ileri sürülmüştür (85, 105).

Yapılan bir çalışmada 30 hasta 8 değerlendirici tarafından üç fenotip için değerlendirildiğinde, değerlendiriciler arası tutarlılık %23,3 olarak tespit edilmiştir. Hastalar bazen birden çok alt grubun özelliklerini taşıyabilmektedir. Bu nedenle çalışmalarda kullanmak için güvenilirliği kanıtlanamamıştır (96).

Tedavinin fenotiplere göre değerlendirmesiyle ilgili geniş çaplı çalışmalar yapılmadan önce klinik fenotiplerle ilgili fikir birliğine varılması önerilmektedir (106).

2.1.8.3. Klinik evreleme

HS için birden çok klinik skorlama sistemi kullanılmaktadır.

Hurley Evreleme Sistemi:

İlk kez Hurley tarafından 1989’da tanımlanmıştır. Yaygın kullanımının sebebi kullanımının hızlı ve basit olmasıdır. Tedaviye yanıtı değerlendirmede yeterli değildir. Sırasıyla en sık Hurley evre I (%68), Hurley evre II (%28), Hurley evre III (%4)

görülür (98). Hızlı sınıflandırma yapılabildiği için kullanışlıdır. Ancak cerrahi ile düzeltilebilen fistül, skar gibi kriterlerle değerlendirme yapıldığı için medikal tedavilere yanıtın değerlendirmesi amacıyla kullanımı uygun değildir. Üç evre tüm hastaları sınıflandırma konusunda yetersiz gibi görünmektedir. Bu sınıflandırmaya göre skar ve fistül kalıcı değişiklikler olduğu için hasta tam remisyona da girse evre II'nin altına inemeyecektir. Hurley evreleme sistemi Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Hurley evreleme sistemi

Evre	Klinik Bulgu
Hurley Evre 1	Tek veya çok sayıda, skar veya sinüs traktüsleri olmayan izole apse oluşumu
Hurley Evre 2	Tekrarlayıcı apseler, tek veya ayrı ayrı lezyonlar, sinüs traktüsleri
Hurley Evre 3	Yaygın ve geniş tutulum, çok sayıda veya birbirleriyle ilişkili sinüs traktüsleri ve apseler

Modifiye Sartorius Skoru:

Yedi anatomik bölgedeki lezyonun sayılarak ve bir bölgedeki en uzak iki lezyonun arasındaki mesafe puanlanarak hesaplanır. Hafif şiddetli hastalıkta kolaylıkla uygulanabilirken Hurley evre III hastalarda özellikle birbiriyle birleşen sinüsler gibi ayrı lezyonların belirlenmesi güç olabilmektedir. Bu güçlüklerle rağmen Sartorius skoru klinik çalışmalarda sıkça kullanılmaktadır (107). Modifiye sartorius skoru Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2. Modifiye Sartorius skoru

	Hesaplama	Toplam puan
Etkilenen anatomik bölge: Aksilla, göğüs, inguinofemoral, perianal, perineal	(Etkilenen bölge sayısı x 3)	=...
Lezyonların tipi	Fistül sayısı x 4	=...
	Nodül sayısı x 2	=...
	Apse sayısı x 1	=...
	Skar sayısı x1	=...
	Diğer lezyonların sayısı (folikülit, püstül) x 0,5	=...
Lezyonların kapladığı total alan • Etkilenmiş her bölgedeki iki ayrı lezyonun arasındaki en uzun mesafe veya • Bir bölgede tek lezyon varsa o lezyonun büyüklüğü	2 lezyon arasındaki mesafenin <5 cm olduğu alan sayısı	=...
	2 lezyon arasındaki mesafenin 5-10 cm olduğu alan sayısı	=...
	2 lezyon arasındaki mesafenin >10 cm olduğu alan sayısı	=...
Tüm lezyonlar normal deri ile ayrılmış mı?	Evet = 0	=...
	Hayır = 6	=...
Total skor		=...

Hidradenitis Süpurativa Hekimin Global Değerlendirmesi: Tedaviye yanıtı değerlendirmede en çok kullanılan ölçektir. Bu yöntemin kısıtlılığı apse ve akıntılı fistül sayısı beşin çok üzerinde olan hastaların tedaviden fayda görseler bile akıntılı fistül sayısının beşin altına düşmediği durumda yeterli yanıtı gösterememesidir. HS-HGD Tablo 3'te görülmektedir.

Tablo 2. Modifiye Sartorius skoru

	Hesaplama	Toplam puan
Etkilenen anatomik bölge: Aksilla, göğüs, inguinofemoral, perianal, perineal	(Etkilenen bölge sayısı x 3)	=...
Lezyonların tipi	Fistül sayısı x 4	=...
	Nodül sayısı x 2	=...
	Apse sayısı x 1	=...
	Skar sayısı x1	=...
	Diğer lezyonların sayısı (folikülit, püstül) x 0,5	=...
Lezyonların kapladığı total alan	2 lezyon arasındaki mesafenin <5 cm olduğu alan sayısı	=...
<ul style="list-style-type: none">Etkilenmiş her bölgedeki iki ayrı lezyonun arasındaki en uzun mesafe veyaBir bölgede tek lezyon varsa o lezyonun büyüklüğü	2 lezyon arasındaki mesafenin 5-10 cm olduğu alan sayısı	=...
	2 lezyon arasındaki mesafenin >10 cm olduğu alan sayısı	=...
Tüm lezyonlar normal deri ile ayrılmış mı?	Evet = 0	=...
	Hayır = 6	=...
Total skor		=...

Hidradenitis Süpurativa Hekimin Global Değerlendirmesi: Tedaviye yanıtı değerlendirilmede en çok kullanılan ölçektir. Bu yöntemin kısıtlılığı apse ve akıntılı fistül sayısı beşin çok üzerinde olan hastaların tedaviden fayda görseler bile akıntılı fistül sayısının beşin altına düşmediği durumda yeterli yanıtı gösterememesidir. HS-HGD Tablo 3'te görülmektedir.

evrelemesi, HS-HGD ve hastanın değerlendirmesine dayanan VAS skoru ve DYKİ ile karşılaştırılarak geğerliliği sağlanmışır (109).

Uluslararası Hidradenitis Süpürativa Şiddet Skor Sistemi (IHS4): Avrupa HS Vakfı üyeleri tarafından yapılan 236 hastanın dahil edildiği bir çalışma ile HS-HGD ve modifiye Sartorius skoru ile karşılaştırılarak geğerliliği doğrulanmışır (110). Bu ölçekte her bir nodül 1 puan ile çarpılır, her bir apse 2 puan ile çarpılır ve her bir tünel 4 puan ile çarpılarak elde edilen tüm puanlar toplanır. Sonuçta elde edilen puan ≤ 3 ise hafif, 4-10 puan ise orta, ≥ 11 puan ise şiddetli olarak değerlendirilir.

Hidradenitis Süpürativa Şiddet Değerlendirmesi: Modifiye Sartorius skoru ve Hurley evreleme sistemi ile korelasyon göstermiş ve HS şiddetini değerlendirmek için yeterli duyarlılıkta bir ölçek olduğu bildirilmiştir (111). Hidradenitis Süpürativa Şiddet Değerlendirmesi tablo 4'te görölmektedir.

Tablo 4. Hidradenitis süpürativa şiddet değerlendirmesi

Etkilenen Alan	İnfalomatuar ve/veya ağrılı lezyon (fistül dışı)	Fistül	Son 4 haftada yeni çıkan ya da alevlenen çıban sayısı	Ağrı şiddeti	Skor
0	0	0	0	0-1	0
1-2	1-4	1-2	1-2	2-4	1
3-5	5-9	3	3-4	5-6	2
≥ 5	≥ 10	≥ 4	≥ 5	≥ 7	3

Bu ölçekler sadece hastalığın şiddetine göre değerlendirmeye izin verir. Hastanın ağrı, kaşıntı ya da günlük hayatının etkilenmesini değerlendiren hasta merkezli ölçeklerin de kullanılması önerilmektedir. Hasta bazlı ölçeklerden bazıları VAS gibi ağrı ve kaşıntıyı değerlendirmek için kullanılan NRS ve DYKİ'dir (112, 113).

2.1.9. Ayırıcı tanı

Foliküler Piyodermiler (folikülit, fronkül, karbonkül): Merkezinde folikülosebase ünitenin bulunduğu enfektif durumlardır. Enfektif folikülit, yüzeysel, çoklu, püstüler lezyonlarla karakterizedir. Bu enfeksiyon nodüler hale gelirse fronkül yani çıban adını alır. Birden çok nodülün birleşmesiyle karbonkül oluşur. Hidradenitis süpürativanın aksine bu lezyonlar uygun antibiyotiğe hızla yanıt verir ve tekrarlayıcı karakter göstermezler. Foliküler piyodermiler komedon, sinüs traktı ve hipertrofik skara neden olmaz.

Akne Vulgaris: Akne vulgaris ve hidradenitis süpürativa benzer lezyonlarla ortaya çıkabilir. Açık komedonlar, inflamatuvar nodüller ve hipertrofik skarlar her iki durumda da görülebilir. HS lezyonlarının dağılımından farklı olarak akne vulgaris yüzde, üst gövdede görülür. Her iki hastalığın beraber görüldüğü durumlar da vardır.

İntergluteal Pilonidal Hastalık (Pilonidal Sinüs): Pilonidal sinüs, HS'nin de içinde bulunduğu foliküler oklüzyon tetradının bir komponentidir. HS tanılı hastalarda aynı zamanda intergluteal pilonidal hastalık görülebilir (114). Kontrollerle karşılaştırıldığında HS tanılı hastalarda pilonidal sinüsün beş kat daha sık görüldüğü vaka kontrol çalışmalarında bildirilmiştir (9).

Crohn Hastalığı: Crohn hastalığının perianal ve genital tutulumunda abse, sinüsler, fistüller, bıçak kesiği ülserler görülebilir. Hastada bilinen gastrointestinal Crohn hastalığı varsa tanı koymak kolaylaşır fakat bu iki hastalığın beraber olduğu hastalar da bildirilmiştir (59).

Granüloma İnguinal: Klebsiella granulomatis'in neden olduğu cinsel yolla bulaşan bir hastalıktır. Lezyonları genellikle vulva, skrotum, inguinal ve uyluk medialinde yer alan kolay kanayan, kötü kokulu kırmızı ülserler ve granülasyon dokusudur. Neden olan organizma kültüre edilemez. Biyopsi ile Donovan cisimcikleri gösterilebilir.

Diğer durumlar: Aktinomikoz, anal fistül, kedi tırmığı hastalığı, selülit, inflame epidermoid kist, iskiyorektal apse, lenfograduloma venereum, nokardiyozis, noduloülseratif sifiliz, perirektal apse, tüberküloz apsesi ve tularemidir (115). HS ayırıcı tanısı Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Hidradenitis süpurativa ayırıcı tanısı (77)

Bakteriyel enfeksiyonlar Folikülit Fronkül Karbonkül Apse Nokardiyozis Atipik mikobakteriyel apse Granuloma inguinale Lenfogranuloma venereum Nodüloülseratif sifiliz	Derin Fungal Enfeksiyonlar Blastomikozis Sporotrikozis Kromoblastomikozis Miçetoma
Kistler Pilonidal kist Epidermoid kist Bartholin kisti Steatokistoma multiplex Sebase veya trikilemmal kist	Diğer Durumlar Dev komedonlar Akne keloidalis Akne fulminans Rozasea fulminans Kutanöz Crohn hastalığı Boğulmuş inguinal herni Piyoderma gangrenozum Katlantı yerlerinin amikrobiyal püstülozu Skrotal, vulvar, anal ve vulvovajinal fistüller

2.1.10. İlişkili hastalıklar ve sendromlar

Metabolik sendrom: Metabolik sendrom tanısı abdominal obezite (bel çevresi kadın ≥ 88 cm, erkek ≥ 102 cm), dislipidemi (trigliserid ≥ 150 mg/dl ve/veya TG yüksekliği için farmakolojik tedavi alıyor olmak, HDL kolesterol kadın < 50 mg/dl, erkek < 40 mg/dl ve/veya düşük HDL nedeniyle farmakolojik tedavi alıyor olmak), hipertansiyon ($\geq 130/85$ mmHg ve/veya antihipertansif tedavi alıyor olmak) ve diyabetes mellitus (açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dl ve/veya kan şekeri yüksekliği için tedavi alıyor olmak)

kriterlerinin en az üçünün olmasıyla konulur (7). HS tanılı hastaların yaklaşık %40'ında metabolik sendrom tespit edilmiştir (116). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada hastaların %24,8'inin tip 2 diyabeti olduğu bildirilmiştir. HS tanılı hastalarda diyabet için rutin araştırma yapılmasının gerekliliğini inceleyen bir çalışmada çalışmaya katılan 256 HS tanılı hastanın %20'sinin bilinen diyabeti olduğu tespit edilmiştir (117).

Kardiyovasküler hastalık: HS hastaları arasında en sık ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Finlandiya kayıt sisteminde HS tanılı hastaların KVH nedeniyle ölüm yaşı ortalama 60.5, bu değer psöriyazis için 71.1 ve normal popülasyon için 75.2 olarak bildirilmiştir (118). Hidradenitis süpürativanın karotid plak varlığı ile belirgin olarak ilişkili olduğu aynı zamanda subklinik aterosklerozun sıklığının da HS'de arttığı gösterilmiştir (119).

İnsülin direnci: HS hastaları arasında insülin direnci yaygındır (120). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HS tanılı hastalarda sırasıyla insülin direnci oranı %16 ve %43 olarak bildirilmiştir (121).

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları: Hidradenitis süpürativa ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarının ortak patojenik mekanizmaya sahip oldukları ileri sürülmüştür. Her iki durumun varlığı SULT1B1 ve SULT1E1 genleri ile ilişkilendirilmiştir (122). Amerika'da Crohn hastalığı prevalansı HS tanılı hastalarda %2, normal popülasyonda %0,6 olarak bildirilmiştir (123). Kore'den yapılan çalışmada bu ilişki gösterilememiştir (12). Ülseratif kolit ve HS ilişkisini inceleyen bir metaanalizde Koreli hastalarda risk oranı 1,51 olarak tespit edilmiştir (12).

İnflamatuvar artrit: HS tanılı hastalarda inflamatuvar artrit riski normal popülasyona göre 3 kat artmıştır (124).

Akne vulgaris: Elli beş milyondan fazla hasta ile yapılan popülasyon bazlı bir çalışmada HS tanılı yetişkin hastalarda akne sıklığı %15,2, HS tanısı olmayan yetişkinlerde %2,9 olarak bildirilmiş ve arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur($p<0.001$) (125).

Foliküler Oklüzyon Tetradı: HS, akne konglobata, dissekan selülit, pilonidal sinüs dörtlemesinden oluşur. Bu dört durumda da anahtar patojenik olayın foliküler oklüzyon olduğu düşünülmektedir (77).

PASH Sendromu: Piyoderma gangrenozum, akne, hidradenitis süpürativa tanısı olan hastaları tanımlar. Mevcut sendroma sahip olan hastalarda yapılan genetik çalışmalarda inflamazom komponentlerini kodlayan PSTPIP1 geninde mutasyon tespit edilmiştir (126).

PAPASH Sendromu: Piyojenik artrit, piyoderma gangrenozum, akne, hidradenitis süpürativa durumlarının oluşturduğu ve bu hastalıkların baş harfleri ile tanımlanan bir sendromdur. Sendroma sahip olanlarda PSTPIP1 geninde mutasyon tespit edilmiştir (126).

PASS Sendromu: Piyoderma gangrenozum, akne vulgaris, HS ve ankilozan spondilit tanılarının bir arada bulunduğu durumu tanımlar.

Pilonidal sinüs: Foliküler oklüzyon ile karakterize olduğu için HS ile birlikteliği beklenen bir durumdur. Pilonidal sinüs tanısı HS tanısı olan hastalarda kontrol grubuna göre beş kat daha fazla bulunmuştur (12). Pilonidal sinüs HS spektrumu içinde değerlendirilebilir (127).

Psöriyazis: HS ve psöriyazis ilişkisi Birleşik Krallık'ta yapılan çalışmalarda gösterilememiş olsa da Güney Kore'de yapılan çalışmada 4,58 ve Danimarka'dan yapılan çalışmada 2,99 kat artmış risk bulunmuştur (9, 12, 128).

Mental sağlık: HS tanılı hastalarda %21 oranında depresyon varlığı bildirilmiştir (129). Bu hastalarda depresyon, anksiyete ve tamamlanmış intihar daha sık görülmektedir (130).

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF): Sıklıkla Akdeniz ve Orta Doğu ülkelerinde görülen otoinflamatuvar genetik bir hastalıktır. Özellikle Türkiye ve İsrail'den yapılan çalışmalarda HS ile güçlü birliktelik bildirilmiştir (131).

Malignite: HS tanılı hastalarda lenfoma (Hogkin lenfoma, non-Hodgkin lenfoma ve kutanöz T hücreli lenfoma) prevalansı artmıştır (132).

Genetik hastalıklar: Dowling-Degos hastalığı, Down sendromu, KID (Keratitis Ichthyosis Deafness) sendromu, Pakionişi konjenita sendromu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (133, 134).

Diğer durumlar: PKOS, obstrüktif uyku apnesi, piyoderma gangrenozum, nonalkolik steatohepatit olarak sayılabilir.

2.1.11. Prognoz ve komplikasyonlar

Hastalığın prognozu ile ilgili az bilgi mevcuttur. Uzun dönem takiplerde gerçek yaşam verileriyle elde edilen bilgilere göre tedavi alan hastaların yaklaşık üçte birinde remisyon sağlanırken üçte bir hastada değişiklik olmadığı ya da hastalığın kötüleştiği diğer üçte birlik hastada hastalığın şiddetinin azaldığı bildirilmiştir (135). Hastalığa birçok komorbiditenin eşlik etmesi, özellikle kardiyovasküler olaylar nedeniyle artmış mortalite riski vardır (136).

Akut komplikasyonlar: *Staf. aureus* ve *strep. pyogenes* ile enfekte olması

Kronik Komplikasyonlar: Striktür, kontraktür, lenfatik obstrüksiyon, lenfödem, depresyon, intihar, anemi, hipoproteinemi, amiloidoz, artrit, üretra, mesane, rektum fistülü, skuamöz hücreli karsinom olarak sayılabilir.

Skuamöz hücreli karsinom: 2016 yılında yapılan bir derlemede HS tanısı olup SCC ile komplike olan hasta sayısı 80 olarak bildirilirken bu hastaların %87'si erkek ve ortalama hastalık süresi 52 yıl idi (137). Aynı çalışmada SCC ile komplike olan bölgelerin perianal, perineal ve gluteal bölge olduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada HS ilişkili SCC prevalansı %4,6 olarak bildirilmiştir (138).

2.1.12. Tedavi

2.1.12.1. Genel öneriler

Yaşam tarzı değişikliği: Sigaranın bırakılması, kilo verilmesi, hijyenin artırılması, deodorant kullanımının azaltılması, tıraş sıklığının azaltılması ve sıkı kıyafet giyilmemesi gibi yaşam tarzı değişiklikleri kanıtlar az olsa da önerilir (139-141).

2.1.12.2. Topikal tedavi

Topikal tedaviler: Cilt temizleyicileri, keratolitik ajanlar ve antibiyotiklerdir. Lokal temizleyici ajanlar ampirik olarak kullanılabilir. Bu amaçla klorhekzidin, çinko piriton, benzoil peroksit kullanılabilir (142). Topikal antibakteriyel ürünlerin kullanımı uzman görüşü kanıt gücündedir (143).

Rezorsinol: Keratolitik ve antiseptik özelliği bulunmaktadır. %15'lik krem formu günde iki kere Hurley evre 1 veya 2 şiddetinde HS tanılı olan 12 kadın hastaya uygulanmış, ağrıyı ve apsenin kalış süresini azalttığı görülmüştür (144). Kontakt dermatit riski vardır. Lezyonların aktif olduğu dönemde 2x1, gerilediği dönemde 1x1 idame olarak kullanılabilir.

Klindamisin: Hidradenitis süpurativada klinik çalışması yapılan tek topikal antibiyotik klindamisindir. Püstülleri azaltmakla beraber bakteriyel direnç geliştirme riski vardır (143). Lokalize Hurley evre 1 ve hafif şiddetli Hurley evre 2'de özellikle derin yerleşimli inflamatuvar nodüllerin (apseler) olmadığı durumlarda kullanılabilir. %1'lik losyon formunun günde iki kere üç ay boyunca kullanımı önerilmektedir.

İntralezyonel steroid: Tekrar eden inatçı lezyonlarda, akut alevlenmelerde hızlı yanıt için (5-10 mg/ml) intralezyonel steroid uygulanabilir. 10 mg/ml dozunda yaklaşık 0,2-2 ml hacminde uygulanan intralezyonel steroid uygulamasının lezyonlardaki eritem, ödem, süpürasyon ve boyutu azalttığı görülmüştür (145). Yine aynı çalışmada vizüel ağrı skorunu bir günde anlamlı miktarda azalttığı gösterilmiştir. Yüksek dozlarda (20-40 mg/ml) yapılan uygulamalarda da etkin olduğu gösterilmiştir (146). Bakteriyel süperenfeksiyondan şüphelenildiğinde tedaviden kaçınılmalıdır.

2.1.12.3. Sistemik tedavi

2.1.12.3.1. Antibiyotikler

Tetrasiklin: Tetrasiklinler, 30s ribozomal subünitine bağlanarak bakteriyostatik etki meydana getirirler. Nötrofil migrasyonu, nitrik oksit sentaz inhibisyonu, proinflamatuvar sitokinlerde (IL-1 beta ve TNF-alfa) azalma, antiinflamatuvar sitokinlerde (IL-10) artış ve anjiyogenezin inhibisyonunu sağlarlar. Hastalık şiddetini %30 oranında azalttığı görülmüştür (147). Tetrasiklinin günde iki kere 500 mg 4 ay

boyunca kullanımı Hurley evre 1 ve hafif şiddetli Hurley evre 2’de ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir (89). HS tanılı hastalarda oral tetrasiklin ile ilgili randomize plasebo kontrollü çalışma yoktur (148). Gebelerde ve dokuz yaş altı hastalarda kontrendikedir.

Klindamisin-Rifampisin: Rifampisin, çoğu gram pozitif ve bazı gram negatif bakterilere etkili geniş spektrumlu bir antibiyotiktir (149). Klindamisin protein sentezini inhibe eden polimorfonükleer lökosit kemotaksisini baskılayarak inflamasyonu modifiye eden bir antibiyotiktir (150). Klindamisin günde iki kere 300 mg, rifampisin ya günde bir kere 600 mg ya da günde iki kere 300 mg olarak oral yolla kullanılır. 8-12 hafta kullanımı önerilmektedir. Herhangi bir Hurley evresinde aktif inflamatuvar lezyonda etkilidir (89). En sık yan etkileri bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal sistem üzerine olan yan etkilerdir, bu yan etkiler yapılan çalışmalarda hastaların %13-43’ünde görülmüştür (151).

Metronidazol-Moksifloksasin-Rifampisin: Metronidazol antiprotozoal bir ajan olmakla beraber gram negatif anaerobik bakterilere de etkilidir. Moksifloksasin, geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. DNA topoizomeras inhibisyonu yaparak etki gösterir. *Staf. aureus* ve *strep. pyogenes* üzerine etkilidir. Önerilen doz günde 1x400 mg moksifloksasin, 3x500 mg metronidazol ve 3x300 mg rifampisin şeklindedir (143).

Dapson: Antibakteriyel ve antiinflamatuvar özellikleri olan sülfon grubu bir ilaçtır. Nötrofil kemoatraktanların inhibisyonu üzerinden etki eder. IL-8 ve TNF-alfa miktarını azaltır. Tedavi öncesi bazal tam kan sayımı, renal ve hepatik fonksiyonlar gözden geçirilmeli, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) düzeyleri kontrol edilmelidir. Hurley evre 1 ve 2’de kullanılabilir. Önerilen doz 25-50mg/gündür. Tedavi süresi ortalama üç aydır (89). Yakın zamanda yapılan dapson ve ek tedavi alan 135 hastayı içeren bir derlemede hastaların %62,2’sinin değişen oranlarda tedaviye yanıt verdiği bildirilmiş fakat bu yanıtın sadece dapsona atfedilemeyeceği ve randomize kontrollü çalışmaların gerekliliği vurgulanmıştır (152).

Ertapenem: Geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Yapılan bir çalışmada 30 hastaya 1gr/gün dozunda intravenöz olarak ertapenem verildiğinde Hurley evre 1 ve 2 HS tanısı olan hastalarda tam kür sağlanmış, fakat ilaç bırakıldıktan sonra nüks

görülmüştür (153). Cerrahi tedavi öncesinde ya da temel tedavinin öncesinde hızlı yanıt için kısa süreli kullanılabilir (154).

Sistemik antibiyotikler ile ilgili en önemli endişe antibiyotik direncinin gelişmesidir. Yapılan bir çalışmada 69 HS tanılı hastanın %75'inde monobaktamlara, %64'ünde tetrasiklinlere, %51'inde linkozamidlere karşı direnç bildirilmiştir (155). Antibiyotik direncini önlemek için geniş spektrumlu antibiyotiklerin birlikte kullanımı önerilmektedir (151).

2.1.12.3.2. Hormonal tedaviler

Hormonların HS patogenezindeki yeri halen tartışmalıdır. Puberteden önce nadir görülmesi, kadınlarda daha sık görülmesi, premenstrual dönem ve gebelikte alevlenmesi gibi durumlar hormonların hastalık üzerindeki etkisine işaret etmektedir. Androjenler hidradenitis süpürativayı etkiler. Bazı hastaların lezyonlarının gebelik veya adet döneminden etkilendiği bildirilmiştir (75, 156). Etinil östradiol/norgestron ve etinil östradiol/siproteron asetat kombinasyonunun karşılaştırmalı çalışmasında her iki ilacın da benzer etkinlikte olduğu bulunmuştur (157).

Östrojen içeren kombine oral kontraseptifler, spironolakton, siproteron asetat, metformin, finasterid uygun olan kadın hastalara önerilirken sadece progesteron içeren oral kontraseptiflerin HS lezyonlarını kötüleştirebileceği düşünüldüğünden kaçınılması önerilmiştir (143). Hormonal tedavi için uygun olan hastalar menstrual anormallik, hiperandrojenizm bulgusu (sebore, akne, hirsütizm, androjenetik alopesi) ve artmış serum androjen seviyesi olan hastalardır (89, 158).

2.1.12.3.3. Retinoidler

HS'de genel olarak asitretinin isotretinoinden daha üstün olduğu düşünülmekle birlikte karşılaştırmalı çalışması yoktur (143).

İzotretinoin: HS'de kullanımının amacı; duktal hiperkornifikasyonu azaltıp foliküler oklüzyonu ve rüptürü ortadan kaldırmaktır. Sebace bez hacmini ve gland fonksiyonunu azaltır. Etkinliği düşük bir ilaçtır. Önerilen doz şeması: 0,5-1,2 mg/kg/gün şeklindedir. İki yüz dokuz hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada %18,7 hasta oral izotretinoin kullanmıştır. Bu hastaların %35,9'u tedaviye yanıt vermiş ve %64,1'i yanıt

vermemiştir. Bu çalışmada tedaviye yanıt veren hastaların genellikle pilonidal sinüs öyküsü olduğu ve kistik akneye sahip olmanın tedaviye iyi yanıtı göstermediği bildirilmiştir (159). Başka bir çalışmada oral izotretinoine aknenin eşlik ettiği daha az şiddetli hastalık, daha genç hasta, daha az kilo gibi özelliklere sahip olan hastaların daha iyi yanıt verdiği görülmüştür (160).

Asitretin: Etretinat metabolitidir ve yarı ömrü etretinattan kısadır. Hücre diferansiasyonunu normalize eder ve keratin proliferasyonunu azaltarak kornifiye tabakanın incelmelerini sağlar. Asitretinin etkinliğini değerlendiren bir çalışmada, 17 HS tanılı hasta sadece oral asitretin ile ortalama dokuz ay boyunca tedavi edilmiş ve %47 hasta hidradenitis süpurativa şiddet indeksinde anlamlı düşüş gösterirken %47 hasta ise etkisizlik ve yan etki nedeniyle tedaviyi bırakmıştır (161).

2.1.12.3.4. İmmüsupresanlar

Metotreksat: Folat antagonistidir. HS için kısıtlı veri bulunmaktadır. Bir çalışmada 15 hasta dahil edilmiş, primer tedavisi metotreksat olan hastalar ve biyolojik ajan ile beraber metotreksat alan hastalar karşılaştırılmış olup sadece metotreksat alan hastaların HS-HGD'sinde ve lezyon sayılarında değişiklik olmadığı bildirilmiştir (162). HS için kullanımı önerilmez.

Azatiyoprin: Pürin antagonisti olarak immüsupresif, immünmodülatör ve antiinflamatuvar etkiye sahiptir. Dokuz hastayı kapsayan bir çalışmada 0,5-1 mg/kg/gün dozunda 1-8 aylık kullanımda bu hastaların 4'ü kısmi yanıt vermiştir (163).

Siklosporin: Kalsinörin inhibisyonu ile immüsupresif etkiye sahiptir. Spesifik olarak T lenfositler inhibe olur. TNF-alfa ve IL-2 miktarı azalır. Vaka bildirimlerinde (yirmiden az sayıda) 5 mg/kg/gün altındaki dozlarda kullanıldığında düşük etkinlikte olduğu görülmüştür (164).

Sistemik steroid: Antiinflamatuvar, immüsupresif, antiproliferatif, vazokonstriktif etkilere sahiptir. Kısa süreli yüksek doz sistemik steroid kullanımı akut dönemde önerilebilir (143). Yüksek doz sistemik steroid tedavisi 0,5-0,8 mg/kg/gün dozunda oral prednizolon şeklinde başlanabilir. Hastalık süresinin uzun olması ve sık alevlenmelerin olması düşük doz steroid kullanımını gündeme getirmiştir. Dirençli HS

hastalarının (n=13) dahil edildiği bir çalışmada hastaların primer tedavilerine (antibiyotik, oral retinoid, biyolojik ajan) düşük doz steroid (10 mg/gün prednizon) eklenmiş ve 11 hastada klinik yanıt alınmıştır (165). Adalimumab tedavisine yanıtız 5 hastanın mevcut tedavisine düşük doz sistemik steroid eklenmesiyle yanıt alınmıştır ve bu durum sistemik steroidin adalimumaba gelişen nötralizan antikorları baskılamasıyla açıklanmıştır (165).

2.1.12.3.5. Biyolojik ajanlar

İmmünmodülatör ajanlar HS patofizyolojisi hakkında artan bilgilerle beraber son zamanlarda HS tedavisinin köşe taşı olmuştur. Özellikle TNF-alfa, interlökin-1 (IL-1), interlökin-12 (IL-12), interlökin-23 (IL-23) ve interlökin-17 (IL-17) potansiyel tedavi yollarıdır. İlk kez biyolojik ajanların HS için kullanılabileceği, İBH nedeniyle infliksimab alan hastada HS lezyonlarının düzelmesiyle gündeme gelmiştir (166).

Adalimumab: Adalimumab, FDA ve EMA tarafından hidradenitis süpürativa tedavisi için ilk ve tek onaylı biyolojik ajandır (167). Randomize, prospektif, çift kör, plasebo kontrollü PIONEER I ve II çalışmaları ile etkinliği %41,8 ile %58,9 arasında bildirilmiştir (168). İki haftada bir 40 mg dozlamaya ile başarılı sonuçlar elde edilememiş olup optimum dozu ilk gün 160 mg, 15. gün 80 mg, 29. gün 40 mg ve devamında haftada bir 40 mg subkutan şeklinde belirlenmiştir (108). FDA tarafından onaylı olan dozlamaya bu şekildedir (169, 170). Daha sonra PIONEER I ve II çalışmalarının açık etiketli uzatma çalışması ile adalimumabın etkinliği, güvenilirliği ve ilaçta sağ kalımı 96 haftaya kadar incelenmiştir (171). Adölesanlarda adalimumab kullanımı (≥ 12 yaş) kiloya göre belirlenir: 30-60 kg arasındaki hastalar için ilk gün 80 mg bir hafta sonra 40 mg ve devamında iki haftada bir 40 mg önerilirken 60 kg üzeri hastalar için yetişkinlerle aynı doz şeması önerilir (172). Japonya'dan 15 hasta ile yapılan bir açık etiketli faz III çalışmasında iki haftada bir 80 mg adalimumab subkutan uygulanan hastalar ile haftada bir 40 mg uygulanan hastalar arasında etkinlik ve yan etki farkı bulunamamıştır (173).

İnfliksimab: TNF-alfaya karşı geliştirilen kimerik IgG1 monoklonal antikorudur. Fare ve insana ait komponentler içermektedir. 0. 2. 6. haftalarda ve devamında her 8 haftada bir 5 mg/kg dozunda intravenöz olarak uygulanması orta ve şiddetli HS için

adalimumaba yanıtız hastalarda ikinci basamak tedavi olarak önerilir. 12 hafta sonra yanıt alınmazsa tedavinin değiştirilmesi önerilmektedir. Optimal doz belli olmamakla beraber bir çalışma 5 mg/kg dozun her 4 haftada bir uygulanmasını 8 haftada bir uygulanmasına göre üstün bulmuştur (155). Tek merkezli, çift kör, plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada 15 hasta 0. 2. 6. haftalarda ve devamında her 8 haftada bir 5mg/kg dozunda infliksimab tedavisi alırken 18 hasta plasebo almıştır. Sonuçta infliksimab kullanan 15 hastanın 4'ü (%27), plasebo alan 18 hastanın 1'inde sekizinci haftada hidradenitis süpürativa şiddet ölçeğinde %50 den fazla azalma olmuştur. Fakat bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.092) (174). Uzman görüşüne göre doz 10 mg/kg her 4 ya da 8 haftada bire titre edilebilir (143). İnfliksimaba karşı gelişen otoantikörlerin oluşumunu engellemek için metotreksat ile kombine edilebilir.

Anakinra: İnsan rekombinant IL-1 reseptör antagonistidir. Plasebo kontrollü bir çalışmada 10 hasta günlük 100 mg anakinra 10 hasta ise plasebo almıştır. Anakinra alan 10 hastanın altısı ve plasebo alan on hastanın ikisinin 12. haftada hidradenitis süpürativa aktivite skorunun düştüğü gözlenmiştir (175). Anakinra, TNF blokörlerine yanıtız hidradenitis süpürativa hastalarında önerilebilir (143).

Ustekinumab: IL-12 ve IL-23'ün p40 subünitine karşı geliştirilen tam insan monoklonal antikordur. Orta-şiddetli hidradenitis süpürativası olan 17 hastanın dahil edildiği açık etiketli bir çalışmada 12 haftada bir 45 mg ya da 90 mg (kilo>100 ise) kullanımıyla %46,3 hastada modifiye sartorius skorunda, 8 hastada 40. haftada inflamatuvar lezyon sayısında %50 azalma görölmekle beraber DYKİ ve VAS skorunda anlamlı değişiklik görölmemiştir (176). Daha sonra 10 hasta ile yapılan başka bir çalışmada HS-HGD üzerine %70, VAS üzerine %80 iyileşme ve %76 hastada klinik iyileşme bildirilirken ciddi yan etki bildirilmemiştir (177).

Etanersept: Etanersept, insan IgG1'in Fc kısmına bağlı, TNF-alfa reseptörünün hücre dışı kısmını içeren dimerik füzyon proteindir. Membrana bağlı TNF-alfa reseptörlerine yarışmal olarak bağlanır. Haftada bir 50 mg ya da 100 mg dozunda kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada haftada iki gün 50 mg etanersept verilen 10 hasta ve plasebo verilen 10 hastanın 12 haftalık tedavi sonuçlarında anlamlı değişiklik bulunmamıştır (178). HS tedavisi için ilk seçilecek biyolojik ajanlardan değildir.

Sekukinumab: IL-17A'ya karşı insan monoklonal IgG1 antikordur. Açık etiketli, 20 hastayı içeren bir çalışmada tüm hastalar başlangıçta haftada bir 300 mg subkutan sekukinumab uygulanacak şekilde yükleme dozunun ardından iki kola ayrılmıştır. Hastaların 9'u dört haftada bir 300 mg, geri kalan 11 hasta iki haftada bir 300 mg subkutan yolla sekukinumab tedavisi almıştır. Hastaların %70'i 24. haftada HiSCR skorunda anlamlı gerileme göstermiştir (179). Kashetsky ve arkadaşlarının 2022 yılında yayınlanan IL-17 inhibitörlerinin HS tedavisindeki etkisini araştıran 128 hastayı içeren derlemesinde sekukinumab, brodalumab ve iksekizumab ile tedavi edilen hastalar değerlendirilmiş ve sekukinumab alan hastaların %57,1'inde anlamlı yanıt elde edildiği gösterilmiştir (180).

2.1.12.4. Cerrahi tedavi

Cerrahi yöntemler tek başına ya da ilaçlarla kombine olarak kullanılabilir. İngiltere'den 53 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastalara en sık eksizyon ve primer kapama yöntemi ile cerrahi tedaviye başlanmış, 24 hafta takip edilen hastalarda ortalama yara iyileşme süresi 8 hafta olarak bildirilmiştir. İlk cerrahiden sonra rekürrens oranı %30, ikinci cerrahi sonrası %25 ve üçüncü cerrahi sonrası %23 olarak bulunmuştur (181). Fertitta ve ark. Fransa'dan yaptığı 75 hastalık çalışmada postoperatif rekürrens %35, Ovardja ve ark. Hollanda'dan yaptığı 54 hastalık çalışmada postoperatif rekürrens oranı %32, Bouazzi ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptıkları ve 54 çalışmayı içeren derlemesinde de postoperatif rekürrens oranı %20 bulunmuştur (182-184). Bu çalışmalarda genel olarak enfeksiyon, dehisans, hipergranülasyon en sık görülen komplikasyon olarak bildirilmiştir.

Parsiyel Eksizyon ve Küretaj: Hurley evre 1 ve 2 olan hastalarda elektrokoterizasyon ve derroofing yöntemi uygulanabilir. Parsiyel eksizyonun rekürrens riski radikal yöntemlere göre çok daha yüksektir.

Total Eksizyon: Birçok cerrah total eksizyonu tercih etmektedir. Bir çalışmada 106 işlem sonrası hiçbir hastada rekürrens görülmemiştir (185).

Primer Kapama

Derhal veya Gecikmeli Kayma Grefti ile Rekonstrüksiyon

Deri Grefti ve Negatif Basıncılı Yara Yeri İyileşmesi ile Rekonstrüksiyon

Flep Plasti ile Rekonstrüksiyon: Myokutanöz flep yada fasiokutanöz fleplerle rekonstrüksiyon düşük rekürrens sağlar (186).

Deroofing ve STEEP (Skin Tissue Saving Excision With Electrosurgical Peeling):

Ofis şartlarında yapılabilecek bir işlemdir. İşlem öncesi klorheksidin ile deri temizliği sağlandıktan sonra lidokain %1 ve adrenalın 1:200 kombinasyonu ile anestezi sağlanır. Tüneller mürekkeple işaretlendikten sonra elektrokoterle lezyonların çatıları kaldırılır. Van der Zee ve ark. 73 lezyona yaptıkları deroofing işlemi sonrası ortalama 34 ay izlem süresi içinde %83 hastada rekürrens olmadığını tespit etmiştir (187).

2.1.12.5. Lazer ve ışık tedavileri

2.1.12.5.1. Karbondioksit lazer tedavisi

Avrupa tedavi kılavuzuna göre kanıt düzeyi 1b, tavsiye gücü A'dır (11). Karbondioksit lazer ile yapılan bir retrospektif çalışmada 61 hasta, 185 bölge ve toplam 154 seans ile 1-19 yıl takipte rekürrens oranı %1,1 olarak bulunmuştur (188). Başka bir retrospektif çalışmada 34 hasta dahil edilmiş ve ortalama iyileşme süresi 4 hafta, rekürrens oranı %11,8 olarak bulunmuştur (189). Aynı çalışmada %73,5 hastada işlem yapılan yerin dışında alevlenme görülmüştür. Farklı bir çalışmada 34 hastanın %95'i fayda görmüş, %29'unda rekürrens görülmüştür (190).

2.1.12.5.2. Nd:YAG lazer tedavisi

HS kıl foliküllerinden köken alan bir hastalık olduğu için burayı hedef alan lazerlerin kullanımını gündeme gelmiştir. Hurley evre 2 ve 3 olan 22 hastanın dahil edildiği prospektif, randomize kontrollü çalışmada hastalara 3 ay boyunca ayda bir lazer uygulanmıştır. Tedaviden 3 ay sonra yapılan değerlendirmede HS alan şiddet indeksinde anlamlı gerileme varken ($p < 0,02$) kontrol alanlarında değişiklik olmadığı görülmüştür ($p > 0,5$) (191).

2.1.12.5.3. IPL lazer tedavisi

IPL lazer ile yapılan randomize kontrollü bir çalışmada 18 HS tanılı hastanın bir taraf aksilla, inguinal ve meme altı bölgesi haftada iki kere dört hafta boyunca IPL lazer ile

tedavi edilirken karşı taraflar tedavisiz bırakılmıştır. 12. ayda yapılan değerlendirmede klinik olarak anlamlı iyileşme görülmüştür (192).

2.1.12.5.4. Fotodinamik tedavi (FDT)

Fotodinamik tedavi HS için güvenilir olan etkinliği tam olarak kanıtlanamamış bir tedavi yöntemidir. Gamissans ve ark. tarafından 2022 yılında yapılan retrospektif bir çalışmada 41 HS tanılı hasta metilen mavisi ve diod lamba ile FDT almıştır. Sonuçlar yüksek frekanslı ultrason ile değerlendirilmiş ve lezyon boyutlarında anlamlı küçülme sağlanmıştır (193). Hurley evre I ve II için güvenli bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmüştür.

2.1.12.6. Diğer tedaviler

Metformin: Hepatik glukoz üretimini azaltarak ve periferde insüline duyarlılığı arttırıp hücre içine glukoz alımını kolaylaştırarak hipoglisemi sağlayan oral bir ajandır. Diyabet ve metabolik sendromun başlamasını geciktirme ya da engellemeye yardımcı olur. Metformin Th17, Treg hücrelerini azaltarak ve NFkB (nükleer faktör kappa B) kompleksini baskılayarak IL-6, TNF-alfa, IL-17 gibi antiinflamatuvar sitokin salınımını inhibe eder (194, 195). Metforminin HS tedavisinde kullanımını değerlendiren bir çalışmada 53 HS tanılı hasta ortalama 1.5 gr/gün dozunda metformini yaklaşık 11,3 ay kullanmıştır. Sonuçta metformin iyi tolere edilmiş (%11 hastada gastrointestinal yan etkiler gelişmiştir) ve %68 hastada anlamlı klinik yanıt görülürken %25 hastada değişiklik bildirilmemiştir (194).

Kolşisin: Mikrotübül polimerizasyonunu inhibe ederek sitokin salınımını azaltır. Ayrıca kemotaksis ve fagositozu da azaltır. Kolşisin için yapılan restrospektif bir çalışmada 44 HS hastası üç gruba ayrılarak bir grup sadece kolşisin (n=15), bir grup kolşisin ve 40 mg/gün doksisisiklin (n=15) ve diğer grup kolşisin ve 100 mg/gün doksisisiklin tedavisi almıştır. Sonuçta IHS4 ve DYKİ ile değerlendirilerek üç grupta da benzer şekillerde etkinlik olduğu bildirilmiştir (196).

Çinko Glukonat: Çinko, T hücrelerinin diferansiyasyonuna ve fonksiyonelliğine yardımcı olur. Çinkonun etkinliğinin antiinflamatuvar aktivitesi, nötrofil kemotaksisinin inhibisyonu, TNF-alfa, IL-6, metalloproteinaz üretiminin

düzenlenmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (197). Çinko glukonatın etkinliğini değerlendiren bir çalışmada 92 hafif-orta şiddetli HS tanılı hasta iki gruba ayrılarak, 47 hasta günlük 90 mg çinko glukonat ve 30 mg nikotinamid doksan gün boyunca alırken kontrol grubu olan 45 hasta herhangi bir tedavi almamıştır. Sonuçta 12. ve 24. haftalarda VAS, DYKİ ve uluslararası HS şiddet skor sistemi ile değerlendirildiğinde tedavi alan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı derecede fark olduğu görülmüştür ($p<0,005$) (198).

Botulinum Toksin: HS üzerine nasıl etkili olduğu tam olarak bilinmemekle beraber HS patomekanizmasına katkıda bulunduğu düşünülen hiperhidrozu azaltarak etki ettiği düşünülmektedir. Literatürde bildirilen altı vakada tedaviye yanıt alınması üzerine HS tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür (24). Uygulanacak alana göre değişmek üzere 40-250 ünite dozunda uygulanabilir (89).

Fumarik Asit Esterleri: IL-12 ve IL-23 seviyelerini düşürerek etki eder. Psöriyazis tedavisinde kullanılmaktadırlar. HS tanılı 7 hastaya 720 mg/gün dozunda 20 hafta boyunca kullanıldığında bir hastanın düzeldiği görülmüştür (199).

Ağrı Yönetimi: Ağrı HS tanılı hastalarda sık bildirilen ve yaşam kalitesini olumsuz olarak etkileyen bir semptomdur. Yakın zamanda yapılan 1795 HS hastasını içeren bir çalışmada hastaların %83,6'sında ağrı varlığı bildirilmiştir (200). Bu nedenle HS hastalarında ağrının yönetimi önemlidir. Ağrının yönetimi genellikle göz ardı edilmektedir (201). İlk seçenek tedavi günde maksimum 4 gr/gün olacak şekilde parasetamoldür. Etkisizliği durumunda ikinci tercih nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlardır. Bu gruptaki ilaçların birbirine üstünlükleri yoktur. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ile kontrol altına alınmayan hastalarda opioidler endikedir. Bu grupta bağımlılık riski en düşük olan kodein tercih edilebilir. Uzman görüşü, inflamasyon kontrol altına alındığında ağrının da kontrol edilebileceği yönündedir. Sistemik steroid, biyolojik ajanlar ve ertapenem ile ağrıya dramatik yanıt alınmaktadır (26).

2.1.12.7. Özel durumlarda tedavi

Pediyatrik HS tanılı 73 hasta ile yapılan bir çalışmada en çok tercih edilen tedavi ajanlarının antiseptiklerle yıkama, topikal ve sistemik antibiyotik olduğu bildirilmiştir

(202). Dokuz yaş altındaki hastalar, gebe ve emzirenlerde tetrasiklinlerden kaçınılmalıdır. Gebelerde retinoidler, hormon tedavileri, antibiyotik ve immünsupresanların çoğundan kaçınılmalıdır (143). Gebelerde topikal tedaviler, yaşam tarzı değişikliği ve cerrahi tedaviler ilk basamak olarak önerilir (143).

2.1.12.8. Geliştirilmekte olan tedaviler

Tablo 6. Geliştirilmekte olan tedaviler (77)

İlaç Adı	Hedef molekül
CSL324	G-CSF
Rizankizumab	IL-23 p19
Brodalumab	IL-17RA
Kannabis yağı	Kannabinoid reseptörü
İskalimab	CD40
Avakopan	C5a reseptörü
Guselkumab	IL-23 p19
Bermekimab	IL-1a
IFX-1	C5a
Bimekizumab	IL-17A ve IL-17F
Apremilast	PDE4

2.2. Adalimumab

Adalimumab, çözünebilir ve membrana bağlı TNF-alfayı inhibe eden tamamı insan IgG1 monoklonal antikorudur. Literatürde HS tedavisinde biyolojik ajan kullanılabilmesi için ilk olarak 2001 yılında Crohn tanısı olan bir hastada biyolojik ajan kullanımı sırasında HS lezyonlarının da gerilediği görülünce gündeme gelmiştir (166). Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında HS tanılı hastalarda serumda dolaşan TNF-alfanın daha yüksek olduğu fakat bunun hastalık şiddeti ile korele olmadığı bildirilmiştir (203). Bunun yanında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında HS tanılı hastaların lezyonel ve perilezyonel derilerinde TNF-alfa miktarı artmış olarak bulunmuş ve TNF-alfa miktarı ile hastalığın şiddeti arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (204). Adalimumab, tümör nekrozis faktör alfaya karşı geliştirilen ve orta-ileri şiddetli hidradenitis süpürativa için FDA tarafından onaylı olan ilk ve tek biyolojik ajandır (168). Mart 2015'te FDA tarafından 18 yaş ve üzeri orta-şiddetli hidradenitis süpürativa için onaylanmıştır. Toplamda 633 orta-şiddetli HS tanılı hastanın dahil

edildiği iki tane çok merkezli çift kör plasebo kontrollü faz III çalışmada (PIONEER I ve PIONEER II) 0. hafta 160 mg, ikinci hafta 80 mg, 4. hafta ve devamında her haftada bir 40 mg subkutan yolla ADA uygulanan hastalar plasebo alan hastalar ile karşılaştırıldığında hidradenitis süpürativa klinik cevap skorunda dördüncü haftada anlamlı azalma sırasıyla %50,6 ve %26,8 olarak bildirilmiştir (168). Ekim 2018’de ≥ 12 yaş HS tedavisi için FDA’dan onay almıştır (2).

2.2.1. Adalimumab’ın moleküler yapısı ve etki mekanizması

Adalimumab, 1330 aminoasitten oluşan yaklaşık 148 kilodalton ağırlığında, TNF-alfaya karşı geliştirilen IgG1 yapısında tam insan monoklonal antikorudur (2). Adalimumab, yüksek afinite ve spesifite ile membrana bağlı ve çözünebilir TNF alfaya bağlanır ve mTOR aktivitesini belirgin olarak azaltır (205). ADA etkinliğinin, doğal, adaptif immün sistem ve Th17 diferansiyasyonu için önemli olan mTORC1 sinyal yolağı üzerindeki etkisiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bir çalışmada 13 hastaya HS için standart dozlarda adalimumab tedavisi verildiğinde 16. haftada lezyonel deride mTOR gen ekspresyonunda belirgin azalma olduğu görülmüştür (205). Adalimumabın hücresele düzeyde etkinliğini gösteren iki çalışma yapılmıştır. Bunlardan birinde HS tanılı hastaların serumundan alınan periferale mononükleer kan hücrelerinden inkübasyon ortamında IL-17’nin defektif üretimi olduğu ve bunun ortama 10 mikrogram/ml adalimumab eklenmesiyle düzeldiği gözlemlenmiştir (206). Aynı çalışmada adalimumabın periferale mononükleer kan hücrelerinin fonksiyonu üzerinde süpresyon yapmadığı görülmüş ve bunun güvenilirliği gösterdiği vurgulanmıştır (206). İkinci çalışmada ise 9 tane HS tanılı hastanın 16 haftalık adalimumab tedavi sonrası lezyonlu cildinde neredeyse tüm sitokinlerin özellikle CD3+, CD4+ T hücreleri, daha az oranda CD20+ B hücreleri ve CD 138+ plazma hücrelerinin plasebo ile tedavi edilen gruba kıyaslandığında belirgin olarak azalmış olduğu görülmüştür (207).

2.2.2. Hidradenitis süpürativada adalimumab kullanımı

PIONEER I ve PIONEER II çalışmalarında adalimumabın haftada bir 40 mg dozunun psöriyaziste kullanılan iki haftada bir 40 mg doza göre anlamlı olarak daha etkili olduğu bulunmuştur. Prospektif bir çalışmada 154 hasta dahil edilmiş, bir gruba

haftada bir 40 mg, bir gruba iki haftada bir 40 mg adalimumab uygulanmış ve plasebo ile karşılaştırması yapılmıştır. 16. haftada bazal değerden iki kat fazla fayda gören hastalar oransal olarak sırasıyla %17,6, %9,9 ve %3,9 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmanın ikinci aşamasında haftada bir 40 mg ile iki haftada bir 40 mg kullanan hastalar yer değiştirmiştir ve 12. haftada etkinlik kaybı olduğu görülmüştür (108). En etkin dozun ilk gün 160 mg, 15. gün 80 mg, 29. gün 40 mg ve devamında haftada bir 40 mg olduğu belirlenmiştir (168). FDA tarafından onaylanmış olan dozlama bu şekildedir. Haftada bir 40 mg uygulayan ve iki haftada bir 40 mg adalimumab uygulayan gruplar arasında advers olay açısından anlamlı fark görülmemiştir (108, 208). Başka bir çalışmada 34 hastada 6 hafta ve daha kısa süreli aralar vermenin adalimumab etkinliğinde değişikliğe neden olmadığı bildirilmiştir (209).

2.2.3. Adalimumabın kontrendikasyon ve advers olayları

Tedaviye başlamadan önce hastalarda tüberküloz, viral hepatit, aktif enfeksiyon, HIV ve gebeliğin dışlanmış olması gerekmektedir. Adalimumab'ın kontrendikasyonları Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Adalimumabın kontrendikasyonları

Kesin Kontrendikasyonlar	Rölatif Kontrendikasyonlar
Evre III ve IV kalp yetmezliği	Ciddi karaciğer hastalığı
Tüberküloz	Demyelinizan hastalıklar
Ciddi enfeksiyon varlığı	Maligniteler (BHK dışındakiler)
Gebelik ve laktasyon	Canlı aşılar

Kadın hastalar adalimumabı bıraktıktan beş ay sonrasına kadar kontrasepsiyon sağlamalıdır. FDA tarafından gebelik kategorisi B olarak belirlenmiştir. Laktasyonda ise kullanılmamalıdır. Avrupa Tedavi Kılavuzunda kanıt düzeyi 1b, tavsiye gücü A'dır (11).

İlaç kullanımı sırasında gelişen istenmeyen etki ile ilgili kavramlar Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre aşağıda verilmiştir:

Advers Olay (Adverse Event): “Bir farmasötik ürün ile tedavi sırasında ortaya çıkan istenmeyen herhangi bir tıbbi olay, tedavi ile nedensel ilişki gerekli değil”.

Advers Etki (Adverse Reaction): “Bir beşeri tıbbi ürünün hastalıktan korunma, bir hastalığın teşhis veya tedavisi veya bir fizyolojik fonksiyonun iyileştirilmesi, düzeltilmesi veya değiştirilmesi amacıyla kabul edilen normal dozlarda kullanımında ortaya çıkan zararlı ve amaçlanmamış bir etkidir.”

Ciddi Advers Etki (Serious Adverse Reaction): “Ölüme, hayati tehlikeye, hastaneye yatmaya veya hastanede kalma süresinin uzamasına, kalıcı veya belirgin sakatlığa veya iş görmezliğe, konjenital anomaliye veya doğumsal bir kusura neden olan advers etkidir.”

Beklenmeyen Advers Etki (Unexpected Adverse Reaction): “Beşeri tıbbi ürüne ait kısa ürün bilgileriyle ve ilacın karakteristik yapısıyla niteliği, şiddeti veya sonlanımı açısından uyumlu olmayan advers etki”.

Yan etki (Side Effect): “Farmakolojik özelliklerle ilgili normal dozlarda ortaya çıkan istenmeyen etki”.

Çalışmamızda, istenmeyen etkileri belirtmek için literatür ile terminoloji uyumu sağlanması için birçok çalışmada tercih edilen advers olay (Adverse Event, AE) terimi kullanılmıştır.

İlaçla ilgili advers olaylar yapılan faz III çalışmaları ve gerçek yaşam verilerinin olduğu çalışmalardan elde edilmiştir. Farklı çalışmalardan bildirilen advers olaylar Tablo 8’de gösterilmiştir.

Adalimumab ile ilgili güvenlik verileri genellikle PIONEER çalışmalarının uzatma çalışmasından elde edilmiştir. Bu çalışmada en yaygın enfeksiyon olarak üst solunum yolu enfeksiyonları ve üriner sistem enfeksiyonları görülmüştür (171). HS endikasyonu için adalimumab kullanımı durumunda ciddi enfeksiyon olarak en sık pnömoni ve selülit bildirilirken, fırsatçı enfeksiyon hiç bildirilmemiştir (210).

Tablo 8. Adalimumab ilişkili advers olaylar

Advers Olaylar		
Nazofarenjit*	Folikülit	Pnömoni
Üst solunum yolu enfeksiyonu*	Nötropeni	Subkutanöz apse
Baş ağrısı*	Pruritus	Derin ven trombozu
Üriner sistem enfeksiyonu*	Sinüzit	İnterstisyel akciğer hastalığı
Selülit	Bronşit	Malignite (Meme, lösemi, lenfoma)
Diş çürümesi	Artralji	Ölüm
Diş ağrısı	Bulantı	
Diyare	Halsizlik	
Eritem	Eritrazma	
Uygulama yerinde şişlik	Baş dönmesi	

Çalışmalarda farklı oranlarda bildirildiği için advers olaylarda sıklık sırası yapılamadı.

*Genel olarak çalışmalarda daha sık bildirilen advers olaylar

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Çalışmamız tek merkezli, gözlemsel, retrospektif bir çalışmadır.

3.2. Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu tarafından 2021000446-01 nolu başvuru ve 2021/446 OMUKAEK numarasıyla onay alınmıştır (Tarih: 5.10.2021 Karar Numarası: B.30.2.ODM.0.20.08/578). Etik kurul onay belgesi ek-1’de sunulmuştur.

Finansal Destek: Çalışmamız için herhangi bir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

3.3. Hasta Seçimi

Ocak 2017-Eylül 2021 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı’na başvuran dahil etme kriterlerini sağlayan ve dışlama kriterleri bulundurmeyen hastalar çalışmaya dahil edildi.

Dahil etme kriterleri:

1-Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine 1.1.2017-1.9.2021 tarihleri arasında başvurmuş olmak

2-Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Departmanı’nda en az iki dermatolog tarafından hidradenitis süpürativa tanısı konulmuş olması

3-Hidradenitis süpürativa tanısı nedeniyle adalimumab tedavisi (Hidradenitis süpürativa için onaylanan doz şeması: ilk gün 160 mg 15. gün 80 mg 29. gün 40 mg devamında haftada bir 40 mg subkutan yolla) başlanmış olması

4-Yaşın 18 ve üzerinde olması (Üst yaş sınırı yoktur)

5-Gebelik, emzirme ve bilinen kanser tanısının olmaması (Adalimumab tedavi öncesi en az beş yıl boyunca nüks bildirilmemiş, kür sağlanmış malignitesi olan hastalar hariç)

6-Düzenli olarak 12 haftada bir kontrole gelerek 36 hafta boyunca ölçüm formlarını doldurabilmiş ve takiplere uyum gösterebilmiş olması

Dışlama kriterleri:

1-Yaşın 18'den küçük olması

2-Gebelik, emzirme durumunun olması

3-Down sendromu gibi hastanın ölçekteki soruları optimal değerlendirmesine engel olabilecek bilişsel fonksiyonu kısıtlayan durumlar

4-Bilinen kanser tanısı olan hastalar (Adalimumab tedavi öncesi en az beş yıl boyunca nüks bildirilmemiş, kür sağlanmış malignitesi olan hastalar hariç)

5-İlacın hidradenitis süpurativa için onay alan kullanımını (ilk gün 160 mg 15. gün 80 mg 29. gün 40 mg devamında haftada bir 40 mg subkutan yolla) dışında farklı dozlarda ya da sıklıkta kullanılması

6-Verileri eksik olan ve kendisine ulaşamayan hastalar

Adalimumab tedavisi altındayken ek tedavi alınması ya da cerrahi işlem yapılması dışlama kriteri olarak değerlendirilmedi.

Tanımlanan dahil edilme kriterlerine sahip olan hasta sayısı 33 idi. Bu hastaların 2 tanesi Down sendromuna sahip olduğundan VAS ve DYKİ ölçeklerini yanıtlayamadığı için, eşlik eden psöriazisi olan bir hasta adalimumabı psöriazis dozunda (0. gün 80 mg, bir hafta sonra 40 mg ve devamında her iki haftada bir 40 mg) başka bir hasta eşlik eden ankilozan spondilit nedeniyle adalimumabı ankilozan spondilit dozunda (iki haftada bir 40 mg) aldığı için ve 9 hastanın verilerinde eksiklik olması nedeniyle toplam 13 hasta çalışma dışında tutuldu. Çalışmaya dahil edilen, 36 haftalık izleme süresini tamamlayan 20 hastanın bir tanesi 24. haftada Covid-19

enfeksiyonu geçirmesi nedeniyle tedaviye ara vermiş olup sonrasında kendi isteğiyle tedaviye devam etmedi.

3.4. Adalimumab Uygulama Protokolü

HS tanısıyla, bir dermatoloji hekimi tarafından kendisine adalimumab tedavisi uygun görülen hastaların tümünün tedavi başlangıcında direkt akciğer grafisi, PPD ve bazı hastaların quantiferon testi ile latent tüberküloz açısından değerlendirildiği saptandı. Gerekli olan hastalara tüberküloz profilaksisi başlandığı ve tedavinin birinci ayında göğüs hastalıkları ya da enfeksiyon hastalıkları hekimi tarafından tekrar değerlendirildiği, bu muayene sonrasında adalimumab tedavisine başlandığı görüldü. Aynı zamanda toplam 9 ay boyunca kullanmak üzere tüberküloz profilaksisine devam edildiği, hastaların önerildiği tedavinin başlangıcında ve devamındaki her 12 haftada bir tam kan sayımı, AST, ALT, kreatinin, CRP ile değerlendirildiği, tedavi başlangıcında hepatit paneli istendiği, gerekli olan hastaların hepatit profilaksisi aldığı saptandı.

Tüm hastalara ilacın adalimumab kullanımını için Sağlık Bakanlığı tarafından gerekli olan ilaç güvenlik izlem formları bir dermatoloji hekimi, bir dahiliye hekimi ve göğüs hastalıkları ya da enfeksiyon hastalıkları hekimi tarafından onaylandıktan sonra reçete edilmekte olduğu görüldü. Türkiye’de 8 Ocak 2019 tarihinden önce verilen adalimumab tedavisi için ayrıca Sağlık Bakanlığı endikasyon dışı başvuruları yapılmaktaydı. Onay alınan hastalara adalimumab tedavisi ilk gün 160 mg, 15. gün 80 mg, 29. gün 40 mg ve devamında haftada bir 40 mg subkutan olarak uygulandı. Kiloya göre doz ayarı yapılmadığı için tüm hastalar aynı dozda tedavi aldı.

3.5. Hastaları Değerlendirmede Kullanılan Ölçekler

Demografik Verilerin Kaydı

Hastaların demografik verilerine bölümümüzün arşivindeki hasta veri toplama formlarından ulaşıldı. Demografik verileri içeren formda hastaların yaşı, cinsiyeti, mesleği, eğitim durumu, boyu, kilosu, VKİ’si, bel çevresi, sigara kullanım durumu, sigara kullanımı olan hastalar için paket/yıl bilgisi, şikayetlerin başlama yaşı, şikayet

başlangıcı ile tanı arasında ay olarak geçen süre, eşlik eden hastalıkları, aile öyküsü, aile öyküsü pozitif ise yakınlık derecesi, lezyon olan bölgeler, klinik fenotip, tedavi öncesindeki Hurley evresi, adalimumab kullanımı öncesinde aldığı tedaviler, adalimumab kullanımı sırasında aldığı tedaviler ve Covid-19 döneminde kullanım durumu yer almaktaydı. Demografik verileri, örneklemimizin özelliklerini tanımlamak ve tedaviye yanıt için prediktif değer olup olmadığını araştırmak amacıyla çalışma verisi olarak kullandık.

Tedavi Takibinde Kullanılan Ölçekler

Hastaların adalimumab tedavisi almadan önce ve tedavinin 12, 24 ve 36. haftalarında HS-HGD, VAS ve DYKİ ölçekleri ile değerlendirildiği görüldü. HS-HGD muayene eden hekim tarafından değerlendirilen bir ölçek iken, VAS ve DYKİ hastalar tarafından değerlendirilen ölçeklerdi. Ayrıca tedavi sırasında gelişen advers olaylar ve Covid-19 pandemisi döneminde adalimumab tedavisini alma durumunun her kontrolde kayıt edildiği görüldü.

Hidradenitis Süpurativa-Hekimin Global Değerlendirmesi (HS-HGD)

HS-HGD ölçeği tablo 3'te gösterilmiştir. Bu ölçek hastaları 0-5 arasında toplam altı şiddet sınıfına ayırır. Çalışmamızda HS-HGD'de anlamlı yanıt, temiz (skor 0), minimal (skor 1) ve hafif (skor 2) şiddete ulaşma durumu olarak kabul edilmiştir (211). Başlangıç skoru çok şiddetli (skor 5) olan hastalar için orta (skor 3) ve şiddetli (skor 4) kategoriye, başlangıçta şiddetli (skor 4) olan hastanın orta (skor 3) kategoriye ulaşması kısmi yanıt, mevcut skorunda değişiklik olmaması yanıtızsızlık ve en az bir üst şiddet skoruna çıkması klinik kötüleşme olarak tanımlanmıştır.

Vizüel Analog Skala (VAS)

Hastanın ağrısının şiddetini puanladığı bir ölçektir. Hiç ağrı olmaması 0, dayanılmaz ağrı olması 10 puan ile değerlendirilir. Ağrı hafif (≤ 6 puan), orta (>6 ve ≤ 8 puan) ve şiddetli (≥ 8 puan) olarak üç gruba ayrılır (16). Çalışmamızda başlangıçta orta veya şiddetli ağrıya sahip olan hastaların VAS ölçeğinde %30'luk azalma göstermesi anlamlı kabul edilmiştir (212). Şekil 1'de Vizüel Analog Skalası görülmektedir.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ağrı yok					Dayanılmaz ağrı					

Şekil 1. Vizüel analog skala

Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi

DYKİ semptomları, sosyal aktiviteyi ve kişisel ilişkileri sorgulayan yetişkin hastalar için tasarlanmış 10 sorudan oluşan bir ölçektir. Her bir soru 0-3 puan ile puanlandırılır. Toplamda en yüksek 30, en düşük 0 puan alınır. 0-1 puan: hastanın yaşamı etkilenmemiş, 2-5 puan: hastanın yaşamı hafif derecede etkilenmiş, 6-10 puan: hastanın yaşamı orta şiddette etkilenmiş, 11-20 puan: hastanın yaşamı çok etkilenmiş ve 21-30 puan: hastanın yaşamı aşırı etkilenmiş olarak değerlendirilmiştir (213-215). HS için minimal klinik anlamlı farklılık 4 puan olarak belirlenmiştir (216). Bu değer PIONEER I ve II çalışmalarında 5 olarak kabul edilmiştir (168). Çalışmamızda da PIONEER çalışmalarına benzer şekilde ≥ 5 puanlık değişiklik anlamlı olarak kabul edilmiştir. DYKİ ölçeği ek-2’de hasta takip formu içinde gösterilmiştir.

3.6. İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Çalışma verilerinin değerlendirilmesi için IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı verilerin sunumunda frekans ve yüzde kullanıldı. Verilerin dağılımının normalliği Shapiro-Wilk testi kullanılarak belirlendi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için ortalama değer±standart sapma değerı verilirken normal dağılım göstermeyen sürekli değerşkenler için ortanca değer (min-max) verildi. Kategorik veriler için Ki-Kare testi, iki grup arasında sayısal verilerin karşılaştırılmasında Mann Withney U testi kullanıldı. İki ölçüm arasındaki anlamlılık Wilcoxon testi ile değerlendirildi. Çok bağımlı karşılaştırmalar için Friedman testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmaların anlamlı sonuçları sonrasında post hoc Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Bonferroni düzeltmesi, ikiden fazla karşılaştırma yapılacak grubun olması durumunda tip 1 hata

oranını azaltmak için çalışmada kabul edilen anlamlılık düzeyinin karşılaştırılan grup sayısına bölünerek yeni anlamlılık değeri belirlenmesi olarak tanımlanır. İstatistik olarak anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya HS tanılı 20 hasta dahil edildi. Hastaların %75'i erkek (n=15), %25'i kadın (n=5) idi. Katılımcıların yaş ortalaması $39,2 \pm 12,9$ yıl ve ortanca değeri 40,5 (min:19,0-max:64,0) yılı. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı $25,0 \pm 10,9$ yılı. Aile öyküsü pozitif olanların oranı %35 idi. Aile öyküsü pozitif olan hastaların %71,4'ü birinci derece, %28,6'sı ikinci dereceden akrabaydı. Aile öyküsü pozitif olan hastaların şikayetlerinin başladığı yaş ortalaması $22,1 \pm 10,8$ yıl iken aile öyküsü olmayan hastaların $26,5 \pm 11,0$ yıl idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,189$). Katılımcıların eğitim durumu; hiç okula gitmeyen %5, ortaokul %5, lise %55, lisans %35 idi. Kırsal alandan katılan hasta yoktu. Hastaların VKİ'lerine göre %15'i normal kilolu ($<25 \text{ kg/m}^2$), %35'i fazla kilolu ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ve $<30 \text{ kg/m}^2$) ve %50'si obez ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) idi. Kadın hastaların bel çevresi ortalaması $104,0 \pm 11,0$ cm iken erkeklerde $106,6 \pm 12,6$ cm idi. Hastalığın başlangıcı ile tanı alma arasında geçen süre ortalama $7,2 \pm 11,9$ yılı. Tanı alma süresi için ortanca değer 2,0 (min:0,17-max:45,0) yılı. Hastaların %65'i aktif sigara içicisi, %30'u daha önce kullanıp bırakmış ve %5'i hiç sigara kullanmamıştı. Hastaların %15'inin komorbid durumu yok iken %85'i en az bir komorbiditeye sahipti. Hastalara en sık eşlik eden ilk üç komorbidite psikiyatrik hastalıklar, akne ve pilonidal sinüs olarak tespit edildi. Tablo 9'da hastaların tüm komorbiditeleri görülmektedir.

Tablo 9. Hastaların komorbiditeleri

Komorbiditeler	Hasta Sayısı n (%)
Psikiyatrik Hastalıklar	9 (45)
Akne	8 (40)
Pilonidal Sinüs	7 (35)
Dislipidemi	6 (30)
Diyabetes Mellitus	4 (20)
Hipertansiyon	3 (15)
İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı*	2 (10)
Polikistik Over Sendromu	2 (10)
İnflamatuvar Artrit**	2 (10)
Koroner Arter Hastalığı	1 (5)
Malignite***	1 (5)
Diğerleri****	3 (15)

*Bir hastada ülseratif kolit, bir hastada Crohn hastalığı vardı.

**Bir hastada romatoid artrit, bir hastada ankilozan spondilit vardı.

***Adalimumab tedavisinden 20 yıl önce nöroblastom tanısı almış ve tedavi sonrası takiplerinde nüks bildirilmemişti.

**** Anemi, polisitemia vera, sürrenal adenom

En sık tutulum olan alanlar cinsiyete göre ayırım yapılmaksızın sıklık sırasına göre aksilla, inguinal ve meme altı idi. Kadınlarda en sık tutulan bölgeler sıklık sırasına göre aksilla, meme arası ve meme altıyken, erkeklerde aksilla, inguinal, sırt, ense ve skrotal bölgeydi. Kadınlarda meme altı ($p=0,031$) ve meme arasının ($p=0,014$) tutulumu erkeklere göre anlamlı olarak daha sık görüldü. Diğer bölgelerin tutulumunda cinsiyete göre anlamlı fark bulunamadı. Tutulum bölgelerinin sıklıkları, cinsiyete göre oranları Tablo 10'da görülmektedir.

Tablo 10. Tutulum alanlarının dağılımı

Tutulan Bölge	Kadın n (%)	Erkek n (%)	Tüm Hastalar n (%)
Aksilla	4 (80)	13 (86,6)	17 (85)
İnguinal	2 (40)	11 (73,3)	13 (65)
Meme Arası	4 (80)	2 (13,3)	6 (30)
Meme Altı	4 (80)	3 (20)	7 (35)
Kalça	2 (40)	3 (20)	5 (25)
Karın	1 (20)	2 (13,3)	3 (15)
Sırt	1 (20)	5 (33,3)	6 (30)
Uyluk	2 (40)	3 (20)	5 (25)
Ense	0 (0)	5 (33,3)	5 (25)
Yüz	0 (0)	1 (6,6)	1 (5)
Pubik Bölge	1 (20)	2 (20)	3 (15)
İntergluteal	2 (40)	1 (6,6)	3 (15)
Bölge	1 (20)	0 (0)	1 (5)
Boyun	0 (0)	5 (33,3)	5 (25)
Skrotum	0 (0)	4 (26,6)	4 (20)
Perianal Bölge	1(20)	0 (0)	1 (5)
Vulva	0 (0)	1 (6,6)	1 (5)
Bacak			

Klinik fenotipe göre %70 hasta foliküler, %20 hasta aksiller-mammaryan, %10 hasta hem aksiller-mammaryan hem gluteal tipi birlikte göstermekteydi. Sadece gluteal alt tipe sahip olan hasta yoktu. Kadınlarda foliküler tip %60, aksiller-mammaryan tip %20, hem aksiller-mammaryan hem gluteal tip %20 sıklıkta görüldü. Erkeklerde foliküler tip %73,3, aksiller mammaryan tip %20, hem aksiller-mammaryan hem gluteal tip %6,7 oranında görüldü. Kadın ve erkek cinsiyette klinik fenotipler arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0,683).

Çalışmamızda Hurley evre 1 olan hasta yoktu. Başlangıçta hastaların %65'i Hurley evre 2, %35'i Hurley evre 3 idi. Hastalara ADA tedavisinden önce en sık sistemik antibiyotik, izotretinoin, topikal antibiyotik ve cerrahi tedavi uygulanmış olduğu görüldü. Adalimumab tedavisi öncesinde hastaların aldığı tedavilerin tamamı Tablo 11'de görülmektedir.

Tablo 11. Adalimumab tedavisi öncesinde alınan tedaviler

Tedavi	Hasta Sayısı n (%)
Sistemik Antibiyotik	18 (90)
İzotretinoin	14 (70)
Topikal Antibiyotik	12 (60)
Cerrahi Operasyon*	12 (60)
ILKS	8 (40)
Sistemik Steroid	5 (25)
Asitretin	4 (20)
Lazer**	2 (10)
Biyolojik Ajan***	1 (5)

*Cerrahi operasyon: apse drenajı (n=7), geniş lokal eksizyon (n=3), kriyoterapi (n=2)

**Lazer: CO2 lazer (n=1), epilasyon lazeri (n=1)

*** İnfliksimab (n=1)

Hastaların %50'si ADA tedavisi sırasında ek tedavi almadı. Ek tedavide en çok sistemik antibiyotiklerin tercih edildiği görüldü. Ek tedavi alan hastaların aldığı tedaviler Tablo 12'de görülmektedir.

Tablo 12. Adalimumab tedavisi sırasında alınan ek tedaviler

Tedavi	Hasta Sayısı n (%)
Sistemik Antibiyotik *	6 (30)
ILKS	3 (15)
Topikal Antibiyotik	2 (10)
Cerrahi operasyon**	2 (10)
İzotretinoin	1 (5)
Lazer***	1 (5)

* Akut dönemde, kısa süreli (1-2 hafta)

**Cerrahi operasyon: apse drenajı (n=2)

***Lazer: CO2 lazer ve epilasyon lazeri (n=1)

4.2. Hastaların Adalimumab Tedavisine Yanıtının Değerlendirilmesi

HS-HGD Ölçeğine Göre Yanıtın Değerlendirilmesi

HS-HGD ölçeğine göre tam yanıt, kısmi yanıt, yanıtızlık ve klinik kötüleşmenin tanımı bölüm 3.5'te yapılmıştır. Hastaların 12, 24 ve 36. hafta HS-HGD ölçeğine göre yanıt oranları Tablo 13'te gösterilmektedir.

Tablo 13. 12, 24 ve 36. hafta HS-HGD ölçeğine göre adalimumab tedavisine yanıt oranları

Tedaviye Yanıt Kategorisi (%)	12. Hafta HS-HGD	24. Hafta HS-HGD	36. Hafta HS-HGD
Tam Yanıt	35	45	47,4
Kısmi Yanıt	30	30	26,3
Yanıtız	35	25	26,3
Klinik Kötüleşme	0	0	0

Hastaların 0-12 hafta, 0-24 hafta, 0-36 haftalarındaki HS-HGD ölçeğinin ortalama değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark varken, 12-24 hafta, 24-36 hafta ve 12-36 haftalar karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı bulunamadı (Tablo 14).

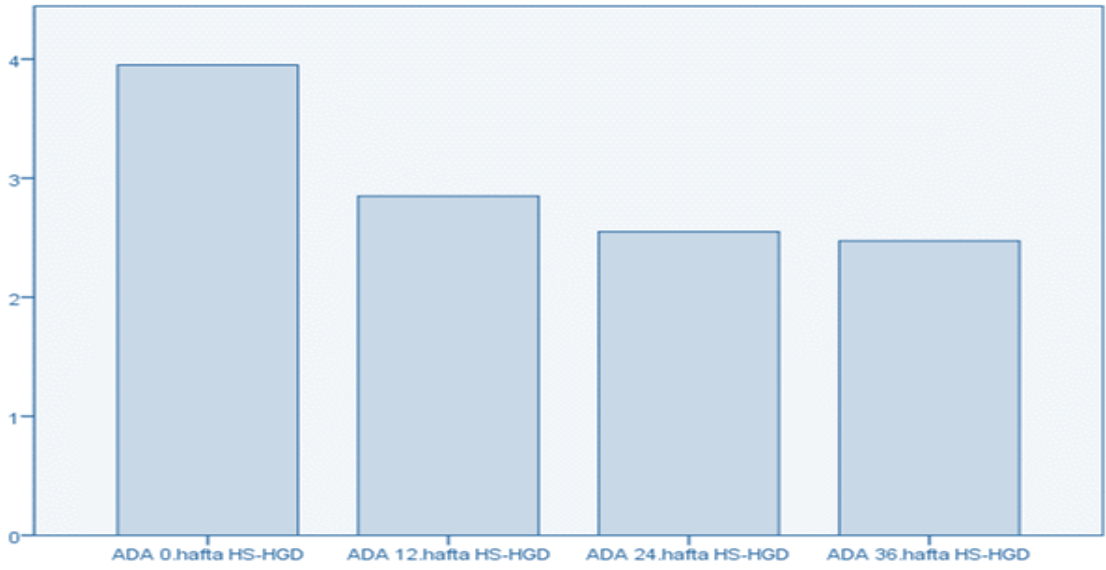
Tablo 14. Adalimumab tedavisi alan hastaların 0-12 hafta, 0-24 hafta, 0-36 hafta, 12-24 hafta, 24-36 hafta ve 12-36 haftalar arasındaki HS-HGD ölçeğindeki farkın anlamlılık değeri

	0-12 hafta	0-24 hafta	0-36 hafta	12-24 hafta	24-36 hafta	12-36 hafta
HS-HGD p*	p=0,001	p<0,001	p=0,001	p=0,226	p=0,098	p=0,739

*Mann-Whitney U testi uygulandı. Anlamlılık için Bonferroni düzeltmesi yapıldı. P değeri <0,008 olarak alındı.

Tablo 15. HS-HGD ölçeğinin adalimumab tedavisinin 0, 12, 24 ve 36. haftasındaki ortalama±standart sapma değerleri

	ADA 0. Hafta HS- HGD	ADA 12. Hafta HS- HGD	ADA 24. Hafta HS- HGD	ADA 36. Hafta HS-HGD
HS-HGD Ort±SS	4,0±0,9	2,84±1,3	2,53±1,4	2,47±1,6



Şekil 2. Adalimumab tedavisinin 0, 12, 24 ve 36. haftalarında HS-HGD ortalaması

VAS Ölçeğine Göre Yanıtın Değerlendirilmesi

VAS ölçeğine göre anlamlı yanıt bölüm 3.5'te tanımlanmıştır. Hastaların VAS ölçeğine göre 12, 24 ve 36. hafta yanıt oranları Tablo 16'da görüldüğü gibidir.

Tablo 16. 12, 24 ve 36. hafta VAS ölçeğine göre adalimumab tedavisine yanıt oranları

Klinik Anlamlı Yanıt (%)	12. Hafta VAS	24. Hafta VAS	36. Hafta VAS
Var	50	65	73,7
Yok	50	35	26,3

Hastaların 0-12 hafta, 0-24 hafta, 0-36 haftalarındaki VAS ölçeğinin ortalama değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark varken, 12-24 hafta, 24-36 hafta ve 12-36 haftalar karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı bulunamadı (Tablo 17).

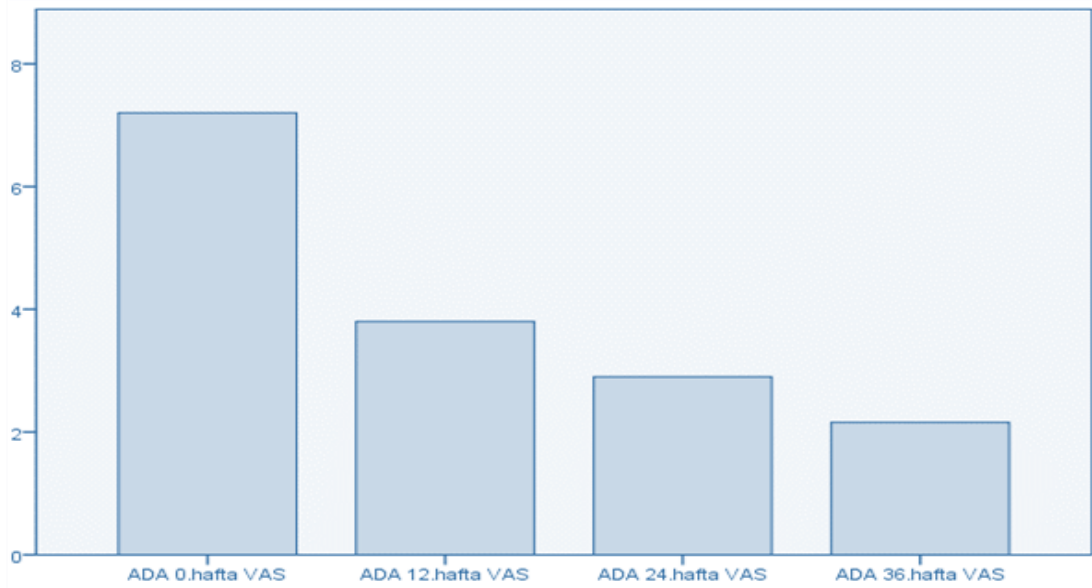
Tablo 17. Adalimumab tedavisi alan hastaların 0-12 hafta, 0-24 hafta, 0-36 hafta, 12-24 hafta, 24-36 hafta ve 12-36 haftalar arasındaki VAS ölçeğindeki farkın anlamlılık değeri

	0-12 hafta	0-24 hafta	0-36 hafta	12-24 hafta	24-36 hafta	12-36 hafta
VAS p*	p<0,001	p=0,001	p<0,001	p=0,062	p=0,121	p=0,016

* Mann-Whitney U testi uygulandı. Anlamlılık için Bonferroni düzeltmesi yapıldı. P değeri <0,008 olarak alındı.

Tablo 18. VAS ölçeğinin adalimumab tedavisinin 0, 12, 24 ve 36. haftasındaki ortalama±standart sapma değerleri

	ADA 0. Hafta VAS	ADA 12. Hafta VAS	ADA 24. Hafta VAS	ADA 36. Hafta VAS
VAS Ort±SS	7,26±3,1	3,79±2,9	2,74±3,0	2,16±3,1



Şekil 3. Adalimumab tedavisinin 0, 12, 24 ve 36. haftalarında VAS ortalaması

DYKİ Ölçeğine Göre Yanıtın Değerlendirilmesi

DYKİ ölçeğine göre anlamlı yanıt bölüm 3.5'te tanımlanmıştır. Hastaların %84,2'sinde 12. haftada klinik olarak anlamlı yanıt görüldü. Bu anlamlı yanıtı ulaşan hastaların tamamının 36. haftada da yanıtı devam ettirdiği görüldü. 12, 24 ve 36. haftada DYKİ ölçeğine göre ADA tedavisine yanıt veren hasta oranları Tablo 19'da gösterilmektedir.

Tablo 19. 12, 24 ve 36. hafta DYKİ ölçeğine göre adalimumab tedavisine yanıt oranları

Klinik Anlamlı Yanıt (%)	12. Hafta DYKİ	24. Hafta DYKİ	36. Hafta DYKİ
Var	85	80	84,2
Yok	15	20	15,8

Hastaların 0-12 hafta, 0-24 hafta, 0-36 ve 24-36 haftalarındaki DYKİ ölçeğinin ortalama değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark varken, 12-24 hafta ve 12-36 haftalar karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı (Tablo 20).

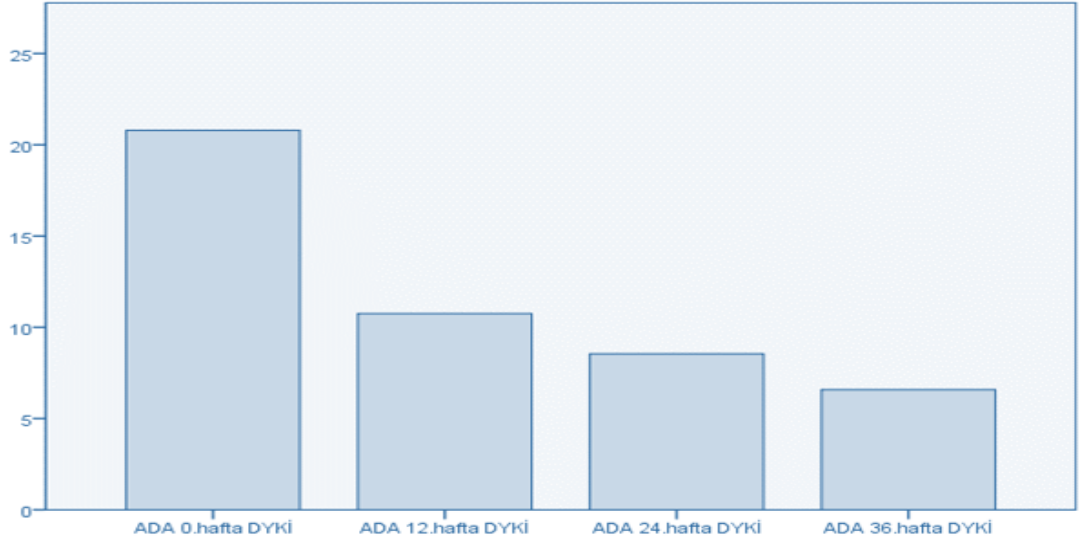
Tablo 20. Adalimumab tedavisi alan hastaların 0-12 hafta, 0-24 hafta, 0-36 hafta, 12-24 hafta, 24-36 hafta ve 12-36 haftalar arasındaki DYKİ ölçeğindeki farkın anlamlılık değeri

	0-12 hafta	0-24 hafta	0-36 hafta	12-24 hafta	24-36 hafta	12-36 hafta
DYKİ p*	p<0,001	p<0,001	p<0,000	p=0,139	p=0,003	p=0,042

* Mann-Whitney U testi uygulandı. Anlamlılık için Bonferroni düzeltmesi yapıldı. P değeri <0,008 olarak alındı.

Tablo 21. DYKİ'nin adalimumab tedavisinin 0, 12, 24 ve 36. haftasındaki ortalama±standart sapma değerleri

	ADA 0. Hafta DYKİ	ADA 12. Hafta DYKİ	ADA 24. Hafta DYKİ	ADA 36. Hafta DYKİ
DYKİ Ort±SS	20,7±7,0	10,7±8,3	7,8±7,4	6,5±7,8



Şekil 4. Adalimumab tedavisinin 0, 12, 24 ve 36. haftalarında DYKİ ortalaması

4.3. Tedaviye Yanıtın Demografik Veriler ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

HS-HGD ölçeğine göre tedaviye yanıt ile cinsiyet ($p=0,805$), VKİ ($p=0,853$), tanı alma süresi ($p=0,441$), sigara içiciliği ($p=0,135$) ve klinik fenotip ($p=0,082$) arasında ilişki bulunamazken, Hurley evresi ile tedaviye yanıt arasında ilişki bulundu ($p=0,037$). Erken Hurley evresi tedaviye daha iyi yanıt ile ilişkilendirildi.

VAS ölçeğine göre tedaviye yanıt ile cinsiyet ($p=0,795$), VKİ ($p=0,711$), tanı alma süresi ($p=0,969$), sigara içiciliği ($p=0,459$), klinik fenotip ($p=0,492$) ve Hurley evresi ($p=0,279$) arasında ilişki bulunamadı.

YKİ ölçeğine göre tedaviye yanıt ile cinsiyet ($p=0,278$), VKİ ($p=0,329$), tanı alma süresi ($p=0,284$), sigara içiciliği ($p=0,909$), klinik fenotip ($p=0,219$) ve Hurley evresi ($p=0,470$) arasında ilişki bulunamadı.

4.4. Advers Olayların ve İlaçta Sağkalımın Değerlendirilmesi

Adalimumab'ın advers olayları bölüm 2.2.3'te ayrıntılı olarak anlatılmıştır. Adalimumab ilişkili advers olaylar Tablo 8'de gösterilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların %15'i ADA kullanımı ile ilişkili advers olay bildirdi. Hiçbir hastada ciddi

advers olay gelişmedi. Çalışmamızda advers olay nedeniyle ilacı bırakan hasta yoktu. Hastaların bildirdikleri advers olaylar ve advers olayı bildiren hasta sayısı Tablo 22’de belirtilmiştir.

Tablo 22. Adalimumab tedavisi sırasında gelişen advers olaylar ve hasta sayıları

Advers Olay	Hasta Sayısı
Uygulama yerinde şişlik	1
Eklem sertliği	1
Ürtiker	1

Uygulama yerinde şişlik bildiren hastanın şikayeti, ilaç uygulamasından sonra herhangi bir müdahale gerektirmeden bir iki gün içinde kendiliğinden gerileyen, ilk 12 hafta boyunca görülen ve sonrasında devam etmeyen bir reaksiyondur.

Eklem sertliği bildiren hastanın bilinen romatoid artrit tanısı vardı. Adalimumab tedavisi almaya başladığında gelişen eklem sertliği şikayeti 36 hafta boyunca devam etti. Bu şikayeti için herhangi bir medikal tedavi almadı.

Ürtiker bildiren hastanın şikayeti adalimumab kullanımıyla başladı ve ilacı kullandığı süre boyunca devam etti. Adalimumab tedavisine ek HS tedavisi almadı. Hasta, basınç ürtikeri tarifledi ve hafif şiddette olduğu için ürtiker için herhangi bir medikal tedavi ihtiyacı olmadı.

Hastaların %95’i 36. haftada tedaviye devam etti. Bir hasta Covid-19 enfeksiyonu geçirdiği için tedaviyi 24. haftada bıraktı.

4.5. Covid-19 Pandemisinde Adalimumab Tedavisinin Değerlendirilmesi

Hastaların %15’i adalimumab tedavisini Covid-19 pandemiden önce, %85’i Covid-19 pandemisi sırasında almıştı. Covid-19 pandemisinde ilacı kullanan 17 hastanın birinde (%5,8) Covid-19 enfeksiyonu geçirdiği için ilaca ara verildi ve sonrasında hasta kendi isteğiyle tedaviye devam etmedi. Covid-19 PCR pozitifliği bildirilen bu hastanın hastaneye yatış ihtiyacı olmadı.

5. TARTIŞMA

Hidradenitis süpürativa, genellikle puberteden sonra ortaya çıkan klinik olarak sıklıkla apokrin glandla kaplı alanlarda (aksiller, inguinal, inframammaryan bölge gibi) görülen ağrılı nodül, apse, fistül, skarlar ile seyreden hayat kalitesini çok etkileyen kronik, tekrarlayıcı inflamatuvar bir dermatozdur. Histopatolojik olarak başlatıcı olay foliküler oklüzyon, sonrasında keratin ve bakteriyel içeriğin dermise salınması ile nötrofil ve lenfosit içeren inflamatuvar olayın gelişimi apse formasyonu ve etrafındaki apokrin gland gibi yapıların destrüksiyonu olarak özetlenebilir. Genetik ve çevresel faktörler etiyojide birlikte yer almaktadır. En iyi bilinen çevresel faktörler proinflamatuvar sitokinlerin üretimine neden olan obezite ve sigara içiciliğidir. Tüm yeni tedavi seçeneklerine rağmen kür sağlayan tedavisi yoktur. Şu ana kadar HS tedavisi için FDA ve EMA tarafından onaylanan ilk ve tek biyolojik ajan adalimumabdır. Adalimumab, çözünebilir ve membrana bağlı TNF alfa'yı bağlayan IgG1 yapısında tam insan monoklonal antikordur. Adalimumab, konvansiyonel tedaviye yanıtız HS hastalarında ilk seçenek biyolojik ajandır.

Bu çalışma, HS tanılı hastalarda adalimumab tedavisinin etkinliğini, tedaviye yanıtın demografik verilerle ilişkisini, güvenilirliğini ve Covid-19 pandemisi döneminde kullanımını incelemeyi amaçlamıştır.

Demografik Verilerin Tartışılması

Çalışmaya dahil edilen 20 hastanın %75'i erkek (n=15), %25'i kadın (n=5) idi. HS epidemiyolojisi için batı ülkelerinden yapılan çalışmalarda kadınlarda erkeklerden daha fazla görüldüğü fakat Japonya ve Kore'den yapılan çalışmalarda erkek çoğunluğu olduğu bildirilmiştir (19). Kuzey Amerika ve İngiltere'de bu oran K:E 3:1 iken Güney Kore'de K:E 1:2 dir (20). Verilerin ve tedavi rehberlerinin genellikle batı toplumlarını temel alarak oluşmuş olması üzerine etnik ve coğrafik farklılıkların olabileceği düşünülerek Orta Doğu'yu içeren bir derleme planlanmış ve 54 çalışma dahil edilerek 7649 hasta verisi toplanmış, bu derlemede Orta Doğu bölgesinde erkeklerin kadınlara göre daha sık etkilendiği bildirilmiştir (131). Türkiye'den yapılan 1221 hastanın dahil edildiği HS epidemiyoloji çalışmasında erkeklerde (%59,1) daha sık görüldüğü

bildirilmiştir (22). Yunanistan'dan yapılan bir adalimumab etkinlik güvenilirlik çalışmasında 19 katılımcının %73,7'sinin erkek olduğu bildirilmiştir (211). Japonya'dan yapılan açık etiketli 15 hastanın dahil edildiği bir adalimumab faz III çalışmasında katılımcıların çoğunun erkek olduğu görülmüştür (%86,7) (19). Retrospektif bir çalışmaya Hollandalı 846 hasta dahil edilmiş ve erkek cinsiyet, obezite, sigara paket/yıl, hastalığın süresi ve aksilla, perianal, mammaryan bölgenin tutulması şiddetli hastalık ile ilişkili beş durum olarak tanımlanmıştır (217). Sonuç olarak çalışmamızdaki erkek oranını genel HS epidemiyolojik verilerine göre yüksek ve diğer adalimumab etkinlik-güvenilirlik çalışmalarındakilere benzer bulunmasını erkek hastalarda hastalık şiddetinin daha yüksek olması ve adalimumabın orta-şiddetli hastalıkta kullanılmasıyla ayrıca Türkiye'de HS epidemiyolojisinde erkek çoğunluğu olması ile ilişkilendirdik.

Çalışmamızdaki katılımcıların yaş ortalaması $39,2 \pm 12,9$ yıl ve hastalığın ortalama başlangıç yaşı $25,0 \pm 10,9$ yıl olarak bulundu. İtalya'dan yapılan adalimumabın yedi yıllık gerçek yaşam verilerinin sunulduğu 76 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ortalama yaş $38,26 \pm 14,74$ olarak bildirilmiştir (218). HS fenotipi için yapılan bir çalışmada katılımcıların ortalama yaşı 31, hastalığın ortalama başlangıç yaşı 20 ve ortalama hastalık süresi 9 yıl olarak bulunmuştur (100). Türkiye'den yapılan 1221 hastanın dahil edildiği demografik verilerin sunulduğu çalışmada katılımcıların ortalama yaşı $35,2 \pm 12,4$ hastalığın ortalama başlangıç yaşı $26,2 \pm 10,4$ olarak bildirilmiştir (22). Bu verilere göre çalışmamıza dahil edilen hastaların ortalama yaşı ve hastalığın başlangıç yaşı literatür ile uyumluydu. Çalışmamızda hastalığın başlangıç yaşı Türkiye'den bildirilen veriler ile tamamen uyumluyken diğer yayına göre daha ileri olarak tespit edilmiş ve bu fark etnik ve coğrafik özelliklere atfedilmiştir.

Çalışmamızda aile öyküsü pozitif olan hastaların oranı %35 olarak bulundu. Avrupa çalışmalarında aile öyküsü %30-40 civarında bildirilirken Türkiye'den yapılan bir çalışmada bu oran %21 olarak bildirilmiştir (22, 219). Bizim çalışmamızdaki veriler Avrupa verileri ile uyumluyken Türkiye'den yapılan çalışmaya göre daha yüksek oranda bulunmuştur. Çalışmamız, bu konuda Avrupa verileri ile benzer idi. Aile öyküsü pozitif olan hastaların şikayetlerinin başladığı yaş ortalaması $22,1 \pm 10,8$ yıl

iken aile öyküsü olmayan hastaların $26,5 \pm 11,0$ yılı idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bir çalışmada 873 HS tanılı hasta dahil edilmiş ve aile hikayesi olan hastalarda başlangıç yaşı daha erken olarak bulunmuştur (220). Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber aile öyküsü olan hastaların hastalık başlangıç yaşının aile öyküsü olmayanlara göre daha erken olduğu bulunmuştur.

Hastalar, VKİ'lerine göre incelendiğinde %15'i normal kilolu, %35'i fazla kilolu ve %50'si obez idi. Literatürde de HS tanılı hastalarda obezite sıklığı %12-%88 olarak bildirilmiştir (221, 222). Çalışmamız bu konuda literatür ile uyumluydu.

Çalışmamızda hastalığın başlangıcı ile tanı alma arasında geçen süre ortalama $7,2 \pm 11,9$ yıldır. Literatürde bu süre ortalama 7,2 yıl olarak bildirilmiştir (21). Tanı alma süresi ülkemizden yapılan bir çalışmada $5,8 \pm 3,91$ yıl olarak tespit edilmiştir (22). Bu bilgilere göre çalışmamızdaki tanı alma süresi Türkiye'deki çalışmaya göre uzun olmakla beraber genel kabul gören literatür verisi ile uyumluydu.

Çalışmamızdaki 20 hastanın %65'i aktif sigara içicisi, %30'u daha önce kullanıp bırakmış ve %5'i hiç sigara kullanmamıştı. ABD'de yapılan bir çalışmada HS tanılı hastalarda sigara içiciliği prevalansı %70-90 olarak bildirilmiştir (69). Ülkemizden yapılan bir çalışmada sigara içenlerin ve daha önce kullanmış olanların oranı toplamda %70 olarak bildirilmiştir (22). Çalışmamızda da %95 hastanın sigara kullanımı öyküsü (kullanıp bırakmış ve aktif içici) vardı. Bu oran literatürle uyumlu fakat biraz daha yüksek oranda bulunmuştur. Bunu sigara içicilerinin daha şiddetli hastalığa sahip olması ve daha çok biyolojik ajan gibi ileri basamak tedaviye ihtiyaç duyması ile ilişkilendirdik (65).

Hastaların %15'inin komorbid durumu yok iken %85'i en az bir komorbiditeye sahipti. Hastalara en sık eşlik eden ilk üç komorbidite sırasıyla psikiyatrik hastalıklar, akne ve pilonidal sinüs olarak tespit edildi. Çalışmamızda, hastaların %45'ine eşlik eden psikiyatrik hastalık olduğu bulundu. HS hastalarında psikiyatrik hastalık sıklığı normal popülasyona göre artmıştır (223). Almanya'da 51 HS hastasının dahil edildiği prospektif bir çalışmada hastaların %29,4'ünde psikiyatrik hastalık tespit edilmiştir (224). Çalışmamızda literatürde bildirilenden daha yüksek oranda psikiyatrik hastalık görülmesini dahil edilen hastaların daha şiddetli hastalığa sahip olmasına ve bu

nedenle günlük yaşamın daha çok etkilenmesine ve depresyon, anksiyete gibi durumların daha sık görülmesine bağlı olabileceğini düşündük. Çalışmamızda hastaların %40'ına akne eşlik etmekteydi. Covid-19 pandemisi döneminde immünmodülatör tedavi alan HS hastaları ile ilgili İtalya'dan yapılan bir çalışmada 291 hastanın %48,5'inde akne eşlik ettiği bildirilmiştir (225). Çalışmamız bu konuda literatür ile uyumluydu. Çalışmamızda %35 hastada pilonidal sinüs öyküsü vardı. Literatürde de HS hastalarında pilonidal sinüsün normal popülasyona göre beş kat daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar vardır (9, 12). Ülkemizde yapılan bir çalışmada normal popülasyonda pilonidal sinüs prevalansı %6,6 olarak bildirilmiştir (226). Bizim çalışmamızda da Türkiye'deki normal popülasyona göre beş kat daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Bu konuda literatür ile uyumluydu. Çalışmamıza dahil edilen hastaların %20'sine diyabet eşlik etmekteydi. HS tanılı hastalarda diyabet için rutin araştırma yapılmasının gerekliliğini inceleyen bir çalışmada, çalışmaya katılan 256 HS tanılı hastanın %20'sinin bilinen diyabeti olduğu tespit edilmiştir (117). Çalışmamızdaki oran literatür ile uyumluydu. Çalışmamızda PKOS tanılı hasta oranı %10 idi. HS tanılı hastalarda PKOS görülme sıklığı bir çalışmada %9 olarak bildirilmiştir ve çalışmamız literatür ile uyumluydu (227). Çalışmamızda FMF tanılı hasta yoktu. Orta Doğu verilerinin toplandığı bir derlemede bilinen komorbiditelere FMF de eklenmiş fakat bunun çalışmanın yapıldığı coğrafi bölgede sık görülmesi nedeniyle koinsidans mı yoksa HS ile ilişkili bir durum mu olduğu netlik kazanmamıştır (131). Kliniğimizde Down sendrom tanılı şiddetli HS nedeniyle adalimumab kullanan iki hasta olmasına rağmen hastalık yükünü ve tedaviye yanıtı değerlendireceğimiz VAS ve DYKİ ölçeklerini efektif olarak değerlendiremedikleri için çalışmaya dahil edilmedi. Literatürde Down sendromu olan hastalarda olmayanlara göre 5,24 kat daha fazla HS görüldüğü bildirilmiştir (228). Ayrıca kliniğimizde psöriyazis tanısının eşlik ettiği bir HS hastamız adalimumabı psöriyazis dozunda (40 mg/2 hafta) kullandığı için çalışmaya dahil edilmedi.

En sık tutulum olan alanlar cinsiyete göre ayırım yapılmaksızın sıklık sırasına göre aksilla, inguinal ve meme altı idi. Kadınlarda en sık tutulan bölgeler sıklık sırasına göre aksilla, meme arası ve meme altıyken, erkeklerde aksilla, inguinal, sırt, ense ve skrotal bölgeydi. Bir çalışmada en sık etkilenen bölge her iki cinsiyette aksilla, ikinci sıklıkta kadınlarda inguinal erkeklerde gluteal bölge olarak bildirilmiştir (220).

Çalışmamızda literatüre uyan biçimde en sık aksiller tutulum görülürken diğer bölge tutulumları farklılık göstermekteydi. Bu farklılığı etnik, genetik ve coğrafik farklılıklarla ilişkili olabileceğini düşündük.

Klinik fenotipe göre %70 hasta foliküler, %20 hasta aksiller-mammaryan, %10 hasta hem aksiller-mammaryan hem gluteal tipi birlikte göstermekteydi. Sadece gluteal alt tipe sahip olan hasta yoktu. HS fenotiplerinin geçerliliği için yapılan bir çalışmada değerlendiriciler arası tutarlılık %23,3 olarak tespit edilmiş ve bir hastanın birden fazla alt gruba dahil edilebileceği de göz önüne alınarak çok net ayrımların yapılmasının zor olduğu belirtilmiştir bu nedenle yeni fenotip tanımlanmasına ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (96). Aynı çalışmada 30 hasta 8 farklı değerlendirici tarafından değerlendirilmiş ve sadece 7 hastada tüm araştırmacılar fikir birliğine varmıştır. Klinik fenotipleri çalışmalarda ve klinik pratikte kullanmak için henüz yeterli geçerliliğe sahip olmadığı düşünülmektedir. Canoui-Poitaine ve arkadaşlarının 2013 yılında HS fenotiplerini tanımladıkları çalışmalarında aksiller-mammaryan tip %48, foliküler tip %26 ve gluteal tip %26 oranında saptanmıştır (100). Bu çalışmada aksiller-mammaryan tipin daha sık görülmesini çalışmaya dahil edilen hastaların çoğunluğunun kadın olması ile ilişkili olduğunu düşündük (K:448 E:170). Bizim çalışmamızda adalimumab alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Adalimumab genel olarak orta-şiddetli hastalarda tercih edildiği ve HS erkeklerde daha şiddetli seyir gösterdiği için erkek katılımcı dominansı vardı. Dolayısıyla katılımcıların çoğunun erkek olması ve foliküler fenotipin erkeklerde daha sık görülmesi nedeniyle biz de çalışmamızda foliküler varyantı daha sık tespit ettik. Aynı zamanda klinik fenotip ile ilaç etkinliği arasında anlamlı fark bulamayışımızı klinik fenotiplerin çalışmalarda kullanılabilir kadar tutarlılığının sağlanamayışı ile ilişkili olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda Hurley evre 1 olan hasta yokken hastaların %65'i Hurley evre 2, %35'i Hurley evre 3 hastalığa sahipti. Yunanistan'dan yapılan 19 HS hastasının dahil edildiği bir adalimumab gerçek yaşam verisi çalışmasında hastaların %73,7'sinin Hurley evre 2 ve %26,3'ünün Hurley evre 3 hastalığa sahip olduğu bildirilmiştir (211). Bu konuda çalışmamız literatür ile benzerdi.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların, ADA tedavisi öncesinde %90'ı sistemik antibiyotik, %70'i izotretinoin tedavisi alırken %60'ı cerrahi tedavi aldı. Orta Doğu'da

bulunan ülkeleri kapsayan bir çalışmada Batılı ülkelere göre cerrahi prosedürlerin medikal ajanlara göre daha çok kullanıldığı tespit edilmiştir. Bunun nedeni olarak bu bölgenin genetik farklılığı, medikal tedaviye daha az uyum, bazı antibiyotiklerin bölgede sık görülen tüberküloz gibi hastalıklarda kullanımını nedeniyle direnç gelişiminden kaçınmak için daha az tercih edilmesi ya da özellikle biyolojik ajan gibi tedavilerin pahalı olması olası nedenler olarak öne sürülmüştür (131). Türkiye’den yapılan 1221 HS hastasının dahil edildiği bir çalışmada (%76,4 ile en sık sistemik antibiyotik ve sonrasında %41,7 ile retinoinler) medikal tedavilerin cerrahilerden daha sık kullanıldığı bildirilmiştir. Bu konuda çalışmamız Türkiye verileriyle uyumluydu.

Orta Doğu’yu kapsayan geniş bir derlemede batı ile bu bölge arasında HS demografik verilerinde ve tedavi tercihleri arasında farklılıklar olduğu bildirilmiştir. Bu derlemede adalimumab ile ilgili dahil edilen sadece bir çalışma vardı. Bu çalışma Türkiye’den 9 HS tanılı hastanın 6 aylık adalimumab kullanım verilerini içeriyordu (131). Çalışmamıza dahil edilen hasta sayısı az da olsa demografik özelliklerin literatürdeki geniş kapsamlı çalışmalarla uyumlu olması nedeniyle örneklemin hasta popülasyonunu iyi bir şekilde temsil ettiğini, etnik ve coğrafik özellikler de göz önüne alınarak bakıldığında Türkiye’deki HS tedavisinde adalimumab verilerini yansıtan önemli bir çalışma olduğunu düşünmekteyiz.

Adalimumab Etkinliğinin Tartışılması

Çalışmamızda ADA tedavisinin etkinliği HS-HGD, VAS ve DYKİ ölçekleri ile değerlendirildi. HS-HGD ölçeğine göre tedaviye toplam yanıt oranı 12. haftada %68,4 24. haftada %75 ve 36. haftada %73,7 olarak bulundu. Çok merkezli bir çalışmada 101 hasta adalimumab tedavisi almış ve 24 hafta boyunca HS-HGD ve DYKİ ile takip edilmiştir. Sonuç olarak %77 hastada HS-HGD skorunda iyileşme ve hastaların DYKİ skorunda belirgin iyileşme ($p=0,001$) görülmüştür (229). Birçok çalışmada hekimin değerlendirdiği ölçek olarak HS-HGD yerine HiSCR kullanılmıştır. PIONEER I ve II’de HiSCR’e göre 12. hafta yanıt sırasıyla %41,8 ve %58,9 olarak bulunmuştur (168). İtalya’dan yapılan 389 hastalık adalimumab etkinlik-güvenilirlik çalışmasında HiSCR’e göre yanıt oranları 16. haftada %43,7 ve 52. haftada %53,9 olarak bulunmuştur (230). Japonya’dan yapılan bir etkinlik-güvenilirlik çalışmasında HiSCR’e göre yanıt oranı 12. haftada %57,4 olarak bildirilmiştir (231). İtalya’dan

yapılan 34 hastalık bir adalimumab etkinlik-güvenilirlik çalışmasında HiSCR'e göre yanıt 12. haftada %60 olarak bildirilmiştir (209). İsrail merkezli çok uluslu bir adalimumab etkinlik-güvenilirlik çalışmasında 201 hasta dahil edilmiş ve HiSCR'e göre yanıt 12. haftada %70,2 olarak bildirilmiştir (232). Bu ölçeğe göre, aynı ölçekle değerlendirme yapan 101 hastalık çalışmayla uyumlu iken diğer çalışmalarda farklı ölçek kullanıldığı için optimal olarak karşılaştırılma yapılamamıştır. Hastalar VAS ölçeğine göre tedavinin 12. haftasında değerlendirildiğinde hastaların %50'si klinik anlamlı yanıt verirken 24. haftada bu oran %65 ve 36. haftada %73,7 olarak tespit edildi. Hastaların tedavi başlangıcındaki VAS ölçeği ortalama puanı 7,2 iken 12. haftada 3,7 ve 36. haftada 2,1 olarak bulundu. İtalya'dan yapılan 389 hastalık adalimumab etkinlik-güvenilirlik çalışmasında tedavi öncesinde VAS 8 puan, 16. haftada 5 puan ve 52. haftada 3 puan olarak bulunmuştur (230). Çalışmamızda VAS ölçeğine göre adalimumabın etkinliği literatür ile uyumlu bulundu. Çalışmamızda DYKİ ölçeğine göre tedavinin 12. haftasında klinik anlamlı yanıt veren hasta oranı %85 iken 36. haftada da benzer oran görüldü. Hastaların tedavi başlangıcındaki DYKİ ölçeği ortalama puanı 20,7 12. haftada 10,7 ve 36. haftada 6,5 olarak bulundu. İtalya'dan yapılan 389 hastanın dahil edildiği bir adalimumab etkinlik-güvenilirlik çalışmasında çalışmanın başlangıcında DYKİ ölçeği ortalama puanı 20 iken 16. haftada 10 ve 52. haftada 7 puan olarak bildirilmiştir (230). Bu ölçeğe göre çalışmamız literatür ile uyumluydu. HS-HGD, VAS ve DYKİ değerlendirildiğinde üç ölçekte de 12. haftadaki düşüşün diğer haftalara göre daha belirgin olduğu dikkati çekmiştir (Tablo 15, Tablo 18, Tablo 21 ve Şekil 2, Şekil 3, Şekil 4). Bu etkinin ilk 12 hafta içinde yükleme dozu nedeniyle daha yüksek doz ilaç alınması ile ilişkili olabileceğini düşündük. Bu hipotezimizi rutin dozda ADA tedavisine yanıtız veya zamanla etkinlik kaybı olan hastalarda onaylı olan 40 mg/hafta dozunun iki katına çıkarılarak yapılan orta-şiddetli hidradenitis süpürativaya sahip 14 hastalık bir çalışmada haftada 80 mg adalimumab ile IHS4 indeksi, ağrı indeksi, HS-HGD ve Cardiff DYKİ'de anlamlı gerileme bildiren çalışmanın varlığıyla destekledik (233).

Tedavi Etkinliğinin Demografik Verilerle İlişkinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda HS-HGD, VAS ve DYKİ'de klinik anlamlı yanıt elde eden hastalar ile yanıtız olan hastaları cinsiyet, VKİ, sigara içiciliği, klinik fenotip ve tanı alma süresi

özellikleri açısından karşılaştırdığımızda anlamlı fark bulunamadı. HS-HGD ölçeğine göre klinik anlamlı yanıt veren ve vermeyen hastalar Hurley evresine göre karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunurken, VAS ve DYKİ ölçeklerine göre değerlendirildiğinde ilişki bulunamadı. Amerika'dan yapılan HS tanılı 95 hastanın dahil edildiği bir adalimumab etkinlik-güvenilirlik çalışmasında adalimumaba devam, yanıt gibi parametrelerin diğer demografik bulgulardan etkilenmediğini bildirmiştir (234). İtalya'dan yapılan 21 merkezin katıldığı adalimumabın etkinliğinin, ilaçta sağkalımın ve prediktif değerlerinin araştırıldığı, 389 hastalık bir çalışmada terapötik gecikme ile tedaviye yanıt arasında ters ilişki olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada adalimumab kullanımı öncesinde immüsupresan ajan kullanımı düşük tedavi yanıtı ile ilişkilendirilmiş fakat cinsiyet, VKİ, hastalığın başlangıç yaşı, tanı yaşı, klinik fenotip ve sigara içiciliği ile arasında ilişki bulunamamıştır (230). Biz de çalışmamızda literatürdeki bu çalışmaya benzer olarak cinsiyet, VKİ, sigara içiciliği ve klinik fenotip ile tedaviye yanıt arasında ilişki bulamadık. Özellikle sigara içiciliği ve artmış VKİ ile hastalık ilişkisi bilirse de literatürde bu iki parametrenin adalimumaba yanıtı azalttığını gösteren veri yoktur. Çalışmamızda erken Hurley evresine sahip olan hastaların tedaviye daha iyi yanıt verdiğini bulduk. Literatürde bildirilen terapötik gecikme aslında hastalığın daha uzun süreli varlığına ve genellikle ileri Hurley evresine denk gelmekteydi. Daha erken dönemde adalimumab tedavisi başlanmasıyla tedaviye yanıt oranının arttırıldığı ve literatürde “fırsat penceresi” olarak tanımlanan bu durum çalışmamız tarafından da desteklendi.

Adalimumab güvenilirliğinin tartışılması

Hastaların %15'i ADA kullanımı ile ilişkili advers olay bildirirken %85 hastada herhangi bir advers olay gelişmedi. Hiçbir hastada ciddi advers olay gelişmedi (Ciddi advers olay tanımı için bölüm 2.2.3'e bakınız). Çalışmamızda advers olay nedeniyle ilacı bırakan hasta yoktu. Adalimumabın HS tedavisi için yapılan faz III çalışmaları olan PIONEER I'de adalimumab alan hastalarda advers olay %50,3, PIONEER II için %57,1 olarak bildirilmiştir (168). Çok merkezli bir çalışmada ADA ile tedavi edilen 101 hastanın %31,7 advers olay gelişmiş ve advers olay nedeniyle %27,7 hastanın

tedavisi kesilmiştir (229). Çalışmamızda hem adalimumab'ın faz 3 çalışması olan PIONEER I ve II'ye göre hem de gerçek yaşam verilerine göre de daha düşük oranda advers olay olduğu görüldü. Adalimumabın literatüre göre bilinenden daha güvenli olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda bir hasta ilaç uygulama yerinde geçici şişlik bildirdi. Uygulama yeri reaksiyonu bir çalışmada gençlerde yaşlılara göre daha sık görülmüştür. Uygulama yeri reaksiyonunun adalimumabın formülasyonu ile ilişkili olduğu ve 2016 yılında 45 olarak bildirilen sayısının adalimumabın farklı formülasyonlarının kullanıma girmesiyle 2017, 2018 ve 2019 yıllarında sırayla 12, 12 ve 8 olduğu bildirilmiştir (235). Aynı zamanda 2018 ve 2019'da adalimumab biyobenzerlerinin ortaya çıkışıyla bu reaksiyonların %60'ının biyobenzerlerin kullanımıyla ortaya çıktığı bildirilmiştir. Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızdaki en genç (yaş=19) hasta uygulama yerinde geçici şişlik bildirmişti.

Bir hasta eklem tutukluğu bildirmiş ve literatürde doğrudan eklem tutukluğu advers olay olarak bildirilmemiş fakat eklem ağrısı bildirilmiştir (171). Eklem tutukluğu bildiren hastanın eşlik eden romatoid artrit tanısı olması dikkat çekiciydi. Gelişen advers olay ile hastanın mevcut RA tanısı arasındaki nedenselliği açıklayamadık.

Bir hastada tedavi ile başlayan ve tedavi süresinde devam eden medikal tedaviye ihtiyaç duyulmayacak şiddette basınç ürtikeri gelişmişti. Literatürde benzer advers olayla karşılaşmadık.

Çalışmamızda enfeksiyon, demiyelinizan hastalık ve ölüm bildirilmedi. Adalimumab ile yapılan PIONEER I ve II'nin açık etiketli uzatma çalışmasında fırsatçı enfeksiyon, aktif tüberküloz, lenfoma, melanom dışı cilt kanseri, kanser, demiyelinizan hastalık ve ölüm bildirilmemiştir. Üç kişide ciddi enfeksiyon bildirilmiştir. Biri tedavi ile ilişkili olduğu düşünülen pnömoni vakası olarak bildirilmiştir. En sık rapor edilen ilaç ilişkili advers olay (\geq %10 sıklıkta görülen) üst solunum yolu enfeksiyonu, baş ağrısı, nazofarenjit, artralji, grip, diyare, üriner sistem enfeksiyonu, sinüzit, bronşit, baş dönmesi ve bulantı olarak bildirilmiştir (171). Bir sistematik derlemede adalimumab kullanan ve plasebo alanlar arasında ciddi ve enfeksiyöz advers olay açısından anlamlı fark görülmediği bildirilmiştir (170). PIONEER çalışmalarının açık etiketli uzatma

çalışmasında melanom dışı deri kanserleri dahil hiçbir kanser ve demiyelinizan hastalık gelişimi bildirilmemiştir (171). Çalışmamız bu konuda literatür ile uyumluydu.

Çalışmamızda hiçbir hastada yeni psöriyazis gelişimi görülmedi. Hastaların hiçbirinde ek hastalık olarak psöriyazis olmadığı için mevcut hastalığın alevlenmesi bildirilmedi. Anti TNF-alfa kullanımı ile psöriyazis gelişimi bildiren 216 yayınlanmış olgunun %21,8'i ADA kullanımı ile ilişkili bulunmuştur. Anti TNF alfa kullanımı ile psöriyazisin ortaya çıkması arasındaki ortalama süre 14 ay olarak bildirilmiştir (236).

Çalışmamızda hipersensitivite reaksiyonu görülmedi. Anti TNF-alfa (ADA, infliksimab, etanersept) tedavisi alan 671 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ADA kullanan hastaların %3,5'inde hipersensitivite reaksiyonu geliştiği ve bu oranın etanersept (%5,3) ve infliksimaba (%13,8) oranla daha düşük olduğu bildirilmiştir (237).

Çalışmamızda mental sağlıkta kötüleşme görülmedi. Bir çalışmada adalimumab tedavisi alan 101 hasta dahil edilmiş ve üç hastada mental sağlıkta kötüleşme nedeniyle tedavi durdurulmuştur (229). Çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak psikiyatrik advers olay görülmedi.

Çalışmamızda malignite gelişimi ya da nüksü görülmedi. Hidradenitis süpürativanın kendisi malignite için risk faktörüdür. Kronik HS lezyon zemininden SHK geliştiğini bildirilmiştir (238). Bunun dışında HS tanılı hastalarda, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber özefagus, akciğer, renal, üriner sistem ve hematopoetik malignitede artış bildirilmiştir (239). HS tedavisinde ADA kullanımı ilişkili malignite gelişimi olgu sunumu olarak bildirilmiştir (240-242). ADA kullanımı ile malignite gelişimi arasında kesin kanıtlar olmamakla beraber, ADA tedavisi altında olan hastaların malignite gelişimi açısından yakın takip edilmesi gerektiği düşünülmektedir (172). Çalışmamızda da yeni bir malignite gelişimi ya da bilinen malignitesi olan hastada nüks görülmemiştir. Çalışmamızın süresinin kısa olmasının bu advers olayın değerlendirilmesinde kısıtlılığa neden olabileceğini düşündük.

Çalışmamıza katılan en yaşlı hasta 64 yaşında olduğu için 65 yaş üstü popülasyon ile ilgili ek veri elde edilemedi. Randomize kontrollü çalışmalarda 65 yaş üzeri hastalar dahil edilmediği için adalimumabın geriatrik popülasyondaki güvenilirlik verileri kısıtlıdır. Bu konudaki veriler daha çok psöriyazis ve romatoid artrit için kullanımı sırasında elde edilmiş ve uzun dönem kullanımda güvenli bulunmuştur (243).

Çalışmamızda ölüm görülmedi. ADA kullanımının ölüm riskini arttırmadığı bildirilmiştir (244).

Adalimumabda sağkalımın tartışılması

Çalışmamızda 36. haftada ilaçta sağkalım %95 olarak bulundu. HS tanısıyla adalimumab kullanan 95 hastanın gerçek yaşam verilerinin sunulduğu bir çalışmada 454. günde tedavide sağkalım %74,1 olarak bildirilmiştir (234). Ring ve ark. 2022 yılında Danimarka'dan yaptığı HS hastalarında biyolojik ajanda sağkalım çalışmasında adalimumab tedavisinin ortalama bırakılma zamanı 36 hafta olarak bulunmuş ve aynı çalışmada bu süre infliksimab için 28 hafta, ustekinumab için 26 hafta ve etanersept için 17 hafta olarak bildirilmiştir (245). Türkiye'den yapılan bir çalışma sistemik tedaviler arasında ortalama kullanım süresi en uzun olan tedavilerin biyolojik ajanlar olduğunu bildirmiştir (22). İlaçta sağkalım oranı literatürle uyumlu olarak yüksek bulundu. Çalışmamızın takip süresinin 36 hafta olması ilaçta sağkalımın efektif olarak değerlendirilmesini sınırlandırmıştır. Bu nedenle daha uzun takip süresi olan çalışmaların daha anlamlı olacağını düşünmekteyiz.

Covid-19 pandemisinde adalimumab kullanımının tartışılması

Şiddetli akut respiratuar sendrom koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılan yeni bir koronavirüs 2019 yılının sonunda tanımlandı. Hızla yayılarak pandemiye neden olan virüs 2020 yılı mart ayından itibaren ülkemizde de görülmeye başlanmış ve halen görülmeye devam etmektedir. Bu sürede özellikle immünespresif ve/veya immünmodülatör tedavilerin güvenilirliği gündeme gelmiş ve biriken bilgilerle rehberler oluşturulmuştur (246). Rehberler yeni gerçek yaşam verileri ile güncellenmektedir. Biz de literatüre katkıda bulunmak için çalışmamızda adalimumab

ile tedavi edilen hastaların Covid-19 pandemisi dönemindeki bilgilerini sunmayı amaçladık.

Çalışmaya dahil edilen 20 hastanın 17'si adalimumab tedavisini Covid-19 pandemisi döneminde aldı. Bu hastaların sadece birinde PCR testi ile doğrulanmış Covid-19 enfeksiyonu tespit edildi ve Covid-19 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatış ihtiyacı olmadı. Bu hastanın tedavisi Covid-19 enfeksiyonu nedeniyle kesildi. Takip süresi olarak belirlenen 36 hafta içinde tekrar tedaviye başlanmadığı için ara verildikten sonra etkinlik kaybı olup olmadığı ile ilgili veri elde edilemedi.

Adalimumabın HS tedavisinde kullanımının faz 3 çalışması olan PIONEER I ve II'de adalimumab kullanan HS hastalarında enfeksiyon gelişimi %24 olarak bildirilirken, plasebo grubunda %21,5 olarak bildirilmiş ve bu çalışma Covid-19 enfeksiyonu öncesi yapıldığı için enfeksiyon riskinde artış bildirilmesine rağmen bu bilginin Covid-19 enfeksiyonuna atfedilmesinin zor olabileceği söylenmiştir (168). Covid-19 pandemisi döneminde İtalya'dan HS tanısıyla adalimumab tedavisi alan 75 hastanın katıldığı bir çalışmada hastaların hiçbirinin Covid-19 enfeksiyonu geçirmediği bildirilmiştir (247). Covid-19 pandemisi döneminde HS tanısıyla adalimumab kullanan 316 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada enfeksiyona yakalanma oranı %1 olarak bildirilmiştir (248). İtalya'da yapılan 96 orta-şiddetli HS tanılı hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların hiçbirinde Covid-19 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatış ya da ölüm bildirilmemiştir (249). Covid-19 pandemisi döneminde HS tanısı olan toplamda 200 hastayı içeren bir çalışmada, TNF-alfa inhibitörü ile tedavi edilen 110 hastanın verisi TNF-alfa tedavisi almayan 90 hasta ile karşılaştırıldığında (her iki grup arasında demografik veri ve komorbidite açısından istatistiksel fark yok) anti TNF-alfa tedavisi alan hastaların Covid-19 enfeksiyon şiddeti istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber daha düşük bulunmuştur (250). Son olarak 2022 yılında anti-TNF kullanan 2555 hastanın dahil edildiği bir metaanalizde anti TNF kullanan hastaların kullanmayanlara göre hastaneye yatış oranlarının ve hastalık şiddetinin (yoğun bakıma yatış, ölüm) daha az olduğu bildirilmiştir (251). Anti TNF-alfa gibi biyolojik ajanlar, sistemik steroid, siklosporin, azatiyopürin, mikofenolat mofetil ve metotreksat gibi ajanlara göre viral immün yanıt üzerine daha az etkilidir. Covid-19 enfeksiyonu olan hastalarda hastalığın şiddetiyle ilişkili olarak serum TNF-alfa düzeylerinin arttığı,

TNF-alfa inhibitörlerinin hem SARS-CoV-2'nin hücreye girişini sağlayan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 üzerinden enfeksiyonun bulaşını azaltabileceği hem de sitokin fırtınası ilişkili organ hasarını azaltabileceği düşünülmektedir (225). Sonuçta literatürle uyumlu olarak, çalışmamızda adalimumab kullanan hastalarda Covid-19 enfeksiyonunun daha şiddetli olduğunu destekleyen bulgu görülmedi.

Çalışmamızın kısıtlılıkları: Hasta sayısının az ve çalışmanın retrospektif olması çalışmamızın kısıtlılıklarıydı.

6. SONUÇLAR

1) Adalimumab tedavisi, HS-HGD ölçeğine göre değerlendirildiğinde tedavinin 12. haftasında %65, 24. haftasında %75 ve 36. haftasında %73,7 yanıt oranları (tam yanıt ve kısmi yanıt toplamı) ile literatüre benzer şekilde etkili bulundu. VAS ölçeğine göre tedavinin 12. haftasında tedaviye yanıt veren hasta oranı %50, 24. haftada %65 ve 36. haftada %73,7 iken DYKİ ölçeğine göre yanıt oranları 12. haftada %85, 24. haftada %80 ve 36. haftada %84,2 idi. Sonuç olarak adalimumab, hastaların subjektif değerlerinde (ağrı, yaşam kalitesi) klinik değerlerine (lezyon sayısı ve türü) göre daha belirgin olmak üzere etkili bulundu.

2) HS-HGD, VAS ve DYKİ ölçeklerinde tedavi başlangıcı ile 12. hafta, 12 ile 24. hafta ve 24 ile 36. hafta arasındaki değişim en belirgin olarak tedavi başlangıcı ile 12. hafta arasında görüldü ve bunun ilacın yükleme dozu ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Daha yüksek dozlar ile daha iyi yanıt alınabileceği fikri gündeme geldi. Yüksek doz ile ilgili klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

3) Adalimumab tedavisine yanıtın demografik veriler ile ilişkisi incelendiğinde HS-HGD, VAS ve DYKİ ölçekleriyle cinsiyet, VKİ, sigara içiciliği, klinik fenotip ve tanı alma süresi arasında ilişki bulunamadı. HS-HGD ölçeğine göre yanıt ile Hurley evresi arasında ilişki bulundu. VAS ve DYKİ ölçeklerine göre yanıt ile Hurley evresi arasında ilişki bulunamadı. Böylece endikasyonu olan hastada daha erken dönemde adalimumab tedavisine başlanılmasının daha iyi yanıt sağlayabileceği düşünüldü. Hurley evresi adalimumab yanıtını tahmin etmede bir prediktör olabilir.

4) Hastaların %15'inde hiçbiri ciddi olmayan advers olaylar görüldü. Literatürdeki verilerden daha az oranda advers olay görülmesi adalimumabın bilinenden daha güvenilir olabileceğini düşündürdü. Hastaların %95'i 36. haftada tedaviye devam etmişti. Güvenilir ve sağ kalımı yüksek bulunmakla beraber bu verilerin daha anlamlı olarak değerlendirilmesi için daha uzun takip süresi olan gerçek yaşam verilerine ihtiyaç vardır.

5) Covid-19 pandemisi döneminde adalimumab tedavisi alan 17 hastanın bir tanesi PCR testi ile doğrulanmış Covid-19 enfeksiyonu geçirdi ve hastaneye yatış ihtiyacı

olmadı. Aynı hasta Covid-19 enfeksiyonu nedeniyle tedaviyi bıraktı. Çalışmamızda literatürde de bildirildiği gibi adalimumab kullanımına bağlı Covid-19 enfeksiyon şiddetinde artışı destekleyen bulguya rastanmadı.

7. KAYNAKLAR

1. Jfri A, Nassim D, O'Brien E, Gulliver W, Nikolakis G, Zouboulis CC. Prevalence of Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-regression Analysis. *JAMA Dermatol.* 2021;157(8):924-31.
2. HUMIRA®(adalimumab) <https://www.rxabbvie.com/pdf/humira.pdf>
[31.01.2022].
3. Maarouf M, Clark AK, Lee DE, Shi VY. Targeted treatments for hidradenitis suppurativa: a review of the current literature and ongoing clinical trials. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(5):441-9.
4. Türkmen M. The efficacy of adalimumab therapy in refractory hidradenitis suppurativa: Retrospective analysis. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol.* 2019;53(3):101-5.
5. Zouboulis CC, von Stebut E. [Need for real-world data studies on hidradenitis suppurativa/acne inversa treatment]. *Hautarzt.* 2021;72(8):700-5.
6. Sellheyer K, Krahl D. "Hidradenitis suppurativa" is acne inversa! An appeal to (finally) abandon a misnomer. *Int J Dermatol.* 2005;44(7):535-40.
7. Ingram JR. The epidemiology of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2020;183(6):990-8.
8. Shavit E, Alavi A, Bechara FG, Bennett RG, Bourcier M, Cibotti R, et al. Proceeding report of the Second Symposium on Hidradenitis Suppurativa Advances (SHSA) 2017. *Exp Dermatol.* 2019;28(1):94-103.
9. Ingram JR, Jenkins-Jones S, Knipe DW, Morgan CLI, Cannings-John R, Piguet V. Population-based Clinical Practice Research Datalink study using algorithm modelling to identify the true burden of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2018;178(4):917-24.
10. Posso-De Los Rios CJ, Sarfo A, Ghias M, Alhusayen R, Hamzavi I, Lowes MA, et al. Proceeding report of the third symposium on Hidradenitis Suppurativa advances (SHSA) 2018. *Exp Dermatol.* 2019;28(7):769-75.
11. Gulliver W, Zouboulis CC, Prens E, Jemec GB, Tzellos T. Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the

European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17(3):343-51.

12. Lee JH, Kwon HS, Jung HM, Kim GM, Bae JM. Prevalence and comorbidities associated with hidradenitis suppurativa in Korea: a nationwide population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(10):1784-90.

13. Garg A, Lavian J, Lin G, Strunk A, Alloo A. Incidence of hidradenitis suppurativa in the United States: A sex- and age-adjusted population analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(1):118-22.

14. Vaidya T, Vangipuram R, Alikhan A. Examining the race-specific prevalence of hidradenitis suppurativa at a large academic center; results from a retrospective chart review. *Dermatol Online J*. 2017;23(6).

15. Kurokawa I, Hayashi N. Questionnaire surveillance of hidradenitis suppurativa in Japan. *J Dermatol*. 2015;42(7):747-9.

16. Garg A, Kirby JS, Lavian J, Lin G, Strunk A. Sex- and Age-Adjusted Population Analysis of Prevalence Estimates for Hidradenitis Suppurativa in the United States. *JAMA Dermatol*. 2017;153(8):760-4.

17. von der Werth JM, Williams HC. The natural history of hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000;14(5):389-92.

18. 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(3):485-8.

19. Morita A, Takahashi H, Ozawa K, Imafuku S, Nakama T, Takahashi K, et al. Twenty-four-week interim analysis from a phase 3 open-label trial of adalimumab in Japanese patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa. *J Dermatol*. 2019;46(9):745-51.

20. Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35(2 Pt 1):191-4.

21. 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(6):1546-9.

22. Özkur E, Karadağ AS, Üstüner P, Aksoy B, Eşme P, Çalışkan E, et al. Clinical and demographic features of hidradenitis suppurativa: a multicentre study of 1221 patients with an analysis of risk factors associated with disease severity. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(3):532-40.
23. Deckers IE, Janse IC, van der Zee HH, Nijsten T, Boer J, Horváth B, et al. Hidradenitis suppurativa (HS) is associated with low socioeconomic status (SES): A cross-sectional reference study. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(4):755-9.e1.
24. Qu H, Gao L. Botulinum toxin type A for the management of hidradenitis suppurativa. *Am J Transl Res*. 2021;13(12):14115-20.
25. Danby FW, Jemec GB, Marsch W, von Laffert M. Preliminary findings suggest hidradenitis suppurativa may be due to defective follicular support. *Br J Dermatol*. 2013;168(5):1034-9.
26. Nguyen TV, Damiani G, Orenstein LAV, Hamzavi I, Jemec GB. Hidradenitis suppurativa: an update on epidemiology, phenotypes, diagnosis, pathogenesis, comorbidities and quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(1):50-61.
27. Kelly G, Hughes R, McGarry T, van den Born M, Adamzik K, Fitzgerald R, et al. Dysregulated cytokine expression in lesional and nonlesional skin in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2015;173(6):1431-9.
28. Wolk K, Warszawska K, Hoeflich C, Witte E, Schneider-Burrus S, Witte K, et al. Deficiency of IL-22 contributes to a chronic inflammatory disease: pathogenetic mechanisms in acne inversa. *J Immunol*. 2011;186(2):1228-39.
29. Wolk K, Haugen HS, Xu W, Witte E, Waggle K, Anderson M, et al. IL-22 and IL-20 are key mediators of the epidermal alterations in psoriasis while IL-17 and IFN-gamma are not. *J Mol Med (Berl)*. 2009;87(5):523-36.
30. Witte E, Kokolakis G, Witte K, Philipp S, Doecke WD, Babel N, et al. IL-19 is a component of the pathogenetic IL-23/IL-17 cascade in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2014;134(11):2757-67.
31. Archer NK, Adappa ND, Palmer JN, Cohen NA, Harro JM, Lee SK, et al. Interleukin-17A (IL-17A) and IL-17F Are Critical for Antimicrobial Peptide Production and Clearance of Staphylococcus aureus Nasal Colonization. *Infect Immun*. 2016;84(12):3575-83.

32. Chen WT, Chi CC. Association of Hidradenitis Suppurativa With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2019;155(9):1022-7.
33. Melnik BC, Plewig G. Impaired Notch signalling: the unifying mechanism explaining the pathogenesis of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Br J Dermatol.* 2013;168(4):876-8.
34. Witte-Händel E, Wolk K, Tsaousi A, Irmer ML, Mößner R, Shomroni O, et al. The IL-1 Pathway Is Hyperactive in Hidradenitis Suppurativa and Contributes to Skin Infiltration and Destruction. *J Invest Dermatol.* 2019;139(6):1294-305.
35. Thomi R, Cazzaniga S, Seyed Jafari SM, Schlapbach C, Hunger RE. Association of Hidradenitis Suppurativa With T Helper 1/T Helper 17 Phenotypes: A Semantic Map Analysis. *JAMA Dermatol.* 2018;154(5):592-5.
36. Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol.* 2004;75(2):163-89.
37. Shah A, Alhusayen R, Amini-Nik S. The critical role of macrophages in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa. *Inflamm Res.* 2017;66(11):931-45.
38. Gimblet C, Loesche MA, Carvalho L, Carvalho EM, Grice EA, Artis D, et al. IL-22 Protects against Tissue Damage during Cutaneous Leishmaniasis. *PLoS One.* 2015;10(8):e0134698.
39. Hotz C, Boniotto M, Guguin A, Surenaud M, Jean-Louis F, Tisserand P, et al. Intrinsic Defect in Keratinocyte Function Leads to Inflammation in Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol.* 2016;136(9):1768-80.
40. Frew JW, Hawkes JE, Krueger JG. A systematic review and critical evaluation of immunohistochemical associations in hidradenitis suppurativa. *F1000Res.* 2018;7:1923.
41. Goldburg SR, Strober BE, Payette MJ. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(5):1045-58.
42. Napolitano M, Megna M, Timoshchuk EA, Patrino C, Balato N, Fabbrocini G, et al. Hidradenitis suppurativa: from pathogenesis to diagnosis and treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017;10:105-15.

43. Vossen A, van Straalen KR, Swagemakers SMA, de Klein J, Stubbs AP, Venter DJ, et al. A novel nicastrin mutation in a three-generation Dutch family with hidradenitis suppurativa: a search for functional significance. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(10):2353-61.
44. Wang B, Yang W, Wen W, Sun J, Su B, Liu B, et al. Gamma-secretase gene mutations in familial acne inversa. *Science.* 2010;330(6007):1065.
45. Ingram JR. The Genetics of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin.* 2016;34(1):23-8.
46. Frew JW, Vekic DA, Woods J, Cains GD. A systematic review and critical evaluation of reported pathogenic sequence variants in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2017;177(4):987-98.
47. Zouboulis CC, Benhadou F, Byrd AS, Chandran NS, Giamarellos-Bourboulis EJ, Fabbrocini G, et al. What causes hidradenitis suppurativa ?-15 years after. *Exp Dermatol.* 2020;29(12):1154-70.
48. Pan Y, Lin MH, Tian X, Cheng HT, Gridley T, Shen J, et al. gamma-secretase functions through Notch signaling to maintain skin appendages but is not required for their patterning or initial morphogenesis. *Dev Cell.* 2004;7(5):731-43.
49. Lowell S, Jones P, Le Roux I, Dunne J, Watt FM. Stimulation of human epidermal differentiation by delta-notch signalling at the boundaries of stem-cell clusters. *Curr Biol.* 2000;10(9):491-500.
50. Alam MS, Maekawa Y, Kitamura A, Tanigaki K, Yoshimoto T, Kishihara K, et al. Notch signaling drives IL-22 secretion in CD4+ T cells by stimulating the aryl hydrocarbon receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(13):5943-8.
51. Ingram JR, Wood M, John B, Butler R, Anstey AV. Absence of pathogenic γ -secretase mutations in a South Wales cohort of familial and sporadic hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Br J Dermatol.* 2013;168(4):874-6.
52. Liu M, Davis JW, Idler KB, Mostafa NM, Okun MM, Waring JF. Genetic analysis of NCSTN for potential association with hidradenitis suppurativa in familial and nonfamilial patients. *Br J Dermatol.* 2016;175(2):414-6.
53. Nomura T. Hidradenitis Suppurativa as a Potential Subtype of Autoinflammatory Keratinization Disease. *Front Immunol.* 2020;11:847.

54. Vural S, Gündoğdu M, Gökpınar İli E, Durmaz CD, Vural A, Steinmüller-Magin L, et al. Association of pyrin mutations and autoinflammation with complex phenotype hidradenitis suppurativa: a case-control study. *Br J Dermatol.* 2019;180(6):1459-67.
55. Schlapbach C, Hänni T, Yawalkar N, Hunger RE. Expression of the IL-23/Th17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(4):790-8.
56. Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell.* 2010;140(6):784-90.
57. Tricarico PM, Boniotto M, Genovese G, Zouboulis CC, Marzano AV, Crovella S. An Integrated Approach to Unravel Hidradenitis Suppurativa Etiopathogenesis. *Front Immunol.* 2019;10:892.
58. Frew JW, Hawkes JE, Sullivan-Whalen M, Gilleaudeau P, Krueger JG. Inter-rater reliability of phenotypes and exploratory genotype-phenotype analysis in inherited hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2019;181(3):566-71.
59. Wolk K, Join-Lambert O, Sabat R. Aetiology and pathogenesis of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2020;183(6):999-1010.
60. Bettoli V, Naldi L, Cazzaniga S, Zauli S, Atzori L, Borghi A, et al. Overweight, diabetes and disease duration influence clinical severity in hidradenitis suppurativa-acne inversa: evidence from the national Italian registry. *Br J Dermatol.* 2016;174(1):195-7.
61. Malara A, Hughes R, Jennings L, Sweeney CM, Lynch M, Awdeh F, et al. Adipokines are dysregulated in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2018;178(3):792-3.
62. Kromann CB, Ibler KS, Kristiansen VB, Jemec GB. The influence of body weight on the prevalence and severity of hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol.* 2014;94(5):553-7.
63. Jørgensen AR, Aarestrup J, Baker JL, Thomsen SF. Association of Birth Weight, Childhood Body Mass Index, and Height With Risk of Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol.* 2020;156(7):746-53.
64. Kurzen H, Wessler I, Kirkpatrick CJ, Kawashima K, Grando SA. The non-neuronal cholinergic system of human skin. *Horm Metab Res.* 2007;39(2):125-35.

65. Garg A, Papagermanos V, Midura M, Strunk A. Incidence of hidradenitis suppurativa among tobacco smokers: a population-based retrospective analysis in the U.S.A. *Br J Dermatol*. 2018;178(3):709-14.
66. Garg A, Wertenteil S, Baltz R, Strunk A, Finelt N. Prevalence Estimates for Hidradenitis Suppurativa among Children and Adolescents in the United States: A Gender- and Age-Adjusted Population Analysis. *J Invest Dermatol*. 2018;138(10):2152-6.
67. Schlapbach C, Yawalkar N, Hunger RE. Human beta-defensin-2 and psoriasin are overexpressed in lesions of acne inversa. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(1):58-65.
68. Eltom S, Belvisi MG, Stevenson CS, Maher SA, Dubuis E, Fitzgerald KA, et al. Role of the inflammasome-caspase1/11-IL-1/18 axis in cigarette smoke driven airway inflammation: an insight into the pathogenesis of COPD. *PLoS One*. 2014;9(11):e112829.
69. Micheletti R. Tobacco smoking and hidradenitis suppurativa: associated disease and an important modifiable risk factor. *Br J Dermatol*. 2018;178(3):587-8.
70. Acharya P, Mathur M. Hidradenitis suppurativa and smoking: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(4):1006-11.
71. Denny G, Anadkat MJ. The effect of smoking and age on the response to first-line therapy of hidradenitis suppurativa: An institutional retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):54-9.
72. Karagiannidis I, Nikolakis G, Zouboulis CC. Endocrinologic Aspects of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016;34(1):45-9.
73. Clark AK, Quinonez RL, Saric S, Sivamani RK. Hormonal therapies for hidradenitis suppurativa: Review. *Dermatol Online J*. 2017;23(10).
74. Golbari NM, Porter ML, Kimball AB. Antiandrogen therapy with spironolactone for the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):114-9.
75. Riis PT, Ring HC, Themstrup L, Jemec GB. The Role of Androgens and Estrogens in Hidradenitis Suppurativa - A Systematic Review. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2016;24(4):239-49.

76. Gauntner TD. Hormonal, stem cell and Notch signalling as possible mechanisms of disease in hidradenitis suppurativa: a systems-level transcriptomic analysis. *Br J Dermatol*. 2019;180(1):203-4.
77. Sabat R, Jemec GBE, Matusiak Ł, Kimball AB, Prens E, Wolk K. Hidradenitis suppurativa. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):18.
78. Gronau E, Pannek J. [Diagnosis and treatment of acne inversa]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2002;127(34-35):1761-3.
79. Ring HC, Bay L, Nilsson M, Kallenbach K, Miller IM, Saunte DM, et al. Bacterial biofilm in chronic lesions of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2017;176(4):993-1000.
80. Lyons AB, Shabeeb N, Nicholson CL, Braunberger TL, Peacock A, Hamzavi IH. Emerging medical treatments for hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(2):554-62.
81. Mogensen TH. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(2):240-73, Table of Contents.
82. Riverain-Gillet É, Guet-Revillet H, Jais JP, Ungeheuer MN, Duchatelet S, Delage M, et al. The Surface Microbiome of Clinically Unaffected Skinfolds in Hidradenitis Suppurativa: A Cross-Sectional Culture-Based and 16S rRNA Gene Amplicon Sequencing Study in 60 Patients. *J Invest Dermatol*. 2020;140(9):1847-55.e6.
83. Salvador-Rodriguez L, Montero-Vilchez T, Arias-Santiago S, Molina-Leyva A. Paradoxical Hidradenitis Suppurativa in Patients Receiving TNF- α Inhibitors: Case Series, Systematic Review, and Case Meta-Analysis. *Dermatology*. 2020;236(4):307-13.
84. Revuz JE, Jemec GB. Diagnosing Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016;34(1):1-5.
85. Thorlacius L, Riis PT, List EK, Christensen R, Jemec GBE. Sub-classification of Hidradenitis suppurativa: a cross-sectional study. *Arch Dermatol Res*. 2020.
86. Revuz J. Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(9):985-98.
87. Freysz M, Jemec GB, Lipsker D. A systematic review of terms used to describe hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2015;173(5):1298-300.

88. van der Zee HH, de Ruiter L, Boer J, van den Broecke DG, den Hollander JC, Laman JD, et al. Alterations in leucocyte subsets and histomorphology in normal-appearing perilesional skin and early and chronic hidradenitis suppurativa lesions. *Br J Dermatol.* 2012;166(1):98-106.
89. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(4):619-44.
90. Wolk K, Wenzel J, Tsaousi A, Witte-Händel E, Babel N, Zelenak C, et al. Lipocalin-2 is expressed by activated granulocytes and keratinocytes in affected skin and reflects disease activity in acne inversa/hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1385-93.
91. Jiménez-Gallo D, de la Varga-Martínez R, Ossorio-García L, Albarrán-Planelles C, Rodríguez C, Linares-Barrios M. The Clinical Significance of Increased Serum Proinflammatory Cytokines, C-Reactive Protein, and Erythrocyte Sedimentation Rate in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:2450401.
92. Tsaousi A, Witte E, Witte K, Röwert-Huber HJ, Volk HD, Sterry W, et al. MMP8 Is Increased in Lesions and Blood of Acne Inversa Patients: A Potential Link to Skin Destruction and Metabolic Alterations. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:4097574.
93. Matusiak Ł, Salomon J, Nowicka-Suszko D, Bieniek A, Szepietowski JC. Chitinase-3-like Protein 1 (YKL-40): Novel Biomarker of Hidradenitis Suppurativa Disease Activity? *Acta Derm Venereol.* 2015;95(6):736-7.
94. Grand D, Frew JW, Navrazhina K, Krueger JG. Doppler ultrasound-based noninvasive biomarkers in hidradenitis suppurativa: evaluation of analytical and clinical validity. *Br J Dermatol.* 2021;184(4):688-96.
95. Elkin K, Daveluy S, Avanaki KM. Hidradenitis suppurativa: Current understanding, diagnostic and surgical challenges, and developments in ultrasound application. *Skin Res Technol.* 2020;26(1):11-9.
96. van Straalen KR, Verhagen T, Horváth B, Ardon C, Vossen A, Driessen R, et al. Poor interrater reliability of hidradenitis suppurativa phenotypes. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(3):577-8.

97. Ingram JR, Piguet V. Phenotypic heterogeneity in hidradenitis suppurativa (acne inversa): classification is an essential step toward personalized therapy. *J Invest Dermatol.* 2013;133(6):1453-6.
98. Canoui-Poitrine F, Revuz JE, Wolkenstein P, Viallette 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(1):51-7.
99. Canoui-Poitrine 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. *Journal of Investigative Dermatology.* 2013;133(6):1506-11.
100. Canoui-Poitrine 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(6):1506-11.
101. van der Zee HH, Jemec GB. New insights into the diagnosis of hidradenitis suppurativa: Clinical presentations and phenotypes. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(5 Suppl 1):S23-6.
102. Naasan H, Affleck A. Atypical hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(8):891-3.
103. Martorell A, Jfri A, Koster SBL, Gomez-Palencia P, Solera M, Alfaro-Rubio A, et al. Defining hidradenitis suppurativa phenotypes based on the elementary lesion pattern: results of a prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(6):1309-18.
104. González-Manso A, Agut-Busquet E, Román J, Vilarrasa E, Bittencourt F, Mensa A, et al. Hidradenitis Suppurativa: Proposal of Classification in Two Endotypes with Two-Step Cluster Analysis. *Dermatology.* 2021;237(3):365-71.
105. Yang JH, Moon J, Kye YC, Kim KJ, Kim MN, Ro YS, et al. Demographic and clinical features of hidradenitis suppurativa in Korea. *J Dermatol.* 2018;45(12):1389-95.
106. Hampton P, Meggitt S. Better definition of hidradenitis suppurativa subtypes is needed to progress disease-specific treatment outcomes. *Br J Dermatol.* 2017;176(4):862-3.

107. Kimball AB, Eechehilgvre, Jemec GBE, Eechehilgvre. *Hidradenitis Suppurativa A Disease Primer*. 1st ed. 2017. ed2017.
108. 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(12):846-55.
109. Kimball AB, Jemec GB, Yang M, Kageleiry A, Signorovitch JE, Okun MM, et al. Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *Br J Dermatol*. 2014;171(6):1434-42.
110. 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(5):1401-9.
111. Hessam S, Scholl L, Sand M, Schmitz L, Reitenbach S, Bechara FG. A Novel Severity Assessment Scoring System for Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol*. 2018;154(3):330-5.
112. Chernyshov PV. The Evolution of Quality of Life Assessment and Use in Dermatology. *Dermatology*. 2019;235(3):167-74.
113. Kimball AB, Naegeli AN, Edson-Heredia E, Lin CY, Gaich C, Nikai E, et al. Psychometric properties of the Itch Numeric Rating Scale in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2016;175(1):157-62.
114. Griffin N, Williams AB, Anderson S, Irving PM, Sanderson J, Desai N, et al. Hidradenitis suppurativa: MRI features in anogenital disease. *Dis Colon Rectum*. 2014;57(6):762-71.
115. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(4):539-61; quiz 62-3.
116. Sabat R, Chanwangpong A, Schneider-Burrus S, Metternich D, Kokolakis G, Kurek A, et al. Increased prevalence of metabolic syndrome in patients with acne inversa. *PLoS One*. 2012;7(2):e31810.
117. Ahmad S, Riddle AO, Sayed CJ. Outcomes of Routine Diabetes Screening for Patients with Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol*. 2021;141(4):927-30.

118. Tiri H, Jokelainen J, Timonen M, Tasanen K, Huilaja L. Substantially reduced life expectancy in patients with hidradenitis suppurativa: a Finnish nationwide registry study. *Br J Dermatol.* 2019;180(6):1543-4.
119. González-López MA, Hernández JL, Lacalle M, Mata C, López-Escobar M, López-Mejías R, et al. Increased prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with hidradenitis suppurativa (HS). *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(2):329-35.
120. Gallagher C, Kirthi S, Burke T, O'Shea D, Tobin AM. Remission of hidradenitis suppurativa after bariatric surgery. *JAAD Case Rep.* 2017;3(5):436-7.
121. Vilanova I, Hernández JL, Mata C, Durán C, García-Unzueta MT, Portilla V, et al. Insulin resistance in hidradenitis suppurativa: a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):820-4.
122. Ramos-Rodriguez AJ, Timerman D, Khan A, Bonomo L, Hunjan MK, Lemor A. The in-hospital burden of hidradenitis suppurativa in patients with inflammatory bowel disease: a decade nationwide analysis from 2004 to 2014. *Int J Dermatol.* 2018;57(5):547-52.
123. Garg A, Hundal J, Strunk A. Overall and Subgroup Prevalence of Crohn Disease Among Patients With Hidradenitis Suppurativa: A Population-Based Analysis in the United States. *JAMA Dermatol.* 2018;154(7):814-8.
124. Almuhanha N, Finstad A, Alhusayen R. Association between Hidradenitis Suppurativa and Inflammatory Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatology.* 2021;237(5):740-7.
125. Wertenteil S, Strunk A, Garg A. Overall and subgroup prevalence of acne vulgaris among patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(5):1308-13.
126. Garcovich S, Genovese G, Moltrasio C, Malvaso D, Marzano AV. PASH, PAPASH, PsAPASH, and PASS: The autoinflammatory syndromes of hidradenitis suppurativa. *Clin Dermatol.* 2021;39(2):240-7.
127. Benhadou F, Van der Zee HH, Pascual JC, Rigopoulos D, Katoulis A, Liakou AI, et al. Pilonidal sinus disease: an intergluteal localization of hidradenitis suppurativa/acne inversa: a cross-sectional study among 2465 patients. *Br J Dermatol.* 2019;181(6):1198-206.

128. Kjaersgaard Andersen R, Saunte SK, Jemec GBE, Saunte DM. Psoriasis as a comorbidity of hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol.* 2020;59(2):216-20.
129. Jalenques I, Ciortianu L, Pereira B, D'Incan M, Lauron S, Rondepierre F. The prevalence and odds of anxiety and depression in children and adults with hidradenitis suppurativa: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):542-53.
130. Thorlacius L, Cohen AD, Gislason GH, Jemec GBE, Egeberg A. Increased Suicide Risk in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol.* 2018;138(1):52-7.
131. Karvar M, Panayi AC, Alavi A, Baziar Z, Orgill DP. Trends in the management of hidradenitis suppurativa in the Middle East region: a systematic review. *Int J Dermatol.* 2021;60(11):e440-e8.
132. Tannenbaum R, Strunk A, Garg A. Association Between Hidradenitis Suppurativa and Lymphoma. *JAMA Dermatol.* 2019;155(5):624-5.
133. Gasparic J, Theut Riis P, Jemec GB. Recognizing syndromic hidradenitis suppurativa: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(11):1809-16.
134. Lam M, Lai C, Almuhanha N, Alhusayen R. Hidradenitis suppurativa and Down syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Dermatol.* 2020;37(6):1044-50.
135. Kromann CB, Deckers IE, Esmann S, Boer J, Prens EP, Jemec GB. Risk factors, clinical course and long-term prognosis in hidradenitis suppurativa: a cross-sectional study. *Br J Dermatol.* 2014;171(4):819-24.
136. Egeberg A, Gislason GH, Hansen PR. Risk of Major Adverse Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Patients With Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol.* 2016;152(4):429-34.
137. Jourabchi N, Fischer AH, Cimino-Mathews A, Waters KM, Okoye GA. Squamous cell carcinoma complicating a chronic lesion of hidradenitis suppurativa: a case report and review of the literature. *Int Wound J.* 2017;14(2):435-8.
138. Chapman S, Delgadillo D, III, Barber C, Khachemoune A. Cutaneous squamous cell carcinoma complicating hidradenitis suppurativa: a review of the

prevalence, pathogenesis, and treatment of this dreaded complication. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2018;27(1):25-8.

139. Kurzen H, Kurokawa I, Jemec GB, Emtestam L, Sellheyer K, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. What causes hidradenitis suppurativa? *Exp Dermatol.* 2008;17(5):455-6; discussion 7-72.

140. Alikhan A, Sayed C, Alavi A, Alhusayen R, Brassard A, Burkhart C, et al. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part I: Diagnosis, evaluation, and the use of complementary and procedural management. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(1):76-90.

141. Magalhães RF, Rivitti-Machado MC, Duarte GV, Souto R, Nunes DH, Chaves M, et al. Consensus on the treatment of hidradenitis suppurativa - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol.* 2019;94(2 Suppl 1):7-19.

142. Alavi A, Kirsner RS. Local wound care and topical management of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(5 Suppl 1):S55-61.

143. Alikhan A, Sayed C, Alavi A, Alhusayen R, Brassard A, Burkhart C, et al. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part II: Topical, intralesional, and systemic medical management. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(1):91-101.

144. Boer J, Jemec GB. Resorcinol peels as a possible self-treatment of painful nodules in hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35(1):36-40.

145. Riis PT, Boer J, Prens EP, Saunte DM, Deckers IE, Emtestam L, et al. Intralesional triamcinolone for flares of hidradenitis suppurativa (HS): A case series. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(6):1151-5.

146. Garelik J, Babbush K, Ghias M, Cohen SR. Efficacy of high-dose intralesional triamcinolone for hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol.* 2021;60(2):217-21.

147. Andersen RK, Jemec GB. Treatments for hidradenitis suppurativa. *Clin Dermatol.* 2017;35(2):218-24.

148. Goldburg SR, Strober BE, Payette MJ. Hidradenitis suppurativa: Current and emerging treatments. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(5):1061-82.

149. Pradhan S, Madke B, Kabra P, Singh AL. Anti-inflammatory and Immunomodulatory Effects of Antibiotics and Their Use in Dermatology. *Indian J Dermatol*. 2016;61(5):469-81.
150. van der Zee HH, Boer J, Prens EP, Jemec GB. The effect of combined treatment with oral clindamycin and oral rifampicin in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatology*. 2009;219(2):143-7.
151. Robert E, Bodin F, Paul C, Konstantinou MP, Gall Y, Grolleau JL, et al. Non-surgical treatments for hidradenitis suppurativa: A systematic review. *Ann Chir Plast Esthet*. 2017;62(4):274-94.
152. Rabindranathnambi A, Jeevankumar B. Dapsone in Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022.
153. Join-Lambert O, Coignard-Biehler H, Jais JP, Delage M, Guet-Revillet H, Poirée S, et al. Efficacy of ertapenem in severe hidradenitis suppurativa: a pilot study in a cohort of 30 consecutive patients. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(2):513-20.
154. Braunberger TL, Nartker NT, Nicholson CL, Nahhas AF, Parks-Miller A, Hanna Z, et al. Ertapenem - a potent treatment for clinical and quality of life improvement in patients with hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol*. 2018;57(9):1088-93.
155. van Straalen KR, Schneider-Burrus S, Prens EP. Current and future treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2020;183(6):e178-e87.
156. Vossen AR, van Straalen KR, Prens EP, van der Zee HH. Menses and pregnancy affect symptoms in hidradenitis suppurativa: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):155-6.
157. Mortimer PS, Dawber RP, Gales MA, Moore RA. A double-blind controlled cross-over trial of cyproterone acetate in females with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 1986;115(3):263-8.
158. Karagiannidis I, Nikolakis G, Sabat R, Zouboulis CC. Hidradenitis suppurativa/Acne inversa: an endocrine skin disorder? *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17(3):335-41.
159. Patel N, McKenzie SA, Harview CL, Truong AK, Shi VY, Chen L, et al. Isotretinoin in the treatment of hidradenitis suppurativa: a retrospective study. *J Dermatolog Treat*. 2021;32(4):473-5.

160. Huang CM, Kirchhof MG. A New Perspective on Isotretinoin Treatment of Hidradenitis Suppurativa: A Retrospective Chart Review of Patient Outcomes. *Dermatology*. 2017;233(2-3):120-5.
161. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Acitretin treatment for hidradenitis suppurativa: a prospective series of 17 patients. *Br J Dermatol*. 2014;171(1):170-4.
162. Savage KT, Brant EG, Rosales Santillan M, Morss PC, Salian P, Flood KS, et al. Methotrexate shows benefit in a subset of patients with severe hidradenitis suppurativa. *Int J Womens Dermatol*. 2020;6(3):159-63.
163. Nazary M, Prens EP, Boer J. Azathioprine lacks efficacy in hidradenitis suppurativa: a retrospective study of nine patients. *Br J Dermatol*. 2016;174(3):639-41.
164. Anderson MD, Zauli S, Bettoli V, Boer J, Jemec GB. Cyclosporine treatment of severe Hidradenitis suppurativa--A case series. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(3):247-50.
165. Wong D, Walsh S, Alhusayen R. Low-dose systemic corticosteroid treatment for recalcitrant hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(5):1059-62.
166. Martínez F, Nos P, Benlloch S, Ponce J. Hidradenitis suppurativa and Crohn's disease: response to treatment with infliximab. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7(4):323-6.
167. Montero-Vilchez T, Martinez-Lopez A, Salvador-Rodriguez L, Molina-Leyva A, Arias-Santiago S. Management of patients with hidradenitis suppurativa during the COVID-19 pandemic. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e13875.
168. Kimball AB, Okun MM, Williams DA, Gottlieb AB, Papp KA, Zouboulis CC, et al. Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *N Engl J Med*. 2016;375(5):422-34.
169. Zouboulis CC, Bechara FG, Dickinson-Blok JL, Gulliver W, Horváth B, Hughes R, et al. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization - systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(1):19-31.
170. Ingram JR, Woo PN, Chua SL, Ormerod AD, Desai N, Kai AC, et al. Interventions for hidradenitis suppurativa: a Cochrane systematic review incorporating GRADE assessment of evidence quality. *Br J Dermatol*. 2016;174(5):970-8.

171. Zouboulis CC, Okun MM, Prens EP, Gniadecki R, Foley PA, Lynde C, et al. Long-term adalimumab efficacy in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa/acne inversa: 3-year results of a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(1):60-9.e2.
172. Tzanetakou V, Stergianou D, Giamarellos-Bourboulis EJ. Long-term safety of adalimumab for patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19(4):381-93.
173. Morita A, Takahashi H, Ozawa K, Imafuku S, Takekuni N, Takahashi K, et al. Long-term analysis of adalimumab in Japanese patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: Open-label phase 3 results. *J Dermatol.* 2021;48(1):3-13.
174. 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(2):205-17.
175. Tzanetakou V, Kanni T, Giatrakou S, Katoulis A, Papadavid E, Netea MG, et al. Safety and Efficacy of Anakinra in Severe Hidradenitis Suppurativa: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2016;152(1):52-9.
176. Blok JL, Li K, Brodmerkel C, Horvátovich P, Jonkman MF, Horváth B. Ustekinumab in hidradenitis suppurativa: clinical results and a search for potential biomarkers in serum. *Br J Dermatol.* 2016;174(4):839-46.
177. Montero-Vilchez T, Pozo-Román T, Sánchez-Velicia L, Vega-Gutiérrez J, Arias-Santiago S, Molina-Leyva A. Ustekinumab in the treatment of patients with hidradenitis suppurativa: multicenter case series and systematic review. *J Dermatolog Treat.* 2020:1-6.
178. Adams DR, Yankura JA, Fogelberg AC, Anderson BE. Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection. *Arch Dermatol.* 2010;146(5):501-4.
179. Casseres RG, Prussick L, Zancanaro P, Rothstein B, Joshipura D, Saraiya A, et al. Secukinumab in the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: Results of an open-label trial. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(6):1524-6.

180. Kashetsky N, Mufti A, Alabdulrazzaq S, Lytvyn Y, Sachdeva M, Rahat A, et al. Treatment Outcomes of IL-17 Inhibitors in Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg.* 2022;26(1):79-86.
181. Elliott J, Chui K, Rosa N, Reffell L, Jemec B. Hidradenitis suppurativa: A review of post-operative outcomes. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2021;74(3):644-710.
182. Fertitta L, Hotz C, Wolkenstein P, Méningaud JP, Sawan D, Hersant B, et al. Efficacy and satisfaction of surgical treatment for hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(4):839-45.
183. Ovadja ZN, Bartelink SAW, van de Kar AL, van der Horst C, Lapid O. A Multicenter Comparison of Reconstruction Strategies after Wide Excision for Severe Axillary Hidradenitis Suppurativa. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2019;7(8):e2361.
184. Bouazzi D, Chafanska L, Saunte DML, Jemec GBE. Systematic Review of Complications and Recurrences After Surgical Interventions in Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Surg.* 2020;46(7):914-21.
185. Rompel R, Petres J. Long-term results of wide surgical excision in 106 patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg.* 2000;26(7):638-43.
186. Alharbi Z, Kauczok J, Pallua N. A review of wide surgical excision of hidradenitis suppurativa. *BMC Dermatol.* 2012;12:9.
187. van der Zee HH, Prens EP, Boer J. Deroofing: a tissue-saving surgical technique for the treatment of mild to moderate hidradenitis suppurativa lesions. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(3):475-80.
188. Hazen PG, Hazen BP. Hidradenitis suppurativa: successful treatment using carbon dioxide laser excision and marsupialization. *Dermatol Surg.* 2010;36(2):208-13.
189. Lapins J, Sartorius K, Emtestam L. Scanner-assisted carbon dioxide laser surgery: a retrospective follow-up study of patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(2):280-5.
190. Mikkelsen PR, Dufour DN, Zarchi K, Jemec GB. Recurrence rate and patient satisfaction of CO2 laser evaporation of lesions in patients with hidradenitis suppurativa: a retrospective study. *Dermatol Surg.* 2015;41(2):255-60.

191. Tierney E, Mahmoud BH, Hexsel C, Ozog D, Hamzavi I. Randomized control trial for the treatment of hidradenitis suppurativa with a neodymium-doped yttrium aluminium garnet laser. *Dermatol Surg.* 2009;35(8):1188-98.
192. Highton L, Chan WY, Khwaja N, Laitung JKG. Treatment of hidradenitis suppurativa with intense pulsed light: a prospective study. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(2):459-66.
193. Gamissans M, Riera-Martí N, Romani J, Gilaberte Y. Ultrasound-guided photodynamic therapy with intralesional methylene blue and a 635 nm light-emitting diode lamp in hidradenitis suppurativa: A retrospective study of 41 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2022;38(1):12-8.
194. Jennings L, Hambly R, Hughes R, Moriarty B, Kirby B. Metformin use in hidradenitis suppurativa. *J Dermatolog Treat.* 2020;31(3):261-3.
195. 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(9):1101-8.
196. Liakou AI, Kontochristopoulos G, Agiasofitou E, Tsantes AG, Papadakis M, Marnelakis I, et al. Colchicine Improves Clinical Outcomes and Quality of Life in Hidradenitis Suppurativa Patients: A Retrospective Study. *J Clin Med.* 2021;10(20).
197. Hessem S, Sand M, Meier NM, Gambichler T, Scholl L, Bechara FG. Combination of oral zinc gluconate and topical triclosan: An anti-inflammatory treatment modality for initial hidradenitis suppurativa. *J Dermatol Sci.* 2016;84(2):197-202.
198. Molinelli E, Brisigotti V, Campanati A, Sapigni C, Giacchetti A, Cota C, et al. Efficacy of oral zinc and nicotinamide as maintenance therapy for mild/moderate hidradenitis suppurativa: A controlled retrospective clinical study. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):665-7.
199. Deckers IE, van der Zee HH, Balak DM, Prens EP. Fumarates, a new treatment option for therapy-resistant hidradenitis suppurativa: a prospective open-label pilot study. *Br J Dermatol.* 2015;172(3):828-9.
200. Krajewski PK, Matusiak Ł, von Stebut E, Schultheis M, Kirschner U, Nikolakis G, et al. Pain in Hidradenitis Suppurativa: A Cross-sectional Study of 1,795 Patients. *Acta Derm Venereol.* 2021;101(1):adv00364.

201. Nielsen RM, Lindsø Andersen P, Sigsgaard V, Theut Riis P, Jemec GB. Pain perception in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2020;182(1):166-74.
202. Seivright J, Collier E, Grogan T, Shih T, Hogeling M, Shi VY, et al. Pediatric Hidradenitis Suppurativa: Epidemiology, Disease Presentation, and Treatments. *J Dermatolog Treat*. 2021:1-10.
203. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Increased serum tumour necrosis factor-alpha in hidradenitis suppurativa patients: is there a basis for treatment with anti-tumour necrosis factor-alpha agents? *Acta Derm Venereol*. 2009;89(6):601-3.
204. van der Zee HH, de Ruyter 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(6):1292-8.
205. Balato A, Caiazza G, Annunziata MC, Marasca C, Scala E, Cacciapuoti S, et al. Anti-TNF- α therapy modulates mTORC1 signalling in hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(1):e43-e5.
206. Kanni T, Tzanetakou V, Savva A, Kersten B, Pistiki A, van de Veerdonk FL, et al. Compartmentalized Cytokine Responses in Hidradenitis Suppurativa. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130522.
207. van der Zee HH, Laman JD, de Ruyter L, Dik WA, Prens EP. Adalimumab (antitumour necrosis factor- α) treatment of hidradenitis suppurativa ameliorates skin inflammation: an in situ and ex vivo study. *Br J Dermatol*. 2012;166(2):298-305.
208. Ryan C, Sobell JM, Leonardi CL, Lynde CW, Karunaratne M, Valdecantos WC, et al. Safety of Adalimumab Dosed Every Week and Every Other Week: Focus on Patients with Hidradenitis Suppurativa or Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(3):437-47.
209. Bettoli V, Manfredini M, Calamo G, Forconi R, Bencivelli D, Mantovani L, et al. Long-term adalimumab treatment of hidradenitis suppurativa: Results and practical insights from a real-life experience. *Dermatol Ther*. 2018;31(6):e12737.
210. Burmester GR, Gordon KB, Rosenbaum JT, Arikian D, Lau WL, Li P, et al. Long-Term Safety of Adalimumab in 29,967 Adult Patients From Global Clinical

- Trials Across Multiple Indications: An Updated Analysis. *Adv Ther.* 2020;37(1):364-80.
211. Kyriakou A, Trigoni A, Galanis N, Sotiriadis D, Patsatsi A. Efficacy of adalimumab in moderate to severe hidradenitis suppurativa: Real life data. *Dermatol Reports.* 2018;10(2):7859.
212. Hayashi N, Hayama K, Takahashi K, Kurokawa I, Okazaki M, Kashiwagi T, et al. Real-world safety and effectiveness of adalimumab in patients with hidradenitis suppurativa: 12-week interim analysis of post-marketing surveillance in Japan. *J Dermatol.* 2022.
213. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(3):210-6.
214. Basra MK, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol.* 2008;159(5):997-1035.
215. Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Salek MS, Finlay AY. Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? *J Invest Dermatol.* 2005;125(4):659-64.
216. Basra MK, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. *Dermatology.* 2015;230(1):27-33.
217. Schrader AM, Deckers IE, van der Zee HH, Boer J, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: a retrospective study of 846 Dutch patients to identify factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(3):460-7.
218. Odorici G, Pacetti L, Forconi R, Schettini N, Zedde P, Corazza M, et al. Seven Years-Experience of adalimumab therapy for hidradenitis suppurativa in a real-life dermatologic setting. *J Dermatolog Treat.* 2021:1-10.
219. Von Der Werth JM, Williams HC, Raeburn JA. The clinical genetics of hidradenitis suppurativa revisited. *Br J Dermatol.* 2000;142(5):947-53.
220. Fernandez JM, Rizvi OH, Marr KD, Hendricks AJ, Maarouf M, Price KN, et al. Topography of lesion progression in hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol.* 2021;60(8):e323-e5.

221. Revuz JE, Canoui-Poitrine 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(4):596-601.
222. Shalom G, Freud T, Harman-Boehm I, Polishchuk I, Cohen AD. Hidradenitis suppurativa and metabolic syndrome: a comparative cross-sectional study of 3207 patients. *Br J Dermatol*. 2015;173(2):464-70.
223. Misitzis A, Goldust M, Jafferany M, Lotti T. Psychiatric comorbidities in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):e13541.
224. Mavrogiorgou P, Juckel G, Reimelt A, Hessam S, Scholl L, Frajkur JL, et al. [Psychiatric comorbidities in hidradenitis suppurativa/acne inversa]. *Hautarzt*. 2021;72(5):426-34.
225. Molinelli E, Diotallevi F, Simonetti O, Brisigotti V, Sapigni C, Radi G, et al. Management of patients with hidradenitis suppurativa during the COVID-19 pandemic: Risk and benefit of immunomodulatory therapy. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14256.
226. Duman K, Gırgın M, Harlak A. Prevalence of sacrococcygeal pilonidal disease in Turkey. *Asian J Surg*. 2017;40(6):434-7.
227. Garg A, Neuren E, Strunk A. Hidradenitis Suppurativa Is Associated with Polycystic Ovary Syndrome: A Population-Based Analysis in the United States. *J Invest Dermatol*. 2018;138(6):1288-92.
228. Garg A, Strunk A, Midura M, Papagermanos V, Pomerantz H. Prevalence of hidradenitis suppurativa among patients with Down syndrome: a population-based cross-sectional analysis. *Br J Dermatol*. 2018;178(3):697-703.
229. Muralidharan V, Pathmarajah P, Peterknecht E, Qazi E, Barlow R, Muralidharan V, et al. Real life data on the biopsychosocial effects of Adalimumab in the management of hidradenitis suppurativa: A multicenter cross sectional analysis and consideration of a multisystem monitoring approach to follow up. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14643.
230. Marzano AV, Genovese G, Casazza G, Moltrasio C, Dapavo P, Micali G, et al. Evidence for a 'window of opportunity' in hidradenitis suppurativa treated with adalimumab: a retrospective, real-life multicentre cohort study. *Br J Dermatol*. 2021;184(1):133-40.

231. Hayashi N, Hayama K, Takahashi K, Kurokawa I, Okazaki M, Kashiwagi T, et al. Real-world safety and effectiveness of adalimumab in patients with hidradenitis suppurativa: 12-week interim analysis of post-marketing surveillance in Japan. *J Dermatol.* 2022;49(4):411-21.
232. Hafner A, Ghislain PD, Kovács R, Batchelor R, Katoulis AC, Kirby B, et al. Improvement in Hidradenitis Suppurativa and quality of life in patients treated with adalimumab: Real-world results from the HARMONY Study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(11):2277-84.
233. Zouboulis CC, Hansen H, Caposiena Caro RD, Damiani G, Delorme I, Pascual JC, et al. Adalimumab Dose Intensification in Recalcitrant Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa. *Dermatology.* 2020;236(1):25-30.
234. Khosravi H, Anderson AM, Kettering C, Mizes A, Patton T. Real-world experience of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(5):1406-9.
235. Pilunni D, Santuccio C, Sottosanti L, Felicetti P, Navarra P. Relationship between injection site reactions and different adalimumab formulations. Analysis of the adverse events reported in Italy in the period 2016-2019. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(8):3300-5.
236. Brown G, Wang E, Leon A, Huynh M, Wehner M, Matro R, et al. Tumor necrosis factor- α inhibitor-induced psoriasis: Systematic review of clinical features, histopathological findings, and management experience. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(2):334-41.
237. Puxeddu I, Giori L, Rocchi V, Bazzichi L, Bombardieri S, Tavoni A, et al. Hypersensitivity reactions during treatment with infliximab, etanercept, and adalimumab. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;108(2):123-4.
238. Sachdeva M, Mufti A, Zaaroura H, Abduelmula A, Lansang RP, Bagit A, et al. Squamous cell carcinoma arising within hidradenitis suppurativa: a literature review. *Int J Dermatol.* 2021;60(11):e459-e65.
239. Lapins J, Ye W, Nyren O, Emtestam L. Incidence of cancer among patients with hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol.* 2001;137(6):730-4.

240. Bessaleli E, Scheinfeld N, Kroumpouzou G. Squamous cell carcinoma of the cervix arising in a patient on adalimumab ♦ a need for cervical screenings in patients on tumor necrosis factor inhibitors. *Dermatol Online J.* 2018;24(5).
241. Giesey R, Delost GR, Honaker J, Korman NJ. Metastatic squamous cell carcinoma in a patient treated with adalimumab for hidradenitis suppurativa. *JAAD Case Rep.* 2017;3(6):489-91.
242. Zhao CY, Fernández-Peñas P. Is it worthy to treat hidradenitis suppurativa with adalimumab in patients with melanoma and other debilitating systemic diseases? A series of clinical dilemmas. *Australas J Dermatol.* 2018;59(4):e297-e8.
243. Esposito M, Giunta A, Mazzotta A, Zangrilli A, Babino G, Bavetta M, et al. Efficacy and safety of subcutaneous anti-tumor necrosis factor-alpha agents, etanercept and adalimumab, in elderly patients affected by psoriasis and psoriatic arthritis: an observational long-term study. *Dermatology.* 2012;225(4):312-9.
244. Arenbergerova M, Gkalpakiotis S, Arenberger P. Effective long-term control of refractory hidradenitis suppurativa with adalimumab after failure of conventional therapy. *Int J Dermatol.* 2010;49(12):1445-9.
245. Ring HC, Maul JT, Yao Y, Wu JJ, Thyssen JP, Thomsen SF, et al. Drug Survival of Biologics in Patients With Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol.* 2022;158(2):184-8.
246. Gelfand JM, Armstrong AW, Bell S, Anesi GL, Blauvelt A, Calabrese C, et al. National Psoriasis Foundation COVID-19 Task Force guidance for management of psoriatic disease during the pandemic: Version 2-Advances in psoriatic disease management, COVID-19 vaccines, and COVID-19 treatments. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(5):1254-68.
247. Marasca C, Ruggiero A, Megna M, Annunziata MC, Fabbrocini G. Biologics for patients affected by hidradenitis suppurativa in the COVID-19 era: data from a referral center of Southern Italy. *J Dermatolog Treat.* 2020:1.
248. Marzano AV, Moltrasio C, Genovese G, Muratori S, Dapavo P, Fabbrocini G, et al. Hidradenitis suppurativa and adalimumab in the COVID-19 era. *Eur J Dermatol.* 2020;30(6):748-9.

249. Rozzo G, Ramondetta A, Fierro MT, Dapavo P, Ribero S. Moderate-to-severe hidradenitis suppurativa under systemic therapy during the COVID-19 outbreak. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13680.
250. Benesh G, Andriano TM, Babbush KM, Hosgood HD, Cohen SR. Impact of Treatment With TNF- α Inhibitors for Hidradenitis Suppurativa During the COVID-19 Pandemic. *J Cutan Med Surg.* 2021;25(4):446-8.
251. Kokkotis G, Kitsou K, Xynogalas I, Spoulou V, Magiorkinis G, Trontzas I, et al. Systematic review with meta-analysis: COVID-19 outcomes in patients receiving anti-TNF treatments. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;55(2):154-67.

8. EKLER

EK-1: Etik Kurul Onay Formu



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/578

01.10.2021

Sayın Prof. Dr. Müge Güler ÖZDEN

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Hidradenitis Süpürativa Hastalarında Adalimumab'ın Etkinliği ve Güvenilirliğinin Gerçek Yaşam Verileri İle Değerlendirilmesi başlıklı OMÜ KAEK 2021/446 Karar nolu Dosya taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 30.09.2021 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof.Dr.Kağan ÇOLAK
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

EK-2: Hasta Takip Formu

HASTA TAKİP FORMU-1

DEMOGRAFİK VERİLER ve KLİNİK ÖZELLİKLER

Hasta Adı-Soyadı:

Hasta No:

Cinsiyet: -Kadın -Erkek

Doğum Tarihi/Yaş:

Meslek:

Eğitim Durumu: -İlkokul -Ortaokul -Lise -Lisans -Lisansüstü

Yaşadığı Yer: - Kırsal - Kentsel

Boy(cm):

Kilo(kg):

Vücut Kitle İndeksi(kg/m²):

Bel Çevresi(cm):

Sigara Kullanımı: Aktif içici Kullanıp bırakmış Hiç kullanmamış

Paket/yıl:

Şikayetlerin Başlama Yaşı:

Şikayet Başlangıcı ile Tanı Arasında Geçen Süre (ay olarak):

Eşlik Eden Hastalıklar:

-Diyabet

-Hipertansiyon

-İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

-Polikistik Over Sendromu

-Dislipidemi

-Akne

-Koroner Arter Hastalığı

-Psikiyatrik Hastalıklar

-Malignite

-Pilonidal Sinüs Cerrahisi

-Sendrom (PAPA, PASH, PAPASH)

-Diğer(hastalık adı belirtilecek)

Aile öyküsü: -Var - Yok

Varsa Yakınlık Derecesi:

Lezyon olan bölgeler:

-Aksilla (sağ/sol)

-Meme altı/arası (sağ/sol)

-İnguinal (sağ/sol)

-Uyluk iç bölgesi (sağ/sol)

-Vulva/skrotum

-Perianal bölge

-Pubik bölge

-Kalçalar (sağ/sol)

-Diğer (bölge adı yazılacak):

Klinik Fenotip:

-Aksiller-Mammarial Tip

-Foliküler Tip

-Gluteal Tip

Adalimumab Öncesi Alınan Tedaviler:

- Tedavi almadı
- Topikal Tedavi: Topikal antibiyotik, İntralezyonel steroid, diğer
- Sistemik Antibiyotik: Doksisisiklin, Rifampsin-Klindamisin, diğer
- Diğer Sistemik Tedaviler: Asitretin, İzotretinoin, Sistemik Steroid, diğer
- Biyolojik Ajan Tedavisi: İnfliksimab, Ustekinumab, Anakinra, diğer
- Cerrahi Tedavi: Apse drenajı, Geniş lokal eksizyon, diğer
- Lazer Tedavisi: CO2 lazer , Epilasyon Lazeri, diğer

Adalimumab kullanırken alınan ek tedaviler:

- Ek tedavi almadı
- Topikal Tedavi: Topikal antibiyotik, İntralezyonel steroid, diğer
- Sistemik Antibiyotik: Doksisisiklin, Rifampsin-Klindamisin, diğer
- Diğer Sistemik Tedaviler: Asitretin, İzotretinoin, Sistemik Steroid, diğer
- Biyolojik Ajan Tedavisi: İnfliksimab, Ustekinumab, Anakinra, diğer
- Cerrahi Tedavi: Apse drenajı, Geniş lokal eksizyon, diğer
- Lazer Tedavisi: CO2 lazer, Epilasyon Lazeri, diğer

Covid 19 Pandemisi Döneminde Adalimumab Kullanımı:

- Pandemiden önce kullandı
- Pandemi nedeniyle tedavi kesildi
- Pandemi döneminde kullanmaya devam etti (Covid-19 pandemisi ile ilişkisi yazılacak)
- Diğer

HASTA TAKİP FORMU-2

ADALİMUMAB TEDAVİ ÖNCESİ (0.HAFTA)

HASTA ADI-SOYADI:

1.HURLEY EVRELEMESİ

Hurley evre 1 Tek veya çok sayıda, skar veya sinus traktüsleri olmayan izole apse oluşumu.
Hurley evre 2 Tekrarlayıcı apseler, tek veya çok sayıda ayrı ayrı lezyonlar, sinüs traktüsleri.
Hurley evre 3 Yaygın ve geniş tutulum, çok sayıda veya birbirleri ile ilişkili sinüs traktüsleri ve apseler.

2.HEKİMİN GLOBAL DEĞERLENDİRMESİ

Hekimin Genel Değerlendirmesi

HS-PGA Derecesi	Derece	Apse veya Akıntılı Fistül	Nodüller		Açıklama
			İnflamatuvar	Non-inflamatuvar	
Temiz	0	0	0	0	İnflamatuvar olan veya olmayan nodül bulunmaması
Minimal	1	0	0	≥1	Sadece inflamatuvar olmayan nodüller
Hafif	2	0	1-4	-	5'ten az inflamatuvar nodül veya 1 apse veya direne olan fistül ve inflamatuvar olmayan nodül
		1	0	-	
Orta	3	0	≥5	-	5'den az inflamatuvar nodül veya 1 apse veya direne olan fistül ve 1 veya daha fazla inflamatuvar nodül veya 2-5 apse veya direne olan fistül ve 10'dan az inflamatuvar nodül
		1	≥1	-	
		2-5	<10	-	
Şiddetli	4	2-5	≥10	-	2-5 apse veya direne olan fistül ve 10'dan fazla inflamatuvar nodül
Çok Şiddetli	5	>5	-	-	5'ten daha fazla apse veya direne olan fistül

3.VAS SKORU

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Ağrı Yok Ağrı En Şiddetli

ADALİMUMAB TEDAVİ ÖNCESİ (0.HAFTA)

Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ)

Anketteki sorulara cevap vererek yardımcı olduğunuz için teşekkür ederiz. Lütfen her soruda bir seçeneği işaretleyiniz. Bu sayfadaki sorular sadece son 1 hafta ile ilgilidir. Bu sayfada yer alan tüm soruları sadece son 1 haftayı düşünerek cevaplayınız.

1. Geçen hafta boyunca, cildinizde ne kadar kaşıntı, acıma, ağrı veya batma oluştu?	<input type="radio"/> Çok fazla	<input type="radio"/> Fazla	<input type="radio"/> Az	<input type="radio"/> Hiç	
2. Geçen hafta boyunca, cildiniz nedeniyle ne kadar sıkıldınız veya mahçup oldunuz?	<input type="radio"/> Çok fazla	<input type="radio"/> Fazla	<input type="radio"/> Az	<input type="radio"/> Hiç	
3. Geçen hafta boyunca, cildiniz alışveriş yapmanıza veya eviniz ya da bahçenizle ilgilenmenize ne kadar engel oldu?	<input type="radio"/> Çok fazla	<input type="radio"/> Fazla	<input type="radio"/> Az	<input type="radio"/> Hiç	<input type="radio"/> İlgili değil
4. Geçen hafta boyunca, cildiniz elbise giymenize (seçmenize) ne kadar etkili oldu?	<input type="radio"/> Çok fazla	<input type="radio"/> Fazla	<input type="radio"/> Az	<input type="radio"/> Hiç	<input type="radio"/> İlgili değil
5. Geçen hafta boyunca, cildiniz sosyal veya boş vakit etkinliklerini ne kadar etkiledi?	<input type="radio"/> Çok fazla	<input type="radio"/> Fazla	<input type="radio"/> Az	<input type="radio"/> Hiç	<input type="radio"/> İlgili değil
6. Geçen hafta boyunca, cildiniz herhangi bir spor yapmanızda size ne kadar güçlük oluşturdu?	<input type="radio"/> Çok fazla	<input type="radio"/> Fazla	<input type="radio"/> Az	<input type="radio"/> Hiç	<input type="radio"/> İlgili değil
7. Geçen hafta boyunca, cildiniz iş yapmanızı veya ders çalışmanızı engelledi mi?	<input type="radio"/> Evet	<input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> İlgili değil		
7.1. Eğer yanıtınız "Evet" ise, geçen hafta boyunca cildiniz iş yapmanızda ya da ders çalışmanızda ne kadar sorun yarattı?	<input type="radio"/> Fazla	<input type="radio"/> Az	<input type="radio"/> Hiç		
8. Geçen hafta boyunca, cildiniz eşiniz veya yakın arkadaşınız ya da akrabalarınıza ne kadar sorun yarattı?	<input type="radio"/> Çok fazla	<input type="radio"/> Fazla	<input type="radio"/> Az	<input type="radio"/> Hiç	<input type="radio"/> İlgili değil
9. Geçen hafta boyunca cildiniz cinsel hayatınızda ne kadar sorun yarattı?	<input type="radio"/> Çok fazla	<input type="radio"/> Fazla	<input type="radio"/> Az	<input type="radio"/> Hiç	<input type="radio"/> İlgili değil
10. Geçen hafta boyunca, cildinizin tedavisi yüzünden ne kadar problem oluştu (ör; evinizin kirlenmesi veya zaman kaybı gibi)?	<input type="radio"/> Çok fazla	<input type="radio"/> Fazla	<input type="radio"/> Az	<input type="radio"/> Hiç	<input type="radio"/> İlgili değil

HASTA TAKİP FORMU-3

ADALİMUMAB TEDAVİSİ 3.AY (12.HAFTA) /6.AY (24.HAFTA) /9.AY (36.HAFTA)

HASTA ADI-SOYADI:

1.HURLEY EVRELEMESİ

Hurley evre 1 Tek veya çok sayıda, skar veya sinus traktüsleri olmayan izole apse oluşumu.
Hurley evre 2 Tekrarlayıcı apseler, tek veya çok sayıda ayrı ayrı lezyonlar, sinüs traktüsleri.
Hurley evre 3 Yaygın ve geniş tutulum, çok sayıda veya birbirleri ile ilişkili sinüs traktüsleri ve apseler.

2.HEKİMİN GLOBAL DEĞERLENDİRMESİ

Hekimin Genel Değerlendirmesi					
HS-PGA Derecesi	Derece	Apse veya Akıntılı Fistül	Nodüller		Açıklama
			İnflamatuvar	Non-inflamatuvar	
Temiz	0	0	0	0	İnflamatuvar olan veya olmayan nodül bulunmaması
Minimal	1	0	0	≥1	Sadece inflamatuvar olmayan nodüller
Hafif	2	0	1-4	-	5'ten az inflamatuvar nodül veya 1 apse veya direne olan fistül ve inflamatuvar olmayan nodül
		1	0	-	
Orta	3	0	≥5	-	5'den az inflamatuvar nodül veya 1 apse veya direne olan fistül ve 1 veya daha fazla inflamatuvar nodül veya 2-5 apse veya direne olan fistül ve 10'dan az inflamatuvar nodül
		1	≥1	-	
		2-5	<10	-	
Şiddetli	4	2-5	≥10	-	2-5 apse veya direne olan fistül ve 10'dan fazla inflamatuvar nodül
Çok Şiddetli	5	>5	-	-	5'ten daha fazla apse veya direne olan fistül

3.VAS SKORU

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ağrı Yok										Ağrı En Şiddetli

4.YAN ETKİ:

Nazofarenjit	Pruritus	Selülit
Kutanöz erupsiyon (eritem, ekzema)	Sitopeni	Uygulama yeri reaksiyonu
Diyare	Malignite	Ruhsal durumda değişiklik
Diğer		

5.TEDAVİ DEVAM/BIRAKILDI (BIRAKILDIYSA NEDENİ):

ADALİMUMAB TEDAVİSİ 3.AY (12.HAFTA) /6.AY (24.HAFTA) /9.AY (36.HAFTA)**Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ)**

Anketteki sorulara cevap vererek yardımcı olduğunuz için teşekkür ederiz. Lütfen her soruda bir seçeneği işaretleyiniz. Bu sayfadaki sorular sadece son 1 hafta ile ilgilidir. Bu sayfada yer alan tüm soruları sadece son 1 haftayı düşünerek cevaplayınız.

1. Geçen hafta boyunca, cildinizde ne kadar kaşıntı, acıma, ağrı veya batma oluştu?	<input type="radio"/> Çok fazla	<input type="radio"/> Fazla	<input type="radio"/> Az	<input type="radio"/> Hiç	
2. Geçen hafta boyunca, cildiniz nedeniyle ne kadar sıkıldınız veya mahçup oldunuz?	<input type="radio"/> Çok fazla	<input type="radio"/> Fazla	<input type="radio"/> Az	<input type="radio"/> Hiç	
3. Geçen hafta boyunca, cildiniz alışveriş yapmanıza veya eviniz ya da bahçenizle ilgilenmenize ne kadar engel oldu ?	<input type="radio"/> Çok fazla	<input type="radio"/> Fazla	<input type="radio"/> Az	<input type="radio"/> Hiç	<input type="radio"/> İlgili değil
4. Geçen hafta boyunca, cildiniz elbise giymenize (seçmenize) ne kadar etkili oldu?	<input type="radio"/> Çok fazla	<input type="radio"/> Fazla	<input type="radio"/> Az	<input type="radio"/> Hiç	<input type="radio"/> İlgili değil
5. Geçen hafta boyunca, cildiniz sosyal veya boş vakit etkinliklerini ne kadar etkiledi?	<input type="radio"/> Çok fazla	<input type="radio"/> Fazla	<input type="radio"/> Az	<input type="radio"/> Hiç	<input type="radio"/> İlgili değil
6. Geçen hafta boyunca, cildiniz herhangi bir spor yapmanızda size ne kadar güçlük oluşturdu?	<input type="radio"/> Çok fazla	<input type="radio"/> Fazla	<input type="radio"/> Az	<input type="radio"/> Hiç	<input type="radio"/> İlgili değil
7. Geçen hafta boyunca, cildiniz iş yapmanızı veya ders çalışmanızı engelledi mi?	<input type="radio"/> Evet	<input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> İlgili değil		
7.1. Eğer yanıtınız "Evet" ise, geçen hafta boyunca cildiniz iş yapmanızda ya da ders çalışmanızda ne kadar sorun yarattı?	<input type="radio"/> Fazla	<input type="radio"/> Az	<input type="radio"/> Hiç		
8. Geçen hafta boyunca, cildiniz eşiniz veya yakın arkadaşınız ya da akrabalarınıza ne kadar sorun yarattı?	<input type="radio"/> Çok fazla	<input type="radio"/> Fazla	<input type="radio"/> Az	<input type="radio"/> Hiç	<input type="radio"/> İlgili değil
9. Geçen hafta boyunca cildiniz cinsel hayatınızda ne kadar sorun yarattı?	<input type="radio"/> Çok fazla	<input type="radio"/> Fazla	<input type="radio"/> Az	<input type="radio"/> Hiç	<input type="radio"/> İlgili değil
10. Geçen hafta boyunca, cildinizin tedavisi yüzünden ne kadar problem oluştu (ör; evinizin kirlenmesi veya zaman kaybı gibi)?	<input type="radio"/> Çok fazla	<input type="radio"/> Fazla	<input type="radio"/> Az	<input type="radio"/> Hiç	<input type="radio"/> İlgili değil

EK-3: Benzerlik

tez

ORJİNALLIK RAPORU

% 7	% 7	% 1	% 2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
2	www.dermatoz.org İnternet Kaynağı	% 1
3	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
4	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
5	turkcer.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
6	www.denetim.saglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	horizonedu.com İnternet Kaynağı	<% 1
8	Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
9	www.ankaraderm.org İnternet Kaynağı	<% 1