

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Sezgi SARIKAYA SOLAK

HİDRADENİTİS SÜPÜRATİVALI HASTALARDA
DOKUDA İNTERLÖKİN-6, İNTERLÖKİN-8 VE TÜMÖR
NEKROZ FAKTÖR BENZERİ ZAYIF APOPİTOZ
İNDÜKLEYİCİ (TWEAK) EKSPRESYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Hande YELGEN İLYAS

EDİRNE-2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmamda her türlü yardım ve desteği sağlayan kıymetli hocam Sayın Doç. Dr. Sezgi SARIKAYA SOLAK'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Bu süreçte tecrübe ve bilgileri ile yetişmemde emeği geçen Sayın Dr. Öğr. Üyesi Yıldız GÜRSEL ÜRÜN ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ÜRÜN'e ayrıca tezimin istatistiksel analizlerini yapan Sayın Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ'a ve beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Tüm süreçte yanımda olan çok sevgili annem, babam ve kız kardeşime,

Eğitim hayatım boyunca sevgisini ve desteğini esirgemeyen en büyük destekçim olan sevgili eşim Adil İLYAS'a, sonsuz teşekkür ederim.

Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Birimi Başkanlığı'na (TÜBAP 2022/157) teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
TARİHÇE	3
EPİDEMİYOLOJİ.....	3
PATOGENEZ VE HİSTOPATOLOJİ.....	4
İMMÜN DİSREGÜLASYON.....	4
DİĞER FAKTÖRLER	5
KLİNİK.....	7
TANI VE EVRELEME	9
AYIRICI TANI	12
TEDAVİ.....	13
IL-6, IL-8 VE TWEAK	17
GEREÇ VE YÖNTEM	18
BULGULAR	24
TARTIŞMA.....	40
SONUÇLAR.....	45
ÖZET	47
SUMMARY	49
KAYNAKÇA.....	50
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

DNA	: Deoksiribonükleik Asit
Fn14	: Fibroblast Büyüme Faktörü ile İndüklenebilir 14 (Fibroblast Growth Factor-Inducible 14)
HS	: Hidradenitis Süpürativa
IL-6	: İnterlökin 6
IL-8	: İnterlökin 8
IL-10	: İnterlökin 10
IL-17	: İnterlökin 17
PCR	: Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
PsV	: Psoriasis Vulgaris
RNA	: Ribonükleik Asit
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TWEAK	: Tumour Necrosis Factor Like Weak Inducer of Apoptosis (Tümör Nekroz Faktör Benzeri Zayıf Apoptoz İndükleyici)

GİRİŞ VE AMAÇ

Hidradenitis süpurativa (HS), kıvrım bölgelerinde ağrılı nodül ve abse oluşumları ile seyreden, püy ve skarın eşlik ettiği kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Genel popülasyonda prevalansı %1 olarak tahmin edilmektedir (1). Hastaların şikayetlerinin başlaması ile tanı alması arasında geçen ortalama süre 7.2 yıldır (2). Kadınlarda daha sık görülmekle birlikte kadın erkek oranı 2:1'dir (3). Obezite ve sigara HS ile ilişkisi kanıtlanmış en önemli risk faktörleridir. En sık etkilenen bölgeler aksiller, inguinal bölge, perineal ve perianal bölgelerdir (4). HS sebep olduğu ağrı, hareket kısıtlılığı, kötü kozmetik görünüm, pürülan akıntı sebepleriyle hastaların hayat kalitesini önemli ölçüde olumsuz etkiler. HS metabolik sendrom, depresyon, kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabet ve kronik inflamatuvar hastalıklarla ilişkisi bulunduğundan tanı ve tedavisi oldukça önemli bir hastalıktır (4). Ek olarak hastalık kardiyovasküler hastalık insidansının artmış olmasından dolayı mortalite ve morbiditeyi arttırmakta ve yaşam süresini kısaltmaktadır (2).

Hastalık genetik olarak yatkın kişilerde çevresel tetiklenme ile ortaya çıkar. Patogenezde primer sebep foliküler oklüzyondur ve oklüzyon sonucu folikül rüptürü gelişir. Keratin ve bakterileri de içeren folikül içeriğinin dışarı çıkması sonucu bölgeye nötrofil ve lenfositlerin göçü olur. Akut inflamasyon döneminde yoğun nötrofil göçü, makrofaj, monosit ve dendritik hücreler baskınken kronik süreçte makrofajlardan salgılanan Toll benzeri reseptör 2 ile mikrobiyal ürünlerin salınımı tetiklenir. Makrofajlardan salgılanan interlökin 12 ve IL-23

gibi proinflatuar sitokinler, sonrasında IL-17'yi tetikler. Ek olarak IL-1b, IL-10, IL-11 artmış bulunmuşken, IL-20 ve IL-22 azalmış bulunmuştur (5).

Tümör nekroz faktör benzeri zayıf apoptoz indükleyici (TWEAK) psoriasis vulgaris (PsV), vitiligo ve büllöz pemfigoid gibi kronik inflamatuvar cilt hastalıklarında araştırılmış olup bu hastalıkların patogeneplerinde rol oynadığı ve birçok proinflatuar sitokinle birlikte arttığı bulunmuştur (6-8). TWEAK, reseptörü Fibroblast büyüme faktörü ile indüklenebilir 14 (Fn14) ile birlikte IL-6, IL-8 gibi proinflatuar sitokinleri ve kemoatraktanları arttırarak inflamasyon sürecine katkıda bulunur (6). IL-8 nötrofiller için ve T lenfositler için bir kemoatraktan ve keratinosit proliferasyonunu indükleyen sitokindir (9). IL-6, B lenfositlerini uyararak C-reaktif protein gibi inflamatuvar mediyatörlerin salınımı ile keratinositlerin proliferasyonunu indükler (10).

Hastaların yaşam kalitesi üzerinde önemli derecede olumsuz etkisiz olması nedeniyle HS'in etkili bir şekilde tedavisi hastalar için büyük önem arz etmektedir. Mevcut tedaviler arasında topikal klindamisin, asitretin, oral rifampisin ve klindamisin kombinasyonu, oral tetrasiklin, infliksimab ve adalimumab gibi biyolojik ajanlar vardır ancak bu tedavilere yanıt hastadan hastaya değişkenlik göstermektedir (11).

Bu çalışmada HS hastalarındaki IL-6, IL-8 ve TWEAK gen ekspresyonunun değerlendirilmesi ve hastalığın patogeneplerinde rol oynayan olası basamaklardan birinin aydınlatılması amaçlanmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarının gelecekte HS tedavisinde bu sitokinleri hedef alabilecek yeni tedavi seçenekleri için rehberlik edebileceğini düşünmekteyiz.

GENEL BİLGİLER

TARİHÇE

Hidradenitis süpürativa ilk kez 1839'da Velpeau isimli bir Fransız cerrah tarafından tanımlanmıştır (3). 1854'te Verneuil HS ile ter bezleri arasında bir ilişki tariflemiştir. Pollitzer tarafından hidradenitis destruens süpürativa tanımı 1894'te önerilmiştir. Pillsbury, Shelley ve Kligman tarafından akne konglobata, HS ve dissekan selülit foliküler oklüzyon triadı olarak adlandırılmıştır. Tetrada son olarak pilonidal hastalık eklenmesiyle 1989'da Plewig ve Steger foliküler oklüzyon tetradını tanımlamıştır. Ek olarak hastalığın foliküler kaynaklı olduğunu göstererek akne inversa terimini kullanmışlardır (12). Sonraki yıllarda HS'nin ter bezleri enfeksiyonundan değil foliküler oklüzyon sebepli akneiform bir hastalık olduğu kabul edilmiştir (13).

EPİDEMİYOLOJİ

Hidradenitis süpürativanın prevalansı çeşitli yayınlarda %0.00033-4.1 aralığında bildirilmiştir (4). Danimarka'da kan bağışçılarının araştırıldığı bir çalışmada HS prevalansı %1.8 olarak bulunmuştur (14). Kadınlarda erkeklere göre HS sıklığı iki kat fazla bulunmuş ve prevalansı diğer ırklara göre Afrikan Amerikalılarda üç kat, melez bireylerde iki kat fazla saptanmıştır (3).

Bir çalışmada HS'li Afrikalı-Amerikalı hastalar ile beyaz ırka sahip hastaların oranı 1.19:1 olarak bulunmuşken Henry Ford Tıp Merkezi ve Pittsburgh Üniversitesi'nde yapılan çalışmalarda sırasıyla 1.64:1 ve 1.98:1 olarak saptanmış ve benzer şekilde Afrika- Amerikalı hastalarda HS sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Spesifik popülasyonlarda sağlık hizmeti almak güç olduğundan bulunan verilerdeki oranın daha yüksek de olabileceği tahmin edilmektedir (15). HS'nin kadın/erkek oranı 4:1 olarak tespit edilmiş olup genelde ikinci ila üçüncü dekatlar en sık görülen dönemlerdir. Puberte öncesi nadir görülse de HS olarak tanı konan en küçük yaş altı yaş bir çocuk hastadır (16). Türkiye'den yapılan çok merkezli bir çalışmada ise erkekler HS hastalarının çoğunluğu olarak saptanmış ve hastaların %59'unu oluşturmuştur. Yine erkeklerde sigara içme oranı, hastalık başlangıç yaşı ve ortalama yaş kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur (17).

PATOGENEZ VE HİSTOPATOLOJİ

Histopatolojisinde foliküler oklüzyona eşlik eden terminal foliküllerin infundibulumlarında hiperkeratoz ve epitel hiperplazileri ile oluşmuş kistler, kist rüptürü, sinüs traktları ve bazen lezyonların bıraktığı skarlar görülür (18). Foliküler hiperkeratoz ve perifolikülit döneminde henüz apokrin gland tutulumu eşlik etmediğinden eskiden bilinenin aksine artık HS patogenezinin temeli apokrin gland bozukluğundan ziyade foliküler oklüzyona dayandırılmaktadır (19). Foliküler tıkaç sonrası dilatasyon ile akne benzeri bir seyirde komedonlar oluşur. Uzun süreli inflamasyona bağlı apokrin glandlarda bozulma gelişir ve kıl folikülünde zaman içinde uzun süren inflamasyon sonucu olarak fibrozis gelişebilir (19).

İMMÜN DİSREGÜLASYON

Hidradenitis süpurativa hastalığında sitokinlerin rolü büyük önem arz etmektedir. Hem hastalığın anlaşılmasında hem de tedavi seçenekleri için irdelenmektedir. İnterlökin-17 ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) HS'nin patogenezinde rol oynayan başlıca sitokinlerdir (20). T yardımcı hücre 17 (Th17) yolağının tetiklediği keratinosit hiperplazisini uyaran T hücreleri ve dentritik hücrelerden salınan IL-23 ve IL-12'dir. (21) IL-23 özellikle HS hastalarının dermisindeki T hücrelerini indükler (22). Th17 hücrelerine ek olarak lenfoid hücreler, nötrofiller, mast hücreleri ve gama delta T hücreleri de hastalıklı deride IL-17 üretir (23). HS'te görülen sinüs traktusları ve skarların oluşumunda matriks metalloproteinazları 2 (MMP-2), transforme büyüme faktörü beta (TGF-b) ve hücrelerarası adezyon molekülü 1 (ICAM-1) rol oynar (20, 24). Lezyonlardan yapılan biyopsilerde TNF- α , interferon gamma

(IFN γ), IL-10, IL-12, IL-17, IL-23 ve IL-32 sitokinlerinde ve katelisidin (LL-37) ve diğer antimikrobiyal peptitlerin ekspresyonlarında sağlıklı deriye göre artış olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (24-27). IL-10 üretebilen hücreler olan T hücreleri, makrofajlar, mast hücreleri ve B hücreleri HS'li deride sağlıklı deriye göre daha fazla bulunmaktadır. Literatürde HS'li hastalarda IL-10 yüksek seviyeleri de bulunmuş olup bunun yoğun inflamatuvar ortama karşı artan negatif bir geri bildirim olduğu düşünülmüştür (27). IL-10 dışında diğer doğal bağışıklık hücre belirteçlerinin düşmüş olması da hastalık patofizyolojisinde doğal bağışıklığın düşüşünün rol oynadığının göstergesidir (28). Son yıllardaki çalışmalar keratinosit farklılaşmasını ve çoğalmasını sağlayan, saç döngüsü homeostazında rolü olan Notch sinyal yolağının bozukluğunun da HS patofizyolojisinde rol oynayabileceğini göstermektedir (29).

DİĞER FAKTÖRLER

Bakteriyal Enfeksiyonlar

Hidradenitis süpürativada bakteriyal enfeksiyon sıklığı artmış olarak bulunmuştur. Bu patogenezin araştırıldığı bir çalışmada IL-10 düzeyinin artmış ekspresyonunun IL-22 üretimini kısıtlanmasına yol açtığı, bunun sonucunda IL-20'nin de keratinositlerden salınım hızının azalması ile HS hastalarında antibakteriyal savunma direncinin düştüğü ve bakteri kolonizasyonunun arttığı bulunmuştur (25).

Bugüne kadar HS hastalarının deri lezyonlarından spesifik bir etken izole edilememiştir ve genelde mikrobiyataya ait çeşitli mikroorganizmalara rastlanmıştır. Koagülaz negatif stafilokoklar karbondioksit lazer ile elde edilen HS dokularından en sık izole edilen tür olmakla birlikte yine aynı türün bir üyesi olan *Staphylococcus lugdunensis* HS'nin erken evreleriyle ilişkili bulunmuştur (30, 31). Yine HS'nin erken ve kronik evreleriyle ilişkili bulunan mikrobiyata üyeleri arasında anaerobik ve gram negatif çubuklar olan *Prevotella* ve *Porphyromonas* bulunmaktadır (31, 32). Lezyonlu ve lezyonsuz derideki mikrobiyata farklılıkları disbiyotik mikrobiyomun HS ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (33).

Genetik

En az bir yakını HS'den etkilenmiş hastaların oranı %40 olarak bildirilmiştir (3). Ancak HS'nin geniş genom analizleriyle yapılmış bir çalışması olmadığı için yalnızca yüksek geçişli bazı nadir genetik varyantlar tanımlanmıştır. Bu nadir varyantlar HS hastalarının yaklaşık %5'inde görülür (34). Tüm varyantlarda görülmese de temel mekanizma NOTCH reseptör

sinyal yolağındaki azalmanın γ -sekretaz aktivitesini bozması olarak bulunmuştur (35). Bu nadir varyantlar arasında presenilin, presenilin enhancer 2, anterior pharynx defective 1 homolog B ve nicastrin gen mutasyonları bulunur (36).

Hidradenitis süpürativanın kronik otoinflamatuvar otozomal resesif geçen bir metabolik hastalık olan mevalonat kinaza eşlik ettiği iki vaka literatürde tanımlanmış olup (37) yine bazı çalışmalarda ailesel akdeniz ateşi geni lokusunda varyasyonu olan altı hastanın HS fenotipi ile birliktelik gösterdiği rapor edilmiştir (38).

Sigara

Yapılan araştırmalarda HS hastalarında sigara içme sıklığının normal popülasyondan fazla olduğu gösterilmiştir (39). Ülkemizde yapılan bir çalışmada HS hastalarının sigara içme oranı %70 olarak bulunmuştur. Hastalarda yüksek sigara paket-yıl sayısının daha şiddetli hastalıkla korele olduğu da saptanmıştır (40). Sigarayı kesmenin HS prognozunu iyi yönde etkilediği gösterilmiştir (41). Sigaranın patogenezi üzerindeki etkisi net anlaşılamamıştır. Bir hipoteze göre sigara içilmesi polimorf nötrofillerin kemotaksisini bozarak HS lezyonlarının oluşumuna katkı sağlamaktadır. Diğer bir hipoteze göre ise sigarada bulunan nikotin, başlangıçta glandüler sekresyon uyarısı ile sekresyonu artırırken sonrasında sekresyon fonksiyonlarını inhibe ederek kanalların tıkanmasına yatkınlık sağlar ve inflamatuvar bir yanıtı açar (42, 43).

Obezite ve Metabolik Sendrom

Obezitenin ve metabolik sendromun inflamasyon üzerine etkisi iyi bilinmektedir. Ancak inflamatuvar hastalıklar mı metabolik sendromu tetikliyor yoksa metabolik hastalıklar mı inflamatuvar hastalıkların oluşumuna katkı sağlıyor henüz kesin kanıtlar bulunmamaktadır (44). Literatürde HS hastalarında %50.6 ile daha yüksek obezite sıklığı bulunmuş olup ek olarak trigliserit ve kan şekeri de anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yine bunlarla paralel olarak HDL kolesterol değeri anlamlı derecede düşük saptanmıştır (45). Başka bir çalışmada da obezite oranı %77 ile yüksek saptanmıştır (46). Obez hastaların yüzey alanlarının geniş olması kıvrım bölgelerindeki sürtünme, terleme gibi faktörleri arttırabildiğinden proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ve foliküler oklüzyona zemin hazırlanması kolaylaşır. Obezite ek olarak adipositlerden salınan IL-8, IL-8 TNF- α gibi sitokinler sonucu kandaki inflamasyon belirteçlerinde artışa sebep olmaktadır (47). Kan dolaşımındaki mononükleer hücreler, intranükleer faktör kappa-beta artışı ve inhibitöründeki azalışı tetikleyerek proinflamatuvar

genlerin sentezlenmesi için indükleyici olarak görev alır (48). Obezite ile HS arasında nedensellik ilişkisi için yeterli çalışma olmasa da obezitenin belirtilen mekanizmalarla HS patogeneze katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

KLİNİK

Hidradenitis süpürativa, tipik olarak iltihap, kötü koku, akıntı, ağrı ve inflamasyonun eşlik ettiği nodül, abse, sinüs traktüsleri, postlezyonel hiperpigmentasyon, çift komedonlar ve köprüleşen skarlar olarak görülür (Şekil 1-3). Lezyonların görüldüğü yerler aksilla, inguinal bölge, skrotum, perianal bölge, oksipital bölge, gövde, ekstremiteler ve retroauriküler bölgedir. Kadınlarda özellikle meme altı, inguinal, uyluk ön ve iç yüzler etkilenir. Erkeklerde ise daha sık olarak aksilla, glutea, intergluteal alan, perineal ve perianal bölgeler etkilenen yerlerdir (49). Nodüllerin ilerlemesi ile sinüs traktüsleri oluşur ve iyileşme yoğun fibrozis ve skar ile sonuçlanır. Mezar taşı görünümündeki çift veya tek komedonlar lezyon bölgelerinde görülürken kapalı komedonlar HS hastalığında görülmez (50). Hastalık erkeklerde ve daha erken başlangıçlı hastalarda daha ağır seyretme eğilimindedir (49).



Şekil 1. Aksillada çift komedonlar ve nodüller (Trakya Üniversitesi arşivinden alınmıştır.)



Şekil 2. Postlezyonel hiperpigmentasyon ve skar (Trakya Üniversitesi arşivinden alınmıştır.)



Şekil 3. Aksillada köprüleşen skarlar ve erozyonlar (Trakya Üniversitesi arşivinden alınmıştır.)

Klinik bulguların fenotipik özelliklere göre sınıflandırılması

Canoui-Poitaine ve ark. (51) 2013 yılında HS hastalarında klasik olarak aksiller – mammaryan, foliküler ve gluteal olmak üzere üç fenotip tanımlanmıştır. Aksiller-mammaryan tipte aksilla meme altı tutulumu ve hipertrofik skarlar olma ihtimali yüksekken foliküler tipte

ise sıklıkla foliküler tutulum ve şiddetli aknenin eşlik ettiği vücudun uyluk, gövde ön ve arka yüz, kulak gibi atipik bölgelerinde de lezyonlar oluşabilir. Gluteal tipte tipik olarak gluteal bölge tutulumu gözlenir (52).

Tanımlanan üç fenotipin güvenilirliğinin ve geçerliliğinin çeşitli gruplarda değişmesi üzerine van der Zee ve Jemec 2015 yılında ek altı fenotip tanımlandı (53).

1. Olağan tip: En yaygın fenotip olup diğer tiplere dahil olmayan tipik bulguları olan tüm hastalar bu gruba dahil edilir.

2. Friksiyonel – fronkül tipi: Olağan tipe ek genellikle obezite sebepli sürtünme olan ve bu bölgelerde nodül abse bulunan ancak fistül ve traktüslerin daha nadir görüldüğü tiptir.

3. Skarlı folikülit tipi: Genellikle sigara kullanan, kilolu; gluteal, inguinal ve pubik bölgede sıklıkla çift komedonların eşlik ettiği nodül, abse, püstüllerin olduğu tiptir.

4. Konglobat tipi: Genellikle kilolu olmayan erkeklerin sırt ve yüz bölgesinde konglobat tipi akne ve kistlerin olduğu tiptir.

5. Sendromik tip: Piyoderma gangrenozum, akne ve piyogenik artritis gibi HS dışı lezyonların eşlik ettiği tiptir.,

6. Ektopik tip: Yüzün ve sırtın tutulduğu tiptir (53).

TANI VE EVRELEME

Hastalık genelde soliter veya az sayıda nodül ile başlar ve bu evrede basit bir abse olarak değerlendirilebilir. Hastalığın geç tanı almasının sebeplerinden biri erken evre lezyonlarının karakteristik olmamasındandır. Kronik seyirli HS en az altı aydır olan veya altı ay içinde en az iki kez oluşan lezyonlar olarak tanımlanır (54). HS için altın standart bir yöntem olmasa da en sık kullanılan evreleme yöntemleri Hurley Evreleme Sistemi, HS Hekimin Global Değerlendirmesi, Modifiye Sartorius Skorlaması ve Uluslararası Hidradenitits Süpürativa Şiddet Skorlama Sistemi (IHS4)'tür (52).

Hurley Evrelemesi

Hurley evrelemesi Hurley tarafından 1989 yılında tanımlanmıştır ve pratikte en sık kullanılan yöntem olmasına rağmen tedaviye yanıtı göstermede yetersiz kalmakla birlikte aslen cerrahi girişimlerde tek bir anatomik alanı değerlendirmek için ortaya çıkarılmıştır. Evre 1'de abse ve inflamatuvar nodüller görülürken evre 2'de tekrarlayan ve multipl olabilen abseler ile sinüs traktı ve skarlaşma görülür. Evre 3'te ise tüm alan boyunca yaygın ve multipl köprüleşen sinüs traktları görülür (55).

Hidradenitis Süpürativa Hekimin Global Değerlendirmesi

Hidradenitis Süpürativa Hekimin Global Değerlendirmesi 2012 yılında yayınlanmıştır ve temel olarak abse, fistül ve nodül sayısına dayalı bir sınıflandırmadır (56). Bu ölçek hastalığı altı kategoride sınıflandırmaktadır ve kolay, uygulanabilir olması sebebiyle hastalık şiddetini takip etmek açısından faydalıdır (Tablo 1).

Tablo 1. Hidradenitis Süpürativa Hekimin Global Değerlendirmesi

Değerlendirme	Derece	Abse veya Fistül	İnflamatuvar Nodül	Non- inflamatuvar nodül	Açıklama
Temiz	0	0	0	0	İnflamatuvar olan veya olmayan nodül bulunmaz
Minimal	1	0	0	≥ 1	Non-inflamatuvar nodül bulunur
Hafif	2	0	1-4		Beşten az inflamatuvar nodül
Hafif	2	1	0		Bir apse veya drene olan fistül bulunması
Orta	3	0	≤ 5		Beşten az inflamatuvar nodül
Orta	3	1	≥ 1		Bir apse veya drene olan fistül ve bir veya daha fazla inflamatuvar nodül
Orta	3	2-5	<10		İki - beş abse veya drene olan fistül ve 10'dan az inflamatuvar nodül bulunması
Şiddetli	4	2-5	≥ 10		İki -beş abse veya drene olan fistül ve 10'dan az inflamatuvar nodül bulunması
Çok Şiddetli	5	>5	-		Beşten fazla abse veya drene olan fistül

Modifiye Sartorius Skoruması

Sartorius ve arkadaşları 2003 yılında bir skorlama sistemi geliştirmiş bu skorlama sistemine göre anatomik bölge tutulumu, tutulum alanındaki lezyonların türü ve en uzak iki

lezyon arasındaki mesafeye göre hastalık derecelendirilmiştir. İlk olarak 2007 yılında Jean Yavuz tarafından bu skora sistemi modifiye edilmiştir. 2009 yılında ise son revizyonla güncel haline gelmiş olup multipl lezyon olduğunda hesaplamak zor olsa da skora sistemi rutinde kullanılmaktadır ve Hurley evrelemesi veya Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi ile iyi korelasyon göstermektedir (Tablo 2) (57).

Tablo 2. Modifiye Sartorius Skoru

		Sağ aksilla	Sol aksilla	Sağ inguinal	Sol inguinal	Sağ glutea	Sol glutea	Diğer
Nodül sayısı	Her nodül 1 puan							
Fistül sayısı	Her fistül 6 puan							
Lezyonlar arası mesafe	<5 cm =1 puan							
	5–10 cm=3 puan							
	>10 cm = 9 puan							
Hurley evre 3	Evet ise 9 puan Hayır ise 0 puan							
Tutulan her bir anatomik bölge başına 3 puan eklenecektir.								Total puan

Uluslararası Hidradenitis Süpürativa Şiddet Skora Sistemi

Avrupa HS vakfı tarafından geliştirilen bu skora sistemi hem klinik olarak hem de çalışmalar için kullanılabilir. Hesaplama için nodül sayısı bir ile çarpılırken abses sayısı

iki ile çarpılır. Drene olan tünel sayısı ise dört ile çarpılır ve toplam skor elde edilir. Toplam puan ≤ 3 ise hafif, dört ile 10 arası orta ve >10 olduğunda şiddetli HS denmektedir. (58)

Tablo 3. Uluslararası Hidradenitis Süpürativa Şiddet Skorlama Sistemi

Hastalık Şiddeti	Puan
Hafif HS	≤ 3
Orta HS	4-10 puan
Şiddetli HS	>10 puan
Puanlar = (nodül sayısı $\times$ 1) + (abse sayısı $\times$ 2) + (drenaj fistül sayısı $\times$ 4)	

HS: Hidradenitis süpürativa

AYIRICI TANI

Hidradenitis süpürativada hastalığın tüm dönemlerinde farklı klinik bulgular olması sebebiyle ayırıcı tanısı hastaya özgüdür ve geniş bir yelpazeye sahiptir. En sık olarak kıl kökü kaynaklı enfektif patolojiler ile ayırıcı tanıya girer. Ayırıcı tanı tablosu Tablo 4'te belirtilmiştir. (59)

Tablo 4. Hidradenitis süpürativa ayırıcı tanıları

Bakteriyel Enfeksiyonlar
• Folikülit
• Furonkül
• Karbonkül
• Abse
• Nokardiyoz
• Atipik mikobakteriyel abse
• Granüloma inguinale
• Lenfogranüloma venereum
• Nodüloülseratif sifiliz
Derin Mantar Enfeksiyonları
• Blastomikoz
• Sporotrikoz

Tablo 4. Hidradenitis süpürativa ayırıcı tanıları (devamı)

• Kromoblastomikoz
• Miçetoma
Kistler
• Pilonidal kist
• Epidermoid kist
• Bartholin kisti
• Steatokistoma multipleks
• Yağ doku kistleri veya trikilemmal kistler
Diğer Durumlar
• Dev komedonlar

TEDAVİ

Yaşam tarzı modifikasyonları

Genel görüş olarak sigara bırakmanın ve kilo vermenin HS seyrine olumlu etkisi bilinmektedir ve tüm hastalara önerilmektedir. Kılavuzlara göre hastalığın alevlenme riski azalmaktadır. Terleme, yüksek ısı, yoğun egzersiz, dar ve hava almayan giysiler, tıkaçıcı deodorant kullanımı ve tıraş alevlenmeye katkı sağlayan faktörler olduğundan bunlardan uzak durulmalıdır. Hastaların uygun diyet desteği alması için teşvik edilmesi ve alevlendiren faktörler hakkında bilgilendirilmesi tedavi basamaklarında önem arz etmektedir (60).

Topikal Tedaviler

Topikal Klindamisin

Randomize kontrollü çalışması yapılarak etkinliği kanıtlanan tek topikal ajan olan klindamisin solüsyonu sabah akşam şeklinde üç ay süreli uygulanmaktadır. Özellikle hafif şiddetteki HS lezyonlarına etki etmekte olup nodüllere etkisi sınırlıdır (61).

Topikal Rezorsinol

Rezorsinolün %15 konsantrasyonda sabah akşam kullanımı hafif – orta şiddetteki lezyonların üçte birinde iyileşme sağladığı görülmüştür. Ancak kullanımı yan etki olarak irritasyon ve hiperpigmentasyon yapabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır (62).

Sistemik Antibiyotikler

Tetrasiklinler

Hafif – orta şiddetli çoklu HS lezyonlarında ilk önerilen sistemik tedavi tetrasiklinlerdir (63). Yapılan bir çalışmada topikal klindamisin ile oral tetrasikin kullanımının lezyonlara etkisi benzer bulunmuştur. Ancak tedavi yanıtının bakteri varlığından bağımsız olduğu görülmüştür. Bu da antibiyotiklerin antiinflamatuvar etkilerinin de tedavide fayda sağlayabildiğini göstermektedir (64).

Rifampisin – Klindamisin

Rifampisin geniş spektrumlu bir antibiyotiktir ve T hücre fonksiyonlarını baskılayarak immünmodülasyon yapmaktadır. Klindamisin ise hücrelerin kompleman aracılı kemotaksisini inhibe ederek immünmodülasyon etki göstermektedir (65). Hastalarda %13 ile %43 arasında değişen oranlarda sindirim sistemi yan etkileri görülse de rifampisin ve klindamisin kombinasyon tedavisi sonrası lezyonlarda belirgin iyileşme gözlenmektedir (65).

İntralezyonel kortikosteroid

İntralezyonel kortikosteroid uygulaması özellikle izole lezyonu olan hastalarda lökotrien sentezi blokajıyla proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltarak etkili olmaktadır. Ancak uygulama için randomize kontrollü çalışmalar eksiktir (66).

Asitretin

Asitretin HS'nin abse, nodül ve skarlarına etki ettiği düşünüldüğünden 0.25-0.88 mg/kg dozlarında kullanılmaktadır. Kullanımı sırasında ve bırakıldıktan sonra üç yıl boyunca gebelik kontrendikedir. Bu açıdan doğurgan çağıdaki kadın hastalara kullanımında dikkatli olunmalıdır. Aynı zamanda karaciğer fonksiyon testleri ve serum lipitleri de düzenli kontrol edilmelidir. En sık yan etki kuruluk ve saç dökülmesi olarak bildirilmektedir (67).

Dapson

Bir sülfon türevi olan dapson hem antibakteriyel hem de antiinflamatuvar etki göstererek hafif ve orta şiddette HS hastalarında günlük 25-200 mg arasındaki dozlarda kullanılmaktadır. Tedavi öncesinde ve tedavi sırasında hemogram, retikülosit sayısı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri takip edilmeli ve en sık yan etkisi olan hemolitik anemi açısından dikkatli olunmalıdır. Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz düzeyleri her hastada tedavi öncesi bakılmalıdır (60).

Siklosporin A

İmmünsüpresan olan siklosporin bir kalsinörin inhibitörüdür ve tedaviye yanıtız hastalarda kullanımı önerilen bir ajandır. Literatürde 5 mg/kg dozunda kullanılan yaklaşık 20 vakada kötü yanıt bildirilmiş ve 6 mg/kg ve üzeri dozlarda diğer ilaçlarla kombine edilmiş hastalarda fayda sağladığı raporlanmıştır. Ancak yüksek dozlarda ilaç yan etki olabileceğinden dikkatli kullanılması önerilmektedir (11). Takiplerde kan basıncı, hemogram, böbrek fonksiyon testleri ve idrar tetkiki yapılmaktadır (53).

Çinko Tuzları

Günlük 90 mg dozda kullanılan çinko takviyesi antiinflamatuvar etki ile erken evre HS hastalarında idame tedavi olarak kullanılabilmekte olup gastrointestinal yan etkilere dikkat edilmelidir (60).

Biyolojik ajanlar

Adalimumab

Hidradenitis süpürativa için Amerika Gıda ve İlaç Dairesi onayı olan tek ajan, bir TNF- α inhibitörü olan adalimumabdır. Yapılan çalışmalarda PsV dozunda 40 mg/2 hafta uygulamalarda tedavi yetersizliği görülmesi üzerine 160 mg yükleme dozu, iki hafta sonrasında 80 mg ve idamede 40 mg/hafta uygulama ile plaseboya göre belirgin fayda sağlanmıştır. Adalimumab kullanımı öncesi hastalarda kalp yetmezliği, tüberküloz varlığı, aktif enfeksiyon varlığı araştırılmaktadır ek olarak gebelikte kullanılmamaktadır (68). Yapılan bir çalışmada

dirençli 8 hastanın adalimumab tedavisi ile dört ile altı haftada lezyon sayısında ve kan inflamasyon belirteçlerinde belirgin azalma saptanmıştır (69).

İnfliksimab

İnfliksimab TNF- α 'ya karşı kimerik bir monoklonal antikordur. Çözünebilen TNF- α 'ya bağlanarak proinflamatuvar aktivitesini inhibe ederken hücre zarındaki TNF- α 'ya bağlanarak apoptoz indülenmesini, hücrel sitotoksiteyi ve kompleman aktivasyonunu engelleyerek etki göstermektedir (67). 0., 2., 6. Haftalarda ve sonrasında her sekiz haftada bir 5 mg/kg dozda uygulanmaktadır. Yapılan sistemik incelemede takip edilen 71 hastanın infliksimab tedavisine yanıtı %78 olarak bulunmuştur (70). TNF- α monoklonal antikoru olduğundan öncesinde aktif enfeksiyon, tüberküloz, kalp yetmezliği açılarından tarama yapılması önerilmektedir (67).

Diğer biyolojik ajanlar

Tümör nekroz faktör α monoklonal antikoru olan golimumab ve etanercept için çelişkili sonuçlar içeren vaka raporları mevcuttur (71, 72). IL-1 inhibitörü olan anakinranın günlük 100 mg kullanımını içeren bir çalışmada katılan altı hastanın beşinde belirgin iyileşme sağlanmışken plaseboya göre farklılık görülmediği bildiren vaka raporları da bulunmaktadır (11).

Interlökin 12/23 inhibitörü olan ustekinumabın HS hastalarında kullanımı denenmektedir. 12 haftada bir 45 mg uygulama ile yapılan açık etiketli 17 hastalık bir çalışmada 14 hastanın modifiye Sartorius skorlarında %46.3'lük bir iyileşme gözlenmiştir (73).

Interlökin-17A inhibitörü olan sekukinumab 300 mg/ay dozda orta-ağır şiddetli HS hastalarında kullanılmaktadır. 47 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların 23'ünde tedavinin 16. haftasında belirgin iyileşme görülmüştür (74).

Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedaviler çok çeşitlidir. Seçilecek tedavi yöntemi lezyonların yerleşimi ve yaygınlığına göre değişir. Eksizyon ve küretaj, deroofing, sinüslerin elektrokoterizasyonu, greft ve flep, primer kapama sık kullanılan yöntemlerdendir (68). Sık kullanılan yöntemlerden biri olan deroofing uygulanmış 88 lezyonun %17'sinde ortalama 4.6 ay sonra nüks görülmüştür. Ucuz, uygulanabilir ve rekürrens riski az olduğundan bu yöntem sıklıkla uygulanmaktadır (75).

Karbondioksit lazer HS tedavisinde kullanılan bir diğer yöntemdir. Bu yöntem sayesinde nodül, abse ve sinüsler derin ve yüzeysel olarak kürete edilebilmektedir. Literatürde

karbondioksit lazer uygulanmış 185 bölgeden ikisinde nüks görülmüştür. Ancak yayınlar arasındaki takip süreleri farklılık göstermektedir (76).

IL-6, IL-8 VE TWEAK

İnterlökin-6, keratinosit, monosit, T ve B hücreleri, mast hücreleri, endotel hücreler, fibroblastlar gibi pek çok hücreden salgılanan bir sitokindir ve bir inflamasyon tetikleyicisi olarak görev almaktadır. En kolay indüklenebilir sitokinlerden biridir ve başlıca IL-1, IL-4, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin indüklemesi sonucu kan, kemik iliği ve dokularda IL-6 artışı görülmektedir (77). Bazı romatolojik hastalarda sinovyal sıvıda, ciddi yanık ve travmalardan sonra kanda, akut bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda yine kanda IL-6 düzeyleri yüksek bulunmaktadır ve hastalıkların aktivitesiyle korele olduğu düşünülmektedir (78). IL-6 fizyolojik olarak keratinositlerde bulunmaz ve salgılandığında stratum korneumun kalınlaşmasına ve in vivo olarak bakıldığında keratinositlerin proliferasyonuna yol açmaktadır (79). Yapılan çalışmalarda IL-6 melanosit proliferasyonunu inhibe ettiği görülen ve muhtemelen postinflamatuvar hipopigmentasyondan sorumlu tutulan bir sitokindir (80). IL-6 PsV'de keratinosit proliferasyonunda, kaposi sarkomunda endotel hücrelerindeki artmış IL-6 reseptörüne bağlanarak inflamasyonda, mikozis fungoideste lenfosit infiltrasyonunda, sistemik lupus eritematozusta B hücrelerinin immünglobin üreten hücrelere dönüşü ve T hücre proliferasyonunda rol oynamaktadır (81-84).

İnterlökin-8 iki disülfid köprüsü oluşturmuş dört sisteinden oluşan kemotaksi ve inflamasyonda rol oynayan bir sitokindir (85). Sağlıklı insan dokusunda IL-8 bulunmazken proinflamatuvar süreçlerin hakim olduğu dokularda görülmektedir. İnflamatuvar bir cilt hastalığı olan PsV'li hastalarda IL-1 ve TNF- α gibi faktörlerin indüklemesiyle birçok hücreden IL-8 salgıladığı görülmüştür. Ancak yapılan çalışmalarda en yüksek IL-8 salgılayan tabakanın PsV'li dokunun üst katmanlarında bulunan keratinositler olduğu kanıtlanmıştır (85).

Proliferasyon, migrasyon, diferansiasyon, apoptoz ve damarsal oluşumlarda rol oynayan TWEAK, immün hücreleri dahil birçok hücreden salgılanabilmektedir. IL-6 ve IL-8 gibi birçok otoimmün ve inflamatuvar hastalık patogenezinde rol oynayabileceğine dair literatürde çalışmalar mevcuttur. Fn14 TWEAK için reseptördür ve keratinositlerin üzerinde bulunur. Diğer inflamatuvar sitokinler gibi Fn14 reseptörü üzerinden inflamasyonu indüklediği bilinmektedir (86).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Grubunun Seçimi

Araştırmaya 18 yaşından büyük, okuma-yazma bilen, Trakya Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Polikliniği'ne başvuran, klinik olarak HS tanısı almış 19 hasta dahil edilmiştir. Hastaların araştırmaya dahil edilebilmesi için en az altı aydır HS tanısı olması, en az iki haftadır topikal tedavi, en az bir aydır konvansiyonel sistemik tedavi ve en az üç aydır biyolojik tedavi almıyor olması şartı aranmıştır. Kontrol grubu katılımcı sayısı güç analizi yapılarak 17 olarak belirlenmiş, 18 yaşını geçmiş, gebelik, malignite, immünsüpresyon bulunmayan Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniklerine başvuran, benign nevüslerini eksize ettirmek isteyen gönüllü hastalardan oluşturulmuştur.

Araştırmaya katılmayı kabul eden hastalardan ve kontrol grubundan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmıştır. Hastaların ve kontrol grubunun demografik (yaş, cinsiyet, hastalık süresi, vücut kitle indeksi) ve klinik özellikleri (hastalık tipi ve süresi, hastalığın etkilediği lokalizasyonlar, komorbiditeler, ilaçlar, sigara/ alkol kullanımı vb.) kaydedilmiştir. HS şiddetini ölçmek için "Hurley Evrelemesi" kullanılmıştır.

Hastalardan, rutin olarak dermatolojik cerrahi işlemlerin uygulandığı Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniği tedavi odasında, HS hastalığı nedeniyle oluşan abse veya nodüllerden deri biyopsisi Araştırma Görevlisi Dr. Hande Yelgen İlyas tarafından, 4 mm punch biyopsi aleti kullanılarak alınmıştır. HS tanılı hastalarda, deri biyopsisi aksiller veya anogenital bölgedeki inflame bir nodülden ve perilezyonel bölgeden alınmıştır. Kontrol grubu hastalarının ise kendi isteği ile eksizyon yapılmasını istediği benign nevüsün rutin cerrahi eksizyonu sırasında, lezyon

kenarında yaklaşık 1 cm'lik sağlam doku ile birlikte eliptik şekilde çıkarılmaktadır. Çalışmaya katılmayı kabul eden kişilerin eliptik eksizyon materyalindeki 1 cm'lik sağlam dokudan doku örneği inceleme için alınmıştır.

Çalışma için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı (Etik kurul onay protokol kodu: TÜTF-BAEK 2022/101). Bu çalışma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nce desteklenmiştir (Proje Numarası: 2022/157).

Ribonükleik asit izolasyon aşamasında RNeasy® Plus Universal Kits (QIAQEN, Hilden, Germany), komplementer deoksiribonükleik asit (DNA) aşamasında RT2 First Strand Kit (QIAQEN, Hilden, Germany), gen ekspresyon aşamasında RT SYBR Green gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) Mastermixes ve QuantiFast SYBR Green RT-PCR Kit (QIAQEN, Hilden, Germany) kullanıldı.

Kullanılan Cihazlar

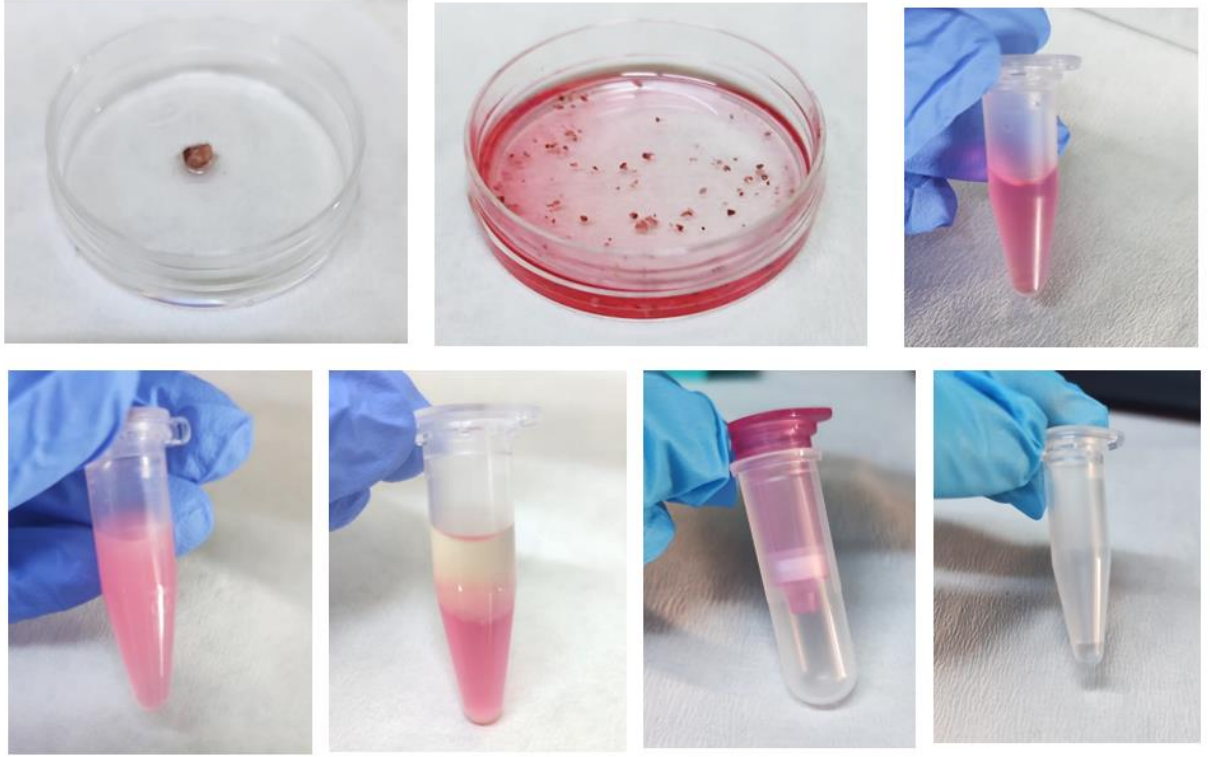
- Safe Mate 1.2 Laminar Flow -Çeker ocak
- SensoQuest PCR Labcycler
- QIAQEN Rotor-gene Q
- ThermoFisher Scientific NanoDrop
- Dragon Lab Vortex
- Hettich- Mikro20 Mikrosantrifüj
- Arçelik -20°C derin dondurucu
- Arçelik +4°C buzdolabı
- Daihan Scientific -80°C derin dondurucu
- Bistüri
- ThermoFisher Scientific Mikropipet
- Pasteur Pipeti
- Petri kabı
- Ependorf tüpler

RNA izolasyon aşaması

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubu bireylerinden elde edilen biyopsi örneklerinden RNeasy® Plus Universal Kits (QIAQEN, Hilden, Germany) protokolüne göre Total RNA izolasyonu gerçekleştirildi (Şekil 4).

İlk aşama olan doku parçalama işlemi için her örnek başına 600 µl QIAzol Parçalama Reaktifi kullanılarak, bistüri yardımı ile petri kabında parçalama işlemi gerçekleştirildi. Örnekler sıvı ile birlikte 1.5 ml Eppendorf tüplerine aktarıldı. Numunelerin parçalanması için QIAzol Parçalama Reaktifinde altı saate yakın bekletildi.

- Parçalama işlemi bittiğinde her tüpe 100 µl DNA Eliminatör Solüsyonu eklendi ve örnekler homojenize hale gelene kadar vorteks cihazı kullanılarak karıştırıldı.
- Örneklerin üzerine 180 µl kloroform eklendi ve tekrar 15 saniye karıştırıldı.
- Örnekler üç dakika oda ısısında inkübe edildi.
- Örnekler 15 dakika süreyle 12.000 x g santrifüjlendi, ve süpernatant kısmı temiz bir 1.5 ml Eppendorf tüpüne aktarıldı.
- Tüpün içine 600 µl %70 etanol eklendi ve örnek santrifüjlendi.
- Santrifüj sonrası numune RNeasy Midi Spin kolonuna aktarıldı ve kapağı kapalı bir durumda oda sıcaklığında 15 saniye boyunca 12.000 x g santrifüj edildi.
- RNeasy Spin kolonuna 700 µl Tampon eklendi ve örnek $\geq 8000 \times g'$ 15 saniye santrifüj edildi.
- Her aşamada kolon altı atıldı yeni kolon altı eklendi.
- RNeasy Spin kolonuna 500 µl Tampon eklendi ve örnek $\geq 8000 \times g'$ 15 saniye santrifüj edildi.
- Kolon altı atıldı yeni kolon altı eklendi.
- RNeasy Mini Spin kolonunu yeni 1.5 ml'ye tüpe yerleştirildi ve kapağı kapalı bir durumda bir dakika boyunca tam hızda santrifüjlendi.
- RNeasy Spin kolonunu yeni bir 1.5 ml'lik tüpe aktarıldı ve üzerine 50 µl RNaz içermeyen su eklenerek 1 dakika boyunca $\geq 8000 \times g'$ de santrifüj edildi.



Şekil 4. RNA izolasyon aşamaları

Ribonükleik asit örneklerinden komplementer DNA (cDNA) çevirimi aşamasına geçmeden önce, izole edilen total RNA'ların konsantrasyon ve saflık değerleri NanoDrop cihazında, RNA modülü seçilerek yapıldı [Nanodrop 2000C, Thermo Scientific, Amerika Birleşik Devletleri]. 260/280 RNA saflık oranı 1.8-2.2 arası ve RNA konsantrasyonu 10 µl/ng üzerinde olan RNA örnekleri sonraki aşama için uygun olarak kabul edildi. Bu değerlere uymayan örneklerden tekrar RNA izolasyonları gerçekleştirildi. Total RNA örneklerinden gen ekspresyon çalışmaları için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi RT² First Strand Kit (QIAQEN, Hilden, Germany) kit protokolüne uygun olarak cDNA elde edildi.

Komplementer DNA eldesi iki aşamada gerçekleştirildi. Birinci aşamada genomic DNA elimine edildi bu aşamada Tablo 5'de yer alan malzemeler ve miktarlar kullanıldı. Total hacim 10 µl olup 42°C'de beş dakika PCR cihazında çalıştırıldı. Beş dakika sonunda örnekler buz üzerine alındı ve bir dakika bekletildi.

Tablo 5. Genomik DNA eliminasyon miksi

İçerik	Miktar
RNA örneği	5 µl
Genomik Eliminasyon Bufferı	2 µl
RNase içermeyen su	3 µl

RNA: Ribonükleik asit, **µl:** mikrolitre.

İkinci aşamada Tablo 6'da yer alan malzemeler ve miktarlar kullanıldı. Karışım hazırlandığında buz üzerinde duran örnekleri çok bekletmeden üzerine 10 µl pipetaj yapılarak dağıtıldı ve ikinci PCR aşamasına geçiş yapıldı. İkinci PCR süreleri 42°C' de 15 dakika, ve inkübasyon süresi 95 °C' de 15 dakika şeklinde ayarlandı. Elde edilen cDNA ürünleri -20 °C'de muhafaza edildi.

Tablo 6. Komplementer DNA dönüşümü

İçerik	Miktar
5x Buffer	8 µl
Control	2 µl
Reverse transcriptase mix	4 µl
RNA parçalama enzimi içermeyen su	6 µl

µl: mikrolitre, **RNA:** Ribonükleik asit.

RT SYBR Green qPCR expression assay kiti kullanılarak Rotor-Gene Q 72'lik Real-Time PCR cihazında IL-8, IL-6, TWEAK genleri ifade düzeyleri saptandı. Gen ekspresyon aşamasında Tablo 7'de yer alan içerikler ve miktarlar kullanıldı. Ürünler Rotor-Gene Q cihazında 95 °C'de 10 dakika, ve 40 döngünün yer aldığı 95 °C'de 15 sn ve 60 °C'de 30 saniyede çalışıldı.

Tablo 7. Gen ekspresyon aşaması

İçerik	Miktar
RT Green Dye Mastermix	12.5 µl
cDNA örneği	1 µl
RT qPCR Primer Assay	1 µl
RNase içermeyen su	10.5 µl

RT: Reverse transkriptaz, **cDNA:** Tamamlayıcı deoksiribonükleik asit, **PCR:** Polimeraz zincir reaksiyonu, **RNA:** Ribonükleik asit, **µl:** mikrolitre.

Bu aşamada her hasta ve kontrol grupları için ilgili genler üç kez tekrarlı çalışıldı. Endojen kontrol olarak housekeeping gen olarak GAPDH (Gliseraldehit 3-fosfat dehidrogenaz) kullanıldı. Elde edilen verilerden ilk önce $\Delta Ct = \text{Gene Ct} - \text{Housekeeping Ct}$ değerleri hesaplandı.

$$\Delta Ct = \text{Gene Ct} - \text{Housekeeping gen Ct}$$

$$\Delta\Delta Ct = \text{Çalışılan genlerin } \Delta Ct \text{ değerleri} - \text{Kontrollerin ortalama } \Delta Ct \text{ değerleri}$$

$$\Delta\Delta Ct = \text{Çalışılan genlerin } \Delta Ct \text{ değerleri} - \text{Kontrollerin ortalama } \Delta Ct \text{ değerleri}$$

Gen ifade düzeyi çalışmalarında $\Delta\Delta Ct$ değerleri hesaplandıktan sonra $2^{(-\Delta\Delta Ct)}$ değerleri hesaplandı ve sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi. $2^{\Delta\Delta Ct}$ kat ifadesidir ve kontrol grubu ile hasta grubu gen ekspresyon değerlerinin birbirlerine göre kat değişimini verir. İki katından fazla değişim gösteren miRNA anlamlı kabul edilir. Bizim çalışmamızda da iki kat ve üzeri değişim (artma veya azalma şeklinde) gösteren gen ekspresyon düzeyleri anlamlı kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 24.0 sürümü ile yapıldı. Normal dağılım varsayımı Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Normal dağılıma uyan değişkenler için grup karşılaştırmaları tek yönlü varyans analizi ile, normal dağılıma uymayan değişkenler için ise Kruskal-Wallis testi ile gerçekleştirildi. Nicel değişkenler arasındaki ilişkilere Pearson veya Spearman korelasyon katsayısı ile, nitel değişkenler arasındaki ilişkilere Ki-kare testi ile bakıldı. Nicel değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama standart sapma veya medyan ve çeyrekler arası dağılım aralığı; nitel değişkenler için ise sıklık ve oran olarak verildi. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi %5 olarak kabul edildi.

BULGULAR

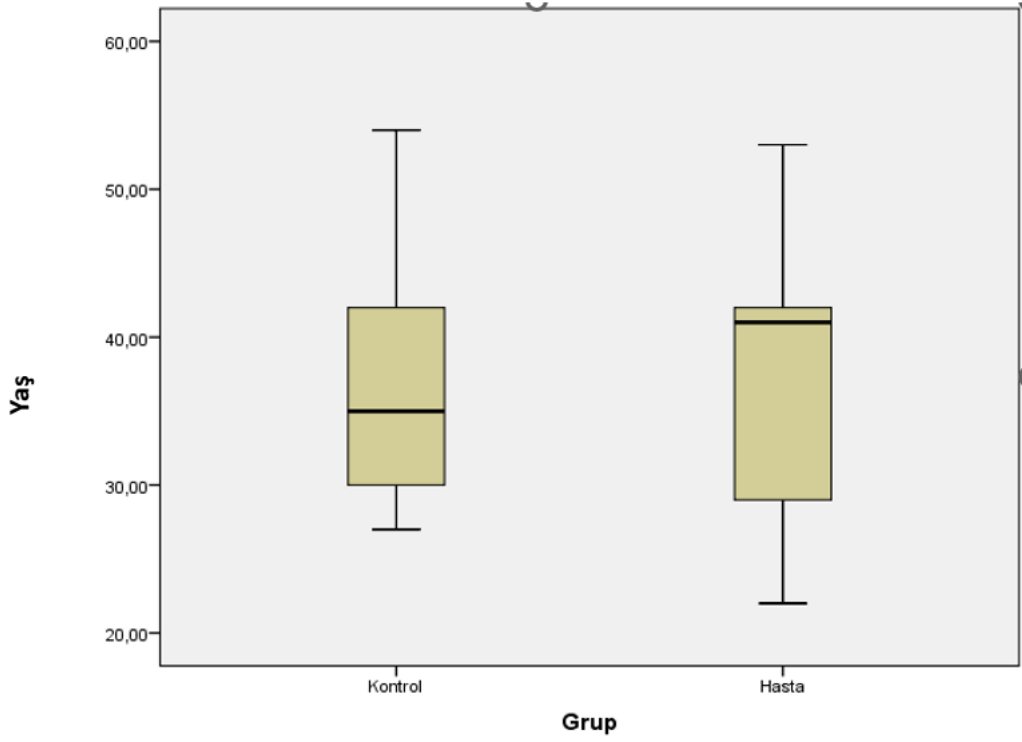
Hasta ve kontrol grubuna ait yaş ortalamaları Tablo 8’de verilmiş olup yaş dağılımları benzerlik göstermektedir ($p=0.109$). Hasta ve kontrol grubuna ait yaş dağılımları Şekil 5’te gösterilmektedir.

Tablo 8. Hasta ve kontrollere ait yaş ortalamaları

	Hasta	Kontrol	<i>p</i> değeri*
Yaş, ortalama $\pm$ SD	37 $\pm$ 9.6	36.5 $\pm$ 8.1	0.109

SD: Standart deviasyon.

*Mann-Whitney–U testi.



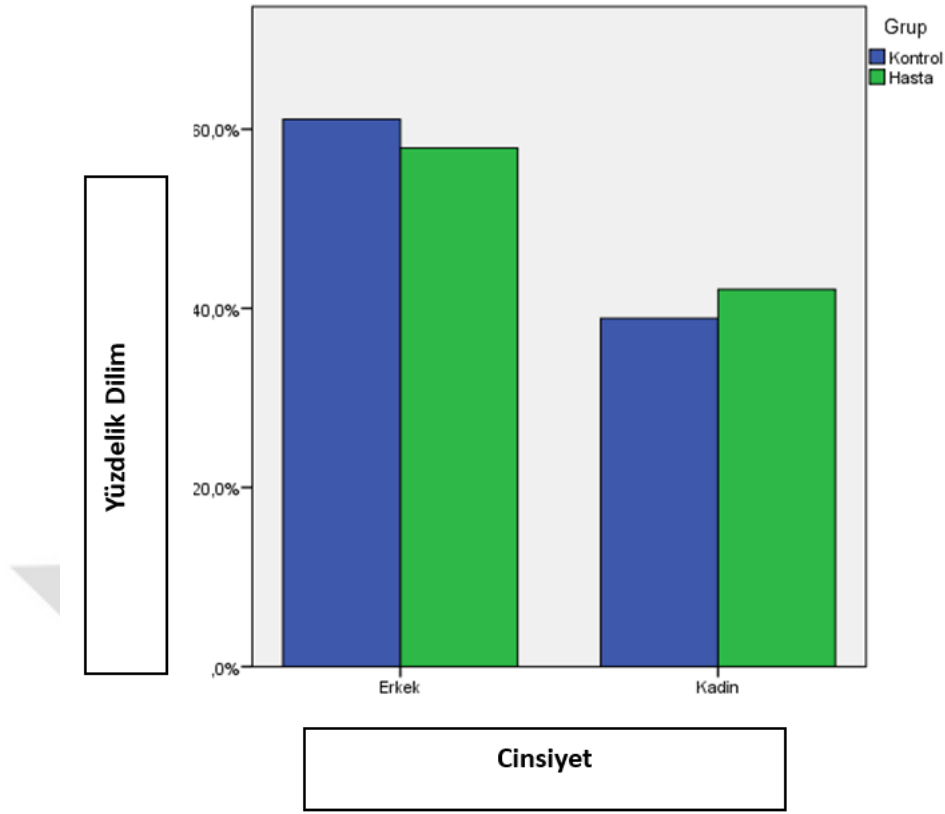
Şekil 5. Hasta ve kontrollere ait yaş dağılımları

Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımları Tablo 9’da gösterilmiştir. Hem hasta hem kontrol grubunda kadın sayısı erkeklere göre daha fazladır ve her iki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından farklılık yoktur (Şekil 6) ($p=0.842$).

Tablo 9. Hasta ve sağlıklı gönüllülere ait cinsiyet verileri

	Hasta	Kontrol	<i>p</i> değeri
Cinsiyet			
Kadın, n (%)	8 (47.1)	7 (38.9)	0.842*
Erkek, n (%)	11 (57,9)	11 (61,1)	

*Pearson Ki-kare testi.



Şekil 6. Hasta ve kontrollere ait cinsiyet dağılımları

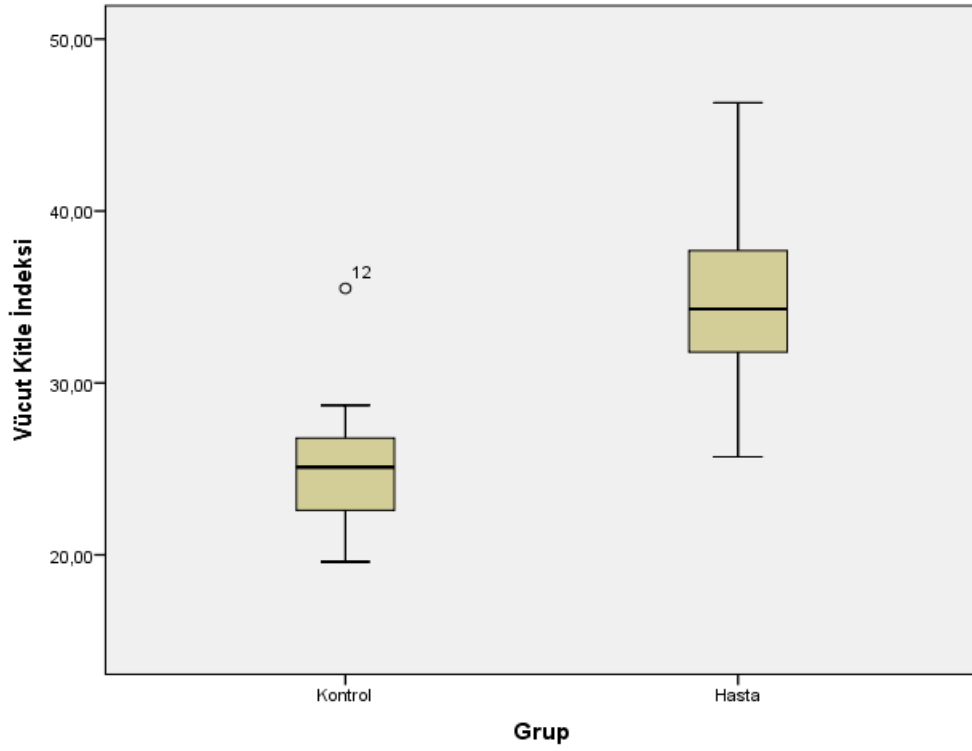
Vücut kitle indeksi (VKİ), hasta grubunda $35 \pm 6.2 \text{ kg/m}^2$, kontrol grubunda $25.1 \pm 3.7 \text{ kg/m}^2$ olup hasta grubunda daha yüksek olarak saptanmıştır ($p=0.0001$) (Tablo 10). Hasta ve kontrol grubuna ait VKİ dağılımı Şekil 7’de gösterilmektedir.

Tablo 10. Hasta ve sağlıklı gönüllülere ait vücut kitle indeksi verileri

	Hasta	Kontrol	<i>p</i> değeri*
VKİ, ortalama $\pm$ SD	35 $\pm$ 6.2	25.1 $\pm$ 3.7	0.0001

VKİ: Vücut kitle indeksi, **SD:** Standart deviasyon.

*Student t-testi.



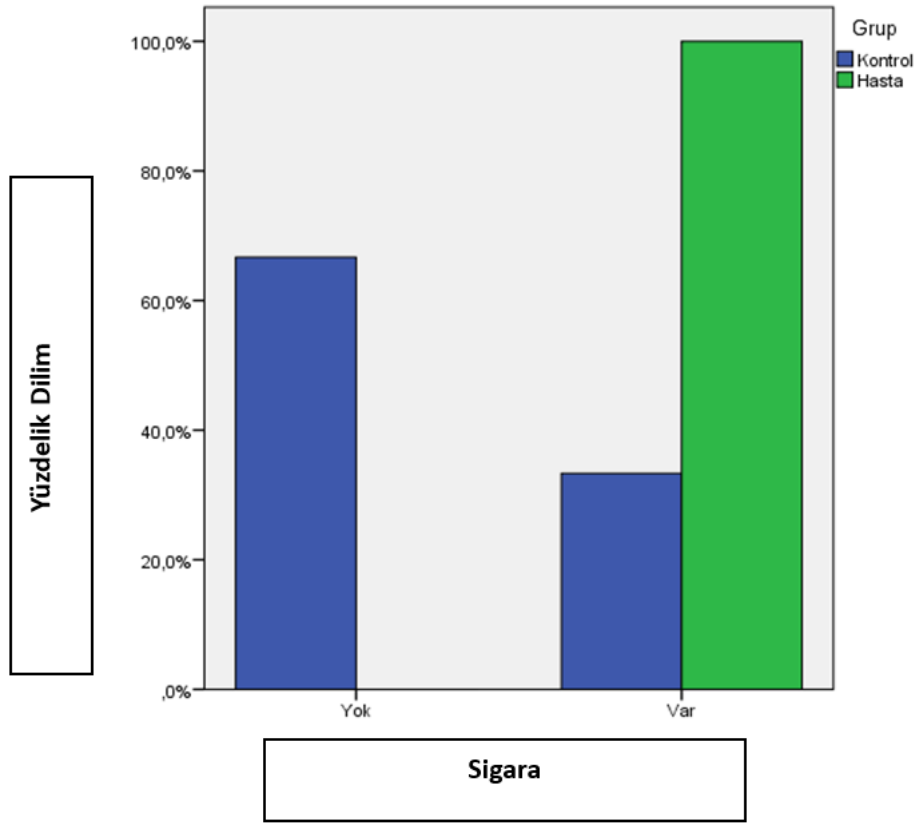
Şekil 7. Hasta ve kontrollere ait vücut kitle indeksi dağılımları

Hastaların tamamı sigara içiyorken kontrol grubunda altı kişinin sigara içtiği görülmüştür (Tablo 11). Hasta ve kontrol grubuna ait sigara kullanım dağılımları Şekil 8’de gösterilmektedir.

Tablo 11. Hasta ve sağlıklı gönüllülere ait sigara kullanma verileri

	Hasta	Kontrol	<i>p</i> değeri*
Sigara, n (%)	19 (100)	6 (33.3)	0.0001

*Fisher’ın kesin olasılık testi.



Şekil 8. Hasta ve kontrollere ait sigara kullanım dağılımları

Hastaların 10'u (%47) Hurley evre 2 iken, 9'u (%53) Hurley evre 3 olarak değerlendirilmiştir (Şekil 9).



Şekil 9. Hastaların hastalık evresine göre dağılımları

Hastaların lezyonel, perilezyonel dokuları ve kontrol grubunun dokularında IL-6, IL-8 ve TWEAK gen ekspresyonları bakılmıştır. Hastaların lezyonel biyopsi örneklerinde IL-6 gen ekspresyon düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir (Şekil 10) ($p<0.0001$). Hastaların lezyonel biyopsi örneklerinde IL-8 gen ekspresyon düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Şekil 11) ($p<0.0001$). Hastaların lezyonel biyopsi örneklerinde TWEAK gen ekspresyon düzeyinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmamıştır (Şekil 12) ($p=0.716$). VKİ ve sigara için yapılan regresyon analizinde bu faktörlerin hasta ve kontrol grubunda IL-6 ve IL-8 düzeyleri açısından karıştırıcı faktör olmadığı görülmüştür ($p>0.05$).

Hastaların perilezyonel biyopsi örneklerinde IL-6 gen ekspresyon düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da daha yüksek saptanmıştır (Şekil 13) ($p=0.05$). Hastaların perilezyonel biyopsi örneklerinde IL-8 gen ekspresyon düzeyi de istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol grubuna göre yüksek bulundu (Şekil 14) ($p=0.06$). Hastaların perilezyonel biyopsi örneklerinde TWEAK gen ekspresyon düzeyinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık görülmemiştir (Şekil 15) ($p=0.185$).

Hastaların lezyonel biyopsi örneklerindeki IL-6, IL-8 gen ekspresyon düzeyinde perilezyonel doku örneklerine göre anlamlı yükseklik saptanmıştır (Şekil 16,17) (sırasıyla $p=0.007$, $p=0.007$). Hastaların lezyonel ve perilezyonel biyopsi örneklerinde ise TWEAK gen ekspresyon düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 18) (Tablo 12) ($p=0.354$).

Tablo 12. Hastaların lezyonel, perilezyonel dokuları ve kontrol grubuna ait interlökin-6, interlökin-8 ve TWEAK gen ekspresyon düzeyleri

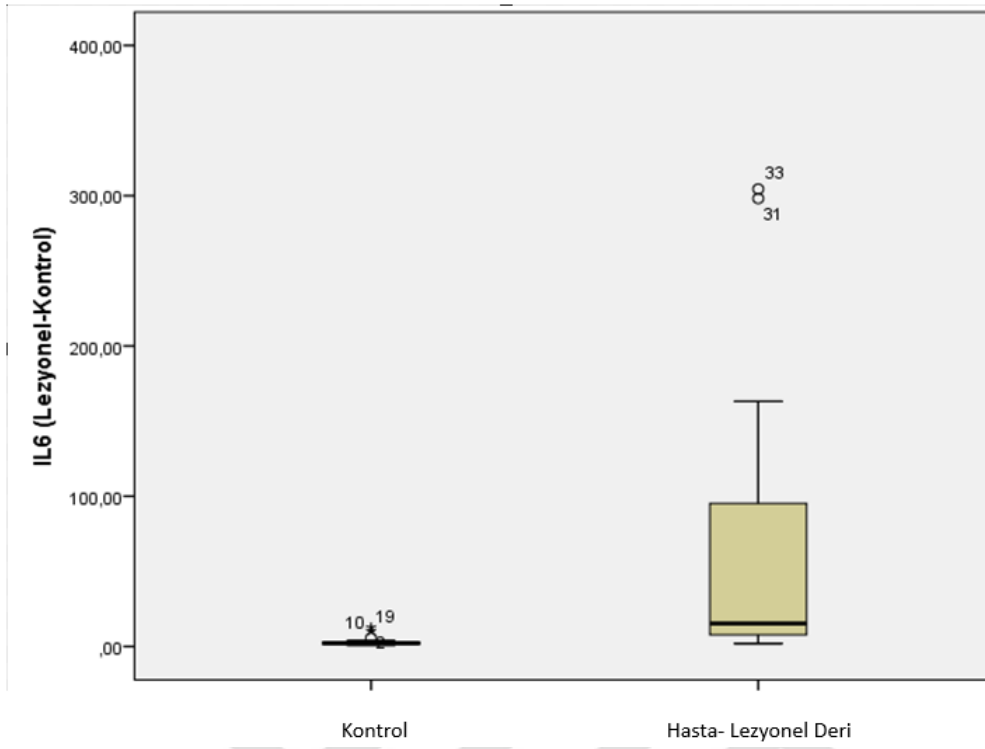
	Hasta, Lezyonel	Hasta, Perilezyonel	Kontrol	<i>p</i> değeri*
IL-6, $2^{-\Delta\Delta Ct}$, medyan (Minimum – Maksimum)	15.2 (1.8- 304.4)	3.5 (0.9- 213.8)	2.1 (0.8-12.6)	Lezyonel ve Kontrol: 0.0001 Perilezyonel ve Kontrol: 0.05 Lezyonel ve Perilezyonel: 0.007

Tablo 12. Hastaların lezyonel, perilezyonel dokuları ve kontrol grubuna ait interlökin-6, interlökin-8 ve TWEAK gen ekspresyon düzeyleri (devamı)

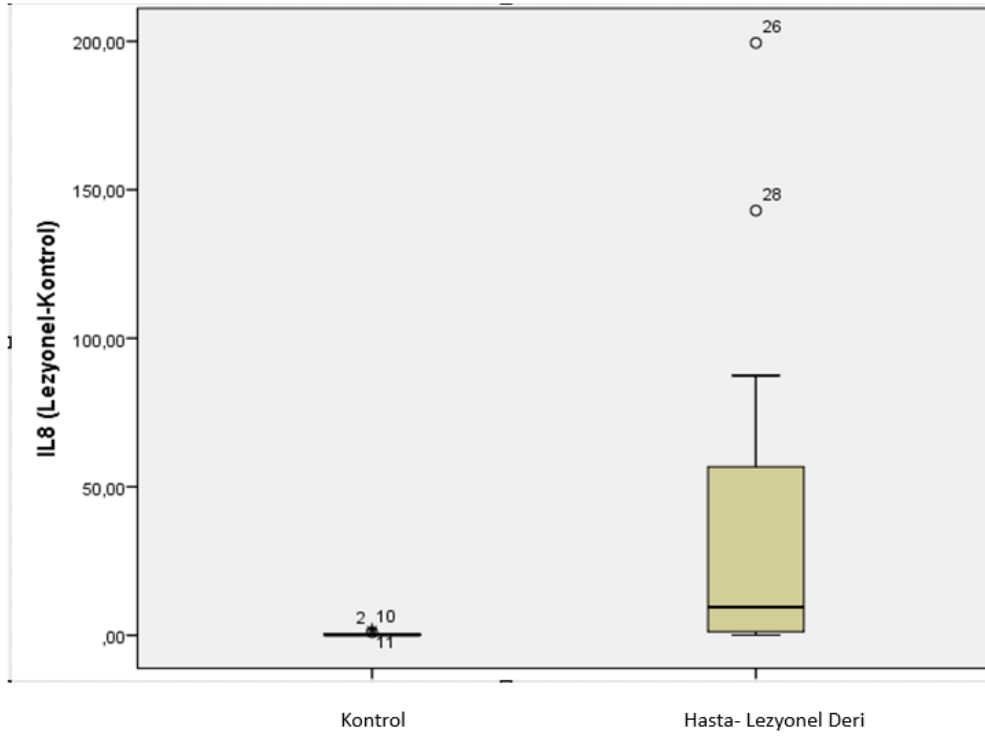
IL-8, $2^{-\Delta\Delta Ct}$, medyan (Minimum – Maksimum)	9.4 (0.08- 199.5)	0.5 (0.08- 74)	0.1 (0.01- 2.4)	Lezyonel ve Kontrol: 0.0001 Perilezyonel ve Kontrol: 0.06 Lezyonel ve Perilezyonel: 0.007
TWEAK , $2^{-\Delta\Delta Ct}$	0.9 (0.1- 15.8)	1.2 (0.2-3.81)	1 (0.3- 2.2)	Lezyonel ve Kontrol: 0.716 Perilezyonel ve Kontrol: 0.185 Lezyonel ve Perilezyonel: 0.354

IL-6: İnterlökin-6, **IL-8:** interlökin-8, **TWEAK:** Tümör nekroz faktör benzeri zayıf apoptoz indükleyici.

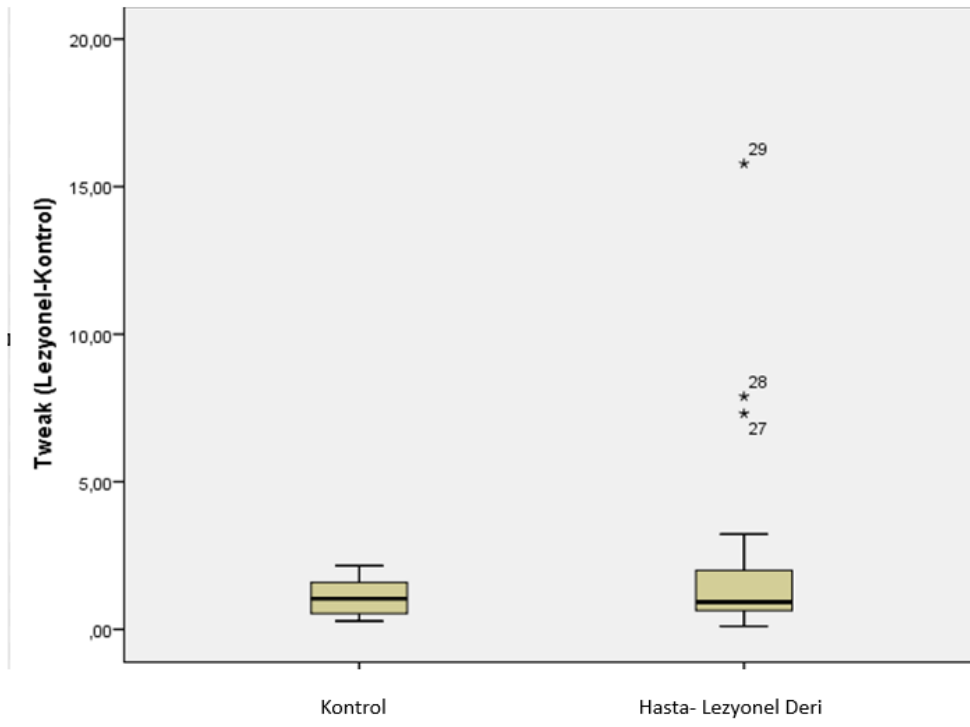
*Kruskal-Wallis testi.



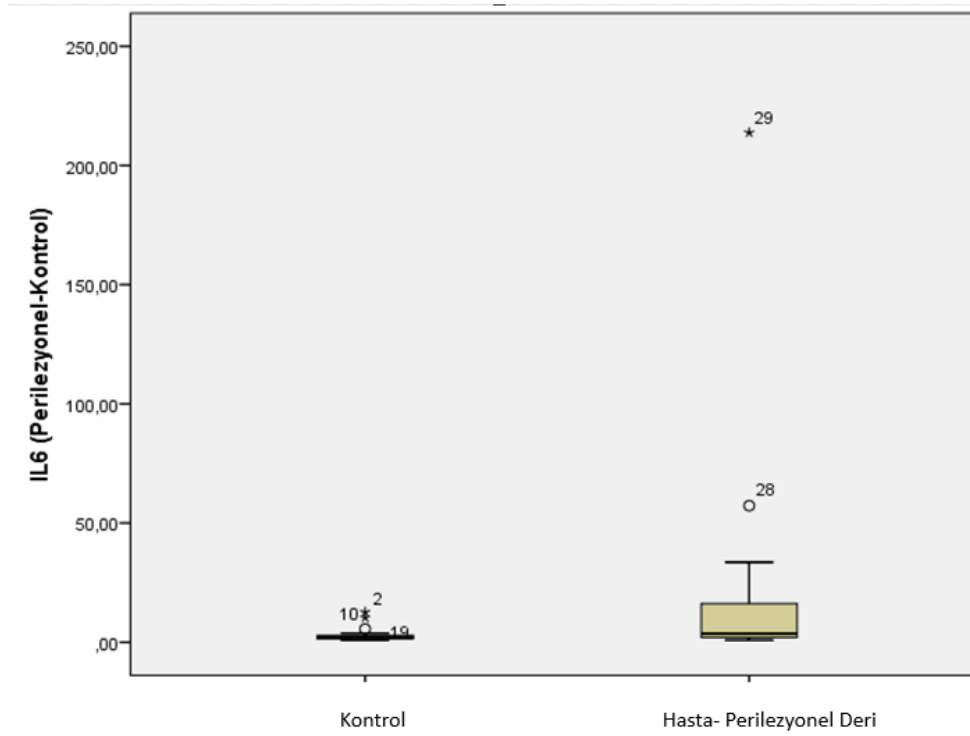
Şekil 10. IL-6 gen ekspresyonunun lezyonel ve kontrol dokuda dağılımları



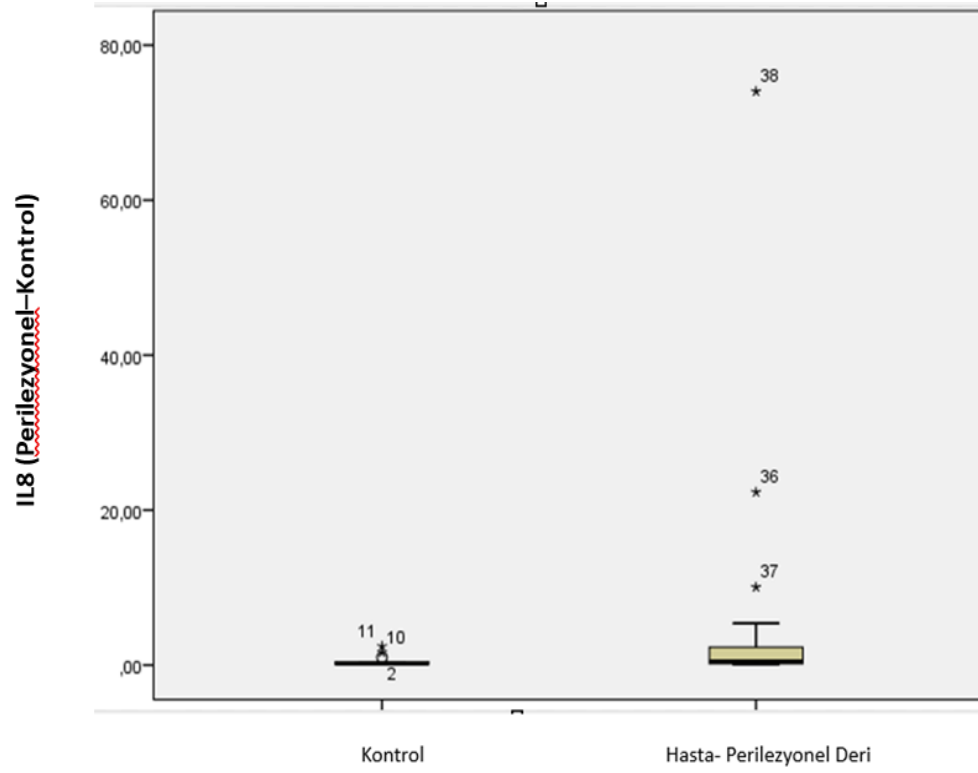
Şekil 11. IL-8 gen ekspresyonunun lezyonel ve kontrol dokuda dağılımları



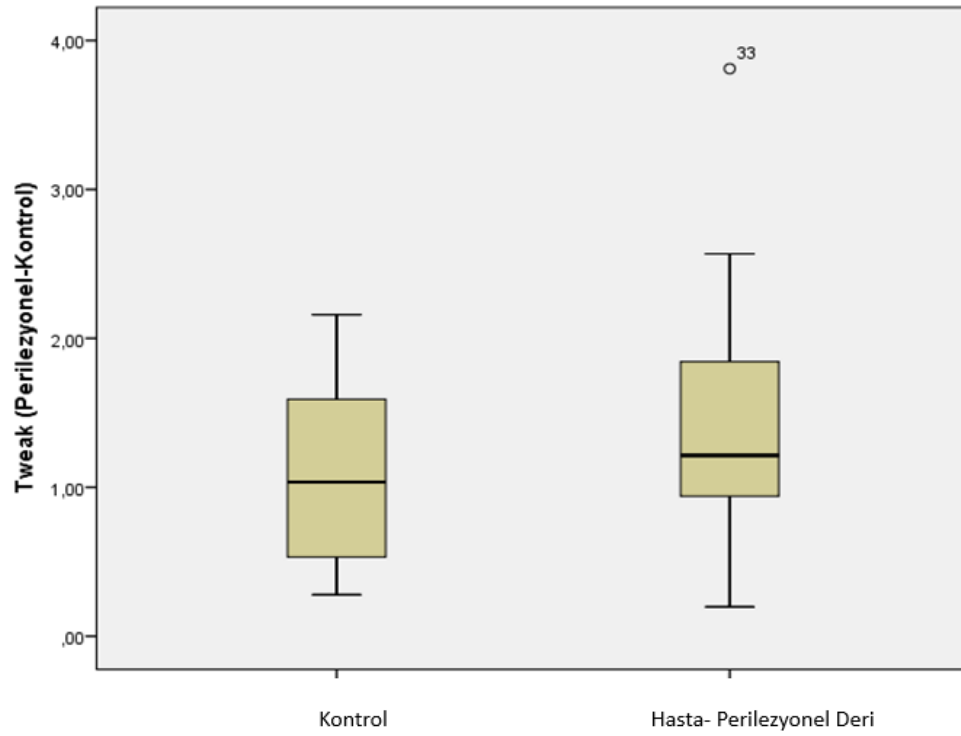
Şekil 12. TWEAK gen ekspresyonunun lezyonel ve kontrol dokuda dağılımları



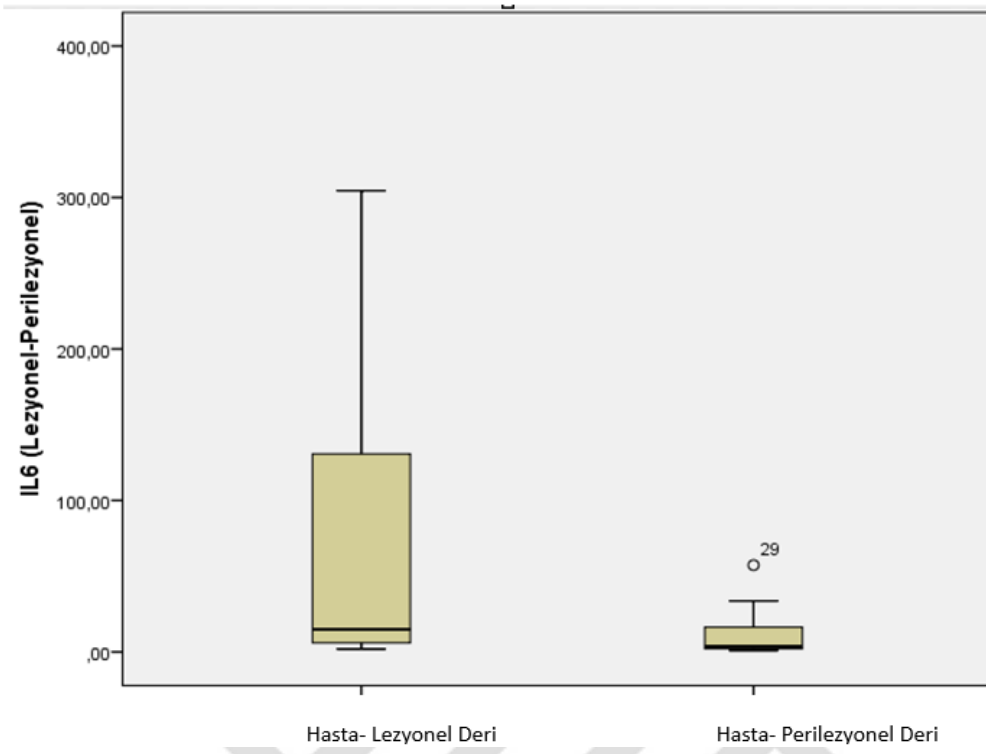
Şekil 13. IL-6 gen ekspresyonunun perilezyonel ve kontrol dokuda dağılımları



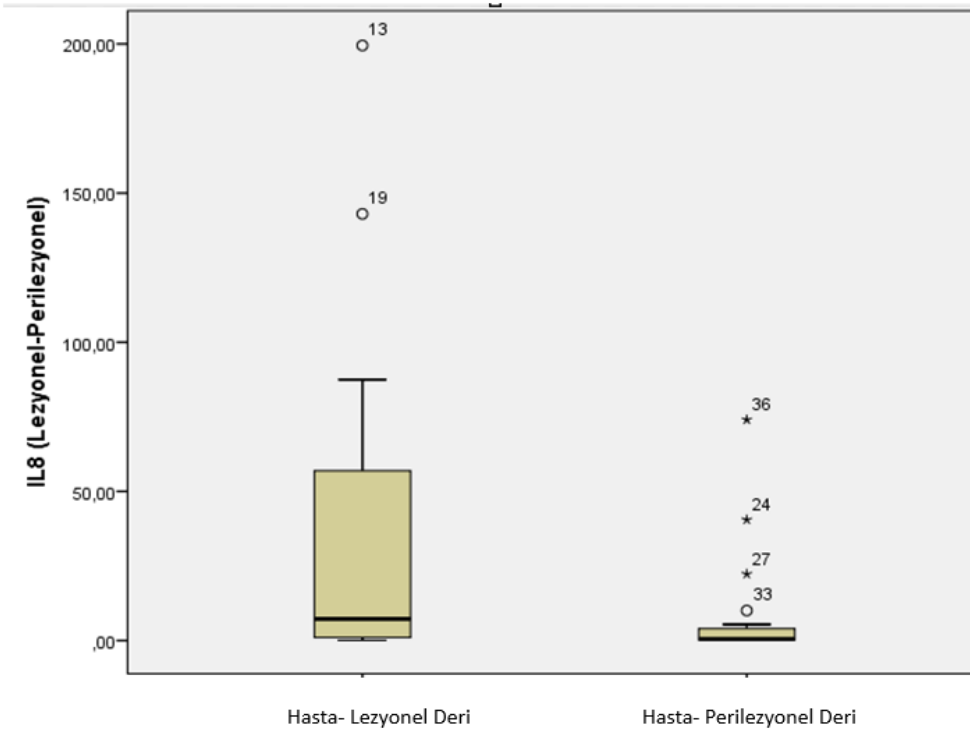
Şekil 14. IL-8 gen ekspresyonunun perilezyonel ve kontrol dokuda dağılımları



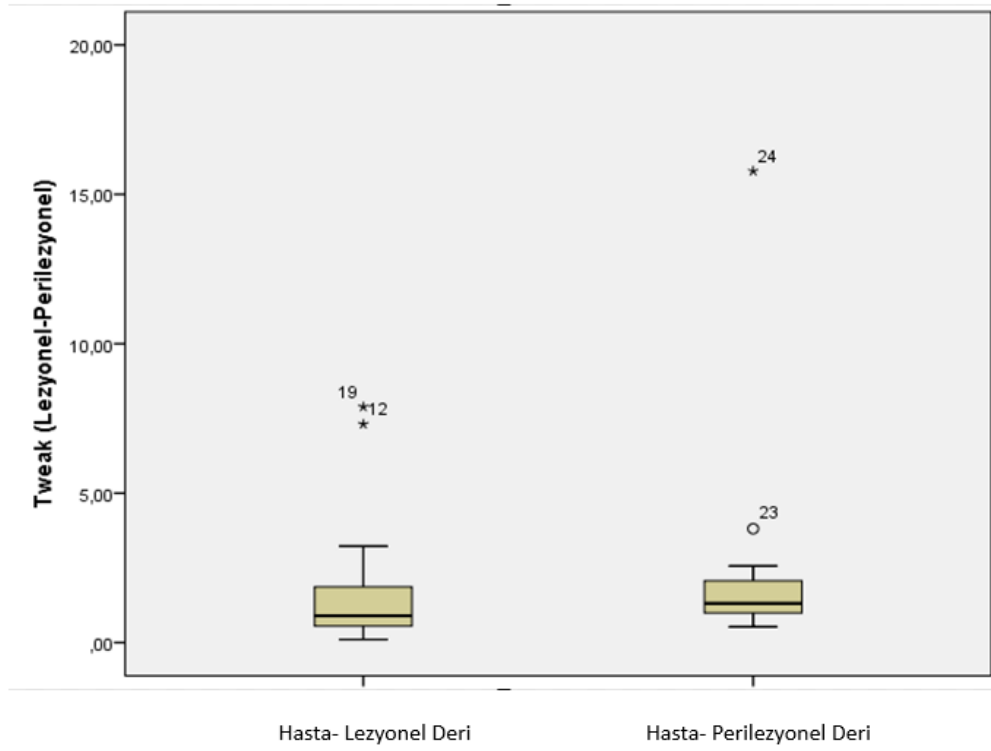
Şekil 15. TWEAK gen ekspresyonunun perilezyonel ve kontrol dokuda dağılımları



Şekil 16. IL-6 gen ekspresyonunun lezyonel ve perilezyonel dokuda dağılımları



Şekil 17. IL-8 gen ekspresyonunun lezyonel ve perilezyonel dokuda dağılımları



Şekil 18. TWEAK gen ekspresyonunun lezyonel ve perilezyonel dokuda dağılımları

Kadın ve erkek hastalarda lezyonel ve perilezyonel dokudan bakılan IL-6, IL-8 ve TWEAK gen ekspresyon düzeylerinde cinsiyetler arası anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 13) (sırasıyla $p=0.283$, $p=0.741$, $p=0.409$).

Tablo 13. Lezyonel, perilezyonel dokulara ait interlökin-6, interlökin-8 ve TWEAK gen ekspresyon düzeylerinin cinsiyete göre dağılımları

	Kadın	Erkek	p değeri*
IL-6 $^{-\Delta\Delta Ct}$, medyan (Minimum – Maksimum)	13.1 (1.8- 163.1)	58.4 (4.5-304.4)	$p=0.283$
IL-8 $^{-\Delta\Delta Ct}$, medyan (Minimum – Maksimum)	22.3 (0.4 – 199.4)	9.4 (0.08 – 87.4)	$p=0.741$

Tablo 13. Lezyonel, perilezyonel dokulara ait interlökin-6, interlökin-8 ve TWEAK gen ekspresyon düzeylerinin cinsiyete göre dağılımları (devamı)

TWEAK $^{-\Delta\Delta Ct}$, medyan (Minimum – Maksimum)	0.9 (0.4-15.7)	0.9 (0.1-3.2)	p=0.409
--	-----------------------	----------------------	----------------

IL-6: İnterlökin-6, **IL-8:** İnterlökin-8, **TWEAK:** Tümör nekroz faktör benzeri zayıf apoptoz indükleyici.

* Mann Whitney U Testi.

Çalışmaya katılanlar arasında 10 hasta (%52.6) Hurley evre 2 ve 9 hasta (%47.4) evre 3 olarak değerlendirilmiştir. Hurley evre 2 ve 3 olan hastalarda lezyonel ve perilezyonel dokudan bakılan IL-6, IL-8 ve TWEAK gen ekspresyon düzeylerinde de hastalık evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 14) (sırasıyla p=0.06, p=0.462, p=0.935).

Tablo 14. Lezyonel, perilezyonel dokulara ait interlökin-6, interlökin-8 ve TWEAK gen ekspresyon düzeylerinin hastalık evresine göre dağılımları

	Hurley Evre 2	Hurley Evre 3	p değeri*
IL-6 $^{-\Delta\Delta Ct}$, medyan (Minimum – Maksimum)	10.1 (1.8-163.1)	58.4 (4.7-304.4)	p=0.06
IL-8 $^{-\Delta\Delta Ct}$, medyan (Minimum – Maksimum)	5.4 (0.08-199.4)	10.9 (0.8-87.4)	p=0.462
TWEAK $^{-\Delta\Delta Ct}$, medyan (Minimum – Maksimum)	0.9 (0.1-15.7)	0.9 (0.5-2.1)	p=0.935

IL-6: İnterlökin-6, **IL-8:** İnterlökin-8, **TWEAK:** Tümör nekroz faktör benzeri zayıf apoptoz indükleyici.

*Mann Whitney U Testi.

Hastaların klinik ve demografik verileri Tablo 15, sağlıklı gönüllülerin ise Tablo 16’da verilmiştir. Hastalara ait lezyonel ve perilezyonel IL-6, IL-8 ve TWEAK düzeyleri Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 15. Hastalara ait veriler

Grup	No	Cinsiyet	Yaş	Hastalık süresi (yıl)	VKİ (kg/m ²)	Hurley Evresi
Hasta	1	Kadın	41	6	25.7	2
Hasta	2	Erkek	47	1	46.3	3
Hasta	3	Erkek	29	7	37.0	3
Hasta	4	Kadın	29	13	35.4	2
Hasta	5	Erkek	38	15	26.2	2
Hasta	6	Erkek	24	12	40.1	2
Hasta	7	Erkek	41	4	36.4	2
Hasta	8	Kadın	22	4	29.4	2
Hasta	9	Erkek	29	13	44.8	3
Hasta	10	Kadın	41	3	25.7	3
Hasta	11	Erkek	48	9	31.6	3
Hasta	12	Erkek	42	2	34.3	2
Hasta	13	Erkek	24	6	32.1	3
Hasta	14	Erkek	52	5	45.6	3
Hasta	15	Kadın	41	20	38.4	3
Hasta	16	Erkek	53	20	34.3	3
Hasta	17	Kadın	32	5	33.9	2
Hasta	18	Kadın	29	1	32.0	2
Hasta	19	Kadın	42	25	36.2	2

IL-6: İnterlökin-6, **IL-8:** interlökin-8, **TWEAK:** Tümör nekroz faktör benzeri zayıf apoptoz indükleyici, **VKİ:** Vücut kitle indeksi.

Tablo 16. Sağlıklı gönüllülere ait veriler

Grup	No	Cinsiyet	Yaş	IL-6	IL-8	TWEAK
Kontrol	1	Erkek	30	12.6407	1.0000	1.9319
Kontrol	2	Erkek	54	1.8921	0.1560	1.0353
Kontrol	3	Erkek	43	2.6945	0.1358	1.7171
Kontrol	4	Erkek	31	2.1140	0.0902	1.5911
Kontrol	5	Erkek	34	1.5157	0.1672	1.6133
Kontrol	6	Erkek	53	1.4540	0.1150	1.3947
Kontrol	7	Erkek	29	1.7291	0.2698	2.1585
Kontrol	8	Kadın	35	2.2501	0.0974	0.5322
Kontrol	9	Erkek	35	0.8293	0.4005	0.4633
Kontrol	10	Erkek	28	5.5790	1.6358	1.5369
Kontrol	11	Kadın	38	1.4340	0.4118	0.6643
Kontrol	12	Kadın	40	2.3134	0.1593	0.4538
Kontrol	13	Kadın	42	1.5263	0.3660	0.2952
Kontrol	14	Kadın	44	3.7321	0.1119	0.6878
Kontrol	15	Kadın	28	2.8481	2.4284	0.8066
Kontrol	16	Erkek	31	1.5583	0.1166	1.3660
Kontrol	17	Erkek	27	10.2674	0.1397	0.2793
Kontrol	18	Kadın	35	11.7127	0.4263	0.7579

IL-6: İnterlökin-6, IL-8: interlökin-8, TWEAK: Tümör nekroz faktör benzeri zayıf apoptoz indükleyici.

Tablo 17. Hastalara ait lezyonel ve perilezyonel IL-6, IL-8 ve TWEAK düzeyleri

		Lezyonel			Perilezyonel		
Grup	No	IL-6	IL-8	TWEAK	IL-6	IL-8	TWEAK
Hasta	1	5.0281	1.0281	0.4863	3.1167	2.0562	1.6586
Hasta	2	134.3637	56.8859	0.8706	2.0000	0.0802	0.8066
Hasta	3	298.1718	69.0706	1.8661	2.0279	0.1882	2.1435
Hasta	4	1.8404	1.0353	1.0867	12.553	2.0420	2.0279
Hasta	5	4.5631	0.0769	0.6029	1.6935	0.1111	0.8888

IL-6: İnterlökin-6, IL-8: interlökin-8, TWEAK: Tümör nekroz faktör benzeri zayıf apoptoz indükleyici.

Tablo 17. Hastalara ait lezyonel ve perilezyonel IL-6, IL-8 ve TWEAK düzeyleri (devamı)

Hasta	6	6.9163	0.2553	0.0994	1.2397	0.1150	0.6462
Hasta	7	59.7141	9.4479	0.1604	4.6589	2.5669	0.5249
Hasta	8	163.1438	199.4661	0.4538	0.8827	1.6818	1.2142
Hasta	9	12.0420	1.5263	0.9330	3.1602	0.1119	0.9931
Hasta	10	14.6213	4.6913	0.6736	0.8827	10.056	1.0644
Hasta	11	304.4370	87.4266	2.1287	24.420	5.3889	3.8106
Hasta	12	15.2422	56.4930	3.2266	3.1602	0.1719	1.5263
Hasta	13	130.6896	0.8766	0.5548	7.6211	0.2517	1.1329
Hasta	14	58.4852	5.0281	1.1810	3.5554	0.4665	2.5669
Hasta	15	31.5594	39.9466	0.6878	7.3107	74.028	1.4439
Hasta	16	4.7899	10.9283	0.9202	19.973	22.315	2.1140
Hasta	17	6.0210	1.4241	7.3107	33.590	0.3322	1.3104
Hasta	18	8.5742	143.0128	7.8899	57.281	0.4897	0.9931
Hasta	19	25.4572	40.5042	15.779	213.78	0.3511	0.1975

IL-6: İnterlökin-6, **IL-8:** interlökin-8, **TWEAK:** Tümör nekroz faktör benzeri zayıf apoptoz indükleyici.

TARTIŞMA

Hidradenitis süpürativanın prevalansı farklı ırklarda ve farklı çalışma gruplarında %0.00033 ile %4.1 arasında olmak üzere geniş bir aralıkta bulunmuştur. Avrupa’da yapılan çalışmalarda kadınlarda görülme sıklığı erkeklere oranla iki veya üç kat fazladır (2, 87, 88). Erkeklerde daha az görülmesine rağmen daha şiddetli seyretmektedir (3). Özkur ve ark.’nın Türkiye’den yaptığı yakın zamanlı bir çalışmada ise erkeklerde görülme sıklığı %59 olarak bildirilmiştir. (17). Bizim çalışmamızda da erkeklerin hastalar arasındaki oranı %57.9 ile Özkur ve ark.’nın yaptığı çalışmayla benzer şekilde kadınlara oranla daha yüksek bulunmuştur. Yine Japonya’dan yapılan bir çalışmada erkeklerdeki HS prevalansı kadınlardan yüksektir (89). Cinsiyetler arasındaki prevalansın farklı çalışmalarda farklı olmasında etnik köken farklılıkları rol oynayabilir. Hastalığın erkeklerde daha şiddetli seyretmesi ve üçüncü basamak kliniklere şiddetli vakaların başvurusu da çalışmamızda erkek/kadın oranının yüksek çıkmasına sebep olmuş olabilir (17).

Hidradenitis süpürativanın ortalama başlangıç yaşı literatürde 21 ile 29 arası olarak saptanmıştır. Nadiren çocukları etkilese de sıklıkla ergenlik çağından sonra ortaya çıkan bir hastalıktır (90). Bizim çalışmamızda da hastalık başlangıç yaşı ortalaması 29 ± 10.5 olarak literatürle uyumlu bulunmuştur.

Sigara içme oranı HS hastalarında normal popülasyona göre yüksektir (91). Literatürde sigara içme oranı %30 ile %92 oranında değişmektedir (92). Bizim çalışmamızda da tüm hastalar aktif sigara içicisi veya eski sigara içicisi olarak bulunmuştur. Sigara içen kişilerde kanda artmış proinflamatuvar sitokinler bulunmuş, IL-17 ve notch yollarında aşırı ekspresyon saptanmıştır. Notch yolağı PI3K/AKT aktivasyonu aracılığıyla immünite düzenlenmesi, epidermal farklılaşma, keratinosit çoğalması ve sebase bez proliferasyonunda kilit rol oynamaktadır (93). Bu da HS hastalarında sigaranın patogenezdaki inflamasyonu tetikleyebileceğini göstermektedir. Bilinen bir diğer tetikleyici faktör olan obezite de HS hastalarında normal popülasyona göre daha sık görülmekte olup bizim hastalarımızın VKİ kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0.0001$). Obezite de sigara gibi en bilinen faktörlerden biridir. Yapılan bir çalışmada çocukluk çağında obezite öyküsü olan hastalar ileri dönemde normal popülasyona oranla daha fazla HS geliştirmiştir. Adipositlerden salgılanan leptin hormonunun TNF- α dahil HS patogenezinde de rol alan proinflamatuvar sitokinleri tetiklemesi, yüksek VKİ'nin HS gelişimine ve kliniğin kötüleşmesine olan katkısını göstermektedir (94). Obezite ile serum IL-6 ve IL-8 düzeylerinde korelasyon bulunan çalışmalar mevcuttur (95-97). Çeşitli inflamatuvar belirteçlerin serum düzeylerine bakılan çalışmalardan birinde obez tip 2 diyabet hastalarında kontrol grubuna göre serum IL-6 düzeyi anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (96). Başka bir çalışmada adiposit dokudan salgılanan IL-8 düzeylerinin antidiyabetik tedavi sonrası azaldığı saptanmıştır (98). Bizim çalışmamızda doku IL-6, IL-8 ve TWEAK düzeylerinde obezite ile korelasyon saptanmamıştır. Çalışmamızda doku IL-8 ile obezite arasında korelasyon saptanmaması ancak serum IL-8 bakılan diğer çalışmalarda obezite ile korelasyon saptanmasının sebebi, IL-8 sitokininin adipoz dokudan salgılanması ve bu nedenle serumda yüksek olmasına rağmen adiposit dokudan farklı dokularda ölçüldüğünde normal bulunması olabilir.

Akut faz reaktanları aracılığıyla inflamasyonu uyaran IL-6 PsV, akne gibi birçok deri hastalığında araştırılmıştır (81, 99, 100). B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını indüklemesinin yanı sıra keratinosit ve fibroblastların proinflamatuvar sitokinlerle etkileşmelerinde de rol oynar. Ek olarak makrofajların IL-8 ve MCP-1 kemokinleri salgılaması ve endotelden ICAM-1 salgısını uyarması ortama nötrofil göçü yaşanmasına yardımcı olmaktadır (101). IL-6'dan zengin dermal dokuların köbnerizasyona yatkın olduğu da bildirilmiştir (100).

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak HS hastalarının lezyonlu derisinde perilezyonel alan ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında IL-6 düzeyi anlamlı derecede yüksek

ölçülmüştür. PsV’li hastalarla yapılan çalışmalarda bulgularımızla uyumlu olarak psoriatik plaklardaki IL-6 düzeyi PsV’li hastaların sağlam görünen derisine ve sağlıklı gönüllülerin derisine göre daha yüksek bulunmuştur (81, 102, 103). IL-6’nın reseptörü aracılığıyla epidermal büyüme faktörünü tetikleyerek proliferasyona yol açtığı ve bu yol üzerinden PsV patogeneze katkıda bulunduğu düşünülmektedir (103). Zhang ve ark.’nın çalışmasında akneli hastaların cilt dokusunda inflamasyon göstergesi olarak IL-6 düzeyleri yüksek saptanmıştır. Çalışmamızdaki IL-6 düzeyinin akne hastalarında olduğu gibi yüksek bulunması akne patogenezinde rol oynayan foliküler oklüzyon ve inflamasyonun HS patogeneziyle örtüşmesi ile açıklanabilir (99). Yakın tarihli bir çalışmada serum IL-6 düzeyi bakılan HS hastalarında IL-6 düzeyi hastalık şiddetiyle orantılı olarak yüksek bulunmuştur (104). Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da perilezyonel derideki IL-6 düzeyi sağlıklı deriden yüksek saptanmıştır. Literatürde bulgularımızla uyumlu olarak HS, PsV, vitiligo gibi çeşitli hastalıklarda perilezyonel deride inflamatuvar belirteçlerin arttığı gösterilmiştir (105-107). Tüm bu sonuçlar IL-6’nın inflamatuvar cilt hastalıklarında bir tedavi hedefi olabileceğini işaret etmektedir (108, 109). Literatürde Behçet, lupus, sistemik skleroz, PsV, advers kutanöz ilaç erüpsiyonları, pemfigus foliaceus, atopik dermatit gibi çeşitli deri hastalıklarında IL-6 antagonisti tedavisinden kısmi ve tam yanıt alan vakalar mevcut olup bu sitokinin blokajı üzerine çalışmalar devam etmektedir (110).

İnterlökin-8 diğer adıyla kemokin ligand 8 nötrofillerin inflamasyon sahasına ve endotel duvarına ilerlemesini ve bazofillerin göçünü sağlayan kemotaktik proinflamatuvar bir sitokindir. Keratinosit stimülasyonu da yaptığı için PsV gibi birçok deri hastalığının patogenezinde epidermal ve anjiyojenik değişimlere sebep olur (111, 112). IL-8 birçok farklı hücre tipinden üretilmektedir. IL-1 ile TNF- α etkisiyle IL-8’in üretimi artırılır ve desteklenir. Nötrofil hücre dışı tuzakları (NET)’i indükleyerek başta PsV olmak üzere IL-17 aracılı inflamatuvar hastalıkları tetiklediği de düşünülmektedir (113). IL-8 düzeylerinde artış sonucu Th17 hücrelerinin aktivasyonunu takiben IL-17 üretimi indüklenmektedir (114). Birçok hücrenin ürettiği olduğu bu sitokinin G protein bağlı olarak çalışan reseptörleri de T lenfositler, makrofajlar, endotel hücreleri, nötrofiller ve keratinositlerin yüzeyinde bulunur ve inflamasyon kaskadının temel yollarından biri tetiklenir (115).

Bizim çalışmamızda lezyonlu deriden alınan cilt biyopsilerinde perilezyonel ve kontrol grubu biyopsi örneklerine göre IL-8 düzeyi anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0.0001$). Sticherling ve ark. PsV hastalarında plaklardan aldıkları biyopsilerde artmış IL-8 düzeyi saptamışlar ve bu artışın hastalık şiddetiyle korele olduğunu tespit etmişlerdir (116). Xiaoling

ve ark.'nın palmoplantar püstüloz (PPP), PsV ve sağlıklı kontrollerin derileri ile yaptıkları çalışmada PPP hastalarının derisinde IL-8 mesajcı RNA düzeyi ve protein miktarını PsV ve sağlıklı kontrollerden anlamlı şekilde daha yüksek bulmuşlardır (117). PsV hastalarının lezyonlarında IL-8 düzeyi Munro mikroabselerine lokalize olarak yüksek saptanmıştır. Bu bulgular IL-8 sitokininin nötrofil kemotaksisi üzerindeki spesifik etkisini desteklemektedir (117). HS hastalarında ter bezlerindeki sitokin ekspresyonunun bakıldığı bir çalışmada hem hastaların lezyonlu dokularındaki IL-8 protein miktarı hem de hastalardan alınan ter örneklerinde IL-8 ekspresyonu sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur (118). HS hastalarında lezyondan alınan biyopsilerden yapılan bir çalışmada ise çalışmamızla uyumlu olarak IL-8 düzeyleri sağlıklı kontrollere göre yükselmiş olarak bulunmuştur (114). IL-8, bir antimikrobiyal peptid olan katelisidinin nötrofillerden salınımını tetikleyerek HS'teki inflamatuvar yanıt ve karakteristik lezyonların oluşumunda rol oynamaktadır (118). Anti IL-8 antikoru ile PPP ve egzema lezyonlarında küçülmeler saptanması üzerine çeşitli hastalıklarda anti IL-8 antikoru denemeleri yapılmakta ve çalışmalar gelecekte dermatolojik hastalıklarda IL-8'in tedavi hedefi haline gelebileceğini göstermektedir (119).

İlk olarak 1997 yılında tanımlanan ve bir TNF aile üyesi olan TWEAK, Fn14 reseptörü aracılığıyla birçok proinflamatuvar sitokinin salgılanmasını tetiklemekte ve anjiyogenez, fibrozis ve apoptoz süreçlerinde aktif rol oynamaktadır (120). Bir transmembran proteini olan TWEAK 17. kromozomda kodlanır ve hem kanser hücrelerinde hem de fizyolojik olarak NK hücreleri, makrofaj ve dentritik hücrelerde eksprese edilmektedir (121). TWEAK hücrede proliferasyon, migrasyon, diferansiasyon, apoptoz, anjiyogenez ve inflamasyonda rol oynamaktadır (122). Hafif TWEAK aktivasyonunda doku rejenerasyonu oluşurken ağır dereceli ekspresyon artışı sonrası doku hasarı oluşabilir (123). TWEAK ve reseptörü olan Fn14 ekspresyonunun hepatit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, romatoid artrit, sistemik skleroz gibi otoimmün hastalıklarda ve melanom gibi çeşitli malignitelerde arttığı görülmüştür (124). TWEAK ve reseptörü olan Fn14 hücre dışı erişilebilir moleküller olmaları sebebiyle anti-TWEAK antikorları üretilmiş ve bu antikor romatoid artrit, lupus ve solid tümörlerde faz 1 çalışması yürütülen bir tedavi hedefi haline gelmişlerdir (125).

Bizim çalışmamızda hastaların lezyonel ve perilezyonel dokularından alınan biyopsilerde kontrol dokulara göre TWEAK gen ekspresyon düzeyinde anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0.716$). Nada ve ark. nın 30 PsV 30 atopik dermatit ve 30 kontrol hastasının dokuları ile yaptıkları çalışmada PsV ve atopik dermatitli hastaların dokularındaki TWEAK ekspresyon düzeyi kontrol grubuna göre artmış olarak bulunmuştur (126). Liu ve ark. nın atopik

dermatitli hastalar üzerinde yaptığı çalışmada ise dokuda TWEAK düzeyi kontrollere göre yüksek ölçülmüşken serum TWEAK düzeyinde iki grup arasında fark saptanmamıştır (127). Abdul El-Aziz ve ark. nın yapmış olduğu başka bir çalışmada akne hastalarında kontrol grubu ile kıyaslandığında serum TWEAK düzeyi yüksek bulunurken ekspresyon düzeyleri ile hastalık şiddeti, akne skarları ve hiperpigmentasyon arasında bir korelasyona rastlanmamıştır (128). Zimmermann ve ark. nın atopik dermatit, PsV ve sağlıklı kontroller üzerinde yapmış olduğu çalışmada atopik dermatitli hastaların doku TWEAK düzeyinde artış görülürken PsV dokusunda TWEAK ekspresyon düzeyi açısından gruplar arasında bizim çalışmamızda olduğu gibi artış saptanmamıştır (122). TWEAK ekspresyonunun fibrozis ile ilişkilendirildiği sistemik skleroz ve hastalık aktivitesiyle ilişkilendirildiği romatoid artrit çalışmalarının aksine atopik dermatit ve PsV hastalarında çelişkili sonuçlar sebebiyle TWEAK düzeyinin rolü olmayabileceği düşünülmektedir (123).

Erkeklerde hastalığın daha şiddetli seyrettiğine dair genel kabul mevcuttur (129). Bizim çalışmamızda sitokin düzeylerinde cinsiyetlere göre fark saptanmamasının sebebi coğrafi ve etnik sebeplere bağlı olabilir.

Çalışmamızda IL-6, IL-8 ve TWEAK gen ekspresyonları ile hastalık aktivitesi arasında korelasyon saptanmamıştır. Arıcan ve ark. PsV hastalarının serum sitokin seviyelerine bakılan çalışmalarında bazı sitokinler ile hastalık şiddeti arasında pozitif korelasyon saptamışken IL-6 ve TNF- α ile PsV şiddeti arasında bir korelasyon saptamamıştır (130). Serum IL-8 seviyelerine bakılan başka bir çalışmada da çalışmamızla benzer şekilde IL-8 serum düzeyi ile hastalık şiddeti arasında pozitif korelasyon saptanmamıştır (116). Sitokinlerin hastalık aktivitesi ile ilişkisinin daha iyi anlaşılması için kapsamlı in vivo çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bildiğimiz kadarıyla daha önce HS hastalarında doku TWEAK gen ekspresyonu bakılan bir çalışma bulunmamaktadır. TWEAK ekspresyonu, lokal inflamasyon alanlarında değişkenlik göstermesi ve sağlıklı derideki hücrelerde de eksprese edilebilmesi sebebiyle çalışmamızdaki HS hastalarında kontrol grubuna göre yüksek saptanmamış olabilir. Literatürde çeşitli otoimmün hastalıklarda anti-TWEAK tedavi modalitelerinin denendiği çalışmalar olduğundan TWEAK molekülünün HS patogenezindeki rolünün net anlaşılması için daha büyük hasta gruplarında TWEAK düzeylerinin bakılması gerektiği tarafımızca düşünülmektedir.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvurmuş 19 HS ve 18 sağlıklı gönüllü ile yapılan çalışmamızda IL-6, IL-8 ve TWEAK ekspresyon düzeyleri ölçülmüştür. Bu değerlendirmede:

1. Cinsiyet ve yaş ortalamaları her iki grupta benzerdi.
2. VKİ ortalamaları her iki grupta benzerdi.
3. IL-6 gen ekspresyon düzeyi lezyonel ciltte perilezyonel cilde göre anlamlı derecede yüksek saptandı.
4. IL-6 gen ekspresyon düzeyi lezyonel ciltte sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek saptandı.
5. IL-8 gen ekspresyon düzeyi lezyonel ciltte perilezyonel cilde göre anlamlı derecede yüksek saptandı.
6. IL-8 gen ekspresyon düzeyi lezyonel ciltte sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek saptandı.
7. TWEAK gen ekspresyon düzeyinde lezyonel, perilezyonel ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark saptanmadı.
8. Hurley evre 2 ve Hurley evre 3 olan hastalarda lezyonel ve perilezyonal bakılan IL-6, IL-8 ve TWEAK gen ekspresyon düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

9. Kadın ve erkek hastalarda lezyonel ve perilezyonel dokudan bakılan IL-6, IL-8 ve TWEAK gen ekspresyon düzeylerinde cinsiyetler arası anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.



ÖZET

Hidradenitis süpürativa, ağrılı nodül ve abselerle seyreden, çift komedonların karakteristik olarak görüldüğü, ilerleyen evrelerde sinüs ve skatrislerin oluşabildiği kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Ağrı, hareket kısıtlılığı, kötü koku, akıntı gibi sebeplerle hastaların günlük yaşamlarını olumsuz etkilemektedir. Çalışmamızın amacı hidradenitis süpürativa hastaları ile sağlıklı gönüllülerin derilerinde interlökin-6, interlökin-8 ve tümör nekroz faktör benzeri zayıf apoptoz indükleyici gen ekspresyon düzeylerini değerlendirmek ve karşılaştırmaktır. Çalışmaya Trakya Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Polikliniği'ne başvuran, klinik olarak tanı almış ve tedavisiz olan 19 hidradenitis süpürativa hastası ve 18 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Hasta ve sağlıklı gönüllülerin aksilla veya inguinal bölgelerinden 4 mm punch biyopsi alınmıştır. Hastaların biyopsileri lezyondan lezyonel ve lezyon kenarındaki sağlam görünen deriden olmak üzere iki farklı alandan yapılmıştır. Hastaların demografik ve klinik özellikleri kaydedilmiştir. Çalışmamızda hasta grubunda interlökin-6 ve interlökin-8 düzeyi lezyonel alanda sağlıklı gönüllülere göre artmış olarak bulunmuşken tümör nekroz faktör benzeri apoptoz indükleyici düzeyinde anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamız gelecek çalışmalarda interlökin-6, interlökin-8 ve tümör nekroz faktör benzeri apoptoz indükleyici sitokinlerinin tedavi seçeneği olarak yer almasına ışık tutabilir.

Anahtar kelimeler: hidradenitis süpürativa, interlökin-6, interlökin-8, tümör nekroz faktör.



EVALUATION OF INTERLUKIN -6, INTERLUKIN -8 AND TUMOR NECROSIS FACTOR-LIKE WEAK INDUCER OF APOPTOSIS EXPRESSIONS IN TISSUE IN PATIENTS WITH HYDRADENITIS SUPPURATIVE

SUMMARY

Hidradenitis suppurativa is a chronic inflammatory disorder characterized by the presence of double comedones, painful nodules, abscesses, sinuses, and cicatrices in later stages. Its debilitating symptoms, including pain, restricted mobility, malodor, and discharge, significantly impair patients' quality of life. The primary objective of our investigation is to assess the expression levels of key cytokines, namely interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor like weak inducer of apoptosis, in both hidradenitis suppurativa lesions and unaffected skin regions of healthy individuals. A cohort comprising nineteen clinically diagnosed hidradenitis suppurativa patients from the Trakya University Dermatology and Venereology Clinic, alongside eighteen healthy volunteers, was enrolled for the study. Utilizing 4 mm punch biopsies, tissue specimens were obtained from the axillary or groin regions of both patient and control groups. Samples retrieved from hidradenitis suppurativa patients encompassed two distinct sites: the active lesions and adjacent perilesional skin exhibiting no apparent pathology. Comprehensive demographic and clinical profiles of the participants were meticulously documented. Our investigation unveiled a notable upregulation of interleukin-6 expression in both lesional and perilesional areas, alongside heightened interleukin-8 levels specifically within the lesional sites of hidradenitis suppurativa patients, when juxtaposed with those observed in the healthy volunteer cohort. Conversely, no statistically significant variance was discerned in tumor necrosis factor like weak inducer of apoptosis expression levels between the study groups. These findings provide valuable insights into the potential therapeutic utility of individual cytokines, particularly interleukin-6 and interleukin-8, in the management of hidradenitis suppurativa.

Key words: hidradenitis suppurativa, interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor.

KAYNAKÇA

1. Montero-Vilchez T, Diaz-Calvillo P, Rodriguez-Pozo JA, Cuenca-Barrales C, Martinez-Lopez A, Arias-Santiago S, et al. The Burden of Hidradenitis Suppurativa Signs and Symptoms in Quality of Life: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(13).
2. Ingram JR. The epidemiology of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2020;183(6):990-8.
3. Goldburg SR, Strober BE, Payette MJ. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(5):1045-58.
4. 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.
5. Scala E, Cacciapuoti S, Garzorz-Stark N, Megna M, Marasca C, Seiringer P, et al. Hidradenitis Suppurativa: Where We Are and Where We Are Going. *Cells*. 2021;10(8).
6. El-Taweel AEI, Abdelrahman AMN, Sabry S, Salem RM. Serum TWEAK: A cutoff between segmental and nonsegmental vitiligo. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(3):1017-21.

7. Liu Y, Peng L, Li L, Liu C, Hu X, Xiao S, et al. TWEAK/Fn14 Activation Contributes to the Pathogenesis of Bullous Pemphigoid. *J Invest Dermatol*. 2017;137(7):1512-22.
8. Cheng H, Xu M, Liu X, Zou X, Zhan N, Xia Y. TWEAK/Fn14 activation induces keratinocyte proliferation under psoriatic inflammation. *Exp Dermatol*. 2016;25(1):32-7.
9. Harada A, Sekido N, Akahoshi T, Wada T, Mukaida N, Matsushima K. Essential involvement of interleukin-8 (IL-8) in acute inflammation. *J Leukoc Biol*. 1994;56(5):559-64.
10. Del Duca E, Morelli P, Bennardo L, Di Raimondo C, Nisticò SP. Cytokine Pathways and Investigational Target Therapies in Hidradenitis Suppurativa. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22).
11. 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.
12. Chen W, Plewig G. Should hidradenitis suppurativa/acne inversa best be renamed as “dissecting terminal hair folliculitis”? *Experimental Dermatology*. 2017;26(6):544-7.
13. Von Der Werth J, Williams H. The natural history of hidradenitis suppurativa. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2000;14(5):389-92.
14. Theut Riis P, Pedersen OB, Sigsgaard V, Erikstrup C, Paarup HM, Nielsen KR, et al. Prevalence of patients with self-reported hidradenitis suppurativa in a cohort of Danish blood donors: a cross-sectional study. *British Journal of Dermatology*. 2019;180(4):774-81.
15. 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).
16. Lee EY, Alhusayen R, Lansang P, Shear N, Yeung J. What is hidradenitis suppurativa? *Can Fam Physician*. 2017;63(2):114-20.
17. 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.

18. Vekic DA, Frew J, Cains GD. Hidradenitis suppurativa, a review of pathogenesis, associations and management. Part 1. *Australas J Dermatol*. 2018;59(4):267-77.
19. Sellheyer K, Krahl D. "Hidradenitis suppurativa" is acne inversa! An appeal to (finally) abandon a misnomer. *Int J Dermatol*. 2005;44(7):535-40.
20. Frew JW, Hawkes JE, Krueger JG. A systematic review and critical evaluation of inflammatory cytokine associations in hidradenitis suppurativa. *F1000Res*. 2018;7:1930.
21. Seyed Jafari SM, Hunger RE, Schlapbach C. Hidradenitis Suppurativa: Current Understanding of Pathogenic Mechanisms and Suggestion for Treatment Algorithm. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:68.
22. Wieland CW, Vogl T, Ordelman A, Vloedgraven HG, Verwoolde LH, Rensen JM, et al. Myeloid marker S100A8/A9 and lymphocyte marker, soluble interleukin 2 receptor: biomarkers of hidradenitis suppurativa disease activity? *Br J Dermatol*. 2013;168(6):1252-8.
23. Prens E, Deckers I. Pathophysiology of hidradenitis suppurativa: An update. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(5 Suppl 1):S8-11.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. van der Zee HH, de Ruiter 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.
28. Dréno B, Khammari A, Brocard A, Moyse D, Blouin E, Guillet G, et al. Hidradenitis suppurativa: the role of deficient cutaneous innate immunity. *Arch Dermatol*. 2012;148(2):182-6.
29. Frew JW. Complement, hidradenitis suppurativa and pathogen-driven positive selection. *Br J Dermatol*. 2019;180(3):685-6.

30. Lapins J, Jarstrand C, Emtestam L. Coagulase-negative staphylococci are the most common bacteria found in cultures from the deep portions of hidradenitis suppurativa lesions, as obtained by carbon dioxide laser surgery. *Br J Dermatol*. 1999;140(1):90-5.
31. Guet-Revillet H, Jais JP, Ungeheuer MN, Coignard-Biehler H, Duchatelet S, Delage M, et al. The Microbiological Landscape of Anaerobic Infections in Hidradenitis Suppurativa: A Prospective Metagenomic Study. *Clin Infect Dis*. 2017;65(2):282-91.
32. Ring HC, Sigsgaard V, Thorsen J, Fuursted K, Fabricius S, Saunte DM, et al. The microbiome of tunnels in hidradenitis suppurativa patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(9):1775-80.
33. Ring HC, Thorsen J, Saunte DM, Lilje B, Bay L, Riis PT, et al. The Follicular Skin Microbiome in Patients With Hidradenitis Suppurativa and Healthy Controls. *JAMA Dermatol*. 2017;153(9):897-905.
34. Wang Z, Yan Y, Wang B. γ -Secretase Genetics of Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Literature Review. *Dermatology*. 2021;237(5):698-704.
35. Zhang X, Sisodia SS. Acne inversa caused by missense mutations in NCSTN is not fully compatible with impairments in Notch signaling. *J Invest Dermatol*. 2015;135(2):618-20.
36. van Straalen KR, Prens EP, Gudjonsson JE. Insights into hidradenitis suppurativa. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022;149(4):1150-61.
37. 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.
38. Abbara S, Georgin-Lavialle S, Stankovic Stojanovic K, Bachmeyer C, Senet P, Buob D, et al. Association of hidradenitis suppurativa and familial Mediterranean fever: A case series of 6 patients. *Joint Bone Spine*. 2017;84(2):159-62.
39. Yazdanyar S, Jemec GB. Hidradenitis suppurativa: a review of cause and treatment. *Curr Opin Infect Dis*. 2011;24(2):118-23.
40. 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. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2021;46(3):532-40.

41. Vazquez BG, Alikhan A, Weaver AL, Wetter DA, Davis MD. Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County, Minnesota. *J Invest Dermatol*. 2013;133(1):97-103.
42. Parks RW, Parks TG. Pathogenesis, clinical features and management of hidradenitis suppurativa. *Ann R Coll Surg Engl*. 1997;79(2):83-9.
43. Lapins J, Asman B, Gustafsson A, Bergström K, Emtestam L. Neutrophil-related host response in hidradenitis suppurativa: a pilot study in patients with inactive disease. *Acta Derm Venereol*. 2001;81(2):96-9.
44. Gold DA, Reeder VJ, Mahan MG, Hamzavi IH. The prevalence of metabolic syndrome in patients with hidradenitis suppurativa. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;70(4):699-703.
45. 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.
46. Harrison BJ, Read GF, Hughes LE. Endocrine basis for the clinical presentation of hidradenitis suppurativa. *Br J Surg*. 1988;75(10):972-5.
47. Nazary M, van der Zee HH, Prens EP, Folkerts G, Boer J. Pathogenesis and pharmacotherapy of Hidradenitis suppurativa. *European Journal of Pharmacology*. 2011;672(1):1-8.
48. Ghanim H, Aljada A, Hofmeyer D, Syed T, Mohanty P, Dandona P. Circulating mononuclear cells in the obese are in a proinflammatory state. *Circulation*. 2004;110(12):1564-71.
49. Schrader AMR, Deckers IE, van der Zee HH, Boer J, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: A retrospective study of Dutch patients to identify factors associated with disease severity. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(3):460-7.
50. Revuz J. Hidradenitis suppurativa. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2009;23(9):985-98.
51. Canoui-Poitaine F, Le Thuaut A, Revuz JE, Viallette C, Gabison G, Poli F, et al. Identification of three hidradenitis suppurativa phenotypes: latent class analysis of a cross-sectional study. *J Invest Dermatol*. 2013;133(6):1506-11.
52. Koerts NDK, Bouwman K, Prens LM, Horváth B. Assessment tools and phenotype classification for hidradenitis suppurativa. *Clin Dermatol*. 2023;41(5):601-10.

53. 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.
54. Saunte DML, Jemec GBE. Hidradenitis Suppurativa: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2017;318(20):2019-32.
55. Horváth B, Janse IC, Blok JL, Driessen RJ, Boer J, Mekkes JR, et al. Hurley Staging Refined: A Proposal by the Dutch Hidradenitis Suppurativa Expert Group. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(3):412-3.
56. Koerts NDK, Bouwman K, Prens LM, Horváth B. Assessment tools and phenotype classification for hidradenitis suppurativa. *Clinics in Dermatology*. 2023;41(5):601-10.
57. Daoud M, Suppa M, Benhadou F, Daxhelet M, Njimi H, White J, et al. Overview and comparison of the clinical scores in hidradenitis suppurativa: A real-life clinical data. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1145152.
58. 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.
59. Sabat R, Jemec GBE, Matusiak Ł, Kimball AB, Prens E, Wolk K. Hidradenitis suppurativa. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):18.
60. Markota Čagalj A, Marinović B, Bukvić Mokos Z. New and Emerging Targeted Therapies for Hidradenitis Suppurativa. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7).
61. Clemmensen OJ. Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. *Int J Dermatol*. 1983;22(5):325-8.
62. Pascual JC, Encabo B, Ruiz de Apodaca RF, Romero D, Selva J, Jemec GB. Topical 15% resorcinol for hidradenitis suppurativa: An uncontrolled prospective trial with clinical and ultrasonographic follow-up. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(6):1175-8.
63. Orenstein LAV, Nguyen TV, Damiani G, Sayed C, Jemec GBE, Hamzavi I. Medical and Surgical Management of Hidradenitis Suppurativa: A Review of International Treatment Guidelines and Implementation in General Dermatology Practice. *Dermatology*. 2020;236(5):393-412.
64. Goldburg SR, Strober BE, Payette MJ. Hidradenitis suppurativa: Current and emerging treatments. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(5):1061-82.

65. 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.
66. Theut Riis P, Thorlacius LR, Jemec GB. Investigational drugs in clinical trials for Hidradenitis Suppurativa. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018;27(1):43-53.
67. 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.
68. 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. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015;29(4):619-44.
69. Arenbergerova M, Gkalpakiotis S, Arenberger P. Effective long-term control of refractory hidradenitis suppurativa with adalimumab after failure of conventional therapy. *International Journal of Dermatology*. 2010;49(12):1445-9.
70. Paradela S, Rodríguez-Lojo R, Fernández-Torres R, Arévalo P, Fonseca E. Long-term efficacy of infliximab in hidradenitis suppurativa. *J Dermatolog Treat*. 2012;23(4):278-83.
71. Blanco R, Martínez-Taboada VM, Villa I, González-Vela MC, Fernández-Llaca H, Agudo M, et al. Long-term successful adalimumab therapy in severe hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol*. 2009;145(5):580-4.
72. Savage KT, Flood KS, Porter ML, Kimball AB. TNF- α inhibitors in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Ther Adv Chronic Dis*. 2019;10:2040622319851640.
73. 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.
74. Fernandez-Crehuet P, Haselgruber S, Padial-Gomez A, Vasquez-Chinchay F, Fernandez-Ballesteros MD, López-Riquelme I, et al. Short-Term Effectiveness, Safety, and Potential Predictors of Response of Secukinumab in Patients with Severe Hidradenitis Suppurativa Refractory to Biologic Therapy: A Multicenter Observational Retrospective Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(4):1029-38.
75. Ariyan S, Krizek TJ. Hidradenitis suppurativa of the groin, treated by excision and spontaneous healing. *Plast Reconstr Surg*. 1976;58(1):44-7.

76. Hazen PG, Hazen BP. Hidradenitis suppurativa: successful treatment using carbon dioxide laser excision and marsupialization. *Dermatol Surg*. 2010;36(2):208-13.
77. Van Snick J. Interleukin-6: an overview. *Annu Rev Immunol*. 1990;8:253-78.
78. Le JM, Vilcek J. Interleukin 6: a multifunctional cytokine regulating immune reactions and the acute phase protein response. *Lab Invest*. 1989;61(6):588-602.
79. Luckett-Chastain LR, Gipson JR, Gillaspay AF, Gallucci RM. Transcriptional profiling of irritant contact dermatitis (ICD) in a mouse model identifies specific patterns of gene expression and immune-regulation. *Toxicology*. 2018;410:1-9.
80. Swope VB, Abdel-Malek Z, Kassem LM, Nordlund JJ. Interleukins 1 alpha and 6 and tumor necrosis factor-alpha are paracrine inhibitors of human melanocyte proliferation and melanogenesis. *J Invest Dermatol*. 1991;96(2):180-5.
81. Grossman RM, Krueger J, Yourish D, Granelli-Piperno A, Murphy DP, May LT, et al. Interleukin 6 is expressed in high levels in psoriatic skin and stimulates proliferation of cultured human keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86(16):6367-71.
82. Lawlor F, Smith NP, Camp RD, Bacon KB, Black AK, Greaves MW, et al. Skin exudate levels of interleukin 6, interleukin 1 and other cytokines in mycosis fungoides. *Br J Dermatol*. 1990;123(3):297-304.
83. Miles SA, Rezai AR, Salazar-González JF, Vander Meyden M, Stevens RH, Logan DM, et al. AIDS Kaposi sarcoma-derived cells produce and respond to interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(11):4068-72.
84. Linker-Israeli M, Deans RJ, Wallace DJ, Prehn J, Ozeri-Chen T, Klinenberg JR. Elevated levels of endogenous IL-6 in systemic lupus erythematosus. A putative role in pathogenesis. *J Immunol*. 1991;147(1):117-23.
85. Kemény L, Ruzicka T, Dobozy A, Michel G. Role of interleukin-8 receptor in skin. *Int Arch Allergy Immunol*. 1994;104(4):317-22.
86. Gupta RK, Gracias DT, Figueroa DS, Miki H, Miller J, Fung K, et al. TWEAK functions with TNF and IL-17 on keratinocytes and is a potential target for psoriasis therapy. *Sci Immunol*. 2021;6(65):eabi8823.
87. 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.
88. 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.

- 89. Kurokawa I, Hayashi N. Questionnaire surveillance of hidradenitis suppurativa in Japan. *J Dermatol*. 2015;42(7):747-9.
- 90. Ballard K, Shuman VL. Hidradenitis Suppurativa. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.

- 91. 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.
- 92. 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.
- 93. Hessam S, Gambichler T, Skrygan M, Scholl L, Sand M, Meyer T, et al. Increased expression profile of NCSTN, Notch and PI3K/AKT3 in hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(1):203-10.
- 94. 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.
- 95. Moreno-Navarrete JM, Sabater M, Ortega F, Ricart W, Fernández-Real JM. Circulating zonulin, a marker of intestinal permeability, is increased in association with obesity-associated insulin resistance. *PLoS One*. 2012;7(5):e37160.
- 96. Hansen D, Dendale P, Beelen M, Jonkers RA, Mullens A, Corluy L, et al. Plasma adipokine and inflammatory marker concentrations are altered in obese, as opposed to non-obese, type 2 diabetes patients. *Eur J Appl Physiol*. 2010;109(3):397-404.
- 97. Auguet T, Bertran L, Binetti J, Aguilar C, Martínez S, Sabench F, et al. Relationship between IL-8 Circulating Levels and TLR2 Hepatic Expression in Women with Morbid Obesity and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11).
- 98. Bruun JM, Pedersen SB, Richelsen B. Interleukin-8 production in human adipose tissue. inhibitory effects of anti-diabetic compounds, the thiazolidinedione ciglitazone and the biguanide metformin. *Horm Metab Res*. 2000;32(11-12):537-41.

99. Ji J, Zhang RH, Li HM, Guo Q, Zhang LL, Zhu J, et al. Correlations of SOX9 expression with serum IGF1 and inflammatory cytokines IL-1 α and IL-6 in skin lesions of patients with acne. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(9):2549-55.
100. Suttle M-M, Nilsson G, Snellman E, Harvima IT. Experimentally induced psoriatic lesion associates with interleukin (IL)-6 in mast cells and appearance of dermal cells expressing IL-33 and IL-6 receptor. *Clinical and Experimental Immunology*. 2012;169(3):311-9.
101. Saggini A, Chimenti S, Chiricozzi A. IL-6 as a Druggable Target in Psoriasis: Focus on Pustular Variants. *Journal of Immunology Research*. 2014;2014:964069.
102. Wang Y, Golden JB, Fritz Y, Zhang X, Diaconu D, Camhi MI, et al. Interleukin 6 regulates psoriasiform inflammation-associated thrombosis. *JCI Insight*. 2016;1(20):e89384.
103. Castells-Rodellas A, Castell JV, Ramirez-Bosca A, Nicolas JF, Valcuende-Cavero F, Thivolet J. Interleukin-6 in normal skin and psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 1992;72(3):165-8.
104. Andriano TM, Benesh G, Babbush KM, Hosgood HD, Lin J, Cohen SR. Serum inflammatory markers and leukocyte profiles accurately describe hidradenitis suppurativa disease severity. *International Journal of Dermatology*. 2022;61(10):1270-5.
105. Navrazhina K, Garcet S, Zheng X, Hur HB, Frew JW, Krueger JG. High inflammation in hidradenitis suppurativa extends to perilesional skin and can be subdivided by lipocalin-2 expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(1):135-44.e12.
106. Shehata WA, Maraee AH, Abdo EE, Hemida AS. Role of CYR61 in psoriatic lesional and perilesional skin: A clinical and immunohistochemical study. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(9):2981-8.
107. Gamil H, Assaf M, Khater M, Fawzy M. Abnormal nuclear expression of aquaporin-3 in lesional and perilesional skin of vitiligo patients: A novel immunohistochemical finding. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(3):1063-70.
108. Li Y, Xi P, Wang T, Miao MS. Effect of Total Alkali in Leonuri Herba on rat ear acne model of serum IL-6 level, Thymus and Spleen Tissue Morphology. *Saudi J Biol Sci*. 2017;24(3):718-23.
109. Kawakami T, Takeuchi S, Soma Y. Serum Levels of Interleukin-6 in Patients with Cutaneous Polyarteritis Nodosa. *Acta Dermato-Venereologica*. 2011;92(3):322-3.

110. Mastorino L, Avallone G, Dapavo P, Merli M, Agostini A, Grandinetti D, et al. Tocilizumab and its usage for skin diseases. *Ital J Dermatol Venerol.* 2022;157(1):13-22.
111. Abdel-Hamid MF, Aly DG, Saad NE, Emam HM, Ayoub DF. Serum levels of interleukin-8, tumor necrosis factor- α and γ -interferon in Egyptian psoriatic patients and correlation with disease severity. *J Dermatol.* 2011;38(5):442-6.
112. Tuschil A, Lam C, Haslberger A, Lindley I. Interleukin-8 stimulates calcium transients and promotes epidermal cell proliferation. *J Invest Dermatol.* 1992;99(3):294-8.
113. Herster F, Bittner Z, Archer NK, Dickhöfer S, Eisel D, Eigenbrod T, et al. Neutrophil extracellular trap-associated RNA and LL37 enable self-amplifying inflammation in psoriasis. *Nat Commun.* 2020;11(1):105.
114. Vossen A, van der Zee HH, Tsoi LC, Xing X, Devalaraja M, Gudjonsson JE, et al. Novel cytokine and chemokine markers of hidradenitis suppurativa reflect chronic inflammation and itch. *Allergy.* 2019;74(3):631-4.
115. Kutwin M, Woźniacka A. Interleukins 20 and 8 - less widely known cytokines in psoriasis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2023;40(2):194-203.
116. Sticherling M, Sautier W, Schröder JM, Christophers E. Interleukin-8 plays its role at local level in psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol.* 1999;79(1):4-8.
117. Xiaoling Y, Chao W, Wenming W, Feng L, Hongzhong J. Interleukin (IL)-8 and IL-36 γ but not IL-36Ra are related to acrosyringia in pustule formation associated with palmoplantar pustulosis. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44(1):52-7.
118. Frings VG, Roth N, Gläsel M, Bauer B, Goebeler M, Presser D, et al. Hidradenitis Suppurativa: Absence of Hyperhidrosis but Presence of a Proinflammatory Signature in Patients' Sweat. *Acta Derm Venereol.* 2022;102:adv00793.
119. Abdul Kadir FFN, Che Nordin MA, RB SMNM, Choong YS, Che Omar MT. Molecular interaction analysis of anti-IL-8 scFv-10F8-6His against IL-8 monomer through molecular docking and molecular dynamic simulations. *J Biomol Struct Dyn.* 2023:1-11.
120. Kharel P, Jia C, Dhital KR, Chapagain P, Aryal S. TWEAK Progress in Dermatology: A Review. *Indian J Dermatol.* 2023;68(4):425-9.
121. Xu WD, Zhao Y, Liu Y. Role of the TWEAK/Fn14 pathway in autoimmune diseases. *Immunol Res.* 2016;64(1):44-50.

122. Zimmermann M, Koreck A, Meyer N, Basinski T, Meiler F, Simone B, et al. TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) and TNF- α cooperate in the induction of keratinocyte apoptosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(1):200-7, 7.e1-10.
123. Chen Y, Lind Enoksson S, Johansson C, Karlsson MA, Lundeberg L, Nilsson G, et al. The expression of BAFF, APRIL and TWEAK is altered in eczema skin but not in the circulation of atopic and seborrheic eczema patients. *PLoS One*. 2011;6(7):e22202.
124. Wajant H. The TWEAK-Fn14 system as a potential drug target. *Br J Pharmacol*. 2013;170(4):748-64.
125. Wajant H. The TWEAK-Fn14 system as a potential drug target. *British Journal of Pharmacology*. 2013;170(4):748-64.
126. Nada HR, Rashed LA, Mohamed AM, Abdelkader HA. Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) in psoriasis and atopic dermatitis: A case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(6):1707-8.
127. Liu Q, Wang H, Wang X, Lu M, Tan X, Peng L, et al. Experimental atopic dermatitis is dependent on the TWEAK/Fn14 signaling pathway. *Clin Exp Immunol*. 2020;199(1):56-67.
128. El-Taweel AEI, Salem RM, Abdelrahman AMN, Mohamed BAE. Serum TWEAK in acne vulgaris: An unknown soldier. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(2):514-8.
129. Shih T, Seivright JR, McKenzie SA, Harview CL, Truong AK, Shi VY, et al. Gender differences in hidradenitis suppurativa characteristics: A retrospective cohort analysis. *Int J Womens Dermatol*. 2021;7(5Part B):672-4.
130. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm*. 2005;2005(5):273-9.

EKLER

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GİRİŞİMSEL OLMAYAN BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU/ ONAYTIRMA BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TUTF-GOBAEK 2022/101	
	PROTOKOL ADI	Hidradenitis Süpürativa Hastalığında Dokuda İnterlökin 6, İnterlökin 8 ve Tumor Necrosis Factor (TNF)-like Weak Inducer Apoptosis (TWEAK) Ekspresyonlarının Değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI / ADI	Doç. Dr. Sezgi SARIKAYA SOLAK	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:12/03	Tarih:23.05.2022	
	Fakültemiz Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Sezgi SARIKAYA SOLAK'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Hande YELGEN'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudan oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TUTF-GOBAEK Yönergesi		

UYELER

Çıvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gulşim ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMIT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sernaz TOPALOĞLU Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Sezgi SARIKAYA SOLAK Üye	Deri ve Zührevi Hastalıklar	T.Ü.T.F. Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Filiz TUTUNCÜLER KÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Doğan ALBAYRAK Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Burhan Can ÇANAKÇI Üye	Endotonti	T.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E	E H	E H	
Doç. Dr. Hilal KEKLİCEK Üye	Protez-Ortez ve Biyomekani	T.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi	K	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretim Sinan SEÇKİN Üye	Emekli Öğretmen	Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
 **Toplantıda Bulunma

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ SÖZLEŞMESİ

PROJE NO: 2022/157
PROJE NİTELİĞİ: TIPTA UZMANLIK

1-PROJE BAŞLIĞI

Hidradenitis süpürativalı hastalarda dokuda Interlökin- 6, Interlökin-8, ve Tumor necrosis factor (TNF)-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) ekspresyonlarının değerlendirilmesi

2-PERSONEL BİLGİLERİ

	Adı ve Soyadı	Unvanı	Telefon
Proje Yöneticisi	Dr.Öğr.Üyesi Sezgi SARIKAYA SOLAK	Dr.Öğr.Üyesi	
Araştırmacılar	Arş.Gör.Dr. Hande YELGEN	Arş.Gör.Dr.	

3-PROJE BÜTÇESİ

Teçhizatın Tanımı :	Detay listesi ektedir.	
	Ekonomik Kod	Toplam Fiyatı (TL)
830.03.02 TÜKETİME YÖNELİK MAL VE MALZEME ALIMLARI		48.970,00
	TOPLAM ÖDENEK	48.970,00

3-PROJE GELİŞİMİ

1.Projenin Kabul Tarihi: 24-08-2022	1.Ara Rapor : 04-03-2023	Sonuç : (+ / -)
2.Projenin Başlama Tarihi : 05-09-2022	Sonuç Raporu : 04-09-2023	Sonuç : (+ / -)
3.Projenin Bitiş Tarihi : 04-09-2023		
4.Projenin Süresi: 12 Ay		

5.İLGİLİ BÖLÜM VE FAKÜLTE:

Tıp Fakültesi / Dahili Tıp Bilimleri Bölümü

6.PROJENİN UYGULAMASI

1. Bu proje 2547 sayılı YÖK Kanununun 4684 sayılı Kanunla değişik 58.maddesi gereğince, Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma Projeleri Hakkında Yönetmelik ve Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Uygulama Yönergesi çerçevesinde yürütülür.
2. Proje süresinde ve harcama fasıllarında Rektörlük onayı alınmadan değişiklik yapılamaz.
3. Proje Yöneticisi her 6 ayın sonunda gelişme raporunu, Bölüm Başkanlığı ve ilgili Dekanlık veya Enstitü Müdürlüğü aracılığı ile Rektörlüğe iletmekle yükümlüdür.
4. Projelerden alınan teçhizat tüm öğretim üyelerinin kullanımına açıktır.
5. Süresi geçtiği halde gelişme raporu verilmemiş veya süresi bitmiş olup süre uzatımı talebinde bulunulmamış projeler iptal edilir. Bakiye ödenek, BAP Komisyonu tarafından kabul edilecek yeni projelere tahsis edilir veya diğer projelere aktarılır.

	Adı-Soyadı	Tarih
Proje Yöneticisi :	Dr.Öğr.Üyesi Sezgi SARIKAYA SOLAK	12/09/22

Komisyon Başkanı

Prof. Dr. Osma
Rektör

.U

Ek 3

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sayın katılımcı

Siz aşağıdaki bilgileri verilen bir araştırma projesine davet edilmektesiniz.

Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 30.09.2019 tarih ve 16/07 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır. Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ya da destekleyici tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

- Araştırmanın bilimsel adı: Hidradenitis süpurativa hastalarda dokuda Interlökin 6, Interlökin 8 ve Tümör Nekroz Faktör Benzeri Zayıf Apoptoz İndükleyici (TWEAK) ekspresyonlarının değerlendirilmesi
- Araştırmanın anlaşılabilir basit adı: Halk arasında köpek memesi hastalığı olarak bilinen Hidradenitis süpurativa tanıılı hastalarda bu hastalığa sebep olabileceği düşünülen derideki IL-6, IL-8 ve TWEAK isimli maddelerin araştırılması
- Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri: Dr. Öğr. Üyesi Sezgi SARIKAYA SOLAK, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı
- Araştırmanın amacı: Hidradenitis süpurativa hastalarında, hastalığın oluşumda rol oynadığı düşünülen IL-6, IL-8 ve TWEAK isimli molekülleri araştırmak, hidradenitis

süpürativa hastalarında ve sağlıklı insanlar arasında bu moleküller açısından fark olup olmadığını araştırmak

- Araştırmanın niteliği (klinik, laboratuvar, epidemiyolojik, tez çalışması vb.): Uzmanlık tezi çalışması

- Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi: 01.04.2022 -20 ay

-

- Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı: 30

- Araştırma sırasında uygulanacak olan invaziv yöntemler dahil olmak üzere gönüllüye uygulanacak yöntem, girişim ve tedavilerin tümü:

- Araştırmaya katılmayı kabul ettiğinizde sizden Deri ve Zührevi hastalıkları polikliniğinde, deri biyopsisi alınacaktır. Deri biyopsileri Araştırma Görevlisi Dr. Hande Yelgen tarafından, 4 mm ve/veya 5 mm punch biyopsi aleti kullanılarak alınacaktır. Punch biyopsi, biyopsi amacıyla lezyonlu deriden tam kat silindir şeklinde doku örneği alınması işlemidir. İşlem yaklaşık 10 dakika sürmektedir. Bu amaçla kullanılacak olan biyopsi aleti, tek kullanımlık ve sterildir. Biyopsi alınacak bölgeye işlem öncesi ağrı duymamanız için anestezi madde enjeksiyonu yapılarak lokal anestezi sağlanacaktır. Bu sırada o bölgede geçici, hafif bir ağrı ve yanma hissedebilirsiniz. Sonra sizden 4 mm veya 5 mm boyutunda bir deri parçası alınacaktır. İşlem sonrası kanamayı engellemek için bir adet dikiş atılacaktır, sonrasında o bölgenin temiz tutulması gerekmektedir. Biyopsi bölgesi, üç gün kapalı tutulacaktır, sonrasında yara bakım kremi ile kendiniz veya bir sağlık kurumu tarafından 10 gün süreyle pansuman yapmanız gerekecektir. Alınan deri parçası steril, özel sıvısı olan bir kap içinde genetik laboratuvarına gönderilecektir. Biyopsi alınacak bölgeler hidradenitis suppurativa lezyonlarınızın olduğu alanlar olacaktır.

- Araştırmanın deneysel kısımları: Araştırma deneysel kısım içermemektedir

- Farklı uygulama ve girişimler için gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı: Farklı girişim uygulanmayacaktır.

- Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni: Hidradenit hastalığının ortaya çıkmasına sebep olduğu düşünülen ve deride bulunan IL-6, IL-8 ve TWEAK isimli maddelerin varlığının araştırılabilmesi için bu araştırmaya davet edilmektesiniz. Bu araştırma ile hastalığın oluşumunda rol oynayan genlerden bazıları ile ilgili bilimsel veri edinilebilecektir.

- Araştırmadan doğrudan gönüllü için beklenen yarar: Çalışma sonucunda hastalığın oluşumunda rol oynadığı düşünülen IL-6, IL-8 ve TWEAK isimli maddelerin derideki

varlığının gösterilmesi halinde hastalığın oluşum mekanizması aydınlatılabilecektir. Ayrıca ilerde bu maddelere yönelik yeni tedavilerin geliştirilebilmesi ihtimali oluşacaktır.

- Gönüllünün sorumlulukları: Gönüllü olarak sizler için sorumluluk bulunmamaktadır.
- Gönüllünün (araştırma hamilelerde veya lohusalarda yapılacaksa ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının da) maruz kalabilecekleri riskler veya rahatsızlıklar: Araştırmaya hamile ya da lohusalar katılmayacaktır. Araştırma sırasında uygulanan anestezi maddelere karşı nadir de olsa alerjik reaksiyon geliştirebilirsiniz. Bu alerji vücudun bir bölgesinde kaşıntı, kızarıklık, kabarıklık gibi hafif bir döküntü şeklinde olabileceği gibi tüm vücudu ya da göz, ağız ve nefes borusu gibi bölgeleri de tutabilir. Punch biyopsi yapıldıktan sonra bölgede, genellikle 5-10 dakikalık tampon ile durdurulabilen az miktarda kanama olabilmektedir. Kanamanın durmaması halinde biyopsi alınan bölgenize bir adet suture kullanılarak kanama kontrolünüz sağlanacaktır. Biyopsi sonrası yara iyileşmesi 7-10 gün sürmektedir. Deri biyopsisi bölgeniz kozmetik sorun oluşturmayan, 5 mm'den daha küçük skar dokusu ile iyileşecektir.
- Risklere karşı alınan önlemler: Maruz kalabileceğiniz alerjik reaksiyon riske karşı acil müdahale ekipmanları, işlemin uygulandığı deri ve zührevi hastalıklar polikliniğinde hazır olarak bulunmaktadır. Kanamanız olmaması için biyopsi bölgesine 5-10 dakikalık tampon uygulanacak, kanama kontrolü sağlamak amacıyla gerekli görülürse bir adet dikiş atılacaktır.
- Gönüllüye alternatif olarak uygulanabilecek olan diğer yöntemler ve bunların olası yarar ve zararları: Alternatif yöntem uygulanmayacaktır.
- Araştırmaya bağlı olarak bir zarar oluştuğunda verilecek tazminat ve sağlanacak tedaviler: Araştırmamızda, mevcut tutulum bölgelerinizde 4 mm ve/veya 5mm' lik doku örneği alınıp genetik laboratuvarında bazı testler yapılacaktır. Bu bağlamda doku örneği almadan önce o bölgeye iğneyle uygulanacak anestezi maddeye karşı gelişebilecek herhangi bir alerjik reaksiyonda size uygulanacak tüm sağlık hizmetleri hastanemiz koşullarınca sağlanacak olup, size herhangi bir tazminat ödenmeyecektir.
- Gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler: Araştırmaya dahil edilen gönüllüler olarak sizler farklı bir günde çağırılmayacaksınız. Kendi isteğinizle polikliniğe geldiğiniz bir günde araştırmaya dahil edileceksiniz.
- Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler: Gönüllüler olarak, çalışmaya katılmaktan vazgeçerseniz, çalışmaya dahil edilmeyeceksiniz.
- Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi? Araştırmacılara sormanız halinde araştırma bittiğinde size sonuçlarla ilgili sözel bilgi verilecektir.

- Gönüllülerin araştırma hakkında, kendileri hakkında ya da araştırmayla ilgili herhangi bir beklenmedik olay hakkında daha fazla bilgi edinebilmesi için temasa geçebileceği kişi ve kendisine günün 24 saatinde erişebileceği telefon numarası: Dr. Öğr. Üyesi Sezgi SARIKAYA SOLAK, xxxxxxxxxxx, Araştırma Görevlisi Dr. Hande YELGEN, xxxxxxxxxxx
- Gönüllülerden elde edilecek olan biyolojik materyallerin hangi amaçlarla kullanılacağı: Gönüllüden elde edilecek deri biyopsisi, hidradenit hastalığının oluşumda rol oynayan moleküllerden olan Il-6 Il-8 ve TWEAK isimli maddelerin derideki varlığının incelenmesi için kullanılacaktır.

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediyimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabileceğini biliyorum.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun gerekli gördüğünde, gizliliğimin korunması ilkesine uygun olarak, araştırma konusuyla ilişkili orijinal tıbbi kayıtlarıma doğrudan erişimde bulunabileceğini biliyorum

İlgili yasal düzenlemeler gereğince kimliğimi ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı bana açıklandı.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu adlı metni okudum. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım. Yukarıda konusu belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nun tam imzalı bir kopyasını aldım.

- Gönüllünün; (El yazısı ile)

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....
.....

Tarih:

- Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....
.....

Tarih:

- Açıklamaları yapan araştırmacının

Unvanı, Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

Görev yaptığı bölüm:

İmzası:

Tarih:

Ek 4

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sayın katılımcı

Siz aşağıdaki bilgileri verilen bir araştırma projesine davet edilmektesiniz.

Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 30.09.2019 tarih ve 16/07 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır. Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ya da destekleyici tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

- Araştırmanın bilimsel adı: Hidradenitis süpürativalı hastalarda dokuda Interlökin 6, Interlökin 8 ve Tümör Nekroz Faktör Benzeri Zayıf Apoptoz İndükleyici (TWEAK) ekspresyonlarının değerlendirilmesi
- Araştırmanın anlaşılabilir basit adı: Halk arasında köpek memesi hastalığı olarak bilinen Hidradenitis süpürativa tanılı hastalarda bu hastalığa sebep olabileceği düşünülen derideki IL-6, IL-8 ve TWEAK isimli maddelerin araştırılması
- Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri: Dr. Öğr. Üyesi Sezgi SARIKAYA SOLAK, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı
- Araştırmanın amacı: Hidradenitis süpürativa hastalarında, hastalığın oluşumda rol oynadığı düşünülen IL-6, IL-8 ve TWEAK isimli molekülleri araştırmak, hidradenitis

süpürativa hastalarında ve sağlıklı insanlar arasında bu moleküller açısından fark olup olmadığını araştırmak

- Araştırmanın niteliği (klinik, laboratuvar, epidemiyolojik, tez çalışması vb.): Uzmanlık tezi çalışması
- Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi: 01.04.2022 -20 ay
-
- Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı: 30
- Araştırma sırasında uygulanacak olan invaziv yöntemler dahil olmak üzere gönüllüye uygulanacak yöntem, girişim ve tedavilerin tümü:
 - Araştırmaya katılmayı kabul ettiğinizde sizden Deri ve Zührevi hastalıkları polikliniğinde, deri biyopsisi alınacaktır. Deri biyopsileri Araştırma Görevlisi Dr. Hande Yelgen tarafından, 4 mm ve/veya 5 mm punch biyopsi aleti kullanılarak alınacaktır. Punch biyopsi, biyopsi amacıyla lezyonlu deriden tam kat silindirik şeklinde doku örneği alınması işlemidir. İşlem yaklaşık 10 dakika sürmektedir. Bu amaçla kullanılacak olan biyopsi aleti, tek kullanımlık ve sterildir. Biyopsi alınacak bölgeye işlem öncesi ağrı duymamanız için anestezi madde enjeksiyonu yapılarak lokal anestezi sağlanacaktır. Bu sırada o bölgede geçici, hafif bir ağrı ve yanma hissedebilirsiniz. Sonra sizden 4 mm veya 5 mm boyutunda bir deri parçası alınacaktır. İşlem sonrası kanamayı engellemek için bir adet dikiş atılacaktır, sonrasında o bölgenin temiz tutulması gerekmektedir. Biyopsi bölgesi, üç gün kapalı tutulacaktır, sonrasında yara bakım kremi ile kendiniz veya bir sağlık kurumu tarafından 10 gün süreyle pansuman yapmanız gerekecektir. Alınan deri parçası steril, özel sıvısı olan bir kap içinde genetik laboratuvarına gönderilecektir. Biyopsi alınacak bölgeler hidradenitis suppurativa lezyonlarınızın olduğu alanlar olacaktır.
- Araştırmanın deneysel kısımları: Araştırma deneysel kısım içermemektedir
- Farklı uygulama ve girişimler için gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı: Farklı girişim uygulanmayacaktır.
- Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni: Hidradenit hastalığının ortaya çıkmasına sebep olduğu düşünülen ve deride bulunan IL-6, IL-8 ve TWEAK isimli maddelerin varlığının araştırılabilmesi için bu araştırmaya davet edilmektesiniz. Bu araştırma ile hastalığın oluşumunda rol oynayan genlerden bazıları ile ilgili bilimsel veri edinilebilecektir.
- Araştırmadan doğrudan gönüllü için beklenen yarar: Çalışma sonucunda hastalığın oluşumunda rol oynadığı düşünülen IL-6, IL-8 ve TWEAK isimli maddelerin derideki

varlığının gösterilmesi halinde hastalığın oluşum mekanizması aydınlatılabilecektir. Ayrıca ilerde bu maddelere yönelik yeni tedavilerin geliştirilebilmesi ihtimali oluşacaktır.

- Gönüllünün sorumlulukları: Gönüllü olarak sizler için sorumluluk bulunmamaktadır.
- Gönüllünün (araştırma hamilelerde veya lohusalarda yapılacaksa ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının da) maruz kalabilecekleri riskler veya rahatsızlıklar: Araştırmaya hamile ya da lohusalar katılmayacaktır. Araştırma sırasında uygulanan anestezi maddelere karşı nadir de olsa alerjik reaksiyon geliştirebilirsiniz. Bu alerji vücudun bir bölgesinde kaşıntı, kızarıklık, kabarıklık gibi hafif bir döküntü şeklinde olabileceği gibi tüm vücudu ya da göz, ağız ve nefes borusu gibi bölgeleri de tutabilir. Punch biyopsi yapıldıktan sonra bölgede, genellikle 5-10 dakikalık tampon ile durdurulabilen az miktarda kanama olabilmektedir. Kanamanın durmaması halinde biyopsi alınan bölgenize bir adet sütür kullanılarak kanama kontrolünüz sağlanacaktır. Biyopsi sonrası yara iyileşmesi 7-10 gün sürmektedir. Deri biyopsisi bölgeniz kozmetik sorun oluşturmayan, 5 mm'den daha küçük skar dokusu ile iyileşecektir.
- Risklere karşı alınan önlemler: Maruz kalabileceğiniz alerjik reaksiyon riske karşı acil müdahale ekipmanları, işlemin uygulandığı deri ve zührevi hastalıklar polikliniğinde hazır olarak bulunmaktadır. Kanamanız olmaması için biyopsi bölgesine 5-10 dakikalık tampon uygulanacak, kanama kontrolü sağlamak amacıyla gerekli görülürse bir adet dikiş atılacaktır.
- Gönüllüye alternatif olarak uygulanabilecek olan diğer yöntemler ve bunların olası yarar ve zararları: Alternatif yöntem uygulanmayacaktır.
- Araştırmaya bağlı olarak bir zarar oluştuğunda verilecek tazminat ve sağlanacak tedaviler: Araştırmamızda, mevcut tutulum bölgelerinizde 4 mm ve/veya 5mm' lik doku örneği alınıp genetik laboratuvarında bazı testler yapılacaktır. Bu bağlamda doku örneği almadan önce o bölgeye iğneyle uygulanacak anestezi maddeye karşı gelişebilecek herhangi bir alerjik reaksiyonda size uygulanacak tüm sağlık hizmetleri hastanemiz koşullarınca sağlanacak olup, size herhangi bir tazminat ödenmeyecektir.
- Gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler: Araştırmaya dahil edilen gönüllüler olarak sizler farklı bir günde çağırılmayacaksınız. Kendi isteğinizle polikliniğe geldiğiniz bir günde araştırmaya dahil edileceksiniz.
- Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler: Gönüllüler olarak, çalışmaya katılmaktan vazgeçerseniz, çalışmaya dahil edilmeyeceksiniz.
- Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi? Araştırmacılara sormanız halinde araştırma bittiğinde size sonuçlarla ilgili sözel bilgi verilecektir.

- Gönüllülerin araştırma hakkında, kendileri hakkında ya da araştırmayla ilgili herhangi bir beklenmedik olay hakkında daha fazla bilgi edinebilmesi için temasa geçebileceği kişi ve kendisine günün 24 saatinde erişebileceği telefon numarası: Dr. Öğr. Üyesi Sezgi SARIKAYA SOLAK, xxxxxxxxxxx, Araştırma Görevlisi Dr. Hande YELGEN, xxxxxxxxxxx
- Gönüllülerden elde edilecek olan biyolojik materyallerin hangi amaçlarla kullanılacağı: Gönüllüden elde edilecek deri biyopsisi, hidradenit hastalığının oluşumda rol oynayan moleküllerden olan Il-6 Il-8 ve TWEAK isimli maddelerin derideki varlığının incelenmesi için kullanılacaktır.

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediyimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabileceğini biliyorum.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun gerekli gördüğünde, gizliliğimin korunması ilkesine uygun olarak, araştırma konusuyla ilişkili orijinal tıbbi kayıtlarıma doğrudan erişimde bulunabileceğini biliyorum

İlgili yasal düzenlemeler gereğince kimliğimi ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı bana açıklandı.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu adlı metni okudum. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım. Yukarıda konusu belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nun tam imzalı bir kopyasını aldım.

- Gönüllünün; (El yazısı ile)

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....
.....

Tarih:

- Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....
.....

Tarih:

- Açıklamaları yapan araştırmacının

Unvanı, Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

Görev yaptığı bölüm:

İmzası:

Tarih: