

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI



HİDRADENİTİS SÜPÜRATİVA HASTALARINDA ZONULİN
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Yasin Hakan KANDİL

2025
BOLU

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI



HİDRADENİTİS SÜPÜRATİVA HASTALARINDA ZONULİN
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Yasin Hakan KANDİL

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Tuna SEZER

2025

BOLU

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu ve Şablonuna uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Teze ilişkin Turnitin adlı programında enstitü müdürlüğünce belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %30'u geçmemektedir.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2024/74 sayısı ile etik izin alınmıştır.

YASİN HAKAN KANDİL

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, akademik gelişimime yön veren, tez danışmanlığımı üstlenerek çalışmamın her aşamasında yol gösteren değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Tuna SEZER'e,

Eğitimim boyunca engin bilgi birikimi, yapıcı rehberliği ve her zaman hissettirdiği desteğiyle bana yol gösteren, aynı zamanda Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı olarak desteğini sürdüren çok kıymetli hocam Prof. Dr. Mualla POLAT'a,

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve tecrübeleriyle mesleki gelişimime katkı sağlayan, anlayışları ve destekleriyle her zaman yanımda olan değerli hocalarım Prof. Dr. Betül ŞEREFLİCAN ve Dr. Öğr. Üyesi Belgin KÜÇÜKYANGÖZ'e,

Tezimin laboratuvar aşamasında özverili katkılarını esirgemeyen Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Özgür Mehmet YİS'e ve emeği geçen tüm laboratuvar ekibine,

Asistanlık sürecim boyunca birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, klinik hemşirelerimize, sekreterlerimize ve diğer çalışma arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde yanımda olan, sabır, sevgi ve destekleriyle beni daima yüreklendiren canım babama, anneme ve abime en içten teşekkür ve minnettarlığımı sunarım.

Dr. Yasin Hakan KANDİL

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN.....	iii
TEŞEKKÜRLER	iv
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	viii
TABLO LİSTESİ.....	xii
ŞEKİL LİSTESİ	xiii
ÖZET	xiv
ABSTRACT	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. HİDRADENİTİS SÜPÜRATİVA	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Tarihçe	2
2.1.3. Etiyopatogenez.....	3
2.1.3.1. Tetikleyici faktörler	3
2.1.3.1.1. Genetik.....	3
2.1.3.1.2. Obezite	4
2.1.3.1.3. Mekanik stres	5
2.1.3.1.4. Sigara	5
2.1.3.1.5. Hormonlar.....	5
2.1.3.1.6. Mikrobiyota	6
2.1.3.1.7. İlaçlar.....	7
2.1.3.2. Patogenez	7
2.1.3.2.1. Patogenetik süreç.....	7
2.1.3.2.2. Sitokinler.....	7
2.1.4. Klinik.....	8
2.1.4.1. Kutanöz lezyonlar	8
2.1.4.2. Yerleşim yerleri	9
2.1.4.3. Klinik seyir	9
2.1.4.4. Klinik fenotipler	10
2.1.5. Histopatoloji.....	11
2.1.6. Tanı.....	11

2.1.7. Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi ve evreleme	13
2.1.7.1. Hurley evreleme sistemi	13
2.1.7.2. Sartorius ve modifiye Sartorius Skoru	15
2.1.7.3. Hidradenitis Süpürativa Hekim Global Değerlendirme Skoru	15
2.1.7.4. Hidradenitis Süpürativa Şiddet İndeksi	15
2.1.7.5. Hidradenitis Süpürativa Klinik Yanıtı	15
2.1.7.6. Uluslararası Hidradenitis Süpürativa Şiddet Skorlama Sistemi.....	16
2.1.7.7. Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi	16
2.1.7.8. HS'ye özgü yaşam kalitesi ölçeği	16
2.1.8. Ayırıcı tanı.....	17
2.1.9. Eşlik eden hastalıklar ve sendromlar	17
2.1.9.1. Metabolik sendrom	17
2.1.9.2. Kardiyovasküler hastalıklar	18
2.1.9.3. Endokrin hastalıklar	19
2.1.9.4. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları	19
2.1.9.5. Spondiloartropati	20
2.1.9.6. Psikiyatrik komorbiditeler	20
2.1.9.7. Malignite	21
2.1.9.8. Foliküler oklüzyon triadı/tetradı	21
2.1.9.9. Otoinflamatuvar sendromlar	22
2.1.9.10. Genodermatozlar	22
2.1.10. Prognoz ve komplikasyonlar	22
2.1.11. Tedavi	23
2.1.11.1. Genel önlemler ve adjuvan tedaviler	23
2.1.11.2. Topikal ve intralezyonel tedavi	24
2.1.11.3. Sistemik tedaviler	24
2.1.11.3.1. Sistemik antibiyotikler	24
2.1.11.3.2. İmmünsüpresif ajanlar	25
2.1.11.3.3. Retinoidler	25
2.1.11.3.4. Hormonal tedaviler	25
2.1.11.3.5. Biyolojik ajanlar	26
2.1.11.4. Cerrahi tedaviler	27
2.1.11.5. Işık ve lazer tedavileri	28

2.1.11.6. Diğer tedaviler	28
2.2. İNTESTİNAL BARIYER VE PERMEABİLİTE	28
2.2.1. Geçirgen bağırsak değerlendirme yöntemleri	31
2.2.2. Zonulin.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
3.1. ETİK KURUL	36
3.2. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ	36
3.2.1. Araştırmanın Tipi	36
3.2.2. Hasta Seçimi	36
3.2.3. Veri Kaynakları ve Verilerin Toplanması	37
3.2.4. Kan Örneklerinin Toplanması ve Laboratuvar Teknikleri	37
3.2.5. İnflamatuvar Belirteçler	38
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	39
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	56
7. KAYNAKLAR	59
8. EKLER.....	102

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

AJ	: Adherens Junction
AMP	: Antimikrobiyal Peptit
APH1	: Anterior Pharynx Defective 1
APP	: Amyloid Precursor Protein
ASQoL	: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Ölçeği
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
CRP	: C-Reaktif Protein
cAMP	: Cyclic Adenosine Monophosphate
CXCR3	: CXC Kemokin Reseptör-3
DAMP	: Damage-Associated Molecular Pattern
DDD	: Dowling-Degos Hastalığı
DHT	: Dihidrotestosteron
DLQI	: Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi
DM	: Diyabetes Mellitus
DTHF	: Dissecting Terminal Hair Folliculitis
EADV	: Avrupa Dermatoloji ve Veneroloji Akademisi
EDTA	: Etilendiamintetraasetik Asit
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EndoCAb	: Endotoksin “Core” Antikorları
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FABP	: Yağ Asidi Bağlayıcı Proteinler

FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FMF	: Ailevi Akdeniz ateşi
G6PD	: Glikoz-6-Fosfat Dehidrogenaz
GGT	: Gama-Glutamil Transferaz
GJB2	: Gap Bağlantı Proteini Beta-2
GWAS	: Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları
GST	: Glutasyon S-Transferaz
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
HOMA-IR	: Homeostaz Modeli ile Değerlendirilen İnsülin Direnci
HP	: Haptoglobin
HPV	: İnsan Papillomavirüs
HS	: Hidradenitis Süpürativa
HS-PGA	: Hidradenitis Süpürativa Hekim Global Değerlendirme Skoru
HSSI	: Hidradenitis Süpürativa Şiddet İndeksi
HiSCR	: Hidradenitis Süpürativa Klinik Yanıtı
HiSQoL	: Hidradenitis Süpürativa Yaşam Kalitesi Ölçeği
İBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
IGF-1	: İnsulin-Like Growth Factor 1
IHS4	: Uluslararası Hidradenitis Süpürativa Şiddet Skorlama Sistemi
IL	: İnterlökin
I-FABP	: İntestinal Fatty Acid Binding Protein
IP₃	: İnoзитol Trifosfat
IPL	: Yoğun Atışlı Işık (Intense Pulsed Light)
JAK	: Janus Kinaz

JAM	: Bağlantısal Adezyon Molek��lleri
Ki67	: Kiel 67
KİD	: Keratit–İktiyozis–Sağırlık
LDL	: D����k Yoğunluklu Lipoprotein
LPIN2	: Lipin 2
LPS	: Lipopolisakkarit
MEFV	: Mediterranean Fever
MetS	: Metabolik Sendrom
MLR	: Monosit Lenfosit Oranı
MMP	: Matrix Metalloproteinase
mSS	: Modifiye Sartorius Skoru
mTORC1	: Memelilerde Rapamisin Hedefi Kompleks 1
MyD88	: Miyeloid Farklılaşma Yanıt Proteini-88
NCSTN	: Nicastrin
Nd:YAG	: Neodimyum:İtriyum-Al��minyum-Garnet
NLR	: N��trofil Lenfosit Oranı
NLRP3	: NLR Family Pyrin Domain Containing 3
NLRP12	: NLR Family Pyrin Domain Containing 12
NOD2	: Nucleotide-Binding Oligomerization Domain Containing 2
PAPA	: Piyojenik Artrit, Piyoderma Gangrenozum, Akne
PAPASH	: Piyojenik Artrit, Piyoderma Gangrenozum, Akne, Hidradenitis S��p��rativa
PASH	: Piyoderma gangrenozum, Akne, Hidradenitis S��p��rativa
PASS	: Piyoderma Gangrenozum, Akne, Sinovit, Spondiloartropati
PAR-2	: Proteinaz-Aktive Resept��r-2
PC-2	: Jackson-Lawler Tipi Pakionişı Konjenita

PKC-α	: Protein Kinaz C-Alfa
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PLR	: Trombosit Lenfosit Oranı
PLT	: Trombosit
PPAR-γ	: Peroksizom Proliferatörle Aktive Olan Reseptör Gama
PSEN1	: Presenilin 1
PSENEN	: Presenilin Enhancer 2
PSMB8	: Proteazom Alt Birimi Beta Tipi-8
PSTPIP1	: Proline–Serine–Threonine Phosphatase–İnteracting Protein 1
Ra	: Reseptör Antagonisti
SAPHO	: Sinovit, Akne, Püstüloz, Hiperostoz, Osteit
SD	: Standart Sapma
SHK	: Skuamöz Hücreli Karsinom
SII	: Sistemik İnflamasyon İndeksi
sIgA	: Sekretuar İmmünoglobulin A
SpA	: Spondiloartrit
TEER	: Transepitelyal Elektrik Direnci
Th	: T Helper
TJ	: Tight Junction
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü Alfa
VAS	: Görsel Analog Skala
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
ZO	: Zonula Okludens
ZOT	: Zonula Okludens Toksini

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1.7.1.1. Hurley evreleme sistemi	14
Tablo 2.1.7.1.2. Modifiye hurley evreleme sistemi	14
Tablo 4.1. Katılımcıların cinsiyet,VKİ, alışkanlıklar, boy, kilo, kan basınçlarına ait bulgular	42
Tablo 4.2. Hastaların Hurley evresine göre dağılımı	43
Tablo 4.3. Hastaların Hurley evresinin cinsiyete göre dağılımı	44
Tablo 4.4. Katılımcıların gruplara göre metabolik ve inflamatuvar parametreleri	44
Tablo 4.5. Hurley evresine göre metabolik ve inflamatuvar parametreler	45
Tablo 4.6. Gruplara göre zonulin düzeyleri	45
Tablo 4.7. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet, VKİ, sigara ve alkol kullanım özelliklerine göre zonulin düzeyleri	46
Tablo 4.8. Hastaların zonulin düzeyleri ile yaş, VKİ, kan basıncı metabolik ve inflamatuvar parametreleri arasındaki ilişki	46
Tablo 4.9. Hurley evresine göre zonulin düzeyleri	47

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı 43



ÖZET

Hidradenitis Süpürativa Hastalarında Zonulin Düzeylerinin Değerlendirilmesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Bolu, 2025

Amaç: Bu çalışmada hidradenitis süpürativa (HS) hastalarında serum zonulin düzeylerinin sağlıklı gönüllülerle karşılaştırılması ve zonulin düzeyleri ile hastalık şiddeti, inflamatuvar belirteçler ve metabolik parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli, gözlemsel vaka-kontrol tasarımındaki araştırmaya, 18–65 yaş aralığında 35 HS hastası ve 35 sağlıklı gönüllü dâhil edildi. Hastaların klinik verileri (Hurley evresi), tüm katılımcılarda ise vücut kitle indeksi (VKİ), sigara ve alkol kullanımı kaydedildi. İnflamatuvar durumun değerlendirilmesinde C-reaktif protein (CRP), nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranı (PLR) ve sistemik inflamasyon indeksi (SII) hesaplandı. Katılımcılardan elde edilen serum örnekleri –80 °C’de saklanmış ve enzim bağlantılı immünosorbent analiz (ELISA) yöntemiyle zonulin düzeyleri ölçüldü. İstatistiksel analizde parametrik veya nonparametrik testler kullanıldı. Çok gruplu karşılaştırmalarda Kruskal–Wallis testi uygulandı.

Bulgular: HS grubunda CRP ve nötrofil düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p<0,05$). Trombosit, NLR, PLR ve SII açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Serum zonulin düzeyleri HS ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi ve Hurley evrelerine göre dağılımın benzer olduğu tespit edildi ($p=0,123$). Buna karşın VKİ kategorileri arasında anlamlı farklılık saptandı, özellikle kilolu katılımcıların zonulin düzeylerinin belirgin şekilde yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,030$).

Sonuç: Serum zonulin düzeyleri hidradenitis süpürativa varlığını veya hastalık şiddetini tek başına yansıtmamaktadır. Ancak zonulin ile VKİ arasındaki anlamlı ilişki, bağırsak bariyer

bütünlüğü ile metabolik süreçler arasındaki etkileşimi desteklemektedir. Bu bulgu, HS'nin bütüncül tedavi yaklaşımında obezite yönetiminin dikkate alınması gerektiğini düşündürmektedir. Bulguların desteklenmesi için daha geniş örneklemli, çok merkezli ve mikrobiyota ile diyet gibi geçirgenliği etkileyen faktörleri içeren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELER: Bağırsak geçirgenliği, C-reaktif protein, Hidradenitis süpürativa, Obezite, Sigara içimi, Vücut kitle indeksi, Zonulin



ABSTRACT

Evaluation of Zonulin levels in Hidradenitis Suppurativa patients, Medical Speciality

Thesis, Bolu, 2025

Background: This study aimed to compare serum zonulin levels between patients with hidradenitis suppurativa (HS) and healthy individuals, and to evaluate the relationships between zonulin levels, disease severity, inflammatory markers, and metabolic parameters.

Materials and Methods: This single-center, observational case–control study included 35 patients with HS and 35 age- and sex-matched healthy controls aged 18–65 years. Clinical data (Hurley stage) were recorded for patients, while body mass index (BMI), smoking, and alcohol consumption were documented for all participants. Inflammatory status was assessed using C-reactive protein (CRP), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and systemic inflammatory index (SII). Serum samples were stored at -80°C and zonulin concentrations were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Parametric or nonparametric statistical tests were used as appropriate, and multiple-group comparisons were performed with the Kruskal–Wallis test.

Results: CRP and neutrophil levels were significantly higher in the HS group compared with controls ($p < 0.05$). No significant differences were found between the groups in platelet count, NLR, PLR, or SII. Serum zonulin levels did not differ significantly between HS patients and controls and showed no association with Hurley stage ($p = 0.123$). However, a significant difference was observed among BMI categories, with notably higher zonulin levels in overweight participants ($p = 0.030$).

Conclusion: Serum zonulin levels do not independently reflect the presence or severity of hidradenitis suppurativa. Nonetheless, the significant association between zonulin and BMI supports an interaction between intestinal barrier integrity and metabolic processes. This

finding underscores the importance of obesity management as part of a holistic approach to HS. Larger, multicenter studies including factors such as microbiota composition and diet that influence intestinal permeability are warranted to confirm these results.

Keywords: Body Mass Index; C-Reactive Protein; Hidradenitis Suppurativa; Intestinal Permeability; Obesity; Smoking; Zonulin



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hidradenitis süpurativa (HS), kronik, inflamatuvar ve yaşam kalitesini ciddi biçimde bozan bir deri hastalığıdır (1,2). Hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte foliküler oklüzyon, immün disregülasyon ve çevresel faktörler gibi çok sayıda mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir (1). Son yıllarda, bağırsak–cilt aksı kavramı gündeme gelmiş ve özellikle bağırsak mikrobiyotasındaki değişimlerin inflamatuvar deri hastalıkları ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (3,4). Bağırsak bariyer bütünlüğünü düzenleyen zonulin proteininin, artmış bağırsak geçirgenliği ile ilişkili otoimmün ve metabolik bozukluklarda önemli bir biyobelirteç olduğu bildirilmiştir (5–7).

HS ile zonulin arasındaki ilişkinin henüz yeterince araştırılmamış olması, konuyu bilimsel açıdan özgün kılmaktadır. Literatürde HS hastalarında serum zonulin düzeylerini inceleyen çalışma sayısı sınırlıdır (4,7). Bu durum, hastalığın patogenezinde bağırsak geçirgenliği rolünü değerlendirmek açısından yeni ve katkı sağlayıcı araştırmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Çalışmanın hipotezi, HS hastalarında bağırsak bariyer bütünlüğünün bozulduğunu ve bunun zonulin düzeylerindeki artış ile yansıtılabileceğini ileri sürmektedir. Bu çalışmanın amacı, HS hastalarında serum zonulin düzeylerini sağlıklılarla karşılaştırmak, zonulin düzeyleri ile hastalık aktivitesi ve eşlik eden komorbiditeler arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Bu tez, HS’de zonulin düzeylerini inceleyen öncü araştırmalardan biridir. Bu çalışmanın, bağırsak–cilt aksının HS patogenezindeki rolüne ışık tutması ve hedefe yönelik yeni tanı ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine zemin oluşturması hedeflenmektedir. Ayrıca HS ile ilişkili sistemik komorbiditeler göz önüne alındığında, zonulin düzeylerinin değerlendirilmesi hastalığın bütüncül patofizyolojisini anlamada yenilikçi bir yaklaşım sunmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HİDRADENİTİS SÜPÜRATİVA

2.1.1. Tanım

HS, genellikle puberte sonrasında başlayan, ağrılı inflamatuvar nodüller, apseler, komedonlar, skarlar ve sinüs traktları ile seyreden, kıl folikülünün kronik inflamatuvar hastalığıdır (8,9). Dessau'da 2006 yılında düzenlenen 1. Uluslararası HS Araştırma Sempozyumu'nda yapılan tanıma göre hastalık apokrin bezlerin yoğun olduğu aksilla, inguinal ve anogenital bölgelerde yerleşen, ağrılı ve derin inflamatuvar lezyonlarla karakterize, kronik ve tekrarlayıcı bir terminal kıl folikülü hastalığıdır (10). “Hidradenitis” terimi Yunanca “hidros” (ter), “adenas” (bez) ve “itis” (inflamasyon) sözcüklerinden türetilmiştir (11). Ancak bu adlandırma hastalığın patogenezi tam olarak yansıtmaz; temel süreç, folikülopilosebace ünitenin foliküler bölümünde gelişen kronik tıkanmadır. Bu nedenle, akneye benzer foliküler tıkanma baskınlığını vurgulayan “akne inversa” terimi de önerilmiştir (12).

2.1.2. Tarihçe

HS, 19. yüzyılda tanımlanmış olup terminoloji, patogenezi ve tedavi yaklaşımları zamanla değişmiştir. Velpeau, 1833'te aksiller bölgede inflamasyon ve apse ile seyreden tabloyu “phlegmon tuberiforme” olarak tanımlamış; Verneuil ise 1854–1865 arasında yayımladığı makalelerde hastalığın ter bezlerinden köken aldığını ileri sürmüştür (13). Terminoloji tarihsel olarak çeşitlidir: 1864'te Verneuil “hidrosadénite phlegmoneuse” terimini kullanmış; 20. yüzyıl başında akne konglobata ile ilişki tartışılmış; 1956'da “foliküler oklüzyon triadı”, daha sonra pilonidal sinüsün eklenmesiyle “tetrad” kavramı önerilmiştir (13,14). 1989'da Plewig ve Steger “akne inversa” adlandırmasını önermiş, 2005'te Sellheyer ve Krahel

histopatolojik olarak foliküler tıkanmayı vurgulamıştır (12). Bununla birlikte, yalnızca histolojiye dayalı adlandırmanın sınırlılıkları nedeniyle “akne inversa” evrensel kabul görmemiştir (15). Güncel literatürde en sık kullanılan terim “hidradenitis süpürativa” olmakla birlikte, Velpeau/Verneuil hastalığı, apokrinit, apokrin akne ve akne inversa gibi adlar da yer almaktadır (16). Patofizyolojiyi daha doğru yansıttığı gerekçesiyle “Dissecting Terminal Hair Folliculitis (DTHF)” terimi de önerilmiştir (17).

2.1.3. Etiyopatogenezi

HS'nin patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Mevcut kanıtlar, tetikleyici olayın foliküler oklüzyon olduğunu göstermiştir (18,19). Hastaların %30–40'ında aile öyküsünün bulunması genetik katkıyı desteklemiştir. Ergenlik sonrası başlangıç ve premenopoz dönemde daha sık görülmesi hormonal etkilerin rolüne işaret etmiştir. Obezite ve sigaranın, hastalık için güçlü çevresel risk faktörleri olduğu bildirilmiştir (20,21). Ayrıca diyet, kullanılan bazı ilaçlar, mikrobiyomdaki değişiklikler ve bariyer bütünlüğünü bozan anormal immün yanıtların da katkı sunduğu bildirilmektedir (20,22,23).

2.1.3.1. Tetikleyici faktörler

2.1.3.1.1. Genetik

HS, poligenik ve çok etmenli bir hastalık olarak kabul edilmektedir (24). Aile öyküsünün yaklaşık üçte bir olguda pozitif olduğu bildirilmiştir; bu grupta hastalık başlangıcının daha erken, seyrinin ise daha ağır olduğu saptanmıştır. (25,26). HS ile ilişkili olarak γ -sekretaz kompleksini oluşturan genlerde — nicastrin (NCSTN), presenilin 1 (PSEN1), presenilin enhancer 2 (PSENEN) ve anterior pharynx defective 1 (APH1) — mutasyonlar bildirilmiştir. Bu mutasyonların önemli bir bölümü NCSTN geninde yoğunlaştığı bildirilmiştir (26–28). Yine de bu mutasyonlar tüm ailevi olguları açıklamamaktadır. Notch yolundaki bozulmanın foliküler farklılaşmayı etkileyerek HS'ye zemin hazırlayabileceği ileri sürülmüştür

(29,30). HS'de tanımlanan γ -sekretaz gen mutasyonlarının fenotipi her zaman açıklayamaması, bu değişikliklerin eksik penetransa sahip olabileceğini göstermiştir (28,31). Tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) polimorfizmleri ile Mediterranean fever (MEFV), NLR family pyrin domain containing 3 (NLRP3), NLR family pyrin domain containing 12 (NLRP12), nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (NOD2), lipin 2 (LPIN2) ve proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 1 (PSTPIP1) gibi otoinflamatuvar genlerdeki değişikliklerin de tabloya katkı sağlayabildiği belirtilmektedir (32–34). Genetik-çevresel etkileşim (sigara, obezite, epigenetik) farklı fenotiplere yol açtığı bildirilmiştir. HS için geniş ölçekli Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları (GWAS) verilerinin ise hâlen sınırlı olduğu belirtilmiştir (24,35). Piyoderma gangrenozum (PG), akne, HS (PASH sendromu) ve piyojenik artrit, PG, akne, HS (PAPASH sendromu) gibi sendromik birlikteliklerde PSTPIP1 geninde mutasyonlar ve bazı olgularda MEFV geninde varyantlar bildirilmiştir (24).

2.1.3.1.2. Obezite

Obezitenin HS için güçlü bir risk faktörü olduğu, vücut kitle indeksi (VKİ) arttıkça hastalık şiddetinin de arttığı bildirilmiştir. Ayrıca VKİ'deki her 1 birim artışla riskin yaklaşık 1,12 kat yükseldiği rapor edilmiştir (36–39). Kilo kaybının, hidradenitis süpürativa semptomlarını ve hastalığın seyrini iyileştirebildiği bildirilmiştir. Ancak bariatrik cerrahi sonrası gelişebilen malabsorptif beslenme yetersizliklerinin hastalık tablosunu olumsuz etkileyebileceği, bu nedenle yeterli beslenme desteğinin büyük önem taşıdığı belirtilmiştir (40–42). Obez hastalarda cerrahi sonrası nüks oranının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (43). Mekanizmada adipokin dengesizliğinin, subklinik inflamasyonun, mekanik sürtünme/maserasyonun ve anaerobik mikroçevrenin rol oynadığı belirtilmiştir. Obeziteyle ilişkili metabolik değişikliklerin, HS'deki inflamatuvar süreci güçlendirdiği gösterilmiştir. Artan TNF- α ve interlökin-1 beta (IL-1 β) düzeylerinin inflamatuvar kaskadı aktive ettiği, adiponektin düzeylerindeki azalmanın ve leptin ile rezistin artışının bu yanıtı desteklediği

bildirilmiştir (44–46). Ayrıca, yükselen insülin-like growth factor 1 (IGF-1) düzeylerinin epidermal değişiklikler yoluyla predileksiyon bölgelerinde süreci başlatabileceği öne sürülmüştür (24,47–49).

2.1.3.1.3. Mekanik stres

İntertriginöz alanların nemli, sıcak ve oksijeni düşük mikroçevresinin anaerob bakterilerin çoğalmasını kolaylaştırdığı bildirilmiştir (47). Obezitede artan mekanik sürtünme ve basıncın, foliküler hiperkeratoz, tıkanma ve rüptürü tetikleyebildiği; ayrıca hasar ilişkili molekül (DAMP) salınımı ve mikroorganizma geçişiyle inflamatuvar yanıtı derinleştirdiği bildirilmiştir. Sürtünme ve basıncın azaltılmasının, yeni lezyonların gelişimini önlemede kritik öneme sahip olduğu vurgulanmıştır (44,45,47).

2.1.3.1.4. Sigara

Sigara kullanımının HS’de çok yaygın olduğu belirtilmektedir (50–52). Sigara içenlerde HS riskinin yaklaşık iki kat arttığı ve hastalığın daha ileri Hurley evrelerinde seyrettiği bildirilmiştir (53,54). Nikotinin, infundibular akantoz ve disbiyozisi tetiklediği, hücre içi cyclic adenosine monophosphate (cAMP) artışıyla TNF- α ve kemotaktik yanıtı yükselttiği, antimikrobiyal peptit (AMP) üretimini baskılayarak biyofilm oluşumunu kolaylaştırdığı ve matrix metalloproteinase (MMP) düzeylerini artırdığı bildirilmiştir (47,55–58). Doku perfüzyonu ve oksijenlenme bozulduğu için sigarayı bırakmanın, tedavinin ayrılmaz bir parçası olarak kabul edildiği bildirilmiştir (59). Remisyonadaki hastaların önemli bir kısmının sigara içmeyenlerden oluştuğu belirtilmiştir (60).

2.1.3.1.5. Hormonlar

Hormonların rolü net olmamakla birlikte androjen reseptör yolunun deri dokusunda aktif olduğu gösterilmiştir (61–63). Bununla birlikte, hastaların çoğunda serum androjen düzeylerinin normal sınırlarda olduğu bildirilmiştir. Sebace bezlerde bulunan 5 α -redüktaz

enzimlerinin, testosteronu dihidrotestosterona (DHT) dönüştürerek sebum üretimini ve inflamatuvar yanıtı artırdığı belirtilmiştir (49,64). Ergenlik sonrası başlangıç, premenstrüel alevlenme, postmenopozda düzelme ve belirli kontraseptiflerle bildirilen ilişkinin, hormonal katkıyı desteklediği bildirilmiştir. Gebelikteki etkiye ilişkin verilerin ise çelişkili olduğu belirtilmiştir (47,60,65,66). Antiandrojenler ve insülin duyarlılaştırıcı ajanların toplam etkinliğine ilişkin kanıtların sınırlı olduğu bildirilmiştir. Ancak polikistik over sendromu (PKOS), premenstrüel alevlenme ya da hiperandrojenizm bulguları bulunan kadınlarda fayda sağlandığı rapor edilmiştir (19,62). Hormonal tedavilerin hafif–orta olgularda tek başına, ağır olgularda yardımcı seçenek olabileceği bildirilmektedir (9,67).

2.1.3.1.6. Mikrobiyota

Deri mikrobiyotasının bariyer ve immün homeostazda temel bir unsur olduğu belirtilmiştir (68). HS’de antibiyotiklere alınan yanıt ve dermiste bakteri varlığının gösterilmesi, mikrobiyal katkıyı desteklediği bildirilmiştir (69,70). Lezyonlu bölgelerde anaerob bakterilerin, özellikle Prevotella türlerinin baskın olduğu; sağlam görünen alanlarda dahi bu artışın izlendiği ve Staphylococcus epidermidis ile Cutibacterium acnes’te azalma bildirildiği rapor edilmiştir (47,70,71). Staphylococcus epidermidis’in azalmasının bariyer bütünlüğünün zayıflamasıyla ilişkili olduğu bildirilmektedir (72,73). Biyofilm oluşumunun, hastalığın kronikleşmesinde, antibiyotik direncinin gelişiminde ve yara iyileşme sürecindeki bozukluklarda temel rol oynadığı özellikle sinüs traktlarında bu patolojik sürecin belirginleştiği vurgulanmaktadır (30,74–76). Staphylococcus lugdunensis ve anaerobik aktinomisetler klinikle ilişkili fırsatçı patojenler olarak öne çıkmıştır, kolonizasyon, lezyon şiddeti ve dağılımla ilişkili olabilecekleri belirtilmektedir (76).

2.1.3.1.7. İlaçlar

HS, başta TNF- α inhibitörleri olmak üzere bazı biyolojik ajanların kullanımı sırasında paradoksal yan etki olarak bildirilmiştir. Lityum ve janus kinaz (JAK) inhibitörleri için de olgu sunumları mevcuttur (77–80). Literatürde bildirilen ilaca bağlı 48 HS olgusunda en sık adalimumab, infliksimab ve kombine oral kontraseptiflerin yer aldığı, ancak kanıt gücünün zayıf olduğu vurgulanmıştır (81,82).

2.1.3.2. Patogenez

2.1.3.2.1. Patogenetik süreç

HS'nin patogenezi tam açıklığa kavuşmamıştır, güncel veriler apokrin değil, folikül merkezli mekanizmaları öne çıkarmıştır (83). Pilosebace ünitenin (kıl folikülü–sebase bez–erektör pili, bazı bölgelerde apokrin bez) küçük bir endokrin/immün organ gibi davrandığı ve hormonal, immünolojik ve nöral girdilerle modüle edildiği belirtilmiştir (84–86). Temel olayların ardışık biçimde “foliküler oklüzyon → folikül rüptürü → yoğun inflamatuvar yanıt” şeklinde ilerlediği bildirilmiştir (41,83,87). Lezyonlarda infundibular akantoz, hiperkeratoz ve perifoliküler infiltrasyon tanımlanmıştır. Bu değişikliklerin kronolojisi net değildir. Obezite ve sigara gibi çevresel faktörlerin süreci etkilediği bildirilmiştir (47,88). Oklüzyon sonucu genişleyen folikül rüptüre olur, keratin ve mikrobiyal içerik dermise sızar. Nötrofil, lenfosit ve histiyosit birikimiyle apse gelişir ve adneks yapılar hasara uğrar. Kronik inflamasyon ve fibrozis dengesizliğinin sinüs traktları ile skar oluşumuna yol açtığı bildirilmiştir (88–90). Klinik olarak sağlam görünen ciltte dahi perifoliküler/perivasküler inflamasyon gösterilmiştir ve bu bulgunun immün disregülasyonun erken rolünü desteklediği bildirilmektedir (1,47,90–93).

2.1.3.2.2. Sitokinler

HS'de TNF- α ve IL-17 ekseni hastalık patogenezinde merkezi bir rol oynamaktadır. Bu sitokinlerin hem serumda hem de lezyonlu deri dokusunda belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir

(94). TNF- α 'nın, kemokin salınımını ve endotel aktivasyonunu uyararak T helper (Th) 1 ve Th17 immün yanıtını güçlendirdiği bildirilmiştir (47,95,96). Ayrıca TNF- α 'nın insülin direncini artırdığı, obezite ile ilişkili kronik düşük dereceli inflamasyonu pekiştirdiği ve ateroskleroz gibi metabolik düzensizliklerin gelişiminde rol oynadığı bildirilmiştir (46,97). IL-23/Th17/IL-17 aksı, Th17 hücrelerinin farklılaşmasını ve sürekliliğini destekleyen temel bir immün yolak olarak tanımlanmıştır. Bu aksın etkinliğiyle artan IL-17 düzeylerinin, hastalık şiddetiyle pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (98–100). IL-1 ailesi (özellikle IL-1 β), makrofaj ve keratinosit kökenlidir, MMP'leri ve kemokinleri indükleyerek erken folikül rüptürünü, nötrofil göçünü ve akıntıyı kolaylaştırdığı bildirilmiştir. IL-1 ile birlikte IL-6, IL-32 ve IL-36 düzeylerinin arttığı, IL-36 ve IL-36 reseptör antagonisti dengesizliğinin infundibular hiperkeratozu ve nötrofilik yanıtı derinleştirdiği belirtilmiştir (101–109). IL-10 düzeylerinin arttığı ve proinflamatuvar yanıtı azaltma eğiliminde olduğu bildirilmiştir (110). IL-22 düzeylerinin düşük olduğu ve bu durumun AMP yanıtının zayıflaması ile metabolik etkilerle ilişkilendirildiği bildirilmiştir (102,111–113). IL-26 yüksekliği bildirilmiş olsa da HS'de antimikrobiyal ve immün fonksiyonunun az olduğu gösterilmiştir (114,115). Özetle, HS'nin; IL-1 β baskın nötrofilik dermatoz özellikleriyle, güçlü Th1/Th17 yanıtının ve yetersiz AMP üretiminin kesiştiği kompleks bir immün ağ üzerinden ilerlediği, bu sürecin matriks yıkımı, apse, sinüs ve skar oluşumu ile sonuçlandığı bildirilmiştir (47,91).

2.1.4. Klinik

2.1.4.1. Kutanöz lezyonlar

HS aynı anda birden fazla morfolojik yapıyı gösterebilir. Uluslararası bir konsensusta sekiz temel lezyon tipi tanımlanmıştır: papül, plak, nodül, püstül, apse, ülser, komedon (özellikle çift başlı) ve tünel/sinüs traktı (uygun durumda fistülleşebilir) (116). Tipik klinik tablonun; ağırlı inflamatuvar nodüller ve apselerle birlikte komedonlar, sinüs

traktları ve skarlardan oluştuğu bildirilmiştir. Daha nadir olarak eroziv, ülseratif veya vejetatif lezyonlar, genital lenfödem ve piyojenik granülomların görülebildiği rapor edilmiştir (89,117).

2.1.4.2. Yerleşim yerleri

En sık aksiller, inguinal, perineal, perianal ve gluteal bölgelerin etkilendiği bildirilmiştir. Kadınlarda submammarian ve intermammarian alanların da etkilenebildiği belirtilmiştir. Erkeklerde gluteal ve perianal tutulumun daha belirgin olduğu, anal kanalın ise genellikle etkilenmediği ifade edilmiştir. Hastalığın çoğu zaman simetrik yerleşim gösterdiği bildirilmiştir. Atipik yerleşimler arasında bel, karın, boyun, göğüs, retroauriküler ve periumbilikal alanlar bulunur. Daha nadir olarak ense, göz kapakları ve saçlı derinin tutulabildiği bildirilmiştir (30,47,118,119).

2.1.4.3. Klinik seyir

HS'nin genellikle ergenlik veya genç erişkinlik döneminde başladığı bildirilmiştir. Ortalama başlangıç yaşının yaklaşık 20 olduğu, ikinci pikin ise 40'lı yaşlarda görüldüğü ifade edilmiştir (120). Erken başlangıç gösteren hastalarda aile öyküsünün sorgulanması önerilmiştir (121). Hastalığın seyrinin kronik olduğu ve ataklarla ilerlediği bildirilmiştir. Ayrıca yaşam kalitesini ciddi biçimde azalttığı belirtilmiştir (122–125). Ağrının en baskın semptom olduğu bildirilmiştir. Kaşıntının ise sıklıkla göz ardı edildiği belirtilmiştir (9,123,124). Isı artışı, terleme, fiziksel aktivite ve sürtünmenin semptomları alevlendirebildiği bildirilmiştir (126). Erkek cinsiyetin, erken başlangıcın ve yüksek VKİ'nin daha şiddetli hastalık seyriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (121). Kilo kaybının ve sigaranın bırakılmasının, HS üzerinde olumlu etkiler sağladığı ve hastalık kontrolünü iyileştirdiği vurgulanmıştır (40). Kadınlarda premenstrüel alevlenmenin sık görüldüğü belirtilmiştir. Gebelikte düzelme ve menopoz sonrasında azalma gösterildiği ifade edilmiştir (47,66). HS'de yaşam kalitesinin, birçok dermatoza kıyasla daha kötü olduğu vurgulanmıştır (45).

2.1.4.4. Klinik fenotipler

Fenotiplemenin, hidradenitis süpürativadaki klinik heterojenitenin aydınlatılmasında değerli bir araç olduğu belirtilmiştir. Ancak tutarlı genotip–fenotip ilişkilerinin henüz tanımlanmadığı ifade edilmiştir (30,117,127). Canoui-Poitrine, HS’yi aksiller–mamaryan, foliküler ve gluteal olmak üzere üç alt tipe ayırmıştır (128). Foliküler tipte erkek oranının ve sigara öyküsünün daha yüksek olduğu, başlangıcın daha erken ve seyrin daha ağır olabildiği belirtilmiştir. Martorell, baskın lezyon tipine göre HS’yi foliküler ve inflamatuvar olmak üzere iki ana gruba ayırmıştır. İnflamatuvar tipin daha ağır bir prognoz gösterdiği, foliküler tipin ise zamanla karma fenotiplere ilerleyebildiği ifade edilmiştir (117). Van der Zee, lezyon tipi, dağılım ve eşlik eden durumlara göre HS’nin altı farklı formunu tanımlamıştır. Bu formlar; klasik tip, friksiyonel fronkül tipi, skar bırakan folikülit tipi, konglobata tipi, ektopik tip ve sendromik tip olarak tanımlanmıştır. Sendromik tipin PAPA (piyojenik artrit, piyoderma gangrenozum, akne), PASH, PAPASH, PASS (piyoderma gangrenozum, akne, sinovit, spondiloartropati) ve PsAPASH (psoriasis, artrit, piyoderma gangrenozum, akne, hidradenitis süpürativa) sendromlarıyla ilişkili olduğu, ayrıca SAPHO (sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz, osteit) sendromu ile örtüşmeler gösterebildiği belirtilmiştir (61,129). Mevcut verilerin, HS’nin ailesel, sporadik, sendromik ve “HS plus” (örneğin Dowling-Degos hastalığı [DDD] ve Ailevi Akdeniz ateşi [FMF] birlikteliği) olmak üzere dört ana çatı altında sınıflandırılabilceğini öne sürdüğü ifade edilmiştir (130).

2.1.5. Histopatoloji

HS'de histopatolojik incelemenin genellikle gerekli olmadığı belirtilmiştir. Ancak PG, skuamöz hücreli karsinom (SHK) veya lenfoma gibi durumların dışlanmasında yararlı olduğu ifade edilmiştir (131). En erken bulguların foliküler hiperkeratoz ve oklüzyona bağlı dilatasyon olduğu belirtilmiştir. Bunu, folikül rüptürü ve keratin ile bakteri içeriğinin dermise sızmasına eşlik eden nötrofil, lenfosit ve histiyosit infiltrasyonunun izlediği ifade edilmiştir (88,132). Apokrin bezlerinin erken inflamasyonunun nadir olduğu belirtilmiştir (88). Apokrin bezlerinin boyut ve dağılımının HS'de sağlıklı gönüllülerden anlamlı farklılık göstermediği, ancak sebace bezlerde küçülme olduğu rapor edilmiştir (133).

Sinüs traktlarının çok katlı yassı epitel ile döşendiği ve çevrelerinde belirgin fibrozis ile inflamatuvar infiltrasyonun gözlendiği bildirilmiştir. Bu oluşumların yalnızca kronik inflamasyonun sekeli olmadığı, kökenlerinde hiperplastik epidermis veya keratinosit kök hücrelerinin rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Proliferatif aktivite göstergesi olan Kiel 67 (Ki67) ile pozitif boyanan keratinosit kümelerinin dermis içinde epitel benzeri tüp yapıları oluşturabildiği ifade edilmiştir (131). Kronik lezyonlarda foliküler kist, psöriaziform hiperplazi, nötrofilik apseler, epitelize sinüsler, psödokomedonlar ve yaygın fibrozis görülebildiği bildirilmiştir. Ayrıca granülom, yabancı cisim reaksiyonu ve B hücresi ile plazma hücresi birikiminin saptanabildiği ifade edilmiştir (19,134).

2.1.6. Tanı

HS tanısının, hasta öyküsü, tipik anatomik lokalizasyonlar ve karakteristik klinik bulgular temel alınarak konulduğu belirtilmiştir. Rutin kullanıma girmiş spesifik bir laboratuvar testi ya da biyobelirtecini bulunmadığı ifade edilmiştir (135). Çeşitli çalışmalarda eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), TNF- α , IL-6 ve IL-17A düzeylerinde artış; ayrıca γ -sekretaz gen mutasyonları, β -defensin kopya sayısındaki artış ve nadir TNF gen

polimorfizmleri rapor edilmiştir. Ancak bu biyobelirteçlerin tanıda doğrudan kullanılabilirliğinin bulunmadığı belirtilmiştir (27,32,94,100,136–138).

Son dönemde hematolojik inflamatuvar indekslerin hastalık aktivitesi ve prognozla ilişkisi üzerine yoğunlaşıldığı belirtilmiştir. Nötrofil lenfosit oranı (NLR), monosit lenfosit oranı (MLR), trombosit lenfosit oranı (PLR) ve sistemik inflamasyon indeksinin (SII) bu amaçla araştırıldığı ifade edilmiştir (139,140). Özellikle NLR ve PLR'nin, farklı inflamatuvar hastalıkların aktivitesini değerlendirmede ve prognozu öngörmeye değerli belirteçler olduğu belirtilmiştir (139). Yakın zamanda tanımlanan SII'nin, prognozun belirlenmesi ve tedavi yanıtının öngörülmesi açısından umut verici bir parametre olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca dermatolojik hastalıklardaki inflamatuvar yükün değerlendirilmesinde de kullanılabildiği belirtilmiştir (140).

Atipik ya da tedaviye dirençli vakalarda, özellikle SHK'yi dışlamak üzere biyopsi önerildiği belirtilmiştir (141). Görüntüleme yöntemlerinin kullanımı zorunlu değildir. Ancak sinüs traktları ve subklinik lezyonların gösterilmesinde, ayrıca cerrahi planlamada ultrasonografinin yararlı olduğu belirtilmiştir (142). Avrupa Dermatoloji ve Veneroloji Akademisi (EADV) tarafından yayımlanan 2015 kılavuzunda, HS için birincil tanı kriterleri üç başlık altında toplanmıştır (19). Bunlar; tekrarlama/süre, dağılım ve morfoloji özellikleridir. Tekrarlama/süre kriterine göre, en az altı ay süren ve ayda iki veya daha fazla kez tekrarlayan ağrılı inflamatuvar lezyonların varlığı gereklidir. Dağılım kriteri, aksilla, genitofemoral bölge, perine, gluteal alan ve kadınlarda meme çevresini kapsamaktadır. Morfolojik olarak ise inflamasyonlu veya inflamasyonsuz nodüller, sinüs traktları, apseler ve çeşitli skar oluşumları tanımlanmaktadır. İkincil kriterler; aile öyküsünün bulunması ve sürüntü kültürlerinde patojen ürememesi ve normal deri mikrobiyotası saptanmasıdır (19). Ancak, tanı gecikmesinin yaklaşık yedi yıl sürdüğü bildirilmektedir (143).

2.1.7. Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi ve evreleme

Uygun tedavi stratejisinin belirlenebilmesi için hastalık şiddetinin doğru biçimde saptanması gerekmektedir. Sık kullanılan değerlendirme araçları arasında Hurley evreleme sistemi, Sartorius skoru ve modifiye Sartorius skoru (mSS), HS Hekim Global Değerlendirme Skoru (HS-PGA), HS Şiddet İndeksi (HSSI), HS Klinik Yanıt Ölçütü (HiSCR) ve Uluslararası HS Şiddet Skorlama Sistemi (IHS4) yer alır. HS yaşam kalitesini ciddi biçimde bozduğundan, Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi (DLQI) ve Görsel Analog Skala (VAS) ölçeklerine ek olarak, HS'ye özgü HS Yaşam Kalitesi Ölçeği (HiSQoL) ve HSQoL-24 ölçekleri de kullanılmaktadır. Bununla birlikte, evrensel olarak kabul edilmiş bir değerlendirme yöntemi bulunmamaktadır (90).

2.1.7.1. Hurley evreleme sistemi

Hurley evreleme sistemi, 1989 yılında Hurley tarafından tanımlanmıştır ve günümüzde klinik uygulamada en sık kullanılan yöntem olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, tedaviye verilen yanıtı yansıtmakta yetersiz kaldığı belirtilmiştir. Bu sınıflamanın başlangıçta yalnızca cerrahi girişimlerde tek bir anatomik bölgenin değerlendirilmesi amacıyla geliştirildiği ifade edilmiştir (144). Hurley evreleme sisteminin en önemli avantajının kolay uygulanabilmesi ve hızlı değerlendirme sağlaması olduğu belirtilmiştir. Ancak en büyük sınırlılığının kantitatif ölçüm yapmaması ve statik bir değerlendirme sunması olduğu ifade edilmiştir. Bu nedenle klinik çalışmalarda tedaviye yanıtın izlenmesi için uygun bir yöntem olarak kabul edilmediği bildirilmiştir (19). Hurley evreleme sistemi tablo 2.1.7.1.1'de verilmiştir.

Tablo 2.1.7.1.1. Hurley evreleme sistemi

Evre	Tanım	Klinik Özellikler
Evre I	Tekli veya çoklu inflamatuvar nodül/apse; fistül (sinüs traktı) ve skar yok.	İzole ve tekrarlayıcı nodül/apseler; odaklar arasında bağlantı yok.
Evre II	Tekrarlayan apseler; fistül traktları ve skar dokusu mevcut, ancak lezyonlar sınırlı ve birbirinden ayrık odaklar halinde.	Birden fazla apse ve sinüs traktı; aralıklı skarlaşma; lezyonlar genellikle birbirinden ayrıdır.
Evre III	Yaygın/difüz apseler, çok sayıda fistül traktı ve belirgin skar dokusu; lezyon kümeleri birbirine bağlanır ve geniş alanları tutar.	Geniş anatomik alanlarda, ağ gibi birbirine açılan apse ve fistül ağları; yoğun fibrozis ve deformite.

Bu eksikliklerin giderilmesi amacıyla, Hollanda HS Çalışma Grubu tarafından Hurley evreleme sisteminde bir modifikasyon önerilmiştir. Bu yeni yaklaşımda aktif inflamasyonun varlığı, tutulan alanın genişliği ve etkilenen bölge sayısı dikkate alınarak hastalık şiddeti daha ayrıntılı şekilde değerlendirilmektedir. Bu modifiye sistemde hastalık, IA, IB, IC, IIA, IIB, IIC ve III olmak üzere yedi ayrı kategoriye ayrılmıştır (144,145). Modifiye hurley evreleme sistemi tablo 2.1.7.1.2’de verilmiştir.

Tablo 2.1.7.1.2. Modifiye hurley evreleme sistemi

Evre	Tanım/Ölçütler
I-A (hafif)	Sinüs traktı yok. Sınırlı alan tutulumu; belirgin olmayan inflamasyon.
I-B (orta)	Sinüs traktı yok. Daha belirgin inflamasyon ve/veya yaygınlık artışı (tek bölge içinde daha geniş alan).
I-C (şiddetli)	Sinüs traktı yok. Özellikle “migratuvar” inflamatuvar lezyonların eşlik ettiği, geniş yayımlı tutulum.
II-A (hafif)	Sinüs traktı var; aktif inflamasyon yok veya minimal. Yaygınlık sınırlı.
II-B (orta)	Sinüs traktı var; aktif inflamasyon mevcut ve/veya iki ya da daha fazla anatomik bölge etkilenmiş.
II-C (şiddetli)	Sinüs traktı var; belirgin inflamasyon ve geniş yayılım (sıklıkla ≥ 2 bölge).
III (şiddetli)	$\geq 1\%$ Vücut yüzey alanı (VYA) tutulumlu bir bölgede, birbirine bağlı inflamatuvar sinüs traktları.

2.1.7.2. Sartorius ve modifiye Sartorius Skoru

Sartorius skorlaması, etkilenen alan sayısı, lezyon tipi/sayısı, lezyonlar arası mesafe ve arada normal deri varlığına dayanır (146). Cerrahi sonuç takibine elverişli olsa da kısmi iyileşmeleri sınırlı biçimde yansıttığı belirtilmiştir. Bu nedenle mSS geliştirilmiştir (147). Daha dinamik olan mSS'nin uygulanmasının zaman alıcı olduğu ve ileri birleşik lezyonların değerlendirilmesinde güçlük yarattığı belirtilmiştir. Buna rağmen DLQI ile iyi korelasyon gösterdiği ve araştırmalarda sık kullanıldığı ifade edilmiştir (19,129,148).

2.1.7.3. Hidradenitis Süpürativa Hekim Global Değerlendirme Skoru

HS-PGA, nodül/apse/fistül sayılarını temel alarak hastalığı “temiz–çok şiddetli” arası altı basamakta sınıflandırır. Ayrıca klinik seyrin izlenmesi için uygun bir yöntem olduğu ifade edilmiştir (19,149,150). En ağır olgulardaki heterojenite nedeniyle, anlamlı klinik iyileşmeye rağmen skor düşüşünün her zaman belirgin olmayabileceği belirtilmiştir (90).

2.1.7.4. Hidradenitis Süpürativa Şiddet İndeksi

HSSI, objektif ölçütleri ve hasta bildirimlerini bir araya getirerek hastalık şiddetini değerlendirmektedir. Skorlama etkilenen bölge sayısı, vücut yüzey alanı tutulumu, lezyon sayısı, drenaj sıklığı ve VAS üzerinden yapılmaktadır. Toplam skor 0–19 arasında değişmekte ve 0–7 hafif, 8–12 orta ve ≥ 13 şiddetli hastalığı göstermektedir (90,151,152).

2.1.7.5. Hidradenitis Süpürativa Klinik Yanıtı

HiSCR, apse ve inflamatuvar nodüllerin toplamında $\geq 50\%$ azalma ve apse/drene sinüs sayısında artış olmaması kriterine dayanır. Tedaviye yanıt değişimlerinin HS-PGA'ya göre daha duyarlı biçimde yakalanabildiği belirtilmiştir. Sınırlılıkları arasında başlangıçta ≥ 3 inflamatuvar lezyon gereksinimi, yeni apse veya fistül gelişiminin hastayı doğrudan “yanıt yok” sınıfına taşıması ve global şiddeti tek başına yansıtmaması yer almaktadır (153–156).

2.1.7.6. Uluslararası Hidradenitis Süpürativa Şiddet Skorlama Sistemi

IHS4 = (nodül ×1) + (apse ×2) + (drene fistül/sinüs ×4) formülüyle hesaplanır ve elde edilen sonuç ≤ 3 hafif, 4–10 orta ve >10 ise şiddetli olarak kabul edilir (145). Hurley, HS-PGA ve mSS ile yüksek korelasyon; DLQI ile daha zayıf ilişki gösterdiği belirtilmiştir (157). Drene sinüs varlığının tek başına en az “orta” evreyi karşılamasının, geri dönüşümsüz skar gelişmeden sistemik tedaviye erken geçişi kolaylaştırdığı belirtilmiştir. Sınırlılığının hekim temelli bir araç olması olduğu ifade edilmiştir. Bu nedenle hasta bildirimli ölçeklerle desteklenmesi önerilmiştir. IHS4-55, tedavi öncesi–sonrası skorda ≥ 55 azalmayı “yanıt” olarak tanımlar (158).

2.1.7.7. Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi

DLQI, 10 maddelik, 0–30 puanlı kısa bir ölçektir (159). HS’de ortalama olarak 11,4 bildirilmiş ve tüm katılımcılar yaşam kalitelerinin olumsuz etkilendiğini belirtmiştir (160). HS’nin yaşam kalitesine etkisi pek çok dermatozdan daha yüksek olduğu bildirilmiştir (161,162). Etki, şiddet, süre, ağrı, progresyon ve tutulum alanı sayısı ile pozitif, başlangıç yaşıyla negatif korele olduğu saptanmıştır (163,164).

2.1.7.8. HS’ye özgü yaşam kalitesi ölçeği

Genel ölçeklerin sınırlılıkları nedeniyle HS’ye özgü bir ölçek geliştirilmiş ve Türkçe geçerlik–güvenirliği doğrulanmıştır (Cronbach alfa = 0,959) (163). Ölçek 44 madde ve 7 alt boyuttan oluşur, son 6 ayı değerlendirir. En düşük 7, en yüksek 35, ortanca 21 puan bildirilmiştir. Dezavantajı uzun olmasıdır. Yapısal bütünlük korunarak kısaltılması önerilmektedir (163).

2.1.8. Ayırıcı tanı

Enfeksiyöz, granümatöz, otoinflamatuvar ve malign hastalıkları kapsamakta olup, lezyonun evresine göre değişiklik göstermektedir. Erken dönemde epidermal inklüzyon kisti, fronkül/karbonkül, stafilokokal folikülit, selülit, steatokistoma multipleks, pilonidal kist ve akne fulminans ile karışabildiği bildirilmiştir. Lezyonda ülserleşme geliştiğinde PG, Crohn hastalığı, kutanöz tüberküloz, miçetoma, lenfoganüloma venereum ve herpes simpleks enfeksiyonu ayırıcı tanıda dikkate alınması gerektiği belirtilmiştir. Kronik dönemde ise SHK, kronik lenfödem, akne keloidalis nuchae ve saçlı derinin disekan selülit ile benzerlik gösterebildiği vurgulanmıştır (165–168).

2.1.9. Eşlik eden hastalıklar ve sendromlar

HS'nin yalnızca lokal bir dermatoz değil, çoklu komorbiditelerle ilişkili sistemik bir hastalık olarak değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (169). Ortak, henüz tam olarak aydınlatılamamış patofizyolojik mekanizmalar üzerinden metabolik sendrom, depresyon, spondiloartropati ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları (Crohn hastalığı/ülseratif kolit) ile PG, PASH/PAPASH, SAPHO ve Behçet hastalığı arasındaki ilişkiler bildirilmiştir (91,170). Tekrarlayan non-infeksiyöz inflamasyon, otoantikor yokluğu ve antijen-spesifik T hücresi kanıtlarının sınırlılığı göz önüne alındığında, bu bulguların HS'nin otoinflamatuvar spektrumunda konumlanabileceğini desteklediği belirtilmiştir (11).

2.1.9.1. Metabolik sendrom

Metabolik sendrom (MetS); abdominal obezite, hipertrigliseridemi, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol düşüklüğü, hipertansiyon ve hiperglisemiden en az üçünün birlikte bulunmasıyla tanımlanır. Bel çevresi eşikleri erkeklerde 94 cm, kadınlarda 80 cm olarak bildirilmektedir (171). HS'de MetS prevalansı %10,4–50,6 arasında değiştiği bildirilmektedir ve sağlıklı gönüllülere kıyasla belirgin olarak arttığı tespit edilmektedir (170,172). Abdominal

obezite dışındaki MetS bileşenleri ile hastalık şiddeti arasında doğrudan ve tutarlı bir ilişki gösterilememiştir (173). Hiperglisemi, foliküler androjen reseptörü duyarlılığını ve keratinosit proliferasyonunu artırarak klinik seyri olumsuz etkileyebileceği belirtilmiştir (174).

HS'li olgularda obezite %64, hiperlipidemi %46, insülin direnci %42, diyabetes mellitus (DM) %17 ve hipertansiyon %16 oranında bildirilmiştir (81). Vilanova ve ark.nın yaptığı çalışmada, insülin direnci HS'li olgularda %43,4 iken kontrol grubunda %16,4 olarak saptanmıştır. (97). HS'li hastalarda DM gelişme riskinin yaklaşık 1,69 kat arttığı gösterilmiştir. Ayrıca memelilerde rapamisin hedefi kompleks 1 (mTORC1) yolunun aktivasyonu ve metformin tedavisiyle semptomlarda gözlenen azalmanın, metabolik eksenin patogenezdaki rolünü desteklediği bildirilmiştir (175). Bu nedenle HS'li hastalarda dislipidemi, obezite, DM ve MetS açısından düzenli tarama önerildiği belirtilmiştir (174).

2.1.9.2. Kardiyovasküler hastalıklar

HS lezyonlarında, IL-1 β , IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Ayrıca dolaşımdaki TNF düzeylerindeki artışın, hastalıkta yalnızca lokal değil aynı zamanda sistemik inflamatuvar aktivasyonun da söz konusu olabileceğini gösterdiği belirtilmiştir (94,110,176).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, IL-32 düzeylerinin HS hastalarında hem serumda hem de lezyonlu dokularda yüksek olduğunu göstermiştir. IL-32, klasik proinflamatuvar sitokinler arasında yer almamakla birlikte, anjiyogenezi uyarması ve MMP aktivitesini artırmasıyla dikkat çektiği belirtilmiştir. Bu etkilerin, ateromatöz plak progresyonunda rol alan temel patojenik mekanizmalar arasında değerlendirildiği ifade edilmiştir. Ayrıca miyokard enfarktüsü sonrası dokularda IL-32 ekspresyonunun anlamlı düzeyde arttığı rapor edilmiştir. Bu bulguların, HS'de kardiyovasküler riskin inflamatuvar mekanizmalar aracılığıyla yükseldiğini desteklediği belirtilmiştir (177).

2.1.9.3. Endokrin hastalıklar

HS ile en sık ilişkili endokrin komorbiditeler insülin direnci, DM ve PKOS'dur (178). Metaanalizlerde, tiroid bozukluklarının HS'de anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Alt tiplere yönelik veriler kısıtlı olmakla birlikte hem hipertiroidi hem de hipotiroidinin daha şiddetli HS ile ilişkilendirilebildiği bildirilmiştir. Ortak immün aracılı mekanizmaların (TNF- α ve IL-1) bu ilişkiyi açıklayabileceği öne sürülmüştür (179,180).

PKOS'un, HS'de kontrol grubuna göre daha sık izlendiği bildirilmiştir (prevalans %9, kontrol grubunda %2,9). Bu ilişkinin obeziteden bağımsız olduğu belirtilmiştir. Hiperandrojenizmin her iki hastalıkta da ortak bir patojenetik mekanizma olarak öne çıktığı ifade edilmiştir (87,181,182). DM ve insülin direnci açısından, HS'li hastalarda bozulmuş glukoz toleransının bildirildiği ifade edilmiştir. TNF- α aracılı insülin sinyal bozukluğu, peroksizom proliferatörle aktive olan reseptör gama (PPAR- γ) aşırı aktivasyonu ve adiponektin baskılanması yoluyla glukoz metabolizmasının olumsuz etkilendiği belirtilmiştir (183,184). Tip 2 DM riskinin 2–3 kat arttığı bildirilmiştir (185,186); Homeostaz Modeli ile Değerlendirilen İnsülin Direnci (HOMA-IR) değeri 2'nin üzerinde olduğunda bu oranın %75'e ulaşabildiği bildirilmiştir (187). Tip 1 DM'nin HS başlangıcından önce ortaya çıkabildiği de rapor edilmiştir (188). Olası mekanizmaların inflamasyon, obezite, endotel progenitör hücre azalması ve mTORC1 aktivasyonu olarak belirtilmektedir (186,189–191).

2.1.9.4. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları

HS ile inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) arasında klinik ve histopatolojik benzerlikler ile anti-TNF tedavisine yanıt açısından yakın bir ilişki bulunduğu bildirilmiştir. IL-23/Th17 aksının her iki hastalıkta da rol oynadığı gösterilmiştir. HS'li hastalarda Crohn hastalığı riskinin 2,12 kat, ülseratif kolit riskinin ise 1,51 kat arttığı saptanmıştır. Toplam İBH riskinin 5,6 kat yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle HS'li hastalarda tekrarlayan karın

ağrısı, kronik veya kanlı ishal ve kilo kaybı varlığında gastroenteroloji değerlendirmesinin yapılması önerilmiştir (19,98,192–196).

2.1.9.5. Spondiloartropati

HS ile seronegatif spondiloartrit (SpA) arasında, özellikle aksiyel ve periferik eklem tutulumu açısından anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Eklem bulgularının HS alevlenmeleriyle kötüleşebildiği ve etkin HS tedavisi sonrasında gerileyebildiği gözlemlenmiştir (93,197). SpA tanısında aksiyel (sakroileit ve spondilit), periferik (artrit, entezit, daktilit) ve ekstraartiküler (üveit, psöriazis, İBH) bulguların esas alındığı belirtilmiştir (198). HS şiddetinin, sigara ve obezitenin aksiyel SpA prevalansını artırdığı gösterilmiştir (199–201). Kesitsel çalışmalarda HS’de SpA prevalansı %28; aksiyel SpA kohortunda HS prevalansı %9,1 olarak bildirilmiştir (202). SAPHO sendromu ile birlikteliğin görece sık olduğu bildirilmiştir. Ortak TNF- α /IL-1/IL-17 ekseninin olası bir mekanizma olarak öne çıktığı, ancak İnsan Lökosit Antijeni (HLA) ile ilişkili bulguların tutarsızlık gösterdiği belirtilmiştir (110,197,198,203). HS ile aksiyel SpA birlikteliği bulunan hastalarda, Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Ölçeği (ASQoL) skorları belirgin biçimde daha olumsuz olduğu bildirilmiştir (204).

2.1.9.6. Psikiyatrik komorbiditeler

Ağrı, koku, sosyal damgalanma, cinsel işlev bozukluğu ve beden imajındaki bozulma gibi etkenler nedeniyle depresyon ve anksiyetenin HS’de sık görüldüğü saptanmıştır (205). Düzeltilmiş analizlerde depresyon riskinin 1,3–4,8 kat arttığı gösterilmiştir. Yeni gelişen depresyonun erişkinlerde %10, çocuklarda ise %26 oranında daha yüksek olduğu belirlenmiştir. TNF- α ve IL-6 düzeyleri ile depresyon şiddeti arasında doz-yanıt ilişkisinin bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca şizofreni riskindeki artış ve tamamlanmış intihar ile anlamlı bir ilişkinin saptandığı rapor edilmiştir (24,120,206–209). Madde kullanım bozukluklarının (yaklaşık %4)

daha sık görüldüğü ve intihar riskini artırabildiği gösterilmiştir. Klinik uygulamada düzenli tarama yapılması ve gerektiğinde hastaların psikiyatriye yönlendirilmesinin önerildiği belirtilmiştir (161,164,210,211).

2.1.9.7. Malignite

HS'de en sık görülen malignitenin SHK olduğu bildirilmiştir. Prevalansın yaklaşık %4,6 olduğu saptanmıştır. Erkeklerde daha sık izlendiği ve genellikle HS başlangıcından 20–30 yıl sonra gluteal, perianal veya perineal bölgelerde ortaya çıktığı belirtilmiştir. Mortalitesinin yüksek olduğu vurgulanmıştır (%40) (212–215). Bu nedenle uzun süreli HS'si olan ve tedaviye dirençli ülser/nodül bulguları bulunan hastalarda SHK mutlaka dışlanması gerektiği belirtilmiştir (216). HS'de tüm maligniteler için insidansın %50 arttığı, en belirgin artışın non-melanom deri kanserleri, oral mukoza ve karaciğer kanserlerinde olduğu bildirilmiştir (217). Lenfoma riskinin yükseldiği rapor edilmiştir (218). Beta insan papillomavirüs (β-HPV) enfeksiyonunun ve uzun süreli biyolojik tedavilere bağlı immünosupresyonun SHK gelişimini kolaylaştırabileceği öne sürülmüştür (219). Başlıca risk faktörleri erkek cinsiyet, uzun hastalık süresi, perianal/gluteal tutulum ve Hurley evre III'tür. Düzenli klinik muayene ve lezyon taraması önerilmektedir (220).

2.1.9.8. Foliküler oklüzyon triadı/tetradı

HS, akne konglobata ve saçlı derinin disekan selülitinin birlikte görüldüğü durum “foliküler oklüzyon triadı” olarak tanımlanmıştır. Bu tabloya pilonidal sinüs eklendiğinde “tetrad” olarak adlandırıldığı bildirilmiştir. Ortak patogenezin foliküler hiperkeratinizasyon, keratin birikimi ve bunu izleyen sekonder bakteriyel enfeksiyonlardan oluştuğu belirtilmiştir (13,14).

2.1.9.9. Otoinflamatuvar sendromlar

HS; PASH, PAPASH ve PsAPASH gibi sendromların bir bileşeni olabileceği belirtilmiştir (221). Bu olgularda PSTPIP1, NLRP3, MEFV, NOD2, Proteazom alt birimi beta tipi-8 (PSMB8) ve NCSTN genlerinde mutasyonlar bildirilmiştir; PAPASH'ta PSTPIP1 mutasyonu tanımlanmıştır (222–224). PSTPIP1–pirin etkileşiminin bozulmasının, IL-1 β üretimini artırarak nötrofilik inflamasyonu tetiklediği gösterilmiştir (222,225). Ayrıca IL-17'nin de PASH patogenezinde rol alabileceği öne sürülmüştür (226). SAPHO sendromu HS ile ilişkili bir diğer otoinflamatuvar tablo olarak bildirilmiştir (203).

2.1.9.10. Genodermatozlar

Foliküler tıkanmaya yatkınlık oluşturan bazı genodermatozların HS ile birlikte görülebildiği bildirilmiştir. Bunlar arasında Down sendromu, DDD, Jackson-Lawler tipi pakionişi konjenita (PC-2), Keratit–iktiyozis–sağırılık (KİD) sendromu ve Fox-Fordyce hastalığı yer almaktadır. KİD sendromunun, Gap bağlantı proteini beta-2 (GJB2) gen mutasyonları ile ilişkili nadir bir ektodermal displazi tablosu olduğu belirtilmiştir. Ayrıca KİD sendromunda GJB2 mutasyonunun bulunduğu ve anormal keratinizasyonun HS'de foliküler oklüzyona katkı sağladığı ifade edilmiştir (108,169,222,252–254). PC-2 ile HS birlikteliğine ilişkin olgu bildirimlerinin bulunduğu belirtilmiştir (255,256). Down sendromunda HS sıklığının artabildiği gösterilmiştir. Amyloid precursor protein (APP) düzeylerindeki artışın, γ -sekretaz aracılığıyla Notch sinyal yolunu baskılayarak patogeneizde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca DDD ile HS birlikteliğinde PSENEN gen mutasyonlarının rapor edildiği belirtilmiştir (93,150,197,227–231).

2.1.10. Prognoz ve komplikasyonlar

HS'nin akut komplikasyonları arasında Staphylococcus aureus ve Streptococcus pyogenes enfeksiyonları, selülit, erizipel ve nadiren sepsisin yer aldığı bildirilmiştir. Kronik

dönemde ise skar ve fibrozise bağlı kontraktür veya striktürler, lenfödem, anemi, hipoproteinemi, amiloidoz, psikiyatrik sorunlar (depresyon ve özkıyım), artrit, mesane-üretre-rektum fistülleri ve en ciddi sonuçlardan biri olan SHK'nın gelişebildiği belirtilmiştir. Ayrıca nadir durumlarda, sinüs traktlarına eşlik eden enfeksiyonların lumbosakral epidural apse veya sakral osteomyelitte yol açabildiği ifade edilmiştir (232).

Anemi HS'de dikkat çekicidir; genel popülasyonda yaklaşık %6 iken, çeşitli HS kohortlarında %40'a kadar bildirilmiştir (233). Amiloidoz insidansı da artmıştır (234). Mikroalbüminüri/proteinüri saptanan HS hastalarında düzenli tarama ve uygun olgularda böbrek biyopsisi önerildiği belirtilmiştir (232).

2.1.11. Tedavi

HS yönetiminde temel amacın inflamasyonun ve sekonder enfeksiyonun baskılanması, skar progresyonunun yavaşlatılması, ağrı ve akıntının azaltılması, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve gerektiğinde cerrahi girişimlere köprü oluşturulması olduğu belirtilmiştir (1,235). Tetikleyicilerin (stres, diyet, terleme, sürtünme, sigara, kilo artışı vb.) hasta özelinde belirlenmesi ve yaşam tarzı müdahalelerinin tedavi planına entegre edilmesinin gerekli olduğu vurgulanmıştır (87,236).

2.1.11.1. Genel önlemler ve adjuvan tedaviler

Kilo artışı ve sigara kullanımının hastalık şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kilo kaybının ise komorbidite riskini azalttığı saptanmıştır (19,237,238). Düşük travmalı egzersizlerin (yüzme, yoga, pilates) önerildiği, sürtünmeyi artıran kıyafetlerden kaçınılması gerektiği belirtilmiştir. Küçük serilerde, fermente ve sirkeli ya da mayalı gıdaların kısıtlandığı diyetlerle alevlenmelerin azaldığı rapor edilmiştir (239). Deterjan ve kozmetik tetikleyicilere ilişkin kanıt düzeyinin düşük olduğu ifade edilmiştir (240).

Adjuvan yaklaşımlar arasında %15 rezorsinol, çinko glukonat (90 mg/gün) ve %2 topikal triklosanın erken evre olgularda yaşam kalitesi ile lezyon sayısında iyileşme sağlayabildiği gösterilmiştir (241,242). D vitamini eksikliği olanlarda replasmanla nodül sayısında azalma rapor edilmiştir (243). Akdeniz diyetinin ve %15'ten fazla kilo kaybının hastalık üzerinde olumlu etkiler gösterdiği saptanmıştır (40,244).

2.1.11.2. Topikal ve intralezyonel tedavi

Rezorsinolün %15'lik formunun, komedon ve nodül sayısında azalma sağladığı ve apselerin süresini kısalttığı gösterilmiştir. En sık bildirilen yan etkinin kontakt dermatit olduğu belirtilmiştir (242). Topikal klindamisin püstül sayısında azalma sağladığı, ancak nodül ve apseler üzerindeki etkisinin sınırlı olduğu bildirilmiştir. Benzoil peroksit ile kombinasyonunun direnç gelişme riskini azaltabildiği belirtilmiştir. İntralezyonel triamsinolonun (5–10 mg/mL) alevlenmelerde 48–72 saat içinde hızlı klinik yanıt oluşturabildiği gösterilmiştir. Enfeksiyon şüphesi bulunan olgularda uygulamanın kontrendike olduğu vurgulanmıştır (9,245,246).

2.1.11.3. Sistemik tedaviler

2.1.11.3.1. Sistemik antibiyotikler

Tetrasiklinlerin, Hurley evre I ve hafif evre II olgularda ilk basamak tedavi olarak önerildiği ve apselerde yaklaşık %30 oranında azalma sağladığı bildirilmiştir. Teratojenite ve fotosensitivite açısından hastaların uyarılması gerektiği belirtilmiştir (19,247,248). Klindamisin (300 mg, günde iki kez) ile rifampisin (300 mg, günde iki kez) 8–12 hafta süreyle kombinasyonunun, hafif-orta evre olgularda ikinci basamak; şiddetli olgularda ise birinci basamak veya ek tedavi seçeneği olarak kullanılabildiği bildirilmiştir (9). Moksifloksasinin, ilk 6 haftada metronidazol ile birlikte ve rifampisinle kombine edildiğinde orta-şiddetli HS olgularında ikinci veya üçüncü basamak tedavi seçeneğini oluşturduğu belirtilmiştir. Gastrointestinal yan etkilerin ise nispeten sık görüldüğü ifade edilmiştir (249–251). Dapson

monoterapisine ilişkin kanıtların sınırlı olduğu, ancak Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliğinin dışlanması nedeniyle seçilmiş hafif-orta olgularda kullanılabileceği belirtilmiştir. İntravenöz ertapenemin (1 g/gün, 6 hafta) hızlı kontrol sağlaması ve cerrahi ya da biyolojik tedaviye köprü oluşturması açısından değerli bir seçenek olduğu, ancak tedavi kesildikten sonra nükslerin sıklıkla gözlemlendiği bildirilmiştir. Diğer antibiyotiklere ilişkin verilerin ise çoğunlukla vaka raporları düzeyinde olduğu ifade edilmiştir (9,252–260).

2.1.11.3.2. İmmünsüpresif ajanlar

Sistemik kortikosteroidlerin, alevlenmelerde kısa süreli veya köprü tedavi olarak kullanılabildiği bildirilmiştir. Düşük doz prednizolonun ise diğer ajanlarla sinerjik etki gösterebildiği belirtilmiştir (19,261,262). Siklosporinin, dirençli ve seçilmiş olgularda bir tedavi seçeneği olarak kullanılabildiği belirtilmiştir. Ancak yüksek dozlarda yan etki riskinin arttığı ve bu nedenle dikkatli kullanılması gerektiği vurgulanmıştır (9,263–265). Metotreksat ve azatiyopürin için etkinliğe dair kanıtların yetersiz olduğu ve bu nedenle rutin kullanımının önerilmediği belirtilmiştir (9,266,267).

2.1.11.3.3. Retinoidler

İzotretinoinin, özellikle eşlik eden şiddetli akne varlığında veya hafif HS olgularında ikinci ya da üçüncü basamak tedavi olarak kullanılabildiği bildirilmiştir. Ancak tedavi yanıtının değişkenlik gösterdiği belirtilmiştir (11,88,300). Asitretin için, izotretinoine kıyasla daha tutarlı faydaların bildirildiği rapor edilmiştir. Üreme çağındaki kadınlarda uzun süreli teratojenite riskinin önemli olduğu ve düzenli laboratuvar izleminin gerektiği vurgulanmıştır (9,71,268–273).

2.1.11.3.4. Hormonal tedaviler

Finasterid'in etkinliğine ilişkin kanıt düzeyinin sınırlı olduğu bildirilmiştir. Güncel kılavuzlarda, kadın ve pediatrik olgularda üçüncü basamak tedavi seçeneği olarak yer

almaktadır. Spironolakton (100–150 mg/gün), sınırlı sayıdaki olgu serilerinde kadın hastalarda yararlı bulunmuştur. Bununla birlikte, etkinliğinin kesin olarak ortaya konulabilmesi için randomize kontrollü çalışmalara gereksinim bulunmaktadır (250,274,275). Etinil östradiol ± siproteron asetat kombinasyonu, hafif-orta HS olgularında tedavi seçeneği olarak kullanılabilmektedir. Ancak yalnız progesteron (progesteron veya progesteron etkili sentetik türevler) içeren rejimlerin hastalığı kötüleştirebileceği bildirilmiştir (9,257,276). Metformin, insülin direncine yönelik fayda sağlamakta olup, 24 haftalık tedavi sonrasında klinik skorlar ve yaşam kalitesinde anlamlı iyileşmeler bildirilmiştir (191,277,278).

2.1.11.3.5. Biyolojik ajanlar

Adalimumab, HS tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almış tek biyolojik ajandır. Haftalık uygulama rejiminin, iki haftada bir uygulamaya kıyasla daha etkili olduğu bildirilmiştir. PIONEER I ve PIONEER II çalışmaları sonucunda, 12. haftada HiSCR yanıtı açısından plasebo grubuna üstünlük gösterdiği belirlenmiştir. Güvenlik profilinin ise genel olarak kabul edilebilir düzeyde olduğu bildirilmiştir (9,279,280). İnfliksimabın, adalimumab tedavisine yanıtı vermez veya yetersiz yanıt veren olgularda etkili bulunduğu bildirilmiştir. Tedavi öncesinde tüberküloz ve kalp yetmezliği açısından tarama yapılmasının gerektiği vurgulanmıştır (87,281,282). Etanersept, randomize kontrollü bir çalışmada plaseboya üstünlük göstermemiştir; dolayısıyla etkinliğe dair veriler sınırlıdır (283,284). Ustekinumab (anti-IL-12/23), açık etiketli serilerde lezyon sayısında ve şiddet skorlarında azalma sağlamış; ancak yaşam kalitesi üzerine etkisinin sınırlı olduğu bildirilmiştir (285,286). Sekukinumabın (anti-IL-17A), Faz III SUNSHINE ve SUNRISE çalışmalarında etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. İki haftada bir uygulanan 300 mg'lık rejimin öne çıktığı belirtilmiştir. Anti-TNF tedavisinin başarısız olduğu olgularda ise alternatif bir seçenek olarak değerlendirilebildiği ifade edilmiştir (287–290). Anakinranın (IL-1Ra), alevlenme sıklığında ve hastalık aktivitesinde azalma sağlayabildiği gösterilmiştir. Üçüncü basamak tedavi seçeneği

olarak değerlendirilebileceği belirtilmiştir (9,291,292). Canakinumab (anti-IL-1 β) için mevcut kanıtlar vaka raporları düzeyinde kaldığı bildirilmiştir (293).

2.1.11.4. Cerrahi tedaviler

İnsizyon ve drenajın ağrıyı hızla azalttığı, ancak nüks oranının neredeyse %100 olduğu bildirilmiştir. Benzer sürede uygulanabilen derroofing yönteminin ise daha kalıcı sonuçlar sağladığı belirtilmiştir (294,295). Derroofing/STEEP yönteminin, özellikle Hurley evre I–II olgularında poliklinik koşullarında uygulanabildiği ve ortalama iyileşme süresinin yaklaşık 14 gün olduğu bildirilmiştir. Nüks oranının %14–27 arasında değiştiği belirtilmiştir. En sık görülen komplikasyonların ise postoperatif kanama, hipergranülasyon ve nadiren enfeksiyon olduğu ifade edilmiştir (19,296–299). Geniş lokal eksizyonun (Hurley evre III) küratif tek seçenek olarak kabul edildiği belirtilmiştir. Derin fasyaya kadar ve 1–2 cm sağlam doku marjı ile uygulanmasının, perianal veya perineal bölgede ise preoperatif görüntüleme eşliğinde yapılmasının önerildiği bildirilmiştir. Nüks oranının geniş eksizyonda %13, lokal eksizyonda %22 ve derroofing yönteminde %27 olduğu rapor edilmiştir. Kapatma yöntemine göre nüks oranlarının primer kapamada %15, flep ile kapamada %6–8 ve greft ile kapamada %6–8 arasında değiştiği ifade edilmiştir. Obezite, sigara, maserasyon ve yetersiz eksizyonun nüks riskini artıran faktörler arasında yer aldığı belirtilmiştir. Aksiller bölgedeki nüks oranının, inguinal yerleşime kıyasla daha düşük olduğu gösterilmiştir. Cerrahi girişimlerin inflamasyonun düşük olduğu dönemde planlanmasının uygun olduğu vurgulanmıştır. Kısa süreli antibiyotik veya kortikosteroid köprü tedavilerinin uygulanabileceği, ayrıca biyolojik tedavi ile geniş eksizyon kombinasyonunun tek başına uygulanan tedavilere göre daha üstün sonuçlar sağladığı bildirilmiştir (91,272,294,295,300–304).

2.1.11.5. Işıık ve lazer tedavileri

Karbondiyoksit (CO₂) lazerin (ablatif veya fraksiyonel modda), deroofing benzeri etki mekanizmasıyla olumlu klinik sonuçlar sağladığı bildirilmiştir. Bazı protokollerde neodimyum:itriyum-alüminyum-garnet (Nd:YAG) lazer ile kombinasyonunun nüks oranlarını azaltabildiği belirtilmiştir (305,306). Uzun atımlı Nd:YAG lazer için randomize kontrollü çalışmalarda klinik iyileşmenin %32–73 arasında rapor edildiği bildirilmiştir. Hurley evre II–III olgularında öneri düzeyinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (306,307). Yoğun atışlı ışık (Intense Pulsed Light, IPL) tedavisinin, kıl folikülünü hedefleyen seçici fototermoliz mekanizmasıyla etki gösterdiği bildirilmiştir. Mevcut kılavuzlarda potansiyel bir tedavi seçeneği olarak yer aldığı, ancak etkinliğini doğrulamak için daha güçlü kanıtlara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (274,308).

2.1.11.6. Diğer tedaviler

Kolşisinin tek başına kullanıldığında sınırlı etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. Kombinasyon tedavilerine ilişkin verilerin ise henüz net olmadığı belirtilmiştir (9,309–311). Çinko ve D vitamini desteğinin, bazı çalışmalarda hastalık şiddeti ve yaşam kalitesi üzerinde iyileşme sağladığı bildirilmiştir (241,244). Apremilastın (fosfodiesteraz-4 inhibitörü) küçük olgu serilerinde umut verici sonuçlar ortaya koyduğu bildirilmiştir (285,312,313). Botulinum toksin A uygulamasının olgu raporlarında yararlı bulunduğu bildirilmiştir. Ancak etkinliğinin ortaya konabilmesi için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (314).

2.2. İNTESTİNAL BARİYER VE PERMEABİLİTE

İntestinal sistemin, konakçı ile çevre arasındaki karşılıklı etkileşimi düzenleyen tek katlı ve yüksek derecede özelleşmiş epitel hücrelerinden oluştuğu belirtilmiştir. Bu epitel tabakasının üzerinde bakterilerden zengin, gevşek yapılı bir dış mukus tabakasının altında ise fizyolojik koşullarda daha az bakteri içeren kompakt bir iç mukus tabakasının bulunduğu ifade edilmiştir

(315). Epitel bütünlüğünün, zonula okludens (tight junction, TJ), zonula adherens (adherens junction, AJ) ve makula adherens (desmozom) yapıları ile sağlandığı belirtilmiştir. Zonula okludensin (ZO) komşu hücre membranlarının kaynaşarak tek bir çizgi oluşturmasını sağladığı, zonula adherensin ise paralel membranlar arasında daha düşük yoğunluklu ancak homojen bir bağlantı alanı gelişimine aracılık ettiği ifade edilmiştir. Makula adherensin, sitoplazmaya uzanan tonofilamentlerle desteklenen disk benzeri yapılar olduğu bildirilmiştir (316).

ZO'nun ilk kez 1963 yılında Farquhar ve Palade tarafından tanımlandığı ve epitelyal ile endotelyal hücreleri birbirine bağlayan en sıkı bağlantı kompleksini temsil ettiği bildirilmiştir. Bu kompleksin, okludin, klaudinler, bağlantısal adezyon molekülleri (JAM), triselülin ve angulin gibi transmembran proteinlerinden oluştuğu belirtilmiştir. İlgili proteinlerin, ZO-1/ZO-2/ZO-3 gibi zonula okludens proteinleri aracılığıyla hücre iskeletine tutunduğu ve bu yolla bağlantı bütünlüğünün korunduğu, ayrıca hücreler arası boşluklardan molekül geçişinin düzenlendiği ifade edilmiştir (317–321).

Bağırsak bariyeri, embriyonik gelişimin ilk trimesterinin sonunda şekillenmeye başlar (322). Mikrovilluslu enterositler ile goblet ve enteroendokrin hücrelerinden oluşan epitel tabakasının gebeliğin 8. haftasında gözlemlendiği, 10. haftadan itibaren ise sıkı bağlantıların seçilebilir hâle geldiği rapor edilmiştir (323). Bariyerin fonksiyonel olgunlaşmasının doğum sonrasında da devam ettiği ve bu sürecin özellikle beslenme biçiminden etkilendiği gösterilmiştir (324). Bu süreçteki yetersizliklerin (örneğin prematürite) immün disfonksiyonlara zemin hazırlayabileceği ileri sürülmüştür (325). Bağırsak mikrobiyotasının bariyer gelişimiyle paralel bir seyir izlediği bildirilmiştir. Yaşamın ilk günlerinde değişken ve sınırlı çeşitlilik gösterdiği, yaklaşık üç yaş civarında ise yetişkin paternine yaklaştığı belirtilmiştir (326). Mikrobiyota gelişiminin gebelik yaşı, doğum şekli, beslenme, antibiyotik kullanımı ve aile ya da evcil hayvan maruziyeti gibi birçok etmenden etkilendiği ortaya konmuştur (327–331). Mikrobiyota ve onun metabolitlerinin, bağırsak bariyerinin bütünlüğünü

doğrudan şekillendirebildiği gösterilmiştir (332–334). Son dönem kanıtlar, kodlamayan RNA’ların (ör. mikroRNA’lar) epitel hücreleri, immün hücreler ve mikrobiyota arasındaki etkileşimlerin önemli düzenleyicileri olduğunu göstermiştir (335,336).

İntestinal bariyer, sıkı bağlantılarla bağlanmış epitel hücrelerinden oluşan bir bazal tabaka ile mukus, sekretuar immünoglobulin A (sIgA) ve AMP zengin koruyucu bir üst tabakadan meydana gelir (337). Epitel tabakada endokrin hücreler, goblet hücreleri, M hücreleri, Paneth hücreleri ve enterositlerin yanı sıra hücreler arası kavşaklar ve transmembran yapılar görev alır (338). Hücre-hücre etkileşimi, lümenal yerleşimli TJ ve daha bazal AJ yapıları üzerinden gerçekleşir (339).

En dıştaki mukus tabakasının, lümenenden gelen moleküllere karşı ilk savunma hattını oluşturduğu belirtilmiştir. Epitel yüzeyini kaplayarak mikrobiyomun mukozaya doğrudan temas etmesini engellediği gösterilmiştir. Bu tabakanın ana bileşeninin, goblet hücrelerinden salınan ve jel benzeri “elek” yapısı oluşturan yoğun glikozile münden oluştuğu ifade edilmiştir (325,340). Mukus katmanının altında yer alan tek sıralı enterositlerin fiziksel bariyerin temel bileşeni olduğu belirtilmiştir. Enterositlere ek olarak goblet, Paneth ve M hücrelerinin de epitelde bulunduğu rapor edilmiştir. Bu hücrelerin yalnızca hızla yenilenme kapasitesine sahip olmadığı, aynı zamanda mukus, AMP ve sIgA salgılayarak kimyasal ve immünolojik bariyerin sürekliliğini desteklediği gösterilmiştir (325,341).

Fiziksel bariyerin devamlılığının hücreler arası bağlantı komplekslerine dayandığı belirtilmiştir. Bu komplekslerin TJ, AJ ve desmozomlardan oluştuğu bildirilmiştir. Komşu hücrelerle etkileşim kuran transmembran proteinlerinin, sitoplazmik adaptör proteinler aracılığıyla hücre iskeletine bağlandığı ifade edilmiştir. TJ’lerin, apikal aktinomyosin halkasına bağlı çok bileşenli kompleksler olduğu ortaya konmuştur. Okludin, klaudinler ve JAM’lerin transmembran proteinleri arasında yer aldığı; ZO-1, ZO-2, ZO-3, cingulin ve 7H6 gibi proteinlerin ise sitoplazmik plak yapısını oluşturduğu gösterilmiştir (340,342). Bu protein

ağlarının, lümendeki bakteri ve antijenlerin lamina propriaya geçişini engellediği, buna karşın besinlerin seçici taşınmasına olanak tanıdığı gösterilmiştir (342). AJ yapılarının, TJ'lerin hemen altında yer aldığı ve transmembran proteinleri, adaptör proteinler ile iskelet elemanları arasındaki etkileşimler aracılığıyla güçlü yapısal bağlantılar oluşturduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu yapıların, desmozomlarla birlikte epitel bütünlüğünün sürdürülmesine katkı sağladığı ortaya konmuştur (325). Epitelin altında yer alan lamina propriada bağırsakla ilişkili lenfoid foliküllerin bulunduğu bildirilmiştir. Buradaki dendritik hücrelerin, T ve B lenfositlerin, plazma hücreleri ile nötrofillerin sIgA ile birlikte immünolojik bariyeri oluşturduğu belirtilmiştir. Biyokimyasal bariyerin ise α - ve β -defensinler, C-tip lektinler, katelisin, lizozim, intestinal alkalin fosfataz ve safra asitlerinden meydana geldiği gösterilmiştir (325,340,341).

Plazma membranının, özel taşıyıcılar bulunmadığında hidrofilik moleküllere geçirgen olmadığı belirtilmiştir. Bu nedenle küçük iyon ve moleküllerin çoğunlukla paraselüler yolla geçtiği ve bu geçişin apikal bağlantı kompleksi tarafından düzenlendiği gösterilmiştir (343,344). Bağlantı komplekslerinin temel bileşenini oluşturan TJ'lerin, okludin ve klaudin gibi transmembran proteinlerden ve bunları iskelete bağlayan ZO-1 gibi periferel membran proteinlerinden meydana geldiği bildirilmiştir. Başlangıçta pasif ve sabit bariyerler olarak değerlendirilen TJ'lerin, günümüzde epitel boyunca madde akışını dinamik biçimde düzenleyen esnek “kapılar” olarak kabul edildiği belirtilmiştir (345–348).

2.2.1. Geçirgen bağırsak değerlendirme yöntemleri

Bağırsak bariyer fonksiyonunu incelemek amacıyla çeşitli yöntemlerin geliştirildiği belirtilmiştir. Uygun tekniğin seçiminde araştırma sorusu, çalışma ortamı ve biyolojik örneklerle erişim düzeyinin belirleyici olduğu vurgulanmıştır. Klinik uygulamalarda ise genellikle in vivo değerlendirmelerin ve invaziv olmayan biyobelirteç ölçümlerinin tercih edildiği ifade edilmiştir (340).

Bariyer geçirgenliğinin belirlenmesinde sık kullanılan yaklaşımlardan birinin, gastrointestinal mukozadan alınan biyopsilerde transepitelyal elektrik direnci (TEER) ölçümü olduğu belirtilmiştir. TEER'in, epitel bütünlüğünün kantitatif bir göstergesi olduğu ve ohm (Ω) cinsinden ifade edildiği vurgulanmıştır. Klasik düzende hücrelerin yarı geçirgen bir membran üzerinde tek tabaka hâlinde kültürlendiği, membranın apikal ve bazolateral yüzeylerine yerleştirilen elektrotlarla akım ve voltaj farkının ölçüldüğü, direncin ise Ohm yasasına göre hesaplandığı açıklanmıştır. Günümüzde bu ölçümlerin, alternatif akım prensibiyle çalışan epitelyal volt/ohm metre cihazlarıyla gerçekleştirildiği belirtilmiştir (349). Benzer prensipte, dekstran 4 veya dekstran 40 gibi prob moleküllerinin geçişinin de permeabilite değerlendirmesinde kullanıldığı belirtilmiştir (350).

İn vivo uygulamalarda en yaygın yöntemin, bağırsak tarafından metabolize edilmeyen belirteçlerin (polietilen glikol, laktüloz, sakkaroz, ramnoz gibi) oral olarak alınmasını takiben bu moleküllerin dolaşımında veya idrarda saptanmasına dayandığı belirtilmiştir. Bariyer bütünlüğü bozulduğunda epitelden geçişin arttığı ve belirlenen zaman diliminde daha yüksek konsantrasyonların tespit edildiği gösterilmiştir (351).

Bariyer fonksiyonunun değerlendirilmesinde dışkı, idrar ve kan biyobelirteçlerinden de yararlanıldığı belirtilmiştir. Test molekülü uygulanmasına gerek olmaması, bu yöntemlerin non-invaziv ve pratik olmasını sağlamaktadır. Fekal biyobelirteçler arasında en çok araştırılan belirtecin kalprotektin olduğu vurgulanmıştır. Lökosit sitoplazmasında bulunan bu proteinin, inflamasyon sırasında nötrofil infiltrasyonuna eşlik ederek lümene salındığı ve bariyer hasarını yansıttığı gösterilmiştir (352). İdrar biyobelirteçleri arasında klaudin-3, yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP) ve glutatyon S-transferazların (GST) öne çıktığı belirtilmiştir. Klaudin-3'ün tight junction bütünlüğünü yansıttığı, 14–15 kDa ağırlığındaki FABP'lerin yağ asidi taşınmasında rol oynadığı, GST'lerin ise detoksifikasyonda görev aldığı ve membran hasarı sonrasında salındığı ifade edilmiştir. Bu belirteçlerin bir kısmının kanda da saptanabildiği

gösterilmiştir (353,354). Plazma biyobelirteçleri arasında endotoksin “core” antikorları (EndoCAb), lipopolisakkarit (LPS), mikrobiyal DNA fragmanları ve D-laktat gibi bakteriyel fermentasyon ürünlerinin yer aldığı belirtilmiştir. Bu moleküllerdeki artışın, intestinal permeabilitenin yükseldiğini gösterdiği ileri sürülmüştür (340). Sitrülinin, enterositler tarafından glutaminden sentezlenen bir amino asit olduğu ve enterosit kütesinin nicel biyobelirteci olarak kabul edildiği belirtilmiştir. Serum veya plazmada ölçülebilmesi nedeniyle bariyer bütünlüğünün değerlendirilmesinde kullanılabildiği ifade edilmiştir (355).

2.2.2. Zonulin

Yaklaşık otuz yıl önce Fasano ve arkadaşları, *Vibrio cholerae*’de “zonula okludens toksini” (ZOT) olarak adlandırılan ikinci bir enterotoksini tanımlamışlardır (356,357). Sitotoksik olmayan ve etkisi geri dönüşümlü olan bu toksinin, sıkı bağlantıların (TJ) ökaryotik hücrelerde de patofizyolojik olarak düzenlenebileceğini ortaya koyduğu bildirilmiştir. Spesifik anti-ZOT antikorlarının kullanımıyla insan bağırsak dokusunda 47 kDa’lık tek bir protein tanımlanmış, zonula okludens üzerindeki etkileri nedeniyle bu proteine “zonulin” adı verilmiştir (358,359). Zonulin, pre-haptoglobin-2’dir ve haptoglobinin (HP) iki insan varyantından biri olan HP2’nin inaktif prekürsörüdür (360). Haptoglobinler, IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerce regüle edilen akut faz plazma proteinleridir (361,362). Temel görevleri serbest hemoglobini bağlayarak oksidatif stres ve inflamasyona bağlı doku hasarını önlemektir. Zonulinin bağırsak dışında beyin, akciğer, böbrek, karaciğer, kalp ve deride de görev aldığı gösterilmiştir (359,363–365).

Sıkı bağlantılar epitelyal hücreler arasında bariyer oluşturarak sindirim ürünleri ve enterobakterilerin kontrolsüz geçişini engeller. Zonulin salınımı ile bu bağlantılar hızlı ve geri dönüşümlü biçimde gevşetilebilir. Dinlenim hâlinde TJ proteinleri (okludin, klaudin, JAM vb.) homofilik/heterofilik etkileşimlerle “kapalı” konumda tutulur (366).

Zonulin sinyal yolu şu şekilde ilerlemektedir: Zonulin, proteinaz-aktif reseptör-2 (PAR-2) aracılığıyla epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) aktive eder. EGFR'nin fosfolipaz C'yi uyarması sonucunda fosfatidil inositoller parçalanarak inozitol trifosfat (IP₃) ve diyaçilgliserol (DAG) oluşur. Protein kinaz C-alfa (PKC-α), DAG ve kalsiyum aracılığıyla aktive olur ve ardından hedef proteinler özellikle ZO-1 ve miyozin-1C fosforile edilir. Bu süreçte F-aktin demetleri çözülür ve aktin iskeletinin yeniden düzenlenmesiyle, başta ZO-1 olmak üzere bağlantı proteinlerinin yer değiştirmesi sonucu TJ yapısı gevşer. Sinyal sonlandığında, bağlantı kompleksleri yeniden organize olur ve epitel bariyer bütünlüğü yeniden sağlanır (367,368).

Zonulinin fizyolojik etkileri tam olarak açıklığa kavuşmamış olmakla birlikte, intestinal permeabiliteyi geçici olarak artırarak proksimal ince bağırsakta bakteri kolonizasyonunu engellediği öne sürülmüştür. Çalışmalarda zonulinin enterositlerden lümene salgılandığı, TJ'leri gevşeterek su geçişini kolaylaştırdığı ve bakterilerin lümenenden uzaklaştırılmasına katkı sunduğu gösterilmiştir. Bu sürecin, mikroorganizmaların virülans özelliklerinden bağımsız biçimde işlediği ve doğal bağışıklıkta koruyucu bir rol oynadığı bildirilmiştir. Zonulinin TJ regülasyonundaki bilinen tek fizyolojik modülatör olduğu, makromolekül taşınması ile mukozal tolerans ve immün yanıt dengesi arasında kritik bir işlev üstlendiği ifade edilmiştir (369).

Bağırsak bariyer bütünlüğü bozulduğunda, enterosit hasarını yansıtan iki protein olan intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) ve ileal bile acid binding protein (I-BABP), plazma veya idrarda Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle saptanabildiği belirtilmiştir (370,371). I-FABP, enterositlerde yağ asidi taşınmasında görev alır ve bağırsak permeabilitesi arttığında düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir. Bu artışın, zonulin aracılı paraselüler geçişteki yükselme ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (372,373).

Zonulin salınımını uyardığı bilinen temel faktörler, bakteriyel aşırı çoğalma ve gliadin maruziyeti olarak tanımlanmıştır (369). Çok sayıda enterik patojenin, enterotoksin etkisine ek olarak doğrudan zonulin salınımını uyardığı gösterilmiştir (374). Gliadin, enterositlerin apikal yüzeyinde bulunan CXC kemokin reseptör-3 (CXCR3)'e bağlanarak, miyeloid farklılaşma yanıt proteini-88 (MyD88) aracılı sinyal yolu üzerinden zonulin salınımını başlatmaktadır (375). Günümüzde zonulin, artmış intestinal permeabilitenin başlıca biyobelirteçlerinden biri olarak kabul edilmektedir (369). Ayrıca zonulinin mukozal kaynaklı bir akut faz proteini olduğu gösterilmiştir (376). Serum zonulin düzeylerinin, VKİ, açlık insülini, trigliserit, ürik asit ve IL-6 ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (377).

Serum zonulin artışı; obezite, MetS, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, Tip 1 DM, çölyak hastalığı, astım, PKOS, kardiyovasküler hastalık, irritabl bağırsak sendromu, hepatoselüler karsinom, multipl skleroz, şizofreni ve otizm spektrum bozuklukları dâhil pek çok durumla ilişkilendirilmiştir (375,378). Özellikle obez bireylerde zonulin düzeylerinin, viseral yağ miktarı, VKİ ve inflamatuvar belirteçlerle anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (339,377,379). Zonulin, kronik inflamatuvar bozukluklardan metabolik ve otoimmün hastalıklara, akciğer ve sinir sistemi hastalıklarından kardiyovasküler ve psikiyatrik bozukluklara kadar geniş bir yelpazede rol oynayan bir medyatör olarak kabul edilmektedir (375,380–382).

Son yıllarda HS gibi kronik inflamatuvar hastalıkların patogenezinde de artmış bağırsak geçirgenliğinin etkili olabileceği öne sürülmüştür. Bu bağlamda HS'li hastalarda serum zonulin düzeylerinin değerlendirilmesi; intestinal bariyer bütünlüğünün ortaya konulması ve hastalık şiddeti ile olası ilişkilerin aydınlatılması açısından önem taşımaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL

Araştırma, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 15.05.2024 tarih ve 2024/74 sayılı karar ile onaylanmıştır. Çalışmanın amacı, yöntemleri ve uygulanacak işlemler hakkında hem hasta grubuna hem de kontrol grubundaki katılımcılara ayrıntılı bilgi verildi ve tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışma, yerel etik kurallar ve uluslararası standartlara tam uyum içinde yürütüldü; elde edilen veriler gizlilik ve evrensel etik ilkeler doğrultusunda korundu.

3.2. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ

3.2.1. Araştırmanın Tipi

Çalışma tek merkezli, gözlemsel vaka-kontrol çalışmasıdır.

3.2.2. Hasta Seçimi

Bu çalışmaya, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran, daha önce HS tanısı almış veya çalışmanın başlangıcında yeni tanı konulmuş, 18–65 yaş aralığındaki hastalar dahil edildi.

Kontrol grubu ise aynı polikliniğe başvuran, dışlama kriterlerini karşılamayan ve HS öyküsü bulunmayan, 18–65 yaş arasındaki sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu.

Her iki grup için belirlenen dışlama kriterleri:

- Gebelik
- Laktasyon dönemi
- Malignite varlığı
- İnflamatuvar bağırsak hastalıkları
- Diyabetes mellitus

- Multipl skleroz
- Polikistik over sendromu
- HIV enfeksiyonu veya benzeri sistemik enfeksiyonların bulunması
- Son dört hafta içerisinde sistemik tedavi öyküsü (immünosüpresif veya immünomodülatör ilaç kullanımı)

3.2.3. Veri Kaynakları ve Verilerin Toplanması

Katılımcıların boy, kilo, VKİ, kan basıncı, eşlik eden hastalıkları (komorbiditeler), sigara ve alkol kullanım öyküleri sorgulandı. Tüm katılımcıların ayrıntılı dermatolojik muayeneleri yapıldı.

HS hastalık aktivitesi, Hurley evreleme sistemi kullanılarak değerlendirildi.

VKİ, kilo (kg) / boy² (m²) formülü ile hesaplandı ve aşağıdaki sınıflamaya göre gruplandırıldı:

18,5–24,9: Normal kilolu

25,0–29,9: Fazla kilolu (şişman)

30,0–39,9: Obez

≥40,0: Morbid obez

3.2.4. Kan Örneklerinin Toplanması ve Laboratuvar Teknikleri

Hastalar ve kontrol grubundaki gönüllülerden alınan rutin venöz kan örnekleri, farklı parametrelerin analizine uygun tüplere alındı. Tam kan sayımı için K₂ veya K₃ etilendiamintetraasetik asit (EDTA) içeren mor kapaklı tüpler, eritrosit sedimentasyon hızı için sodyum sitratlı siyah kapaklı tüpler ve biyokimyasal parametrelerin [alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), üre, kreatinin, hepatit belirteçleri, İnsan Bağışıklık

Yetmezliği Virüsü (HIV), gama-glutamil transferaz (GGT), kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), bilirubin ve B₁₂ vitamini] ölçümü için separatör jel içeren sarı kapaklı tüpler kullanıldı.

Çalışmaya dahil edilen HS tanılı 35 hasta ve benzer demografik özelliklere sahip, HS öyküsü bulunmayan 35 sağlıklı gönüllüden elde edilen venöz kan örnekleri, biyokimya laboratuvarında standart protokoller doğrultusunda analiz edildi.

Biyokimyasal testlerin tamamlanmasının ardından, sarı kapaklı separatör jel içeren tüpler 3000 g'de santrifüj edilerek serumları ayrıştırıldı ve –80 °C'de saklandı. Analiz gününde, dondurulmuş serum örnekleri kontrollü koşullarda çözündürüldü ve tüm örnekler aynı anda çalışıldı.

Zonulin düzeyleri, üretici firmanın önerdiği protokole uygun olarak BTLAB-E1117Hu-96test ELISA kiti kullanılarak belirlendi.

3.2.5. İnflamatuvar Belirteçler

Çalışmada inflamatuvar yanıtı değerlendirmek amacıyla CRP düzeyleri ölçüldü. Bunun yanı sıra, katılımcıların tam kan sayımı sonuçlarından aşağıdaki parametreler hesaplandı:

Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR) = Mutlak nötrofil sayısı ÷ Mutlak lenfosit sayısı

Trombosit/Lenfosit Oranı (PLR) = Mutlak trombosit sayısı ÷ Mutlak lenfosit sayısı

Sistemik İnflamasyon İndeksi (SII) = (Mutlak nötrofil sayısı × Mutlak trombosit sayısı) ÷ Mutlak lenfosit sayısı

Bu parametreler, hastalığın sistemik inflamasyon düzeyini yansıtan biyobelirteçler olarak değerlendirildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmada elde edilen veriler SPSS Statistics for Windows, Version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler kapsamında sayı, yüzde, minimum, maksimum, ortalama, median ve standart sapma değerleri hesaplandı.

Verilerin dağılım özellikleri Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi; normal dağılım gösteren veriler için parametrik, normal dağılım göstermeyen veriler için ise non-parametrik testler tercih edildi.

Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla Ki-kare testi,

İki bağımsız grup arasındaki farklılıkları incelemek için Bağımsız Örneklem t testi veya Mann-Whitney U testi,

Üç ve daha fazla grup karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis testi,

Sürekli değişkenler arasındaki ilişkileri değerlendirmek için Spearman korelasyon analizi uygulandı.

Tüm istatistiksel değerlendirmelerde $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 35 HS hastası ve 35 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 70 katılımcı dahil edildi.

Cinsiyet dağılımı değerlendirildiğinde; hasta grubunda katılımcıların %45,7'si (n=16) kadın, %54,3'ü (n=19) erkek iken kontrol grubunda bu oranlar sırasıyla %48,6 (n=17) ve %51,4 (n=18) idi. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Hasta grubunun yaş ortalaması $26,83 \pm 7,17$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $25,31 \pm 8,55$ yıl olarak saptandı. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p = 0,112$). Cinsiyet alt gruplarına göre incelendiğinde; hasta kadın grubunda yaş ortalaması $25,31 \pm 7,75$ yıl, hasta erkek grubunda $28,11 \pm 6,57$ yıl, kontrol kadın grubunda $23,82 \pm 8,22$ yıl, kontrol erkek grubunda ise $26,72 \pm 8,84$ yıl olarak belirlendi. Hasta ve kontrol grupları kendi içinde cinsiyet açısından karşılaştırıldığında, hem hasta grubunda ($p = 0,081$) hem kontrol grubunda ($p = 0,267$) kadın ve erkek bireyler arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

HS grubunda hastaların %74,3'ü (n=26) sigara kullanırken, kontrol grubunda bu oran %34,3 (n=12) olarak saptandı. Sigara kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi ($p<0,05$).

HS hastalarının %28,6'sı (n=10) alkol kullanırken, kontrol grubunda bu oran %14,3 (n=5) olarak belirlendi. Alkol kullanımı incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

HS grubunun ortalama kilosu $83,51 \pm 18,94$ kg (medyan: 84 kg) iken, kontrol grubunun ortalama kilosu $70,31 \pm 13,7$ kg (medyan: 69 kg) olarak saptandı. Hasta olan grupta istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($t = 3,340$, $p = 0,001$). Hasta grubunda katılımcıların %28,6'sı

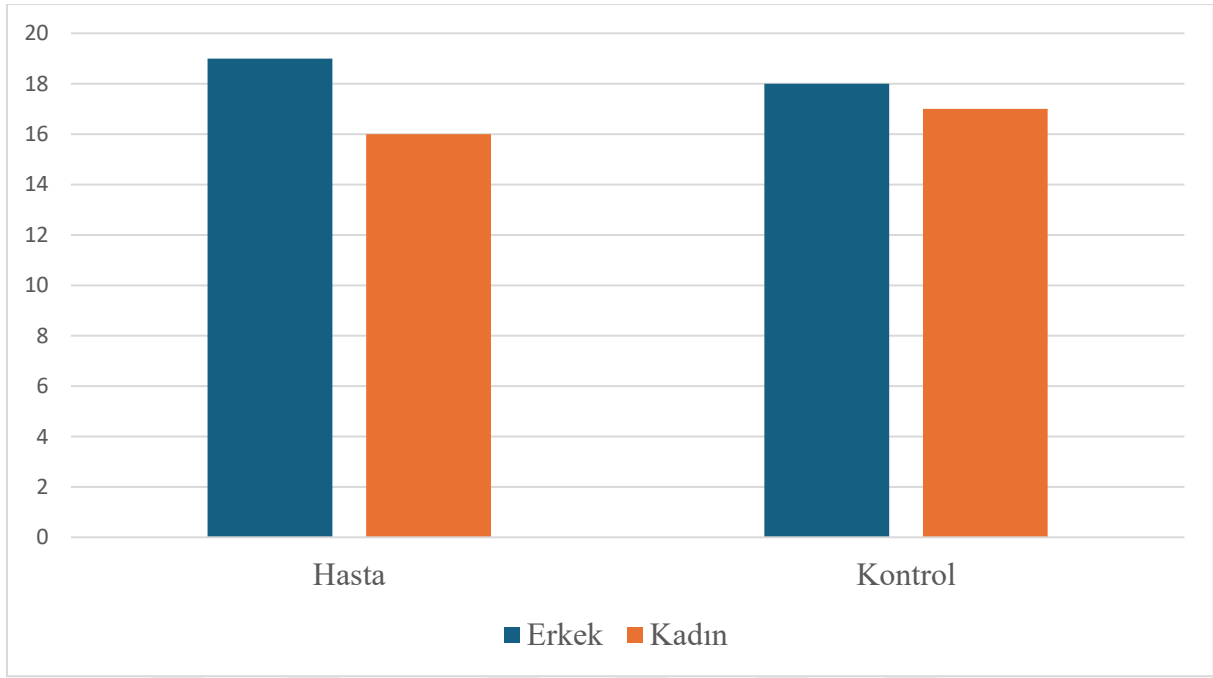
(n=10) normal kilolu, %25,7'si (n=9) fazla kilolu ve %45,7'si (n=16) obez iken; kontrol grubunda bu oranlar sırasıyla %51,4 (n=18), %40,0 (n=14) ve %8,6 (n=3) olarak saptandı. VKİ açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi ($p<0,05$). HS grubunun ortalama VKİ'si $28,1 \pm 4,77$ kg/m² (medyan: 29,07 kg/m²) iken, kontrol grubunun ortalama VKİ'si $24,96 \pm 3,48$ kg/m² (medyan: 24,61 kg/m²) olarak belirlendi. Hasta grubunun VKİ düzeyi, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($t = 3,144$, $p = 0,003$).

Sistolik kan basıncı değerlendirildiğinde, HS grubunda ortalama değer $116,29 \pm 10,39$ mmHg (medyan: 120 mmHg) iken, kontrol grubunda ortalama sistolik kan basıncı $117,97 \pm 10,36$ mmHg (medyan: 120 mmHg) olarak belirlendi. Gruplar arasında sistolik kan basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($z = -0,872$, $p = 0,383$). Diyastolik kan basıncı incelendiğinde, HS grubunda ortalama değer $76,69 \pm 11,19$ mmHg (medyan: 80 mmHg) iken, kontrol grubunda ortalama diyastolik kan basıncı $75,43 \pm 7,99$ mmHg (medyan: 75 mmHg) olarak belirlendi. Gruplar arasında diyastolik kan basıncı açısından da anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($z = -0,276$, $p = 0,783$) (Tablo 4.1) (Şekil 4.1).

Tablo 4.1. Katılımcıların cinsiyet, VKİ, alışkanlık, boy, kilo ve kan basıncı bulguları

		Hasta (n=35)		Kontrol (n=35)		X²	p
Değişkenler		Sayı	%	Sayı	%		
Cinsiyet	Kadın	16	45,7	17	48,6	0,057	1,000
	Erkek	19	54,3	18	51,4		
Sigara	Evet	26	74,3	12	34,3	11,283	0,002*
	Hayır	9	25,7	23	65,7		
Alkol	Evet	10	28,6	5	14,3	2,121	0,244
	Hayır	25	71,4	30	85,7		
VKİ	Normal (18-25)	10	28,6	18	51,4	12,267	0,002*
	Kilolu (25-30)	9	25,7	14	40,0		
	Obez (30-40)	16	45,7	3	8,6		
Değişkenler		Medyan (min-maks)	Ort±SD	Medyan (min-maks)	Ort±SD	z/t**	p
Yaş		24 (18-43)	26,83±7,17	22 (18-51)	25,31±8,55	-1,591	0,112
	Kadın	22 (18-42)	25,31±7,75	21 (18-51)	23,82±8,22	-0,779	0,444
	Erkek	27 (19-43)	28,11±6,57	22,5 (18-44)	26,72±8,84	-1,294	0,199
Boy		172 (150-191)	171,71±10,35	168 (149-186)	167,29±9,34	1,880**	0,064
Kilo		84 (45-125)	83,51±18,94	69 (43-97)	70,31±13,7	3,340**	0,001*
VKİ		29,07 (19,22-36,76)	28,1±4,77	24,61 (19,1-33,27)	24,96±3,48	3,144**	0,003*
Sistolik kan basıncı		120 (100-140)	116,29±10,39	120 (100-140)	117,97±10,36	-0,872	0,383
Diyastolik kan basıncı		80 (60-110)	76,69±11,19	75 (60-90)	75,43±7,99	-0,276	0,783

*p<0,05; X²:Ki-kare testi; z: Mann-Whitney U testi; **t:bağımsız örneklem t testi



Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı

HS hastalarının Hurley evrelerine göre dağılımı incelendiğinde, olguların %54,3'ü Evre I, %37,1'i Evre II ve %8,6'sı Evre III olarak belirlendi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların Hurley evresine göre dağılımı

		Sayı	%
Hurley evresi	Evre 1	19	54,3
	Evre 2	13	37,1
	Evre 3	3	8,6

Hastalık şiddetinin cinsiyetlere göre alt dağılım değerlendirildiğinde:

Kadın hastaların %75'i (n=12) Evre I, %18,8'i (n=3) Evre II ve %6,3'ü (n=1) Evre III'te olduğu, erkek hastaların ise %36,8'i (n=7) Evre I, %52,6'sı (n=10) Evre II ve %10,5'i (n=2) Evre III olarak saptandı. Hurley evrelerinin cinsiyetler arasındaki dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.3)

Tablo 4.3. Hastaların Hurley evresinin cinsiyete göre dağılımı

		Kadın		Erkek		X ²	p
		Sayı	%	Sayı	%		
Hurley evresi	Evre 1	12	75,0	7	36,8	5,144	0,060
	Evre 2	3	18,8	10	52,6		
	Evre 3	1	6,3	2	10,5		

*p<0,05; X²:Ki-kare testi;

CRP düzeyi, hasta grubunda ($9,5 \pm 11,22$) kontrol grubuna ($2,22 \pm 3,3$) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($z = -4,080$, $p = 0,000$). Nötrofil sayısı, hasta grubunda ($5,41 \pm 1,65$) kontrol grubuna ($1,52 \pm 4,76$) göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($t = 2,925$, $p = 0,005$). Lenfosit sayısı, hasta grubunda ($2,69 \pm 0,75$) kontrol grubuna ($0,82 \pm 2,41$) göre istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($t = 2,064$, $p = 0,043$). Trombosit (PLT) sayısı, NLR, PLR ve SII değerleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Trombosit için $t = -1,357$, $p = 0,175$; NLR için $z = -0,840$, $p = 0,401$; PLR için $z = -1,709$, $p = 0,087$; SII için $z = -1,439$, $p = 0,150$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Katılımcıların gruplara göre metabolik ve inflamatuvar parametreleri

Değişkenler	Hasta (n=35)		Kontrol (n=35)		z/t**	p
	Medyan (min-maks)	Ort±SD	Medyan (min-maks)	Ort±SD		
CRP***	6,4 (2-61,3)	9,5±11,22	2 (2-8,7)	2,22±3,3	-4,080	0,000*
Nötrofil	5,15 (1,09-10,99)	5,41±1,65	4,02 (2,28-8,38)	1,52±4,76	2,925**	0,005*
Lenfosit	2,53 (1,34-4,3)	2,69±0,75	2,1 (1,41-5,63)	0,82±2,41	2,064**	0,043*
Trombosit	289 (171-460)	294,57±64,42	275 (160-522)	73,9±281,5	-1,357	0,175
NLR	1,95 (0,81-4,56)	2,13±0,85	1,84 (0,91-5,78)	1,08±1,92	-0,840	0,401
PLR	106,75 (61,51-233,12)	116,54±38,14	119,79 (55,6-300)	49,61±110,54	-1,709	0,087
SII	537,45 (153,74-1638,81)	624,4±280,72	476,73 (219,46-1869)	335,23±512,88	-1,439	0,150

*p<0,05; z: Mann-Whitney U testi; **t:bağımsız örneklem t testi;***kontrol grubu n=23

CRP, nötrofil, lenfosit, trombosit, NLR, PLR ve SII değerleri açısından Hurley evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0,05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hurley evresine göre metabolik ve inflamatuvar parametreler

Değişken	Evre 1		Evre 2		Evre 3		KW	p
	Medyan (min-maks)	Ort±SD	Medyan (min-maks)	Ort±SD	Medyan (min-maks)	Ort±SD		
CRP	5,9 (1-16,8)	6,48± 5,06	7,2 (1-61,3)	12,58± 16,26	10 (1-28,9)	13,3± 14,24	1,274	0,529
Nötrofil	5,24 (1,09-7,4)	5,44± 1,53	4,54 (3,85-7,03)	5±1,03	6,43 (3,57-10,99)	7±3,74	2,123	0,346
Lenfosit	2,61 (1,34-4,3)	2,77± 0,82	2,4 (1,54-3,75)	2,54± 0,74	2,9 (2,52-2,98)	2,8± 0,25	0,889	0,641
PLT	298 (171-460)	308,16± 69,84	272 (211-423)	279,69± 60,74	282 (245-292)	273± 24,76	2,745	0,254
NLR	1,85 (0,81-3,72)	2,06± 0,76	2,01 (1,21-4,56)	2,15± 0,93	2,55 (1,2-3,79)	2,51± 1,3	0,379	0,827
PLR	110,73 (61,51-176,71)	117,35± 31,47	106,79 (74,64-233,12)	119,75± 50,33	97,24 (97,22-97,99)	97,48± 0,44	1,344	0,511
SII	537,45 (153,74-1156,48)	624,85± 230,22	483,75 (314,36-1638,81)	610,63± 347,61	625,14 (349,81-1068,68)	681,21± 362,7	1,052	0,591

*p<0,05; KW:Kruskal Wallis H testi

Hasta ve kontrol gruplarının zonulin seviyeleri incelendiğinde, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($z = -1,639$, $p = 0,101$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Gruplara göre zonulin düzeyleri

Değişken	Hasta (n=35)		Kontrol (n=35)		z	p
	Medyan (min-maks)	Ort±SD	Medyan (min-maks)	Ort±SD		
Zonulin	16,66 (6,55-38,36)	19,41±7,89	19,79 (8,37-51,60)	23,1±10,24	-1,639	0,101

*p<0,05; z: Mann-Whitney U testi;

Cinsiyetler arasında zonulin düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($z = -1,947$, $p = 0,052$).

Sigara kullanımı ile zonulin düzeyleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($z = -0,531$, $p = 0,596$).

Alkol kullanımı ile zonulin düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($z = -1,181$, $p = 0,238$).

VKİ grupları karşılaştırıldığında, zonulin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (KW = 7,016, $p = 0,030$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet, VKİ, sigara ve alkol kullanım özelliklerine göre zonulin düzeyleri

Değişkenler		Zonulin		z/KW**	p
		Medyan (min-maks)	Ort±SD		
Cinsiyet	Kadın	15,98 (6,55-40,94)	19,31±8,92	-1,947	0,052
	Erkek	21,58 (10,2-51,6)	22,98±9,34		
Sigara	Evet	18,52 (6,55-51,6)	20,95±9,58	-0,531	0,596
	Hayır	18,26 (8,37-40,94)	21,61±9,02		
Alkol	Evet	15,98 (10,2-30,72)	18,66±6,59	-1,181	0,238
	Hayır	18,77 (6,55-51,6)	21,96±9,8		
VKİ	Normal (18-25) (1)	15,35 (8,37-38,36)	19,17±8,39	7,016**	0,030* 1<2
	Kilolu (25-30) (2)	21,92 (12,12-51,6)	24,92±10,17		
	Obez (30-40) (3)	16,99 (6,55-37,12)	19,88±8,42		

*p<0,05; z: Mann-Whitney U testi;**KW:Kruskal Wallis H testi

Hastaların zonulin düzeyleri ile yaş, VKİ, kan basıncı, metabolik ve inflamatuvar parametreleri arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildi. Analiz sonuçlarına göre, zonulin düzeyleri ile bu değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$). (Tablo 4.8)

Tablo 4.8. Hastaların zonulin düzeyleri ile yaş, VKİ, kan basıncı metabolik ve inflamatuvar parametreleri arasındaki ilişki

Değişkenler	Zonulin	
	r	p
Yaş	-0,308	0,072
VKİ	-0,026	0,882
Sistolik kan basıncı	0,022	0,901
Diastolik kan basıncı	0,201	0,246
CRP	0,058	0,740
Nötrofil	0,079	0,651
Lenfosit	0,017	0,922
Trombosit	0,201	0,247
NLR	-0,061	0,730
PLR	0,018	0,917
SII	0,031	0,861

*p<0,05; **p<0,01; Spearman korelasyon

Hurley evrelerine göre zonulin düzeyleri incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (KW = 4,197, p = 0,123) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Hurley evresine göre zonulin düzeyleri

Değişkenler		Zonulin		KW	p
		Medyan (min-maks)	Ort±SD		
Hurley evresi	Evre 1	19,71 (11,45-38,36)	21,86±8,39	4,197	0,123
	Evre 2	14,89 (6,55-32,38)	16,12±6,51		
	Evre 3	14,72 (14,21-25,35)	18,09±6,29		

*p<0,05; KW:Kruskal Wallis H testi

5. TARTIŞMA

HS, genellikle puberte sonrasında başlayan, ağrılı inflamatuvar nodüller, apseler, komedonlar, skarlar ve sinüs traktları ile seyreden, kıl folikülünün kronik inflamatuvar hastalığıdır (8,9). Hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte foliküler oklüzyon, immün disregülasyon ve çevresel faktörler gibi çok sayıda mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir (1).

HS olgularında cinsiyet oranları coğrafi bölgelere göre değişkenlik gösterdiği belirtilmiştir. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de kadın hastaların daha sık görüldüğü, buna karşılık Japonya ve Kore gibi Asya ülkelerinde erkek hastaların daha yaygın olduğu tespit edilmiştir (29,383,384). ABD'de 47690 hasta üzerinde gerçekleştirilen geniş ölçekli bir analizde kadın/erkek oranının yaklaşık 3:1 olduğu, hastalığın en sık 30–39 yaş aralığında görüldüğü ve Afro-Amerikalılarda beyazlara kıyasla daha yüksek prevalansa sahip olduğu bildirilmiştir (383). Bölgesel farklılıkların bir başka örneği, Suudi Arabistan'da 2017 yılında 1369 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada kadın/erkek oranının beklenenden düşük olduğu ve bunun, HS'li kadınların sağlık hizmetine başvurma konusunda daha çekingen davranmalarına bağlı olabileceği öne sürülmüştür (385). Zouboulis ve arkadaşları ise HS'nin gelişiminde ırksal farklılıkların rolünün henüz tam olarak açıklanamadığını, ancak Türkiye, Malta, Güney Kore ve Tunus gibi ülkelerde erkeklerde daha sık görülmesinin özellikle sigara tüketiminin yaygınlığıyla ilişkili olabileceğini ileri sürmüştür (83). Türkiye'den elde edilen veriler sınırlı olmakla birlikte, Yüksel ve Basım tarafından 208 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada erkek oranının %68,3 olduğu ve hastalığın en sık 20–40 yaş grubunda görüldüğü bildirilmiştir (386). Benzer şekilde, Uzunçakmak ve ark.nın çalışmasında da erkek hastaların oranı %59,2 olarak belirtilmiştir (387). Bu çalışmada yer alan hasta grubunun cinsiyet dağılımı incelendiğinde, kadın oranı %45,7 (n=16), erkek oranı ise

%54,3 (n=19) olarak saptandı. Çalışmamızda erkek hastaların kadın hastalara göre daha yüksek oranda görülmesi literatür ile uyumludur.

Literatürde HS'nin en sık ikinci ve üçüncü dekatlarda başladığı bildirilmiştir (388). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise ortalama hastalık başlangıç yaşı 26,03 yıl olarak tespit edilmiş (389). Çalışmamızda hastaların ortalama yaşı $26,83 \pm 7,17$ yıl olarak hesaplandı. Hasta grubumuzun yaş ortalaması literatür ile uyumluluk göstermektedir.

HS hastalarında sigara içme sıklığının oldukça yüksek olduğu ve çalışmalar arasında %42 ile %92 arasında değiştiği bildirilmektedir (51). Konig ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ise hastaların %88,9'unun halen sigara içtiği, %4,8'inin ise sigarayı bıraktığı saptanmıştır (52). Türkiye'de 1221 hastanın değerlendirildiği çok merkezli bir araştırmada, sigara kullanım oranı %70 olarak tespit edilmiştir (50). Çalışmamızda da sigara kullanım oranı hasta grubunda %74,3 (n=26) iken, kontrol grubunda %34,3 (n=12) olarak saptandı ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlıdır. Bu sonuç, HS hastalarında sigara içme eğiliminin sağlıklı gönüllülere göre belirgin şekilde daha yüksek olduğunu gösterir ve literatür ile uyumludur.

Shlyankevich ve arkadaşları, HS hastalarında alkol bağımlılığı prevalansının kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmiştir (169). Çalışmamızda ise hasta grubundaki katılımcıların %28,6'sının (n = 10) alkol kullandığı, kontrol grubunda ise bu oranın %14,3 (n = 5) olduğu saptandı. Ancak, iki grup arasında alkol kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Bu farklılığın olası nedenleri arasında örneklem büyüklüğünün sınırlı olması, alkol kullanımının kendi beyanına dayalı olarak değerlendirilmesi ve çalışma popülasyonlarının sosyokültürel farklılıkları yer alabilir.

Batı toplumlarında obezite, HS için en önemli risk faktörlerinden biri olarak tanımlanmış olup hastaların yaklaşık yarısında obezite varlığı bildirilmiştir (37). Çalışmamızda

da literatür ile uyumlu olarak obezite sıklığının HS grubunda, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu saptandı.

Hipertansiyonun HS ile birlikte görülebileceği literatürde bildirilmiştir (2). Ancak çalışmamızda, hasta ve kontrol gruplarının sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Farklılığın tespit edilmemiş olmasının çalışmanın tasarımında yer alan dışlama kriterlerinden kaynaklandığı düşünüldü.

Hastalık şiddetinin belirlenmesinde klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılan Hurley evreleme sistemi esas alınmış olup literatürde HS hastalarının yaklaşık %45,5'inin Evre I, %41,5'inin Evre II ve %13,0'ünün Evre III olarak sınıflandırıldığı bildirilmektedir (18). Çalışmamızda ise hastaların %54,3'ü Evre I, %37,1'i Evre II ve %8,6'sı Evre III olarak sınıflandırıldı. Bu dağılım, literatürde rapor edilen oranlarla uyum göstermektedir. Literatürde, HS'nin erkek hastalarda genellikle daha şiddetli seyir izlediği bildirilmiştir (19). Çalışmamızda ise Hurley evreleri cinsiyetler açısından değerlendirildiğinde, kadın hastaların %75,0'ının (n=12) Evre I, %18,8'inin (n=3) Evre II ve %6,3'ünün (n=1) Evre III evresinde olduğu belirlendi. Erkek hastalarda ise dağılım, %36,8'inin (n=7) Evre I, %52,6'sının (n=10) Evre II ve %10,5'inin (n=2) Evre III olduğu saptandı. Erkek hastalarda Evre II ve Evre III oranlarının kadınlara göre daha yüksek olması, literatürde bildirilen verilerle paralellik göstermektedir. Ancak istatistiksel analizde cinsiyetler arasında anlamlı bir fark saptanmamış olmasının örneklem büyüklüğü, yerel hasta profili ve cinsiyetle ilişkili diğer risk faktörlerinin etkisinden kaynaklandığı düşünüldü.

Rutin klinik uygulamalarda, hastalığın sistemik inflamatuvar yükünü değerlendirmek amacıyla CRP düzeylerinin sıklıkla kullanıldığı bildirilmiştir (30). Literatürdeki çalışmalar, HS hastalarında CRP düzeylerinin sağlıklı gönüllülere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ve klinik inflamatuvar aktivite arttıkça yükseldiğini ortaya koymuştur. Bu nedenle, CRP'nin HS şiddetini değerlendirmede potansiyel bir biyobelirteç olabileceği ileri sürülmüştür (390,391).

Çalışmamızda da hasta grubunda ortalama CRP düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek olduğu saptandı. Bu bulgu, HS’de sistemik inflamatuvar yükün arttığını gösteren literatürle uyumludur. Türkiye’de yapılan bir çalışmada Hurley evreleri arttıkça CRP değerlerinin arttığı ancak istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmadığı bildirilmiştir (389). Çalışmamızda, Hurley evresindeki artışla birlikte CRP düzeylerinde gözlenen yükselme eğilimi istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum, CRP’nin akut faz reaktanı olarak nonspesifik doğasına ve sınırlı örneklem büyüklüğüne bağlandı.

Son yıllarda, inflamasyonun değerlendirilmesinde NLR, PLR ve SII gibi yeni biyobelirteçler de kullanılmaya başlanmıştır (392). Bununla birlikte, HS’ye özgü olarak bu parametrelere ilişkin mevcut verilerin sınırlı olduğu ve farklı çalışmalar arasında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (393). Örneğin, Miller ve arkadaşları tarafından yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş kesitsel bir çalışmada, NLR, yüksek duyarlılıklı CRP, nötrofil ve lenfosit düzeylerinin HS hastalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı biçimde yüksek, buna karşın PLR değerlerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (394). Riis ve arkadaşları ise NLR’nin psoriasiste olduğu gibi belirgin artış göstermediğini, ancak Hurley evresi ile pozitif korelasyon sergilediğini belirtmiştir (395). Ülkemizden Özkur ve ark.nın çalışmasında, CRP ve nötrofil değerleri anlamlı şekilde yüksek bulunmasına rağmen NLR değerlendirmeye dahil edilmemiştir (396). Çetinarslan ve arkadaşları hasta ve kontrol grupları arasında NLR ve PLR açısından anlamlı bir fark saptamamıştır (392). Çalışmamızın sonuçlarına göre, HS grubunda CRP, nötrofil ve lenfosit düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunurken; trombosit sayıları, NLR, PLR ve SII değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bununla birlikte, NLR’nin Hurley evresiyle pozitif yönde ilişkili olması, bu parametrenin HS’nin inflamatuvar yükünü yansıtmada potansiyel bir tamamlayıcı biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Zonulin, pre-haptoglobin-2'dir ve haptoglobinin (HP) iki insan varyantından biri olan HP2'nin inaktif prekürsörüdür (360). Temel görevleri serbest hemoglobini bağlayarak oksidatif stres ve inflamasyona bağlı doku hasarını önlemektir. Zonulinin bağırsak dışında beyin, akciğer, böbrek, karaciğer, kalp ve deride de görev aldığı gösterilmiştir (6,359,363–365). Zonulinin fizyolojik etkileri tam olarak açıklığa kavuşmamış olmakla birlikte, intestinal permeabilityi geçici olarak artırarak proksimal ince bağırsakta bakteri kolonizasyonunu engellediği öne sürülmüştür (369). Zonulin, kronik inflamatuvar bozukluklardan metabolik ve otoimmün hastalıklara, akciğer ve sinir sistemi hastalıklarından kardiyovasküler ve psikiyatrik bozukluklara kadar geniş bir yelpazede rol oynayan bir medyatör olarak kabul edilmektedir (375,380–382).

Literatürde serum zonulin düzeylerinin değerlendirildiği farklı inflamatuvar deri hastalıklarında farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Sheen ve ark. atopik dermatitli hastalarda hastalık şiddetindeki artışın serum zonulin seviyeleri ile paralellik gösterdiğini belirtmiştir (6). Caviglia ve ark.nın inflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda yaptığı araştırmada da zonulin düzeyleri ile hastalık aktivite skorları arasında anlamlı bir bağlantı ortaya konulamadığı bildirilmiştir. Yüksel ve ark. rozaseli hastalarda, Arslan ve ark. ise vitiligo hastalarında zonulin düzeyleri ile hastalık şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır (397–399). Türkiye'de yapılan bir çalışmada, HS hastalarında serum zonulin medyan değeri kontrol grubuna kıyasla yüksek saptanmış ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu bildirilmiştir (389). Çalışmamızda HS hastalarının serum zonulin düzeyleri değerlendirildiğinde, hasta grubunda zonulin medyan değeri 16,66 ng/ml, kontrol grubunda ise 19,79 ng/ml olarak belirlendi. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, iki grup arasında zonulin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bu, zonulin düzeylerinin farklı hastalıkların inflamatuvar süreçleriyle farklı etkileşimler gösterebileceğini düşündürmektedir. Daha geniş örneklemli, çok merkezli ve

intestinal mikrobiyota analizleriyle desteklenen ileri alışmalar, HS’de bağırsak–deri aksının rolünü daha net ortaya koyacaktır.

Çetinkaya ve ark.nın yaptığı çalışmada HS’i olan erkek hastalarda ortalama serum zonulin seviyesi daha yüksek tespit edilmiş fakat cinsiyetler arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (389). Çalışmamızda da erkek hastaların ortalama serum zonulin düzeyleri kadınlara kıyasla daha yüksek bulunmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Erkeklerde zonulin düzeylerinin görece yüksek olmasının, çalışmamızda erkek katılımcıların daha ileri evre ve daha şiddetli hastalık seyri göstermesiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Malickova ve ark.nın yaptığı çalışmada sigara kullanan Crohn hastaları ve sağlıklı gönüllülerde dışkı zonulin düzeylerinin, sigara içmeyenlere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (400). Çetinkaya ve ark.nın yaptığı çalışmada ise sigara kullanan HS hastalarının serum zonulin düzeyinin, sigara kullanmayan HS hastalarına göre daha düşük olduğu ve anlamlı bir ilişki bulunmadığı tespit edilmiştir (389). Çalışmamızda sigara kullanımı ile serum zonulin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu farklılığın, ölçüm yapılan biyolojik kompartımanların ve incelenen hastalık modellerinin doğasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Crohn hastalığında primer intestinal inflamasyon rol oynamaktayken, HS daha çok kutanöz ve folikül odaklı inflamatuvar bir hastalıktır (378,401). Bu bağlamda çalışmamızda ilişki saptanmamış olması, sigara kullanımının serum zonulin düzeyleri üzerinde doğrudan ve bağımsız bir etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

Literatürde obez hastalarda VKİ ile serum zonulin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu rapor edilmiştir (377). Benzer şekilde, çalışmamızda da VKİ kategorileri arasında zonulin düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Özellikle kilolu katılımcıların zonulin düzeyleri diğer gruplardan daha yüksekti. Bu sonuç, zonulin seviyelerinin VKİ’ye göre farklılık gösterebildiğini ve özellikle kilolu kişilerde daha yüksek olma eğiliminde olduğunu ortaya koymaktadır.

Çetinkaya ve ark.nın yaptığı çalışmada hastalık şiddeti ile serum zonulin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır (389). Çalışmamızda da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bu, zonulin seviyelerinin tüm Hurley evrelerinde benzer dağılım gösterdiğini ortaya koymaktadır. Serum zonulin düzeylerinin hastalık şiddetinden bağımsız olduğu ve bu nedenle HS şiddetini yansıtan güvenilir bir biyobelirteç olarak kullanılamayacağı sonucunu desteklemektedir.

Literatürde serum zonulin düzeyleri ile NLR, PLR ve SII parametreleri arasında bazı hastalık gruplarında farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Örneğin, şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada NLR ile serum zonulin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (402). Türkiye’de yapılan başka bir çalışmada ise HS hastalarının NLR, PLR ve SII değerleri ile serum zonulin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (389). Çalışmamızda da serum zonulin düzeyleri ile NLR, PLR ve SII değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu durumun, HS’nin kronik inflamatuvar doğası, periferik inflamatuvar yanıtın heterojenliği ve zonulinin sistemik düzeyde bağırsak bariyer disfonksiyonunu yalnızca dolaylı olarak yansıtmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı, örneklem büyüklüğünün sınırlı olmasıdır. Ayrıca CRP karşılaştırmalarında hasta grubunda 35 katılımcının verileri değerlendirilebilirken, kontrol grubunda yalnızca 23 katılımcının CRP sonuçlarına ulaşılabilirdi. Bunun yanı sıra, bağırsak geçirgenliğini etkileyebilecek çok sayıda faktörün varlığı, HS hastalarının önemli bir bölümünde obezitenin eşlik etmesi ve genetik ya da beslenme alışkanlıkları gibi çevresel etkilerin tamamen kontrol altına alınamaması, çalışmanın diğer kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Elde edilen sonuçların yorumlanmasını etkileyebilecek bazı faktörler de dikkate alınmalıdır. Otoimmün hastalıkların çalışma dışı bırakılması, zonulin düzeylerini değiştirebilecek bu hasta grubunun temsil edilmemesine yol açmış ve sonuçların genellenebilirliğini sınırlamış olabilir.

Ayrıca, cinsiyete özgü mikrobiyota farklılıkları, bağırsak geçirgenliği üzerinde değişken etkiler yaratabileceğinden sonuçların yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır. Son olarak, zonulin düzeylerini etkileyebilecek birden fazla etkenin aynı anda mevcut olması, bu değişkenlerin bireysel katkılarının ayrıştırılmasını güçleştirmiştir. Bu nedenlerle, elde edilen bulguların daha geniş örneklem gruplarında ve çok merkezli çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Bu çalışma, HS hastalarında serum zonulin düzeylerini değerlendiren az sayıdaki araştırmadan biri olması nedeniyle literatüre katkı sağlamaktadır. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş olması, metodolojik açıdan güçlü bir yön olarak değerlendirilebilir. Ayrıca, klinik ve laboratuvar parametrelerin birlikte incelenmesi, zonulin düzeyleri ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkinin çok yönlü olarak değerlendirilmesine olanak tanımıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1) Bu çalışmaya 35 HS hastası ve 35 sağlıklı gönüllü dahil edildi.
- 2) Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, hasta grubunun %45,7'si kadın (n=16) ve %54,3'ü erkek (n=19) iken, sağlıklı gönüllü grubunda kadın oranı %48,6 (n=17), erkek oranı ise %51,4 (n=18) olarak saptandı, gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.
- 3) Hasta grubunun yaş ortalaması $26,83 \pm 7,17$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $25,31 \pm 8,55$ yıl olarak saptandı. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.
- 4) Sigara kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi.
- 5) Alkol kullanımı incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.
- 6) VKİ açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi.
- 7) Gruplar arasında kan basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.
- 8) HS hastalarının Hurley evrelerine göre dağılımı incelendiğinde, olguların %54,3'ü Evre I, %37,1'i Evre II ve %8,6'sı Evre III olarak belirlendi.
- 9) Hurley evrelerinin cinsiyetler arasındaki dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.
- 10) CRP düzeyi, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi.
- 11) Trombosit sayısı, NLR, PLR ve SII değerleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.
- 12) CRP, nötrofil, lenfosit, trombosit, NLR, PLR ve SII değerleri açısından Hurley evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

- 13) Hasta ve kontrol gruplarının zonulin seviyeleri incelendiğinde, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.
- 14) Cinsiyetler arasında zonulin düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.
- 15) Sigara kullanımı ile zonulin düzeyleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.
- 16) Benzer şekilde, alkol kullanımı ile zonulin düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.
- 17) Hastaların zonulin düzeyleri ile yaş, VKİ, kan basıncı, metabolik ve inflamatuvar parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.
- 18) Hurley evrelerine göre zonulin düzeyleri incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Sonuç olarak, çalışmamızda HS hastalarında serum zonulin düzeylerinin sağlıklı gönüllülere kıyasla anlamlı bir farklılık göstermediği belirlendi. Bununla birlikte, VKİ grupları arasında zonulin düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptandı, özellikle kilolu katılımcılarda zonulin düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edildi. Bu, obezitenin bağırsak bariyer fonksiyonları ve zonulin ile olası ilişkisine işaret etmektedir. HS etiopatogenezinde intestinal permeabilitenin ve zonulin düzeylerinin rolünün daha net ortaya konulabilmesi için, daha geniş örneklemliler, intestinal permeabiliteyi etkileyebilecek faktörlerin daha sıkı kontrol edildiği kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Elde edilen bulgular, zonulin düzeylerinin HS hastalarında bağırsak bariyeri bütünlüğü ve sistemik inflamasyonla olası ilişkisini işaret etmekle birlikte, zonulinin hastalık şiddetini belirlemede tek başına güvenilir bir biyobelirteç olmayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, kilolu katılımcılarda daha yüksek zonulin düzeylerinin saptanması, obezitenin hem HS hem de intestinal permeabilite üzerinde

önemli bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, HS hastalarının takip ve tedavi sürecinde obezite ve sigara gibi modifiye edilebilir risk faktörlerinin göz önünde bulundurulması klinik açıdan yararlı olacaktır.

Gelecek çalışmalarda, daha büyük örneklem büyüklükleriyle, obezite, diyet, genetik ve mikrobiyota farklılıkları gibi bağırsak geçirgenliğini etkileyebilecek değişkenlerin daha kapsamlı biçimde kontrol edilmesi önem arz etmektedir. Ayrıca, yalnızca serum zonulin düzeyleri değil, fekal zonulin, diğer bağırsak geçirgenlik belirteçleri ve mikrobiyota analizlerinin birlikte değerlendirildiği çok merkezli ve prospektif çalışmalar, HS'nin etiyopatogenezinde bağırsak bariyeri işlev bozukluğunun rolünü daha net ortaya koyacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Agnese ER, Tariche N, Sharma A, Gulati R. The pathogenesis and treatment of hidradenitis suppurativa. *Cureus*. 2023;15(11):e49390.
2. Nowak-Liduk A, Kitala D, Ochała-Gierek G, Łabuś W, Bergler-Czop B, Pietrauska K, et al. Hidradenitis suppurativa: an interdisciplinary problem in dermatology, gynecology, and surgery—pathogenesis, comorbidities, and current treatments. *Life (Basel)*. 2023 Sep 11;13(9):1895.
3. Larsen EN, Blichfeldt EG, Grev J, et al. Skin and gut microbiome in hidradenitis suppurativa: a systematic review. *Biomedicines*. 2023;11(8):2215.
4. Chung MG, Preda-Naumescu A, Yusuf N. Hidradenitis suppurativa: consequences of microbiome dysbiosis on immune dysregulation and disease severity. *Indian J Dermatol*. 2022;67(6):699-704.
5. Visconti B, Paolino G, Carotti S, Pendolino AL, Morini S, Richetta AG, et al. Immunohistochemical expression of VDR is associated with reduced integrity of tight junction complex in psoriatic skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Oct;29(10):2038-42.
6. Sheen YH, Jee HM, Kim DH, Ha EK, Jeong IJ, Lee SJ, et al. Serum zonulin is associated with presence and severity of atopic dermatitis in children, independent of total IgE and eosinophil. *Clin Exp Allergy*. 2018 Aug;48(8):1059-62.
7. Zengil S, Laloğlu E. Evaluation of serum zonulin and occludin levels in bipolar disorder. *Psychiatry Investig*. 2023 Apr;20(4):382-9.
8. Borlu M, Alpsoy E, Atakan N, Başkan EB, Engin B, Özçınar B, et al. Türkiye Hidradenitis Süpurativa tanı ve tedavi kılavuzu. *Turk Klin J Dermatol*. 2021;31(1):57-80.
9. Alikhan A, Sayed C, Alavi A, Alhusayen R, Brassard A, Burkhart C, et al. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: Part II: topical,

intralesional, and systemic medical management. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jul;81(1):91-101.

10. Zouboulis CC, Del Marmol V, Mrowietz U, Prens EP, Tzellos T, Jemec GBE.

Hidradenitis suppurativa/acne inversa: criteria for diagnosis, severity assessment, classification and disease evaluation. *Dermatology (Basel)*. 2015;231(2):184-90.

11. Dessinioti C, Katsambas A, Antoniou C. Hidradenitis suppurativa (acne inversa) as a systemic disease. *Clin Dermatol*. 2014;32(3):397-408.

12. Sellheyer K, Krah D. "Hidradenitis suppurativa" is acne inversa! An appeal to finally abandon a misnomer. *Int J Dermatol*. 2005 Jul;44(7):535-40.

13. Tilles G. Verneuil and Verneuil's disease: an historical overview. In: Jemec GBE, Revuz J, Leyden JJ, editors. *Hidradenitis Suppurativa*. Berlin (Heidelberg): Springer-Verlag; 2006. p. 4-10.

14. Pillsbury DM, Shelley WB, Kligman AM. *Textbook of Dermatology*. Philadelphia (PA): Saunders; 1956. p. 120.

15. Scheinfeld N. Hidradenitis should not be renamed acne inversa. *Dermatol Online J*. 2006 Dec 10;12(7):6.

16. Collier EK, Hsiao JL, Shi VY. Historical perspective on hidradenitis suppurativa. In: Shi VY, Hsiao JL, Lowes MA, Hamzavi I, editors. *A Comprehensive Guide to Hidradenitis Suppurativa*. Amsterdam: Elsevier; 2021. p. 3-9.

17. Chen W, Plewig G. Should hidradenitis suppurativa/acne inversa best be renamed as "dissecting terminal hair folliculitis"? *Exp Dermatol*. 2017;26(6):544-7.

18. Schrader AMR, Deckers IE, van der Zee HH, Boer J, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: a retrospective study of 846 Dutch patients to identify factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Sep;71(3):460-7.

19. 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 Apr;29(4):619-44.
20. Diaz MJ, Aflatooni S, Abdi P, Li R, Anthony MR, Neelam S, et al. Hidradenitis suppurativa: molecular etiology, pathophysiology, and management – a systematic review. *Curr Issues Mol Biol*. 2023 May 17;45(5):4400-15.
21. Lee EY, Alhusayen R, Lansang P, Shear N, Yeung J. What is hidradenitis suppurativa? *Can Fam Physician*. 2017 Feb;63(2):114-20.
22. Margesson LJ, Danby FW. Hidradenitis suppurativa. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014 Oct;28(7):1013-27.
23. Świerczewska Z, Lewandowski M, Surowiecka A, Barańska-Rybak W. Microbiome in hidradenitis suppurativa – what we know and where we are heading. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep 24;23(19):11280.
24. van Straalen KR, Prens EP, Gudjonsson JE. Insights into hidradenitis suppurativa. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Apr;149(4):1150-61.
25. Fitzsimmons JS, Guilbert PR. A family study of hidradenitis suppurativa. *J Med Genet*. 1985 Oct;22(5):367-73.
26. Pink AE, Simpson MA, Desai N, Dafou D, Hills A, Mortimer P, et al. Mutations in the γ -secretase genes NCSTN, PSENEN, and PSEN1 underlie rare forms of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *J Invest Dermatol*. 2012 Oct;132(10):2459-61.
27. Frew JW, Vekic DA, Woods J, Cains GD. A systematic review and critical evaluation of reported pathogenic sequence variants in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2017 Oct;177(4):987-98.
28. Ingram JR. The genetics of hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016 Jan;34(1):23-8.

29. Lee JH, Kwon HS, Jung HM, Kim GM, Bae JM. Prevalence and comorbidities associated with hidradenitis suppurativa in Korea: a nationwide population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Oct;32(10):1784-90.
30. Nguyen TV, Damiani G, Orenstein LAV, Hamzavi I, Jemec GBE. Hidradenitis suppurativa: an update on epidemiology, phenotypes, diagnosis, pathogenesis, comorbidities and quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Jan;35(1):50-61.
31. Nomura Y, Nomura T, Suzuki S, Takeda M, Mizuno O, Ohguchi Y, et al. A novel NCSTN mutation alone may be insufficient for the development of familial hidradenitis suppurativa. *J Dermatol Sci*. 2014 May;74(2):180-2.
32. Savva A, Kanni T, Damoraki G, Kotsaki A, Giatrakou S, Grech I, et al. Impact of toll-like receptor-4 and tumour necrosis factor gene polymorphisms in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2013 Feb;168(2):311-7.
33. Vural S, Gündoğdu M, Gökpınar İE, Durmaz CD, Vural A, Steinmüller-Magin L, et al. Association of pyrin mutations and autoinflammation with complex phenotype hidradenitis suppurativa: a case-control study. *Br J Dermatol*. 2019 Jun;180(6):1459-67.
34. Marzano AV, Damiani G, Ceccherini I, Berti E, Gattorno M, Cugno M. Autoinflammation in pyoderma gangrenosum and its syndromic form (pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis). *Br J Dermatol*. 2017 Jun;176(6):1588-98.
35. Lee DE, Clark AK, Shi VY. Hidradenitis suppurativa: disease burden and etiology in skin of color. *Dermatology (Basel)*. 2017;233(6):456-61.
36. Bettoli V, Naldi L, Cazzaniga S, Zauli S, Atzori L, Borghi A, et al. Overweight, diabetes and disease duration influence clinical severity in hidradenitis suppurativa-acne inversa: evidence from the national Italian registry. *Br J Dermatol*. 2016 Jan;174(1):195-7.
37. Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *J Am Acad Dermatol*. 1996 Aug;35(2 Pt 1):191-4.

38. 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.
39. Revuz JE, Canoui-Poitaine F, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Oct;59(4):596-601.
40. Kromann CB, Ibler KS, Kristiansen VB, Jemec GBE. The influence of body weight on the prevalence and severity of hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol*. 2014 Sep;94(5):553-7.
41. Choi F, Lehmer L, Ekelem C, Mesinkovska NA. Dietary and metabolic factors in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa: a systematic review. *Int J Dermatol*. 2020 Feb;59(2):143-53.
42. Garcovich S, De Simone C, Giovanardi G, Robustelli E, Marzano AV, Peris K. Post-bariatric surgery hidradenitis suppurativa: a new patient subset associated with malabsorption and micronutritional deficiencies. *Clin Exp Dermatol*. 2019 Apr;44(3):283-9.
43. Mikkelsen PR, Dufour DN, Zarchi K, Jemec GBE. Recurrence rate and patient satisfaction of CO₂ laser evaporation of lesions in patients with hidradenitis suppurativa: a retrospective study. *Dermatol Surg*. 2015 Feb;41(2):255-60.
44. Boer J. Should hidradenitis suppurativa be included in dermatoses showing Koebnerization? Is it friction or fiction? *Dermatology (Basel)*. 2017;233(1):47-52.
45. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Apr;60(4):539-61.
46. Malara A, Hughes R, Jennings L, Sweeney CM, Lynch M, Awdeh F, et al. Adipokines are dysregulated in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2018 Mar;178(3):792-3.

47. Wolk K, Join-Lambert O, Sabat R. Aetiology and pathogenesis of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2020 Dec;183(6):999-1010.
48. Preda-Naumescu A, Ahmed HN, Mayo TT, Yusuf N. Hidradenitis suppurativa: pathogenesis, clinical presentation, epidemiology, and comorbid associations. *Int J Dermatol*. 2021 Nov;60(11):e449-58.
49. Nazary M, van der Zee HH, Prens EP, Folkerts G, Boer J. Pathogenesis and pharmacotherapy of hidradenitis suppurativa. *Eur J Pharmacol*. 2011 Dec 15;672(1-3):1-8.
50. 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 Apr;46(3):532-40.
51. Miller IM, McAndrew RJ, Hamzavi I. Prevalence, risk factors, and comorbidities of hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016 Jan;34(1):7-16.
52. König A, Lehmann C, Rompel R, Happle R. Cigarette smoking as a triggering factor of hidradenitis suppurativa. *Dermatology (Basel)*. 1999;198(3):261-4.
53. Strunk A, Garg A. Hidradenitis and smoking: reply from the authors. *Br J Dermatol*. 2018 Mar;178(3):811-2.
54. 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 Jan;133(1):97-103.
55. Eltom S, Belvisi MG, Stevenson CS, Maher SA, Dubuis E, Fitzgerald KA, et al. Role of the inflammasome–caspase-1/11–IL-1/18 axis in cigarette smoke-driven airway inflammation: an insight into the pathogenesis of COPD. *PLoS One*. 2014;9(11):e112829.
56. Shah A, Alhusayen R, Amini-Nik S. The critical role of macrophages in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa. *Inflamm Res*. 2017 Nov;66(11):931-45.

57. Zhang F, Li MY, Lan YT, Wang CB. Imbalance of Th17/Tregs in rats with smoke inhalation-induced acute lung injury. *Sci Rep*. 2016 Feb 17;6:21348.
58. Garg A, Wertenteil S, Baltz R, Strunk A, Finelt N. Prevalence estimates for hidradenitis suppurativa among children and adolescents in the United States: a gender- and age-adjusted population analysis. *J Invest Dermatol*. 2018 Oct;138(10):2152-6.
59. Bukvić Mokos Z, Miše J, Balić A, Marinović B. Understanding the relationship between smoking and hidradenitis suppurativa. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2020 Jul;28(1):9-13.
60. Kromann CB, Deckers IE, Esmann S, Boer J, Prens EP, Jemec GBE. Risk factors, clinical course and long-term prognosis in hidradenitis suppurativa: a cross-sectional study. *Br J Dermatol*. 2014 Oct;171(4):819-24.
61. Karagiannidis I, Nikolakis G, Zouboulis CC. Endocrinologic aspects of hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016 Jan;34(1):45-9.
62. Karagiannidis I, Nikolakis G, Sabat R, Zouboulis CC. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: an endocrine skin disorder? *Rev Endocr Metab Disord*. 2016 Sep;17(3):335-41.
63. Gauntner TD. Hormonal, stem cell and Notch signalling as possible mechanisms of disease in hidradenitis suppurativa: a systems-level transcriptomic analysis. *Br J Dermatol*. 2019 Jan;180(1):203-4.
64. Slade DEM, Powell BW, Mortimer PS. Hidradenitis suppurativa: pathogenesis and management. *Br J Plast Surg*. 2003 Jul;56(5):451-61.
65. Riis PT, Ring HC, Themstrup L, Jemec GB. The role of androgens and estrogens in hidradenitis suppurativa: a systematic review. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2016 Dec;24(4):239-49.
66. Geller L, Rosen J, Frankel A, Goldenberg G. Perimenstrual flare of adult acne. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014 Aug;7(8):30-4.

67. Kraft JN, Searles GE. Hidradenitis suppurativa in 64 female patients: retrospective study comparing oral antibiotics and antiandrogen therapy. *J Cutan Med Surg*. 2007;11(4):125-31.
68. Naik S, Bouladoux N, Linehan JL, Han SJ, Harrison OJ, Wilhelm C, et al. Commensal–dendritic cell interaction specifies a unique protective skin immune signature. *Nature*. 2015 Apr 2;520(7545):104-8.
69. 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 Jul 15;65(2):282-91.
70. Riverain-Gillet É, Guet-Revillet H, Jais JP, Ungeheuer MN, Duchatelet S, Delage M, et al. The Surface Microbiome of Clinically Unaffected Skinfolks in Hidradenitis Suppurativa: A Cross-Sectional Culture-Based and 16S rRNA Gene Amplicon Sequencing Study in 60 Patients. *J Invest Dermatol*. 2020 Sep;140(9):1847-1855.e6.
71. 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 Sep 1;153(9):897-905.
72. Nakamizo S, Egawa G, Honda T, Nakajima S, Belkaid Y, Kabashima K. Commensal bacteria and cutaneous immunity. *Semin Immunopathol*. 2015 Jan;37(1):73-80.
73. Lai Y, Cogen AL, Radek KA, Park HJ, MacLeod DT, Leichtle A, et al. Activation of TLR2 by a small molecule produced by *Staphylococcus epidermidis* increases antimicrobial defense against bacterial skin infections. *J Invest Dermatol*. 2010 Sep;130(9):2211-21.
74. Goldburg SR, Strober BE, Payette MJ. Hidradenitis suppurativa: epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2020 May;82(5):1045-58.
75. Negus D, Ahn C, Huang W. An update on the pathogenesis of hidradenitis suppurativa: implications for therapy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018 Apr;14(4):275-83.

76. Vossen ARJV, van der Zee HH, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: a systematic review integrating inflammatory pathways into a cohesive pathogenic model. *Front Immunol.* 2018;9:2965.
77. Faivre C, Villani AP, Aubin F, Lipsker D, Bottaro M, Cohen JD, et al. Hidradenitis suppurativa (HS): an unrecognized paradoxical effect of biologic agents used in chronic inflammatory diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Jun;74(6):1153-9.
78. Salvador-Rodriguez L, Montero-Vílchez T, Arias-Santiago S, Molina-Leyva A. Paradoxical hidradenitis suppurativa in patients receiving TNF- α inhibitors: case series, systematic review, and case meta-analysis. *Dermatology (Basel).* 2020;236(4):307-13.
79. Shaharir SS, Jamil A, Chua SH, Arumugam M, Rosli N. A case of paradoxical hidradenitis suppurativa with Janus kinase inhibitor, literature review and pooled analysis of biological agent-induced HS. *Dermatol Ther.* 2020 Nov;33(6):e14021.
80. Gupta AK, Knowles SR, Gupta MA, Jaunkalns R, Shear NH. Lithium therapy associated with hidradenitis suppurativa: case report and a review of the dermatologic side effects of lithium. *J Am Acad Dermatol.* 1995 Feb;32(2 Pt 2):382-6.
81. Vekic DA, Frew J, Cains GD. Hidradenitis suppurativa, a review of pathogenesis, associations and management. Part 1. *Australas J Dermatol.* 2018 Nov;59(4):267-77.
82. Frew JW, Vekic DA, Woods JA, Cains GD. Drug-associated hidradenitis suppurativa: a systematic review of case reports. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Jan 1;78(1):217-219.e2.
83. 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 Dec;29(12):1154-70.
84. Chu CB, Yang CC, Tsai SJ. Hidradenitis suppurativa: disease pathophysiology and sex hormones. *Chin J Physiol.* 2021;64(6):257-65.

85. Anastassakis K. Morphology and histology of the pilosebaceous unit. In: Anastassakis K, editör. *Androgenetic Alopecia From A to Z: Vol 1 Basic Science, Diagnosis, Etiology, and Related Disorders*. Cham: Springer; 2022. p. 29-40.
86. Özçelik S, Şahin GÖ. Pilosebace ünitenin yapısı. *Türkiye Klinikleri J Dermatol Spec Top*. 2009;2(3):1-5.
87. Johnston LA, Alhusayen R, Bourcier M, Delorme I, George R, O'Brien E, et al. Practical guidelines for managing patients with hidradenitis suppurativa: an update. *J Cutan Med Surg*. 2022;26(2 Suppl):2S-24S.
88. Jemec GB, Hansen U. Histology of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 1996 Jun;34(6):994-9.
89. Prens E, Deckers I. Pathophysiology of hidradenitis suppurativa: an update. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Nov;73(5 Suppl 1):S8-11.
90. Napolitano M, Megna M, Timoshchuk EA, Patrino C, Balato N, Fabbrocini G, et al. Hidradenitis suppurativa: from pathogenesis to diagnosis and treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10:105-15.
91. Sabat R, Jemec GBE, Matusiak Ł, Kimball AB, Prens E, Wolk K. Hidradenitis suppurativa. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Mar 12;6(1):18.
92. Kelly G, Prens EP. Inflammatory mechanisms in hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016 Jan;34(1):51-8.
93. Deckers IE, van der Zee HH, Prens EP. Epidemiology of hidradenitis suppurativa: prevalence, pathogenesis, and factors associated with the development of HS. *Curr Dermatol Rep*. 2014 Mar 1;3(1):54-60.
94. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Increased serum tumour necrosis factor-alpha in hidradenitis suppurativa patients: is there a basis for treatment with anti-tumour necrosis factor-alpha agents? *Acta Derm Venereol*. 2009 Nov;89(6):601-3.

95. Beutler B, Cerami A. The biology of cachectin/TNF—a primary mediator of the host response. *Annu Rev Immunol.* 1989;7:625-55.
96. Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol.* 2004 Feb;75(2):163-89.
97. Vilanova I, Hernández JL, Mata C, Durán C, García-Unzueta MT, Portilla V, et al. Insulin resistance in hidradenitis suppurativa: a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018 May;32(5):820-4.
98. 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 Oct;65(4):790-8.
99. Moran B, Sweeney CM, Hughes R, Malara A, Kirthi S, Tobin AM, et al. Hidradenitis suppurativa is characterized by dysregulation of the Th17:Treg cell axis, which is corrected by anti-TNF therapy. *J Invest Dermatol.* 2017 Nov;137(11):2389-95.
100. Matusiak Ł, Szczęch J, Bieniek A, Nowicka-Suszko D, Szepietowski JC. Increased interleukin-17 serum levels in patients with hidradenitis suppurativa: implications for treatment with anti-IL-17 agents. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Apr;76(4):670-5.
101. van der Zee HH, Laman JD, de Ruiter L, Dik WA, Prens EP. Adalimumab (anti-tumour necrosis factor- α) treatment of hidradenitis suppurativa ameliorates skin inflammation: an in situ and ex vivo study. *Br J Dermatol.* 2012 Feb;166(2):298-305.
102. Hotz C, Boniotto M, Guguin A, Surenaud M, Jean-Louis F, Tisserand P, et al. Intrinsic defect in keratinocyte function leads to inflammation in hidradenitis suppurativa. *J Invest Dermatol.* 2016 Sep;136(9):1768-80.
103. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev.* 2018 Jan;281(1):8-27.
104. Matusiak Ł. Profound consequences of hidradenitis suppurativa: a review. *Br J Dermatol.* 2020 Dec;183(6):e171-7.

105. Witte-Händel E, Wolk K, Tsaousi A, Irmer ML, Mößner R, Shomroni O, et al. The IL-1 pathway is hyperactive in hidradenitis suppurativa and contributes to skin infiltration and destruction. *J Invest Dermatol.* 2019 Jun;139(6):1294-305.
106. Schaper F, Rose-John S. Interleukin-6: biology, signaling and strategies of blockade. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015 Oct;26(5):475-87.
107. Hessam S, Sand M, Gambichler T, Skrygan M, Rüddel I, Bechara FG. Interleukin-36 in hidradenitis suppurativa: evidence for a distinctive proinflammatory role and a key factor in the development of an inflammatory loop. *Br J Dermatol.* 2018 Mar;178(3):761-7.
108. Abella V, Scotece M, Conde J, Gómez R, Lois A, Pino J, et al. The potential of lipocalin-2/NGAL as biomarker for inflammatory and metabolic diseases. *Biomarkers.* 2015;20(8):565-71.
109. Thomi R, Schlapbach C, Yawalkar N, Simon D, Yerly D, Hunger RE. Elevated levels of the antimicrobial peptide LL-37 in hidradenitis suppurativa are associated with a Th1/Th17 immune response. *Exp Dermatol.* 2018 Feb;27(2):172-7.
110. 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 Jun;164(6):1292-8.
111. Sabat R, Ouyang W, Wolk K. Therapeutic opportunities of the IL-22–IL-22R1 system. *Nat Rev Drug Discov.* 2014 Jan;13(1):21-38.
112. Chestovich PJ, Uchida Y, Chang W, Ajalat M, Lassman C, Sabat R, et al. Interleukin-22: implications for liver ischemia-reperfusion injury. *Transplantation.* 2012 Mar 15;93(5):485-92.
113. Sabat R, Wolk K. Deciphering the role of interleukin-22 in metabolic alterations. *Cell Biosci.* 2015;5:68.

114. Larochette V, Miot C, Poli C, Beaumont E, Roingeard P, Fickenscher H, et al. IL-26, a cytokine with roles in extracellular DNA-induced inflammation and microbial defense. *Front Immunol.* 2019;10:204.
115. Scala E, Di Caprio R, Cacciapuoti S, Caiazzo G, Fusco A, Tortorella E, et al. A new T helper 17 cytokine in hidradenitis suppurativa: antimicrobial and proinflammatory role of interleukin-26. *Br J Dermatol.* 2019 Nov;181(5):1038-45.
116. Frew JW, Lowes MA, Goldfarb N, Butt M, Piguet V, O'Brien E, et al. Global harmonization of morphological definitions in hidradenitis suppurativa for a proposed glossary. *JAMA Dermatol.* 2021 Apr 1;157(4):449-55.
117. Hristakieva E, Manuelyan K, Gancheva T, Lavcheva R, Deliyska R. Hidradenitis suppurativa from the typical patient to the new clinical phenotypes. *Clin Dermatol.* 2023;41(5):584-91.
118. von der Werth JM, Williams HC. The natural history of hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000 Sep;14(5):389-92.
119. Revuz JE, Jemec GBE. Diagnosing hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin.* 2016 Jan;34(1):1-5.
120. Choi E, Ooi XT, Chandran NS. Hidradenitis suppurativa in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol.* 2022 Jan;86(1):140-7.
121. Canoui-Poitaine F, Revuz JE, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Clinical characteristics of a series of 302 French patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol.* 2009 Jul;61(1):51-7.
122. Revuz J. Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009 Sep;23(9):985-98.

123. Montero-Vílchez 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 Jun 22;18(13):6709.
124. Pink A, Anzengruber F, Navarini AA. Acne and hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2018 Mar;178(3):619-31.
125. Ergun T. Hidradenitis suppurativa and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018;36(1):41-7.
126. Shalom G. Hidradenitis suppurativa: epidemiology, clinical features, associated comorbidities and treatment. *G Ital Dermatol Venereol*. 2017 Feb;152(1):46-57.
127. Vişan MA, Căruntu C, Costache RS, Tiplica G, Costache DO. Hidradenitis suppurativa: detangling phenotypes and identifying common denominators. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024 Jan;38(1):62-76.
128. 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 Jun;133(6):1506-11.
129. van der Zee HH, Jemec GBE. New insights into the diagnosis of hidradenitis suppurativa: clinical presentations and phenotypes. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Nov;73(5 Suppl 1):S23-6.
130. Balić A, Marinović B, Bukvić Mokos Z. The genetic aspects of hidradenitis suppurativa. *Clin Dermatol*. 2023;41(5):551-63.
131. van der Zee HH, de Ruiter L, Boer J, van den Broecke DG, den Hollander JC, Laman JD, et al. Alterations in leucocyte subsets and histomorphology in normal-appearing perilesional skin and early and chronic hidradenitis suppurativa lesions. *Br J Dermatol*. 2012 Jan;166(1):98-106.

132. Yu CC, Cook MG. Hidradenitis suppurativa: a disease of follicular epithelium, rather than apocrine glands. *Br J Dermatol*. 1990 Jun;122(6):763-9.
133. Kamp S, Fiehn AM, Stenderup K, Rosada C, Pakkenberg B, Kemp K, et al. Hidradenitis suppurativa: a disease of the absent sebaceous gland? Sebaceous gland number and volume are significantly reduced in uninvolved hair follicles from patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2011 May;164(5):1017-22.
134. von Laffert M, Stadie V, Wohlrab J, Marsch WC. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: bilocated epithelial hyperplasia with very different sequelae. *Br J Dermatol*. 2011 Feb;164(2):367-71.
135. Patel K, Liu L, Ahn B, Silfvast-Kaiser AS, Paek SY. Hidradenitis suppurativa for the non-dermatology clinician. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2020 Jul 27;33(4):586-91.
136. Alikhan A, Sayed C, Alavi A, Alhusayen R, Brassard A, Burkhart C, et al. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: Part I: diagnosis, evaluation, and the use of complementary and procedural management. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jul;81(1):76-90.
137. Hessam S, Sand M, Gambichler T, Bechara FG. Correlation of inflammatory serum markers with disease severity in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Dec;73(6):998-1005.
138. Matusiak Ł, Bieniek A, Szepietowski JC. Soluble interleukin-2 receptor serum level is a useful marker of hidradenitis suppurativa clinical staging. *Biomarkers*. 2009 Sep;14(6):432-7.
139. Stefaniuk P, Szymczyk A, Podhorecka M. The neutrophil-to-lymphocyte and lymphocyte-to-monocyte ratios as new prognostic factors in hematological malignancies: a narrative review. *Cancer Manag Res*. 2020 Apr 29;12:2961-77.

140. Utlu Z. Evaluation of systemic immune and inflammatory biomarkers in hidradenitis suppurativa. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023 Oct;27(19):9267-72.
141. Esmann S, Dufour DN, Jemec GBE. Questionnaire-based diagnosis of hidradenitis suppurativa: specificity, sensitivity and positive predictive value of specific diagnostic questions. *Br J Dermatol*. 2010 Jul;163(1):102-6.
142. Wortsman X, Jemec GBE. Real-time compound imaging ultrasound of hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg*. 2007 Nov;33(11):1340-2.
143. Saunte DM, Boer J, Stratigos A, Szepietowski JC, Hamzavi I, Kim KH, et al. Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *Br J Dermatol*. 2015 Dec;173(6):1546-9.
144. Horváth B, Janse IC, Blok JL, Driessen RJB, Boer J, Mekkes JR, et al. Hurley staging refined: a proposal by the Dutch Hidradenitis Suppurativa Expert Group. *Acta Derm Venereol*. 2017 Mar 10;97(3):412-3.
145. Svoboda RM, Kirby JS. Disease evaluation and outcome measures. In: Shi VY, Hsiao JL, Lowes MA, Hamzavi I, editors. *A Comprehensive Guide to Hidradenitis Suppurativa*. Amsterdam: Elsevier; 2021. p.121-8.
146. Sartorius K, Lapins J, Emtestam L, Jemec GBE. Suggestions for uniform outcome variables when reporting treatment effects in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2003 Jul;149(1):211-3.
147. Sartorius K, Emtestam L, Jemec GBE, Lapins J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol*. 2009 Oct;161(4):831-9.
148. Daoud M, Suppa M, Benhadou F, Daxhelet M, Njimi H, White J, et al. Overview and comparison of the clinical scores in hidradenitis suppurativa: real-life clinical data. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1145152.

149. Marzano AV, Chiricozzi A, Giovanardi G, Argenziano G, Bettoli V, Bianchi L, et al. Creation of a severity index for hidradenitis suppurativa that includes a validated quality-of-life measure: the HIDRAscore. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Aug;34(8):1815-21.
150. Kimball AB, Jemec GBE, editörler. *Hidradenitis Suppurativa: A Disease Primer*. Cham: Springer; 2017.
151. Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, Cardenas V, Kerdel FA. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Feb;62(2):205-17.
152. Amano M, Grant A, Kerdel FA. A prospective open-label clinical trial of adalimumab for the treatment of hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol*. 2010 Aug;49(8):950-5.
153. Kimball AB, Jemec GBE, Yang M, Kageleiry A, Signorovitch JE, Okun MM, et al. Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *Br J Dermatol*. 2014 Dec;171(6):1434-42.
154. Kimball AB, Sobell JM, Zouboulis CC, Gu Y, Williams DA, Sundaram M, et al. HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response): a novel clinical endpoint to evaluate therapeutic outcomes in patients with hidradenitis suppurativa from the placebo-controlled portion of a phase 2 adalimumab study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Jun;30(6):989-94.
155. Kimball AB, Okun MM, Williams DA, Gottlieb AB, Papp KA, Zouboulis CC, et al. Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med*. 2016 Aug 4;375(5):422-34.
156. van Straalen KR, Ingram JR, Augustin M, Zouboulis CC. New treatments and new assessment instruments for hidradenitis suppurativa. *Exp Dermatol*. 2022 Sep;31(Suppl 1):33-9.

157. 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 Nov;177(5):1401-9.
158. Tzellos T, van Straalen KR, Kyrgidis A, Alavi A, Goldfarb N, Gulliver W, et al. Development and validation of IHS4-55, an IHS4 dichotomous outcome to assess treatment effect for hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023 Feb;37(2):395-401.
159. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994 May;19(3):210-6.
160. Kouris A, Platsidaki E, Christodoulou C, Efstathiou V, Dessinioti C, Tzanetakou V, et al. Quality of life and psychosocial implications in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatology (Basel)*. 2016;232(6):687-91.
161. Onderdijk AJ, van der Zee HH, Esmann S, Lophaven S, Dufour DN, Jemec GBE, et al. Depression in patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Apr;27(4):473-8.
162. Grob JJ, Revuz J, Ortonne JP, Auquier P, Lorette G. Comparative study of the impact of chronic urticaria, psoriasis and atopic dermatitis on the quality of life. *Br J Dermatol*. 2005 Feb;152(2):289-95.
163. von der Werth JM, Jemec GB. Morbidity in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2001 Apr;144(4):809-13.
164. Matusiak Ł, Bieniek A, Szepietowski JC. Hidradenitis suppurativa markedly decreases quality of life and professional activity. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Apr;62(4):706-8; 708.e1.
165. Jenkins T, Isaac J, Edwards A, Okoye GA. Hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin*. 2023 Jul;41(3):471-9.

166. Micheletti RG. Natural history, presentation, and diagnosis of hidradenitis suppurativa. *Semin Cutan Med Surg*. 2014 Jun;33(3 Suppl):S51-3.
167. Danby FW, Margesson LJ. Hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin*. 2010 Oct;28(4):779-93.
168. Sayed CJ, Hsiao JL, Okun MM; Hidradenitis Suppurativa Foundation Women's Health Subcommittee. Clinical epidemiology and management of hidradenitis suppurativa. *Obstet Gynecol*. 2021 Apr 1;137(4):731-46.
169. Shlyankevich J, Chen AJ, Kim GE, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa is a systemic disease with substantial comorbidity burden: a chart-verified case-control analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Dec;71(6):1144-50.
170. Kohorst JJ, Kimball AB, Davis MDP. Systemic associations of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Nov;73(5 Suppl 1):S27-35.
171. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement... *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1640-5.
172. Shalom G, Freud T, Harman-Boehm I, Polishchuk I, Cohen AD. Hidradenitis suppurativa and metabolic syndrome: a comparative cross-sectional study of 3207 patients. *Br J Dermatol*. 2015 Aug;173(2):464-70.
173. Pascoe VL, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa: current progress and future questions. *JAMA Dermatol*. 2014 Dec;150(12):1263-4.
174. Garg A, Malviya N, Strunk A, Wright S, Alavi A, Alhusayen R, et al. Comorbidity screening in hidradenitis suppurativa: evidence-based recommendations from the US and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations. *J Am Acad Dermatol*. 2022 May;86(5):1092-101.

175. Ueno M, Carvalheira JBC, Tambascia RC, Bezerra RMN, Amaral ME, Carneiro EM, et al. Regulation of insulin signalling by hyperinsulinaemia: role of IRS-1/2 serine phosphorylation and the mTOR/p70 S6K pathway. *Diabetologia*. 2005 Mar;48(3):506-18.
176. Kelly G, Hughes R, McGarry T, van den Born M, Adamzik K, Fitzgerald R, et al. Dysregulated cytokine expression in lesional and nonlesional skin in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2015 Dec;173(6):1431-9.
177. Hojman L, Karsulovic C. Cardiovascular disease-associated skin conditions. *Vasc Health Risk Manag*. 2022 Feb 16;18:43-53.
178. Dauden E, Lazaro P, Aguilar MD, Blasco AJ, Suarez C, Marin I, et al. Recommendations for the management of comorbidity in hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Jan;32(1):129-44.
179. Acharya P, Mathur M. Thyroid disorders in patients with hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Feb;82(2):491-3.
180. Phan K, Huo YR, Charlton O, Smith SD. Hidradenitis suppurativa and thyroid disease: systematic review and meta-analysis. *J Cutan Med Surg*. 2020;24(1):23-7.
181. Garg A, Neuren E, Strunk A. Hidradenitis suppurativa is associated with polycystic ovary syndrome: a population-based analysis in the United States. *J Invest Dermatol*. 2018 Jun;138(6):1288-92.
182. Phan K, Charlton O, Smith SD. Hidradenitis suppurativa and polycystic ovarian syndrome: systematic review and meta-analysis. *Australas J Dermatol*. 2020 Feb;61(1):e28-33.
183. Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, Spiegelman BM. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes: central role of tumor necrosis factor- α . *J Clin Invest*. 1994 Oct;94(4):1543-9.

184. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med*. 2002 Jul;8(7):731-7.
185. Bui TL, Silva-Hirschberg C, Torres J, Armstrong AW. Hidradenitis suppurativa and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Feb;78(2):395-402.
186. Phan K, Charlton O, Smith SD. Hidradenitis suppurativa and diabetes mellitus: updated systematic review and adjusted meta-analysis. *Clin Exp Dermatol*. 2019 Jun;44(4):e126-32.
187. Jennings L, Hambly R, Hughes R, Moriarty B, Kirby B. Metformin use in hidradenitis suppurativa. *J Dermatol Treat*. 2020 May;31(3):261-3.
188. Kjærsgaard Andersen R, Jørgensen IF, Reguant R, Jemec GBE, Brunak S. Disease trajectories for hidradenitis suppurativa in the Danish population. *JAMA Dermatol*. 2020 Jul 1;156(7):780-6.
189. Matusiak Ł, Batycka-Baran A, Bieniek A, Szepietowski JC. Decreased number of circulating endothelial progenitor cells in hidradenitis suppurativa patients. *Dermatology (Basel)*. 2015;230(3):228-33.
190. Rigato M, Bittante C, Albiero M, Avogaro A, Fadini GP. Circulating progenitor cell count predicts microvascular outcomes in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jul;100(7):2666-72.
191. Verdolini R, Clayton N, Smith A, Alwash N, Mannello B. Metformin for the treatment of hidradenitis suppurativa: a little help along the way. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Sep;27(9):1101-8.

192. Principi M, Cassano N, Contaldo A, Iannone A, Losurdo G, Barone M, et al. Hidradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease: an unusual, but existing association. *World J Gastroenterol*. 2016 May 28;22(20):4802-11.
193. Blazquez I, Gonzalez-Lama Y, Roustan G. Crohn's disease and hidradenitis suppurativa: an uncommon association that responds to infliximab. *J Crohns Colitis*. 2013 Dec;7(12):e717-8.
194. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2009 Nov 19;361(21):2066-78.
195. Chen WT, Chi CC. Association of hidradenitis suppurativa with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2019 Sep 1;155(9):1022-7.
196. Aletaha D, Epstein AJ, Skup M, Zueger P, Garg V, Panaccione R. Risk of developing additional immune-mediated manifestations: a retrospective matched cohort study. *Adv Ther*. 2019 Jul;36(7):1672-83.
197. Fimmel S, Zouboulis CC. Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Dermatoendocrinol*. 2010 Jan;2(1):9-16.
198. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011 Jun 18;377(9783):2127-37.
199. Videm V, Cortes A, Thomas R, Brown MA. Current smoking is associated with incident ankylosing spondylitis: the HUNT population-based Norwegian health study. *J Rheumatol*. 2014 Oct;41(10):2041-8.
200. Maas F, Arends S, van der Veer E, Wink F, Efde M, Bootsma H, et al. Obesity is common in axial spondyloarthritis and is associated with poor clinical outcome. *J Rheumatol*. 2016 Feb;43(2):383-7.
201. Richette P, Molto A, Viguiet M, Dawidowicz K, Hayem G, Nassif A, et al. Hidradenitis suppurativa associated with spondyloarthritis: results from a multicenter national prospective study. *J Rheumatol*. 2014 Mar;41(3):490-4.

202. Cartron A, Driscoll MS. Comorbidities of hidradenitis suppurativa: a review of the literature. *Int J Womens Dermatol*. 2019 Jul 2;5(5):330-4.
203. Falahati V, Aronowitz PB. SAPHO syndrome from hidradenitis suppurativa. *J Gen Intern Med*. 2020 Apr;35(4):1307-8.
204. Rondags A, Arends S, Wink FR, Horváth B, Spoorenberg A. High prevalence of hidradenitis suppurativa symptoms in axial spondyloarthritis patients: a possible new extra-articular manifestation. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Feb;48(4):611-7.
205. Shavit E, Dreiherr J, Freud T, Halevy S, Vinker S, Cohen AD. Psychiatric comorbidities in 3207 patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Feb;29(2):371-6.
206. Wright S, Strunk A, Garg A. New-onset depression among children, adolescents, and adults with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Nov;83(5):1360-6.
207. Weigelt MA, Milrad SF, Kirby JRS, Lev-Tov H. Psychosocial impact of hidradenitis suppurativa: a practical guide for clinicians. *J Dermatol Treat*. 2022 Jun;33(4):1861-8.
208. Bukvić Mokos Z, Markota Čagalj A, Marinović B. Epidemiology of hidradenitis suppurativa. *Clin Dermatol*. 2023;41(5):564-75.
209. Ingram JR. The epidemiology of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2020 Dec;183(6):990-8.
210. Garg A, Papagermanos V, Midura M, Strunk A, Merson J. Opioid, alcohol, and cannabis misuse among patients with hidradenitis suppurativa: a population-based analysis in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Sep;79(3):495-500.e1.
211. Thorlacius L, Cohen AD, Gislason GH, Jemec GBE, Egeberg A. Increased suicide risk in patients with hidradenitis suppurativa. *J Invest Dermatol*. 2018 Jan;138(1):52-7.

212. Chapman S, Delgadillo D, Barber C, Khachemoune A. Cutaneous squamous cell carcinoma complicating hidradenitis suppurativa: prevalence, pathogenesis, and treatment. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2018 Mar;27(1):25-8.
213. Kohorst JJ, Shah KK, Hallemeier CL, Baum CL, Davis MDP. Squamous cell carcinoma in perineal, perianal, and gluteal hidradenitis suppurativa: experience in 12 patients. *Dermatol Surg.* 2019 Apr;45(4):519-26.
214. Lavogiez C, Delaporte E, Darras-Vercambre S, Martin De Lassalle E, Castillo C, Mirabel X, et al. Clinicopathological study of 13 cases of squamous cell carcinoma complicating hidradenitis suppurativa. *Dermatology (Basel).* 2010;220(2):147-53.
215. Maclean GM, Coleman DJ. Three fatal cases of squamous cell carcinoma arising in chronic perineal hidradenitis suppurativa. *Ann R Coll Surg Engl.* 2007 Oct;89(7):709-12.
216. Scheinfeld N. A case of stage III familial hidradenitis suppurativa treated with three courses of infliximab who died of metastatic squamous cell carcinoma. *Dermatol Online J.* 2014 Mar 17;20(3):doj_21764.
217. Lapins J, Ye W, Nyrén O, Emtestam L. Incidence of cancer among patients with hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol.* 2001 Jun;137(6):730-4.
218. Tannenbaum R, Strunk A, Garg A. Association between hidradenitis suppurativa and lymphoma. *JAMA Dermatol.* 2019 May 1;155(5):624-5.
219. Jourabchi N, Fischer AH, Cimino-Mathews A, Waters KM, Okoye GA. Squamous cell carcinoma complicating a chronic lesion of hidradenitis suppurativa: a case report and review of the literature. *Int Wound J.* 2017 Apr;14(2):435-8.
220. Gierek M, Niemiec P, Szyluk K, Ochala-Gierek G, Bergler-Czop B. Hidradenitis suppurativa and squamous cell carcinoma: a systematic review. *Postepy Dermatol Alergol.* 2023 Jun;40(3):350-4.

221. Gadelha RL, Paiva RSR, Palitot EB, Costa JEF. PsAPASH: a rare and recent autoinflammatory syndrome associated with hidradenitis suppurativa. *An Bras Dermatol*. 2020;95(2):203-6.
222. Marzano AV, Ceccherini I, Gattorno M, Fanoni D, Caroli F, Rusmini M, et al. PASH (pyoderma gangrenosum, acne, suppurative hidradenitis) shares genetic and cytokine profiles with other autoinflammatory diseases. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Dec;93(27):e187.
223. Duchatelet S, Miskinyte S, Join-Lambert O, Ungeheuer MN, Francès C, Nassif A, et al. First nicastrin mutation in PASH syndrome. *Br J Dermatol*. 2015 Aug;173(2):610-2.
224. Marzano AV, Trevisan V, Gattorno M, Ceccherini I, De Simone C, Crosti C. PAPASH (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, hidradenitis suppurativa): a new autoinflammatory syndrome with a novel PSTPIP1 mutation. *JAMA Dermatol*. 2013 Jun;149(6):762-4.
225. Shoham NG, Centola M, Mansfield E, Hull KM, Wood G, Wise CA, et al. Pyrin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Nov 11;100(23):13501-6.
226. Garzorz N, Papanagiotou V, Atenhan A, Andres C, Eyerich S, Eyerich K, et al. PAPASH syndrome: a new entity within the spectrum of autoinflammatory syndromes? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Jan;30(1):141-3.
227. Travis L, Ou Yang J, Andersen RK, Skovby F, Jemec GBE, Saunte DM. Keratitis–ichthyosis–deafness syndrome and hidradenitis suppurativa. *JAAD Case Rep*. 2023 Aug;38:158-62.
228. Lam M, Lai C, Almuhanha N, Alhusayen R. Hidradenitis suppurativa and Down syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Dermatol*. 2020 Nov;37(6):1044-50.

229. Montgomery JR, White TW, Martin BL, Turner ML, Holland SM. A novel connexin 26 mutation with features of KID syndrome and follicular occlusion triad. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Sep 1;51(3):377-82.
230. Pedraz J, Peñas PF, Garcia-Diez A. Pachyonychia congenita and hidradenitis suppurativa: no response to infliximab therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008 Dec;22(12):1500-1.
231. Oh SW, Kim MY, Lee JS, Kim SC. KRT17 mutation in pachyonychia congenita type 2 with early-onset steatocystoma multiplex and Hutchinson-like tooth deformity. *J Dermatol*. 2006 Mar;33(3):161-4.
232. Helvacı Ö, Güz G, Adışen E, Cevher SK, Güz G. Hidradenitis suppurativa: a lesser-known cause of AA amyloidosis. *Hippokratia*. 2020;24(1):33-7.
233. Revankar R, Rojas M, Walsh S, Patel H, Revankar N, Han J, et al. Anemia in patients with hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol Res*. 2023 Aug;315(6):1639-48.
234. Kridin K, Amber KT, Comaneshter D, Cohen AD. Amyloidosis in hidradenitis suppurativa: a cross-sectional study and literature review. *Clin Exp Dermatol*. 2020 Jul;45(5):565-71.
235. Magalhães RF, Rivitti-Machado MC, Duarte GV, Souto R, Nunes DH, Chaves M, et al. Consensus on the treatment of hidradenitis suppurativa—Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2019 Apr;94(2 Suppl 1):7-19.
236. Molinelli E, Gioacchini H, Sapigni C, Diotallevi F, Brisigotti V, Rizzetto G, et al. New insight into molecular pathomechanisms and immunomodulatory treatments of hidradenitis suppurativa. *Int J Mol Sci*. 2023 May 8;24(9):8428.
237. De DR, Rick JW, Shih T, Alavi A, Hsiao JL, Shi VY. Lifestyle modifications and complementary treatments for hidradenitis suppurativa. *Dermatol Rev*. 2022;3(3):126-36.

238. Collier F, Smith RC, Morton CA. Diagnosis and management of hidradenitis suppurativa. *BMJ*. 2013 Apr 23;346:f2121.
239. Cannistrà C, Finocchi V, Trivisonno A, Tambasco D. New perspectives in the treatment of hidradenitis suppurativa: surgery and brewer's yeast-exclusion diet. *Surgery*. 2013 Nov;154(5):1126-30.
240. Kurzen H, Kurzen M. Secondary prevention of hidradenitis suppurativa. *Dermatol Rep*. 2019 Sep 19;11(2):8243.
241. Hessam S, Sand M, Meier NM, Gambichler T, Scholl L, Bechara FG. Oral zinc gluconate plus topical triclosan: an anti-inflammatory modality for initial hidradenitis suppurativa. *J Dermatol Sci*. 2016 Nov;84(2):197-202.
242. Boer J, Jemec GBE. Resorcinol peels as self-treatment of painful nodules in hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol*. 2010 Jan;35(1):36-40.
243. Guillet A, Brocard A, Bach Ngohou K, Graveline N, Leloup AG, Ali D, et al. Verneuil's disease, innate immunity and vitamin D: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Jul;29(7):1347-53.
244. Weber I, Giefer J, Martin KL. Effects of exercise and dietary modifications on hidradenitis suppurativa: a systematic review. *Am J Clin Dermatol*. 2023 May;24(3):343-57.
245. Clemmensen OJ. Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. *Int J Dermatol*. 1983 Jun;22(5):325-8.
246. Fischer AH, Haskin A, Okoye GA. Patterns of antimicrobial resistance in hidradenitis suppurativa lesions. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Feb;76(2):309-13.e2.
247. Marasca C, Tranchini P, Marino V, Annunziata MC, Napolitano M, Fattore D, et al. The pharmacology of antibiotic therapy in hidradenitis suppurativa. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020 May;13(5):521-30.

248. Jemec GB, Wendelboe P. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Dec;39(6):971-4.
249. Join-Lambert O, Coignard H, Jais JP, Guet-Revillet H, Poirée S, Fraitag S, et al. Efficacy of rifampin–moxifloxacin–metronidazole combination therapy in hidradenitis suppurativa. *Dermatology (Basel)*. 2011 Feb;222(1):49-58.
250. Lewandowski M, Świerczewska Z, Barańska-Rybak W. Hidradenitis suppurativa: a review of current treatment options. *Int J Dermatol*. 2022;61(9):1152-64.
251. Zouboulis CC, Bechara FG, Dickinson-Blok JL, Gulliver W, Horváth B, Hughes R, et al. HS/AI: a practical framework for treatment optimization—systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Jan;33(1):19-31.
252. Markota Čagalj A, Marinović B, Bukvić Mokos Z. New and emerging targeted therapies for hidradenitis suppurativa. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 29;23(7):3753.
253. Rabindranathnambi A, Jeevankumar B. Dapsone in hidradenitis suppurativa: a systematic review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022 Jan 8;12(2):285-93.
254. Baroudi B, Bashyam AM, Feldman SR, Pichardo RO. Dapsone to treat moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: a retrospective case series. *J Drugs Dermatol*. 2023 Nov 1;22(11):e12-6.
255. Das K, Daveluy S, Kroumpouzos G, Agarwal K, Podder I, Farnbach K, et al. Efficacy and toxicity of classical immunosuppressants, retinoids and biologics in hidradenitis suppurativa. *J Clin Med*. 2022 Jan 27;11(3):670.
256. Rambhatla PV, Lim HW, Hamzavi I. A systematic review of treatments for hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol*. 2012 Apr;148(4):439-46.

257. Ghanian S, Yamanaka-Takaichi M, Naik HB, Alavi A. Medical management of hidradenitis suppurativa with non-biologic therapy: what's new? *Am J Clin Dermatol*. 2022 Mar;23(2):167-76.
258. Molinelli E, De Simoni E, Candelora M, Sapigni C, Brisigotti V, Rizzetto G, et al. Systemic antibiotic therapy in hidradenitis suppurativa: treatment landscape and current issues. *Antibiotics (Basel)*. 2023 May 29;12(6):978.
259. Scheinfeld N. Extensive HS Hurley stage III treated with IV linezolid and meropenem with rapid remission. *Dermatol Online J*. 2015 Feb 16;21(2):13030/qt42h2744m.
260. Thomas C, Rodby KA, Thomas J, Shay E, Antony AK. Recalcitrant Hidradenitis Suppurativa: An Investigation of Demographics, Surgical Management, Bacterial Isolates, Pharmacologic Intervention, and Patient-reported Health Outcomes. *Am Surg*. 2016 Apr;82(4):362-8.
261. van Straalen KR, Schneider-Burrus S, Prens EP. Current and future treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2020 Dec;183(6):e178-87.
262. Wong D, Walsh S, Alhusayen R. Low-dose systemic corticosteroid treatment for recalcitrant hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Nov 1;75(5):1059-62.
263. Gupta AK, Ellis CN, Nickoloff BJ, Goldfarb MT, Ho VC, Rocher LL, et al. Oral cyclosporine in inflammatory and noninflammatory dermatoses: clinical and immunopathologic analysis. *Arch Dermatol*. 1990 Mar;126(3):339-50.
264. Rose RF, Goodfield MJD, Clark SM. Treatment of recalcitrant hidradenitis suppurativa with oral ciclosporin. *Clin Exp Dermatol*. 2006 Jan;31(1):154-5.
265. Buckley DA, Rogers S. Cyclosporin-responsive hidradenitis suppurativa. *J R Soc Med*. 1995 May;88(5):289P-90P.
266. Jemec GBE. Methotrexate is of limited value in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol*. 2002 Sep;27(6):528-9.

267. Nazary M, Prens EP, Boer J. Azathioprine lacks efficacy in hidradenitis suppurativa: a retrospective study of nine patients. *Br J Dermatol*. 2016 Mar;174(3):639-41.
268. Bergler-Czop B, Brzezińska-Wcisło L. Pro-inflammatory cytokines in acne patients treated with isotretinoin. *Postepy Dermatol Alergol*. 2014 Feb;31(1):21-8.
269. Boer J, Nazary M. Long-term results of acitretin therapy for hidradenitis suppurativa: is “acne inversa” also a misnomer? *Br J Dermatol*. 2011 Jan;164(1):170-5.
270. Sánchez-Díaz M, Díaz-Calvillo P, Rodríguez-Pozo JÁ, Arias-Santiago S, Molina-Leyva A. Effectiveness and safety of acitretin for hidradenitis suppurativa; predictors of response: a cohort study. *Dermatology (Basel)*. 2023;239(1):52-9.
271. Duran C, Baumeister A. Recognition, diagnosis, and treatment of hidradenitis suppurativa. *JAAPA*. 2019 Oct;32(10):36-42.
272. Scuderi N, Monfrecola A, Dessy LA, Fabbrocini G, Megna M, Monfrecola G. Medical and surgical treatment of hidradenitis suppurativa: a review. *Skin Appendage Disord*. 2017 May;3(2):95-110.
273. Guenther LC, Kunynetz R, Lynde CW, Sibbald RG, Toole J, Vender R, et al. Acitretin use in dermatology. *J Cutan Med Surg*. 2017;21(3 Suppl):2S-12S.
274. Hendricks AJ, Hsiao JL, Lowes MA, Shi VY. A comparison of international management guidelines for hidradenitis suppurativa. *Dermatology (Basel)*. 2021;237(1):81-96.
275. Clark AK, Quinonez RL, Saric S, Sivamani RK. Hormonal therapies for hidradenitis suppurativa: review. *Dermatol Online J*. 2017 Nov 12;23(10):13030/qt6383k0n4.
276. Folkes AS, Hawatmeh FZ, Wong A, Kerdel FA. Emerging drugs for hidradenitis suppurativa. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2020 Sep;25(3):201-11.

277. Monte-Serrano J, Villagrasa-Boli P, Cruaños-Monferrer J, Arbués-Espinosa P, Martínez-Cisneros S, García-Gil MF. The role of metformin in dermatological diseases: a narrative review. *Aten Primaria*. 2022 Jun;54(6):102354.
278. Scheinfeld N. Hidradenitis suppurativa: a practical review of possible medical treatments based on >350 patients. *Dermatol Online J*. 2013 Apr 15;19(4):1.
279. Lu JW, Huang YW, Chen TL. Efficacy and safety of adalimumab in hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jun 4;100(22):e26190.
280. Rosales Santillan M, Morss PC, Porter ML, Kimball AB. Biologic therapies for hidradenitis suppurativa. *Expert Opin Biol Ther*. 2020 Jun;20(6):621-33.
281. Shih T, Lee K, Grogan T, De DR, Shi VY, Hsiao JL. Infliximab in hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther*. 2022 Sep;35(9):e15691.
282. van Rappard DC, Leenarts MFE, Meijerink-van 't Oost L, Mekkes JR. Comparing outcomes of infliximab and adalimumab in severe hidradenitis suppurativa. *J Dermatol Treat*. 2012 Aug;23(4):284-9.
283. Lee RA, Eisen DB. Treatment of hidradenitis suppurativa with biologic medications. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Nov;73(5 Suppl 1):S82-8.
284. Włodarek K, Ponikowska M, Matusiak Ł, Szepietowski JC. Biologics for hidradenitis suppurativa: an update. *Immunotherapy*. 2019 Jan;11(1):45-59.
285. Shanmugam VK, Zaman NM, McNish S, Hant FN. Current immunologic therapies for hidradenitis suppurativa: a review. *Int J Rheumatol*. 2017;2017:8018192.
286. Blok JL, Li K, Brodmerkel C, Horvátovich P, Jonkman MF, Horváth B. Ustekinumab in hidradenitis suppurativa: clinical results and search for serum biomarkers. *Br J Dermatol*. 2016 Apr;174(4):839-46.

287. Snyder CL, Gibson RS, Porter ML, Kimball AB. Secukinumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Immunotherapy*. 2023 Dec;15(17):1449-57.
288. Schreiber S, Colombel JF, Feagan BG, Reich K, Deodhar AA, McInnes IB, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis treated with secukinumab: pooled analysis from 21 trials. *Ann Rheum Dis*. 2019 Apr;78(4):473-9.
289. Flood KS, Porter ML, Kimball AB. Biologic treatment for hidradenitis suppurativa. *Am J Clin Dermatol*. 2019 Oct;20(5):625-38.
290. Malvaso D, Calabrese L, Chiricozzi A, Antonelli F, Coscarella G, Rubegni P, et al. IL-17 inhibition as a strategy in hidradenitis suppurativa. *Pharmaceutics*. 2023 Oct 11;15(10):2450.
291. Leslie KS, Tripathi SV, Nguyen TV, Pauli M, Rosenblum MD. An open-label study of anakinra for moderate-to-severe hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Feb;70(2):243-51.
292. Tzanetakou V, Kanni T, Giatrakou S, Katoulis A, Papadavid E, Netea MG, et al. Safety and efficacy of anakinra in severe hidradenitis suppurativa: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2016 Jan;152(1):52-9.
293. Houriet C, Seyed Jafari SM, Thomi R, Schlapbach C, Borradori L, Yawalkar N, et al. Canakinumab for severe hidradenitis suppurativa: preliminary experience in two cases. *JAMA Dermatol*. 2017 Nov 1;153(11):1195-7.
294. Shukla R, Karagaiah P, Patil A, Farnbach K, Ortega-Loayza AG, Tzellos T, et al. Surgical treatment in hidradenitis suppurativa. *J Clin Med*. 2022 Apr 21;11(9):2311.
295. Chawla S, Toale C, Morris M, Tobin A, Kavanagh D. Surgical management of hidradenitis suppurativa: a narrative review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2022 Jan;15(1):35-41.

296. Ariyan S, Krizek TJ. Hidradenitis suppurativa of the groin treated by excision and spontaneous healing. *Plast Reconstr Surg*. 1976 Jul;58(1):44-7.
297. Andersen RK, Jemec GBE. Treatments for hidradenitis suppurativa. *Clin Dermatol*. 2017;35(2):218-24.
298. Gierek M, Ochala-Gierek G, Kitala D, Łabuś W, Bergler-Czop B. Surgical management of hidradenitis suppurativa. *Postepy Dermatol Alergol*. 2022 Dec;39(6):1015-20.
299. Allison D, Sterner J, Parker J, Martin K. Surgical deroofting for hidradenitis suppurativa. *Cutis*. 2022 Sep;110(3):147-9.
300. Taylor EM, Hamaguchi R, Kramer KM, Kimball AB, Orgill DP. Plastic surgical management of hidradenitis suppurativa. *Plast Reconstr Surg*. 2021 Mar 1;147(3):479-91.
301. Ritz JP, Runkel N, Haier J, Buhr HJ. Extent of surgery and recurrence rate of hidradenitis suppurativa. *Int J Colorectal Dis*. 1998;13(4):164-8.
302. Mehdizadeh A, Hazen PG, Bechara FG, Zwingerman N, Moazenzadeh M, Bashash M, et al. Recurrence of hidradenitis suppurativa after surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Nov;73(5 Suppl 1):S70-7.
303. Shanmugam VK, Mulani S, McNish S, Harris S, Buescher T, Amdur R. Longitudinal study of hidradenitis suppurativa: impact of surgery with adjunctive biologic therapy. *Int J Dermatol*. 2018 Jan;57(1):62-9.
304. DeFazio MV, Economides JM, King KS, Han KD, Shanmugam VK, Attinger CE, et al. Outcomes after combined radical resection and targeted biologic therapy for recalcitrant hidradenitis suppurativa. *Ann Plast Surg*. 2016 Aug;77(2):217-22.
305. Ellis LZ. Hidradenitis suppurativa: surgical and other management techniques. *Dermatol Surg*. 2012 Apr;38(4):517-36.
306. Lyons AB, Townsend SM, Turk D, Narla S, Baah N, Hamzavi IH. Laser and light-based modalities for hidradenitis suppurativa. *Am J Clin Dermatol*. 2020 Apr;21(2):237-43.

307. Fragoso NM, Masson R, Gillenwater TJ, Shi VY, Hsiao JL. Emerging treatments and the clinical trial landscape for hidradenitis suppurativa—Part II: procedural and wound care therapies. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023 Aug;13(8):1699-720.
308. Saunte DM, Lapins J. Lasers and intense pulsed light in hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016 Jan;34(1):111-9.
309. Cocco G, Chu DCC, Pandolfi S. Colchicine in clinical medicine: a guide for internists. *Eur J Intern Med*. 2010 Dec;21(6):503-8.
310. Robert E, Bodin F, Paul C, Konstantinou MP, Gall Y, Grolleau JL, et al. Non-surgical treatments for hidradenitis suppurativa: a systematic review. *Ann Chir Plast Esthet*. 2017 Aug;62(4):274-94.
311. van der Zee HH, Prens EP. The anti-inflammatory drug colchicine lacks efficacy in hidradenitis suppurativa. *Dermatology (Basel)*. 2011;223(2):169-73.
312. Vossen ARJV, van Doorn MBA, van der Zee HH, Prens EP. Apremilast for moderate hidradenitis suppurativa: results of a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jan;80(1):80-8.
313. Aarts P, Vossen ARJV, van der Zee HH, Prens EP, van Straalen KR. Long-term apremilast in hidradenitis suppurativa: 2-year follow-up of initial responders. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Jul;85(1):258-60.
314. Qu H, Gao L. Botulinum toxin type A for the management of hidradenitis suppurativa. *Am J Transl Res*. 2021;13(12):14115-20.
315. Khoshbin K, Camilleri M. Effects of dietary components on intestinal permeability in health and disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2020 Nov 1;319(5):G589-608.
316. Farquhar MG, Palade GE. Junctional complexes in various epithelia. *J Cell Biol*. 1963 May;17(2):375-412.

317. Martin-Padura I, Lostaglio S, Schneemann M, Williams L, Romano M, Fruscella P, et al. Junctional adhesion molecule: a novel immunoglobulin superfamily member at intercellular junctions that modulates monocyte transmigration. *J Cell Biol.* 1998 Jul 13;142(1):117-27.
318. Ikenouchi J, Furuse M, Furuse K, Sasaki H, Tsukita S, Tsukita S. Tricellulin constitutes a novel barrier at tricellular contacts of epithelial cells. *J Cell Biol.* 2005 Dec 19;171(6):939-48.
319. Higashi T, Tokuda S, Kitajiri S, Masuda S, Nakamura H, Oda Y, et al. Angulin proteins LSR, ILDR1 and ILDR2: tricellulin recruitment, epithelial barrier function and implication in deafness. *J Cell Sci.* 2013 Feb 15;126(Pt 4):966-77.
320. Furuse M, Hirase T, Itoh M, Nagafuchi A, Yonemura S, Tsukita S, et al. Occludin: a novel integral membrane protein localizing at tight junctions. *J Cell Biol.* 1993 Dec;123(6 Pt 2):1777-88.
321. Furuse M, Fujita K, Hiiragi T, Fujimoto K, Tsukita S. Claudin-1 and -2: novel integral membrane proteins localizing at tight junctions. *J Cell Biol.* 1998 Jun 29;141(7):1539-51.
322. Montgomery RK, Mulberg AE, Grand RJ. Development of the human gastrointestinal tract: twenty years of progress. *Gastroenterology.* 1999 Mar;116(3):702-31.
323. Louis NA, Lin PW. The intestinal immune barrier. *Neoreviews.* 2009;10(4):e180-e90.
324. Cummins AG, Thompson FM. Effect of breast milk and weaning on epithelial growth of the small intestine in humans. *Gut.* 2002 Nov;51(5):748-54.
325. Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Jul;124(1):3-20.
326. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol.* 2014;5:494.

327. Barrett E, Kerr C, Murphy K, O'Sullivan O, Ryan CA, Dempsey EM, et al. The individual-specific and diverse nature of the preterm infant microbiota. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013 Jul;98(4):F334-40.
328. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the initial microbiota across multiple body habitats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Jun 29;107(26):11971-5.
329. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics.* 2006 Aug;118(2):511-21.
330. Persaud R, Azad MB, Konya T, Guttman DS, Chari RS, Sears MR, et al. Impact of perinatal antibiotic exposure on infant gut microbiota at one year. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2014 Mar 3;10(Suppl 1):A31.
331. Marques TM, Wall R, Ross RP, Fitzgerald GF, Ryan CA, Stanton C. Programming infant gut microbiota: dietary and environmental influences. *Curr Opin Biotechnol.* 2010 Apr;21(2):149-56.
332. Tlaskalová-Hogenová H, Štěpánková R, Kozáková H, Hudcovic T, Vannucci L, Tučková L, et al. Gut microbiota, mucosal barrier and immune-mediated diseases: insights from germ-free models. *Cell Mol Immunol.* 2011 Mar;8(2):110-20.
333. Jakobsson HE, Rodríguez-Piñeiro AM, Schütte A, Ermund A, Boysen P, Bemark M, et al. Gut microbiota composition shapes the colon mucus barrier. *EMBO Rep.* 2015 Feb;16(2):164-77.
334. Elamin EE, Masclee AA, Dekker J, Pieters HJ, Jonkers DM. Short-chain fatty acids activate AMPK and ameliorate ethanol-induced barrier dysfunction in Caco-2 monolayers. *J Nutr.* 2013 Dec;143(12):1872-81.

335. Cichon C, Sabharwal H, Rüter C, Schmidt MA. MicroRNAs regulate tight junction proteins and barrier functions. *Tissue Barriers*. 2014 Aug 8;2(4):e944446.
336. Runtsch MC, Round JL, O'Connell RM. MicroRNAs and intestinal homeostasis. *Front Genet*. 2014;5:347.
337. Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G, Hyland NP. Gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci*. 2015 Oct 14;9:392.
338. Van Itallie CM, Anderson JM. Architecture of tight junctions and molecular composition. *Semin Cell Dev Biol*. 2014 Dec;36:157-65.
339. de Kort S, Keszthelyi D, Masclee AAM. Leaky gut and diabetes mellitus: what is the link? *Obes Rev*. 2011 Jun;12(6):449-58.
340. Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Sep;11(9):821-34.
341. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009 Nov;9(11):799-809.
342. Fasano A. Physiological, pathological, and therapeutic implications of zonulin-mediated intestinal barrier modulation. *Am J Pathol*. 2008 Nov;173(5):1243-52.
343. Powell DW. Barrier function of epithelia. *Am J Physiol*. 1981 Oct;241(4):G275-88.
344. Laukoetter MG, Bruewer M, Nusrat A. Regulation of the intestinal epithelial barrier by the apical junctional complex. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006 Mar;22(2):85-9.
345. Fanning AS, Jameson BJ, Jesaitis LA, Anderson JM. ZO-1 links occludin to the actin cytoskeleton. *J Biol Chem*. 1998 Nov 6;273(45):29745-53.
346. Van Itallie CM, Anderson JM. Claudins and epithelial paracellular transport. *Annu Rev Physiol*. 2006;68:403-29.

347. Shen L, Weber CR, Raleigh DR, Yu D, Turner JR. Tight junction pore and leak pathways: a dynamic duo. *Annu Rev Physiol.* 2011;73:283-97.
348. Shen L, Weber CR, Turner JR. Rapid remodeling of the tight junction protein complex at steady state. *J Cell Biol.* 2008 May 19;181(4):683-95.
349. Srinivasan B, Kolli AR, Esch MB, Abaci HE, Shuler ML, Hickman JJ. TEER measurement techniques for in vitro barrier models. *J Lab Autom.* 2015 Apr;20(2):107-26.
350. Schoultz I, Keita ÅV. The intestinal barrier and current techniques for gut permeability assessment. *Cells.* 2020 Aug 17;9(8):1909.
351. Grootjans J, Thuijls G, Verdam F, Derikx JP, Lenaerts K, Buurman WA. Non-invasive assessment of human gut barrier integrity and function. *World J Gastrointest Surg.* 2010 Mar 27;2(3):61-9.
352. Ikhtaire S, Shajib MS, Reinisch W, Khan WI. Fecal calprotectin in IBD management. *J Gastroenterol.* 2016 May;51(5):434-46.
353. Galipeau HJ, Verdu EF. Measuring intestinal permeability in basic and clinical science. *Neurogastroenterol Motil.* 2016 Jul;28(7):957-65.
354. Findley MK, Koval M. Regulation and roles for claudin-family tight junction proteins. *IUBMB Life.* 2009 Apr;61(4):431-7.
355. Crenn P, Messing B, Cynober L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. *Clin Nutr.* 2008 Jun;27(3):328-35.
356. Fasano A, Baudry B, Pumphlin DW, Wasserman SS, Tall BD, Ketley JM, et al. *Vibrio cholerae* produces Zot affecting tight junctions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991 Jun 15;88(12):5242-6.
357. Baudry B, Fasano A, Ketley J, Kaper JB. Cloning of zot encoding a new *V. cholerae* toxin. *Infect Immun.* 1992 Feb;60(2):428-34.

358. Fasano A, Not T, Wang W, Uzzau S, Berti I, Tommasini A, et al. Zonulin and its expression in coeliac disease. *Lancet*. 2000 Apr 29;355(9214):1518-9.
359. Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, Fasano A. Human zonulin as a modulator of tight junctions. *J Cell Sci*. 2000 Dec;113(Pt 24):4435-40.
360. Tripathi A, Lammers KM, Goldblum S, Shea-Donohue T, Netzel-Arnett S, Buzza MS, et al. Identification of human zonulin as prehaptoglobin-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Sep 29;106(39):16799-804.
361. di Masi A, De Simone G, Ciaccio C, D'Orso S, Coletta M, Ascenzi P. Haptoglobin: from hemoglobin scavenging to human health. *Mol Aspects Med*. 2020 Jun;73:100851.
362. Andersen CBF, Stødkilde K, Sæderup KL, Kuhlee A, Raunser S, Graversen JH, et al. Haptoglobin. *Antioxid Redox Signal*. 2017 May 10;26(14):814-31.
363. Rittirsch D, Flierl MA, Nadeau BA, Day DE, Huber-Lang MS, Grailer JJ, et al. Zonulin/prehaptoglobin-2 regulates lung permeability and activates complement. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013 Jun 15;304(12):L863-72.
364. Yu J, Shen Y, Zhou N. Zonulin pathway in kidney diseases: advances. *Int Urol Nephrol*. 2021 Oct;53(10):2081-8.
365. Jelena A, Mirjana M, Desanka B, Svetlana IM, Aleksandra U, Goran P, et al. Haptoglobin and oxidative status in diabetic rats: antioxidant role. *J Physiol Biochem*. 2013 Mar;69(1):45-65.
366. Lee JF, Zeng Q, Ozaki H, Wang L, Hand AR, Hla T, et al. Dual roles of ZO-1 in S1P-mediated chemotaxis and barrier integrity. *J Biol Chem*. 2006 Sep 29;281(39):29190-200.
367. Fasano A. Regulation of intercellular tight junctions by Zot and zonulin. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;915:214-22.
368. Massier L, Chakaroun R, Kovacs P, Heiker JT. Shortcomings of zonulin as a biomarker mislead permeability research. *Gut*. 2021 Sep;70(9):1801-2.

369. Fasano A. Zonulin and intestinal barrier: door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev.* 2011 Jan;91(1):151-75.
370. Thuijls G, Derikx JPM, van Wijck K, Zimmermann LJI, Degraeuwe PL, Mulder TL, et al. Non-invasive markers for early diagnosis and severity of NEC. *Ann Surg.* 2010 Jun;251(6):1174-80.
371. Adriaanse MPM, Tack GJ, Passos VL, Damoiseaux JGMC, Schreurs MWJ, van Wijck K, et al. Serum I-FABP in coeliac disease and relation to villous atrophy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Feb;37(4):482-90.
372. Pelsers MMAL, Hermens WT, Glatz JFC. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clin Chim Acta.* 2005 Feb;352(1-2):15-35.
373. Camara-Lemarroy CR, Silva C, Greenfield J, Liu WQ, Metz LM, Yong VW. Intestinal barrier biomarkers in multiple sclerosis associate with activity. *Mult Scler.* 2020 Oct;26(11):1340-50.
374. El Asmar R, Panigrahi P, Bamford P, Berti I, Not T, Coppa GV, et al. Host-dependent zonulin secretion impairs small intestine barrier after bacterial exposure. *Gastroenterology.* 2002 Nov;123(5):1607-15.
375. Sturgeon C, Fasano A. Zonulin in epithelial/endothelial barriers and chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers.* 2016;4(4):e1251384.
376. Ohlsson B, Orho-Melander M, Nilsson PM. Higher serum zonulin associates with obesity and hyperlipidemia. *Int J Mol Sci.* 2017 Mar 8;18(3):582.
377. Moreno-Navarrete JM, Sabater M, Ortega F, Ricart W, Fernández-Real JM. Circulating zonulin increases with obesity-associated insulin resistance. *PLoS One.* 2012;7(5):e37160.
378. Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: zonulin-mediated permeability in chronic disease. *F1000Research.* 2020;9:F1000 Faculty Rev-69.

379. Mkumbuzi L, Mfengu MMO, Engwa GA, Sewani-Rusike CR. Insulin resistance associates with gut permeability independent of obesity in young adults. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:2997-3008.
380. Asbjornsdottir B, Snorradottir H, Andresdottir E, Fasano A, Lauth B, Gudmundsson LS, et al. Zonulin-dependent intestinal permeability in children with mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2020 Jul 3;12(7):1982.
381. Stevens BR, Goel R, Kim S, Richards EM, Holbert RC, Pepine CJ, et al. Increased plasma zonulin and FABP2 correlate with LPS and altered microbiome in anxiety/depression. *Gut.* 2018 Aug;67(8):1555-7.
382. Usta A, Kılıç F, Demirdaş A, Işık Ü, Doğuç DK, Bozkurt M. Serum zonulin and claudin-5 in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2021 Jun;271(4):767-73.
383. Garg A, Kirby JS, Lavian J, Lin G, Strunk A. Sex- and age-adjusted prevalence estimates for hidradenitis suppurativa in the United States. *JAMA Dermatol.* 2017 Aug 1;153(8):760-4.
384. Kurokawa I, Hayashi N; Japan Acne Research Society. Questionnaire surveillance of hidradenitis suppurativa in Japan. *J Dermatol.* 2015 Jul;42(7):747-9.
385. Shirah BH, Shirah HA. Clinical pattern of axillary hidradenitis suppurativa among Saudi Arabians: presentation and treatment challenges. *J Cutan Aesthet Surg.* 2017;10(2):95-100.
386. Yüksel M, Basım P. Demographic and clinical features of hidradenitis suppurativa in Turkey. *J Cutan Med Surg.* 2020;24(1):55-9.
387. Uzunçakmak TK, Özçakır EC, Aşkın Ö, Engin B. Frequency of comorbidities and effects on disease severity in hidradenitis suppurativa. *J Turk Acad Dermatol.* 2021;15(2):44-9.

388. Cosmatos I, Matcho A, Weinstein R, Montgomery MO, Stang P. Claims analysis to determine prevalence of hidradenitis suppurativa in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Mar;68(3):412-9.
389. Çetinkaya E. Hidradenitis süpürativa hastalarında serum zonulin seviyesi ile bağırsak geçirgenliğinin değerlendirilmesi, hastalık şiddeti ve yaşam kalitesi ile ilişkisi [Tıpta Uzmanlık Tezi]. İstanbul: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi; 2024.
390. Andriano TM, Benesh G, Babbush KM, Hosgood HD, Lin J, Cohen SR. Serum inflammatory markers and leukocyte profiles describe HS severity. *Int J Dermatol*. 2022 Oct;61(10):1270-5.
391. Jiménez-Gallo D, de la Varga-Martínez R, Ossorio-García L, Albarrán-Planelles C, Rodríguez C, Linares-Barrios M. Increased serum proinflammatory cytokines, CRP, and ESR in HS. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:2450401.
392. Çetinarslan T, Türel Ermertcan A, Özyurt B, Gündüz K. Laboratory parameters in HS: can new inflammatory biomarkers be used? *Dermatol Ther*. 2021 Mar;34(2):e14835.
393. Shen YH, Huang YC. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in HS: systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol Res*. 2024 Sep 14;316(9):628.
394. Miller IM, Ring HC, Prens EP, Rytgaard H, Mogensen UB, Ellervik C, et al. Leukocyte profile and NLR in HS: cross-sectional study of 462 cases. *Dermatology (Basel)*. 2016;232(4):511-9.
395. Riis PT, Søbey K, Saunte DM, Jemec GBE. HS patients carry a higher systemic inflammatory load. *Arch Dermatol Res*. 2015 Dec;307(10):885-9.
396. Özkur E, Erdem Y, Altunay İK, Demir D, Dolu NÇ, Serin E, et al. Serum irisin, insulin resistance, and lipids in HS: a case–control study. *An Bras Dermatol*. 2020;95(6):708-13.

397. Yüksel M, Ülfer G. Serum zonulin levels in acne rosacea. *J Dermatol Treat*. 2022 Feb;33(1):389-92.
398. Arslan S, Altunisik N, Turkmen D, Uremis MM, Sener S, Turkoz Y. Plasma zonulin and inflammatory cytokines in vitiligo. *J Cosmet Dermatol*. 2023 Mar;22(3):1011-6.
399. Caviglia GP, Dughera F, Ribaldone DG, Rosso C, Abate ML, Pellicano R, et al. Serum zonulin in inflammatory bowel disease: a pilot study. *Minerva Med*. 2019 Apr;110(2):95-100.
400. Malíčková K, Francová I, Lukáš M, Kolář M, Králíková E, Bortlík M, et al. Fecal zonulin is elevated in Crohn's disease and in cigarette smokers. *Pract Lab Med*. 2017 Dec;9:39-44.
401. Wark KJL, Cains GD. The microbiome in hidradenitis suppurativa: a review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020 Nov 26;11(1):39-52.
402. Gokulakrishnan K, Nikhil J, VS S, Holla B, Thirumoorthy C, Sandhya N, et al. Altered intestinal permeability biomarkers in schizophrenia: a possible link with subclinical inflammation. *Ann Neurosci*. 2022 Apr;29(2-3):151-8.

8. EKLER

Ek-1. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı Hidradenitis Süpürativa Hastalarında Zonulin Düzeylerinin Değerlendirilmesi'dir. Bu araştırmanın amacı Hidradenitis Süpürativa hastalarında ve kontrol grubunda serum zonulin düzeylerinin ölçülmesi, zonulin düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiye bakılması, eşlik eden komorbiditeler ile ilişkisini değerlendirilmesi'dir. Bu çalışmada yer almanız öngörülen süre 2 saat olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı 35 'tir. Bu araştırma ile ilgili olarak, araştırıcının önerilerine uyma sizin sorumluluklarıdır. Bu çalışmada ek bir girişim yapılmayacak olup rutin olarak alınan kanlardan çalışma yapılacaktır. Sizin için ek bir risk söz konusu değildir; ancak sizin için beklenen yararlar zonulin düzeyi ile hastalık arasındaki ilişki olup olmadığıdır. Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırıcı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar Dr. Yasin Hakan Kandil tarafından karşılanacaktır. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için ***** no.lu telefondan Dr. Yasin Hakan Kandil'e başvurabilirsiniz. Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu çalışma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma BAP tarafından desteklenmektedir. Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmaktan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi çalışmaktan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlanırsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanıdı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Açıklamaları yapan araştırmacının, Adı-Soyadı: Tuna SEZER Görevi: Doktor Öğretim Üyesi Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:
Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasisin, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının, Adı-Soyadı: Yasin Hakan KANDİL Görevi: Araştırma Görevlisi Doktor Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza: