



T.C

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HİDRADENİTİS SÜPÜRATİVA TANILI
HASTALARDA SOSYODEMOGRAFİK, KLİNİK
ÖZELLİKLER, EŞLİK EDEN HASTALIKLAR VE
TEDAVİ ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kifayat MAMMADLI

Antalya 2021



T.C

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HİDRADENİTİS SÜPÜRATİVA TANILI
HASTALARDA SOSYODEMOGRAFİK, KLİNİK
ÖZELLİKLER, EŞLİK EDEN HASTALIKLAR VE
TEDAVİ ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kifayat MAMMADLI

Tez danışmanı: Prof. Dr. Erkan ALPSOY

‘Kaynak Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir’

Antalya 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanma aşamasında desteğini esirgemeyen, üzerimde büyük emeği olan değerli hocam Prof. Dr. Erkan Alpsoy'a, asistanlığım süresince her zaman değerli bilgilerinden yararlandığım ve bana hep destek olan değerli hocalarım Prof. Dr. Ertan Yılmaz'a, Prof. Dr. Soner Uzun'a, Prof. Dr. Özlem Dicle'ye, Prof. Dr. Ayşe Akman Karakaş'a, Doç. Dr. Sevil Alan'a, Dr. Öğr. Üyesi Aslı Bilgiç'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Kliniğimizden mezun olup ülkemizin farklı yerlerinde görev yapan kıdemli asistan arkadaşlarım Dr. Ali Haydar Eskiocak'a, Dr. Burçin Cansu Bozca'ya, Dr. Ceren Memiş İrican'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlığım boyunca birlikte güzel anılar biriktirdiğimiz değerli asistan arkadaşlarım Dr. Aslı Özçentik, Dr. Mehmet Ali Koyuncu, Dr. Adem Özdemir, Dr. Servinaz Enli, Dr. Oğuz Yılmaz, Dr. Gülbin Yaşar Subaşı, Dr. Ahmet Demir, Dr. Sinan Nane, Dr. Malik Güngör'e teşekkürlerimi sunarım.

Başta Hatice Bozkurt ve Fatma Erkuş olmak üzere tüm klinik hemşirelerine, her zaman yardımına koşan sekreterlerimiz Yasemin Doğrutürk, Neslihan Gökkaya ve Güler Ekici'ye, personelimiz Hanım Albayrak'a teşekkürlerimi sunarım.

“Hasta Kayıt ve Takip Programı”nın oluşturulmasında büyük emeklerinden dolayı Ferhat Ergen'e ve Mustan Ülker'e teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin istatistiksel analiz kısmının hazırlanması ve yorumlanmasındaki katkılarından dolayı Başak Oğuz Yolcular'a teşekkürlerimi sunarım.

Beni bu günlere getiren, ihtiyacım olan her an yanımda olan, bana her koşulda destek olan, aileme teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak hayatta en büyük şansım olduğuna inandığım, sonsuz sevgisi ve fedakârlığı ile hep yanımda olan eşim Rüfet Memmedli'ye, anneleri olmaktan gurur duyduğum Fatıma, Mustafa ve Ayşe'ye teşekkür ederim.

Dr. Kifayat Mammadlı



İÇİNDEKİLER

Sayfa

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	viii
Şekiller Dizini.....	x
Çizelgeler Dizini.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Tanım.....	4
2.2. Tarihçe.....	4
2.3. Epidemiyoloji	5
2.4. Etiyopatogenez.....	6
2.4.1. Risk Faktörleri.....	6
2.4.1.1.Genetik Yatkınlık.....	6
2.4.1.2. Sigara.....	7
2.4.1.3. Obezite ve Mekanik Stres.....	8
2.4.1.4. Yerleşim Yeri ve Mikrobiyolojik Flora.....	9
2.4.2. Patogenez.....	11
2.5. Klinik.....	12
2.5.1. Kutanöz Bulgular.....	12
2.5.2. Yerleşim Alanları.....	14
2.5.3. Klinik Seyir.....	15

2.5.4. Klinik Alt Tipler.....	15
2.6. Histopatoloji.....	17
2.7. Tanı.....	19
2.8. Sınıflandırma ve Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi.....	19
2.8.1. Hurley Evreleme Sistemi.....	20
2.8.2. Modifiye Sartorius Skorlaması.....	20
2.8.3. Hidradenitis Süpürativa Hekimin Global Değerlendirmesi.....	20
2.8.4. Hidradenitis Süpürativa Şiddet İndeksi.....	22
2.8.5. Hidradenitis Süpürativa Klinik Yanıt.....	23
2.9. Ayırıcı Tanı.....	23
2.10. Eşlik eden Hastalıklar ve Sendromlar.....	24
2.10.1. Metabolik Sendrom	24
2.10.2. Kardiyovasküler Komorbiditeler	25
2.10.3. Endokrin Komorbiditeler	26
2.10.4. Romatolojik Komorbiditeler	26
2.10.5. Gastrointestinal Komorbiditeler	27
2.10.6. Malignite	28
2.10.7. Psikiyatrik Komorbiditeler	28
2.10.8. Foliküler Oklüzyon Sendromları	30
2.10.9. Otoinflamatuvar Sendromlar.....	30
2.10.10. Genodermatozlar.....	31

2.11. Komplikasyonlar.....	31
2.12. Tedavi.....	32
2.12.1. Yerel (topikal) Tedaviler.....	32
2.12.2. Sistemik Tedaviler.....	33
2.12.2.1. Sistemik Antibiyotikler.....	33
2.12.2.2. Antiinflamatuvar Tedaviler.....	36
2.12.2.3. Diğer Sistemik Tedaviler.....	38
2.12.3. Biyolojik Tedaviler.....	40
2.12.4. Cerrahi Tedaviler.....	42
2.12.5. Işık ve Lazer Tedavileri.....	44
2.12.6. Koruyucu Önlemler.....	44
3. MATERYAL-METOD.....	51
3.1. Ölçekler.....	51
3.2. İstatiksel Değerlendirme.....	52
4. BULGULAR.....	53
5. TARTIŞMA.....	65
6. SONUÇLAR.....	77
7. ÖZET.....	79
8. ABSTRACT.....	81
9. KAYNAKLAR.....	83

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
CK	Sitokeratin
CXCL	Kemokin ligandı
DAMP	Hücre Hasarı İle İlişkili Moleküller (HHİM)
DM	Diyabetes Mellitus
DYKİ	Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi
FDA	Food and Drug Administration
GA	Güven Aralığı
HSSI	Hidradenitis Süpürativa Şiddet İndeksi (HSSİ)
HiSCR	Hidradenitis Süpürativa Klinik Yanıt
Hs-PGA	Hekimin Global Değerlendirmesi
HS	Hidradenitis Süpürativa
İBH	İnflamatuvar Barsak Hastalığı
IL	İnterlökin
INF	İnterferon
IPL	Intense Pulsed Light
MMP	Matriks Metalloproteinaz
mSS	Modifiye Sartorius Skorlaması
NCSTN	Nicastrin
Nd:YAG	Neodymium-Doped Yttrium Aluminum Garnet
NSAİİ	Non Steroid Anti-İnflamatuvar İlaç
OR	Odds ratio
PAPA	Piyojenik Artrit, Piyoderma Gangrenozum, Akne
PAPASH	Piyojenik Artrit, Piyoderma Gangrenozum, Akne, HS
PASH	Piyoderma gangrenozum, akne, HS
PsAPASH	Psöriatik Artrit, Piyoderma Gangrenozum, Akne, HS
PSTPIP1	Prolin-Serin-Treonin-Fosfataz Protein 1
PRR	Patern Recognition Reseptor
SAPHO	Sinovit, Akne, Püstüloz, Hiperosteo, Osteit
SHK	Skuamöz Hücreli Karsinom
Th	Yardımcı T Hücresi

TLR	Toll-Like Reseptör
TNF	Tümör Nekroz Edici Faktör
Treg	T-Regülatuar Hücre
ÜK	Ülseratif Kolit
VAS	Görsel Analog Skala (Visual Analogue Scale)
VKİ	Vücut Kitle İndeksi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
4.1. Hastaların VAS skoruna göre dağılımları.....	58
4.2. Hastaların DYKİ skoruna göre dağılımları.....	59
4.3. Hurley Evresine göre hastaların VAS skorları.....	61
4.4. Hurley Evresine göre hastaların DYKİ skorları.....	62
4.5 Hs-PGA ile DYKİ skorları arasındaki korelasyon.....	63



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
2.1 Hurley evreleme sistemi.....	20
2.2 Modifiye Sartorius skorlaması.....	21
2.3 Hidradenitis süpurativa hekimin global değerlendirmesi.....	22
2.4 HS'nin ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar.....	23
2.5 Otoinflamatuvar Sendromlar.....	30
2.6 HS Komplikasyonları	31
2.7 HS için ideal yara bakım örtülerinin özellikleri.....	48
2.8 Postoperatif dönemde HS hastalarında yara bakımında önerilen yara örtüleri ve tedavi seçenekleri.....	49
4.1 Hastaların sosyodemografik özellikleri.....	54
4.2 Hastalarda HS lezyonlarının yerleşim yerleri.....	56
4.3 HS hastalarında başlangıç tutulum yerleri.....	57
4.4 Hastaların Hurley evre, VAS, DYKİ ve Hs-PGA skorları.....	58
4.5 HS hastalarında önerilen tedavi seçenekleri.....	60
4.6 Hastaların Hurley evreleri ile VAS ve DYKİ skorlarının korelas- yonu	61
4.7 Hastalık şiddeti ile ilişkili faktörler.....	64

1. GİRİŞ

Hidradenitis süpurativa (HS) veya akne inversa uzun süreli, tekrarlayıcı, ağrılı, sinüs traktüsleri ve skarlar sonlanabilen derin yerleşimli nodül ve apselerle ayırt edilen inflamatuvar bir hastalıktır. Sıklıkla ergenlik sonrasında ortaya çıkar ve koltukaltı, inguinal kıvrım ve anogenital bölge gibi apokrin ter bezlerinin yoğun olduğu vücut alanlarına yerleşim gösterir (1). Hastalık ilk kez Velpeau tarafından 1839 yılında tanımlanmıştır (2). Bireysel lezyonları genellikle apokrin ter bezi alanlarına yerleşim gösterdiğinden uzun süre yanlışlıkla apokrin ter bezlerinin fonksiyon bozukluğu olarak değerlendirilmiştir. Bugün HS kıl folikülünün primer hastalığı olarak kabul edilir. Apokrin ter bezlerinin inflamasyonu ise uzun süreli foliküler tıkanıklığa ikincil gelişir (3).

HS yetişkinlerin hastalığıdır. Ergenlik öncesi ve yaşlılarda nadiren görülür. Kadınlarda daha sık bildirilen hastalık en sık 20-29 yaşlar arasında görülür (3). Hastalığın şiddeti ve yerleşim yeri cinsiyetler arasında farklılık gösterir. Erkeklerde gluteal, perianal ve olağan dışı yerleşim yerleri daha sık görülür. Çoğu zaman şiddetli akne öyküsü bulunur. Kadınlarda inguinal ve meme bölgesi yerleşimine ve aile öyküsüne daha sık raslanır (3, 4). Şimdiye kadar literatürde hastalığın görülme sıklığı %0.03-4.1 arasında değişmektedir (4-16). Yakın tarihli meta-analiz çalışmasında ise sıklık %0.3-1.7 olarak hesaplanmıştır (17).

Tam nedeni bilinmese de çok sayıda hastalık ile birlikte görülebilmektedir. HS ile Crohn hastalığı birlikteliği normal topluma göre daha sıktır. Van der Zee ve ark. nın çalışmasında (18) Crohn hastalarının %17'sinde HS bildirilmiştir. HS spondiloartropati ve piyoderma gangrenozum ile birliktelik gösterebilir. Ayrıca SAPHO (sinovit, akne, püstülöz, hiperostoz ve osteit), PAPA (piyojenik artrit, piyoderma gangrenozum ve akne), PASH (piyoderma gangrenozum, akne konglobata ve HS) ve PAPASH (piyojenik artrit, piyoderma gangrenozum, akne ve HS) sendromlarının bir parçası olarak gözlenebilir (19).

HS veya HS benzeri lezyonlarla ilişkili genodermatozlar arasında KID sendromu, pakionişi konjenita, steatokistoma multipleks ve Dowling-Degos hastalığı bulunmaktadır (19).

Akne konglobata, dissekan selülit ve pilonidal sinüs HS ile birlikte bulunabilir: birlikte “foliküler oklüzyon tetradı”nı oluştururlar. HS’li hastalarda olağan akne sıklığı genel toplumla benzerdir. Şiddetli akne ise daha sık görülmektedir (3, 19).

HS ile sigara kullanımı arasında güçlü bir ilişki bildirilmiştir. Hastaların çoğunluğu aktif veya eskiden sigara içen bireylerdir. Yine HS hastalarında obezite daha sık bildirilmektedir (10,20). Sigarayı bırakmanın ve kilo kaybının hastalık şiddeti üzerindeki etkileri konusunda güncel veriler yetersizdir (21).

Hollanda’da gerçekleştirilen bir çalışma (15) HS’li hastaların kontrollere göre sosyoekonomik düzeyinin belirgin derecede düşük olduğunu göstermektedir. Düşük sosyoekonomik durum ve buna bağlı sağlıksız yaşam biçimi (sigara, obezite vb.) HS geliştirmede bir risk faktörü olabilir.

Hastalık belirgin bir morbiditeye sahiptir. Yaşam kalitesini ölçmeye yönelik çok sayıda test HS hastalarına da uygulanmıştır. Sonuçlar, HS hastalarının belirgin fiziksel, sosyal ve emosyonel problemler yaşadıklarını göstermektedir (22). Hastalığın belirgin bir morbiditeye neden olduğu ve en yüksek skorun ağrı ile ilgili olduğu belirlenmiştir. Diğer dermatolojik hastalıklara göre (alopesi, akne, psoriasis vb.) HS’de Dermatoloji Yaşam kalite İndeksi (DYKİ) daha yüksek saptanmıştır.

HS foliküler pilosebase ünitenin inflamatuvar hastalığı olarak kabul edilmektedir. Genetik olarak yatkın bireylerde tetikleyici faktörler ile hastalığın geliştiği düşünülür (23). Geniş çevrelerce kabul edilen patogeneiz aşamaları sırasıyla foliküler hiperkeratinizasyon ve tıkaç oluşumu, pilosebase ünitenin dilatasyonu, foliküler rüptür, içeriğin dermise geçmesi, sekonder inflamatuvar değişiklikler, inflamatuvar hücrelerin bölgeye gelmesi ve inflamatuvar sitokinlerin salgılanması şeklindedir. HS’nin diğer otoimmün ve otoinflamatuvar hastalıklarla birlikte görülmesi, altta yatan bir immün sistem düzensizliğinin olduğunu ve inflamatuvar yanıtın yeterince kontrol edilemediğini göstermektedir (24).

HS tedavisi zor olan hastalıkların başında gelmektedir. Tedavi yönetiminde iki ana faktör tedavi seçimini etkilemektedir: inflamasyon ve skar oluşumuyla sonuçlanan fibrozis. Tedavi yaklaşımları, yaşam biçimindeki değişiklikleri, topikal

tedaviler, oral antibiyotikler, retinoidler, biyolojik tedaviler, hormonal tedaviler, lazer tedavileri ve cerrahi girişimleri kapsar.

Çalışmamızın amacı HS polikliniğimizde takip ettiğimiz ve Avrupa rehberi tanı kriterlerini karşılayan 100 HS hastasının sosyodemografik, klinik özellikleri, eşlik eden komorbiditeleri ve tercih edilen tedavi seçeneklerini gözden geçirmek ve diğer ülkelerdeki verilerle karşılaştırmaktır. Literatürde, Türkiye’de HS ile ilgili yapılan az sayıda epidemiyolojik çalışma bulunmaktadır, çalışmamız literatüre bu yönde de katkı sağlayacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

HS apokrin ter bezlerinin yer aldığı terminal kıl folikülünde, sıklıkla koltuk altı, inguinal ve anogenital alanlarda ve ergenlikten sonra gelişen ağrılı, sinüs traktüsleri ve skarlar sonlanabilen derin yerleşimli nodül ve apselerle ayırt edilir. Uzun süreli, tekrarlayıcı, inflamatuvar bir hastalık olup hastanın yaşam kalitesini belirgin derecede etkiler (25).

“Hidradenitis” terimi yunan kökenli olup, ἵδρως (hidros=ter), ἀδήν (aden=gland) ve ἴτις (-itis-inflamatuvar hastalık) kelimelerinden türemiştir (26). Bu tanım ile HS ter bezlerinin süpüratif inflamasyonunu ifade etmek için kullanılmıştır. Hastalık vücudun apokrin ter bezlerinden zengin alanlarına yerleşim gösterdiği için uzun süre yanlışlıkla apokrin ter bezlerinin fonksiyon bozukluğu olarak değerlendirilmiştir. Ancak HS, patogeneğinde pilosebace ünitenin yer aldığı bir hastalık olduğu için, bu isimlendirme hastalığın patogenezi yanlış tanımlamaktadır (27). Klinik, histopatolojik ve patofizyolojik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde hastalığın akneiform veya apokrin bez hastalığından daha çok folikülit olma özelliğini daha iyi yansıtmaması nedeniyle “Dissekan Terminal Kıl Folikülit” terimi de önerilmiştir (28).

2.2. Tarihçe

İlk klinik tanım 1839 yılında Fransız cerrah ve anatomist Alfred Armand Louis Marie Velpeau (1795–1867) tarafından yapılmıştır. Velpeau koltuk altı, meme altı ve perianal bölgede endüre ağrılı apseleri olan hastanın rahatsızlığını “*phlegmon tubéride*” veya “*érysipélateux*” adını verdiği süpüratif bir bozukluk olarak rapor etmiştir. Velpeau hastalığın sebebinin mekanik travma ve kötü hijene bağlı sebasöz foliküllerdeki tahriş olduğuna inanıyordu. 15 yıl sonra 1854 yılında Aristide Auguste Stanislas Verneuil (1823-1895) hastalığı apokrin ter bezleri ile ilişkilendirmiş ve “*hidrosadénite phlegmoneuse*” terimini kullanmıştır (26).

Patogenezi üzerinde farklı hipotezler ileri sürülen hastalığı o dönemin bazı seçkin klinisyenleri kıvrım alanlarında lokalize akne vulgaris olarak tanımlayıp “akne inversa” hipotezini desteklemişlerdir (29). “Hidradenitis süpürativa” terimi ilk olarak 1894 yılında Pollitzer tarafından kullanılmıştır (27).

1956 yılında Pillsbury, Shelley ve Kligman tarafından hastalığın temel klinik özelliklerini tanımlayan makale yayınlanmıştır. Makalede HS, akne konglobata ve dissekan selülit birlikteliği için “akne triad’ı” terimi önerilmiştir (30). 1975 yılında Plewig ve Kligman önceki “üçlüye” pilonidal sinüsü de ekleyerek “akne tetradı” olarak tanımlamıştır (31).

En son 2006 yılında Dessau/Almanya’da düzenlenen Hidradenitis Süpürativa/Akne İnversa Konferansı’nda hastalık *Hidradenitis Süpürativa/ Akne İnversa* olarak tanımlanmıştır (25).

2.3 Epidemiyoloji

HS prevalansı, veri toplamak için kullanılan yöntemlere (kayıt tabanlı, grup inceleme çalışmaları veya öz bildirim) göre farklılık göstermektedir. Şimdiye kadar literatürde hastalığın görülme sıklığı %0.00033-4.1 arasında değişmektedir (5, 31). Yakın zamanda Batı Avrupa ve İskandinav ülkeleri, ABD ve Avustralya'dan 16 çalışma sonucunun değerlendirildiği meta-analiz çalışmasında HS için %0.40'lık bir prevalans saptanmıştır (17). Klinik örneklerle dayalı çalışmalar, toplum tabanlı çalışmalara (%0.3) göre daha yüksek bir HS prevalansı (%1.7) göstermektedir (17). Meta-analiz çalışmasına Asya ve Afrika ülkelerinden çalışma dahil edilmemiştir. Günümüze kadar yapılan çalışmaların çoğunluğu Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinden olup, çalışmaların büyük bölümü kayıta dayalı veya öz bildirime dayalı çalışma desenleri ile gerçekleştirilmiştir. HS'nin prevalansı ülkeler arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Heterojen ölçüm yöntemleri ve çalışılan toplumların farklılığı nedeniyle sıklık Almanya'da %0,3 iken Danimarka'da %4,1'e kadar yükselmektedir (32, 33). Birleşik Krallık'ta yapılan bir araştırmaya göre, HS prevalansı %0.77 oranında bir yaygınlık sergilemektedir (34). Potansiyel vakalar dahil edildiğinde nokta prevalansı İngiltere'de %1,19 ve Almanya'da %3,0 olarak

bildirilmiştir (32, 34). Avustralya'da %0,67 olarak tahmin edilen HS prevalansı, İrlanda'daki kesitsel bir çalışma sonucuna göre %1.4 olarak saptanmıştır (35, 36).

ABD kaynaklı çalışmalarda sıklık Avrupa ülkelerine göre daha düşük oranlarda (%0.05-0.02) bildirilmiştir (11-14). Dünyanın geriye kalan bölgelerine göz atıldığında Asya ülkelerinden İsrail'de HS sıklığının %0.7, Afrika ülkelerinden Mali'de ise %0.03 olarak bildirildiği gözlenmektedir (15, 16).

HS yetişkinlerin hastalığıdır. Ergenlik öncesi ve yaşlılarda nadiren görülür. En sık 2-4. onyilda ortaya çıkar. 11 yaş altı grup hastaların yaklaşık %2'sini oluştururken 55 yaş sonrası özellikle postmenopozal kadınlarda prevalansda düşüş dikkat çekmektedir. Hastalık genel olarak kadınlarda daha sık görülür. Kadın-erkek oranı, özellikle Avrupa ve Kuzey Amerika kaynaklı çalışmalarda, yaklaşık 3'dür. Kadınlarda hastalık daha erken ortaya çıkar ve en sık 20-29 yaşlar arasında görülür (3). Ülkemizde gerçekleştirilen 1221 hastanın verilerinin değerlendirildiği, büyük çoğunluğu erkek hastalardan oluşan (%59.1) çok merkezli çalışmada hastalık başlangıç yaşı 26.2 ± 10.4 yıl bulunmuştur (37).

2.4 Etiyopatogenez

2.4.1 Predispozan (risk, kolaylaştırıcı) faktörler

2.4.1.1. Genetik yatkınlık

HS patogenezinde genetik faktörlerin rolüne ilk defa 1985 yılında dikkat çekilmiştir. Fitzsimmons ve Guilbert, HS hastalarının birinci derece akrabalarından %34,3'ünde HS olduğunu ve otozomal dominant kalıtım paterni görüldüğünü bildirmişlerdir (38). Kliniğimizin de katıldığı Türkiye'de yapılan çok merkezli çalışmada bu oran %21 olarak saptanmıştır (37). Güncel çalışmalarda da HS hastalarının %30-40'ında aile öyküsü bulunduğu gözlenmiştir (39). HS patogenezinde gama-sekretaz transmembran kompleksi'ni kodlayan genlerdeki mutasyonların önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Gama-sekretaz, “presenilin”, “presenilin enhancer-2”, “nicastrin (NCSTN)” ve “anterior pharinx defective”

isminde dört hidrofobik proteinden oluşan membran içi bir endoproteaz kompleksi'dir (40). HS'li hastalarda gama sekretazın dört bileşeninden üçünde, daha çok NCSTN alt birimi ile ilgili yaklaşık 36 mutasyon tanımlanmıştır (41). Gama-sekretaz, “Notch” sinyal yolağının hücre içi alanında görev alan bir protein ailesidir. Gama-sekretaz aktivitesi ve “Notch” sinyali bozulmuş olan farelerle yapılan deneylerde HS hastalarının derilerinde de gözlenen foliküler keratinizasyon, foliküler atrofi, epidermal kist oluşumu ve epidermal hiperplazi gibi değişiklikler izlenmiştir (42). Ancak inflamasyon, apse oluşumu, fistüller ve skar görülmemiştir. “Notch” sinyal yolunun bozukluklarını araştıran in vitro modellerde, gama-sekretaz mutasyonlarının HS patogenezindeki rolünü tam olarak açıklayamamaktadır (43). Bu nedenle “Notch” dışında HS patogenezinde daha önemli olabilecek başka bir gama-sekretaz substratı olabileceği düşünülmektedir (44). Aynı zamanda “Notch” yolağı T hücreler tarafından IL-22'nin (epidermiste antimikrobiyal savunmada yer alan anahtar bir sitokin) üretimi için de gereklidir. “Notch” eksikliği olan farelerde, yetersiz IL-22 sekresyonu ve Th2 tarafından başlatılan otoinflamatuvar reaksiyonları ilerleten TLR/IL-23/Th17 aksının bozulması ile sonuçlanan anormal T hücre aracılı immün yanıt gözlenmiştir. Sigaranın, “Notch” sinyal yolunun aktivitesini azalttığına gösterilmesi HS ve “Notch” sinyal yolağı arasındaki ilişkiyi daha da güçlendirmiştir (45). HS'deki gama-sekretaz mutasyonlarının çoğunluğu, proteaz aktivitesinde azalma ve “Notch” sinyal yolağında zayıflamaya yol açan işlev kaybına sebep olarak kıl folikülünde epitel farklılaşmasının, keratinositlerin büyümesi ve farklılaşmasının, TLR aracılı doğal immün yanıtın bozulmasıyla sonuçlanır (46).

2.4.1.2. Sigara

HS açısından en iyi bilinen risk faktörlerinden biri sigara kullanımıdır (10, 47). Yapılan çalışmalarda HS hastaları arasında sigara kullanımı %30-92 arasında değişmektedir (10, 44, 48, 49). Ülkemizde yapılan çok merkezli çalışmada hastaların %70'inde sigara öyküsü bulunmaktaydı (37). Tütün dumanı proinflamatuvar ve oksidatif özellikte çok sayıda kimyasal içermektedir. Özellikle sigaranın içerisindeki nikotin çeşitli yollarla hastalığın başlamasına ve ilerlemesine

neden olabilir. Sigara kullananlarda ter bezlerinden artan nikotin salınımının nötrofil kemotaksisi, keratinositlerden sitokin salınımı, Staf. aureus stimülasyonu, AMP düzeyini azaltıp bakteri adezyonunu arttırarak biyofilm oluşumuna katkıda bulunma gibi çok sayıda patogenetik mekanizmada rol aldığı ileri sürülmüştür (44). “Nikotin asetil kolin (Arc) reseptörleri” keratinosit, sebosit, mast hücre, makrofaj, lenfosit ve nötrofillerde bulunur. Nikotin’e immunolojik yanıt TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 gibi proinflamatuvar, IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin uyarılmasına ve yardımcı T hücresi 17 (Th17) aktifleşmesine yol açabilmektedir. Aynı zamanda matriks metalloproteinazların aktifleşmesi, “Notch” sinyal yolağının baskılanması ve nikotin Arc reseptörlerine direk toksik etki gösteren nikotin epidermal hiperplaziye yol açar. Böylece infundibular hiperkeratoz ve oklüzyonu uyarır (44, 50).

Sigara içenlerde hastalık daha şiddetli (20, 48), tedavi yanıtı daha düşük ve cerrahi sonuçlar da daha kötüdür (21). Ancak sigaranın bırakılmasının HS seyrinde olumlu bir değişiklik oluşturmadığı görülmüştür (51).

2.4.1.3. Obezite ve Mekanik Stres

Obezite, HS’li hastalarda önemli bir risk faktörü, aynı zamanda metabolik sendromun bir parçası olup hastaların % 12-88’inde görülen bir komorbiditedir (10, 48, 52, 53). Hastalık şiddeti ile korele olduğu ve kilo kaybı ile klinik iyileşme arasında ilişki bulunduğu gösterilmiştir (21).

HS’nin gelişmesinde ve ilerlemesinde obezitenin katkısını açıklayan farklı görüşler vardır. Bu açıklamaların temelini deri, bağırsak mikrobiyomu ve mekanik sürtünme gibi nedenler üzerine kurulan hipotezler oluşturmaktadır (52). HS’nin tipik yerleşim yerleri olan derin deri kıvrımlarında ve intertrijinoz bölgelerde deri yüzeylerinin birbirine teması daha yoğundur. Bu tarz kıvrımlar obez hastalarda karın katlantılarında, aksillada genişlemiş lateral torasik duvarlar ile üst kollar arasında da olabilir. Artmış temas sonucu maserasyon ve friksiyon ortaya çıkar (54). Basınç, sürtünme, germe, çekme, sıkma gibi deri üzerine etki eden çeşitli mekanik stres türleri vardır. Özellikle sürtünme kuvvetleri koltuk altı, kasık, kalça, boyun ve bel gibi vücut bölgeleri için risk oluşturmaktadır (55). Mekanik stres

kalsiyum ilişkili sinyal yolları üzerinden epidermal keratinositlerin proliferasyonunu (56) ve keratinositlerde proinflamatuvar bir enzim olan matriks metalloproteinaz 9'un salınımını artırır (57). Mekanik stresin yara iyileşmesini değiştirdiği bilinmektedir. İnsan embriyonik kök hücrelerinden üretilen deride yapılan çalışmalarda mekanik strese yanıt olarak keratinositlerde bulunan yara iyileşmesi ile ilgili bazı genler ve fonksiyonlarında azalma gösterilmiştir (58). Bazı yazarlar HS'nin folikül çevresindeki desteğin bozulmasından kaynaklanabileceğini düşünmektedirler. HS'li derideki sebofoliküler bileşke alanından alınan materyalin PAS boyası ile histopatolojik incelenmesinde bazal membran boyunca inceltme olduğu gösterilmiştir. Bu bölgenin artmış fragilitelerinden dolayı HS yatkınlığı olan bireylerde mekanik stres kolayca hasara ve folikül rüptürüne yol açabilir (59). Mekanik stresin artmasıyla bu süreç obez hastalarda daha da kolaylaşmaktadır (23, 60).

Obez hastaların deri kıvrımlarında mikrobiyal üreme ve çoğalmayı destekleyecek sıcak, nemli bir ortam vardır (23, 61). Ayrıca, adipoz hücreler adipokinler, sitokinler ve kemokinleri üreterek düşük dereceli sistemik inflamatuvar bir duruma neden olur (23, 62). Zayıf bireylerle karşılaştırıldığında obez bireylerin yağ dokusunda, TNF- α , IL-6, monosit kemotaktik protein-1, indüklenabilir nitrik oksit sentaz, TGF- β 1 dahil olmak üzere proinflamatuvar, plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1, doku faktörü ve faktör VII gibi prokoagülan proteinler yüksek miktarda saptanmıştır (63).

Ek olarak obez hastalarda görülen hiperglisemik durumun da keratinosit proliferasyonu ve lipogenezi artırarak HS'de foliküler oklüzyon ve skar için risk oluşturabileceği düşünülmektedir (64).

2.4.1.4. Yerleşim Yeri ve Mikrobiyolojik Flora

HS tutulumuna yatkın deri alanlarının kendine has yapısı, hastalık gelişimini destekleyen faktörlere ilişkin ipuçları verebilir. Bu alanlar (özellikle koltuk altı, kasık, genital, gluteal ve perianal deri kıvrımları) yüksek oranda piloseböz-apokrin birimler içerir. Vücudun diğer alanlarına göre daha yüksek sıcaklık ve nem, düşük oksijen oranı ve buna bağlı olarak farklı mikrofloraya sahiptir. Sağlıklı

bireylerin deri kıvrımlarında Gram pozitif aerobik ve koagülaz negatif Staphylococcus ve Corynebacterium türleri gibi fakültatif anaerobik bakteriler daha baskın olup, Propionibacterineae gibi anaeroblar ise az miktarda saptanmıştır (65-67). Mukozal bölgeler için tipik olan Prevotella gibi gram-negatif anaerobik bakteriler de HS hastalarında çok düşük oranda tespit edilmiştir (65, 68). İlginç bir şekilde, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, HS'li hastaların klinik olarak etkilenmemiş, HS'ye özgü alanlarının mikrobiyomu, Prevotella ve diğer anaerob bakterilerde göreceli bir artış ve Staphylococcus epidermidis gibi cilt yüzeyine özgü türlerin miktarında ise azalma göstermiştir (68). Patogenetik olarak, bu anaerobik bakterilerin, HS'de kıl folikülünde inflamasyonu başlatabileceği düşünülmektedir. (69).

Derinin kıvrım alanları özellikle obez hastalarda sürtünme ile daha çok karşı karşıya kalır. Mekanik stres (sürtünme), hücrel hasarla ilişkili moleküllerin (HHİM'ler [*DAMP* veya alarminler olarak da adlandırılır]) salınmasına ve deride mikro yaralanmalara neden olur. Bunun sonucunda deri mikrobiyomunu oluşturan bakteriler mikro yarıklardan derinin alt tabaklarına geçer. HHİM'lerin (nükleik asitler, LL37, ısı şok proteinleri, S100A15 ve HMGB1) bazıları HS ile ilişkili bulunmuştur (70-72). HHİM'ler ve bakteriyel bileşenler, çeşitli patern tanıma reseptörleri (PRR: *Pattern Recognition Receptors*) aracılığıyla yerel makrofajları, dendritik hücreleri ve keratinositleri uyarak proinflamatuvar sitokin salınımına sebep olur (73, 74). Bakteriyel bileşenler aynı zamanda kompleman yolunu aktive eder (75). Kıvrım alanlarında dendritik hücre sayısında artış ve Th hücreler tarafından aşırı IL-17 salınımı subklinik inflamasyonun temelini oluşturmaktadır (76).

HS lezyonları, apokrin ter bezi bulunmayan meme altı, gluteal bölgenin yukarı kısmı, yeni oluşan deri kıvrımı (örn. herni çevresinde) gibi kıvrım alanlarında da gelişebilmektedir (77, 78). Bu nedenle apokrin ter bezi tutulumunun HS gelişimi için mutlak bir gereklilik olmadığı daha çok ikincil bir durum olduğu düşünülmektedir (79, 80). 128 HS hastasında toplam 489 deri örneğinin histopatolojik olarak incelendiği çalışmada hastaların %52'sinde apokrin ter bezi tutulumu (bez çevresinde inflamasyon, staz, hiperplazi) gösterilmiştir. Değerlendirilen örneklerde foliküler hiperkeratozun şiddeti, hastalığın süresi ile

artarken, apokrin bezlerinin tutulumu ile hastalık şiddeti arasında ilişki saptanmamıştır (80).

2.4.2 Patogeneze

HS'nın patogenetik mekanizmaları karmaşıktır ve halen tam olarak bilinmemektedir. HS hastalığında değişiklikler perifoliküler alanda başlar (81). Histopatolojik olarak değerlendirildiğinde başlangıç lezyonlarında infundibular akantoz, hiperkeratoz ve perifoliküler immün hücre infiltrasyonu saptanmıştır (80, 82-84). İmmün hücre infiltrasyonunun mu yoksa infundibular değişikliğin mi birincil olay olduğu tam olarak bilinmemektedir. Obezite gibi spesifik predispozan faktörlerin doğrudan immün hücre infiltrasyonuna, nikotin gibi diğer faktörlerin infundibular akantozu neden olduğu düşünülmektedir (85).

İfundibular değişiklikler foliküler tıkanmaya, sebum stazı ve bunun sonucunda kıl folikülünün genişlemesine yol açar (85). Bu, tıkanmış kıl foliküllerinde bakterilerin çoğalmasına ve HHİM'lerin salınmasına yol açar. Bu uyarılar tarafından aktive edilen PRR'ler arasında TLR2 ve inflamazom bileşeni NLRP3 bulunur, bunların her ikisi de HS derisinde yüksek düzeyde olup, IL-1 β ve TNF- α gibi sitokinlerin salınmasına aracılık eder (86-88). Bu pleiotropik araçların, immün hücre infiltrasyonunu destekleyen iki ana işlevi vardır. Endotelin aktivasyonu ve doku hücreleri tarafından kemokin üretiminin uyarılması IL-1 β ve TNF- α gibi sitokinler, epitel aktive edici ve kemokin indükleyici özellikleri sayesinde, çeşitli immün hücre popülasyonlarının infiltrasyonunu tetikler. Bunlar arasında nötrofilik granülositler, monositler (deride makrofajlara veya dendritik hücrelere farklılaşabilir), B/plazma hücreleri ve efektör / bellek T hücrelerinin farklı fonksiyonel alt grupları bulunur. Th1 hücreleri ve Th17 hücreleri ve bunların ana mediyatörleri olan interferon IFN- γ (Th1), IL-17A / F ve IL-26 (Th17) HS derisinde bol miktarda saptanırken Th22 hücreleri ve IL-22 düşük miktarda bulunmaktadır. IL-22'nin düşük regülasyonu nedeniyle, antimikrobiyal proteinlerin (β -defensin [BD] ve S100A7 dahil) epidermal üretimi düşük olup deride bakteri çoğalması yeteri kadar önlenememektedir (69).

Kemokinler (örneğin, dermal fibroblastlar tarafından yüksek oranda üretilen CXCL1, 2 ve 8), lökotrien B4 (LTB4), kompleman C5a ve lipokallin (LCN) 2 nötrofilik granülositlerin infiltrasyonuna neden olur. Nötrofilik granülositler hem fagositoz yaparak hemde proinflamatuvar sitokinleri üreterek inflamasyonda önemli bir işlev görürler. Bu hücreler ayrıca, bakteri çoğalmasını engelleyebilen ancak aynı zamanda otoimmün özellikleri destekleyen nötrofil hücre dışı tuzakları (NET'ler) oluştururlar (89). İnfiltrat B / plazma hücreleri tarafından üretilen antikorlar kompleman sisteminin aktivasyonuna katkı sağlarlar (75). Salgılanan proteolitik enzimler, kıl folikülü ünitesini çevreleyen bazal membranın kırılganlığını daha da arttırabilir. HS deri lezyonları içindeki bakteri miktarı, prototipik deri kommensallerinin sıklığının giderek azalması ve anaerobik Gram-negatif türlerin yüksek oranda zenginleşmesi ile artar (66, 90, 91).

Bakteriyel çoğalma inflamasyonu daha da artırır (92). İnflamatuvar süreç ve kıl folikülü kırılganlığı, bağışıklık uyarıcı içeriğinin çevre dokuya salınmasıyla kıl folikülü ünitesinin yırtılmasına neden olur. Apse oluşumu ile sürekli inflamasyon, parçalanmış doku içinde epitelizasyon ve hücre dışı matriksi parçalayan enzimlerin (matriks metaloproteinazlar, MMP'ler) bolluğu, sonuçta püdrene eden epitelize tünellerin oluşumuna ve doku yıkımına yol açar (93). Birçok başka sitokini (örn. IL-17C, IL-19, IL-36 ve LCN2) ve kalıcı anaerobik bakterileri içeren kendi kendini güçlendiren inflamatuvar yollar, lezyonların kronikleşmesi ve tekrarlayan doğasını destekler (69).

2.5 Klinik

2.5.1. Kutanöz Bulgular

Kronik inflamatuvar bir dermatoz olan HS'nin deri lezyonları hastalığının farklı evrelerinde geniş bir klinik yelpaze sergilemektedir. HS terminolojisini standartlaştırmak için daha önce birçok kez uzlaşma toplantıları ile bir dizi terim geliştirilmiştir (94- 97).

En son 9 ülkeden 31 katılımcının katılımı ile HISTORIC grup (*HIdradenitis SuppuraTiva cORE outcomes set International Collaboration*) tarafından (98)

hastalığın klinik belirtilerini tanımlamak üzere 8 temel primer HS lezyonu için ortak karara varılmıştır: papül, püstül, nodül, apse, plak, ülser, komedon ve tünel.

- *Papül.* Solid, ≤ 1 cm palpabl lezyon olup, hassasiyet ve eritemin olup olmamasına göre sırasıyla inflamatuvar ve non inflamatuvar papül olarak ikiye ayrılır.
- *Püstül.* ≤ 1 cm, yüzeyinde opak sıvı (pü) bulunduran lezyonlardır. Daha önceki terminolojiden farkı, burada lezyon boyutuna (apseden farklı olarak) dikkat çekilmektedir.
- *Nodül.* HS erken dönemde “solid, küre şeklinde (yuvarlak) >1 cm çapında palpabl lezyon” olarak tarif edilen nodüller şeklinde başlar. Tek veya çok sayıda görülebilmektedir. “Kör çıban” olarak da bilinen bu lezyonlar genellikle ağrılı olup, derin yerleşim gösterirler. Haftalar veya aylar boyunca herhangi bir değişiklik olmadan kalabildiği gibi, kendiliğinden gerileyebilir veya inflamatuvar nüksleri olan “sessiz” nodüller olarak kalabilirler. Lezyonlar çıkmadan yaklaşık 12-48 saat önce, hastaların yarısında yanma, batma, ağrı, kaşıntı, sıcaklık ve/veya terlemede artış gibi prodromal belirtiler görülür. Tek bir inflamatuvar nodülün ortalama süresi 7-15 gündür. Klinik olarak eritem ve hassasiyetin olup olmamasına göre inflamatuvar ve non inflamatuvar nodüller olarak ayrılır. Şiddetli olgularda apse oluşumu ve drenaj (spontane veya cerrahi) ile sonuçlanır (95). Daha önceki tanımlamalardan farklı olarak bu uzlaş toplantısında “erode nodül” tanımını yeni bir terim olarak eklenmiştir.
- *Apse.* >1 cm çapında hassas, palpasyonda fluktuasyon veren, eritemli lezyon olarak tanımlandı.
- *Tünel.* Daha önceki terimlere baktığımızda kronik hastalık seyrinde oluşan “deri altındaki yolları” tanımlamak için “fistül, traktüs, sinüs” gibi farklı sözcüklerin kullanıldığını görmekteyiz. Son uzlaş toplantısında bunların hepsinin “tünel” olarak adlandırılmasına, bir ucu deri, diğer ucu her hangi bir iç organla (örn. bağırsak, vajina, idrar kesesi vb.) ilişkili olana “fistül” denmesine karar verildi. Tüneller aylarca ya da yıllarca hastalığı devam eden HS hastalarında tipik bir bulgudur. Sınırlı bir alanda çok sayıda tekrarlayan nodülün gelişmesi, birbiri ile bağlantılı çok sayıda tunelin

oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Tünelleri olan hastalarda, bakteriyel kolonizasyondan kaynaklanan kötü kokulu akıntı yaygındır. Bu kötü kokulu akıntı; hastalarda belirgin derecede hayal kırıklığı, utanç, içe dönme ve depresyona neden olabilir. Tüneller her zaman palpe edilebilir değildir. Non direne ve direne tüneller olarak ikiye ayrılır.

- *Plak*. Yeni bir terim olup, değişken şekilli, yuvarlak olmayan yapısı ile nodülden ayrılır. İnflamavuar ve non inflamatuvar olabilir.
- *Çift uçlu siyah noktalar (psödokomedonlar)*. HS tanısı için patognomoniktir ve sinüs traktlarının uçlarında gözlenen intraepidermal fistüller sonucunda oluşur. Bu yapılar, pilosebace ünitenin ileri derecede hasarını ve sebace bezlerin kaybını gösterir (99).

Aylar ve bazen yıllarca devam eden kronik inflamasyon ve doku hasarı sonucunda farklı morfolojik yapıda lezyonlar, piyojenik granülomlar, ülserasyon, skar, epidermal kistler, çevre dokuda fibrozis gelişebilir (82). Nodül ve keloid formunda hipertrofik skarlar olabileceği gibi, köprüleşen, atrofik veya deprese skarlar görülebilir. Deri yüzeyinde yaygın kribriform veya balpeteği paterninde birçok yüzeysel deprese skarlar da HS kliniğinde görülebilmektedir. (51).

2.5.2 Yerleşim Alanları

HS olgularında koltuk altları, kasık, meme altı ve meme arası, perineal ve perianal bölge en sık tutulan alanlardır (4, 100). Daha düşük sıklıkta göğüs, saçlı deri, boyun, sırt, karın bölgesi, bacaklar, yüz ve kulak arkası yerleşimleri de görülebilmektedir. Cinsiyetler arasında anatomik yerleşim farklılıkları gözlenebilmektedir. Kadın hastalarda en sık tutulum perineal ve uyluk iç bölgeleri, aksiller bölge, meme altı/ arası iken erkek hastalarda daha çok koltuk altı, perineal ve perianal bölge ile intergluteal tutulum izlenmektedir (101, 102). Özellikle erkek hastalarda HS lezyonları olağan dışı yerleşim gösterebilir. Ülkemizde yapılan çok merkezli çalışmada en sık etkilenen bölge koltuk altı (%73.0) olup, bunu inguinal bölge (%63.3) ve genital bölge (%30.4) izlemekteydi. Cinsiyete göre incelendiğinde, kadınlarda en sık etkilenen bölgeler kasık bölgesi (%66.0), koltuk altı bölgesi (%62.2) ve meme altı bölgesi (%32.8), erkeklerde koltuk altı (%80.4),

kasık (%62.6) ve genital bölge (%33.9) olarak saptanmıştı. Koltuk altı, genital ve boyun bölgeleri erkeklerde kadınlardan daha sık etkilenirken, meme altı bölge tutulumu kadınlarda daha sık bildirilmiştir (37).

2.5.3 Klinik Seyir

Hastalığın uzun süreli ve ataklarla seyir göstermesi en önemli özelliklerinden biridir. Lezyonların altı aylık süreçte 2-3 ya da daha fazla atak ile seyretmesi “kronik ve rekürren seyir” olarak kabul görmektedir (103). Erken evrede tedavi remisyon sağlasa da, hastaların nerdeyse tümünde nüks görülmektedir. HS tanımlı birçok hastada skar oluşumu, şekil bozukluğu ve diğer hastalık komplikasyonlarının eşlik ettiği hastalık progresyonu söz konusudur. Kadınlarda en sık yaşamın üçüncü on yılında hastalığın gözlemlendiği bildirilmiştir. Özellikle ağrı ve akıntının artışı ile ayırt edilen alevlenmeler sıklıkla menstruasyon öncesinde ortaya çıkmaktadır (48, 101). Aynı zamanda gebelik ve emzirme sonrası kısmi, menapoz sonrası tam remisyon gözlenen hastalar bildirilmiştir (101)

2.5.4 Klinik Alt Tipler:

Klinik deneyimler, birçok farklı alt tipin olabileceğini desteklemektedir. Bilinen klasik tip HS’ye ek olarak klinik tecrübe ve bireysel raporlara dayalı farklı HS fenotipleri tanımlanmıştır (104).

Canoui-Poitaine ve ark. (104) HS alt tiplerini sınıflandırmaya yönelik yaptıkları 618 hastanın bulunduğu bir çalışmada, latent sınıf analizi ile 3 HS alt tipi belirlemişlerdir. 1. sınıf, çalışma popülasyonunun %48’i olup, meme ve koltuk altı tutulumunun daha sık görüldüğü, hipertrofik skar oluşumu ile giden, tipik “aksiller-mammarial” sınıf olarak adlandırılmıştır. Diğer iki sınıf ise “foliküler” ve “gluteal” sınıflar olarak adlandırılmış ve atipik formlar oldukları söylenmiştir. “Foliküler” sınıf, çalışmada hastaların %26’sını içeren ve epidermal kistlerin, pilonidal sinüsün, komedonların ve şiddetli aknenin tipik sınıfa göre daha sık görüldüğü; daha çok erkek ve sigara içen hastalardan oluşan, daha erken başlangıçlı, daha şiddetli ve uzun süreli hastalık ile karakterize bir grup olarak tanımlanmıştır. “Gluteal” sınıf ise gluteal tutulumu olan, foliküler papüller ve folikülitler görülen, tipik sınıfa göre

daha çok sigara içen, daha düşük VKİ'ye sahip hastalardan oluşan ve hastalık şiddetinin daha az olmasına rağmen daha uzun süreli olan sınıftır.

Lu ve arkadaşları, Çinli hasta popülasyonunda kliniği deprese skarlar, çift açıklıklı komedonlar, epidermal kistler ile karakterize, yüksek oranda sigara kullanımı olan ve Hurley evresinin düşük olduğu “skar bırakan folikülit” alt grubunu tanımlamışlardır (105).

Theut Riis ve arkadaşları da, düşük ve yüksek VKİ'ye sahip HS hastalarının farklı iki klinik alt tipi oluşturabileceği sonucuna varmışlardır (106).

van der Zee ve Jemec (107) klinik gözlemlerine dayanan olası bazı alt tipler öne sürmüştür:

- Regüler tip: En sık olarak görülen ve diğer kategorilere ait özellikleri göstermeyen HS hastaları
- Friksiyonel furonkül tipi: Genellikle hastalar aşırı kiloludur. Regüler tip lezyonlarının yanı sıra karın, uyluk ve kalça gibi sürtünen bölgelerde derin nodül ve apseler bulunur. Tünel ve fistül gelişimi beklenmez.
- Skar bırakan folikülit tipi: Regüler HS'ye ek olarak, genellikle kalçalarda, inguinal ve pubik bölgede püstüller, kistler, yüzeysel nodüller, deprese kribriiform skarlar ve çift uçlu siyah noktalar (psödo-komedonlar) ana klinik bulgulardır. Tünel ve fistüllerin nadir görülmesi, inflamatuvar lezyonların yüzeysel yerleşimli olması diğer özellikleridir. Bu grup hastaların genellikle aşırı kilolu olduğu ve sigara içtikleri belirtilmektedir.
- Konglobata tipi: Hastalar genellikle erkektir ve fazla kilolu değildir. Özellikle sırtta ve aynı zamanda yüzde kistler ve akne konglobata lezyonları bu alt tipin karakteristik özellikleridir. Bu grup hastalarda aile öyküsü ve orta ile şiddetli arası HS tutulumu bildirilmiştir.
- Sendromik tip: Piyoderma gangrenozum ve artrit gibi bulgular ile ayırt edilen, piyoderma gangrenozum, akne ve süpüratif hidradenit (PASH) sendromu veya piyojenik artrit, piyoderma gangrenozum, akne ve hidradenitis süpurativa (PAPASH) sendromuna dahil hastalardır.
- Ektopik tip. Bu hastalarda yüz gibi alışılmadık alanlar tutulur (108).

Son yıllarda HS fulminans tipi de tanımlanmıştır. Bir grup HS tanılı Afro-Karayip kökenli erkek hastalarda sistemik bulgularla birlikte (ateş, yükselmiş

inflamatuvar belirteçler, inflamatuvar artrit) genital lenfödemin eşlik ettiği şiddetli hastalık formu bildirilmiştir. Bu form, nekrotik deri lezyonları ve sistemik özellikler (artralji, ateş, inflamatuvar belirteçlerde artış, lökositoz, osteolitik kemik lezyonları) ile karakterize akut başlangıçlı şiddetli bir akne formu olan akne fulminans ile benzer özelliklere sahiptir. Erkek üstünlüğü, hastalık şiddeti ve süresi, hipertrofik skar oluşumu ve akne vulgaris ile ilişkisi, bu hastaların “foliküler” fenotip ile örtüştüğünü ve onun bir alt grubu olabileceğini düşündürmektedir (109).

2.6. Histopatoloji

HS'nin histopatolojik özellikleri hakkında uzun yıllar hastalığı başlatan birincil olayın apokrin bezlerdeki inflamatuvar süreç mi yoksa foliküler oklüzyon mu olduğu konusunda ciddi tartışmalar yaşanmıştır. 110 HS hastasının kontrol grubu ile karşılaştırmalı deri örneklerinin değerlendirildiği çalışmada HS hastalarından alınan 118 deri örneğinin tamamında foliküler oklüzyon tespit edilmiştir. Bunun aksine kontrol grubu hastalarından aksiller ve inguinal bölgeden alınan biyopsi örneklerinin hiçbirinde foliküler oklüzyona rastlanılmadığı belirtilmiştir (83). Erken evre lezyonların incelendiği bir başka çalışmada; foliküllerin keratin tıkaç ile tıkanması, sinüslerin ve kıl foliküllerinin etrafındaki inflamasyon HS'de sık görülen özellikler olarak bildirilmiştir (84). Apokrin alanlarda, tipik, geniş, çoklu ve grube komedonlar, foliküler oklüzyon için klinik olarak destekleyici bulgulardır. Dolayısıyla günümüzde, HS'nin içerisinde apokrin bezi de barındıran terminal foliküler epiteldeki bir bozukluk olduğu ve apokrin bezlerdeki inflamasyonun primer olay olmadığı görüşü giderek kabul görmektedir (79, 80).

HS'nin erken evre lezyonlarında görülen birincil olay; foliküler hiperkeratinizasyon sonucunda foliküler epitelin oklüzyonu ve dilate olmasıdır. Foliküler epitel bunun sonucunda proliferate olabilir ya da yok olabilir. İnflamasyon erken lezyonlarda sıklıkla belirgin değildir. Ancak, bazı olgularda nötrofil, lenfosit ve histiyositleri içeren perifoliküler infiltrat görülebilir (83). Foliküler epitelin rüptüre olması sonucu, keratin ve bakterileri barındıran içerik dermise dökülür ve inflamasyon tetiklenmiş olur. Erken evre lezyonlarında nadir de olsa apokrin bez

ve kanalı içeren inflamasyon görülebilir. Yapılan bir çalışmada, 36 hastanın sadece %5'inde apokrin bez ve kanallarda inflamasyon saptanmıştır (82).

İleri evre HS hastalarındaki biyopsi örneklerinde belirgin süpürasyon ile sinüs traktüsleri ve apse oluşumu görülmektedir. Sinüsler çok katlı yassı epitel ile döşenmiştir ve etraflarında fibrozis ve inflamasyon bulunur. Skuamöz epitel, ilişkili foliküler epitelden bu alana uzanır. İnflame sinüs traktüsleri, sıklıkla yoğun fibrozis içinde deskuame keratin ve kıl shaftları içerir. Bitişikteki bağ dokusu içinde sıklıkla, histiyosit ve keratin parçaları ile ilgili dev hücreleri içeren yoğun kronik inflamatuvar infiltrat bulunur (81). Apokrin bezler genel olarak etkilenen alanda yoktur, fakat komşu dokuda normal olarak bulunabilir. Genişlemiş fibrozis genellikle hastalığın ileri evrelerinde görülür (110, 111). HS'de derin yapılardaki inflamatuvar sürecin sonucu olarak apokrin ter bezlerinin yanısıra ekrin ter bezlerinde de tutulum görülebilmektedir.

HS'nin akut lezyonlarının incelendiği bir çalışmada, immünohistokimyasal inceleme ile lenfositik hücrelerin baskın olduğu gösterilmiştir. Lenfositik hücreler içinde de yardımcı T hücrelerinin oranı daha yüksek olarak bulunmuştur. Erken akne lezyonlarının incelendiği bir çalışmada da yardımcı T hücrelerinin oranının sitotoksik T hücrelerinden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Erken evre HS ve aknedeki benzer bulgular her ikisi arasında ortak bir mekanizmanın olabileceğini düşündürmüştür (112).

Sitokeratin (CK), epitel hücrelerinde farklılaşmanın durumu ve değişimin kökenini belirlemek için kullanılan önemli bir belirteçdir. CK17 normal deride infundibulumda bulunur; fakat HS hastalarında, infundibular keratinize epitelde bulunmadığı gösterilmiştir. Bu durum, drene olan sinüs epitelinin fragilitasını göstermektedir. Bu da rüptürün daha kolay gerçekleşmesini sağlamakta ve subkutan apse oluşumunu kolaylaştırmaktadır. HS lezyonlarındaki keratinize olmayan epitelin ve infundibular olmayan keratinize epitelin keratin ekspresyonunun, normal kıl folikülü dış kök kılıfındaki ile benzer olduğu saptanmıştır (113).

2.7. Tanı

Avrupa Dermatoloji Forumu tarafından 2015 yılında oluşturulan Hidradenitis Süpürativa Kılavuzu'nda birincil ve ikincil tanısal kriterler belirlenmiştir (1).

Tanı kriterleri: Birincil (zorunlu) kriterler:

- Öykü: 6 ay veya daha uzun süre boyunca, ayda 2 veya daha fazla tekrarlayan ağrılı ve akıntılı lezyonlar ortaya çıkması
- Yerleşim yeri: Aksilla, genitofemoral bölge, perine, gluteal bölge ve kadınlarda submammarian/inframammarian bölge tutulumu
- Belirtiler: Foliküler papül/püstül (folikülit), nodül (inflamatuvar ya da olmayan), apse gibi birincil lezyonlar ve kist, fistül/sinüs (direne/direne olmayan), çift açıklıklı psödokomedon, skar (atrofik, ağ benzeri, eritemli, hipertrofik, lineer, köprüleşmiş) gibi ikincil lezyonların bulunması.

İkincil (zorunlu olmayan) kriterler:

- Öykü: HS'ye ait aile hikayesi
- Mikrobiyoloji: Negatif ya da normal deri florası bulunan sürüntü kültürü

HS tanısı çoğunlukla karakteristik anamnez ve fiziksel muayene bulguları ile klinik olarak konur. HS tanısı için deri biyopsisi genellikle gerekmemektedir. Ancak tanının kesin olmadığı, atipik görünümlü ve tedaviye dirençli bir lezyon varlığında skuamöz hücreli karsinom gibi diğer patolojilerin dışlanması için biyopsi alınması önerilmektedir (51).

2.8. Sınıflandırma ve Şiddet Değerlendirilmesi

Kanıt dayalı tedavilerin geliştirilmesi için klinik olarak ilgili bir evreleme ve hastalık şiddeti değerlendirmesi gereklidir (114). HS için hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan çeşitli skora sistemleri bulunmaktadır. Etkinliği kanıtlanmış ve en sık kullanılanlar Hurley evreleme sistemi, Modifiye Sartorius skorlaması, HS Hekimin Global Değerlendirmesi, HS Şiddet İndeksi ve Hidradenitis Süpürativa Klinik Yanıt Değerlendirmesi'dir. Bunların hiçbirisi ideal değildir ve her birinin günlük pratikte hem avantajları hem de sınırlılıkları vardır, bu nedenle henüz bir altın standart tanımlanmamıştır.

2.8.1. Hurley Evreleme Sistemi

Hurley evreleme sistemi, rutin klinik uygulamada en yaygın olarak kullanılan HS sınıflandırma ölçeğidir. Hurley tarafından 1989 yılında önerilen bu evreleme sistemi (Çizelge 2.1), hastaları üç aşamada sınıflandırmaktadır (115). Basit ve hızlı skorlanabildiği için klinik pratikte tercih edilir.

Kalitatif ve statik bir tanımlama olması önemli dezavantajıdır. Tedavi yanıtını değerlendirmede yeterli değildir (115).

Çizelge 2.1. Hurley Evreleme Sistemi

Evre	Sınıflandırma
I	Fistül traktüsü veya skar olmadan tek/çok sayıda apse
II	Fistül traktüsü ve skar oluşumu ile tek/çok sayıda rekürren ayrık apseler
III	Hastalıklı bölgede çok sayıda (yaygın), birbiriyle ilişkili fistül traktüsleri ve apseler

2.8.2. Modifiye Sartorius Skorlaması

Hurley Sınıflamasından yıllar sonra Sartorius yeni ve daha detaylı bir sınıflama algoritması açıklamıştır. Sartorius skorlama sisteminde, hastalık tutulumu olan alanların hepsi, lezyon tipine göre bağımsız bir şekilde tek tek değerlendirilmiştir (20). Zamanla sınıflandırmanın modifiye formları oluşturulmuştur. Sartorius sınıflaması, Hurley sınıflamasına göre daha dinamik bir sınıflamadır. Lezyon karakterleri, tedavi yanıtları Sartorius sınıflamasında daha iyi bir şekilde değerlendirilebilir (Çizelge 2.2) (20).

2.8.3. Hidradenitis Süpürativa Hekimin Global Değerlendirmesi

Bir faz II çalışmasında (116) kullanılmak üzere geliştirilmiş olan Hidradenitis Süpürativa Hekimin Global Değerlendirmesi Skalası (The

Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment Scale – HS-PGA) tedaviye olan yanıtın değerlendirilmesinde en çok kullanılan sınıflama modelidir. Tüm tutulum alanlarındaki apse, fistül, inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan nodüllerin sayısı sayılarak hastalık şiddeti 6 evrede sınıflandırır. Dinamik, basit, kullanımı hızlı ve hastalık sürecini kontrol etmede faydalı bir sınıflama modelidir (116). En önemli kısıtlaması, şiddetli kategorideki hastaların belirgin heterojenite göstermeleri nedeniyle, klinik olarak önemli derecede iyileşme göstergeleri bile HS-PGA skorlarında anlamlı bir azalma izlenmemesidir (Çizelge 2.3) (1).

Çizelge 2.2. Modifiye Sartorius Skorlaması

Hidradenitis süpürativa lezyonlarının karakteristikleri	Lezyon başına puan
Anatomik bölge	
Her hangi bölge	3
Yok	0
Lezyon türleri	
Fistül	4
Nodül	2
Apse	1
Skar	1
Diğer	1
Etkilenmiş toplam alan*	
<5 cm	2
5-10 cm	4
>10 cm	8
Normal deri tüm lezyonları sınırlandırıyor mu?	
Evet	0
Hayır	6
Toplam puan	

*Etkilenen her bir bölgedeki ilgili 2 lezyon arasındaki en uzun mesafe veya etkilenen her bir bölgedeki tek bir lezyonun boyutu kaydedilir.

Çizelge 2.3. Hekimin Global Değerlendirmesi

HS-PGA Derecesi	Derece	Apse veya Akıntılı Fistül	Nodüller	
			İnflamatuvar	Non-inflamatuvar
Temiz	0	0	0	0
Minimal	1	0	0	≥ 1
Hafif	2	0	1-4	-
		1	0	-
Orta	3	0	≥ 5	-
		1	≥ 1	-
		2-5	< 10	-
Şiddetli	4	2-5	≥ 10	-
Çok Şiddetli	5	> 5	-	-

2.8.4. Hidradenitis Süpürativa Şiddet İndeksi

Hidradenitis Süpürativa Şiddet İndeksi (HSSİ), Kerdel ve ark. tarafından oluşturulan HS spesifik bir şiddet skorlamasıdır (107). HSSİ değerlendirilirken, sağ ve sol koltuk altı, sağ ve sol göğüs, sağ ve sol kasık, perianal bölge, sakral bölge ve perineal bölgelerden etkilenen alan sayısı, tutulan vücut yüzey alanı yüzdesi, eritemli/ağrılı lezyon sayısı, hastalığın çalışırken veya boş zaman aktivitelerinde günlük aktiviteler üzerinde etkisini değerlendirmeyi amaçlayan pansuman değiştirme sayısı ve ağrı hesaplanır. Toplam en düşük skor 0, en yüksek skor 19'dur. 0-7 puan alanlar “hafif”, 8-12 puan alanlar “orta” ve ≥ 13 puan alanlar “şiddetli” olarak sınıflandırılır (107).

2.8.5. Hidradenitis Süpürativa Klinik Yanıt

Bu bir sınıflama skorundan daha çok tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılan bir ölçektir. İnflamatuvar lezyon sayısının %50'den fazla azalması ve bazal değerlerle karşılaştırıldığı zaman apse ve direne olan fistül sayısında artma olmaması şeklinde iki kriterle değerlendirilir (117).

2.9. Ayırıcı tanı

Klinik olarak HS bazı hastalıklarla benzer özellikler gösterir. En önemlileri kıl köklerinden kaynaklanan enfeksiyonlardır (51). Erken HS lezyonları genellikle basit apse veya fronkül gibi lezyonları taklit eder. Bu nedenle, HS tanısı sıklıkla gözden kaçır. Tüm dünyada ortalama 7 yıllık bir tanı gecikmesi bildirilmektedir (118) (Çizelge 2.4).

Çizelge 2.4. Hidradenitis süpürativanın ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar (51)

Bakteriyel enfeksiyonlar Foliküit Furonkül Karbonkül Apse Nokardiyoz Atipik mikobakteri apsesi Granüloma inguinale Lenfogranüloma venereum Nodüloülseratif sifiliz	Diğer hastalıklar Dev komedon Akne keloidalis nuchae Akne fulminans Rozase fulminans Kutanöz Crohn hastalığı Boğulmuş inguinal herni Piyoderma gangrenozum Skrotal, vulvar, anal veya vulvovajinal fistüller
Derin mantar enfeksiyonları Blastomikoz Sporotrikoz Kromoblastomikoz Miçetoma	Kistler Pilonidal kist Epidermoid kist Bartholin kisti Steatokistoma múltipleks

	Sebase veya trikilemmal kist
--	------------------------------

2.10. Eşlik eden Hastalıklar ve Sendromlar

2.10.1. Metabolik Sendrom

Metabolik Sendrom (MetS) genellikle hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi ve obezitenin bir bileşimi olarak tanımlanır. HS ile metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi gösteren tutarlı kanıtlar olmasına rağmen, nedensel bir ilişki olup olmadığı, HS'nin kronik inflamatuvar doğasının MetS gelişimini tetikleyip tetiklemediği veya MetS'nin ilişkili özelliklerinin hastaları HS gelişmeye yatkın hale getirip getirmediği belirlenememiştir. Özellikle, HS ve obezite arasında bir ilişki olduğu öne sürülmüştür. Obez bireylerde geniş vücut yüzeyi, daha fazla ter ve mekanik friksiyon, foliküler oklüzyona sebep olabilmektedir (119). Adipoz hücreler tarafından TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimi HS patogenezinde önemli rol oynar (120, 121). Ayrıca hiperglisemi sonucunda keratinosit proliferasyonu ve lipogenezin artması, HS'de foliküler oklüzyon ve skar oluşumu için risk oluşturmaktadır (122, 123).

Diğer yandan HS'de görülen hiperandrogenik durum, periferik adipoz dokuda androgenik hormonların aromatisasyonunda artış, obezite için risk oluşturmaktadır (124). HS patogenezinde görülen TNF- α yolağındaki düzensizliklerin insülin reseptörlerinin aşağı akış sinyalini değiştirdiği ve HS'de insülin direncine ve MetS'a yol açabileceği gösterilmiştir (125). Son zamanlarda, mTORC1'in HS'de aşırı eksprese edildiği de gösterilmiştir (126). mTORC1 aşırı aktivasyonu, bozulmuş b-hücrelerinin işlevine katkıda bulunur (127, 128). mTORC1 ayrıca, insülin direncine katkıda bulunan, insülin reseptör substratı 1/2'nin (IRS1/2) fosforilasyonuna ve bozulmasına neden olan S6 kinaz aktivasyonunda rol oynar (127, 128).

HS'li hastalarda MetS prevalansının %50.6 kadar yüksek olduğu tahmin edilmektedir; bu, genel popülasyondaki metabolik sendrom prevalansından önemli

ölçüde daha yüksektir (52). Dokuz çalışmanın sonuçlarının değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında (129), HS'nin hipertrigliseridemi, yüksek, düşük yoğunluklu lipoprotein ve hatta MetS ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan diğer meta-analiz çalışmalarında da benzer sonuçlar bildirilmektedir (130, 131)

HS şiddetinin, HS ve MetS arasındaki ilişki üzerine etkisi henüz belirlenmemiştir. Bazı çalışmalarda ilişki saptanmasa da Miller ve ark. nın çalışmasında şiddetli HS hastalarında daha yüksek MetS oranları bildirilmiştir (132).

2.10.2. Kardiyovasküler komorbiditeler

HS'li hastalarda yüksek sigara içme oranı ile birlikte MetS'un, kardiyovasküler hastalık ilişkili ölüm riskinin artmasına katkı sağladığı düşünülmektedir (122).

Egeberg ve ark. HS ile kardiyovasküler ilişkili advers olay riski ve mortalite arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Ateroskleroz (TNF- α ve CRP düzeylerinde artış), miyokard enfarktüsü, iskemik inme, kardiyovasküler ilişkili mortalite ve HS arasında ilişki saptanmıştır. İlginç bir şekilde, HS'li hastalarda kardiyovasküler ilişkili ölüm riski, şiddetli sedef hastalığı olan hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur (122).

Danimarkada yapılan bir kesitsel çalışmada bu risk faktörlerinin ve sonuçlarının altında yatan fizyolojik parametreler araştırılmıştır (133). Yaşa ve cinsiyete göre ayarlanmış bu çalışmada, HS grubunda kontrollere göre önemli ölçüde daha yüksek bir kalp atım hızı saptanmış, ancak HS ile atriyal fibrilasyon arasında hiçbir ilişki bulunamamıştır.

HS'li hastalar için risk sınıflandırması açısından, İspanya kaynaklı kesitsel bir çalışmada HS'li 60 hasta için, 10 yıl içinde koroner kalp hastalığı gelişme riskini tahmin etmek için köklü bir koroner risk değerlendirme aracı olan Framingham risk skorunu kullanılmıştır. Aynı zamanda karotis ultrasonu yapılan hastaların %36.6'sında karotis plakları gözlemlenmiştir. Plağı olan hastalar daha yaşlı ve

hastalık süreleri de daha uzundu. Orta-şiddetli HS'ye sahip olan bu hastaların plaksız HS'li hastalara göre daha sık sigara içtikleri belirlenmiştir (134).

Sonuç olarak, bu çalışmalar, HS'li hastaların MetS gibi risk faktörlerinin yanı sıra iskemik inme, miyokardiyal enfarktüs ve kardiyovasküler ilişkili mortalite gibi olumsuz sonuçlara sahip olma olasılığının daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır.

2.10.3. Endokrin komorbiditeler

HS hastalarında DM prevalansı genel popülasyona göre yüksek olup, %10.6-24.8 gibi geniş aralıkta değişmektedir (131, 135, 136). İnsülin direnci ile ilgili olarak mTOR'un (mammalian target of rapamycin) HS patogenezindeki rolü dikkate alınmalıdır. mTOR, mitojenlere, besinlere, insülin ve sitokinler dahil hormonlara yanıt olarak hücre büyümesini ve metabolizmasını düzenleyen bir sitoplazmik kinazdır (137). Çeşitli çalışmalar, diyabet patogenezinde öncü bir role sahip olduğunu göstermiştir. Daha yakın zamanlarda, mTOR ekspresyonunun, HS hastalarının lezyonel ve lezyonsuz derisinde kontrollere göre arttığı bulunmuştur. Bu nedenle mTOR, HS ile insülin direnci/diyabet arasındaki moleküler bağlantılardan biri olarak düşünülebilir. Diyabetik olmayan HS hastalarında glukoz toleransında düzensizlik ve insülin direncinin gösterilmesi, HS'nin endokrin düzensizlik için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (136, 138). Şimdiye kadar, sadece bir çalışma, tip I DM HS ile ilişkilendirmiştir ki, bunun da endokrin fonksiyon bozukluğundan daha çok otoimmün komorbidite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (139).

Polikistik over sendromu (PKOS) genç kadınlarda obezite ve metabolik sendrom ile ilişkili olması ve ağır psikososyal yükü bakımından HS ile benzer özelliklere sahiptir. Bu benzerlikleri esas alarak Garg ve ark. (136) ABD'nde 55 milyon hastadan oluşan bir çoklu sağlık sistemi analitik platformunu kullanarak kesitsel analiz çalışması ile PKOS ve HS arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Çalışmada HS'li hastalar arasında PKOS prevalansı (%9.0) HS olmayan hastalara (%2,9) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. HS'li hastaların PKOS'a sahip olma olasılığı, %95 güven aralığı ile HS olmayan hastalardan 2.14 kat daha

fazlaydı. Özellikle, PKOS ile HS ilişkisinin gücü, PKOS ile obezite ve DM ilişkisinin gücü ile benzerdi (136).

2.10.4. Romatolojik komorbiditeler

HS ve spondiloartrit arasındaki ilişki ortak patogenetik mekanizmalarla açıklanmaktadır (140, 141). Spondiloartrit, birbiriyle ilişkili bir grup kronik otoinflamatuvar romatizmal hastalıktır (142). Spondiloartrit tanısı, esas olarak sakroileit ve spondilit gibi spinal, periferik artrit, entezit ve daktilit gibi periferik özellikler içeren spondiloartrit bulgularının yanı sıra eklem dışı belirtilerin (üveit, psoriasis ve inflamatuvar bağırsak hastalığı [İBH]) varlığına dayanır. HS hastalarında en sık aksiyal, daha az periferik artropatiler (entezit ve daktilit) görülmektedir (142). Rondags ve ark. nın 2017 ve 2018 yıllarında Fransa ve Hollanda'da yaptığı çalışmada genel popülasyon ve HS hastaları arasında spondiloartrit ve aksiyal spondiloartropati prevalansı (%9.1 ve %28.2) anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (143). Periferik artropatiler içerisinde en çok diz ekleminin etkilendiği belirtilmektedir.

Literatürde Sjögren hastalığı, sistemik lupus eritematozus ve HS birlikteliği olan vakalar da bildirilmiştir (139, 144).

2.10.5. Gastrointestinal komorbiditeler

İBH, esas olarak Crohn hastalığı ve ülseratif kolit (ÜK) ile temsil edilen bir grup kronik bağırsak hastalığıdır (145). HS ve İBH arasında ilişki tam olarak bilinmemektedir. Her iki durumda da bir immün dengesizliğin rolünü destekleyen son kanıtlara dayanarak, İBH ve HS arasındaki ortak etiyopatogenetik mekanizmalar ileri sürülebilir. Farklı hipotezler 2 hastalık arasındaki ortak özelliklere dikkat çekmektedir. İL-23 ve Th17 inflamatuvar yollarındaki immün yanıt bozukluğu, TNF- α inhibitörleri ile tedaviye yanıt alınması, HS ve Crohn hastalığı için sigaranın tetikleyici olması, genetik yatkınlık, perianal yerleşimli klinikde HS ve kutanöz Crohn hastalığının birbirinden ayırt edilmesinin zor olması bu duruma örnek verilebilir (146). HS'de ÜK'nin daha az görülmesine sebep olarak

bu hastalarda yüksek sıklıkta rastlanan sigara kullanımının ÜK gelişimi için koruyucu etkisi ileri sürülmüştür. HS ve İBH birlikteliği olan hastalarla sadece HS'si olan hastalar arasında fenotip farklılığı dikkat çekmektedir (malnutrisyon, iştah azlığı, kilo kaybı). Deckers ve ark. nın (147) 1076 HS hastası arasında yaptığı çalışmada obezite prevalansı sadece HS olan hastalarda %31.4 iken, HS ve İBH'si olan hastalarda %14 bulunmuştur.

HS'li hastalar arasında İBH prevalansı % 2.8-3.3'tür (Crohn hastalığı için %0.8-2.5; ÜK için %0.8-1.3) (147, 148). Bu veriler, Crohn hastalığı ve ÜK için sırasıyla %0.3 ve %0.5'e ulaşan genel popülasyondaki prevalansları ile karşılaştırıldığında İBH gelişme riskinin HS'li hastalarda daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır (149). Aynı zamanda, Crohn hastalığı veya ÜK'li hastalarda %25'e varan HS prevalansının olduğu bildirilmiştir (150).

2.10.6 Malignite

HS ve malignite arasındaki ilişki daha yeni bir araştırma alanıdır. Retrospektif bir çalışma (n=2119), HS hastalarında melanom dışı deri kanseri, bukkal kanser ve birincil karaciğer kanseri risklerinin önemli ölçüde arttığını göstermiştir. Ancak, bu çalışmada her bir solid tümör için vaka sayısının düşük olması önemli bir sınırlılık olarak göze çarpmaktadır (151).

HS ve lenfoma arasındaki ilişki iyi bilinmemektedir. HS'nin neden olduğu kronik inflamatuvar durumun, malign lenfomalara yol açan hücre popülasyonları oluşturduğu düşünülmektedir (152). Yapılan çalışmalarda anlamlı sonuçlara ulaşılamamıştır.

Skumöz hücreli karsinom (SHK) HS'de bildirilen ana deri kanseri türüdür (153). HS hastalarında SHK'nin yaklaşık prevalansı %4.6'dır. Şimdiye kadar yaklaşık 85 vaka bildirilmiş olup, büyük çoğunluğu erkek hastalardır (erkek/kadın oranı; 4/1). HS başlangıcından itibaren ortalama ortaya çıkma süresi 25 yıldır (153). Kronik HS hastalarında ağırlı, inflamatuvar lezyonlarda malin dönüşümü ayırt etmek çok zordur. Diğer kutanöz SHK vakalarına göre daha agresif seyir gösterir. Şu ana

kadar HS ile ilişkili SHK vakalarında HPV enfeksiyonunun rolü tam olarak belirlenememiştir (153).

2.10.7. Psikiyatrik komorbiditeler

Hastalık belirgin bir psikiyatrik morbiditeye sahiptir. Yapılan çalışmalar, HS hastalarının belirgin fiziksel, sosyal ve emosyonel problemler yaşadıklarını göstermektedir (22). HS'nin fiziksel semptomları utanç duygusu ve sosyal izolasyona neden olabilir. Koku, skarlar ve kaşıntıyla ilgili utanma hissi damgalanma (stigmatizasyon)'ya yol açabilir. HS hastaları hastalıktan kaynaklanan çok sayıda apse, skar, akıntı, kanama vb. nedeniyle değerli olmadıklarını düşünebilmektedirler. Akıntılı lezyonlar cinsel ilişkiyi sınırlayabilmekte, bu da eşler arasındaki yakın ilişkide ciddi sıkıntılara yol açabilmektedir (103).

Danimarka'dan yapılan bir çalışmada HS hastalarının 1/3'de psikiyatrik sorunlar saptanmıştır. İşsizlik ve sigara psikiyatrik morbiditenin temelinde yatan en önemli nedenler olarak saptanmıştır (154). Yapılan çalışmalarda depresyon/bipolar bozukluk, anksiyete gibi psikiyatrik hastalıkların HS başlangıcından ortalama 3 yıl sonra ortaya çıktığı bildirilmiştir. HS ve şizofreni arasında ilişkiyi değerlendiren literatüre bakıldığında şizofreni tedavisinde kullanılan 2. nesil antipsikotiklerin metabolik yan etkilerinden (obezite ve MetS) dolayı uzun süre kullanımda HS gelişimi için risk yaratabileceği düşünülmektedir. Diğer yandan HS hastalarının lezyonel deri örneklerinde ve şizofreni hastalarında ataklar sırasında serum ve BOS örneklerinde artmış TNF- α , IL1- β ve IL-10 düzeylerinin gösterilmesi her iki hastalığın ortak patogenetik mekanizmasının olabileceğini düşündürmektedir (155).

Matusiak ve ark. HS hastalarında yaşam kalitesini anlamlı derecede azaltacak cinsel yaşamda bozulma, işe devamsızlık, işsizlik, içe kapanma (stigmatizasyon) ve yalnızlık duyguları gibi faktörlere dikkat çekmektedir (156). Kanada'dan yapılan bir çalışmada HS'li erkek hastalarda seksüel fonksiyon bozukluğu, seksüel yaşam kalitesinde azalma, HS'li kadın hastalarda seksüel stres bozukluğu kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (157). 7732

HS ve 4,354,137 genel populasyon arasındaki karşılaştırmalı çalışmada HS hastalarında intihar etme riski daha yüksek bulunmuştur (158). Başka bir çalışmada psoriasis hastalarına göre HS hastalarında psikiyatrik hastalıklarının daha yaygın olduğu belirtilmektedir (sırasıyla, %19.1 ve %24.1) (159). HS hastaları arasında madde kullanım sıklığı da kontrollere göre daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla,%4 ve %2) (160).

2.10.8. Foliküler Oklüzyon Sendromları

1951'de akne konglobata, HS ve saçlı derinin disekan selülitinin birlikteliği ilk olarak üç hastada “foliküler oklüzyon triadı” olarak tanımlandı. Daha sonra dördüncü bir foliküler bozukluğu olan pilonidal sinüs bu tanıma eklenerek “foliküler oklüzyon tetradı” olarak adlandırılmıştır. Her bir bozukluğun tek tek veya ikili kombinasyon olarak ortaya çıkması nadir olmamakla birlikte, bir sendromun parçası olarak hepsinin birlikte görülmesi nadirdir. Ortak patogenetik mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir (51).

2.10.9. Otoinflamatuvar Sendromlar

PASH, PsAPASH, PAPASH, PASS ve SAPHO sendromları gibi HS ile ilişkili otoinflamatuvar sendromlar, IL-1 aktivasyon veya sinyal yolağındaki anomaliler olarak kabul edilir (51). HS ile ilişkili bu sendromlar ve klinik özellikleri Çizelge 2.5’de özetlenmiştir.

Çizelge 2.5. HS ile ilişkili otoinflamatuvar sendromlar ve klinik özellikleri.

Klinik özellikler										
Akronim	PsA	Piyojenik artrit	PG	Akne	HS	AS	Sinovit	Püs- tüloz	Hiper- ostoz	Osteit
PASH	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-
PsAPASH	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-
PAPASH	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-
PASS	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-
SAPHO	-	-	-	+	+/-	-	+	+	+	+

AS; ankilozan spondilit, PG; piyoderma gangrenozum, PsA; psoriatik artrit

2.10.10.Genodermatozlar

HS ile ilişkili genetik bozuklukları tanımlayan birden çok olgu raporu yayınlanmıştır. Bu genetik bozuklukların çoğunluğu foliküler keratinizasyonu ya da foliküler tıkanıklığı etkilemekte olup HS ile ortak bir etiyopatogenetik yolağı paylaşabilirler. Söz konusu genetik bozukluklara örnek olarak KID sendromu, Dowling-Degos hastalığı, pakionişi konjenita (Jackson-Lawler tipi), Down sendromu verilebilir (19).

2.11. Komplikasyonlar

HS'nin akut ve kronik komplikasyonları lokal, bölgesel veya sistemik olarak 3 gruba ayrılır (Çizelge 2.6).

Çizelge 2.6. HS komplikasyonları (51).

Lokal	Bölgesel	Sistemik
Enfeksiyon	Sakral bakteriyel osteomyelit	Sepsis
Selülit	Lumbosakral epidural apse	Artropati
Skar	Üretral, mesane, rektal veya peritoneal fistüller	Kronik yorgunluk
Anal/perianal fistüller	Hareket kısıtlılığı	Anemi
Anal, rektal, preputial, üretral darlıklar		Poliklonal gamopati
Lenfadenopati		Hipoproteinemi
Lenfödem		Amiloidoz
Masif genital ödem		Depresyon, intihar düşüncesi
Skrotal elefantiyazis		
Liken simpleks kronikus		

Skvamöz hücreli karsinom		
--------------------------	--	--

Birden fazla komplikasyon bir arada bulunabilir ve basit formlardan daha karmaşık formlara geçiş meydana gelebilir. İleri evre, tedavi edilmemiş hastalar komplikasyonların en sık görüldüğü hasta grubu olarak değerlendirilir. HS'nin erken tanı, tedavi ve düzenli izlemi, hastalığın ileri evrelere geçmesinin ve komplikasyonların önlenmesi, böylece yaşam kalitesinin iyileştirilmesi açısından çok önemlidir (1).

2.12. Tedavi

HS'de tam bir medikal kür sağlayacak tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Tedavide birçok seçenek kullanılmaktadır. HS tedavisinde amaç lezyon oluşumunu önlemek, oluşmuş olan lezyonları kronik sinüs traktüslerine dönüşmeden tedavi etmek, nodüllerin ve sinüs traktüslerinin geniş skarlara dönüşmeden gerilemesini sağlamaktır (51). Çoğu hastada medikal ve cerrahi tedavilerin kombinasyonu önerilmektedir (161). Medikal tedaviler atak sıklığını ve süresini, inflamasyon ve akıntıyı azaltmayı amaçlarken, cerrahi girişimler geri dönüşümsüz olarak hasarlanmış derinin uzaklaştırılmasını, nüks için kaynak oluşturan dermal sinüs traktüslerini ve tünelleri ortadan kaldırmayı amaçlar (162). İleri evre hastalarda cerrahi öncesi anti-inflamatuvar tedavi ile etkilenen bölgenin küçültülmesi, inflamasyonun baskılanması daha sınırlı bir cerrahi işlem yapılmasına olanak sağlamaktadır (163,164).

Tedavi yaklaşımları, yaşam biçimindeki değişiklikleri, topikal tedaviler, oral antibiyotikler ve retinoidler, biyolojikler, hormonal tedaviler, lazer tedavileri ve cerrahi girişimleri kapsar.

2.12.1. Yerel (topikal) Tedaviler

Bu grupta topikal antibiyotikler ve antibiyotik dışı topikal tedaviler yer almaktadır.

Topikal olarak kullanılan klindamisin %0,1'lik losyon formu, etkinliği kontrollü çalışma ile gösterilmiş tek preparattır. Klindamisin etki mekanizması,

50s ribozomal alt üniteye bağlanarak transpeptidasyonu bozup bakteriyostatik etki oluşturmaktır. Yapılan bir çalışmada, ilacın en çok folikülit, papül, püstül gibi yüzeysel lezyonlara etkili olduğu, buna karşın derin lezyonlarda etkisinin sınırlı olduğu gösterilmiştir (165). Ek olarak, 1998'de Jemec ve Wendelboe günlük olarak kullanılan klindamisininin Hurley evre I ve II HS hastalarında 16 hafta sonrasında ağrıyı, püstül ve apse sayısını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (166). Klindamisininin kullanımı lokalize Hurley Evre I ve hafif Hurley Evre II'de önerilmektedir. Losyon formu genellikle günde iki kez olmak üzere toplamda üç ay süreyle kullanılır. Sistemik olarak kullanımına göre topikal formların yan etkileri sınırlıdır. Batıcı tarzda ağrı, deri irritasyonu ve bakteriyel direnç görülebilecek yan etkileridir (1).

Topikal rezorsinol, keratolitik, antipruritik ve antiseptik özelliği olan bir eksfoliyandır. 12 hastanın tedavi edildiği bir çalışmada %15'lik formu kullanılmış ve alevlenmeler sırasında günde iki kez uygulamadan sonra Hurley evre I ve II hastalığı olan hastalarda inflamatuvar nodüllere bağlı ağrının azaldığı gösterilmiştir (167). Başka bir çalışmada Hurley I ve II toplam 32 hastaya 30 gün boyunca günde 2 kere %15'lik rezorsinol krem uygulanmıştır. Hastaların %19'unda 7 gün sonra, %84'ünde 30 gün sonra inflamatuvar lezyonlarda klinik gerileme gözlemlenmiştir (168). Resorsinol %15'lik formu tekrarlayan Hurley Evre 1 ve Evre 2 HS hastalarında yağ ya da sulu kremler şeklinde önerilmektedir. Şiddetlenme olduğu dönemlerde günde iki kez sürülmelidir. Alevlenme geriledikten sonra günde bir kez şeklinde idame tedavisi önerilmiştir. Bilinen yan etkileri, içeriğine bağlı olarak gelişen irritan kontakt dermatit ve nadir de olsa görülebilen sistemik toksisitesidir (1).

Diğer topikal tedaviler azelaik asit, adapalen, benzoil peroksit ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Uzman görüşlerine dayanarak bu tedavi seçeneklerinin erken evre hastalıkta faydalı olabileceği düşünülmektedir (169).

2.12.2. Sistemik Tedaviler

2.12.2.1. Sistemik Antibiyotikler

HS tedavisinde sistemik antibiyotiklerin antibakteriyel etkinliğinden daha çok antiinflamatuvar etkinliğinden faydalanılmaktadır.

Tetrasiklin. Tetrasiklinler, 30s ribozomal alt ünitesine bağlanarak bakteriyostatik etki gösterirler. Ayrıca nötrofil migrasyonu ve kemotaksisi inhibe eder. Proinflamatuvar sitokinleri (İL-1 β ve TNF- α) baskımlarken antiinflamatuvar sitokinlerin (İL-10) salınımını artırır. Anjiyogenezi inhibe eder (170). Topikal klindamisinle karşılaştırmalı küçük bir randomize kontrollü çalışmada iki tedavi seçeneği arasında anlamlı bir tedavi yanıt farklılığı saptanmamıştır (168).

Tetrasiklin ailesinin (tetrasiklin, minosiklin, doksisisiklin, limesiklin) özellikle Hurley Evre 1 ve Hurley Evre 2'nin erken dönemlerinde kullanımı önerilir. Çalışmalarda tetrasiklin 500 mg günde iki kez, üç ay süreyle kullanılmıştır. Klinik gereklilik durumunda bu tedavi süresi uzatılabilmektedir (171). Gebelerde kontrendikedir. Kalıcı diş lekelenmesi yan etkisi nedeniyle dokuz yaş altı çocuklarda önerilmemektedir. Fotosensitive nedeniyle, doğrudan güneş maruziyetinden kaçınılması önerilir. Böbrek yetmezliği durumunda ise birikici etkisi nedeniyle karaciğer toksisitesi, azotemi, hiperfosfatemi ve asidoza neden olabilir. Tetrasiklinler demir preparatları, antiasit ve sütle birlikte tüketilmemelilerdir (1).

Klindamisin ve rifampisin kombinasyonu. Klindamisin, 50s ribozomal alt ünitesine bağlanarak transpeptidasyonu inhibe edip, bakteriyostatik etki gösterirken, rifampisin DNA bağımlı RNA polimerazı inhibe ederek bakterisidal etki gösterir. Antibakteriyel etkilerinin yanı sıra, her iki antibiyotiğin de bağışıklık sistemi üzerinde belirgin bir etkisi olduğu bilinmektedir. Rifampisin hafif derecede immunosupresif bir ajandır. T hücre fonksiyonunu baskılar, IL-1 β ve TNF- α salgılanmasını engeller, IL-6 ve IL-10 salgılanmasını artırarak bağışıklık sistemi üzerine etki gösterir (172, 173). Rifampisin güçlü bir şekilde sitokrom p450 sistemini aktive ettiği için tedavi öncesi ilaç etkileşimi açısından hastalar iyi değerlendirilmelidir. Klindamisinin ise immun sistemi güçlendirici etkileri vardır. Bunu kemotaksisi ve fagositozu güçlendirip aynı zamanda TNF ve İL-6 düzeylerini artırarak yapar (174, 175). Dört farklı çalışmada bu antibiyotik kombinasyonunun (değişken dozlarda) faydalı olduğu kanıtlanmıştır (176-179).

Aktif inflamasyonun bulunduğu herhangi bir Hurley evresinde bu kombinasyonun kullanılması önerilir (1). Klindamisin, 300 mg günde iki kez, rifampisin 600 mg günde tek doz veya 300 mg günde iki kez kullanılır. Tedavi süresi 10 hafta olarak belirlenmiştir. (1) Rifampisin aktif tüberküloz (TBC) tedavisinde kullanılan temel ilaçlardan biridir. HS için 10 haftadan uzun süreli rifampisin tedavisi alan hastalarda direnç gelişebilmektedir. Bilinen risk faktörleri olan veya TBC insidansının yüksek olduğu bölgelerden gelen hastaların rifampisin ve klindamisin ile tedaviye başlamadan önce latent TBC taramasından geçirilmesi önerilir (180).

En sık bulantı, kusma ve diyare gibi gastrointestinal yan etkiler bildirilmiştir. Ek olarak rifampisin vücut sıvılarında kırmızı, turuncu renk değişikliğine neden olur. Daha nadir olarak, C. difficile koliti ve kandidiyal vulvovajinit de görülebilmektedir (181). Klindamisinin gebelik kategorisi B olup, konjenital anomali riskini arttırdığı bilinmektedir (182). Oral kontraseptif kullanan HS'li kadın hastalar rifampisin etkileşimi nedeniyle ek bir korunma yöntemi kullanmalıdır.

Rifampisin, moksifloksasin ve metronidazolun üçlü kombinasyonu. Şiddetli ve tedaviye dirençli hastalarda, rifampisin, moksifloksasin ve metronidazolun üçlü kombinasyonu, alternatif bir tedavi seçeneğidir. Metranidazol, antiprotozoal bir ajan olarak gram negatif anaerobik bakterilere de etkilidir. Bu etkiyi serbest oksijen radikallerine neden olup, DNA zincirlerinde kırık oluşturarak yapar. Aynı zamanda İL-1 β , İL-6, İL-8, İL-12, IFN- γ ve TNF- α 'yı baskılayarak immunsupresif etki gösterir. Kandan dokulara lökosit migrasyonunu inhibe eder (183). Moksifloksasin, geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. DNA topoizomeraz inhibisyonu yaparak gram pozitif, negatif ve atipik respiratuar patojenleri inhibe eder. S. aureus ve S. pyogenes üzerinde etkilidir. Ek olarak İL-1 α ve TNF- α salınımını monositler aracılığıyla inhibe eder (184). Retrospektif bir çalışmada, 28 HS'li hasta 10 mg/kg/gün rifampisin, 400 mg/gün moksifloksasin ve 500 mg günde üç kez metranidazol kullanılmıştır. Planlanan tedavi süresi 12 hafta olarak belirlenmiştir. 28 hastanın 16'sında tam remisyon, 12'sinde kısmi yanıt elde edilmiştir. Nörolojik yan etkiler sebebiyle metronidazol altıncı haftada tedavi protokolünden çıkarılmıştır (185).

Metronidazolun en sık yan etkisi bulantı, baş ağrısı ve ağızda metalik tat hissidir. Aynı zamanda santral ve periferik sinir sistemi üzerine toksik etkileri vardır (186). Moksifloksasinin yan etkileri bulantı, diyare ve baş dönmesidir. Ek olarak ölümcül QT uzamalarına neden olabilir. Antiaritmik ilaçlarla birlikte kullanımı sırasında bu etkisi dikkate alınmalıdır (184)1.

Ertapenem. Ağır şiddetli vakalarda diğer bir seçenek intravenöz antibiyotik tedavisi olabilir. Join-Lambert ve ark. nın çalışmasında şiddetli 30 HS hastasına 1g/gün dozunda intravenöz ertapenem tedavisi uygulamıştır. 6 haftalık tedavi sonrası hastalar üçlü antibiyotik tedavisi ile takip edilmiştir. 6 haftalık intravenöz ertapenem tedavisi sonrası Sartorius skorunda anlamlı düşüş saptanmıştır (187).

Dapson. Dapson bakteriyostatik bir sulfon grubu anti-mikrobiyal ilaçtır. Sülfonamidlerin etki mekanizmasına benzer olarak dihidropteroat sentetazın aktif bölgesi için paraaminobenzoik asit ile kompetitif olarak yarışarak dihidrofolik asit sentezini inhibe eder ve mikroorganizmaların büyümesini durdurur (188). Dapson antiinflamatuvar etkisini nötrofil kemotaksisini inhibe edip, inflamasyon alanına nötrofil göçünü önleyerek yapar. Ayrıca dapsonun IL-8, PGD2 ve TNF- α gibi inflamatuvar mediatörlerin salınımı da inhibe ettiği gösterilmiştir (189). HS'de dapson kullanımını değerlendiren en büyük çalışma, günde 50-200 mg ile tedavi edilen 24 hastanın retrospektif incelemesidir (190). Tedavi edilen hastaların sadece 9'unda iyileşme görülmüştür. HS'li hastalarda kullanımına yönelik iki randomize kontrollü çalışmada ise hastalarda 50-150 mg/gün dozunda kullanılmış, 4-12 haftalık süre içerisinde anlamlı klinik yanıt elde edilmiştir (191). İlaç kullanımı öncesi hastanın tam kan sayımı, retikülosit, renal ve hepatik fonksiyonları gözden geçirilmelidir. Glukoz-6 fosfat dehidrogenaz düzeyleri kontrol edilmelidir. İlaç HS'li hastalarda sıklıkla Hurley Evre 1 veya 2 de kullanılmalıdır. Tedavi birinci veya ikinci basamak tedavi seçenekleri fayda etmediği zaman düşünülmelidir. Tavsiye edilen dozu; 25-250 mg/gün şeklindedir. Tedavi süresi değişkendir. Yanıta bağlı değişmekle birlikte, en kısa tedavi süresi üç aydır (1).

2.12.2.2. Antiinflamatuvar Tedaviler

Kortikosteroidler. Hem intralezyonel enjeksiyon, hem de sistemik tedavi şeklinde HS tedavisinde kullanılmaktadır. HS tanılı hastalarda tekrar eden inatçı lezyonlarda, akut alevlenmeler sırasında inflamasyonun hızlı gerilemesini sağlamak amacıyla triamsinolon asetonid (5-10 mg/ml) intralezyonel olarak uygulanabilir (29). Bir prospektif vaka serisinde (toplam 36 hasta), 10 mg/mL (ortalama 0,75 mL) triamsinolon asetonid enjeksiyonunun, uygulamadan 1 gün ve 1 hafta sonra, inflame nodül ve apselerde ağrı ve inflamasyon belirtilerini azaltmada faydalı olduğu bildirilmiştir (192). Monoterapi şeklinde kullanılabileceği gibi, sistemik tedavilerle de kombine edilebilir. Klinik yararlılık 48-72 saat sonra başlar. Bilinen lokal yan etkileri arasında atrofi, pigment değişiklikleri ve telenjiyektazi yer almaktadır.

Sistemik kortikosteroidler proinflamatuvar sitokin salınımını azaltarak antiinflamatuvar, immunsupresif, antiproliferatif ve vazokonstriktif etki gösterirler. HS hastalarında sistemik kortikosteroid kullanımı konusundaki veriler kısıtlıdır. Akut alevlenmelerin kısa sürede ve hızlı baskılanmasında etkili olan kurtarıcı ilaç olarak görülmektedir. Doz azaltımı sonrası meydana gelebilecek akut alevlenmeleri baskılamak amacıyla, ikinci bir immunmodulator ilaç kullanımı tavsiye edilmektedir (1). Sistemik kortikosteroidlerin iyi bilinen ve sık görülen hipertansiyon, glukoz intoleransı, gastrit, kilo artışı, osteoporoz, adrenal supresyon ve duygu durum bozukluğu, katarakt gibi yan etkilerinden dolayı uzun süre kullanılamamaktadır. İlaç etkileşimine sebep olduğundan rifampisin, eritromisin ve klaritromisin ile birlikte kullanılmamalıdır (1). Sistemik kortikosteroidler 0,5-0,8 mg/kg/gün oral prednizolon şeklinde başlanırlar, akut alevlenmeleri baskılamak için kısa süreli kullanımları tavsiye edilmektedir. Düşük doz (10 mg/gün) sistemik prednizolonun kullanıldığı 13 hastanın katıldığı bir çalışmada, 4-12 haftalık tedavi takip periyodunda, 5 hastada remisyon, 6 hastada ise kısmi remisyon elde edilmiştir (193). Enfeksiyon şüphesi veya varlığında kortikosteroid kullanımı kontrendikedir.

Siklosporin. Kalsinörin inhibisyonu ile güçlü bir immünsupresif etkiye sahiptir. Spesifik olarak T lenfositleri inhibe eder. Böylece TNF- α ve İL-2 sekresyonu azaltır. Aynı zamanda siklosporinin lenfokin sentezini azaltarak T hücre aktivasyonunu engellediğine ve dolaylı yoldan keratinosit proliferasyonunu inhibe ettiğine inanılmaktadır (194). Siklosporinin HS’de kullanımı ile ilgili veriler vaka

raporları ile sınırlıdır. Anderson ve ark. nın yaptığı 18 hastalık bir vaka serisinde 0,5-34 ay arasında değişen bir tedavi sürecinde 2-3,5 mg/kg/gün dozunda yapılan tedavi sonrası hastaların sadece ikisinde anlamlı iyileşme bildirilmiştir. 7 hastada kısmi yanıt alınırken 9 hasta tedaviye yanıtızsız olarak değerlendirilmiştir (195).

Siklosporin kullanımı öncesi hastalar, kan basıncı, aktif enfeksiyon ve malignite yönünden taranmalıdır. Tam kan, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, lipid profili, magnezyum ve potasyum da tedavi öncesi tetkik edilmelidir. HS için önerilen her 3 basamak tedaviye de yanıtızsızlık durumlarında siklosporin ile tedavi planlanmalıdır. Tedavi dozu ve süresi hakkında kesin bir bilgi yoktur. Yapılan çalışmalarda, 2-6 mg/kg/gün başlanıp, 6 hafta-7 ay gibi değişken sürelerde kullanılmıştır (196, 197). Siklosporin tedavisinin en önemli yan etkileri nefrotoksisite, hipertansiyon ve immünsüpresyondur. Diğer yan etkileri; hiperlipidemi, gingival hiperplazi, hipertrikoz, bulantı, kusma, karın ağrısı, baş ağrısı, enfeksiyon ve malinite gelişimidir (198).

2.12.2.3. Diğer Sistemik Tedaviler

Hormonal tedaviler. Seks hormonlarının HS patogeneğinde etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte, hastalığın genellikle puberte sonrası ortaya çıkması, hasta popülasyonunda kadın hasta hakimiyeti, perimenstrual dönemde ve hamilelikte alevlenme gibi durumlar hormonların hastalık üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir. Özellikle hiperandrojenizm bulguları olan kadın hastalarda, serum testosteron seviyeleri yüksek olan hastalarda tedavi planında gündeme gelmelidirler. Siproteron asetat ve östrojen deriveleri ile HS'li hastalarda tedavide fayda sağlanmıştır. Progesteron deriveleri testosteron benzeri etki yaratarak, şikayetlerin artmasına neden olmaktadır. Siproteron asetatın 50-100 mg/gün dozunda kullanımı, yapılan çeşitli çalışmalarda faydalı bulunmuştur (199). 20 hastanın spironalakton 100 mg/gün ile tedavi edildiği bir çalışmada, üç aylık takipte 17 hastada hastalık kontrolünde başarı sağlandığı bildirilmiştir (200).

Hormonal preparatlar baş ağrısı, memede hassasiyet, bulantı, dismenore, kilo artışı, sinüzit, influenza benzeri semptomlar gibi yan etkilere sahiptir. Hastalar

tedavi öncesi ve sonrası kardiyak yan etkiler ve trombofili açısından kardiyojoloji tarafından değeriendirilmeli, lipit profili, böbrek ve karaciğer fonksiyonları açısından tetkik edilmelidir (1).

Çinko. Çinko, doğal ve kazanılmış bağışıklık sisteminde çok önemli bir rol oynar. T hücrelerinin diferansiyasyonu ve fonksiyon kazanmasında önemlidir. Aynı zamanda, İL-6, İL-1 β ve TNF- α üretiminde artışa neden olur.

Yapılan bir pilot çalışmada 90 mg/gün dozunda çinko glukonat tedavisi alan 22 hastanın sekizi tam remisyona, 14'ü ise kısmi remisyona ulaşmıştır (201). İzlemede günlük doz 30-60 mg'a düşürüldüğünde hastalarda yeni ataklar görüldüğü bildirilmiştir. 2016 yılında Hurley evre I ve II hastalığı olan 66 hastanın günde 90 mg çinko glukonat ve günde iki kez topikal antiseptik %2'lik triklosan ile tedaviye yanıtını değeriendiren retrospektif bir çalışma yapılmıştır. 3 aylık çalışma sonucunda başlangıç değeriilerle karşılaştırıldığında hem MSS hem de DYKİ de anlamlı düşüş saptanmıştır (202). Sonuç olarak, çinko glukonat, hafif-orta derecede inflamasyonu olan HS hastalarında faydalı olabilir. Bulantı, kusma ve diyare en sık bildirilen yan etkileridir (203).

Retinoidler. En son Kuzey Amerika kılavuzunda izotretinoin'e literatürde bildirilen tutarsız yanıt oranları nedeni ile 2. veya 3. basamak tedavi seçenekleri arasında yer verilmiştir. İzotretinoinin HS'deki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak fayda gören hastalarda etkinliğin foliküler oklüzyonda azalma ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (204). Son zamanlarda, mTORC1 aktivitesinin HS hastalarında izotretinoin tedavisinin sonucunu tahmin etmede rol oynayabileceği öne sürülmüştür. mTORC1 protein kompleksi, HS lezyonlarında aşırı eksprese edilen bir proinflamatuvar sitokin olan Th17 farklılaşmasını destekler. mTORC1'in izotretinoin aracılı baskılanmasının bazı HS hastalarında gözlemlenen olumlu sonuçları açıkladığı öne sürülmüştür, ancak bu hipotez henüz klinik verilerle doğrulanmamıştır (205). İzotretinoinin HS tedavisinde kullanılması, hastalığın akne vulgaris benzeri patogeneze sahip olmasından kaynaklanmaktadır. Ancak, yapılan çalışmalarda hastalığın primer olarak sebace gland hastalığı olmadığı gösterilmiştir. Bu da ilacın düşük etkinliğini açıklamaktadır.

Önerilen doz şeması, 0,5-1,2 mg/kg/gün şeklindedir ve tedavi süresi 4-12 aydır. İzotretinoin tedavisi, duktal hiperkornifikasyon gelişmeden önce başlanırsa oldukça yararlıdır. Özellikle HS'ye eşlik eden akne vulgaris olgularında hastalar tedaviden daha çok fayda görmektedir (206). Blok ve ark. nın yaptığı bir çalışmada 174 hasta izotretinoin ile tedavi edilmiş, 32 hasta (%18) tam yanıt göstermiştir (207). 68 hastanın katıldığı başka bir çalışmada, dört aylık takipte 16 hastada tam iyilik hali sağlandığı bildirilmiştir (208). Yakın zamanlı ABD'den yapılan bir retrospektif çalışmada 39 hastadan 14'ünde izotretinoin tedavisi ile etkili yanıt alınmıştır (209). İstatistiksel olarak izotretinoin tedavisi başarısı ile pilonidal sinüs öyküsü olan hastalar arasında anlamlı ilişki saptanan bu çalışmada yazarlar HS hastalarında pilonidal sinüs öyküsünün izotretinoine etkili yanıtla ilişkili olabileceğini düşünmektedirler. Etkinliğinin kanıtlanmamasına rağmen izotretinoin hala HS tedavisinde sık tercih edilen ilaçlar arasındadır.

Asitretin, etretinat metabolitidir. Hücre siklusu üzerine olan etkileri ile tedavide fayda sağlar. Asitretin bozulmuş hücre farklılaşmasını düzenler ve keratinosit proliferasyonunu azaltarak stratum korneum tabakasının incelmeye yardımcı olur. Aynı zamanda, antiinflamatuvar etkiye sahiptir, bunu da epidermis ve dermise olan polimorfonükleer lökosit kemotaksisini inhibe ederek ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltarak yapar (210). Şu ana kadar sunulan yedi çalışmada ele alınan 29 hasta 0,25-0,88 mg/kg/gün'den tedavi edilmiş ve tedavi 9-12 ay devam etmiştir. 29 hastanın 21'i tedavide anlamlı yanıtı ulaşmıştır (211). Yan etki profili, izotretinoin ile aynıdır ve yan etkilerinden dolayı hasta uyumunda sorunlar yaşanmaktadır.

Kolşisin. Mikrotübül polimerizasyonunu inhibe ederek, sitokin sinyal yollarını baskılar. Kemotaksis ve fagositozu azaltıcı etkisi de vardır (212). Yapılan 8 hastalık küçük bir pilot çalışmada 0,5 mg, günde iki kez kolşisin kullanımı ile hastaların sadece birinde anlamlı iyilik hali bildirilmiştir (213).

2.12.3.Biyolojik Tedaviler

Adalimumab (ADA). Çözünür ve transmembran TNF- α 'yı bağlar ve HS'li hastalarda mTOR aktivitesini önemli ölçüde azaltır (214). mTORC 1 sinyal yolağı HS patogeneğinde de önemli yeri olan TH17 hücrelerinin farklılaşmasına katkı sağlar (205). ADA'nın standart HS dozu verilen 13 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, 16. haftada lezyonlu deride MTOR gen ekspresyonu önemli ölçüde azalmıştır (214). mTORC1, efektör protein S6 kinaz beta-1'i (S6K1) fosforile eder ve bu nedenle bu çalışmada ayrıca S6K1 ve aktive edilmiş P-S6K1 protein seviyeleri de analiz edilmiştir. 16 hafta sonra, HS'li hastalarda hem S6K1 hem de P-S6K1 seviyelerinde önemli ölçüde azalma saptanmıştır (214).

ADA, Ekim 2018'den itibaren orta ve şiddetli HS tedavisi için ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmış tek biyolojik tedavi seçeneğidir (215). HS tedavisinde faz çalışması bulunan ADA psoriasisden farklı olarak başlangıçta 160 mg, 2. haftada 80 mg, 4. haftadan itibaren 40 mg/hafta şeklinde uygulanır. Faz 2 çalışmasında etkili bulunması üzerine faz 3 çalışması da tamamlanan ilacın haftalık 40 mg kullanımı ile hastalarda %50-64 arasında HİSCR elde edilmiştir. Hastaların yarısında tedaviden memnuniyet bildirilmiştir (216).

Tedaviye ara verilme sonrası hastalığın tekrar etme olasılıklarının değerlendirildiği çalışmalarda, Miller ve ark.'nın (217). yaptığı bir çalışmada ilaç kesilmesinden ortalama 11 hafta sonrasında hastalık tekrar etmiş fakat ilk tanı aldığı durumdaki Sartorius skorlarının bu aşamada daha düşük olduğu bildirilmiştir.

İlaç kullanımının bilinen yan etkileri enjeksiyon yeri reaksiyonları, üst solunum yolları enfeksiyonları, nadir de olsa septik artrit, erizipel, divertikülit, piyelonefrittir. Seyrek olarak otoantikor gelişimi ile lupus benzeri sendrom ve çok daha nadiren de lenfoma ortaya çıkabilmektedir (1).

İnfliksimab. Çözünebilir ve membrana bağlı TNF- α 'yı bağlayıp, dolaşımdaki TNF- α 'yı azaltarak ve TNF- α 'ya sahip hücrelerde apoptozu tetikleyerek TNF- α 'yı inhibe eden şimerik bir monoklonal antikordur (215, 218, 219). Prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çapraz geçişli (crossover) bir çalışmada 38 orta ila şiddetli HS hastası 0, 2 ve 6. haftalarda 5 mg/ kg dozunda infliksimab ile tedavi uygulanmış, 8 haftalık tedavi sonuçları plasebo ile karşılaştırıldığında infliksimab alan hastalarda HS şiddetinde (HSSİ'nde %25-50

oranında azalma), inflamatuvar belirteçlerde, DYKİ ve VAS skorlarında belirgin düşüş belirtilmiştir (215, 220).

Moriarty ve ark. (221) bu şekilde indüksiyon ve ardından her 8 haftada bir idame infliksimab tedavisi alan hastalarda, idame döneminde her infüzyondan 4 hafta sonra tedavi etkinliğinde azalma olabileceğini bildirmiştir. Takip ettikleri 11 infliksimab tedavisi alan HS hastasında 4 haftalık interval ile idame tedavisi uygulamışlardır. Yazarlar adalimumab'a yetersiz yanıt olan hastalarda infliksimab tedavisini indüksiyon tedavi sonrası 8 hafta aralıklarla idame ettirmeyi, etkinlik kaybı gelişirse, idame tedavi aralıklarının 4-6 haftaya düşürülmesini önermektedirler.

Etanersept. TNF- α 'nın hücre yüzey reseptörleri ile etkileşimini yarışmacı olarak baskılayan rekombinant insan reseptör füzyon proteinidir (222). Haftada bir subkutan 50 mg etanersept için ilk iki prospektif açık etiketli çalışmadan çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (223, 224). Daha sonra, küçük, plasebo kontrollü bir çalışmada, haftada iki kez 50 mg etanersept tedavisi alan 20 HS hastası plasebo ile karşılaştırılmıştır. Çift doza rağmen, istatistiksel olarak HS-PGA, DYKİ skorlarında anlamlı bir yanıt elde edilememiştir (225). Bu nedenle etanerseptin HS tedavisinde etkili olmadığı düşünülmektedir.

Ustekinumab. Ustekinumab insan anti-p40 monoklonal antikordur ve psoriasisde kullanılmaktadır. P40 alt ünitesi İL-12 ve İL-23'te bulunmaktadır ve T hücre aktivasyonunda önemli bir rol oynar. 17 hastanın dahil edildiği, orta ve şiddetli HS'li hastanın tedavi edildiği bir çalışmada, 40. hafta sonunda %82 oranında anlamlı yanıt elde edilmiştir (226). Tedavinin yanıtı hızlı değildir.

Anakinra. Anakinra, insan rekombinant İL-1 reseptör antagonistidir. HS'li hastalarda İL-1 düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Bugüne kadar, 10 hastanın tedavisinde anakinranın kullanıldığı çalışmalarda tedaviye yanıt oranları değişkendir (227). 20 hastanın katıldığı randomize kontrollü bir çalışmada 100 mg/gün subkutan anakinra 12 hafta boyunca uygulanmıştır. Toplam 10 kişilik plasebo grubu olan çalışmada HS klinik yanıtına (lezyonların %50'sinden fazla azalma) 12. haftanın sonunda tedaviyi tamamlayan dokuz kişilik hasta grubunun %78'i ulaşmıştır (228).

Diğer biyolojik tedaviler: IL-1, IL-17 inhibitörleri ve fosfodiesteraz inhibitörleri HS patogenezi düşünüldüğünde tedavide etkili olabilecek ilaçlar arasında yer almaktadır. Sekukinumab ve bimekizumab'ın faz 3 çalışması hâlen devam etmektedir. Faz 2 çalışması yürütülen bir diğer biyolojik, IL-23 inhibitörü olan guselkumab'dır (169).

2.12.4. Cerrahi tedavi

HS yönetiminde cerrahi bir tedavi seçeneğidir. Ancak hangi durumlarda cerrahi hangi durumlarda medikal tedavinin tercih edilmesi gerektiği ya da hangi cerrahi tedavinin öncelikle uygulanması gerektiği konusunda tam bir uzlaşısı bulunmamaktadır (229, 230). Tedavi yaklaşımının belirlenmesinde, hastalığın akut veya kronik olması, lezyonların yaygınlığı, etkilenen bölgeler ve hastaların komorbid hastalıkları önemli faktörlerdendir (231).

Özellikle ileri evre hastalarda cerrahi tercih edilmelidir. Apse drenajı, “unroofing” ve geniş lokal eksizyon cerrahi tedavi yöntemlerinden bazılarıdır. Bir diğer önemli faktör de geniş lokal eksizyon sonrası yara kapama teknikleridir. Cerrahi eksizyon yapılan bölge, yaranın boyutu ve derinliği, yara kapama tekniği tercihinde önemlidir. Primer sütür, sekonder iyileşme, deri grefti ve flep rekonstrüksiyonu cerrahi kapama yöntemleridir (229, 232, 233).

Akut inflamatuvar dönemde, apse ve fistül varlığındaki cerrahi seçenekler; apse drenajı ve sinüs traktüslerinin “unroofing/deroofting”idir (229, 234). Öncelikle medikal tedavi ile inflamatuvar sürecin baskılanması ve daha sonra geniş lokal ekzizyonun planlanması önerilmektedir. Ameliyat kararında cerrahinin zamanı önemlidir. Cerrah, yara komplikasyonları ve nükslerin en düşük olduğu, en uygun zamanı tercih etmelidir.

84 hastaya yapılan 253 cerrahi işlemin değerlendirildiği bir çalışmada iyileşme ve en iyi sonuçlar geniş eksizyon ve sekonder yara iyileşmesi ile sağlanmıştır. Genital bölge rekürrens en fazla olduğu bölge olarak saptanmıştır (235). 22 makalenin sistematik bir derlemesinin yapıldığı çalışmada, hastaların %13'üne geniş eksizyon, %22'sine lokal insizyon ve %27'sine “de-unroofing”

uygulanmıştır. Geniş eksizyon sonrası primer kapatma yapılan hastalarda %15, deri greftinde %8 ve flep rekonstrüksiyonunda %6 nüks oranları saptanmıştır (236). Geniş eksizyon sonrası primer sütür kapatılması, yüksek nüks oranlarından dolayı çok tercih edilmemektedir. Deri grefti ve flep rekonstrüksiyonu, geniş lokal eksizyon sonrası diğer alternatif kapama yöntemleridir. Farklı çalışmalarda deri grefti, flep rekonstrüksiyonu ve sekonder iyileşmenin avantajları ve dezavantajları gösterilse de, geniş cerrahi eksizyon ve sekonder yara iyileşmesi, akut inflamatuvar sürecin baskılanmasından sonra en etkili yöntem olarak görünmektedir (232,233, 237).

2.12.5. Işık ve lazer tedavileri

Lazer kullanımı sonrası dermal ısınmanın foliküler yıkıma ve inflamatuvar infiltratların parçalanmasına sebep olması lazerlerin HS tedavisinde etkili olabileceğini destekleyen hipotezlerden birinin temelini oluşturmaktadır (238). Orta-şiddetli hastalığı olan ve 1064 nm neodimyum katkılı itriyum alüminyum garnet tedavisi uygulanan 22 hastalık randomize bir çalışmada hastalık aktivitesi özellikle inguinal, aksiller ve meme arası bölgelerde azalmıştır (239). Başka bir çalışmada yoğun atımlı ışık (IPL) uygulanan bireylerde hastalık aktivitesinde azalma bildirilmiştir (240). IPL tedavisi kıl sayısının ve anatomik olarak hastalık için potansiyel predileksiyon alanlarının azaltılması açısından önemlidir. Karbon dioksit lazer tedavisi alan 58 HS hastasından %95’inde iyileşme izlenmiştir; ancak hastaların %29’unda, daha önce tedavi uygulanan alanlarda nüks bildirilmiştir (241).

2.12.6. Koruyucu önlemler

Hastalığın birincil önlenmesinin mümkün olup olmadığı bilinmemektedir. Güçlü ailesel yatkınlığı olan bireylerin HS açısından düzenli muayeneleri önerilmektedir.

HS tanılı hastalarda genellikle tıbbi ve/veya cerrahi tedaviye ek olarak yaşam tarzı değişiklikleri yoluyla ikincil koruyucu önlemlere dikkat çekilmektedir.

Nemli ortam ve sürtünmenin inflamasyonu, foliküler tıkanmayı, rüptürü ve maserasyonu tetikleyerek lezyonları kötüleştireceğinin (161) bilinmesi nedeniyle bunların önlenmesi için yumuşak, sabun içermeyen bir temizleyici ile yıkama, kötü koku varlığında antiseptik içeren bir temizleyici kullanılması önerilir. İritasyonun önlenmesi amacıyla lif gibi malzemelerden kaçınılmalıdır. Bol ve hava alan giysiler giyilmesi, dar ve sentetik giysilerden kaçınılması önerilir.

Hastalar kilo vermeye teşvik edilmelidir. Kilo verme ile hastalık remisyonu arasında kanıtlanmış ilişki bulunmaktadır. Bariatrik cerrahi uygulanan ve 2 yıl içinde VKİ'de en az %15'lik bir azalma gösteren 35 HS'li hastanın %50'si hastalığının şiddetinde belirgin bir azalma bildirmiştir (242). Bu sonuçlar, aşırı kilo kaybından sonra hastalığı remisyona giren hastaların vaka raporları ile de desteklenmektedir (243).

Sigara bırakma konusunda hastalar bilgilendirilmelidir. Bazı veriler sigara içme ile HS şiddeti, süresi ve tedavi yanıtının başarısızlığı arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (3, 20, 244). Ancak, çalışmaların bir bölümünde HS aktivitesi (101) veya yaşam kalitesi (20) ile sigara arasında ilişki bulunamamıştır. HS ve genel sağlık açısından zararlı olduğu için sigaranın bırakılması önerilmektedir (245).

Diyet önerileri. HS seyri ve spesifik diyet kısıtlamaları arasındaki ilişki tam bilinmemektedir. HS'de diyetle ilgili literatürün çoğu, diyetin akne üzerindeki etkisinden tahmin edilmektedir. Tipik olarak rafine karbonhidratlar ve süt ürünleri ağırlıklı, ancak meyve ve sebzelerden fakir bir diyet olan Batı tarzı beslenmenin akneye benzer bir mekanizma ile HS'yi alevlendirdiği varsayılmaktadır (246). Süt ürünleri ve basit karbonhidratların, bir transkripsiyon faktörü ve düzenleyici protein olan FOXO1'i aktive eden insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir. FOXO1 aktivasyonu sebase gland ve foliküler epitelyumdaki hücrel hiperproliferasyonu tetikleyerek mTORC1 sinyal yolağında kısıtlanmaya neden olur. Ek olarak, IGF-1 tarafından FOXO1 aktivasyonu, hiperproliferatif etkileri daha da güçlendiren pilosebace ünitelerdeki androjen reseptörlerinin gösteriminde artışa sebep olur (247-251). Böylece, mTORC1 sinyalinin aktivasyonu ve androjenik hiperaktivite, aşırı sebum lipogenezi

uyararak, hem akne hem de HS için tetikleyici bir olay olduğu düşünölen foliköler oklüzyona yatkınlık oluşturur (248, 249, 251).

Birkaç çalışmada süt ürünleri ve bira mayası, özellikle HS alevlenmesiyle ilişkilendirilmiştir (246, 252). Danby özellikle, süt ürünlerinin HS hastalığı üzerindeki olası rolünü araştırmış ve süt ürünleri içermeyen bir diyet uygulanan 47 hastanın %83'ünün diyet kısıtlaması olmayan kontrol grubuna göre klinik olarak iyileştiğini bildirmiştir (246). Ayrıca Cannistra ve ark. HS tanılı 12 hastada, HS cerrahisine ek olarak 12 ay boyunca kontrollü bira mayası (*Saccharomyces cerevisiae*) içermeyen diyetin, hızlı klinik iyileşme ile HS'nin klinik şiddetini azaltmada etkili olduğunu bildirmiştir (252).

Başka bir vaka kontrollü kesitsel çalışmada HS hastalarında Akdeniz diyetinin önemi vurgulanmaktadır. Batı tarzı beslenmenin aksine sebze, meyve, yeşillik, zeytinyağı ve balık ağırlıklı bir beslenme şekli olan Akdeniz diyetinin içerisindeki antioksidanlar ve polifenoller sebebi ile HS şiddetinin azalmasına katkı sağladığı düşünülmektedir (253).

242 katılımcıyla yapılan bir anket çalışmasında, HS hastalarının %75,6'sının diyet değişiklikleri uyguladığı ve %30,9'unun diyet değişiklikleri uyguladıktan sonra HS'nin “çok daha iyi” olduğunu bildirdiğı gösterilmiştir (254). Yakın tarihli sosyal medya aracılığıyla 744 katılımcı üzerinde yapılan (facebook HS destek grupları) bir anket çalışmasında, hastalara önerilen diyet listesinden “Belirli yiyecek türlerini yemek HS'nizi kötüleştirir mi?” veya “Belirli yiyecek türlerini yemek, HS'nizi daha iyi hale getirir mi?” gibi sorular sorulmuştur. Hastaların sadece %12'si (n=89/744) hafifletici gıdaları tanımlarken, %32,6'sı (n = 237/728) HS semptomlarını alevlendiren gıdaları tanımlamıştır. Hastalıkta alevlenmeye yol açan yiyecekler olarak en sık tatlılar (%67.9), ekmek/makarna/pirinç (%51.1), süt ürünleri (%50.6) ve yüksek oranda yağ içeren yiyecekler (44. %2), hastalık belirtilerinde hafiflemeye yol açan gıdalar olarak ise en sık sebzeler (%78.7), meyve (%56.2), tavuk (%51.7) ve balık (%42.7) bildirilmiştir (255).

Sonuç olarak, farklı diyet uygulamaları, bağırsak mikrobiyomunu değiştirebilir, inflamatuvar yanıtı düzenleyebilir ve potansiyel olarak hastalık aktivitesini etkileyebilir (256). Gıdaların mikro besin profili de HS aktivitesini

etkileyebilir. Son sistematik incelemeler, çinko, vitamin B12 içeren gıdaların ve takviyelerin HS semptomlarını iyileştirdiğini göstermiştir (243, 257). Ayrıca D vitamini takviyesi de klinik olarak HS iyileşmesine katkı sağlayabilir. Guillet ve ark. vitamin D eksikliği nedeni ile takviye alan 22 HS hastasının %63'ünde vitamin D alımı sonrası inflamatuvar nodül sayısında %20'lik bir azalma görüldüğünü bildirmiştir (258). Süt ürünleri ile sıklıkla alevlenme bildirildiğinden HS hastalarında diyetle almak yerine takviye yoluyla yeterli D vitamini alınması önerilmektedir (255).

Ağrı Yönetimi. HS'den kaynaklanan ağrı günlük işlevleri anlamlı derecede etkilemektedir (259). Duyarlı anatomik bölgelerdeki ağrı hastalığın olumsuz etkilerini daha da artırmaktadır (22). HS ile ilişkili ağrı sadece fiziksel zarar vermekle kalmaz, emosyonel ve psikolojik açıdan da yıkıcı olabilir (22). Akut ağrının tedavisi için genellikle topikal lidokain, oral asetaminofen ve oral nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlar gibi analjezikler tercih edilmektedir (259). Uzun süreli NSAİ ilaçların kullanımı, gastrik ülserlere sebep olabileceğinden, proton pompa inhibitörleri tedaviye eklenmelidir. Aynı zamanda renal komplikasyonlar, kanamaya eğilim, karaciğer fonksiyon bozuklukları görülebilir (259, 260). Kronik ağrı yönetimine multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Ağrı NSAİ ilaçlar ile kontrol altına alınamazsa, tedavide opioitler endikedir. Kodein, hidrokodon, morfin ve diğer opioitler, birinci basamak tedavilere yanıt vermeyen hastalarda önerilmektedir (261). Opioit krizi nedeniyle, opioit kullanımında dikkatli olunmalıdır (261). Kodein opioitler arasında ilaç bağımlılığı en az olması nedeniyle öncelikle tercih edilebilir. Tramadol opioit kullanılamayan kardiyopulmoner bozukluğu olan hastalarda konvansiyonel ilaçlara alternatif olarak düşünülebilir (262). Pregabalin ve gabapentin gibi antikonvülsanlar nöropatik ağrıyı iyileştirebilir ancak dikkatli kullanılmalıdır (263).

Yara bakımı. HS hastaları genellikle hastalık seyrinde beklenmedik akut alevlenmelerden, kronik, tekrarlayan, akıntılı yaralardan çok sık yakınırırlar. Tüm bunlar hastalarda fiziksel, psikososyal ve ekonomik etkilenme ile birlikte düşük yaşam kalitesine sebep olur (264).

Akut ve kronik HS belirtilerinden (apse, ülser, akıntı, kanama vb.) yakınan hastalarda yara bakımının iyi yönetimi son derece önemlidir. Düşük yaşam kalitesini iyileştirmede önemli bir yere sahiptir (265, 266). Ancak bu konudaki tedavi önerilerinin kanıt düzeyleri henüz sınırlıdır.

Uygun HS yara bakım ürünlerinin ağrı, koku ve giysi lekelenmesini önlemesi ve yaşam kalitesini yükseltmesi beklenir (267). HS için ideal yara örtülerinin yüksek düzeyde emici, HS lezyonlarının yaygın olarak etkilenen anatomik konumlarına uyumlu, kendi kendine uygulanabilen, ekonomik ve kolay erişilebilir olması arzu edilir. HS yara örtüleri için istenen diğer özellikler, travmatik olmayan yapışma ve antimikrobiyal özelliklerdir (Çizelge 2.7) (266). HS hastalarında pansuman için karar verirken lezyonun tipi, hasta ihtiyaçları ve beklentileri de dikkate alınmalıdır (267).

Çizelge 2.7: HS için ideal yara bakım örtülerinin özellikleri (267).

Örtü Tipi	Emicilik	Kıvrım alanlarına uyum	Kendi kendine uygulama kolaylığı	Koku yönetimi	Yapışkan olmama	Antibakteriyel özellik	Bariyer özelliği*	Konfor	Maliyet, Kolay ulaşılabilirlik
Normal gazlı bez	Az-orta	+	+	-	-	-	-	-	+
Bebek bezi	Yüksek	-	+	-	+	-	+	-	+
Erişkin bezi	Yüksek	-	+	-	+	-	+	+	+
Hijyenik ped	Yüksek	-	+	-	+	-	+	-	+
Abdominal gazlı bez	Orta	+	+	-	-	-	-	-	+
Hidrofiber (gümüş ile)	Orta-Yüksek	+	+	+	-	+	+	+	-

Kalsiyum aljinat (gümüş ile)	Orta-Yüksek	+	+	+	-	+	+	+	-
Gümüş emdirilmiş köpük	Orta-Yüksek	+	+	+	+	+	+	+	-

*Yara çevresindeki deriyi eksüdadan korur, eksüdanın cilde ve giysilere daha az sızmasını, yani giysilerin daha az lekelenmesini sağlar.

Postoperatif dönemde kullanılabilecek yara bakım örtüleri ve tedavi seçenekleri çizelge 2.8’ de özetlenmiştir.

Çizelge 2.8: Postoperatif dönemde HS hastalarında yara bakımında önerilen yara örtüleri ve tedavi seçenekleri (268)

Nemli yara örtüleri	Hidrofiber Silastik köpük örtüler Alginatlar
Antiseptikler	Gümüş alginat örtüler Bal
İleri düzey biyoaktif yara örtüleri	Trombosit konsantrisinde otolog keratinosit süspansiyonu Gentamisin sülfat kolajen sünger Trombositten zengin plazma jel ve Hiyoalomatrix
Negatif basınç tedavisi (NBT)	Standart NBT İnternal NBT

Psikososyal etki. Tüm kılavuzlarda HS ile ilişkili psikolojik yüke değinilmekte ve hasta muayenesinin bir parçası olarak depresyon ve anksiyete taraması önerilmektedir (1, 269-272). HS’de psikososyal desteğin etkisini değerlendiren spesifik çalışmalar çok az olsa da, multidisipliner yaklaşımın bir parçası olarak hastalar gerektiğinde ruh sağlığı ve hastalıkları bölümüne yönlendirilmelidir.

Deodorant, Tüy Dökücü Kremler ve Lazer Epilasyon. İki çalışmada HS'de tıraş, kimyasal tüy dökücüler, deodorantlar ve ter önleyicilerin kullanımı araştırılmış, ama HS ile aralarında anlamlı ilişki saptanmamıştır (273, 274). Kanıtların zayıf olması HS'de bu tür kişisel bakımla ilgili önerileri sınırlandırmaktadır.

Kıl folikülünü ve/veya dermisteki suyu hedefleyen ablatif olmayan ışık bazlı tedaviler, HS'li hastalar için faydalı tedavi seçenekleri olarak kabul edilebilir (118). HS'de etkili bir epilasyon tedavisinin amacı, diğer kozmetik yaklaşımlardan farklıdır. Temel amaç, inflamatuvar süreçte önemli olan foliküler yükün azaltılmasıdır (275).

Yapılan bir çalışmada uzun darbeli Nd:YAG lazer kullanımı ile kontrollere göre HS lezyonlarında önemli bir iyileşme bildirilmiştir (276). Alexandrite lazer 755 nm ve IPL 420 nm uygulanan hastalarda yeteri kadar veri olmasa da, hastalık aktivitesinde azalma bildirilmiştir (277, 278).

Nd:YAG HS'de en sık araştırılan lazer yöntemi olup koyu tenli hastalarda daha yüksek etkinlik ve güvenlik profiline sahiptir (279). HS'de Nd:YAG gibi ablatif olmayan ışık bazlı tedavilerin daha erken kullanımının, hastalığın doğal seyrini gerçekten değiştirip değiştiremeyeceği veya Hurley I'den, II ve III'e ilerlemeyi geciktirip geciktiremeyeceği henüz kanıtlanmamıştır (275).

3.MATERYAL- METOD

Bu çalışmaya, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Dermatoloji Polikliniğinde takip edilen HS tanılı hastalar alındı. 2019 yılından itibaren HS polikliniğinde izlenen hastalar elektronik ortamda “Hasta kayıt ve izlem programı” aracılığıyla takip edilmektedir. Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışma protokolü Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 10/11/2020 tarih ve 70904504/736 sayılı kararı ile onaylandı.

Çalışmaya toplam 100 hasta dahil edildi. Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri (yaşı, cinsiyeti, mesleği, aile öyküsü, eğitim durumu, medeni durumu, sigara, alkol kullanımı ve VKİ, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, tutulum bölgeleri, hastalık şiddeti, DYKİ skoru), eşlik eden hastalıkları ve tedavi seçenekleri gibi parametrelere retrospektif olarak kayıt programından ulaşıldı. Hastalığın şiddeti her hastada Hurley evrelemesine ve Hekimin Global Değerlendirme skoruna (Hs-PGA) göre sınıflandırıldı.

3.1. Ölçekler

Hurley Evreleme Skoru. Apse, fistül ve skatris miktarları kalitatif olarak değerlendirilerek birden üçe kadar sınıflama yapılır. Tedavi yanıtını değerlendirmede tek başına yeterli değildir (Çizelge 2.1).

Dermatoloji yaşam kalite indeksi (DYKİ). Dermatolojik hastalıklardan yakınan hastaların yaşam kalitesini değerlendirmek için geliştirilmiş, hastalara yönelik bir ankettir. Anket, yaşamın altı farklı yönünü kapsayan 10 sorudan oluşmaktadır; semptomlar ve duygular, günlük aktiviteler, boş zaman, iş ve okul, kişisel ilişkiler ve hastalığın tedavisi. Her soru 0 ila 3 arasında puanlanır ve bireysel değerlerin toplamı değerlendirme için kullanılan toplam puanı sağlar: 0-1 = hastanın yaşamı üzerinde hiçbir etkisi yok, 2-5 = düşük derecede etki, 6-10 = orta derecede etki, 11-20 = çok yüksek derecede etki ve 21-30 = aşırı yüksek derecede etki (280).

Görsel analog skala (VAS) (Vizüel analog skala). Hasta bir ucu hiç ağrı olmayan, diğer ucu ise dayanılamayacak kadar şiddetli ağrıyı ifade eden 10 puanlık puanlama sisteminde ağrısının şiddetini ifade eder. Ağrı şiddetine göre hafif (≤ 6 puan), orta (>6 ve ≤ 8 puan) ve şiddetli (>8 puan) olarak 3 grupta değerlendirilir (281).

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmamızda tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için frekans (n) ve yüzde (%), sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma (SS) veya medyan (min-maks) değerleri ile sunulmuştur. Normallik varsayımı Shapiro-Wilk testi ile kontrol edilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Fisher's Exact Test veya Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. İki grubun sürekli değişkenlerinin parametrik olmayan karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi ve parametrik karşılaştırmasında Student's t-test kullanılmıştır. Üç ve daha fazla grubun sürekli değişkenlerinin parametrik olmayan karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanılmış, anlamlı çıkan durumlar için post-hoc testlerde Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Sıralı (ordinal) veya normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler için Spearman korelasyon testi yapılmıştır. Hastalarda Hurley evre ile ilişkili bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi için tek ve çok değişkenli ordinal lojistik regresyon analizi yapılmış ve sonuçlar Odds oranı (OR) ve %95 güven aralıkları ile sunulmuştur. Tüm analizler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp. Armonk, NY) ile yapılmıştır. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların 72'si (%72) erkek ve 28'i (%28) kadındı. Hastaların (n=100) yaş ortalaması $33,7 \pm 12,3$ yıl ve hastalık başlangıç yaşı $23,6 \pm 10,9$ yıldır. Medyan hastalık süresi 7 yıl (min-maks: 0,5-41 yıl) olarak hesaplandı. Nitelikli hizmet alanında çalışanların oranı %10, beyaz yakalılarının %23, mavi yakalılarının (%13), kendi hesabına çalışanların %19, niteliksiz hizmet üretenlerin %5 ve iş süresinde yer almayanların oranı %30'du. Hastaların %55'i bekar, %44'ü yüksekokul, %32'si lise, %14'ü ortaöğrenim ve %10'u ilköğrenim mezunuydu. Hastaların %77'si sigara içtiğini belirtirken, %23'ü hiç içmediğini, %9'u bıraktığını ve %68'i aktif olarak sigara içtiğini belirtti. Medyan sigara miktarı 16 (min-maks: 0,5-80) paket/yıldır. Çalışma grubunda alkol kullanım oranı %31'dir. Ortalama vücut kitle indeksi $27,97 \pm 6,39$ kg/m² iken, hastaların %30'unun VKİ değeri 25 altı, %41'inin 25-30 arası ve %29'unun 30 üzeriydi. Hastaların sadece %11'i yüksek gelir düzeyine sahipti. 22 hastada ailede HS öyküsü mevcutken, %19'unda birinci derece akraba ve %5'inde ikinci derece akrabada HS öyküsü bulunmaktaydı. Hastaların %43'ünde akne öyküsü vardı. 68 hastada en az bir tane sistemik hastalık olduğu, %13'ünde hipertrigliseridemi, %12'sinde diyabet, %11'inde psikiyatrik hastalık ve %7'sinde hipertansiyon bulunduğu belirlendi.

Cinsiyete göre hastaların genel özellikleri karşılaştırıldığında, yaş (p=0,302), hastalık başlangıç yaşı (p=0,622), hastalık süresi (p=0,380), medeni durum (p=0,858), eğitim durumu (p=0,087), sigara miktarı (p=0,271), VKİ (p=0,188), ailede HS öyküsü (p=0,931), akne varlığı (p=0,986) ve sistemik hastalık varlığı açısından anlamlı farklılık gözlenmedi. Erkek hastalarda kendi hesabına çalışan (%26,4 vs. %0; p=0,003) kadınlarda ise iş sürecinde yer almayanların oranı (%53,6 vs. %20,8; p=0,001) daha yüksekti. Erkeklerde sigara kullanım oranı (%84,7) kadınlara göre (%57,1) daha yüksek bulundu (p=0,003). Kadınlarda hiç sigara içmeyenlerin ve erkeklerde de aktif sigara içenlerin oranı daha yüksekti (p=0,010). Erkek hastalarda alkol kullanım oranı daha yüksek bulundu (p=0,024). Kadınlarda düşük gelirli olma yüzdesi (%67,9 vs. %31,9), erkeklerde ise orta gelirli olma yüzdesi (%55,6 vs. %25) daha yüksekti (p=0,005). Hastaların cinsiyete göre sosyodemografik özellikleri Çizelge 4.1'de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Hastaların sosyodemografik özellikleri

Değişkenler	Tüm hastalar (n=100)	Erkek (n=72)	Kadın (n=28)	P
Yaş (yıl)	33,7±12,3	34,5±11,6	31,7±14	0,302
Hastalık başlangıç yaşı (yıl)	23,6±10,9	24±10,3	22,8±12,7	0,622
Hastalık süresi (yıl)	7(0,5-41)	7(0,5-41)	6,5(1-29)	0,380
Meslek				
Nitelikli hizmet üreten	10(10)	8(11,1)	2(7,1)	0,721
Beyaz yakalılar	23(23)	14(19,4)	9(32,1)	0,175
Mavi yakalılar	13(13)	11(15,3)	2(7,1)	0,342
Niteliksiz hizmet üreten	5(5)	5(6,9)	0(0)	0,318
Kendi hesabına çalışan	19(19)	19(26,4)	0(0)	0,003
İş sürecinde yer almayan	30(30)	15(20,8)	15(53,6)	0,001
Medeni durum				
Bekar	55(55)	40(55,6)	15(53,6)	0,858
Evli	45(45)	32(44,4)	13(46,4)	
Eğitim durumu				
İlköğrenim	10(10)	4(5,6)	6(21,4)	0,087
Ortaöğrenim	14(14)	12(16,7)	2(7,1)	
Lise	32(32)	25(34,7)	7(25)	
Yüksekokul	44(44)	31(43,1)	13(46,4)	
Sigara kullanımı	77(77)	61(84,7)	16(57,1)	0,003
Hiç içmeyen	23(23)	11(15,3)	12(42,9)	0,010
Aktif içen	68(68)	53(73,6)	15(53,6)	
Bırakan	9(9)	8(11,1)	1(3,6)	
Sigara miktarı (paket/yıl)	16(0,5-80)	20(0,5-80)	13,3(1-40)	0,271
Alkol kullanımı	31(31)	27(37,5)	4(14,3)	0,024
VKİ (vücut kitle indeksi)	27,97±6,39	28,5±6,1	26,62±7,02	0,188
<25	30(30)	18(25)	12(42,9)	0,147
25-30	41(41)	30(41,7)	11(39,3)	
>30	29(29)	24(33,3)	5(17,9)	
Gelir düzeyi				
Düşük	42(42)	23(31,9)	19(67,9)	0,005
Orta	47(47)	40(55,6)	7(25)	
Yüksek	11(11)	9(12,5)	2(7,1)	
Aile öyküsü	22(22)	16(22,2)	6(21,4)	0,931
1.derece akraba	19(19)	14(19,4)	5(17,9)	0,856
2.derece akraba	5(5)	3(4,2)	2(7,1)	0,617

Çizelge 4.1. Hastaların sosyodemografik özellikleri (devam)

Değişkenler	Tüm hastalar (n=100)	Erkek (n=72)	Kadın (n=28)	P
Akne	43(43)	31(43,1)	12(42,9)	0,986
Sistemik hastalık	68(68)	51(70,8)	17(60,7)	0,330
Diyabet	12(12)	10(13,9)	2(7,1)	0,501
Hipertansiyon	7(7)	6(8,3)	1(3,6)	0,670
Hipertrigliseridemi	13(13)	8(11,1)	5(17,9)	0,508
Kardiyovasküler hastalık	5(5)	4(5,6)	1(3,6)	0,999
Artrit	5(5)	4(5,6)	1(3,6)	0,999
İnflamatuvar barsak hastalığı	1(1)	1(1,4)	0(0)	0,999
Psikiyatrik hastalıklar	11(11)	9(12,5)	2(7,1)	0,723
Tüberküloz	2(2)	2(2,8)	0(0)	0,999
Diğer	10(10)	3(4,2)	7(25)	0,345

Bulgular ort±SS, medyan (min-maks) veya n (%) ile verilmiştir. Student's t-test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

Çalışmaya dahil edilen hastaların HS yerleşim yerlerinin dağılımı incelendiğinde, en sık (%81) koltuk altı ve daha sonra inguinal bölgede (%59) ve kalçalarda (%47) yerleşim olduğu gözlemlendi. Hastaların %30'unda uyluk iç bölgesinde, %29'unda pubiste, %27'sinde memealtı veya arasında, %23'ünde sırtta ve %20'sinde perianal bölgede yerleşim olduğu saptandı. Cinsiyete göre yerleşim yerlerinin dağılımı karşılaştırıldığında, kadınlarda uyluk iç bölgesinde yerleşim oranı daha yüksek gözlenirse de fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,080). Erkeklerde pubis (p=0,012), perianal bölge (p=0,045), boyun (p=0,017), sırt (p=0,019) ve kulak arkasında (p=0,031) HS yerleşimi daha sıktı. Cinsiyete göre hastaların HS yerleşim yerlerinin dağılımı Çizelge 4.2'de verilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 3'ünde "foliküler oklüzyon tetrad"ı ve 4'ünde "foliküler oklüzyon triad"ı saptandı. Oklüzyon sendromlarını oluşturan bozukluklara ayrı ayrı bakıldığında hastaların %19'unda akne konglobata, %5'inde dissekan selülit ve %31'inde pilonidal sinüs öyküsü vardı.

Çizelge 4.2. Hastalarda HS lezyonlarının yerleşim yerleri

Yerleşim yeri, n (%)	Tüm hastalar (n=100)	Erkek (n=72)	Kadın (n=28)	P
Koltukaltı	81(81)	60(83,3)	21(75)	0,340
İnguinal	59(59)	41(56,9)	18(64,3)	0,503
Uyluk iç bölgesi	30(30)	18(25)	12(42,9)	0,080
Pubis	29(29)	26(36,1)	3(10,7)	0,012
Perine	6(6)	5(6,9)	1(3,6)	0,999
Perianal bölge	20(20)	18(25)	2(7,1)	0,045
Kalçalar	47(47)	33(45,8)	14(50)	0,708
Meme altı/arası	27(27)	18(25)	9(32,1)	0,470
Genital bölge	17(7)	14(19,4)	3(10,7)	0,383
Yüz	10(10)	9(12,5)	1(3,6)	0,275
Boyun	13(13)	13(18,1)	0(0)	0,017
Sırt	23(23)	21(29,2)	2(7,1)	0,019
Kulak arkası	11(11)	11(15,3)	0(0)	0,031
Saçlı deri	10(10)	10(13,9)	0(0)	0,058

Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

Hastaların hastalık başlangıç bölgesine göre dağılımı değerlendirildiğinde, en sık (%55) koltuk altı ve daha sonra inguinal bölgede (%26) ve kalçalarda (%25) hastalığın ortaya çıktığı saptandı. Hastaların %14'ünde uyluk iç bölgesinde ve %10'unda ise diğer bölgelerde hastalık başlangıç göstermişti. Erkeklerde hastalığın koltuk altı'nda başlama oranı (%61,1) kadınlara göre (%39,3) daha yüksek bulundu ($p=0,049$). Kadınlarda hastalığın kalçalardan başlangıç göstermesi (%39,3) erkeklere göre (%19,4) daha yüksekti ($p=0,049$). Erkeklerde diğer bölgelerden hastalığın başlama oranları daha yüksek gözlenirse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,058$). Çizelge 4.3'te hastaların cinsiyete göre hastalık başlangıç bölgelerinin dağılımı gösterilmiştir.

Çizelge 4.3. HS hastalarında başlangıç tutulum yerleri

Başlangıç bölgesi, n (%)	Tüm hastalar (n=100)	Erkek (n=72)	Kadın (n=28)	p
Koltukaltı	55(55)	44(61,1)	11(39,3)	0,049
İnguinal	26(26)	18(25)	8(28,6)	0,715
Uyluk iç bölgesi	14(14)	8(11,1)	6(21,4)	0,207
Pubis	6(6)	4(5,6)	2(7,1)	0,671
Perine	3(3)	2(2,8)	1(3,6)	0,999
Perianal bölge	5(5)	5(6,9)	0(0)	0,318
Kalçalar	25(25)	14(19,4)	11(39,3)	0,040
Meme altı/arası	5(5)	2(2,8)	3(10,7)	0,132
Vulva/ Skrotum	2(2)	1(1,4)	1(3,6)	0,484
Diğer	10(10)	10(13,9)	0(0)	0,058

Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

Araştırma grubundaki hastaların %71 ile çoğunluğu Hurley sınıflandırmasına göre evre 2, %16'sı evre 1 ve %13'ü evre 3'dü. Medyan VAS skoru 6 (min-maks: 0-10), DYKİ skoru 13 (min-maks: 0-30) olarak hesaplandı. Hs-PGA skorlama sistemine göre hastaların %5'i temiz, %6'sı minimal, %25'i hafif, %45'i orta, %7'si şiddetli ve %12'si çok şiddetli idi. Kadın ve erkeklerde Hurley evre dağılımı (p=0,201), medyan VAS skoru (p=0,186) ve DYKİ skoru (p=0,887) istatistiksel olarak benzer bulundu. Kadınlarda Hs-PGA skorunun minimal olma oranı (%17,9) erkeklere göre (%1,4) istatistiksel olarak daha yüksek bulundu (p=0,043). Hastaların cinsiyete göre Hurley evre, VAS, DYKİ ve Hs-PGA skor dağılımları Çizelge 4.4'te gösterilmiştir.

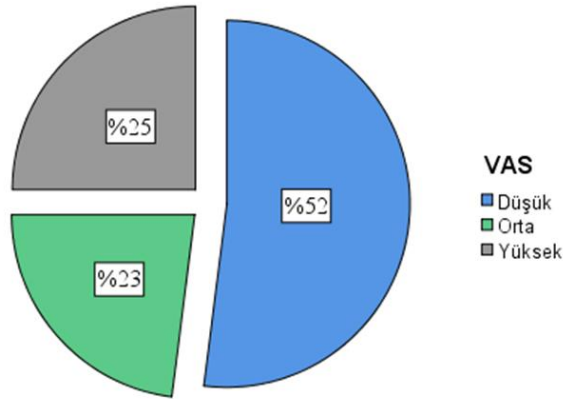
Araştırma grubundaki hastaların %52 ile büyük bölümünün VAS skoru düşük iken, %25'inin yüksek ve %23'ünün ise orta düzeyde olduğu saptandı. Şekil 4.1'de hastaların VAS skoruna göre dağılımları gösterilmiştir.

Çizelge 4.4. Hastaların Hurley evre, VAS, DYKİ ve Hs-PGA skorları

Değişkenler	Tüm hastalar (n=100)	Erkek (n=72)	Kadın (n=28)	p
Hurley evre				
1	16(16)	11(15,3)	5(17,9)	0,201
2	71(71)	49(68,1)	22(78,6)	
3	13(13)	12(16,7)	1(3,6)	
VAS	6(0-10)	6(0-10)	7(0-10)	0,186
DYKİ	13(0-30)	13(0-30)	12,5(1-28)	0,887
Hs-PGA				
Temiz	5(5)	5(6,9) ^a	0(0) ^a	0,043
Minimal	6(6)	1(1,4) ^a	5(17,9) ^b	
Hafif	25(25)	17(23,6) ^a	8(28,6) ^a	
Orta	45(45)	33(45,8) ^a	12(42,9) ^a	
Şiddetli	7(7)	6(8,3) ^a	1(3,6) ^a	
Çok şiddetli	12(12)	10(13,9) ^a	2(7,1) ^a	

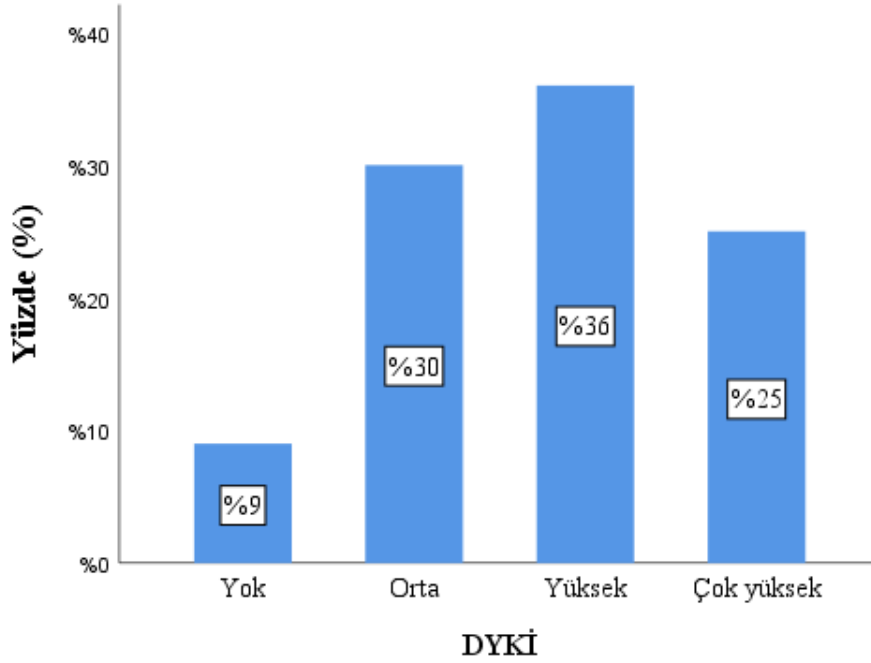
Bulgular medyan (min-maks) veya n (%) ile verilmiştir. Mann-Whitney U test, Fisher's Exact test. Bir satırdaki farklı küçük üssel harfler gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farkı gösterir.

Şekil 4.1. Hastaların VAS skorlarına göre dağılımı



Hastaların DYKİ skoruna göre hastalığın yaşam kalitesi üzerindeki etkisi incelendiğinde, %9’unda hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkisi gözlenmezken, %36’sında yüksek, %30’unda orta ve %25’inde çok yüksek düzeyde yaşam kalitesine etkisi olduğu belirlenmiştir. Şekil 4.2’de hastaların DYKİ skoruna göre hastalığın yaşam kalitesine etki düzeylerinin dağılımı verilmiştir.

Şekil 4.2. Hastaların DYKİ skoruna göre dağılımları



Çalışmaya dahil edilen hastaların aldıkları tedaviler incelendiğinde, hastaların %79’una yerel tedavi verildiği görülürken, %57 ile çoğunluğuna klindamisin, %24’üne diğer antibiyotikler ve %19’una rezorsinol tedavisi uygulanmıştı. Hastaların %90’ı sistemik tedavi almış, %39’una doksisisiklin, %39’una izotretinoin, %14’üne rifampisin+klindamisin tedavisi verilmişti. 19 hastaya biyolojik tedavi uygulanmış, 13’üne adalimumab, 5’ine sekukinumab, 2’sine bimekizumab ve 1’ine infliksimab verilmişti. Cerrahi tedavi öyküsü olan hasta oranı %45 iken, %40’ına apse drenajı, %18’ine geniş lokal ekzisyon+ primer sütür, %5’ine geniş lokal ekzisyon+sekonder iyileşme ve %2’sine geniş lokal

ekzisyon+deri grefti uygulanmıştı. Hastaların aldıkları tedavi türlerine göre dağılımı Çizelge 4.5’te verilmiştir.

Çizelge 4.5. HS hastalarında önerilen tedavi seçenekleri

Tedaviler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yerel tedavi	79	79
<i>Adapalen</i>	1	1
<i>Benzoil peroksit</i>	3	3
<i>Klindamisin</i>	57	57
<i>Rezorsinol</i>	19	19
<i>Diğer</i>	24	24
Sistemik tedavi	90	90
<i>Tetrasiklin</i>	32	32
<i>Doksisiklin</i>	39	39
<i>Rifampisin+klindamisin</i>	14	14
<i>Dapson</i>	1	1
<i>Kolşisin</i>	1	1
<i>Metotreksat</i>	1	1
<i>Kortikosteroid</i>	1	1
<i>Asitretin</i>	2	2
<i>İzotretinoin</i>	39	39
<i>Siklosporin</i>	2	2
<i>Amoksisilin klavunat</i>	22	22
<i>Siprofloksasin</i>	9	9
Biyolojik tedavi	19	19
<i>Adalimumab</i>	13	13
<i>Bimekizumab</i>	2	2
<i>İnfliksimab</i>	1	1
<i>Sekukinumab</i>	5	5
Cerrahi tedavi	45	45
<i>Apse drenajı</i>	40	40
<i>Geniş lokal ekzisyon+primer sütür</i>	18	18
<i>Geniş lokal ekzisyon+sekonder iyileşme</i>	5	5
<i>Geniş lokal ekzisyon+deri grefti</i>	2	2
<i>Diğer</i>	1	1

Hastaların Hurley evresi ile VAS skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf ($r=0,208$; $p=0,038$), DYKİ ($r=0,400$; $p<0,001$) ve Hs-PGA skoru ($r=0,508$; $p<0,001$) ile orta düzeyde pozitif bir korelasyon gözlemlendi. Çizelge 4.6’da hastaların Hurley evreleri ile VAS, DYKİ ve Hs-PGA skorları arasındaki korelasyon analizi sonucu sunulmuştur.

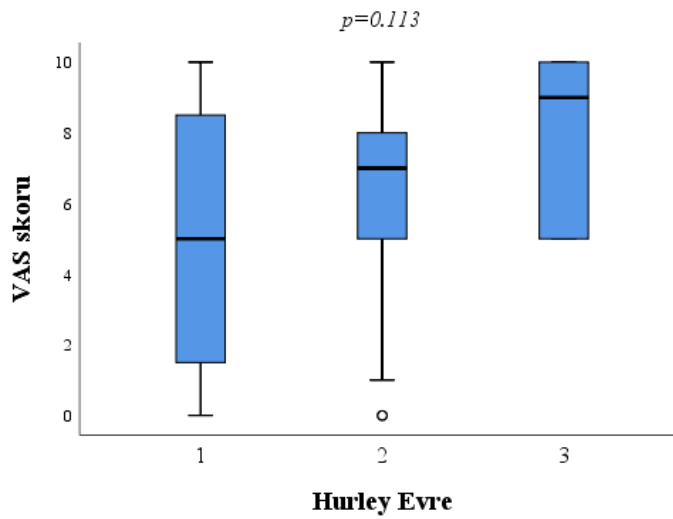
Çizelge 4.6. Hastaların Hurley evreleri ile VAS ve DYKİ skorlarının korelasyonu

Değişkenler	Hurley evre	
	r	p
VAS	0,208	0,038
DYKİ	0,400	<0,001
Hs-PGA	0,508	<0,001

Spearman korelasyon test.

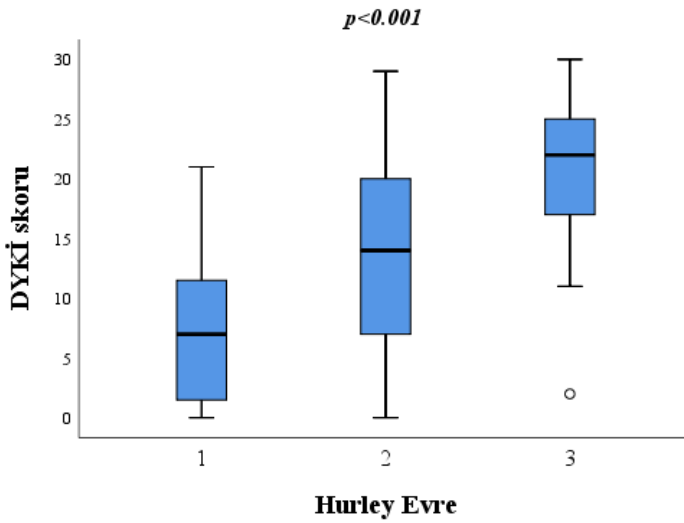
Hurley evre 1, 2 ve 3 olan hastaların medyan VAS skorları sırasıyla; 5 (min-maks: 0-10), 7 (min-maks: 0-10) ve 9 (min-maks: 5-10) olarak hesaplandı. En yüksek medyan VAS skoru evre 3 hastalarda, en düşük VAS skoru evre 1 hastalarda görülürken bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0,113$). Şekil 4.3’te hastaların Hurley evrelemesine göre VAS skorlarının dağılımı sunulmuştur.

Şekil 4.3. Hurley evreye göre hastaların VAS skorları



Hurley evre 1, 2 ve 3 olan hastaların medyan DYKİ skorları sırasıyla; 7 (min-maks: 0-21), 14 (min-maks: 0-29) ve 22 (min-maks: 2-30) olarak hesaplandı. En yüksek medyan DYKİ skoru evre 3 hastalarda, en düşük DYKİ skoru evre 1 hastalarda gözlemlendi ($p<0,001$). Şekil 4.4'te hastaların Hurley evrelerine göre DYKİ skorlarının dağılımı gösterilmiştir.

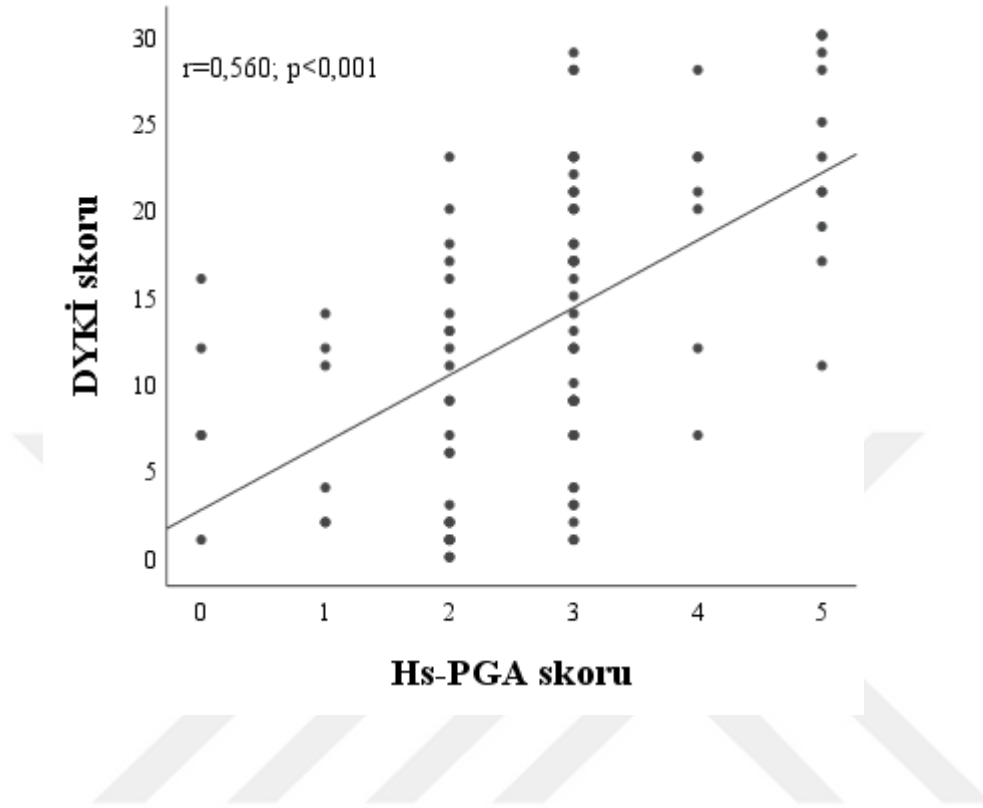
Şekil 4.4. Hurley evreye göre hastaların DYKİ skorları



Hs-PGA skorlama sistemine göre temiz olan hastaların medyan DYKİ skoru 7 (min-maks: 1-16), minimal olanların 7,5 (min-maks: 2-14), hafif olanların 7 (min-maks: 0-23), orta olanların 15 (min-maks: 1-29), şiddetli olanların 21 (min-maks: 7-28) ve çok şiddetli olanların 24 (min-maks: 11-30) olarak hesaplandı. En yüksek DYKİ skorları şiddetli ve çok şiddetli grupta en düşük ise temiz, minimal ve hafif grupta izlendi ($p<0,001$).

Hastaların Hs-PGA skorları ile DYKİ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyona rastlandı ($r=0,560$; $p<0,001$). Şekil 4.5'te hastaların Hs-PGA skorları ile DYKİ skorları arasındaki korelasyon gösterilmiştir.

Şekil 4.5. Hs-PGA ile DYKİ skorları arasındaki korelasyon



Hastalarda hastalık şiddeti ile bağımsız olarak ilişkili faktörler tek ve çok değişkenli ordinal lojistik regresyon analizi ile Çizelge 4.7’de incelenmiştir. Yapılan tek değişkenli analiz sonucunda, hastalarda hastalık başlangıç yaşı, cinsiyet, sigara miktarı, VKİ, yerleşim yerinin kalça olması, gelir düzeyi, sistemik hastalık olması ve ailede HS öyküsünün bulunması hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmadı ($p>0,05$). Tek değişkenli analizde $p<0,1$ çıkan değişkenler çok değişkenli modele dahil edildi. Hastalarda HS yerleşim yerinin koltu kaltı (Odds ratio [OR]: 6,997; %95 Güven aralığı [GA]: 1,892-25,878; $p=0,004$), perianal bölge (OR: 5,189; %95 GA: 1,207-22,311; $p=0,043$) ve meme altı veya arası (OR: 4,85; %95 GA: 1,234-19,07; $p=0,024$) olması ile hastalık şiddetinin arttığı gözlemlendi.

Çizelge 4.7. Hastalık şiddeti ile ilişkili faktörler

Değişkenler	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Hastalık başlangıç yaşı	0,989(0,952-1,028)	0,578	-	-
Cinsiyet (ref:kadın)	1,84(0,717-4,722)	0,205	-	-
Sigara miktarı (p/yıl)	1,027(0,998-1,057)	0,070	1,027(0,987-1,068)	0,188
BKİ (ref:<25)				
25-30	1,212(0,431-3,406)	0,715	-	-
>30	1,333(0,432-4,113)	0,617	-	-
Hastalık süresi	1,097(1,035-1,162)	0,002	1,044(0,969-1,123)	0,257
Gelir düzeyi	1,622(0,837-3,142)	0,152	-	-
Yerleşim yeri (ref:yok)				
<i>Koltukaltı</i>	5,472(1,819-16,457)	0,002	6,997(1,892-25,878)	0,004
<i>İnguinal</i>	5,136(1,86-14,18)	0,003	2,387(0,672-8,47)	0,178
<i>Uyluk iç bölgesi</i>	5,292(1,832-15,291)	0,002	2,361(0,639-8,721)	0,197
<i>Pubis</i>	5,955(1,988-17,841)	0,001	2,294(0,591-8,901)	0,230
<i>Perine</i>	8,906(1,644-48,251)	0,011	0,571(0,049-6,635)	0,655
<i>Perianal bölge</i>	8,594(2,612-28,279)	<0,001	5,189(1,207-22,311)	0,027
<i>Kalçalar</i>	2,089(0,862-5,063)	0,103	-	-
<i>Meme altı/arası</i>	8,134(2,562-25,819)	<0,001	4,85(1,234-19,07)	0,024
<i>Genital bölge</i>	5,351(1,636-17,498)	0,006	1,467(0,323-6,654)	0,619
<i>Atipik</i>	3,811(1,424-10,2)	0,008	2,485(0,799-7,727)	0,116
Sistemik hastalık (ref:yok)	1,742(0,698-4,351)	0,235	-	-
Aile öyküsü (ref:yok)	0,93(0,338-2,563)	0,889	-	-

Tek değişkenli analizde $p<0,1$ olan değişkenler çok değişkenli modele dahil edilmiştir.

6. TARTIŞMA

Hidradenitis süpürativa hem hekimler, hem de hastalar için birçok yönüyle zor bir hastalıktır. Bunun en önemli nedenleri arasında etiyopatogenezindeki bilinmeyenler, tam kür sağlayacak tedavi seçeneklerinin henüz bulunmaması, hastalığın hastalar üzerindeki fiziksel, psikososyal ve ekonomik yükü olarak sayılabilir. Son yıllarda tedavi alanına yeni giren tedavi seçeneklerinin de etkisiyle akademik çevrelerde hastalığa olan ilgi giderek artmış ve günümüzde en çok çalışılan başlıklardan birisi haline gelmiştir. Dünya genelinde giderek artan literatür yoğunluğuna rağmen Türkiye kaynaklı epidemiyolojik çalışmalar henüz sınırlı sayıdadır.

Genellikle puberte sonrası başlayan hastalıkta kadın/erkek oranının 3 olduğu bilinmektedir. Yakın tarihli Asya kaynaklı epidemiyolojik verilere baktığımızda Batı ülkelerinden ve Asyadan yapılan çalışmalarda hastalığın cinsiyetlere göre sıklığında farklılıklar görülmektedir (280). Avrupa ve Kuzey Amerika'dan yapılan çalışmalarda (3, 10, 281) kadın hastalar çoğunluğu oluştursa da, Kore (282) ve Japonyadan (283) yapılan çalışmalarda genel bir erkek hakimiyeti gözlenmektedir. Türkiyeden yapılan çalışmalarda da hastalığın erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (37, 284, 285). Bizim çalışmamızda da erkek hastalar çoğunluğu (%72) oluşturmaktaydı. Buna neden olarak erkeklerde HS'nin daha şiddetli seyretmesi ve bu nedenle erkek hastaların sağlık kuruluşlarına daha sık başvurması ileri sürülebilir. Hastanemizin 3. basamak sağlık merkezi olması nedeniyle şiddetli hasta popülasyonun ve doğal olarak erkek hastaların daha baskın olması beklenebilecek bir sonuçtur. Ayrıca, etnik, coğrafik, kültürel farklılıkların da bu oranı etkileyebileceği düşünülmektedir (280). Özellikle kadın hastalarda kasık, kalça, göğüs bölgesi gibi özel alanların tutulumu utanma vb. nedeniyle bu hastaların hastaneye daha az başvurmasına yol açmış olabilir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı $33,7 \pm 12,3$ yıl olup, cinsiyetler arasında anlamlı fark yoktu. Hastalık başlangıç yaşı $23,6 \pm 10,9$ yıl saptandı. Medyan hastalık süresi 7 yıl (min-maks: 0,5-41 yıl) olarak hesaplandı. Bu sonuçlar Avrupadan (3, 10) ve Türkiyeden yapılan çalışmalarda sunulan sonuçlarla benzerdi (37, 284, 285). Deckers ve ark. (12) aile öyküsü pozitif olan hastalarda

erken başlangıç yaşına dikkat çekmiştir. Bizim çalışmamızda da aile öyküsü hastaların %22'sinde saptandı ve bu hastaların ortalama başlangıç yaşı 19,8'di. Avrupa kökenli çalışmalarda HS hastalarının %30-40'ında aile öyküsü olduğu bildirilmiştir (3, 286). Korede gerçekleştirilen çok merkezli bir çalışmada, 438 HS hastasının sadece 3'ünde (%0.07) (282), Japonya'da yapılan 2 ayrı çalışmada sırasıyla 300 hastanın 12'sinde (%4) (287) ve 100 hastanın ikisinde (%2) (288) aile öyküsü bildirilmiştir. Bu bulgular, Doğu Asya'da ailesel HS insidansının Avrupa ülkelerinden daha düşük olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızın sonuçları Asya'dan bildirilen oranlardan yüksek, buna karşın Avrupaya göre daha düşüktür. Bu farklılıkların nedeni tam olarak bilinmese de genetik faktörlerin etkili olabileceği üzerinde durulmaktadır (280).

Hollandada gerçekleştirilen ve toplam 1018 hastayı içeren bir çalışma (15) HS'li hastaların kontrollere göre sosyoekonomik düzeyinin belirgin derecede düşük olduğunu göstermektedir. Yazarlara göre düşük sosyoekonomik durum ve buna bağlı sağlıksız yaşam biçimi (sigara, obezite vb.) HS gelişiminde bir risk faktörü olabilir. ABD'den yapılan bir başka çalışmada HS ile düşük sosyoekonomik durum arasında zayıf korelasyon bildirilmiştir (289). Diğer çalışmadan farklı olarak, yazarlar bu analizde gösterilen düşük sosyoekonomik durum ile HS'nin ilişkisinin, HS'nin yaşam kalitesi üzerine olan etkilerinin (ağrı, kötü kokulu akıntı gibi semptomlar) bir sonucu olduğunu tahmin etmektedirler. Bizim çalışmamızda ise kadınlarda düşük gelirli olma yüzdesi (%67,9 vs. %31,9), erkeklerde ise orta gelirli olma yüzdesi (%55,6 vs. %25) daha yüksek saptandı ($p=0,005$). Kadın hastalar arasında iş sürecinde yer almayanların sayısının fazla olması (%53,6 vs. %20,8; $p=0,001$) gelir düzeyi düşüklüğünün temel nedeni olabilir.

Sigara HS'nin etiyopatogenezinde iyi bilinen risk faktörlerinden biridir. Yapılan çalışmalarda HS hastaları arasında sigara kullanımı %30-92 arasında değişmektedir (10, 44, 48, 49). Asya ve Avrupa ülkeleri arasında sigara içme alışkanlıkları arasında fark olduğu düşünülmektedir (290, 291). Yakın tarihli bir ABD merkezli geniş retrospektif kohort çalışması, sigara içenlerde HS insidansının 2 kat arttığını bildirmiştir (244). Yakın tarihli diğer bir meta-analiz çalışmasında, HS'li hastaların sigara içme olasılığının yaklaşık 4 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (292). Fransa'dan Canoui-Poitaine ve ark. nın çalışmasında (101)

hastaların %91'inde (kadın hastaların %92.2'si, erkek hastaların %87.2'si), Hollanda'dan Schrader ve ark. nın çalışmasında (3) ise hastaların %87'sinde (kadın hastaların %83.1'i, erkek hastaların %89.6'sı) sigara öyküsü saptanmıştır. Kore'den You ve ark. nın çalışmasında, genel sigara içme oranı %38,3, erkek hastalarda %46,1 ve kadın hastalarda %14,0 olarak gözlenmiştir (293). Asya ülkelerinde kadınlar arasında sigara kullanma oranları erkeklere göre daha düşüktür (294). Buna neden olarak Asya kültüründe kadınların sigara içmesinin hoş karşılanmaması gösterilmektedir. Asya'da erkekler ve kadınlar arasındaki sigara içme alışkanlıklarındaki farklılık, Asyalı kadınlarda HS prevalansının daha düşük olmasının nedenlerinden biri olabilir (280). Ülkemizden Özkur ve ark. nın çalışmasında (37) %70 (erkek hastalarda %78.1, kadın hastalarda %57.2), Yüksel ve ark. nın çalışmasında (285) %60,6, Vural ve ark. nın çalışmasında (286) ise %48,9 hastada sigara öyküsü bildirilmiştir (son iki çalışmada sigara kullananların cinsiyetlere göre dağılımı verilmemiştir). Çalışmamızda bu oran daha yüksek, %77 olarak saptandı. Erkeklerde sigara kullanım oranı (%84,7) kadınlara göre (%57,1) belirgin derecede yüksekti ($p=0,003$). Her ne kadar türk toplumunda da kadınların sigara içmesi bazı çevrelerce hoş karşılanmasa da, ülkemizde yapılan çalışmalarda Asya toplumuna göre kadın hastalar arasında sigara içenlerin oranı daha yüksektir.

HS patogenezinde bir diğer önemli risk faktörü obezitedir (53). HS hastalarının önemli bir bölümü aşırı kiloludur ve vucüt ağırlığı ile HS sıklığı ve şiddeti arasında istatistiksel açıdan pozitif bir ilişki bulunmaktadır (47, 48, 54, 100, 242). Rompel ve Petres tarafından yürütülen bir çalışmada, HS'li bireylerin %51'i aşırı kilolu, bunların da yaklaşık %22'si ileri derecede obez bulunmuştur (54). Çalışmamızdaki hastaların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) $27,97 \pm 6,39 \text{ kg/m}^2$ iken, hastaların %41'inin VKİ değeri 25-30 arası ve %29'unun 30 üzeriydi. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da ortalama VKİ değeri benzerdi ve hastaların çoğu aşırı kilolu ve obez bireylerdi (37, 284, 285). Türkiyede genel toplumda obezite prevalansını değerlendiren bir meta-analiz çalışmasında bu oran kadınlarda %33.2, erkeklerde ise %18.2 bildirilmiştir. Obezitenin en önemli risk faktörü olarak beslenme alışkanlıkları ve sedanter yaşam tarzı gösterilmektedir (295). Toplumumuzdaki obezite oranları ile karşılaştırdığımızda özellikle erkek HS hastaları arasında daha yüksek VKİ değerleri dikkat çekmektedir.

Son yıllarda yapılan çok sayıda çalışma, HS'ye çok sayıda ek hastalığın eşlik edebileceğini göstermektedir (53). Çalışmamızda 68 hastada en az bir tane sistemik hastalık öyküsü vardı. Avrupa ve Asya'dan yapılan çalışmalarda HS hastalarında tip II diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi dahil olmak üzere MetS riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (10, 139, 283, 296). Sistematik bir derleme ve meta-analizde Phan ve ark. (131) sağlıklı popülasyona göre HS'li hastalarda diyabet gelişme riskinin 1.69 kat daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Chiricozzi ve ark. (297) HS'li 234 hastayı değerlendirmiş ve hipertansiyon, tip II DM oranlarını sırasıyla %11.9 ve %9.5 olarak hesaplamışlardır. Kore'nin ülke çapındaki kayıt çalışmasında, HS hastalarında tip II DM prevalansı daha önce Avrupada yapılan çalışmalara (%5-20) benzer şekilde %8.7 oranında saptanmıştır (10, 120, 298). Japonya'da HS hastaları arasında DM ve hipertansiyon sırasıyla %11 ve %23.3 oranlarında bildirilmiştir (288, 283). Singapur'da HS hastalarının %17.2'sine DM ve %13.8'ine hipertansiyon eşlik ediyordu (290). Malezya'daki çalışmalar, HS hastalarının %9.7-11,3'ünün DM, %6.5-51.6'sının hipertansiyon ve %6.5'inin hiperlipidemiden etkilendiğini bildirmiştir (119, 299). Çalışmamızda hastaların %13'ünde hipertrigliseridemi, %12'sinde DM ve %7'sinde hipertansiyon bulunduğu belirlendi. Özkur ve ark. nın çalışmasında da (37) DM ve hipertansiyon sıklığı bizim çalışmamızdaki gibi yüksek (%12,6 ve %12,1) bulunsa da, Yüksel ve ark. nın çalışmasında DM hastaların %2,4'ünde, hipertansiyon %5,7'inde saptanmıştır (285).

Shalom ve ark. HS'li 3207 hastadan oluşan geniş bir vaka serisinde, HS hastalarında Crohn hastalığının sağlıklı popülasyona göre yaklaşık 2 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir (300). Richette ve ark. (140) HS'de spondiloartropati prevalansını %3,7 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda sadece 5 hastada artrit ve 1 hastada İBH öyküsü vardı. Türkiyeden yapılan diğer çalışmalarda da az sayıda hastada İBH ve spondiloartropati öyküsü vardı (37, 284). Avrupadan farklı olarak Asya ülkelerinden yapılan çalışmalarda HS hastalarında İBH ve spondiloartropatiler çok düşük oranda bildirilmiştir. Yazarlar bu farklılıkların nedeninin Avrupa ve Asya kökenli hastalarda hastalıkların etiyopatogenezindeki farklılıklardan kaynaklanabileceğini ve hatta tedavide de farklı yaklaşımlar gerekebileceğini öne sürmektedirler (283).

HS'nin uzun süreli ve şiddetli seyri hastalarda sık sık psikiyatrik sorunlara yol açabilmektedir. Shavit ve ark. (301) HS'li 3207 hastada psikiyatrik hastalıkları araştırmışlar ve HS grubunda depresyon (%5,9) ve anksiyete (%3,9) oranlarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızda 11 hastada psikiyatrik hastalık (depresyon, anksiyete bozukluğu, vb.) vardı. Erkek hastaların yüzdesinin daha fazla olması (9 hasta) bu cinsiyette hastalığın daha şiddetli seyri ve doğal olarak yaşam kalitesini daha belirgin derecede etkilemesi ile açıklanabilir.

Kimball ve ark. (302) HS'li hastalarda foliküler oklüzyon hastalıkları, pilonidal kistler, sebase kistler, saçlı deride dissekan selülit, akne konglobata ve diğer akne formlarının daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir. Wertenteil ve ark. (303) HS'si olmayan yetişkinlere göre (%2,9) HS'si olan yetişkinlerde AV prevalansını %15,2 olarak bildirmiştir. Ayrıca, prevalans, beyaz olmayan, obez ve polikistik over sendromu (PCOS) bulunan 18-44 yaş arası kadınlar arasında en yüksek sıklıkta saptanmıştır. Yang ve ark. (282) ise HS hastalarının sadece %12,6'sında akne öyküsü bildirmişlerdir. Canoui-Poutrine ve ark.'nın (101) çalışmasında hastaların %27,7'de şiddetli akne öyküsü vardı. Ülkemizde yapılan çok merkezli çalışmada (37) akne vulgaris hastaların %40,8'de bildirilmiştir. Yüksel ve ark. nın çalışmasında (285) hastaların %67,3'ünde, Vural ve ark. nın çalışmasında (284) ise %23'ünde akne öyküsü mevcuttu. Çalışmamızda hastaların %43'ünde akne öyküsü saptandı. Amerika ve Japonya çalışmalarına göre daha yüksek akne vulgaris oranı saptanmasının nedeni, sadece şiddetli değil tüm akne vulgaris öyküsü olan hastaların değerlendirilmesi olabilir.

Çalışmamızdaki hastaların %19'unda akne konglobata, %5'inde dissekan selülit ve %31'inde pilonidal sinüs öyküsü vardı. Özkur ve ark. nın çalışmasında (37) ise hastaların %8,8'inde akne konglobata, %1,9'unda dissekan selülit, %23,6'ında pilonidal sinüs bildirilmiştir. Yüksel ve ark. (285) hastaların %25'inde pilonidal sinüs olduğunu bildirmiştir. Fransa'dan Canoui-Poitaine ve ark. nın çalışmasında da hastaların %30,2'inde pilonidal sinüs öyküsü saptanmıştır (101). Kanıtlar, bu hastalıkların apokrin ter bezlerinden zengin alanlardaki foliküler oklüzyon tarafından başlatılan aynı patolojik süreci paylaştığını göstermektedir (304).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların HS yerleşim yerlerinin dağılımı incelendiğinde, en sık (%81) koltuk altında ve daha sonra inguinal bölgede (%59) ve kalçalarda (%47) yerleşim olduğu gözlemlendi. Türkiye’den yapılan çok merkezli çalışmada (37) en sık tutulan alanların koltuk altı, inguinal ve genital bölge olduğu bildirilmiştir. Yüksel ve ark. nın çalışmasında (285) ise en sık gözlenen yerleşim alanları bizim çalışmamız ile benzer bulunmuştur. Avrupa ve Asya kaynaklı literatüre baktığımızda sıralamada farklılıklar görmekteyiz. Schrader ve ark. nın çalışmasında (3) sıklık sırasına göre inguinal bölge, koltuk altı ve gluteal bölge tutulumu izlenirken, Japonya (283) ve Kore (282) yapılan çalışmalarda en sık gluteal bölge yerleşimi saptanmış bunu sıklık sırasıyla koltuk altı ve inguinal bölge izlemiştir. Cinsiyetler açısından bakıldığında çalışmamızda aksiller, inguinal ve gluteal bölgelerin her iki cinsiyette de en sık görülen yerleşim alanları olduğunu saptadık. Bu sonuç, koltuk altı ve inguinal bölgelerin en sık etkilenen bölgeler olduğunu gösteren önceki Hollanda (3) ve Litvanya (305) kaynaklı çalışmaların bulgularıyla benzerdi. Kore (282) ve Japonya’dan (283) yapılan çalışmalarda erkek ve kadın hasta popülasyonunda yerleşim yeri sıklığı açısından farklılık bildirilmemiştir. Kadınlarda en sık koltuk altı ve kasık tutulumu, erkeklerde ise en sık gluteal tutulum gözlenmiştir. Schrader ve ark. (3) gluteal bölgenin erkeklerde daha sık tutulduğunu bildirmişlerdir (erkeklerde %50, kadınlarda %38). Buna karşın, çalışmamızda ülkemizde yapılan çok merkezli çalışmada (37) olduğu gibi gluteal tutulum sıklığı açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir fark gözlemedik ($p=0,708$). Yapılan birçok çalışmada, çalışmamızda olduğu gibi erkeklerde olağan dışı bölgelerin tutulumu kadınlara göre anlamlı derecede sık saptanmıştır. Çalışmamızda da erkek hastalarda pubis ($p=0,012$), perianal bölge ($p=0,045$), boyun ($p=0,017$), sırt ($p=0,019$) ve kulak arkasında ($p=0,031$) HS yerleşimi daha sık gözlenmiştir. Koltuk altı yerleşimi her iki cinsiyette en sık tutulan alan olarak dikkat çekmiştir. Her ne kadar son yıllarda HS patogenezinde apokrin ter bezleri tutulumu ikincil fenomen olarak değerlendirilse de, koltuk altındaki ter bezlerinin yaklaşık yarısının (%45) apokrin ter bezlerinden oluşması (306) koltuk altı bölgesinin en sık tutulan alan olmasına katkı sağlamış olabilir. Kadın hastalarda uyluk iç bölgesinde yerleşim oranı daha yüksek gözlene de fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,080$). Çalışmamızda, diğer çalışmalardan farklı olarak

meme altı/arası tutulumunda kadın ve erkek hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,450$).

Şimdiye kadarki çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda hastalarda hastalık başlangıç bölgelerinin kronolojisini sorguladık. Koltuk altı (%55) hastalığın başlangıcında en sık etkilenen bölgesiydi ve bunu sıklık sırasıyla inguinal bölge (%26) ve gluteal bölge (%25) izliyordu. Çalışmamız, hastalığın başlangıcında veya seyrinde koltuk altının en sık etkilenen bölge olduğunu göstermektedir. Apokrin ter bezlerinin gelişimi puberteye kadar devam eder ve ergenlik döneminde hormonal uyarıma (özellikle androjenler) bağlı olarak genişleyen bezler aktif hale gelir. Apokrin ter bezleri her zaman kıl folikülleri ile birliktelik gösterir. Aynı zamanda ergenlik dönemindeki hormonal değişiklikler özellikle androjen fazlalığı, keratinizasyonun ve foliküler oklüzyonun artmasına katkıda bulunabilir (307). Puberte çağında başlayan tüm bu değişiklikler hastalık başlangıcında koltuk altı bölgesinin tutulumuna katkı sağlayabilir. Çalışmamızda erkeklerde hastalığın koltuk altında başlama oranı (%61,1) kadınlara göre (%39,3) daha yüksek bulundu ($p=0,049$). Kadınlarda hastalığın kalçalardan başlangıç gösterme sıklığı (%39,3) erkeklere göre (%19,4) belirgin derecede yüksekti ($p=0,040$). Diğer anatomik bölgelerden hastalığın başlama oranları erkeklerde daha yüksek gözlenirse de istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı ($p=0,058$).

Çalışmamızda hastalık şiddetini sınıflandırmak için Hurley evreleme skoru ve Hs-PGA'yı kullandık. Çalışmamızdaki hastaların %71'i Hurley sınıflandırmasına göre evre II, %16'sı evre I ve %13'ü evre III'dü. Hs-PGA skoru orta, şiddetli ve çok şiddetli olan hastalar tüm hastaların %64'ünü oluşturmaktaydı. Hurley evre I hastaların oranının düşük olmasının ve Hs-PGA skoru yüksek olan hastaların çoğunluğu oluşturmalarının temel nedeni kliniğimizin 3. basamak sağlık merkezi olması olabilir. Hastaların Hurley evresi ile Hs-PGA skoru ($r=0,508$; $p<0,001$) arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon gözlemlendi.

HS hastalarında ağrı en çok rahatsız edici semptomlardan biridir ve hastaların %97'sini etkiler (308). HS ile ilişkili ağrının hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilediği bildirilmiştir (308, 309). Ağrı genellikle derin yerleşimli inflamatuvar lezyonlara bağlı olarak gelişir ve hastalar tarafından sıklıkla keskin,

akut, kemirici veya zonklayıcı olarak tanımlanır (259, 310). Ağrı esas olarak nosiseptif (doku hasarına bağlı) gibi görünse de, son çalışmalar ilişkili nöropatik bileşenin önemli bir rolü olduğunu öne sürmektedir (311). Araştırmacılar, IL-1 β 'nin aşırı ekspresyonunun, HS ile ilişkili ağrının patogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini belirtmektedir (87, 312). Çalışmamıza dahil olan hastaların %96'sı ağrı tariflemekteydi. Literatürle karşılaştırdığımızda Matusiak ve ark. nın çalışmasında (308) hastaların %77,5'i, Kaaz ve ark. nın çalışmasında (309) ise %79,6'sı, Krajewski ve ark. nın çalışmasında (313) %83,6'sı ağrıdan yakınıyordu. İlk iki çalışmanın çalışma desenleri (birinci çalışmada hastalık süresince ve son 3 gündeki ağrı düzeyleri, 2. çalışmada ise hastalık süresince ve son 7 gündeki ağrı düzeyleri ayrı ayrı sorgulanmış) farklı olduğundan karşılaştırma yapmak doğru sonuçlar vermeyebilir.

Çalışmamızda hastaların %52'si düşük düzeyde ağrı tariflerken, %48'inde ağrı skoru orta ve yüksek olarak değerlendirildi. Genel olarak ortalama VAS skoru 6 olup, Hurley evreleme sistemi ile aralarında istatistiksel olarak zayıf pozitif korelasyon gözlemlendi. En yüksek medyan VAS skoru evre 3 hastalarda, en düşük VAS skoru evre 1 hastalarda görülürken bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0,113$). Bu sonuçlar yakın zamanda yapılan 1795 hastanın verilerinin değerlendirildiği çalışma ile benzerdi (313). Krajewski ve ark. (313) kadın hastalarda ağrı skorunun daha yüksek olduğunu bildirirse de, bizim çalışmamızda kadın ve erkek hastalar arasında ortalama VAS skorları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,186$).

HS'nin neden olduğu ağrı, pürülan akıntı, kötü koku ve şekil bozukluğu, hastalar üzerinde derin bir etkiye sahiptir, esas olarak iş ve kişisel yaşamda damgalanma nedeniyle ciddi problemlere sebep olabilmektedir. 2001 yılında Von der Werth ve ark. 114 katılımcı ile HS'nin yaşam kalitesi (QoL) üzerindeki etkisini araştırmış ve alopesi, akne ve psoriasis'i içeren diğer dermatolojik hastalıklara göre yaşam kalitesinde daha belirgin bir azalmaya neden olduğunu göstermiştir (294). Ek olarak, Matusiak ve ark. 54 hastayı içeren çalışmalarında bu gözlemleri doğrulamış, klinik evre ve tutulan alanların sayısının yaşam kalitesinin düşüklüğü ile ilgili faktörler olduğunu bildirmiştir (314).

HS'nin yaşam kalitesi üzerindeki psikososyal ve duygusal etkisi, hastalığın şiddeti ile hastaların algısı arasındaki karmaşık etkileşimin sonucudur (314). Çalışmamızda medyan DYKİ değeri 13 olarak saptandı. Bu değer Schneider-Burrus ve ark. tarafından yapılan çalışmada (315) elde edilen değerle benzerdi ve diğer kronik deri hastalıklarına göre hastalar daha düşük yaşam kalitesine sahipti (316-326). Schneider-Burrus ve ark. (315) hastalık şiddeti ile DYKİ skoru arasında ilişki saptamıştır. Bizim çalışmamızda da hastaların Hurley evresi ile DYKİ skorları ($r=0,400$; $p<0,001$) arasında istatistiksel olarak orta düzeyde pozitif bir korelasyon gözlemlendi. En yüksek medyan DYKİ skoru evre 3 hastalarda, en düşük DYKİ skoru evre 1 hastalarda saptandı ($p<0,001$).

HS'nin farklı evreleri için güncel kılavuzlar doğrultusunda çok sayıda yerel ve sistemik tedavi seçenekleri kullanılmaktadır. Her hasta için standart bir tedavi bulunmamakta, tedavi hastalığın şiddetine ve hastanın bireysel özelliklerine göre belirlenmektedir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların tedavileri değerlendirildiğinde %79'una yerel tedaviler uygulandığı saptandı. En sık tercih edilen yerel tedavi seçeneği %57'lik oranla klindamisin'di. Daha önce kontrollü çalışmada etkinliği kanıtlanan ilaç (166) Hurley evre I ve erken evre II HS hastalarında etkin bir yerel tedavi seçeneğidir. Hastaların %24'ü fusidik asit başta olmak üzere diğer yerel antibakteriyel ilaçlar, %19'u ise rezorsinol tedavisini kullanmıştı. Klindamisinden sonra rezorsinol HS tedavisinde özellikle inflamatuvar lezyonlara bağlı ağrının azalmasında etkili bir tedavi seçeneğidir (167). Ahmad Kamil ve ark. nın 62 hasta içeren retrospektif çalışmasında fusidik asit en çok tercih edilen yerel tedavi seçeneği olarak bildirilmiştir (299). Ülkemizden Yüksel ve ark. nın çalışmasında Hurley I ve II'de yerel fusidik asitin, Hurley III de ise fusidik asit ve klindamisinin en sık kullanılan yerel tedavi olduğu bildirilmiştir (285) .

Literatürde HS tedavisinde en çok tercih edilen sistemik tedaviler antibiyotikler ve retinoidlerdir. Türkiye (37, 284) ve Kore kaynaklı çalışmalarda (282) doksisisiklin ve izotretonin'in en sık kullanılan tedaviler olduğu bildirilmiştir. Özkur ve ark. nın çalışmasında (37) antibiyotikler (%76.4) ve retinoidler (41.7%) en sık kullanılan tedavilerdi. Antibiyotiklerden doksisisiklin (%43.4), retinoidlerden ise izotretonin (%82,6) en sık tercih edilen seçeneklerdi. Vural ve ark. nın 139

hastalık çalışmasında (284) hastaların 74'ü antibiyotik tedavisi almıştı ve Hurley II ve III HS hastalarında en çok klindamisin+rifampisin kombinasyonu tercih edilmişti. Çalışmamızda ise hastaların %90'ı sistemik tedavi almıştı ve %39'una doksisisiklin, %14'üne rifampisin+klindamisin tedavisi verilmişti.

Son yıllarda izotretinoin'in HS tedavisinde etkisiz olduğu ile ilgili görüşler çoğalsa da, çalışmamızdaki hastaların önemli bir bölümünde (%39) izotretinoin kullanım öyküsü bulunmaktaydı. Bunun en önemli nedenlerinden birisi özellikle genç hasta grubunda daha belirgin olmak üzere HS'ye eşlik eden akne vulgaris veya akne konglobata idi. Çalışmamızda hastaların %43'ünde akne vulgaris, %19'unda akne konglobata öyküsü saptanmıştı. Ayrıca, dermatologların özellikle akne tedavisinde bu ilaçlarla ilgili edindikleri deneyim ve biyolojiklerin aksine bu ilaçları daha kolay reçete edebilmeleri de HS tedavisinde bu seçeneğe daha sık yer vermelerinde rol oynamış olabilir.

Diğer bir retinoid olan asitretin ise sıklıkla orta şiddette HS tedavisinde kullanılmaktadır (327). Asitretine yanıt veren HS hastalarında uzun süreli remisyonlar bildirilmiştir (211). Vural ve ark. (284) asitretin tedavisi alan HS hastalarının 4 aylık izleminde HISCOR skorunda %100'lük bir düzelme olduğunu bildirmişlerdir. Sonuç olarak, asitretin, orta ve şiddetli HS hastalarında ülkemiz koşullarında biyolojik tedavilere iyi bir alternatif olarak önerilmiştir. Bizim çalışmamıza dahil edilen hastalardan sadece 2'inde asitretin kullanım öyküsü vardı ve bu hastalarda asitretin tedavisi ile yeteri kadar yanıt alınamadığından biyolojik tedavilere geçiş yapılmıştı.

Çalışmamıza dahil olan toplam 19 hastaya, bazılarında birden çok sayıda olmak üzere, biyolojik tedaviler uygulanmıştır. Hastaların 14'ünde TNF- α inhibitörleri (13 hastada adalimumab, 1 hastada infliksimab) kullanılmıştır. Adalimumab ve infliksimab, orta veya şiddetli, diğer tedavilere dirençli HS hastalarında kullanılmış ve HISCOR skorlarında en az >50 düzelme gözlenmiştir. Sonuçlarımız literatür ile uyumlu olup, TNF- α inhibitörlerinin dirençli HS olgularında etkili bir tedavi seçeneği olduğunu desteklemektedir (328-330). Çalışmamızda yer alan toplam 7 hasta kliniğimizde devam eden Faz 3 çalışmaları kapsamında sekukinumab (n:5) ve bimekizumab (n:2) tedavisi almaktadır.

HS seyrinde hastaların önemli bir bölümünde skar dokusu gelişir. Kronik, tekrarlayan, yetersiz tedavi edilebilen inflamasyonun sonucunda, tıbbi tedaviye cevap vermeyen geri döndürülemez fibroz ile karşılaşmak olağan bir durumdur. Bazı anatomik alanlarda kötü kozmetik görüntü ve sübjektif yakınımalar dışında fonksiyonel zorluklara da neden olabilir. Özellikle koltuk altındaki aşırı skar dokuları yapışıklıklarla ekstremiteler hareketlerini sınırlayabilir. Böyle durumlarda fibrotik doku hacmini azaltmak ve etkilenen alanların işlevselliğini iyileştirmek için tek tedavi seçeneği cerrahidir (331). Çalışmamızda hastaların yaklaşık yarısında cerrahi müdahale öyküsü vardı. %40'ına apse drenajı, %18'ine geniş lokal ekzisyon+primer sütür, %5'ine geniş lokal ekzisyon+ sekonder iyileşme ve %2'sine geniş lokal ekzisyon+deri grefti uygulanmıştı.

Hastalarda hastalık şiddeti ile bağımsız olarak ilişkili faktörler tek ve çok değişkenli ordinal lojistik regresyon analizi ile incelendi. Yapılan tek değişkenli analiz sonucunda, hastalarda hastalık başlangıç yaşı, cinsiyet, içilen sigara miktarı, VKİ, yerleşim yerinin kalça olması, gelir düzeyi, sistemik hastalık varlığı ve ailede HS öyküsünün bulunması ile hastalık şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Asya ve Batı ülkelerinden yapılan çalışmaları karşılaştırdığımızda içilen sigara miktarı ile HS şiddeti arasındaki ilişkinin Avrupa kaynaklı çalışmalarda (20, 48) belirgin olduğu, buna karşın, Asya kaynaklı çalışmalarda bu ilişkinin daha belirsiz olduğu dikkat çekmektedir. Kore'de yapılan iki çalışmada (282, 296), sigara içmek daha şiddetli hastalıkla ilişkili gibi görünürken, Japonya'dan bir çalışmada (287) içilen sigara miktarı hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmamıştır. Özkur ve ark. nın çalışmasında (37) sigara paket/yıl sayısı hastalık şiddeti ile ilişkilendirilirken, çalışmamızda da Yüksel ve ark. nın çalışmasında (285) olduğu gibi sigara ile HS şiddeti arasında ilişki saptanmamıştır.

Japonya, ABD gibi ülkelerde yapılan çalışmalarda (283, 48) VKİ ile hastalık şiddeti arasında ilişki saptanmasa da, Fransa'dan Canoui-Poitrene ve ark. (101), Kore'den Yang ve ark. (282) ve Türkiye'den Yüksel ve ark. nın (285) çalışmalarında hastalık şiddeti ile VKİ arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir. Çalışmamızda yapılan analizlerde VKİ ile hastalık şiddeti arasında ilişki

saptanmadı. Bunun temel nedeni çalışmamıza katılan hasta sayısının görece sınırlı sayıda olması olabilir.

Çalışmamızda tek değişkenli analizde $p < 0,1$ çıkan değişkenler çok değişkenli modele dahil edildiğinde hastalarda HS yerleşim yerinin koltukaltı (Odds ratio [OR]: 6,997; %95 Güven aralığı [GA]: 1,892-25,878; $p=0,004$), perianal bölge (OR: 5,189; %95 GA: 1,207-22,311; $p=0,043$) ve meme altı veya arası (OR: 4,85; %95 GA: 1,234-19,07; $p=0,024$) olması ile hastalık şiddetinin arttığı gözlemlendi. Bu tutulum alanları Schrader ve ark. nın çalışmasındaki (3) bulgularla benzerdi. Çok merkezli çalışmada (37) genital, inguinal ve boyun bölgelerinin tutulumunun hastalık şiddeti ile korele olduğu gösterildi. Yang ve ark. (282) ise perine ve gluteal bölgenin şiddetli hastalarda daha sık etkilendiğini bildirdi. Tüm çalışmaları gözden geçirdiğimizde aile öyküsü ile hastalık şiddeti arasında ilişki saptanmadığını görmekteyiz.

Sonuç olarak çalışmamız Antalya ve yakın çevresinde HS'nin erkeklerde (%72) daha sık gözlemlendiğini ve tüm hastaların %70'inin fazla kilolu ve obez olduğunu göstermektedir. Sigara kullanım oranı erkeklerde (%84,7) kadınlara göre (%57,1) daha yüksekti. Koltuk altı (%81), inguinal bölge (%59) ve kalçalar (%47) en sık görülen yerleşim bölgeleriydi. Literatürde ilk kez hastalık başlangıç bölgelerinin kronolojisinin araştırıldığı çalışmamızda koltuk altı en sık başlangıç alanı olarak saptandı, bunu inguinal bölge ve kalçalar izledi. Erkeklerde hastalığın koltuk altından, kadınlarda ise kalçalardan başlangıç gösterme sıklığı belirgin derecede yüksek gözlemlendi. Koltuk altı, perianal bölge ve meme altı veya arası yerleşimi olanlarda hastalığın daha şiddetli seyrettiği saptandı. Erkeklerde pubis, perianal bölge, boyun, sırt ve kulak arkası yerleşimi kadınlara göre daha sıktı.

7. SONUÇLAR

- Çalışmamıza dahil edilen hastaların %72'si erkekti.
- Hastalık başlangıç yaşı $23,6 \pm 10,9$ yıldır.
- Medyan hastalık süresi 7 yıl (min-maks: 0,5-41 yıl) olarak hesaplandı.
- Erkek hastalarda kendi hesabına çalışan (%26,4 vs. %0; $p=0,003$) kadınlarda ise iş sürecinde yer almayanların oranı (%53,6 vs. %20,8; $p=0,001$) daha yüksekti.
- Kadınlarda düşük gelirli olma yüzdesi (%67,9 vs. %31,9), erkeklerde ise orta gelirli olma yüzdesi (%55,6 vs. %25) daha yüksekti ($p=0,005$).
- Hastaların %55'i bekarlı.
- Hastaların %77'sinde sigara kullanım öyküsü vardı. Erkeklerde sigara kullanım oranı (%84,7) kadınlara göre (%57,1) daha yüksek bulundu ($p=0,003$).
- Ortalama vücut kitle indeksi $27,97 \pm 6,39$ kg/m² iken, hastaların %70'i fazla kilolu ve obez bireylerdi.
- Hastalarımızın %22'sinde aile öyküsü vardı.
- Komorbideteleri gözden geçirdiğimizde hastalarımızın %13'ünde hipertrigliseridemi, %12'sinde diyabet, %11'inde psikiyatrik hastalık ve %7'sinde hipertansiyon bulunduğu belirlendi.
- Hastaların HS yerleşim yerlerinin dağılımı incelendiğinde, en sık (%81) koltuk altında ve daha sonra inguinal bölgede (%59) ve kalçalarda (%47) yerleşim olduğu gözlemlendi.
- Kadınlarda uyluk iç bölgesinde yerleşim oranı daha yüksek gözlemlense de fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,080$).
- Erkeklerde pubis ($p=0,012$), perianal bölge ($p=0,045$), boyun ($p=0,017$), sırt ($p=0,019$) ve kulak arkasında ($p=0,031$) HS yerleşimi daha sıktı.
- Hastaların hastalık başlangıç bölgesine göre dağılımı değerlendirildiğinde, en sık (%55) koltuk altında ve daha sonra inguinal bölgede (%26) ve kalçalarda (%25) hastalığın ortaya çıktığı saptandı.
- Hastaların %43'ünde akne vulgaris, %19'unda akne konglobata, %5'inde dissekan selülit ve %31'inde pilonidal sinüs öyküsü vardı.

- Araştırma grubundaki hastaların %71 ile çoğunluğu Hurley sınıflandırmasına göre evre II idi.
- Medyan VAS skoru 6 (min-maks: 0-10) olup cinsiyetler arasında anlamlı fark yoktu.
- En yüksek medyan VAS skoru evre 3 hastalarda, en düşük VAS skoru evre 1 hastalarda görülürken bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0,113$).
- DYKİ skoru 13 (min-maks: 0-30) olarak hesaplandı ve bu değer diğer kronik dermatolojik hastalıkları ile karşılaştırıldığında daha yüksek idi.
- En yüksek medyan DYKİ skoru evre III hastalarda, en düşük DYKİ skoru evre I hastalarda gözlendi ($p<0,001$).
- Hs-PGA skorlama sistemine göre hastaların büyük çoğunluğunda (%45) hastalık şiddeti “orta” olarak değerlendirildi.
- Hastaların Hs-PGA skorları ile DYKİ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyona rastlandı ($r=0,560$; $p<0,001$).
- Sistemik tedaviler arasında en çok tercih edilen tedaviler doksisisiklin (%39) ve izotretinoin (%39) idi.
- Yapılan tek değişkenli analiz sonucunda, hastalarda hastalık başlangıç yaşı, cinsiyet, sigara miktarı, VKİ, yerleşim yerinin kalça olması, sistemik hastalık olması ve ailede HS öyküsünün bulunması hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmadı ($p>0,05$).
- Hastalarda HS yerleşim yerinin koltukaltı (Odds ratio [OR]: 6,997; %95 Güven aralığı [GA]: 1,892-25,878; $p=0,004$), perianal bölge (OR: 5,189; %95 GA: 1,207-22,311; $p=0,043$) ve meme altı veya arası (OR: 4,85; %95 GA:1,234-19,07; $p=0,024$) olması ile hastalık şiddetinin arttığı gözlendi.

7. ÖZET

Hidradenitis süpürativa (HS) veya akne inversa uzun süreli, tekrarlayıcı, ağrılı, sinüs traktüsleri ve skarlarla sonlanabilen derin yerleşimli nodül ve apselerle ayırt edilen inflamatuvar bir hastalıktır. Son yıllarda akademik çevrelerde hastalığa olan ilgi giderek artmış ve günümüzde en çok çalışılan başlıklardan birisi haline gelmiştir. Literatürde, Türkiye’de HS ile ilgili yapılan az sayıda epidemiyolojik çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmayı Antalya ve çevresinde yaşayan HS hasta popülasyonunun özelliklerini tanımlamak, Türkiye’deki HS hastaları ile ilgili epidemiyolojik verilere katkı sağlamak ve diğer ülkelerden bildirilen verilerle karşılaştırarak farklılıklara dikkat çekmek amacıyla yaptık.

Çalışmaya, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Dermatoloji Polikliniğinde takip edilen HS tanılı toplam 100 hasta dahil edildi. Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri (yaşı, cinsiyeti, mesleği, aile öyküsü, eğitim durumu, medeni durumu, sigara, alkol kullanımı ve VKİ, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, tutulum bölgeleri, hastalık şiddeti, DYKİ skoru), eşlik eden hastalıkları ve tedavi seçenekleri gibi değişkenlere retrospektif olarak kayıt programından ulaşıldı. Hastalığın şiddeti her hastada Hurley evrelemesine ve Hekimin Global Değerlendirme skoruna (Hs-PGA) göre sınıflandırıldı.

Çalışmamızda erkek/kadın oranı 2.6:1 idi. Aile öyküsü hastaların %22’sinde vardı. Sigara kullanım oranı (%77) erkeklerde (%84,7) kadınlara göre (%57,1) daha yüksekti. Hastaların %70’i fazla kilolu ve obezdi. Eşlik eden hastalıklar arasında en çok hipertrigliseridemi (%13), DM (%12), psikiyatrik hastalıklar (%11), hipertansiyon (%7) görüldü. Koltuk altı hastalık başlangıcı ve seyrinde en sık tutulum alanı olarak saptandı. Erkeklerde hastalığın koltuk altından, kadınlarda ise kalçalardan başlangıç gösterme sıklığı belirgin derecede yüksek görüldü. Erkeklerde olağan dışı yerleşim daha sıktı. Tedavi özellikleri ülkemizden yapılan diğer çalışmalarla benzerdi. Koltukaltı, perianal bölge, meme altı veya arası tutulumun hastalık şiddetini arttırdığı gözlemlendi.

Bulgularımızı diğ er ülkelerden yapılan çalışmalarla karşılaştırdığımızda bir takım farklılıklar görülmektedir. Ülkemizden yapılan çalışmalarla daha çok benzer sonuçlara ulaşmamız HS'nin etiyopatogenezinde her toplumun kendine özgü genetik, etnik, coğrafik ve kültürel özelliklerinin etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Bildiđimiz kadarıyla HS hastaları arasında hastalık başlangıç bölgelerinin kronolojisi ilk kez bizim çalışmamızda sorgulanmıştır. Hasta sayısı sınırlı olsa da,  alışmamız b lgemiz hastalarının epidemiyolojik verilerini ayrıntılı bir şekilde irdeleyerek literatüre katkı sunmaktadır.



8. ABSTRACT

Hidradenitis suppurativa (HS) or acne inversa is a chronic, recurrent, painful inflammatory disease characterized by deep-seated nodules and abscesses leading to sinus tracts and scars. In recent years, academic interest in HS has increased, and it has become one of the most studied topics today. However, in the literature, the number of epidemiological studies on HS in Turkey is still limited.

We conducted this study to describe the characteristics of the HS patient population living in and around Antalya, contribute to the epidemiological data on HS patients in Turkey, and draw attention to the differences by comparing them with the data reported from other countries.

A total of 100 patients with a diagnosis of HS followed in the Dermatology Outpatient Clinic of Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Dermatology and Venereal Diseases were included in the study. Sociodemographic and clinical characteristics of the patients (age, gender, occupation, family history, educational status, marital status, smoking, alcohol use and BMI, age at onset of disease, duration of illness, sites of involvement, disease severity, DLQI score), concomitant diseases and treatment parameters were reviewed retrospectively. According to Hurley staging and Physician's Global Assessment score (Hs-PGA), disease severity was classified in each patient.

In our study, the male/female ratio was 2.6:1. Family history was present in 22% of the patients. The smoking rate (77%) was significantly higher in men (84.7%) than in women (57.1%). In addition, 70% of the patients were overweight and obese. Among the comorbidities, hypertriglyceridemia (13%), DM (12%), psychiatric diseases (11%), and hypertension (7%) were the most frequent ones. The axillary region was the most common area of involvement at the disease onset or course of the disease. The onset of the disease in the armpit was significantly higher in men, and the frequency of onset from the hips was significantly higher in women. Atypical localization was more common in men. Treatment features were similar to other studies conducted in our country. Involvement of the armpit, perianal region, under the breast or between the breasts was correlated with the severity of the disease.

When we compare our findings with studies from other countries, some differences are observed. However, the fact that we reach more similar results with the studies conducted in our country suggests that the specific genetic, ethnic, geographical and cultural characteristics of each society may affect the etiopathogenesis of HS.

To our knowledge, the chronology of disease onset regions among HS patients was first questioned in our study. Although the number of our patients is limited, we think that our study will contribute to the literature on epidemiological studies conducted in our country.



9. KAYNAKLAR

1. Zouboulis CC, Desai N, Emtetam L, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(4):619-44.
2. Velpeau AA. In: Bechet ZJ, ed. *Dictionnaire de Medecine, un Repertoire Generale des Sciences Medicales sous le Rapport Theorique et Pratique*, Vol 2. Paris, 1839: 1839-91.
3. Schrader AM, Deckers IE, van der Zee HH, Boer J, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: a retrospective study of 846 Dutch patients to identify factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:460-7.
4. Jemec GB. The symptomatology of hidradenitis suppurativa in women. *Br J Dermatol* 1988;119:345-50.
5. Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. Prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35:191-4.
6. Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. Prevalence of hidradenitis suppurativa in Denmark (in Danish). *Ugeskr Laeger*. 1998;160:847-9.
7. Vinding GR, Miller IM, Zarchi K, et al. The prevalence of inverse recurrent suppuration: a population-based study of possible hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2014;170:884-9.
8. Harrison BJ, Mudge M, Hughes LE. The prevalence of hidradenitis suppurativa in South Wales. In: Marks R, Plewing G, eds. *Acne and related disorders*. London, United Kingdom: Martin Dunitz; 1991:365-6.
9. Albares MP, Belinchon I, Ramos JM, et al. Epidemiologic study of skin diseases among immigrants in Alicante, Spain. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103:214-22.
10. Revuz J, Canoui-Poitaine F, Wolkenstein P, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:596-601.
11. Lookingbill DP. Yield from a complete skin examination. Findings in 1157 new dermatology patients. *J Am Acad Dermatol*. 1988;18:31-7.

12. Sung S, Kimball AB. Counterpoint: analysis of patient claims data to determine the prevalence of hidradenitis suppurativa in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:818-9.
13. Cosmatos I, Matcho A, Weinstein R, et al. Analysis of patient claims data to determine the prevalence of hidradenitis suppurativa in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:412-9.
14. Shahi V, Alikhan A, Vazquez BG, et al. Prevalence of hidradenitis suppurativa: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Dermatology*. 2014;229:154-8.
15. Shalom G, Freud T, Harman-Boehm I, et al. Hidradenitis suppurativa and metabolic syndrome: a comparative cross-sectional study of 3207 patients. *Br J Dermatol*. 2015;173(2):464-70.
16. Mahe A, Cisse I, Faye O, et al. Skin diseases in Bamako (Mali). *Int J Dermatol*. 1998;37:673-6.
17. Jfri A, Nassim D, O'Brien E, Gulliver W, Nikolakis G, Zouboulis CC. Prevalence of Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-regression Analysis. *JAMA Dermatol*. 2021 May 26;e211677.
18. Van der Zee HH, van der Woude CJ, Florencia EF, et al. Hidradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease: are they associated? Results of a pilot study. *Br J Dermatol*. 2010;162:195-7.
19. Fimmel S, Zouboulis CC. Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Dermatoendocrinology*. 2010;2:9-16.
20. Sartorius K, Emtestam L, Jemec GB, Lapins J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol*. 2009;161(4):831-9.
21. Kromann CB, Deckers IE, Esmann S, et al. Risk factors, clinical course and long-term prognosis in hidradenitis suppurativa: a cross-sectional study. *Br J Dermatol*. 2014;171:819-24.
22. Gooderham M, Papp K. The psychosocial impact of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(5 Suppl 1):S19-22.
23. Scheinfeld N. Diseases associated with hidradenitis suppurativa: Part 2 of a series on hidradenitis. *Dermatol Online J* 2013; 19: 18558.

24. Melnik BC, Plewig G. Impaired Notch signalling: the unifying mechanism explaining the pathogenesis of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Br J Dermatol* [Internet] 2013;168: 876-878.
25. Zouboulis CC, Del Marmol V, Mrowietz U, Prens EP, Tzellos T, Jemec GB. Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa: Criteria for Diagnosis, Severity Assessment, Classification and Disease Evaluation. *Dermatology*. 2015;231(2):184-90.
26. Dessinioti C, Katsambas A, Antoniou C. Hidradenitis suppurativa (acne inversa) as a systemic disease. *Clin Dermatol* 2014; 32: 397-408
27. Sellheyer K, Krah D. "Hidradenitis suppurativa" is acne inversa! An appeal to (finally) abandon a misnomer. *Int J Dermatol*. 2005;44(7):535-40
28. Chen W, Plewig G. Should hidradenitis suppurativa/acne inversa best be renamed as "dissecting terminal hair folliculitis"? *Exp Dermatol*. 2017;26(6):544-7.
29. Jemec GBE, Revuz J, Leyden JJ (eds). *Hidradenitis suppurativa*. Springer, Berlin, 2006
30. Pillsbury DM, Shelley WB, Kligman AM. *Bacterial infections of the skin in Dermatology*. Saunders, Philadelphia, 1956
31. Plewig G, Kligman AM. *Acne, morphogenesis and treatment*. Springer, Berlin, 1975.
32. Kirsten N, Zander N, Augustin M. Prevalence and cutaneous comorbidities of hidradenitis suppurativa in the German working population. *Arch Dermatol Res*. 2021;313(2):95-99.
33. Theut Riis P, Pedersen OB, Sigsgaard V, et al. Prevalence of patients with self-reported hidradenitis suppurativa in a cohort of Danish blood donors: a cross-sectional study. *Br J Dermatol*. 2019;180(4):774-781.
34. Ingram JR, Jenkins-Jones S, Knipe DW, Morgan CLI, Cannings-John R, Piguet V. Population-based clinical practice research datalink study using algorithm modelling to identify the true burden of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2018;178(4):917-924.

35. Calao M, Wilson JL, Spelman L, et al. Hidradenitis suppurativa (HS) prevalence, demographics and management pathways in Australia: a population-based cross-sectional study. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200683.
36. Delany E, Gormley G, Hughes R, et al. A cross-sectional epidemiological study of hidradenitis suppurativa in an Irish population (SHIP). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(3):467-473.
37. Özkur E, Karadağ AS, Üstüner P, 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):532-540.
38. Fitzsimmons JS, Guilbert PR. A family study of hidradenitis suppurativa. *J Med Genet*. 1985;22(5):367-73.
39. Pink AE, Simpson MA, Desai N, Dafou D, Hills A, Mortimer P, et al. Mutations in the gamma-secretase genes NCSTN, PSENEN, and PSEN1 underlie rare forms of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *J Invest Dermatol*. 2012;132(10):2459-61.
40. Wu C, Yang J, Zhang S, Li J, Jin H, Zhang X. A novel NCSTN gene mutation in a Chinese family with acne inversa. *Mol Genet Genomics*. 2018 Dec;293(6):1469-1475.
41. Frew JW, Vekic DA, Woods J & Cains GD. A systematic review and critical evaluation of reported pathogenic sequence variants in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2017;177:987-98.
42. Pink AE, Simpson MA, Desai N, Trembath RC, Barker JNW. gamma-Secretase mutations in hidradenitis suppurativa: new insights into disease pathogenesis. *J Invest Dermatol*. 2013;133(3):601-7.
43. Zhang X, Sisodia SS. Acne inversa caused by missense mutations in NCSTN is not fully compatible with impairments in Notch signaling. *J Invest Dermatol* 2015; 135:618–20. 39.
44. Hofmann LK, Ghias MH, Lowes MA. Pathophysiology of hidradenitis suppurativa. *Semin Cutan Med Surg*. 2017;36(2):47-54.
45. Van Der Zee HH, De Ruiter L, Van Den Broecke DG, et al. Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1 β and IL-10 in

- hidradenitis suppurativa skin: A rationale for targeting TNF- α and IL-1 β . *Br J Dermatol* 2011; 164:1292–8.
46. Ingram JR. The genetics of hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin* 2016; 34: 23–28.
47. Micheletti RG. Hidradenitis Suppurativa: current views on epidemiology, pathogenesis, and pathophysiology. *Semin Cutan Med Surg.* 2014;33(3 Suppl):S48-S50.
48. Vazquez BG, Alikhan A, Weaver AL, Wetter DA, Davis MD. Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County, Minnesota. *J Invest Dermatol.* 2013;133(1):97-103.
49. König A, Lehmann C, Rompel R & Happle R. Cigarette smoking as a triggering factor of hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 1999;198:261-264.
50. Hana A, Booken D, Henrich C, Gratchev A, Maas-Szabowski N, Goerdts S, et al. Functional significance of non-neuronal acetylcholine in skin epithelia. *Life Sci.* 2007;80(24-25):2214-20.
51. Kimball AB, Jemec GBE. Hidradenitis Suppurativa: A Disease Primer, Springer 2017.
52. Gold DA, Reeder VJ, Mahan MG, Hamzavi IH. The prevalence of metabolic syndrome in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(4):699-703.
53. Kohorst JJ, Kimball AB, Davis MDP. Systemic associations of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73:S27–35.
54. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(4):539-61.
55. Boer J, Nazary M, Riis PT. The Role of Mechanical Stress in Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin.* 2016;34(1):37-43.
56. Yano S, Komine M, Fujimoto M, Okochi H, Tamaki K. Activation of Akt by mechanical stretching in human epidermal keratinocytes. *Exp Dermatol.* 2006;15(5):356-61.

57. Reno F, Traina V, Cannas M. Mechanical stretching modulates growth direction and MMP-9 release in human keratinocyte monolayer. *Cell Adh Migr.* 2009;3(3):239-42.
58. Cherbuin T, Movahednia MM, Toh WS, Cao T. Investigation of human embryonic stem cell-derived keratinocytes as an in vitro research model for mechanical stress dynamic response. *Stem Cell Rev.* 2015;11(3):460-73.
59. Danby FW, Jemec GB, Marsch W, von Laffert M. Preliminary findings suggest hidradenitis suppurativa may be due to defective follicular support. *Br J Dermatol.* 2013;168(5):1034-9.
60. Kurzen H, Kurokawa I, Jemec GB, Emtestam L, Sellheyer K, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. What causes hidradenitis suppurativa? *Exp Dermatol.* 2008;17(5):455-6; discussion 7-72.
61. de Winter K, van der Zee HH, Prens EP. Is mechanical stress an important pathogenic factor in hidradenitis suppurativa? *Exp Dermatol.* 2012;21(3):176-7.
62. Nazary M, van der Zee HH, Prens EP, Folkerts G, Boer J. Pathogenesis and pharmacotherapy of Hidradenitis suppurativa. *Eur J Pharmacol.* 2011;672(1-3):1-8.
63. Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(2):461S-5S.
64. Cartron A, Driscoll MS. Comorbidities of hidradenitis suppurativa: A review of the literature. *Int J Womens Dermatol.* 2019;5(5):330-334.
65. Costello EK, Lauber CL, Hamady M et al. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science* 2009; 326:1694–7.
66. Guet-Revillet H, Jais JP, Ungeheuer MN et al. The microbiological landscape of anaerobic infections in hidradenitis suppurativa: a prospective metagenomic study. *Clin Infect Dis* 2017; 65:282–91.
67. Callewaert C, Kerckhof FM, Granitsiotis MS et al. Characterization of *Staphylococcus* and *Corynebacterium* clusters in the human axillary region. *PLoS One* 2013; 8:e70538.
68. Riverain-Gillet E, Guet-Revillet H, Jais JP et al. The surface microbiome of clinically unaffected skinfolds in hidradenitis suppurativa: a cross-sectional

- culture based and 16S RNA gene amplicon sequencing study in 60 patients. *J Invest Dermatol* 2020; 140:1847–55.
69. Wolk K, Join-Lambert O, Sabat R. Aetiology and pathogenesis of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2020;183(6):999-1010.
 70. Thomi R, Yerly D, Yawalkar N et al. Interleukin-32 is highly expressed in lesions of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2017; 177:1358–66.
 71. Batycka-Baran A, Koziol M, Bieniek A et al. Expression of koebnerisin (S100A15) and calgranulin A (S100A8) in lesional and perilesional skin in patients suffering from hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34:e402–4.
 72. Sangiuliano B, Perez NM, Moreira DF et al. Cell death-associated molecular-pattern molecules: inflammatory signaling and control. *Mediators Inflamm* 2014; 2014:821043.
 73. Gong T, Liu L, Jiang W et al. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol* 2020; 20:95–112.
 74. Gulati A, Kaur D, Krishna Prasad GVR et al. PRR function of innate immune receptors in recognition of bacteria or bacterial ligands. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1112:255–80.
 75. Kanni T, Zenker O, Habel M et al. Complement activation in hidradenitis suppurativa: a new pathway of pathogenesis? *Br J Dermatol* 2018; 179:413–19.
 76. Jenei A, Dajnoki Z, Medgyesi B et al. Apocrine gland-rich skin has a non-inflammatory IL-17-related immune milieu, that turns to inflammatory IL-17-mediated disease in hidradenitis suppurativa. *J Invest Dermatol* 2019; 139:964–8.
 77. Saunte DML, Jemec GBE. Hidradenitis suppurativa: advances in diagnosis and treatment. *JAMA* 2017; 318:2019–32.
 78. De Vita V, Fabbrocini G. Mechanical stress as a cause of hidradenitis suppurativa: a lesson from a patient with a monster hernia. *Acta Dermatovenerol Croat* 2018; 26:260–261.

79. von Laffert M, Helmbold P, Wohlrab J et al. Hidradenitis suppurativa (acne inversa): early inflammatory events at terminal follicles and at interfollicular epidermis. *Exp Dermatol* 2010; 19:533–7.
80. von Laffert M, Stadie V, Wohlrab J et al. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: bilocated epithelial hyperplasia with very different sequelae. *Br J Dermatol* 2011; 164:367–71.
81. Yu CC, Cook MG. Hidradenitis suppurativa: a disease of follicular epithelium, rather than apocrine glands. *Br J Dermatol* 1990; 122:763–9.
82. Jemec GB, Hansen U. Histology of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:994–9.
83. Attanoos RL, Appleton MA, Douglas-Jones AG. The pathogenesis of hidradenitis suppurativa: a closer look at apocrine and apoecrine glands. *Br J Dermatol* 1995; 133:254–8.
84. Boer J, Weltevreden EF. Hidradenitis suppurativa or acne inversa. A clinicopathological study of early lesions. *Br J Dermatol* 1996; 135:721–5.
85. Sabat R, Jemec GBE, Matusiak L et al. Hidradenitis suppurativa. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6:18.
86. Kelly G, Hughes R, McGarry T et al. Dysregulated cytokine expression in lesional and nonlesional skin in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2015; 173:1431–9.
87. Witte-Handel E, Wolk K, Tsaousi A et al. The IL-1 pathway is hyperactive in hidradenitis suppurativa and contributes to skin infiltration and destruction. *J Invest Dermatol* 2019; 139:1294–305.
88. Hunger RE, Surovy AM, Hassan AS et al. Toll-like receptor 2 is highly expressed in lesions of acne inversa and colocalizes with C-type lectin receptor. *Br J Dermatol* 2008; 158:691–7.
89. Byrd AS, Carmona-Rivera C, O’Neil LJ et al. Neutrophil extracellular traps, B cells, and type I interferons contribute to immune dysregulation in hidradenitis suppurativa. *Sci Transl Med* 2019; 11:eaav5908.
90. Guet-Revillet H, Coignard-Biehler H, Jais JP et al. Bacterial pathogens associated with hidradenitis suppurativa, France. *Emerg Infect Dis* 2014; 20:1990–8.

91. Nikolakis G, Join-Lambert O, Karagiannidis I et al. Bacteriology of hidradenitis suppurativa/acne inversa: a review. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73 (5 Suppl. 1):S12–18.
92. Naik HB, Nassif A, Ramesh MS et al. Are bacteria infectious pathogens in hidradenitis suppurativa? Debate at the Symposium for Hidradenitis Suppurativa Advances Meeting, November 2017. *J Invest Dermatol* 2019; 139:13–16.
93. Kathju S, Lasko LA, Stoodley P. Considering hidradenitis suppurativa as a bacterial biofilm disease. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2012; 65:385–9.
94. Freysz M, Jemec GB, Lipsker D. A systematic review of terms used to describe hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2015;173(5):1298-1300.
95. Lipsker D, Severac F, Freysz M, et al. The ABC of hidradenitis suppurativa: a validated glossary on how to name lesions. *Dermatology.* 2016;232(2): 137-142.
96. Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidis A, et al; European Hidradenitis Suppurativa Foundation Investigator Group. Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. *Br J Dermatol.* 2017; 177(5):1401-1409.
97. Daxhelet M, Suppa M, White J, et al. Proposed definitions of typical lesions in hidradenitis suppurativa. *Dermatology.* 2020;236(5):431-438.
98. Frew JW, Lowes MA, Goldfarb N, Butt M, Piguet V, O'Brien E, Ingram J, Jemec GBE, Tan J, Zouboulis C, Alavi A, Kirby JS. Global Harmonization of Morphological Definitions in Hidradenitis Suppurativa for a Proposed Glossary. *JAMA Dermatol* 2021; 157(4):449-455.
99. 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;164(5):1017-22.
100. Jemec GB. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med.* 201;366(2):158-64.

101. Canoui-Poittrine F, Revuz JE, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Clinical characteristics of a series of 302 French patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(1):51-7.
102. Revuz J. Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(9):985-98.
103. Esmann S, Jemec GB. Psychosocial impact of hidradenitis suppurativa: a qualitative study. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(3):328-32.
104. Canoui-Poittrine F, Le Thuaut A, Revuz JE, et al. Identification of three hidradenitis suppurativa phenotypes: Latent class analysis of a crosssectional study. *J Invest Dermatol* 2013; 133:1506–11.
105. Lu L, Lai H, Pan Z, et al. Clinical and histopathological characteristics in patients with scarring folliculitis type of acne inversa. *Dermatoendocrinol* 2017; 9:e1361575.
106. Theut Riis P, Saunte DM, Benhadou F, et al. Low and high body mass index in hidradenitis suppurativa patients—different subtypes? *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2018; 32:307–12.
107. Van Der Zee HH, Jemec GBE. New insights into the diagnosis of hidradenitis suppurativa: Clinical presentations and phenotypes. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73:S23-26.
108. Poli F, Wolkenstein P, Revuz J. Back and face involvement in hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2010; 221:137–41.
109. Moriarty B, Pink A, Creamer D, Desai N. Hidradenitis suppurativa fulminans: a clinically distinct phenotype? *Br J Dermatol* 2014; 171: 1576–1578.
110. Heller DS, Haefner HK, Hameed M, Lieberman RW. Vulvar hidradenitis suppurativa. Immunohistochemical evaluation of apocrine and eccrine involvement. *J Reprod Med* 2002; 47:695–700.
111. Dufour DN, Emtestam L, Jemec GB. Hidradenitis suppurativa: a common and burdensome, yet under-recognised, inflammatory skin disease. *Postgrad Med J* 2014; 90:216-221.

112. Norris JFB, Cunliffe WJ. A histological and immunohistochemical study of early acne lesions. *Br J Dermatol* 1988; 118:651–659.
113. Kurokawa I, Nishijima S, Kusumoto K. Immunohistochemical study of cytokeratins in hidradenitis suppurativa (acne inversa). *J Int Med Res* 2002; 30:131–136.
114. Lewis V, Finlay AY. 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2004;9(2):169-80.
115. Hurley HJ. Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa, and familial benign pemphigus: surgical approach. In: Roenigk RK, Roenigk HH, Editors. *Dermatologic Surgery*. New York: Marcel Dekker 1996; 623–645.
116. Kimball AB, Kerdel F, Adams D, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. *Ann Intern Med* 2012; 157:846–55.
117. Kimball AB, Jemec GBE, Yang M, Kageleiry A.et. al.. Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *Br J Dermatol.* 2014; 171: 1434-1442.
118. Saunte, D. M. et al. Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *Br J Dermatol.* 2015 Dec;173(6):1546-9.
119. Loo CH, Tan WC, Tang JJ, et al. The clinical, biochemical, and ultrasonographic characteristics of patients with hidradenitis suppurativa in Northern Peninsular Malaysia: a multicenter study. *Int J Dermatol* 2018; 57: 1454–1463.
120. Miller IM, Ellervik C, Vinding GR, et al. Association of metabolic syndrome and hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 1273–1280.
121. Popko K, Gorska E, Stelmaszczyk-Emmel A, et al. Proinflammatory cytokines Il-6 and TNF-a and the development of inflammation in obese subjects. *Eur J Med Res* 2010; 15:120.

122. Egeberg A, Gislason GH, Hansen PR. Risk of major adverse cardiovascular events and all-cause mortality in patients with hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatol* 2016; 152: 429–434.
123. Lim ZV, Oon HH. Management of hidradenitis suppurativa in patients with metabolic comorbidities. *Ann Dermatol* 2016; 28: 147–151.
124. Garg A, Neuren E, Strunk A. Hidradenitis suppurativa is associated with polycystic ovary syndrome: a population-based analysis in the United States. *J Invest Dermatol* 2018; 138: 1288–1292.
125. Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, et al. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor- α . *J Clin Invest* 1994; 94: 1543–1549.
126. Monfrecola G, Balato A, Caiazzo G, et al. Mammalian target of rapamycin, insulin resistance and hidradenitis suppurativa: a possible metabolic loop. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 1631–1633.
127. De Vita V, Melnik BC. Activated mTORC1 signaling: the common driving force of type 2 diabetes and hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: e121.
128. De Vita V, Melnik BC. mTORC1 at the crossroad of metabolism and immunity in hidradenitis suppurativa. *Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Mar;33(3):e107-e109.
129. Tzellos T, Wolkenstein P, Cohen AD, Jemec GBE, Zouboulis CC, Gulliver W. Cardiovascular disease risk factors in patients with hidradenitis suppurativa: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Dermatol* 2015;173(5):1142–55.
130. Rodríguez-Zuñiga MJM, García-Perdomo HA, Ortega-Loayza AG. Association between hidradenitis suppurativa and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Actas Dermosifiliogr* 2019;110(4):279–88.
131. Phan K, Charlton O, Smith SD. Hidradenitis suppurativa and diabetes mellitus: Updated systematic review and adjusted meta-analysis. *Clin Exp Dermatol* 2019:1–7.

132. Miller IM, Ahlehoff O, Vinding G, Rytgaard H, Mogensen UB, Ring HC, et al. Hidradenitis suppurativa is associated with higher heart rate but not atrial fibrillation: A comparative cross-sectional study of 462 individuals with hidradenitis suppurativa in Denmark. *Acta Dermatovenereol Croat* 2018;26(4):289–96.
133. Juhl CR, Miller IM, Jemec GB, Kanters JK, Ellervik C. Hidradenitis suppurativa and electrocardiographic changes: A cross-sectional population study. *Br J Dermatol* 2018; 178(1):222–8.
134. Lacalle M, Mata C, Corrales A, Hernández JL, López-Escobar M, González-López MA, et al. Carotid ultrasound is useful for the cardiovascular risk stratification in patients with hidradenitis suppurativa. *PLoS One* 2018;13(1), e0190568.
135. Bui T-L, Silva-Hirschberg C, Torres J, Armstrong AW. Hidradenitis suppurativa and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: 395–402.
136. Garg A, Birabaharan M, Strunk A. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among patients with hidradenitis suppurativa in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79: 71–76.
137. Cornu M, Albert V, Hall MN. mTOR in aging, metabolism, and cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2013; 23: 53–62.
138. Vilanova I, Hernandez JL, Mata C et al. Insulin resistance in hidradenitis suppurativa: a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 820–824.
139. Lee JH, Kwon HS, Jung HM, Kim GM, Bae JM. Prevalence and comorbidities associated with hidradenitis suppurativa in Korea: a nationwide population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 1784–1790.
140. Richette P, Molto A, Viguier M, Dawidowicz K, Hayem G, Nassif A, et al. Hidradenitis suppurativa associated with spondyloarthritis - Results from a multicenter national prospective study. *J Rheumatol* 2014;41(3):490–4.

141. Rosner IA, Burg CG, Wisniewski JJ, Schacter BZ, Richter DE. The clinical spectrum of the arthropathy associated with hidradenitis suppurativa and acne conglobata. *J Rheumatol* 1993;20(4):684–7.
142. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011; 377(9783):2127–2137.
143. 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* 2018;48(4):611–7.
144. Ben David C, Bragazzi NL, Watad A, Sharif K, Whitby A, Amital H, et al. Hidradenitis suppurativa associated with systemic lupus erythematosus: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(12), e0186.
145. Menter A. Recognizing and managing comorbidities and complications in hidradenitis suppurativa. *Semin Cutan Med Surg* 2014; 33 (3 Suppl): S54–56.
146. Phan K, Tatian A, Woods J, Cains G, Frew JW. Prevalence of inflammatory bowel disease (IBD) in hidradenitis suppurativa (HS): systematic review and adjusted meta-analysis. *Int J Dermatol* 2020 Feb;59(2):221–228.
147. Deckers IE, Benhadou F, Koldijk MJ, Del Marmol V, Horváth B, Boer J, van der Zee HH, Prens EP. Inflammatory bowel disease is associated with hidradenitis suppurativa: Results from a multicenter cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol* 2017 Jan;76(1):49–53.
148. Egeberg, A. et al. Prevalence and risk of inflammatory bowel disease in patients with hidradenitis suppurativa. *J. Invest. Dermatol.* 2017; 137, 1060–1064.
149. Ng, S. C. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2018; 390, 2769–2778.
150. van der Zee, H. H., de Winter, K., van der Woude, C. J. & Prens, E. P. The prevalence of hidradenitis suppurativa in 1093 patients with inflammatory bowel disease. *Br. J. Dermatol.* 2014;171, 673–675.

151. Lapins J, Ye W, Nyrén O, Emtestam L. Incidence of cancer among patients with hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol*. 2001 Jun;137(6):730-4.
152. Tannenbaum R, Strunk A. & Garg A. Association between hidradenitis suppurativa and lymphoma. *JAMA Dermatol*. 2019; 155, 624–625.
153. Chapman S, Delgadillo D III, Barber C, Khachemoune A. Cutaneous squamous cell carcinoma complicating hidradenitis suppurativa: a review of the prevalence, pathogenesis, and treatment of this dreaded complication. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2018 Mar;27(1):25-28.
154. Jorgensen AR, Yao Y, Ghazanfar MN, Ring HC, Thomsen SF. Burden, predictors and temporal relationships of comorbidities in patients with hidradenitis suppurativa: a hospital-based cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(3):565-573.
155. Phan K, Huo YR, Smith SD. Hidradenitis suppurativa and psychiatric comorbidities, suicides and substance abuse: systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2020;8(13):821.
156. Matusiak Ł. Profound consequences of hidradenitis suppurativa: a review. *Br J Dermatol*. 2020 Dec;183(6):e171-e177.
157. Alavi A, Anooshirvani N, Kim WB, Coutts P, Sibbald RG. Quality-of-life impairment in patients with hidradenitis suppurativa: a Canadian study. *Am J Clin Dermatol*. 2015 Feb;16(1):61-65.
158. Thorlacius L, Cohen AD, Gislason GH, et al. Increased suicide risk in patients with hidradenitis suppurativa. *J Investig Dermatol* 2018;138:52-57.
159. Huilaja L, Tiri H, Jokelainen J, et al. Patients with hidradenitis suppurativa have a high psychiatric disease burden: a Finnish nationwide registry study. *J Investig Dermatol*. 2018;138:46-51.
160. Garg A, Papagermanos V, Midura M, et al. Opioid, alcohol, and cannabis misuse among patients with hidradenitis suppurativa: A population-based analysis in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2018;79:495-500.
161. Danby FW, Margesson LJ. Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin* 2010; 28:779–93.
162. van Straalen KR, Prens EP. Current and future treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2018; :1–10.

163. van Rappard DC, Mekkes JR. Treatment of severe hidradenitis suppurativa with infliximab in combination with surgical interventions. *Br J Dermatol* 2012; 167:206–8.
164. Falola RA, DeFazio M V, Anghel EL, et al. What heals hidradenitis suppurativa: Surgery, immunosuppression, or both? *Plast Reconstr Surg* 2016; 138:219S-229S
165. Clemmensen OJ. Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. *Int J Dermatol*. 1983;22(5):325-8.
166. Jemec GB, Wendelboe P. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:971–4.
167. Boer J, Jemec G. Resorcinol peels as a possible self-treatment of painful nodules in hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35:36–40.
168. Pascual JC, Encabo B, de Apodaca RFR et al. Topical 15% resorcinol for hidradenitis suppurativa: an uncontrolled prospective trial with clinical and ultrasonographic follow-up. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77:1175–8.
169. Borlu M, Alpsoy E, Atakan N, Başkan EB, Engin B, Özçınar B, Özgür FF, Çakmakçı M. Türkiye Hidradenitis Süpürativa Tanı ve Tedavi Kılavuzu. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji Dergisi*. 2021;31(1):57-80.
170. Fleischmajer R. Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:258–65.
171. Hendricks AJ, Hsiao JL, Lowes MA, Shi VY. A Comparison of International Management Guidelines for Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology*. 2021;237(1):81-96.
172. Ziglam HM, Daniels I, Finch RG. Immunomodulating activity of rifampicin. *J Chemother* 2004; 16:357–61.
173. Tsankov N, Angelova I. Rifampin in dermatology. *Clin Dermatol* 2003; 21:50–5.
174. Van Vlem B, Vanholder R, De Paepe P et al. Immunomodulating effects of antibiotics: literature review. *Infection* 1996; 24:275–91.
175. Pasquale TR, Tan JS. Nonantimicrobial effects of antibacterial agents. *Clin Infect Dis* 2005; 40:127–35.

176. Bettoli V, Zauli S, Borghi A et al. Oral clindamycin and rifampicin in the treatment of hidradenitis suppurativa–acne inversa: a prospective study on 23 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28:125–6.
177. Gener G, Canoui-Poitrine F, Revuz JE et al. Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: a series of 116 consecutive patients. *Dermatology* 2009; 219:148–54.
178. Mendonça CO, Griffiths CEM. Clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2006; 154:977–8.
179. Van Der Zee HH, Boer J, Prens EP, Jemec GBE. The effect of combined treatment with oral clindamycin and oral rifampicin in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2009; 219:143–7.
180. Mendes-Bastos P, Macedo R, Duarte R. Treatment of hidradenitis suppurativa with rifampicin: have we forgotten tuberculosis? *Br J Dermatol* 2017; 177:e150–1.
181. Leigh DA. Antibacterial activity and pharmacokinetics of clindamycin. *J Antimicrob Chemother.* 1981; 7: 3–9.
182. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol.* 2006; 107: 1120–1138.
183. Shakir L, Javeed A, Ashraf M, Riaz A. Metronidazole and the immune system. *Pharmazie* 2011; 66: 393–398.
184. Dalhoff A. Immunomodulatory activities of fluoroquinolones. *Infection* 2005; 33: 55–70.
185. Join-Lambert O, Coignard H, Jais J-P et al. Efficacy of rifampin–moxifloxacin–metronidazole combination therapy in hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2011; 222:49–58.
186. Cacao G, Fontes S, Salgado M, Rodrigues T, Damas J. Metronidazole-induced central and peripheral nervous system toxicity. *Neurol Sci* 2015; 36: 1737–1739.
187. Join-Lambert O, Coignard-Biehler H, Jais J-P et al. Efficacy of ertapenem in severe hidradenitis suppurativa: a pilot study in a cohort of 30 consecutive patients. *J Antimicrob Chemother* 2015; 71:513–20.

188. Wozel G, Blasum C. Dapsone in dermatology and beyond. *Arch Dermatol Res* 2014;306:103-24.
189. Sago JG, Hall RP. Dapsone. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine*. 8th ed. Newyork: McGraww Hill; 2012. p.2721-6.
190. Yazdanyar S, Boer J, Ingvarsson G et al. Dapsone therapy for hidradenitis suppurativa: a series of 24 patients. *Dermatology* 2011; 222:342–6.
191. Kaur MR, Lewis HM. Hidradenitis suppurativa treated with dapsone: a case series of five patients. *J Dermatol Treat*. 2006; 17: 211–213.
192. Riis J, Boer E, Prens P et al. “Intralesional triamcinolone for flares of hidradenitis suppurativa (HS): A case series,” *Journal of the American Academy of Dermatology* 2016; 75: 1151–1155.
193. D. Wong, S. Walsh, and R. Alhusayen, “Low-dose systemic corticosteroid treatment for recalcitrant hidradenitis suppurativa,” *Journal of the American Academy of Dermatology* 2016; 75: 1059–1062.
194. Colombo D, Egan CG: Bioavailability of Sandimmun® versus Sandimmun Neoral®: a meta-analysis of published studies. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23:1177-83.
195. Anderson MD, Zauli S, Bettoli V et al. Cyclosporine treatment of severe hidradenitis suppurativa – a case series. *J Dermatolog Treat* 2016; 27:247–50.
196. Gupta AK, Ellis CN, Nickoloff BJ et al. Oral cyclosporine in the treatment of inflammatory and noninflammatory dermatoses. A clinical and immunopathologic analysis. *Arch Dermatol* 1990; 126: 339–350.
197. Rose RF, Goodfield MJ, Clark SM. Treatment of recalcitrant hidradenitis suppurativa with oral ciclosporin. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 154–155.
198. Buckley DA, Rogers S. Cyclosporin-responsive hidradenitis suppurativa. *J R Soc Med* 1995; 88: 289P–290P.
199. Sawers RS, Randall VA, Ebling FJ. Control of hidradenitis suppurativa in women using combined antiandrogen (cyproterone acetate) and oestrogen therapy. *Br J Dermatol* 1986; 115: 269–274.

200. Lee A, Fischer G. A case series of 20 women with hidradenitis suppurativa treated with spironolactone. *Australas J Dermatol* 2015; 56: 192-196.
201. Brocard A, Knol AC, Khammari A, Dreno B. Hidradenitis suppurativa and zinc: a new therapeutic approach. A pilot study. *Dermatology* 2007; 214:325–7.
202. Hessam S, Sand M, Meier NM et al. Combination of oral zinc gluconate and topical triclosan: an anti-inflammatory treatment modality for initial hidradenitis suppurativa. *J Dermatol Sci* 2016; 84:197–202.
203. Brocard A, Dreno B. Innate immunity: a crucial target for zinc in the treatment of inflammatory dermatosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 1146–1152.
204. Boer J. Oral retinoids for hidradenitis suppurativa In: Jemec GBE, Revuz J, Leyden J, editors. *Hidradenitis suppurativa*. Heidelberg: Springer; 2006. p. 128–134.
205. De Vita V, Melnik B. The magnitude of mTORC1 signalling may predict the response to isotretinoin treatment in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatology (Basel)*. 2017;233(5):399–400.
206. Soria A, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P et al. Absence of efficacy of oral isotretinoin in hidradenitis suppurativa: a retrospective study based on patients' outcome assessment. *Dermatology* 2009; 218: 134–135.
207. Blok JL, van Hattem S, Jonkman MF, Horváth B. Systemic therapy with immunosuppressive agents and retinoids in hidradenitis suppurativa: a systematic review. *Br J Dermatol* 2013; 168: 243–252.
208. Boer J, van Gemert MJ. Long-term results of isotretinoin in the treatment of 68 patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 73-76.
209. Patel N, McKenzie SA, Harview CL, Truong AK, Shi VY, Chen L, Grogan TR, Bennett RG, Hsiao JL. Isotretinoin in the treatment of hidradenitis suppurativa: a retrospective study. *J Dermatolog Treat*. 2021; 32(4):473-475.
210. Pastuszka M, Kaszuba A. Acitretin in psoriasis treatment-recommended treatment regimens. *Postep Dermatol Alergol* 2012; 29: 94–103.

211. Boer J, Nazary M. Long-term results of acitretin therapy for hidradenitis suppurativa. Is acne inversa also a misnomer? *Br J Dermatol* 2011; 164: 170–175.
212. Cocco G, Chu DCC, Pandolfi S. Colchicine in clinical medicine. A guide for internists. *Eur J Intern Med.* 2010; 21:503–508.
213. Van der Zee HH, Prens EP. The anti-inflammatory drug colchicine lacks efficacy in hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2011; 223: 169–173.
214. Balato A, Caiazzo G, Annunziata MC, et al. Anti-TNF α therapy modulates mTORC1 signalling in 406 hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019 Jan;33(1):e43-e45.
215. Maarouf M, Clark AK, Lee DE, Shi VY. Targeted treatments for hidradenitis suppurativa: a review 403 of the current literature and ongoing clinical trials. *J Dermatolog Treat.* 2018 Aug;29(5):441-449.
216. Amano M, Grant A, Kerdell FA. A prospective open-label clinical trial of adalimumab for the treatment of hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol* 2010; 49: 950–955.
217. Miller I, Lynggaard CD, Lophaven S, Veerark. A double-blind placebo-controlled randomized trial of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2011; 165: 391–398.
218. Shanmugam VK, Zaman NM, McNish S, Hant FN. Review of Current Immunologic Therapies for 378 Hidradenitis Suppurativa. *Int J Rheumatol.* 2017;2017:8018192.
219. Kimball AB, Okun MM, Williams DA, et al. Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis 413 Suppurativa. *N Engl J Med.* 2016;375(5):422-434.
220. van Rappard DC, Mekkes JR, Tzellos T. Randomized Controlled Trials for the Treatment of 408 Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin.* 2016;34(1):69-80.
221. Moriarty B, Jiyad Z, Creamer D. Four-weekly infliximab in the treatment of severe hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2014; 170:986–7.

222. Ettehad P, Greaves MW, Wallach D, Aderka D, Camp RD: Elevated tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) biological activity in psoriatic skin lesions. *Clin Exp Immunol* 1994;96:146-51.
223. Giamarellos-Bourboulis EJ, Pelekanou E, Antonopoulou A et al. An open-label phase II study of the safety and efficacy of etanercept for the therapy of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2008; 158:567–72.
224. Lee RA, Dommasch E, Treat J et al. A prospective clinical trial of open-label etanercept for the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60:565–73.
225. Adams DR, Yankura JA, Fogelberg AC, Anderson BE. Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection. *Arch Dermatol* 2010; 146:501–4.
226. Blok JL, Li K, Brodmerkel C, Horvátovich P, Jonkman MF, Horváth B. Ustekinumab in hidradenitis suppurativa: clinical results and a search for potential biomarkers in serum. *Br J Dermatol*. 2016; 174: 839-846.
227. Siao JL, Antaya RJ, Berger T, Maurer T, Shinkai K, Leslie KS. Hidradenitis suppurativa and concomitant pyoderma gangrenosum: a case series and literature review. *Arch Dermatol* 2010; 146: 1265–1270.
228. Tzanetakou V, Kanni T, Giatrakou S, Katoulis A, Papadavid E, Netea MG. Safety and Efficacy of Anakinra in Severe Hidradenitis Suppurativa: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2016; 152: 52-59.
229. Brunnicardi FC. *Schwartz's Principles of Surgery*. 10th ed. ABD: Mc Graw Hill Education; 2015.
230. Scholl L, Hessam S, Reitenbach S, Bechara FG. Operative Behandlungsoptionen bei Hidradenitis suppurativa/Acne inversa [Surgical treatment options for hidradenitis suppurativa/acne inversa]. *Hautarzt*. 2018; 69(2):149-61.
231. 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;3(2):95-110.
232. Weyandt G. Operative Therapie der Acne inversa [Surgical management of acne inversa]. *Hautarzt*. 2005;56(11):1033-9.

233. Banerjee AK. Surgical treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J Surg.* 1992;79(9):863-6.
234. Alharbi Z, Kauczok J, Pallua N. A review of wide surgical excision of hidradenitis suppurativa. *BMC Dermatol.* 2012;12:9.
235. Deckers IE, Dahi Y, van der Zee HH, Prens EP. Hidradenitis suppurativa treated with wide excision and second intention healing: a meaningful local cure rate after 253 procedures. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(3):459-62.
236. Mehdizadeh A, Hazen PG, Bechara FG, Zwingerman N, Moazenzadeh M, Bashash M, et al. Recurrence of hidradenitis suppurativa after surgical management: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(5 Suppl 1):S70-7.
237. Burney RE. 35-Year Experience with Surgical Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *World J Surg.* 2017;41(11):2723-30.
238. Xu LY, Wright DR, Mahmoud BH, Ozog DM, Mehregan DA, Hamzavi IH. Histopathologic study of hidradenitis suppurativa following long-pulsed 1064-nm Nd:YAG laser treatment. *Arch Dermatol.* 2011;147(1):21-28.
239. Tierney E, Mahmoud BH, Hexsel C, Ozog D, Hamzavi I. Randomized control trial for the treatment of hidradenitis suppurativa with a neodymium-doped yttrium aluminium garnet laser. *Dermatol Surg.* 2009;35(8):1188-1198.
240. Highton L, Chan WY, Khwaja N, Laitung JK. Treatment of hidradenitis suppurativa with intense pulsed light: a prospective study. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(2):459-465.
241. Mikkelsen PR, Dufour DN, Zarchi K, Jemec GB. Recurrence rate and patient satisfaction of CO₂ laser evaporation of lesions in patients with hidradenitis suppurativa: a retrospective study. *Dermatol Surg.* 2015;41(2):255-260.
242. Kromann CB, Ibler KS, Kristiansen VB, Jemec GB. The influence of body weight on the prevalence and severity of hidradenitis suppurativa. *Acta Derm. Venereol.* 94, 553–557 (2014).

243. Sivanand A, Gulliver WP, Josan CK, Alhusayen R, Fleming PJ. Weight loss and dietary interventions for hidradenitis suppurativa: a systematic review. *J. Cutan. Med. Surg.* 24, 64–72 (2019).
244. Garg A, Papagermanos V, Midura M, Strunk A. Incidence of hidradenitis suppurativa among tobacco smokers: a population-based retrospective analysis in the U.S.A. *Br J Dermatol.* 2018;178(3):709-714.
245. Patnode CD, Henderson JT, Thompson JH, Senger CA, Fortmann SP, Whitlock EP. Behavioral counseling and pharmacotherapy interventions for tobacco cessation in adults, including pregnant women: a review of reviews for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2015;163(8): 608-621. 189.
246. Danby FW. Diet in the prevention of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(5):S52-S54
247. Zhao X, Gan L, Pan H, et al. Multiple elements regulate nuclear/cytoplasmic shuttling of FOXO1: characterization of phosphorylation- and 14-3-3-dependent and -independent mechanisms. *Biochem J.* 2004;378(3):839-849.
248. Agamia NF, Abdallah DM, Sorour O, Mourad B, Younan DN. Skin expression of mammalian target of rapamycin and forkhead box transcription factor O1, and serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne vulgaris and their relationship with diet. *Br J Dermatol.* 2016;174(6):1299-1307.
249. Melnik BC, Zouboulis CC. Potential role of FoxO1 and mTORC1 in the pathogenesis of Western diet-induced acne. *Exp Dermatol.* 2013; 22(5):311-315.
250. Melnik BC. FoxO1: the key for the pathogenesis and therapy of acne? *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8(2):105-114
251. Agamia NF, Roshdy OH, Abdelmaksoud RE, et al. Effect of oral isotretinoin on the nucleo-cytoplasmic distribution of FoxO1 and FoxO3 proteins in sebaceous glands of patients with acne vulgaris. *Exp Dermatol.* 2018;27(12):1344-1351.

252. 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;154(5):1126-1130
253. Barrea L, Fabbrocini G, Annunziata G, et al. Role of nutrition and adherence to the mediterranean diet in the multidisciplinary approach of hidradenitis suppurativa: evaluation of nutritional status and its association with severity of disease. *Nutrients*. 2019;11(1):57.
254. Dempsey A, Butt M, Kirby JS. Prevalence and impact of dietary avoidance among individuals with hidradenitis suppurativa. *Dermatology*. 2019;1:1-7.
255. Fernandez JM, Marr KD, Hendricks AJ, Price KN, Ludwig CM, Maarouf M, Hsiao JL, Shi, VY. Alleviating and exacerbating foods in hidradenitis suppurativa. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14246.
256. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505(7484):559- 563.
257. Silfvast-Kaiser A, Youssef R, Paek SY. Diet in hidradenitis suppurativa: a review of published and lay literature. *Int J Dermatol*. 2019;58(11): 1225-1230.
258. Guillet A, Brocard A, Bach Ngohou K, et al. Verneuil's disease, innate immunity and vitamin D: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(7):1347-1353.
259. Horvath B, Janse IC, Sibbald GR. Pain management in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(Suppl 1):47-51.
260. Scheinfeld N. Treatment of hidradenitis suppurativa associated pain with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acetaminophen, celecoxib, gabapentin, pregabalin, duloxetine, and venlafaxine. *Dermatol Online J* 2013; 19: 206-216.
261. Enamandram M, Rathmell JP, Kimball AB. Chronic pain management in dermatology: a guide to assessment and nonopioid pharmacotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73(4):563-573.
262. Schug SA. The role of tramadol in current treatment strategies for musculoskeletal pain. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3(5):717-723.

263. Smith HS, Chao JD, Teitelbaum J. Painful hidradenitis suppurativa. *Clin J Pain*. 2010;26(5):435-444.
264. Alavi A, Farzanfar D, Lee RK, Almutairi D. The contribution of malodour in quality of life of patients with hidradenitis suppurativa. *J Cutan Med Surg*. 2018;22(2):166-174.
265. Alavi A, Sibbald RG, Kirsner RS. Optimal hidradenitis suppurativa topical treatment and wound care management: a revised algorithm. *J Dermatolog Treat*. 2017:1-2.
266. Antia C, Alavi A, Alikhan A. Topical management and wound care approaches for hidradenitis suppurativa. *Semin Cutan Med Surg*. 2017;36(2):58-61.
267. Kazemi A, Carnaggio K, Clark M, Shephard C, Okoye GA. Optimal wound care management in hidradenitis suppurativa. *J Dermatolog Treat*. 2018 Mar;29(2):165-167.
268. Dini V, Oranges T, Rotella L, Romanelli M. Hidradenitis Suppurativa and Wound Management. *Int J Low Extrem Wounds*. 2015 Sep;14(3):236-44.
269. von der Werth JM, Jemec GB. Morbidity in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2001;144(4):809-13.
270. Jemec GBE. Hidradenitis Suppurativa. *N Engl J Med*. 2012;366:158-164.
271. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Hidradenitis suppurativa markedly decreases quality of life and professional activity. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:706-708.
272. Onderdijk AJ, van der Zee HH, Esmann S, et al. Depression in patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:473-478.
273. Edlich RF, Silloway KA, Rodeheaver GT, Cooper PH. Epidemiology, pathology, and treatment of axillary hidradenitis suppurativa. *J Emerg Med*. 1986;4(5):369-378. 133.
274. Buimer MG, Ankersmit MF, Wobbles T, Klinkenbijl JH. Surgical treatment of hidradenitis suppurativa with gentamicin sulfate: a prospective randomized study. *Dermatol Surg*. 2008; 34(2):224-227.
275. Jfri A, Saxena A, Rouette J, Netchiporouk E, Barolet A, O'Brien E, Barolet D and Litvinov IV (2020) The Efficacy and Effectiveness of Non-ablative

Light-Based Devices in Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Med.* 7:591580.

276. Tierney E, Mahmoud BH, Hexsel C, Ozog D, Hamzavi I. Randomized control trial for the treatment of hidradenitis suppurativa with a neodymium-doped yttrium aluminium garnet laser. *Dermatol Surg.* (2009) 35:1188–98.
277. Wilden S, Friis M, Tuettenberg A, Staubach-Renz P, Wegner J, Grabbe S, et al. Combined treatment of hidradenitis suppurativa with intense pulsed light (IPL) and radiofrequency (RF). *J Dermatol Treat.* (2019) 30:1–8.
278. Tsai YC, Wang SH, Lu PH, Tsai TH. Hidradenitis suppurativa treated with a long-pulsed Alexandrite laser. *Dermatologica Sinica.* (2014) 32:115–7.
279. Ismail SA. Long-pulsed Nd:YAG laser vs. intense pulsed light for hair removal in dark skin: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* (2012) 166:317–21.
280. Chandran NS, Lee JH, Kurokawa I. Hidradenitis suppurativa in South-East Asia and East Asia. *Exp Dermatol.* 2021 Jun;30 Suppl 1:23-26.
281. Garg A, Kirby JS, Lavian J, Lin G, Strunk A. Sex- and Age-Adjusted Population Analysis of Prevalence Estimates for Hidradenitis Suppurativa in the United States. *JAMA Dermatol.* 2017 Aug 1;153(8):760-764.
282. Yang JH, Moon J, Kye YC, et al. Demographic and clinical features of hidradenitis suppurativa in Korea. *J Dermatol.* 2018;45:1389-1395.
283. Omine T, Miyagi T, Hayashi K, Yamaguchi S, Takahashi K. Clinical characteristics of hidradenitis suppurativa patients in Okinawa, Japan: differences between East Asia and Western countries. *J Dermatol.* 2020;47:855-862.
284. Vural S, Gündoğdu M, Akay BN, Boyvat A, Erdem C, Koçyiğit P, Bostancı S, Sanlı H, Kundakci N. Hidradenitis suppurativa: Clinical characteristics and determinants of treatment efficacy. *Dermatol Ther.* 2019 Sep;32(5):e13003.
285. Yüksel M, Basım P. Demographic and Clinical Features of Hidradenitis Suppurativa in Turkey. *J Cutan Med Surg.* 2020 Jan/Feb;24(1):55-59.
286. Von Der Werth JM, Williams HC, Raeburn JA. The clinical genetics of hidradenitis suppurativa revisited. *Br J Dermatol.* 2000;142:947-953.

287. Hayama K, Fujita H, Hashimoto T, Terui T. Questionnaire-based epidemiological study of hidradenitis suppurativa in Japan revealing characteristics different from those in Western countries. *J Dermatol.* 2020;47:743-748.
288. Kurokawa I, Hayashi N. Questionnaire surveillance of hidradenitis suppurativa in Japan. *J Dermatol.* 2015;42:747-749.
289. Wertenteil S, Strunk A, Garg A. Association of Low Socioeconomic Status With Hidradenitis Suppurativa in the United States. *JAMA Dermatol.* 2018 Sep 1;154(9):1086-1088.
290. Choi E, Cook AR, Chandran NS. Hidradenitis suppurativa: an Asian perspective from a Singaporean Institute. *Skin Appendage Disord.* 2018;4:281-285.
291. Garg A, Papagermanos V, Midura M, Strunk A. Incidence of hidradenitis suppurativa among tobacco smokers: a population-based retrospective analysis in the U.S.A. *Br J Dermatol.* 2018;178:709-714.
292. Acharya P, Mathur M. Hidradenitis suppurativa and smoking: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:1006-1011.
293. You HR, Lee S-C, Lee J-B. Clinical characteristics and epidemiology of hidradenitis suppurativa in Korea: a single-center study. *Korean J Dermatol.* 2016;54:723-727.
294. Choi E, Chandran NS. Rethinking the female predominance in hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol.* 2019;58:e57-e58.
295. Ural D, Kılıçkap M, Göksülük H, Karaaslan D, Kayıkçıoğlu M, Özer N, Barçın C, Yılmaz MB, Abacı A, Şengül Ş, Arınsoy T, Erdem Y, Sanisoğlu Y, Şahin M, Tokgözoğlu L. Data on prevalence of obesity and waist circumference in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2018 Oct;46(7):577-590.
296. You HR, Lee S-C, Lee J-B. Clinical characteristics and epidemiology of hidradenitis suppurativa in Korea: a single-center study. *Korean J Dermatol.* 2016;54:723-727.

297. Chiricozzi A, Giovanardi G, Caposiena Caro DR et al. Characterization of comorbid conditions burdening hidradenitis suppurativa: a multicentric observational study. *G Ital Dermatol Venereol*. 2018;3.
298. 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;71:1144-1150.
299. Ahmad Kamil MA, Mohd AA. Hidradenitis suppurativa in Kuala Lumpur, Malaysia: a 7-year retrospective review. *Dermatol Res Pract*. 2018;2018:2017959.
300. Shalom G, Freud T, Ben Yakov G et al. Hidradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease: a cross-sectional study of 3,207 patients. *J Invest Dermatol*. 2016;136(8):1716-1718.
301. Shavit E, Dreiherr J, Freud T et al. Psychiatric comorbidities in 3207 patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(2):371-376.
302. Kimball AB, Sundaram M, Gauthier G et al. The comorbidity burden of hidradenitis suppurativa in the United States: a claims data analysis. *Dermatol Ther* 2018; 8: 557–69.
303. Wertenteil S, Strunk A, Garg A. Overall and subgroup prevalence of acne vulgaris among patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2019 May;80(5):1308-1313.
304. Vasanth V, Chandrashekar BS. Follicular occlusion tetrad. *Indian Dermatol Online J* 2014; 5: 491–3.
305. Vankeviciute RA, Polozovaite B, Trapikas J et al. A 12-year experience of hidradenitis suppurativa management. *Adv Skin Wound Care* 2019; 32: 1–7.
306. Wilke K, Martin A, Terstegen L, Biel SS. A short history of sweat gland biology. *Int J Cosmet Sci* 2007;29:169–79.
307. Karakuzu A, Davarcı E. Ter bezleri yapısı ve fizyolojisi. Karakuzu A, editör. *Ter Bezi Hastalıkları*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.1-4.

308. Matusiak L, Szczech J, Kaaz K, Lelonek E, Szepietowski JC. Clinical characteristics of pruritus and pain in patients with hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol* 2018; 98: 191–194.
309. Kaaz K, Szepietowski JC, Matusiak L. Influence of itch and pain on sleep quality in patients with hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol* 2018; 98: 757–761.
310. Patel ZS, Hoffman LK, Buse DC, Grinberg AS, Afifi L, Cohen SR, et al. Pain, psychological comorbidities, disability, and impaired quality of life in hidradenitis suppurativa [corrected]. *Curr Pain Headache Rep* 2017; 21: 49.
311. Huilaja L, Hirvonen MJ, Lipitsa T, Vihervaara A, Harvima R, Sintonen H, et al. Patients with hidradenitis suppurativa may suffer from neuropathic pain: a Finnish multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82: 1232–1234.
312. Mailhot B, Christin M, Tessandier N, Sotoudeh C, Bretheau F, Turmel R, et al. Neuronal interleukin-1 receptors mediate pain in chronic inflammatory diseases. *J Exp Med* 2020; 217: e20191430.
313. Krajewski PK, Matusiak L, von Stebut E, Schultheis M, Kirschner U, Nikolakis G, Szepietowski JC. Pain in Hidradenitis Suppurativa: A Cross-sectional Study of 1,795 Patients. *Acta Derm Venereol*. 2021 Jan 5;101(1):adv00364.
314. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Psychophysical aspects of hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol*. (2010) 90:264–8.
315. Schneider-Burrus S, Tsaousi A, Barbus S, Huss-Marp J, Witte K, Wolk K, Fritz B, Sabat R. Features Associated With Quality of Life Impairment in Hidradenitis Suppurativa Patients. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Apr 27;8:676241.
316. Zhang M, Zhang N. Quality of life assessment in patients with alopecia areata and androgenetic alopecia in the People's Republic of China. *Patient Prefer Adherence*. (2017) 11:151–5.

317. Abedini R, Hallaji Z, Lajevardi V, Nasimi M, Karimi Khaledi M, Tohidinik HR. Quality of life in mild and severe alopecia areata patients. *Int J Womens Dermatol.* (2018) 4:91–4
318. Richter C, Trojahn C, Hillmann K, Dobos G, Kanti V, Vogt A, et al. Sensitivity to change of the Dermatology Life Quality Index in adult females with facial acne vulgaris: a validation study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2017) 31:169–74.
319. Ghaderi R, Saadatjoo A, Ghaderi F. Evaluating of life quality in patients with acne vulgaris using generic and specific questionnaires. *Dermatol Res Pract.* (2013) 2013:108624.
320. Ingordo V, Cazzaniga S, Medri M, Raone B, Digiuseppe MD, Musumeci ML, et al. To what extent is quality of life impaired in vitiligo? A multicenter study on Italian patients using the dermatology life quality index. *Dermatology.* (2014) 229:240–7.
321. Kiebert G, Sorensen SV, Revicki D, Fagan SC, Doyle JJ, Cohen J, et al. Atopic dermatitis is associated with a decrement in health-related quality of life. *Int J Dermatol.* (2002) 41:151–8.
322. Dieris-Hirche J, Gieler U, Petrak F, Milch W, Te Wildt B, Dieris B, et al. Suicidal ideation in adult patients with atopic dermatitis: a German cross-sectional study. *Acta Derm Venereol.* (2017) 97:1189–95.
323. Augustin M, Langenbruch A, Gutknecht M, Reich K, Korber A, Maassen D, et al. Definition of psoriasis severity in routine clinical care: current guidelines fail to capture the complexity of long-term psoriasis management. *Br J Dermatol.* (2018) 179:1385–91.
324. Schmitt J, Kuster D. Correlation between Dermatology Life Quality Index (DLQI) scores and Work Limitations Questionnaire (WLQ) allows the calculation of percent work productivity loss in patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res.* (2015) 307:451–3.
325. Rhee JS, Matthews BA, Neuburg M, Smith TL, Burzynski M, Nattinger AB. Skin cancer and quality of life: assessment with the Dermatology Life Quality Index. *Dermatol Surg.* (2004) 30:525–9.

326. Abedini R, Nasimi M, Noormohammad Pour P, Moghtadaie A, Tohidinik HR. Quality of life in patients with non-melanoma skin cancer: implications for healthcare education services and supports. *J Cancer Educ.* (2019) 34:755–9.
327. Matusiak L, Bieniek A, & Szepietowski JC. Acitretin treatment for hidradenitis suppurativa: A prospective series of 17 patients. *The British Journal of Dermatology.* 201;171(1);170–174.
328. Lee RA, Eisen DB. Treatment of hidradenitis suppurativa with biologic medications. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2015;73(5 Suppl. 1), S82–S88.
329. Kimball AB, Sobell JM, Zouboulis CC, Gu, Y, Williams DA, Sundaram M, ...Jemec GB. (2016). HiSCR (hidradenitis suppurativa clinical response): A novel clinical endpoint to evaluate therapeutic outcomes in patients with hidradenitis suppurativa from the placebocontrolled portion of a phase 2 adalimumab study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 30(6), 989–994.
330. Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, Cardenas V, & Kerdel FA. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: A randomized, double-blind, placebocontrolled crossover trial. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2010;62(2), 205–217.
331. Andersen RK, Jemec GBE. Pathophysiology of Hidradenitis Suppurativa. 2017; p. 19-26.