



T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HİDRADENİTİS SUPPURATİVA HASTALARINDA E-FABP
DÜZEYLERİNİN HASTALIK ŞİDDETİ VE METABOLİK
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet Ali SEYİRCİ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Selma KORKMAZ

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon
Birimi tarafından “TTU-2022-8828” proje numarası ile desteklenmiştir**

ISPARTA – 2023

BEYAN

“Hidradenitis Suppurativa Hastalarında E-FABP Düzeylerinin Hastalık Şiddeti ve Metabolik Parametrelerle İlişkisinin Değerlendirilmesi” adlı Uzmanlık tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi SDÜ Tıp Fakültesi Uzmanlık Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Hazırlayan

Dr. Mehmet Ali SEYİRCİ

Danışman

Doç. Dr. Selma KORKMAZ

ÖNSÖZ

Hem tez yazım sürecimde hem uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, akademik ve sosyal alanda tecrübelerini benimle paylaşan, teorik ve pratik yaklaşımlarda en doğrusunu öğretmeye çalışan örnek bir dermatolog olan değerli danışman hocam sayın Doç. Dr. Selma KORKMAZ'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca hastalara bütüncül yaklaşımını her zaman örnek aldığım, mesleki tecrübelerinden her zaman yararlandığım, akademik tecrübe kazanmamda desteklerini esirgemeyen değerli anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Mehmet YILDIRIM'a;

Uzmanlık eğitimimin başından itibaren değerli tüm bilgi ve deneyimlerini bana ve çalışma arkadaşlarıma aktaran, akademik ve pratik tecrübe kazanmamız için bize her daim yol gösteren değerli hocam sayın Prof. Dr. İjlal ERTURAN'a;

Uzmanlık eğitimimiz boyunca bize her zaman bir arkadaş, abla gibi yaklaşan her konuda yardımcı olmaya çalışan, tez çalışmama beraber başladığımız değerli hocam sayın Doç. Dr. Havva Hilal AYVAZ ÇELİK'e;

Tezimi hazırlamamda yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Biyokimya A.D.'nden değerli hocam sayın Doç. Dr. Fevziye Burcu ŞİRİN'e;

SDÜ Tıp Fakültesinde çalışma hayatımızı paylaştığımız asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve tüm personellerimize;

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde katkıları olan Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne;

Tüm hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, bugünlere gelmemde en büyük payı olan kıymetli aileme;

Hayatıma en güzel anlamları katan kıymetlime, biricik eşime ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli geniş ailemize;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Mehmet Ali SEYİRCİ

Isparta, 2023

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BEYAN	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
RESİMLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hidradenitis Suppurativa	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji	4
2.1.4. Etyoloji	4
2.1.4.1. Genetik Faktörler	5
2.1.4.2. Hormonal Faktörler	6
2.1.4.3. İmmünolojik Faktörler	7
2.1.4.4. Mikrobiyom Düzensizliği	9
2.1.4.4.1. Deri Mikrobiyomu.....	9
2.1.4.4.2. Bağırsak Mikrobiyomu.....	11
2.1.4.5. Obezite	12
2.1.4.6. Beslenme	12
2.1.4.7. Sigara.....	13
2.1.4.8. Mekanik Stres.....	14
2.1.4.9. İlaçlar.....	14
2.1.5. Patogenez	15
2.1.6. Klinik Bulgular	16
2.1.6.1. Klinik Alt Tipler	19
2.1.7. Histopatoloji	20
2.1.8. Tanı	21
2.1.9. Hastalık Evreleme Modelleri	22

2.1.9.1. Hurley Evrelemesi.....	22
2.1.9.2. Modifiye Sartorius Skorlaması	23
2.1.9.3. Hidradenitis Suppurativa Hekim Global Değerlendirme Skoru	24
2.1.9.4. Hidradenitis Suppurativa Şiddet İndeksi.....	24
2.1.9.5. Uluslararası Hidradenitis Suppurativa Şiddet Skorlama Sistemi.....	24
2.1.10. Ayırıcı Tanı.....	25
2.1.11. Hidradenitis Suppurativa ile İlişkili Komorbiditeler	26
2.1.11.1. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Metabolik Sendrom.....	26
2.1.11.2. Diğer Endokrinolojik Komorbiditeler.....	27
2.1.11.3. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları	27
2.1.11.4. Artrit ve Spondiloartropati	28
2.1.11.5. Akne Vulgaris	28
2.1.11.6. Folliküler Oklüzyon Tetradı	29
2.1.11.7. Piyoderma Gangrenosum	29
2.1.11.8. Eşlik Eden Sendromlar.....	30
2.1.11.9. Malignite	30
2.1.11.10. Psikososyal Yaşam	30
2.1.12. Komplikasyonlar.....	31
2.1.13. Tedavi.....	32
2.1.13.1. Genel Önlemler	32
2.1.13.2. Medikal Tedavi.....	33
2.1.13.2.1. Topikal Tedaviler	33
2.1.13.2.1.1. Topikal Rezorsinol	33
2.1.13.2.1.2. Topikal Klindamisin.....	33
2.1.13.2.1.3. Diğer Topikal Tedaviler	33
2.1.13.2.1.4. İntralezyonel Kortikosteroid Enjeksiyonları (İLSE).....	34
2.1.13.2.2. Sistemik Tedaviler	34
2.1.13.2.2.1. Sistemik Antibiyotikler	34
2.1.13.2.2.1.1. Tetrasiklin.....	34
2.1.13.2.2.1.2. Klindamisin – Rifampisin	35
2.1.13.2.2.1.3. Rifampin-Moksifloksasin-Metronidazol.....	35
2.1.13.2.2.1.4. Ertapenem	36
2.1.13.2.2.1.5. Dapson	36
2.1.13.2.2.2. Sistemik Retinoidler	36

2.1.13.2.2.2.1. İzotretinoin	36
2.1.13.2.2.2.2. Asitretin	37
2.1.13.2.2.3. Biyolojik Ajanlar	37
2.1.13.2.2.3.1. Adalimumab	37
2.1.13.2.2.3.2. İnfliksimab	38
2.1.13.2.2.3.3. Etanersept	38
2.1.13.2.2.3.4. Ustekinumab	39
2.1.13.2.2.3.5. Sekukinumab	39
2.1.13.2.2.3.6. Anakinra	40
2.1.13.2.2.3.7. Kanakinumab	40
2.1.13.2.2.4. Hormonal Tedaviler	40
2.1.13.2.2.4.1. Metformin	40
2.1.13.2.2.4.2. Siproteron asetat -Etinil östradiol	40
2.1.13.2.2.4.3. Finasterid	41
2.1.13.2.2.4.4. Spironolakton	41
2.1.13.2.2.5. Geleneksel İmmünsüpresif Tedaviler	41
2.1.13.2.2.6. Çinko	41
2.1.13.2.2.7. Apremilast	42
2.1.13.2.2.8. Kolşisin-Minosiklin	42
2.1.13.3. Cerrahi Tedaviler	42
2.1.13.3.1. İnsizyon ve Drenaj	42
2.1.13.3.2. Deroofing (Çatı kaldırma) Cerrahisi	42
2.1.13.3.3. Geniş Lokal Eksizyon	43
2.1.13.4. Lazer Tedavileri	43
2.1.13.4.1. Neodymium-doped yttrium aluminum garnet (Nd: YAG) Lazer Tedavisi	43
2.1.13.4.2. Karbondioksit Lazer Tedavisi	44
2.1.13.4.3. Intense Pulsed Light (IPL) Lazer Tedavisi	44
2.1.13.5. Fotodinamik Tedaviler	44
2.1.13.6. Botulinum Toksin Uygulaması	44
2.2. Epidermal Yağ Asidi Bağlayıcı Protein	45
3.1. Çalışma Popülasyonu	46
3.2. Kan Numunelerinin Alınması	49
3.3. Kullanılan Malzeme ve Cihazlar	49

3.4. Kullanılan Kitler.....	50
3.5. Biyokimyasal Analizler	50
3.5.1. Rutin Biyokimyasal Parametrelerin Analizi	50
3.5.2. Serum E-FABP Düzeyinin Ölçümü	51
3.6. İstatistiksel Analizler	52
4. BULGULAR.....	53
5. TARTIŞMA.....	75
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	87
ÖZET.....	89
ABSTRACT	90
KAYNAKLAR.....	91

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AChR	: Asetilkolin reseptörü
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ALT	: Alanin aminotransferaz
APH1A/B	: Anterior pharynx defective-1
AR	: Androjen reseptörü
AST	: Aspartat aminotransferaz
AV	: Akne vulgaris
BÇ	: Bel çevresi
BUN	: Kan üre azotu
CAA	: Çeyrekler arası aralık
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DM	: Diabetes mellitus
EDTA	: Etilendiamin tetra-asetik asit
E-FABP	: Epidermal yağ asidi bağlayıcı protein
ELISA	: Enzyme-linked Immuno Sorbent Assay
ER	: Östrojen reseptörü
FDT	: Fotodinamik tedavi
GSC	: γ -Sekretaz kompleksi
hBD	: İnsan beta defensin
HDL-K	: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol
HFUS	: Yüksek frekanslı kutanöz ultrason
HPV	: Human papilloma virüs
HS	: Hidradenitis suppurativa
hs-CRP	: Yüksek sensitiveli C-reaktif protein
HS-PGA	: Hidradenitis Suppurativa Hekim Global Değerlendirme Ölçeği
HSİ	: Hidradenitis suppurativa Şiddet İndeksi
HT	: Hipertansiyon
IHS4	: Uluslararası Hidradenitis Suppurativa Şiddet Skorlama Sistemi
IL	: İnterlökin
IPL	: Intense pulsed light
İBH	: İnflamatuvar bağırsak hastalığı
İLSE	: İntralezyonel kortikosteroid enjeksiyonu

KÇ	: Kalça çevresi
KIDS	: Keratit, iktiyoz, sağırılık sendromu
LDL-K	: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
MMP	: Matriks metaloproteinaz
NB	: Nabız
NCEP-ATPIII	: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli-3
NCSTN	: Nicastrin
Nd:YAG	: Neodymium-doped yttrium aluminum garnet
NLRP3	: Nod benzeri reseptör protein-3
OR	: Odds ratio
PAPASH	: Pyoderma gangrenosum, akne, piyogenik artrit, hidradenitis suppurativa
PASH	: Piyoderma gangrenosum, akne, hidradenitis suppurativa
PASI	: Psoriasis alan şiddet indeksi
PASS	: Piyoderma gangrenosum, akne vulgaris, süpüratif hidradenit, spondilit
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PG	: Piyoderma gangrenosum
PKOS	: Polikistik over sendromu
PSEN	: Presenilin
PSENEN	: Presenilin enhancer-2
PSTPIP1	: Proline-serine-threonine phosphatase interacting protein-1
SCC	: Skuamöz hücreli karsinom
SKB	: Sistolik kan basıncı
TA	: Tansiyon
TG	: Trigliserid
Th	: T-helper
TK	: Total kolesterol
TLR	: Toll-like reseptör
TNF-α	: Tümör nekroz faktörü- alfa
Treg	: Düzenleyici T hücresi
UVB	: Ultraviyole B
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 4.1. Hastalarda etkilenen alanların sayı ve oranları	56
Şekil 4.2. Hastalarda metabolik sendrom oranı	59
Şekil 4.3. Hasta ve kontrol grubunda serum E-FABP seviyelerinin dağılımı.....	60
Şekil 4.4. Serum E-FABP seviyelerinin cinsiyete göre dağılımı	61
Şekil 4.5. Hurley evrelerine göre serum E-FABP seviyelerinin dağılımı	62
Şekil 4.6. IHS4 skorlarına göre serum E-FABP seviyelerinin dağılımı.....	63
Şekil 4.7. Obezite durumuna göre serum E-FABP düzeylerinin dağılımı	64
Şekil 4.8. Vücut kitle indeksi gruplarına göre serum E-FABP düzeylerinin dağılımı	65
Şekil 4.9. Metabolik sendrom durumuna göre serum E-FABP seviyelerinin dağılımı	66
Şekil 4.10. Sigara kullanım durumuna göre serum E-FABP düzeylerinin dağılımı ..	67
Şekil 4.11. Metabolik sendrom durumuna göre hastaların HS hastalık süresinin dağılımı	68
Şekil 4.12. E-FABP'nin ROC eğrisi ile değerlendirilmesi.....	74

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa

Resim 2.1. Aksiller bölgede birbiri ile bağlantılı köprüleşen skarlar ve sinüs açıklıkları olan Hurley evre 3 ile uyumlu klinik görünüm.....	23
Resim 3.1. Serum E-FABP düzeylerinin ELISA kiti ile ölçümü.....	52



TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. Hidradenitis suppurativa için Hurley evreleme sistemi.....	22
Tablo 2.2. Uluslararası Hidradenitis Suppurativa Şiddet Skoru Sistemi.....	25
Tablo 3.1. Hidradenitis suppurativa için Hurley evreleme sistemi.....	47
Tablo 3.2. Uluslararası Hidradenitis Suppurativa Şiddet Skoru Sistemi.....	47
Tablo 3.3. WHO sınıflandırmasına göre vücut kitle indeksi değerleri.....	48
Tablo 3.4. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (NCEP ATPIII*).....	49
Tablo 4.1. Çalışma gruplarının cinsiyet ve yaş özellikleri	53
Tablo 4.2. Çalışma gruplarının fiziksel özelliklerinin karşılaştırılması.....	54
Tablo 4.3. Hastalarda obezite varlığı ile ilişkili veriler	54
Tablo 4.4. Hasta grubunda hastalık başlangıç yaşı ve süresinin karşılaştırılması	55
Tablo 4.5. Hasta grubunda tutulum bölgelerinin cinsiyete göre karşılaştırılması	56
Tablo 4.6. Çalışma gruplarında alkol ve sigara kullanımı	56
Tablo 4.7. Hurley evresi ve IHS4 skorlarına göre gruplandırılmış hasta sayıları	57
Tablo 4.8. Çalışma gruplarında kan basıncı ve nabız ölçümlerinin karşılaştırılması	57
Tablo 4.9. Çalışma gruplarının temel laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	58
Tablo 4.10. Çalışma gruplarında serum lipit profillerinin karşılaştırılması	59
Tablo 4.11. Hasta ve kontrol grubunda E-FABP düzeylerinin karşılaştırılması.....	60
Tablo 4.12. Hasta grubunda E-FABP seviyesinin cinsiyetlere göre karşılaştırılması	61
Tablo 4.13. Hasta grubunda hastalık evresine göre E-FABP seviyelerinin karşılaştırılması	62
Tablo 4.14. Hasta grubunda hastalık evresine göre E-FABP seviyelerinin karşılaştırılması	62
Tablo 4.15. Hastalarda obezite varlığına göre E-FABP düzeylerinin karşılaştırılması	63
Tablo 4.16. Hastalarda VKİ gruplarına göre E-FABP düzeylerinin karşılaştırılması	64
Tablo 4.17. Hasta grubunda metabolik sendrom ve E-FABP ilişkisi	65
Tablo 4.18. Sigara kullanım durumuna göre hastalarda E-FABP seviyelerinin karşılaştırılması	66
Tablo 4.19. Hastalık başlangıç yaşı ve süresi ile metabolik sendrom ilişkisi.....	67
Tablo 4.20. Hurley evrelerine göre CRP, açlık kan şekeri ve lipit profillerinin karşılaştırılması	68

Tablo 4.21. Hurley evresi gruplarına göre hastaların fiziksel özelliklerinin karşılaştırılması	69
Tablo 4.22. Hurley evresi gruplarına göre hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, nabız ve kan basıncı verilerinin karşılaştırılması	69
Tablo 4.23. IHS4 toplam skoru gruplamasına göre CRP, açlık kan şekeri ve lipit profillerinin karşılaştırılması	70
Tablo 4.24. IHS4 skora göre sınıflandırılmış hastalık şiddeti gruplarında fiziksel özelliklerin karşılaştırılması	70
Tablo 4.25. IHS4 sistemi hastalık gruplarına göre hastalık süresi, başlangıç yaşı, kan basıncı ve nabız parametrelerinin karşılaştırılması	71
Tablo 4.26. Sigara kullanımı, obezite ve metabolik sendrom varlığı durumuna göre hafif ve orta-şiddetli hastalık düzeylerinin karşılaştırılması	71
Tablo 4.27. Hastalık şiddeti modalitelerinin önemli parametreler ile korelasyonları	72
Tablo 4.28. E-FABP'nin, boy, kilo, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik, diyastolik kan basınçları ve nabız ile korelasyonları	72
Tablo 4.29. E-FABP ile hastalık şiddet modaliteleri, serum lipit profili ve sigara (p/y) arasındaki korelasyonlar	72
Tablo 4.30. E-FABP'nin rutin biyokimyasal parametrelerle korelasyonları	73
Tablo 4.31. Hidradenitis suppurativa hastalarında E-FABP düzeylerinin ROC analizi ile değerlendirilmesi	73
Tablo 4.32. HS hastalığı için E-FABP ve düzeylerinin etkisi.....	74

1. GİRİŞ

Hidradenitis suppurativa (HS), intertrijinöz bölgelerde, kıl folikülleriyle ilişkili, rekürren ağrılı nodüller, apseler ve kötü kokulu akıntısı olan sinüs traktlarının oluşumu ile karakterize, çok sayıda komorbidite ile ilişkili kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Genellikle erken yetişkinlik döneminde başlayıp, her iki cinsiyeti de yıllar boyu etkilemektedir (2). Son tahminlere göre batı toplumlarındaki HS prevalansının %0,3-%1,7 kadar olduğu düşünülmektedir. Batı toplumlarında kadınlarda daha sık görülürken yapılan son çalışmalarda Doğu ve Güneydoğu Asya toplumlarında erkeklerde daha sık görüldüğü saptanmıştır (3). Hastalık patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte genetik yatkınlık, hormonal ve immün düzensizlik, mikrobiyom düzensizliği, folliküler oklüzyon, sigara ve obezite gibi etkenlerin hastalık patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir (4,5). Folliküler hiperkeratoz ve dilatasyon, follikül rüptürü ve doku mimarisinin değişimiyle sonuçlanan inflamasyon HS patogenezinde anahtar rol oynamaktadır (6). HS bir enfeksiyon hastalığı değildir ancak tıkalı kıl folikülleri içindeki bakteriyel yayılım immün aktivasyonu güçlendirici bir rol oynamaktadır. HS hastalığındaki inflamasyon sadece deriye sınırlı olmayıp birçok organı da etkileyebilmektedir (2). Yapılan çalışmalarda HS'nin, obezite, dislipidemi, hipertansiyon, ateroskleroz, metabolik sendrom, diyabet, Crohn hastalığı, ankilozan spondilit ve bazı otoinflamatuvar hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (7,8,9). Ayrıca HS hastaları sadece fiziksel olarak değil sosyal ve ekonomik olarak da negatif yönde etkilenmektedir (10). Tanı, hastalığa spesifik alanlarda yerleşen kronik ve tekrarlayıcı tipik lezyonların varlığı ile klinik olarak konulabilmektedir (4). HS'nin küratif tedavisi olmamakla birlikte hastalığı önleyici, medikal ve cerrahi tedaviler olmak üzere çeşitli yaklaşımlar mevcuttur (11).

Yağ asidi bağlayıcı protein ailesi üyelerinden olan epidermal yağ asidi bağlayıcı protein (E-FABP) en fazla epidermiste bulunmakla birlikte T lenfositleri ve makrofajlar gibi bağışıklık hücrelerinde de yaygın olarak eksprese edildiği ve E-FABP'nin bunların immünolojik fonksiyonlarını düzenlediği gösterilmiştir (12). Keratinosit farklılaşmasında önemli bir rol oynadığı bildirilen E-FABP'nin psoriasis hastalarındaki serum seviyelerinin, metotreksat tedavisi sonrasında anlamlı derecede

azaldığı gözlenmiştir (13,14). Ayrıca yapılan farklı çalışmalarda E-FABP'nin obezite, metabolik sendrom, ateroskleroz ve otoimmün hastalıklarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (15,16,17).

Bildiğimiz kadarıyla literatürde E-FABP ile HS ilişkisi konusunda veri bulunmamaktadır. E-FABP'nin HS patogenezindeki rolü bilinmemektedir. Bu çalışmada, patogenezinde folliküler hiperkeratozun önemli bir rol oynadığı ayrıca obezite, ateroskleroz, metabolik sendrom gibi durumlarla yakından ilişkili olan HS'nin, benzer inflamatuvar hastalık olan psoriasisle ilişkisinin gösterilmiş olması nedeniyle serum E-FABP düzeyi ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık. Ayrıca çalışmamızda, obezite, metabolik sendrom ve aterosklerozla ilişkili olduğu düşünülen E-FABP düzeylerinin HS'li hastalarda ve sağlıklı kontrollerde karşılaştırılarak, serum E-FABP düzeyi ile hastalık aktivitesi ve metabolik parametreler arasındaki ilişkinin araştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hidradenitis Suppurativa

2.1.1. Tanım

Hidradenitis suppurativa özellikle aksiller, inguinal, meme altı ve gluteal bölge derisini etkileyen kıl folikülleri ve apokrin ter bezleriyle ilişkili tekrarlayıcı inflamatuvar nodül, apse, fistül ve skar oluşumu ile seyreden, kişinin yaşam kalitesini etkileyen, multisistemik bir hastalıktır (10, 18). Akne inversa olarak da bilinmekte olan HS'nin etyopatogenezi henüz tam aydınlatılamamış olup küratif tedavisi de bulunmamaktadır (19).

2.1.2. Tarihçe

Hidradenitis suppurativa ilk olarak Velpeau tarafından 1839 yılında koltuk altı, meme altı, perianal ve inguinal bölgeler gibi kendine has dağılım alanlarında apselerle karakterize ayrı bir hastalık olarak tanımlanmıştır (20). 1854 yılında ise Fransız bir cerrah olan Verneuil, apselerin ter bezleriyle ilişkisini ilk defa gözlemlemiş ve 1864 yılında hastalığı “hidrosadenite phlegmoneuse” olarak adlandırmıştır (20,21). “Hidradenitis destruens suppurativa” isimlendirmesi ilk olarak Pollitzer tarafından 1894 yılında önerilmiştir (22). 1922 yılında Schiefferdecker ter bezlerini ekrin ve apokrin olarak sınıflandırmış daha sonra hastalığın apokrin bezlerden zengin alanlarda yerleşimine dikkat çekmiştir (23). 1955 yılında Shelley ve Cahn'ın deneysel çalışmaları apokrin ter bezi kanallarında keratinöz tıkaçları, kanalların dilatasyonunu ve sonucunda apokrin ter bezi ünitesinin inflamasyonunu göstermiştir (24). Pillsbury, Shelley ve Kligman 1956'da akne konglobata, hidradenitis suppurativa ve dissekan selülit foliküler oklüzyon mekanizmasını paylaşımları nedeniyle foliküler oklüzyon triadı olarak gruplandırmışlardır (25). 1975 yılında Plewig ve Kligman triada pilonidal sinüsü de ekleyerek bu dört hastalığı foliküler oklüzyon tetradı adı altında gruplandırmışlardır (26). 1989 yılında Plewig ve Steger tarafından HS teriminin yerine akne inversa terimi önerilmiştir ancak HS ve akne inversa terimlerinin her ikisi de hastalığın patogenetik zeminini tam temsil etmemektedir (27). Bu nedenle 2009 yılında Plewig

tarafından dissekan terminal follikülit terimi önerilmiştir. Velpeau, Verneuil hastalığı, HS, Akne inversa ve diğer pek çok terim tarihsel olarak hastalığın tanımlanmasında ilgi çekmeye devam etmekte ancak dissekan terminal kıl folliküliti tanımının patogenezi daha iyi ifade etmesi nedeniyle gelecekte bu tanımla kullanılabileceği ifade edilmiştir (22).

2.1.3. Epidemiyoloji

Yaygınlığı halen tam olarak saptanamamış olan HS prevelansının, 2018 yılında düzenlenen 3. HS ile ilgili gelişmeler sempozyumunda %0,00033 ile %4,1 aralığında tahmin edildiği, bu geniş prevelans aralığının ise araştırma popülasyonu ve çalışma yöntemlerindeki farklılıklardan kaynaklandığı ifade edilmiştir (28). Nüfusa dayalı 48 milyondan fazla hastayı içeren retrospektif bir analizde HS prevelansı %0,1 olarak bulunmuş olup kadınlardaki prevelansın erkeklerin 2 katından daha fazla olduğu görülmüştür (29). Genel olarak kadınlarda daha yaygın ve cinsiyetler arası oran 3/1 olarak kabul edilmektedir (30). Batı toplumlarında kadınlarda daha sık görülürken yapılan son çalışmalarda Doğu ve Güneydoğu Asya toplumlarında erkeklerde daha sık görüldüğü saptanmıştır (3). Ülkemizde de son yıllarda yapılan bir çalışmada cinsiyetler arası 1,7/1 oranında erkek cinsiyet baskınlığı görülmüştür (31). Hastalık tipik olarak puberteden sonra başlayıp 3. ve 4. dekatta aktif seyretmektedir (32). HS' li hastaların yalnızca %2'sinde puberte öncesinde başlangıç öyküsü olup bu grupta endokrinolojik anormallik ve pozitif aile öyküsü ihtimalleri puberte sonrasında başlayanlara göre daha fazla görülmektedir (33). Kadınlarda hastalığın menopoza sonrası görülme sıklığı azalırken erkeklerde yaşlılığa kadar devam edebilmektedir (19).

2.1.4. Etiyoloji

Hidradenitis suppurativa'nın kesin nedeni henüz aydınlatılamamış olup; genetik yatkınlık, hormonal ve immün düzensizlik, mikrobiyom düzensizliği, folliküler oklüzyon, sigara ve obezite gibi etkenlerin neden olabileceği çok faktörlü bir hastalık olduğu düşünülmektedir (4, 5). Tam aydınlatılamamış etyolojik faktörler nedeniyle halen tedavisi güç bir hastalık olarak kabul edilmektedir (34).

2.1.4.1. Genetik Faktörler

Hidradenitis suppurativa hastalarının yaklaşık üçte birinde aile öyküsü bildirilmiştir, bu da hastalık etyolojisinde birtakım genetik temellerin olduğunu düşündürmektedir (35). Yapılan son çalışmalara göre hastalığın heterojenitesi ve karmaşıklığı da dikkate alındığında hastalığın genetik zemininin ailesel, sporadik ve sendromik formlar olarak üç alt gruba ayrılabilceği ifade edilmiştir (36).

Ailesel HS’de monogenik kalıtım nadir olup vakaların yalnızca %7’sinden az bir kısmını temsil ettiği ve bu kalıtım modelinin otozomal dominant geçişli olabileceği bildirilmiştir. Bu otozomal dominant kalıtım modelinin Notch ve γ -sekretaz sinyal yollarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. γ -sekretaz kompleksi (GSC), Presenilin (PSEN), Presenilin enhancer-2 (PSENEN), Nicastrin (NCSTN) ve Anterior pharynx defective-1 (APH1A/B) isimli dört protein alt biriminden oluşan bir transmembran enzim kompleksidir (37). γ -sekretaz, intramembran bölünme aktivitesinde rol oynar ve Notch proteini ve amiloid öncülü dahil olmak üzere hücre zarındaki çeşitli proteinlerin hidrolize edilmesinden sorumludur (38). Notch 1-4 çeşitli ligandları bağlayan hücre yüzeyine gömülü reseptörler olarak bilinmektedir. Sinyal iletimi için Notch’un hücre içinde kalan kısmının γ -sekretaz kompleksi tarafından hidrolize edilerek aktive edilmesi gerekir. Aktive edilmiş Notch çekirdeğe girerek epidermal ve foliküler farklılaşma ve çoğalmada rol oynayan genlerin ekspresyonunu etkinleştirmektedir (35). γ -sekretaz genlerindeki düzensizlik nedeniyle bozulmuş Notch sinyali, mitojenle aktive olan protein kinaza bağımlı sitokin üretiminin inhibisyonu ile makrofajların aşırı aktivasyonuna yol açarak proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salgılanmasına, keratinositlerin anormal farklılaşması ve klinik semptomların indüklenmesine neden olabileceği düşünülmektedir (38). γ -sekretaz genleri olan PSENEN, PSEN1 ve NCSTN’deki heterozigot mutasyonlar ilk olarak Çinli akrabalarda tanımlanmış ve daha sonra dünya çapında farklı ailelerde bu mutasyonlar rapor edilmiştir (39).

Bourboulis ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada sporadik HS vakalarında β -defensin gen kümesinde altıdan fazla kopya sayısının, HS hastası olma riskini önemli ölçüde arttırdığını göstermişlerdir (40).

Hidradenitis suppurativa hastalığına otoinflamatuvar sistemik hastalıklar ve inflamatuvar bağırsak hastalığı eşlik edebilmekte veya HS hastalığı PASH (pyoderma gangrenosum, akne, HS), PAPASH (pyoderma gangrenosum, akne, piyojenik artrit, HS) gibi sendromların bir parçası olabilmektedir (37). HS'nin eşlik ettiği PASH ve PAPASH sendromlarına proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 1 (PSTPIP1) gen mutasyonlarının neden olduğu saptanmıştır (41). Vural ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada ise HS-FMF birlikteliği olan hastalarda MEFV geninin patojenik varyantları bu genin de HS hastalığı patogeneze katkı yapabileceğini düşündürmüştür (42).

Hidradenitis suppurativa araştırmalarındaki gelişmelere rağmen HS riskine katkıda bulunan spesifik genotipik ve epidemiyolojik faktörler yeterince anlaşılamamıştır. Hastalığın tanımlanmış monogenik kalıtsal formları etyopatogenezin anlaşılmasına katkı yapmış olsa da, hastalık yükünün büyük bir kısmının sporadik olduğu düşünülmekte ve hastaların çoğunluğu negatif aile öyküsü bildirmektedir. Bu nedenle hastalık patogenezi ve kalıtımının daha iyi anlaşılması için daha çok vakanın değerlendirildiği büyük çaplı genetik çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir (43).

2.1.4.2. Hormonal Faktörler

Hidradenitis suppurativa'nın peripubertal başlangıç göstermesi ve perimenstrüel alevlenmeler ile seyri cinsiyet hormonlarının hastalığın patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu hormonların rolüne dair kesin mekanizma henüz aydınlatılamamıştır (44). Vossen ve ark. 186 katılımcı ile yapmış oldukları kesitsel bir çalışmada HS semptomlarının perimenstrüel dönemde kötüleşmesi ve gebelik sırasında iyileşmesi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir (45). Seivright ve ark. yapmış oldukları bir meta-analizde gebelik sırasında %24 oranında hastalık aktivitesinin iyileştiğini, %20 oranında ise kötüleştiğini; gebelik sonrasında ise %60 oranında alevlenme yaşandığını göstermişlerdir (46). Yu ve ark. yapmış oldukları deneysel bir çalışmada, androjen reseptörünün (AR) ve östrojen reseptörünün (ER) HS deri fistüllerinde immünohistokimyasal ekspresyonunu araştırmışlar ve sağlıklı deriye göre HS'li deri fistülünde AR ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir (44). Ayrıca antiandrojenik

etkiye sahip birtakım ilaçların HS üzerinde olumlu etkinliğinin olması nedeniyle bu hormonların HS patogenezinde rolleri olabileceği düşünülmüştür (47).

2.1.4.3. İmmünolojik Faktörler

Hidradenitis suppurativa hastalarının serumlarında veya HS lezyonlarında Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) seviyelerinin artmış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (48-51). Daha önce TNF- α tedavisi almamış 36 HS hastasıyla yapılan bir çalışmada serum TNF- α düzeylerinin daha yüksek hastalık aktivite skorlarıyla korele olduğu gösterilmiştir (52). Moran ve ark. HS hastaları ve kontrol grubu deri biyopsi örnekleriyle yapmış oldukları bir çalışmada HS hastalarının lezyonlu, perilezyonel ve etkilenmemiş derisinde kontrol grubu derisine göre anlamlı derecede yüksek sayıda TNF üreten CD4 T lenfositleri gözlenmiştir. Ayrıca HS lezyonlu ve perilezyonel alanda etkilenmemiş deriye ve kontrol grubu derisine göre anlamlı derece yüksek sayıda interlökin (IL)-17 üreten CD4 T lenfositleri gözlenmiştir. Bu çalışmada sağlıklı kontrol derisiyle karşılaştırıldığında HS lezyonlu derideki T-helper (Th) 17: Düzenleyici T hücresi (Treg) oranının önemli ölçüde arttığı da gösterilmiştir. Ayrıca anti-TNF ile tedavi edilen HS hastalarının hem lezyonlu hem de perilezyonel derisinde Th17 hücrelerinin sıklığının, anti-TNF tedavisi almayanlarla karşılaştırıldığında önemli ölçüde azaldığı görülmüş ve elde edilen bu verilerle, TNF'nin, HS derisinde Th17 hücrelerinin IL-17 üretimini teşvik etmede anahtar bir role sahip olduğu gösterilmiştir (53). Anti-TNF- α ve IL-17 inhibitörleri ile tedavinin etkinliğini bildiren çeşitli çalışmalar bu sitokinlerin HS patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (54-59).

Van der Zee ve ark. HS hastaları ile yapmış oldukları bir çalışmada, HS lezyonlarında IL-1 β , TNF- α ve IL-10 düzeylerinin kontrol grubuna göre artmış olduğunu gösterilmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada IL-1 β düzeyleri lezyonel alanda perilezyonel alana göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş olmasına rağmen TNF- α ve IL-10 düzeyleri lezyonlu alanda perilezyonel alana göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Esas olarak monosit ve makrofajlarda üretilip, inflamazomlarda aktiveleştirildiği bilinen IL-1 β 'nın bu çalışmadaki bulguları nedeniyle HS'deki deri inflamasyonunda inflamazomların rol oynadığı öne sürülmüştür (51). Kelly ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada HS hastalarının

lezyonlu derisinde kontrol grubuna ve perilezyonel deriye göre IL-17 ve IL-1 β 'nın artmış olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca hastalıklı dokuda aktiveleştirilmiş kaspaz-1 tespit edilmiş ve bu da Nod like reseptör protein-3 (NLRP3) ve IL-18 ekspresyonunun artışıyla ilişkilendirilmiştir. Kaspaz-1'in inhibisyonu ile de IL-1 β ve IL-18 üretiminin azaldığı tespit edilmiştir. Bu bulgular IL-17'nin ve kaspaz-1 ile ilişkili sitokinler olan IL-1 β ve IL-18'in HS patogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir (60). IL-1 ailesinin yeni üyelerinden olan IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ seviyelerinin de HS lezyonlarında arttığını gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur (61,62,63). IL-36 α , IL-36 β ve IL-36 γ , hem Th1 ve Th17 immün yanıtını hem de keratinosit proliferasyonunu etkileyerek HS patogeneze katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (61). Bu çalışmalara ek olarak IL-1 reseptör antagonisti Anakinra'nın kullanıldığı çeşitli HS vaka serilerinde olumlu etkilerin bildirilmiş olması da hastalık patogenezinde IL-1 β 'nin önemine dikkat çekmektedir (64-66).

Schlapbach ve ark. HS hastalarının lezyonlarında yapmış oldukları bir doku çalışmasında hem IL-23/Th17 yolunun hem de IL-12'nin HS lezyonlarında eksprese edildiğini göstermişlerdir (67). Wolk ve ark. psoriatik deriye kıyasla HS lezyonlarında IL-12p35'in mRNA ekspresyonunun önemli ölçüde arttığını göstermişlerdir. Ayrıca hem IL-22 hem de IL-20'nin mRNA ekspresyonunun, sağlıklı deriye kıyasla HS lezyonlarında önemli ölçüde arttığı, ancak psoriatik lezyonlarla karşılaştırıldığında HS lezyonlarında IL-22 ve IL-20 ekspresyonunun baskılandığını göstermişlerdir. IL-10'un aşırı ekspresyonunun HS'de IL-22'yi baskıladığı, bunun da keratinositler tarafından IL-20 üretiminin baskılanmasına ve antimikrobiyal peptitlerin ekspresyonunun azalmasına yol açtığı öne sürülmüştür (68). Anti-IL-12/23 ve anti-IL-23 ilaçlarının kullanıldığı çeşitli vaka serilerinde terapötik etkinliklerinin gösterilmiş olması da bu sitokinlerin HS patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (69-71).

Antimikrobiyal peptitlerden olan insan β -defensinleri (hBD), mikrobisidal fonksiyonlarının yanı sıra, farklı bağışıklık ve inflamatuvar hücreleri aktive eder ve bunların ekspresyonu, iltihaplı deri ve kutanöz yara bölgelerinde artar (72). Schlapbach ve ark.'nın yapmış oldukları bir çalışmada HS lezyonlarında antimikrobiyal peptitlerden olan psöriasin ve insan β -defensin (hBD)-2 protein seviyelerinin anlamlı derecede arttığı görülmüştür. İlginç olarak lezyonlu derinin

epidermisinde azalmış hBD-2 ekspresyonları görülmüş lezyonlardaki asıl hBD-2 artışının dermal alandaki makrofajlardan kaynaklandığı saptanmıştır. Muhtemelen epidermisteki bu göreceli hBD-2 eksikliği, HS lezyonlarının belirli bakteriler tarafından kolonizasyonunu kolaylaştırarak mikrobiyal ürünlerin salgılanmasının artmasına yol açar. Bu mikrobiyal ürünlerin de makrofaj ve dentritik hücrelerle etkileşiminin Toll-like reseptör (TLR)-2' yi uyararak kronik inflamasyona katkıda bulunabileceği düşünülmüştür (73). Hunger ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada HS hastalarındaki lezyonlu deri ve sağlıklı kontrollerdeki normal deri karşılaştırılmış ve lezyonlu derideki makrofajlar ve dendritik hücrelerde TLR2 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (74). Ayrıca psöriazis ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi farklı inflamatuvar hastalıklarda yapılan çalışmalarda makrofajlardaki TLR-2 upregülasyonu IL-12 ve TNF- α üretiminin artışıyla sonuçlanmıştır (75,76).

Hidradenitis suppurativa hastalarda çok çeşitli sitokinler ve kemokinler araştırılmıştır ancak hastalık patogenezindeki rollerinin daha iyi aydınlatılabilmesi için daha fazla araştırma gerekmektedir (77).

2.1.4.4. Mikrobiyom Düzensizliği

Hidradenitis suppurativa'da hastalığın bakteriyel enfeksiyona benzeyen klinik görünümüne ve çeşitli antibiyotiklerin tedavide etkinliğine rağmen, bakterilerin HS etyopatogenezindeki rolünün halen tartışmalı olduğu düşünülmektedir (78). Burada mikrobiyom düzensizliği deri ve barsak mikrobiyomu olarak 2 farklı kısımda incelenecektir.

2.1.4.4.1. Deri Mikrobiyomu

Sartorius ve ark. akut nodül ve apselere sahip 10 HS hastasını operasyon öncesi deri yüzeyinden ve operasyon sırasında derin katmanlardan kültür örnekleri alarak incelemişlerdir. Hem derin hem de yüzeysel tabakalardan alınan örneklerde koagülaz negatif stafilokoklar en yaygın izole edilen bakteriler olmuştur, ancak hiçbir kültürde *Staphylococcus aureus* izole edilmemiştir (79). Guet-Revillet ve ark. 82 HS hastası ile yapmış oldukları çalışmada *S. lugdunensis* ve anaerobik aktinomisetlerin HS lezyonlarıyla ilişkili türler olduklarını göstermişlerdir. Bu çalışmadaki mikrobiyolojik bulgular hastalık şiddetine göre değerlendirildiğinde ise

Hurley evre 1 hastalarda *S. lugdunensis* baskın tür olurken Hurley evre 2 ve 3 gruplarında anaerobik aktinomisetler ve milleri grubu streptokoklar baskın türler olup Hurley evre 2 ve evre 3 arasında mikrobiyolojik olarak farklılık bulunmamıştır (80). Ring ve ark. HS'li 30 hasta ve sağlıklı 24 kontrol grubundan oluşan vaka kontrol çalışmalarında hastalardaki lezyonlu ve lezyonsuz deriden ve kontrol grubundan biyopsi örnekleri alınmış ve yeni nesil dizileme teknolojileri kullanarak örneklerin mikrobiyomları analiz edilmiştir. Genel olarak bulgular, iltihaplı HS nodüllerindeki, lezyonsuz ciltteki ve sağlıklı kontrollerden alınan numunelerdeki mikrobiyomun birbirinden önemli ölçüde farklı olduğunu göstermiştir. Lezyonlu ciltte mikrobiyom tipleri ağırlıklı olarak *Corynebacterium* türleri veya *Peptoniphilus* türlerinden oluştuğu görülmüştür. Sağlıklı kontrollerde ise *Peptoniphilus* mikrobiyomu tespit edilmemiştir. Özellikle *Propionibacterium* mikrobiyomu sağlıklı kontrollerde HS derisine kıyasla anlamlı derecede daha baskın bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca HS'li hastaların lezyonsuz derisinde, HS lezyonlu deri ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında mikrobiyota çeşitliliğinin önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. Bu bulgu, HS lezyonlarının gelişmesinden önce deri mikrobiyomunda düzensizlik olduğu hipotezini desteklemektedir (81). Ring ve ark. bir başka çalışmasında 42 HS hastasının lezyonlu ve perilezyonel alanlarından biyopsiler alınmış ve numuneler lazer tarama mikroskobu ile kombine halinde floresan in situ hibridizasyon kullanılarak değerlendirilmiştir. Kronik lezyon örneklerinin %42'sinde, perilezyonel örneklerin ise yalnızca %5'inde büyük biyofilmler (çapı > 50 µm olan agregatlar) görülmüştür. Büyük biyofilmlerin çoğunluğu lezyonlardaki sinüs traktlarında (%63) veya infundibulumda (%37) yerleşik bulunmuştur. Sinüs traktı örneklerinin çoğunluğunun (%73) inflamasyonla ilişkili aktif bakteri hücreleri içerdiği görülmüştür. Bu verilere dayanılarak bu çalışmada biyofilm oluşumunun kronik HS lezyonlarının inflamasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (82). Ring ve ark. daha sonra HS hastalarının sağlıklı derisinin biyofilm varlığı açısından değerlendirmek için bir vaka kontrol çalışması yapmışlar ve şaşırtıcı bir şekilde, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında HS'li hastaların klinik olarak etkilenmemiş koltuk altı derisinde daha az bakteri ve daha az biyofilm tespit etmişlerdir. Bu nedenle, klinik olarak etkilenmemiş HS derisinde bulunan değişmiş mikrobiyotanın,

patojenlerin istilasına karşı daha fazla duyarlılığa yol açabileceğini ve hatta immün aracılı inflamasyonu tetikleyebileceğini varsaymışlardır (83).

2.1.4.4.2. Bağırsak Mikrobiyomu

Günümüzde bağırsak-deri ekseninin varlığına ve bu duruma neden olabilecek bağırsak mikrobiyomu düzensizliğine bağlı inflamatuvar etkiye ilişkin kanıtlar mevcuttur (84). Lam ve ark. 17 HS'li hasta 20 sağlıklı kontrol grubu dışkı örneklerini karşılaştırarak yaptıkları çalışmada HS hastalarının dışkı örneklerinde sağlıklı kontrollere göre bakteri bileşiminde önemli farklılıklar gözlemlemişlerdir. Dikkat çekici bir şekilde, HS dışkı örneklerinin %59'unda anaerobik *Robinsoniella* türleri tespit edilmiş ve sağlıklı numunelerde bu türe rastlanmamıştır (85). Kam ve ark. 3 HS hastası ve 3 kontrol grubundan oluşan pilot vaka serisinde HS hastalarının dışkı örnekleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırmışlar ve bağırsak mikrobiyota tür çeşitliliğinin önemli ölçüde azaldığını görmüşlerdir. Bu çalışmada, HS hastalarında barsak mikrobiyotası tür çeşitliliğinde azalma görülse de özellikle *Bilophila* ve *Holdemania* cinslerinde bir artış, *Lachnobacterium* ve *Veillonella* cinslerinde ise azalma dikkat çekmiştir. *Bilophila*'nın, yüksek yağlı diyetlerin bağırsak bariyeri fonksiyon bozukluğu üzerindeki etkilerinin şiddetlenmesinden sorumlu olabileceği, bütirat (antiinflamatuvar özelliklere sahip bir yağ asidi) üreticisi *Lachnobacterium*'daki azalmanın ise sistemik inflamasyonda rol oynayabileceği düşünülmektedir (86). McCarthy ve ark. 59 HS hastası ve kontrol gruplarıyla yaptıkları çalışmalarında dışkı örneklerinden yapılan incelemede, HS hastalarında mikrobiyal tür çeşitliliğinin bir göstergesi olan alfa çeşitlilik düzeyinin kontrol grubuna göre önemli ölçüde düşük olduğu saptanmıştır. İlginç olarak HS grubunda azalan alfa çeşitliliğine rağmen daha yüksek düzeylerde *Ruminococcus gnavus* ve *Clostridium ramosum* gösterilmiştir. *Ruminococcus gnavus*'un Crohn, spondiloartrit ve irritabl bağırsak sendromuyla ilişkili olduğu bulunmuştur. *Ruminococcus gnavus* doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin TLR-4 ile etkileşime girerek TNF-a üretimini indükleyen güçlü bir proinflamatuvar polisakkkaritin üretimiyle Crohn hastalığı etyolojisinde rol oynadığı deneysel olarak desteklenmiş ve benzer mekanizmanın HS patogeneze de katkı yapabileceği düşünülmüştür (87).

2.1.4.5. Obezite

Obezite, deri mikrobiyomunda değişikliklere neden olması, epidermal bariyerin bozulması, lenfatik ve vasküler işlev bozukluğu ve yara iyileşmesinin bozulması gibi nedenlerle deri sağlığını farklı yönlerden etkileyebilmektedir. Ayrıca obezitede yağ dokusu birikimi nedeniyle artan proinflatuar sitokinlerin de deri immünitesinde değişikliklere neden olduğu düşünölmektedir (88). Miller ve ark. yapmış oldukları kesitsel bir çalışmada HS ile genel ve abdominal obezite arasında bir ilişki olduğu öne sürölmüştür (89). Shlyankevich ve ark. yapmış oldukları retrospektif vaka kontrol çalışmalarında HS tanısı olan 1730 hasta ve eşleşmiş 1730 kontrol grubu karşılaştırılmış ve HS hastalarının obez olma riski 17.3 kat daha fazla bulunmuştur (90). Revuz ve ark. yapmış oldukları vaka kontrol çalışmasında VKİ ile de HS arasında anlamlı bir ilişki göstermişlerdir (91). Yapılan çalışmalar makrofajların obezite ile ilişkili kronik inflamasyonun önemli bir aracısı olduğunu ayrıca insölin direncine neden olan proinflatuar sitokin TNF-a'nın da bu inflamasyonda rol oynadığını göstermiştir (92). Popko ve ark.'nın 80 obez, 53 sağlıklı kontrol grubu ile yapmış oldukları bir çalışmada tüm obez hastalarda TNF- α seviyelerinin artmış olduğunu göstermişlerdir (93). Hidradenitis suppurativada terminal kıl foliköllerinin yırtılması perifoliköler inflamasyonun başlamasının çevredeki Th17/Treg dengesizliğinin önemli bir rol oynadığı ve obezitenin de hastalık zemininde bulunan bu dengesizliği daha da kötüleştirerek hastalık patogeneğine katkıda bulunabileceği öne sürölmüştür (94). Ayrıca NLRP3 inflamazomunun da kaspaz-1, IL-1 β ve IL-18 aktivasyonu aracılığıyla obezitenin neden olduğu inflamasyon ve insölin direncinde önemli bir rol oynadığı düşünölmektedir (92). Yukarıda bahsedilen mekanizmalara ek olarak obezitenin sürtünme artışı ve androjenlerin etkilerinin artışına yol açarak hastalık alevlenmesinde rol oynadığı da düşünölmektedir (95).

2.1.4.6. Beslenme

Danby ve ark. bir çalışmasında 47 HS hastasında süt ürünlerini dışlayan bir diyet sonrasında hastaların %83'ünde semptomlarda iyileşme bildirilmiştir (96). Barrea ve ark. 41 HS hastası ve 41 kişilik kontrol grubuyla yapmış oldukları bir çalışmada HS hastalarında akdeniz diyetine uyumun kontrol grubuna göre daha

düşük olduğu görülmüştür. HS hastaları kontrol grubu göre daha az tekli ve çoklu doymamış omega-3 yağ asiti, daha fazla ise doymuş ve çoklu doymamış omega-6 yağ asiti tükettikleri bildirilmiştir (97). Fernandez ve ark. yapmış oldukları bir anket çalışmasında HS hastalarına hastalığı alevlendirici ve hafifletici gıdalar sorgulanmıştır. En sık bildirilen alevlendirici gıdalar tatlılar (%67,9), ekmek/makarna/pirinç (%51,1), süt ürünleri (%50,6) ve yüksek yağlı gıdalar olup (%44,2); en sık bildirilen hafifletici gıdalar ise sebze (%78,7), meyve (%56,2), tavuk (%51,7) ve balık (%42,7) olarak ifade edilmiştir (98). Weber ve ark. beslenme ve HS ile ilişkisini değerlendirdikleri sistematik incelemelerinde kilo kaybı ile hastalık şiddetinde bir azalma bildirilmiş olup ayrıca çalışmada akdeniz diyetinin HS hastalarında faydalı olduğunu gösteren kanıtlara da ulaşılmıştır. Ancak diyet değişikliklerinin HS seyrine etkisini daha iyi değerlendirebilmek için randomize kontrollü çalışmalara ve daha fazla kanıtı ihtiyaç vardır (99).

2.1.4.7. Sigara

Yapılan farklı çalışmalarda sigara kullanımı ve HS arasında bir ilişki olduğu ifade edilmektedir (9, 100-102). Ayrıca bazı çalışmalarda sigara kullanımının hastalığın yaygınlık veya şiddeti ile ilişkisi de vurgulanmıştır (103-106). Tzellos ve ark. 6174 HS hastası ve 24993 kişilik kontrol grubunu içeren 9 çalışmayı dahil ettikleri meta-analizlerinde aktif sigara içiminin veya sigara içme öyküsüne sahip olmanın HS hastalığıyla istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili olduğunu göstermişlerdir (9). Garg ve ark. sigara kullananlarda HS görülme sıklığını belirlemek amacıyla yapmış oldukları retrospektif kohort analizlerinde sigara kullananlarda HS insidansının 2 katına çıktığını göstermişlerdir (107). Schrader ve ark. 846 hasta üzerinde yapmış oldukları retrospektif bir analizde sigara kullanımı paket-yıl hesabına göre HS hastalık şiddetiyle ilişkili bulunmuştur (104). Dessinioti ve ark. 133 HS hastası ile yapmış oldukları retrospektif analizlerinde ise sigara kullanımı hastalık şiddetiyle ilişkili bulunmamış ancak hastalığın daha fazla vücut bölgesinin etkilenme riskiyle anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur (103). Matusiak ve ark. da yapmış oldukları bir çalışmada Dessinioti ve ark. çalışmasına benzer şekilde sigara kullanımı hastalığın vücutta yaygınlık oranıyla ilişkili bulunmuş olup hastalık şiddetiyle anlamlı bir ilişki görülmemiştir (108). Nikotin ekrin ter bezlerini

aşırı uyararak ter salgısının artışıyla glandüler kanalların tıkanmasına zemin hazırlayan bir mekanizma sağlamaktadır. Nikotin aynı zamanda polimorfik nötrofillerin kemotaksisini de uyararak ortamı inflamasyona yatkın hale getirir (109). Nikotin, psöriazis hastalığında makrofajları IL-1 β ve TNF- α üretmesi için doğrudan uyardığı gösterilmiştir (110). Ayrıca sigara dumanı da IL-8 gibi inflamasyon düzenleyicilerinin ekspresyonunu indüklemektedir (109). Hana ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada pilosebace infundibulum etrafındaki epidermiste nöronal olmayan asetilkolin reseptörlerinin (AChR) mevcudiyetini bulmuşlar ve nikotin ile uyarılan hücre kültürü ortamında nikotin epidermal hiperplaziyi indüklediğini göstermişlerdir. Ayrıca bu çalışmada normal epidermis ve HS epidermisleri karşılaştırılmış ve HS epidermisinde psöriazis benzeri bir hiperplazi gösterilmiştir. Bu verilere dayanılarak bu çalışmada nikotin epidermal infundibuler hiperplaziye neden olarak HS'deki foliküler tıkanmanın gelişiminde bir rol oynayabileceği ifade edilmiştir (111).

2.1.4.8. Mekanik Stres

Singh ve ark. 67 HS hastasıyla yaptıkları yakın tarihli araştırmalarında, katılımcıların tamamına yakını sıkı giysilerin ve mekanik stresin HS lezyonlarını kötüleştirdiğini bildirmiştir (112). Boer, 14 obez HS hastasından oluşan vaka serisinde, basınç ve sürtünme bölgelerinde zamanla yeni lezyonların gelişebileceğini göstermiş hatta bu durumun köbner fenomenine benzediğini öne sürmüştür (113). Ayrıca Boer ve Jemec'in editöre yazmış oldukları mektuplarında IL-17'nin anahtar rol oynadığı HS'nin inflamatuvar ortamının, mekanik stresin neden olduğu keratinositlerde çoğalmaya bir yatkınlık sağladığını öne sürmüşlerdir (114).

2.1.4.9. İlaçlar

Faivre ve ark. retrospektif analizlerinde çeşitli inflamatuvar hastalıklar nedeniyle biyolojik ajan tedavisi alan hastalar araştırılmış ve tedavi sırasında paradoksal HS gelişen 25 kişi kaydedilmiştir. Bu duruma neden olan ajanlar arasında en sık adalimumab (n=12) daha sonra infliksimab (n=6) bulunurken bunları etanercept, rituksimab ve tocilizumab takip etmiştir. Ancak bu hastaların çoğu sigara içme, aşırı kilolu olma ve aile öyküsü gibi HS risk faktörlerine sahip bulunmuş veya

HS ile ilişkili inflamatuvar bir hastalık nedeniyle biyolojik ajan tedavisi almıştır. Bu nedenle bu çalışmada özellikle hastalığa yatkın kişilerde veya altta yatan hastalıkla ilişkili olarak paradoksal HS'nin ortaya çıkabileceği düşünülmüştür. Bu paradoksal reaksiyonların kesin nedeni tam aydınlatılamamış olmakla birlikte sitokin dengesizliğinin önemli bir rolü olabileceği düşünülmüştür (115). Ayrıca farklı vaka bildirimlerinde IL-17 inhibitörleri olan secukinumab, iksekizumab ve IL-12/23 inhibitörü ustekinumab ile de paradoksal HS görülen vakalar mevcuttur (116-120).

Lityum tedavisi sonrası HS gelişen vaka bildirimleri de mevcuttur (121-123). Altta yatan muhtemel mekanizma lityum kaynaklı nötrofil kemotaksisi ve takibinde tetiklenen inflamatuvar kaskad olduğu düşünülmektedir (121). Ek olarak etinilöstradiol-levonorgestrel içerikli oral kontraseptiflerle ve vemurafenib ile ilişkili HS vakaları da bildirilmiştir (124).

2.1.5. Patogenez

Hidradenitis suppurativa patogenezinin anlaşılması açısından belirli bir noktaya gelinmiş ancak patogenez henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. HS patogenezinde foliküler infundibulumun hiperkeratozu ve dilatasyonu sonucunda foliküler yırtılma ve bunu takip eden akut ve kronikleşen inflamatuvar yanıt anahtar rol oynamaktadır (6). HS patogenezinde muhtemel ilk olay foliküler tıkanma ve ardından genişlemedir. Genetik olarak yatkın bireylerde sigara içme, sürtünme, mikrobiyomda değişiklik gibi faktörlerin tetiklemesi ve hormonal olarak aşırı uyarılan duktal keratinosit üretiminin artışı foliküler tıkanıklığa ve erken inflamasyona katkıda bulunur (19,125). Foliküler tıkanma ve genişleme sonrasında folikül duvarında yırtılma gerçekleşir. Yırtılma sonucunda esas olarak korneositler, bakteriler, sebum ürünlerinden oluşan foliküler içeriklerin dermise sızmasıyla nötrofiller, monositler, Th-1 ve Th-17 yolu sitokinlerinin aracılık ettiği akut bir inflamatuvar reaksiyon tetiklenir (6,10,19). Keratinositlerden ve aktive edilmiş dendritik hücrelerden kaynaklanan TNF- α , daha fazla hiperkeratoza neden olur ve makrofajlardan matriks metaloproteazların (MMP'ler) ekspresyonunu artırır. Papiller ve retiküler dermisteki aktive edilmiş makrofajlar tarafından salgılanan IL-23, Th-17 farklılaşmasına ve IL-17'nin aşırı artışına neden olur. IL-17, nötrofillerde ve makrofajlarda NLRP3 inflamazomunun ekspresyonunu indükler, bu da foliküler

üniteye ve perilezyonel deriye daha fazla inflamatuvar sitokinlerin birikmesine ve ayrıca kaspazlar ve MMP'lerin salınmasına neden olur (125). MMP'ler, hücre dışı matriksin dönüşümünden ve bozulmasından sorumludur. Genellikle kronik inflamatuvar durumlarda yükselir ve doku tahribatına neden olurlar. TNF- α tarafından aktive edilen MMP-2, ayrıca TLR sinyalleri, IL-17 ve TNF- α tarafından aktive edilen MMP-9 seviyelerindeki yükselme, HS lezyonlarında doku tahribatına ve anormal iyileşmeye yol açabilir (92). Bunların yanında hormonlar ve yüksek insülin seviyeleri foliküler tıkanıklığı artırır ve sitokin seviyelerini etkiler. Etkilenmiş sitokin seviyeleri geri besleme mekanizması ile inflamatuvar nodüller, apseler ve sonunda sinüs yolları ve skar oluşumuyla sonuçlanan kronik inflamasyonun yayılmasına ve sürdürülmesine neden olur (125).

2.1.6. Klinik Bulgular

Hidradenitis suppurativa genel olarak vücudun sürtünmeye maruz kalan kıvrımlı ve kıl foliküllerinden zengin alanlarda görülen aralıklı kötüleşme dönemleriyle seyreden kronik bir hastalıktır (126-128). Tipik yerleşim yerleri özellikle aksilla, inguinal bölge, perineal ve perianal bölge, gluteal, submammarian ve intermammarian bölgeler olup alt karın, suprapubik bölge, retroaurikular bölge, ense, göz kapakları ve saçlı deri de hastalıktan etkilenebilmektedir (6). Lezyonların dağılımı cinsiyete göre değişebilmekte olup Canoui-Poitaine ve ark. 302 HS hastasıyla yapmış oldukları bir çalışmada kadınlarda özellikle kasıklar ve göğüsleri içeren vücudun ön kısmı hastalıktan ön planda etkilendiği görülmüştür (129). Hastalıkta erken lezyonlar genellikle derin yerleşimli ağrılı nodüller şeklinde klinik bulgu verir. Bu nodüllerin tipik bölgelerde yerleşimi ve oval görünümde olup orta kısmında nekroz olmaması hastalığın furonküllerden ayırımına yardımcı olur. Ayrıca lezyonlardan önce kaşıntı, eritem ve hiperhidroz gibi subjektif prodromal semptomlar görülebilir (130). Ring ve ark. 72 HS hastasıyla yapmış oldukları bir çalışmada, hastaların çoğunluğu nodül veya apse gelişiminden önce bir prodromal semptom bildirmiştir. Lokal semptomlar sistemik semptomlara göre daha sık bildirilmiş olup, bunlar sırasıyla deride eritem, parestezi ve kaşıntı olarak kaydedilmiştir. Bildirilen sistemik

semptomlar ise en sık yorgunluk ve halsizlik olup bunları baş ağrısı ve mide bulantısı takip etmiştir (131). Daha sonra bu nodüller ortalama 7 gün içinde kendiliğinden gerileyebilir veya ağrısız ve sessiz nodüler lezyon şeklinde kalıp haftalar veya aylar sonra inflamatuvar ataklar şeklinde tekrarlayabilir. Ancak genellikle bu nodüller yüzeye açılan kanlı veya pürülan akıntı oluşturacak apse formasyonuna ilerler. Spontan drene olmayan apseler çok şiddetli ağrıya neden olur ve cerrahi drenaj gerektirebilir. Spontan veya cerrahi ile apsenin boşalması sonrası semptomlarda geçici bir rahatlama görülür ancak apsenin aynı bölgede tekrarlama riski yüksektir. Nodül ve apselerle seyreden bu erken evrelerde tanı sıklıkla atlanmaktadır (130). Yapılan farklı çalışmalarda HS tanısı almanın 3 ila 12 yıl gecikebileceği belirtilmiş hatta HS tanısı alana kadar hastaların 3 ila 4 yanlış tanıyla karşılaşabilecekleri gösterilmiştir (132). Kokolakis ve ark. 394 HS hastasıyla yapmış oldukları bir çalışmada apse, kıl dönmesi ve follikülitler en sık konulan yanlış tanımlar olup bunları akne konglobata ve akne vulgaris takip etmiştir (133). Ayrıca yapılan farklı çalışmalarda tanıdaki gecikme hastalık şiddetiyle anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur (132-134). HS tanısı almış 1299 hastayla yapılan çok merkezli bir çalışmada hastaların %54,4'üne tanı bir dermatolog tarafından konulmuş ve hastaların %37'si dermatoloğa erişimin zor olduğunu belirtmiştir. Bu nedenle bu çalışmada dermatologların tanıda gecikmenin azaltılmasında önemli bir rolü olduğuna değinilmiştir (135).

Hastalığın doğası gereği inflamatuvar nodüller aynı bölgelerde tekrarlamaya devam edebilir. Nüksler devam ettikçe bölgedeki doku yapısı değişerek aylarca hatta yıllarca devamlılık gösteren sinüs yolları ve komşu dokuları da etkileyen fibrozisler gelişebilir (2, 130). Sinüs yolu olan hastalarda sıklıkla aralıklı olarak kanlı, sero-pürülan, kötü kokulu akıntı görülür. Bazı hastalarda sinüs açıklıklarında piyojenik granülomlar gelişebilir (2). Rekürrensler ve inflamasyon devam ettikçe en sonunda bölgede köprüleşen hipertrofik skarlar nedeniyle ip benzeri doğrusal fibröz bantlar görülebilir ve bölgenin geniş kısmı etkilenir. Sonuçta oluşan bu şiddetli skarlaşma nedeniyle etkilenen uzuvda hareket kısıtlılığı gelişebilir ve lenfatik obstrüksiyona bağlı ödem görülebilir (130).

Hidradenitis suppurativa'nın derin yerleşimli nodüller, apseler, sinüsler ve hipertrofik skar lezyonlarına ek olarak açık komedonlar da görülebilen tipik

lezyonlar arasında değerlendirilir. Bu komedonlar uzun süreli hastalığın bir bulgusudur ve genellikle mezar taşına benzetilen çift uçlu komedonlar şeklinde görülürler. HS lezyonlarının görüldüğü alanlarda kapalı komedonların görülmesi beklenmez. Ayrıca hastalığın erken ve geç dönemlerinde yaygın folliküler papül ve püstüllere hem lezyonlu bölgelerde hem de vücudun diğer bölgelerinde rastlanabilir (130).

Kromann ve ark. HS hastalarındaki uzun dönem prognozu incelemek amacıyla yaptıkları kesitsel bir çalışmada; ortalama yaşları 53,7 ve ortalama hastalığın takip süresinin 22 yıl olduğu hastaları incelemişlerdir. Hastaların %39,4'ü remisyonda olduğunu, %31,5'i hastalığının kliniğinin daha iyi olduğunu, %20,5'i ise hastalık şiddetinin değişmediğini ve hastaların yalnızca %8,7'si ise hastalığının giderek kötüleştiğini bildirmiş ve bu çalışmada hastalığın remisyon oluşma yaşının ortalama 41,8 yıl olduğu bulunmuştur. Remisyon bildirenler aktif hastalığı olanlara göre anlamlı olarak daha ileri yaşta kişilerden olup bunların çoğunun da sigarayı bırakmış veya hiç sigara içmemiş kişiler olarak belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmada obez olmamak da remisyonla ilişkili bulunmuştur. Aile öyküsüne sahip olan hastaların remisyon oluşma olasılığının azaldığını da göstermişlerdir. Genel olarak hastalarda etkilenmiş bölgelerde hastalık devam ederken, hastaların %33'ünde ise eski lezyon bölgelerine ek farklı bölgelerde de lezyonlar gelişmiştir. Yalnızca %2,9'unda ise eski bölgedeki lezyon tamamen gerilemiş olup farklı bir bölge hastalıktan etkilenmeye devam etmiştir. Hastalığının hala aktif olduğunu bildiren katılımcıların %44'ü yılda birkaç kez semptom yaşadıklarını, %32'si her ay semptomları olduğunu %4'ü ise her hafta semtomları olduğunu %21'i ise devamlı semptomları olduğunu bildirmiştir (102). Von der Werth ve ark. ortalama hastalık süresi 18,8 yıl olan 110 kişiyle yaptıkları bir çalışmada 98 kişi son bir yıl içinde hastalık aktivitesi yaşadıklarını belirtmiştir. Ayrıca hastaların çoğunluğu hastalık aktivitelerinin hastalığın daha erken döneminde daha kötü olduğunu belirtmiştir. Hastalara aylık ortalama lezyon sayısının sorulduğu soruya cevaplar yılda bir ağırlı nodülden aylık 30 ağırlı nodüle kadar oldukça değişkenlik göstermekle birlikte ayda ortalama 4,6 lezyon olarak bulunmuştur. Sıcaklık, terleme ve stres hastalar tarafından bildirilen hastalığı şiddetlendiren en yaygın faktörler olarak bildirilmiştir. Ayrıca hastaların %32'si yaz aylarında hastalığının kötüleştiğini bildirmişlerdir. Yine bu

çalışmada kadınların neredeyse yarısı hastalıklarında perimenstrüel alevlenmeler bildirmiştir ve çalışmada 50 yaş ve üzerinde kadın oranı anlamlı derecede düşük olması hatta 65 yaş üzerinde hiç kadın hastanın bulunmaması menopoz sonrasında hastalığın hafifleme veya azalma eğilimi gösterdiği fikrini desteklemiştir (136). Kromann ve ark. yukarıda bahsedilen çalışmasında ise hasta kadınların %72'si hamilelik dönemlerinde hastalık aktivitesinde herhangi bir değişiklik belirtmemiş %20'si hastalıkta iyileşme gördüklerini belirtmiş %8'i ise hastalıklarının kötüleştiğini bildirmiştir. Yine bu çalışmada kadınların %48'i menopoz sonrası semptomlarının azaldığını %38'i herhangi bir fark olmadığını %15'i ise menopoza takiben hastalıklarının daha da kötüleştiğini bildirmiştir (102).

2.1.6.1. Klinik Alt Tipler

Hidradenitis suppurativa son derece heterojen bir kliniğe sahip bir hastalıktır. HS hastalarının sınıflandırılabilmesinin, hastalık etiyolojisinin aydınlatılmasında ve kişiye özel etkili tedaviler geliştirmeyi amaçlayan çalışmaların yürütülmesine yardımcı olacağı düşünülmektedir (137). Canoui-Poutrine ve ark. tarafından 618 HS hastasının prospektif verileri analiz edilerek HS'nin 3 farklı alt sınıflandırma tipi önerilmiştir. Bunlar “aksiller-mammarian”, “ foliküler” ve “gluteal” alt tipleri olarak önerilmiştir. Aksiller-mammarian tip çalışma grubunun %48'ini oluşturmuş ve bu grup yüksek oranda meme ve aksiller bölge tutulumu ve hipertrofik skarlar ile karakterize edilmiştir. Foliküler tip ise çalışma grubunun %26'sını oluşturmuş ve bu tipte meme ve aksiller bölge tutulumuna ek olarak kulak, göğüs, sırt veya bacak tutulumu ve foliküler lezyon tiplerinden epidermal kist, pilonidal sinüs ve komedonların görülme olasılığı yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu tipte bunlara ek olarak akne öyküsüne sahip olma açısından da diğer tiplere göre daha yüksek olasılık saptanmıştır. Çalışma grubunun diğer %26'sını oluşturan gluteal tipte ise gluteal tutulum, foliküler papüller ve follikülit görülme olasılığı daha yüksek bulunmuştur. Foliküler tip aksiller-mammarian grubuyla karşılaştırıldığında bu grupta daha yüksek erkek cinsiyet ve sigara içme oranı, daha yüksek hastalık şiddeti, daha erken hastalık başlangıcı ve daha uzun hastalık süresi görülmüştür. Gluteal tipin aksiller-mammarian grupla karşılaştırılmasında ise gluteal tipte daha düşük VKİ ve hastalık şiddeti, daha yüksek sigara içme oranı görülmüştür (138). Bir başka klinik sınıflama

da van der Zee ve Jemec tarafından önerilmiştir. Ve yazarlar bu olası alt tiplerin yeni çalışmalar açısından önemli olabileceğini vurgulamışlardır. Bu alt sınıf regüler, friksiyonel furonkül, skatrizan follikülit, konglobata, sendromik ve ektopik tip olmak üzere 6 alt tipten oluşmaktadır (139).

2.1.7. Histopatoloji

Boer ve Weltevreden'in 27 HS hastasının yeni başlayan lezyonlarından alınan 39 biyopsi materyali ile yapmış oldukları bir çalışmada histopatolojik bulgular başlangıç lezyonunun tıkayıcı bir spongiotik infundibulofollikülit olduğunu göstermiştir (140). Laffert ve ark. 128 HS hastasından alınan 485 doku örneğini histolojik olarak inceledikleri bir çalışmada HS hastalığı heterojen bir histolojik model sergilemiştir. İncelenen doku kesitlerinde terminal foliküllerde hiperkeratoz (%89), foliküler epitel hiperplazisi (%80), belirgin perifolikülit (%68) ve folikül rüptürü (%24) bulunmuş, perifolikülit, foliküler hiperkeratoz ve foliküler epitel hiperplazisinin folikül rüptüründen önce meydana geldiği düşünülmüştür. Ayrıca bu çalışmada subepidermal hücreli inflamatuvar infiltrasyon (%82), epidermiste psoriasis benzeri hiperplazi (%56), belirgin akut dermal inflamasyon (%28), belirgin kronik dermal inflamasyon (%49) ve apokrin bezlerin tutulumu (%52) da görülen diğer histopatolojik bulgular olmuştur (141).

Sellheyer ve Krahl'in 152 hastadan alınan 176 HS örneğinin incelenmesiyle yapmış oldukları bir çalışmada foliküler infundibulumun alt kısımdan rüptüre olmasıyla folliküler içeriğin çevredeki dermise yayılımı ve bu yayılımın rüptür bölgesinin etrafında akut bir inflamatuvar yanıt neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu ilk inflamatuvar aşamalarda apokrin bezlerin etkilenmediği görülmüştür. İnflamasyon kıl folikülünün etrafında sınırlı kalırsa, zamanla başlangıçtaki nötrofilik infiltrat azalır ve yavaş yavaş çok çekirdekli yabancı cisim dev hücrelerinin eklenmesiyle yerini granülomatöz bir infiltrat alır. Bununla birlikte, rüptürün ardından akut inflamatuvar yanıt daha belirginse, deri altı dokuya uzanabilen büyük bir apse gelişir. Apsenin yakınındaki apokrin bezleri apsenin erken aşamasında da etkilenmemiştir. Apokrinit yalnızca inflamatuvar sürecin uzamasıyla oluşur ve apokrin bezlerinin tahribatına yol açar. Dokunun inflamatuvar reaksiyonu sınırlamak ve daha fazla yayılmasını önlemek amacıyla kıl folikülü epitelinin kalıntıları çoğalır ve

genellikle fibrozla çevrelenen sinüs traktları oluşur (142). Castelli ve ark. 12 HS hastasıyla yapmış oldukları bir histopatolojik incelemede hastalık bulgularını erken, yerleşik ve ileri değişiklikler şeklinde gruplandırmışlardır:

- Erken histopatolojik değişiklikler: Foliküler anatomik değişiklikler ve minör lenfositik inflamasyon
- Yerleşik histopatolojik değişiklikler: Süpüratif ve granümatöz inflamasyon, kistler ve reaktif fibroplazi
- İleri değişiklikler: Örtüşen lenfositik, süpüratif ve granümatöz inflamasyon, kistler, birbirine bağlı sinüs yolları ve fibroplazi (143).

2.1.8. Tanı

Hidradenitis suppurativa tanısı için 3 ana kriterin bulunması gereklidir. Derin yerleşimli ağrılı nodüller, apseler, iltihaplı tüneller, köprüleşmiş skarlar ve iltihap sonrası "mezar taşı" görünümünde çift uçlu psödokomedonlar gibi hastalığa tipik lezyonların mevcudiyeti ilk kriterdir. İkinci kriter ise bu tarif edilen hastalığa tipik lezyonların aksiller, inguinal, perineal, gluteal bölgeler, meme altları ve intermammarian bölge gibi hastalığın tipik yerleşim alanlarının en az birinde meydana gelmesi gereklidir. Üçüncü kriter ise bariz bir kronikleşme ve rekürrens öyküsünün mevcudiyetidir. Altı ay süresince 2 kez nüks görülmesi tanıyı desteklemektedir. Kesin tanı için bu üç kriterin de mevcut olması gereklidir ancak nüks ve kronikleşmenin görülebilmesi için belirli bir takip süresi gerekebilir. Tanı şüphesi ayrıca aile öyküsü, tipik bir lokasyonda tekrarlayan inflamatuvar karakteristik olmayan lezyonlar (örneğin, follikülit veya açık komedonlar), atipik bölgelerdeki tipik HS lezyonlarının görülmesi, pilonidal sinüs varlığı veya öyküsü ve rutin kültürlerde patojen bakterilerin ürememesi gibi patognomonik olmayan diğer faktörler tarafından da güçlendirilebilir (139).

2.1.9. Hastalık Evreleme Modelleri

2.1.9.1. Hurley Evrelemesi

Hidradenitis suppurativa için ilk evreleme sistemlerinden biri Hurley tarafından önerilmiştir. Hurley tarafından hastalık evresi skar ve sinüslerin varlığına ve yaygınlığına bağlı olarak üç gruba ayrılmıştır. Bu evreleme sistemi geçmişte klinik araştırmalarda kullanılmış ve tedaviye yaklaşımda yararlı bulunmuştur. Basit bir evreleme olması kullanım avantajı sağlamaktadır. Hurley evreleme sistemi Tablo 2.1’de özetlenmiştir (10). Ayrıca Hurley evre 3 kliniği ile uyumlu görüntü Resim 2.1’de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Hidradenitis suppurativa için Hurley evreleme sistemi

Hurley Evrelemesi	
Evre	Hastalığın Yaygınlığı
I.	Sinüs yolları ve sikatrizasyon olmadan apse oluşumu (tek veya çoklu)
II.	Bir veya daha fazla geniş aralıklı, sinüs traktı oluşumu ve skar oluşumu ile birlikte tekrarlayan apseler
III.	Tüm alan boyunca birbirine bağlı sinüs traktları ve apseler



Resim 2.1. Aksiller bölgede birbiri ile bağlantılı köprüleşen skarlar ve sinüs açıklıkları olan Hurley evre 3 ile uyumlu klinik görünüm

Hurley sınıflandırması HS hastalık derecesinin hızlı bir şekilde sınıflandırılması için kullanışlıdır ancak ciddi sınırlamaları vardır. Öncelikle eritem ve akıntı gibi inflamatuvar özellikleri içermemektedir. Bu evreleme sisteminde skar ve fistül gibi yalnızca ameliyatla tedavi edilebilen statik hastalık özellikleri dikkate alındığından dolayı tedavi izlemi açısından kullanışlı değildir (139).

2.1.9.2. Modifiye Sartorius Skorlaması

Sartorius ve arkadaşları tarafından hastalıktan etkilenen her bölgenin daha ayrıntılı incelendiği ve daha dinamik bir skrolama sistemi geliştirilmiş ve 2009 yılında modifiye edilip basitleştirilmiştir. Bu skrolama sisteminde etkilenen her bölge lezyonların tipine birbirine olan uzaklığına göre ayrı ayrı değerlendirilerek puanlama yapılır (144). Hafif HS'nin şiddeti Sartorius skoru ile kolaylıkla ve makul bir sürede ölçülebilmesine rağmen, daha ciddi vakalarda özellikle lezyonlar birleştğinde ve sinüsler birbirine bağlandığında ayrı lezyonları ayırt etmek zorlaşır ve bu ölçeğin kullanımı sınırlanır. Yine de bu eksikliklere rağmen Sartorius skoru klinik çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır (139).

2.1.9.3. Hidradenitis Suppurativa Hekim Global Değerlendirme Skoru

Kimball ve ark. tarafından bir faz II çalışmasında başarıyla kullanılmış ölçektir. Hidradenitis Suppurativa Hekimin Global Değerlendirme Ölçeği (HS-PGA) nodül, apse ve fistül sayısına bağlı olarak HS'yi altı dereceli ilerleyici hastalık şiddetine göre (temiz, minimal, hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli) sınıflandırmaktadır (145). Hidradenitis Suppurativa Hekimin Global Değerlendirme Ölçeği, tıbbi tedavilere ilişkin klinik araştırmalarda klinik iyileşmeyi ölçmek için en sık kullanılan değerlendirme aracıdır (146).

2.1.9.4. Hidradenitis Suppurativa Şiddet İndeksi

Hidradenitis suppurativa şiddet indeksi (HSŞİ); Kerdel ve ark. tarafından tutulan bölge sayısı, tutulan vücut yüzey alanı yüzdesi, eritemli ve ağrılı lezyon sayısı, aktif çalışma zamanı ve boş zamanlardaki günlük pansuman değişim sayısı ve vizüel ağrı skalası kullanılarak oluşturulmuştur. HSŞİ, hafif (0-7), orta (8-12) veya şiddetli (>13) olarak 0 ila 19 arasında değişen semptom ve bulguların bileşik skorunu değerlendirir (55).

2.1.9.5. Uluslararası Hidradenitis Suppurativa Şiddet Skorlama Sistemi

Uluslararası hidradenitis suppurativa şiddet skorlama sistemi (IHS4) Avrupa Hidradenitis Suppurativa Vakfı üyelerince 1.Delphi oturumunda düzenlenmiş ve daha sonra 2017 yılında 2.Delphi oturumunda revize edilmiştir. Avrupa HS Vakfı üyelerince yapılan 236 HS hastasının incelendiği bir çalışmayla da Hurley ve HS-PGA ölçekleri ile karşılaştırılarak geçerliliği doğrulanmıştır. HS şiddetinin dinamik olarak değerlendirilmesi için hem bilimsel çalışmalarda hem de klinik pratikte kullanılabilir. IHS4'ün belirlenmesi nodüllerin, apselerin ve drenaj fistüllerinin veya sinüs yollarının sayısı önemlidir. Hesaplama için nodül sayısı 1 puan ile, apse sayısı 2 puan ile ve sinüs veya fistül sayısı 4 puan ile çarpılarak elde edilen tüm puanlar toplanır. Toplam puan ≤ 3 ise hafif, 4-10 puan ise orta, ≥ 11 puan ise şiddetli olarak değerlendirilir. IHS4 ölçeği Tablo 2.2'de özetlenmiştir (147).

Tablo 2.2. Uluslararası Hidradenitis Suppurativa Şiddet Skoru Sistemi

Uluslararası Hidradenitis Suppurativa Şiddet Skoru Sistemi (IHS4)	
Nodül sayısı:	x1 puan
Abse sayısı:	x2 puan
Fistül / Sinüs sayısı:	x4 puan
Toplam puan:	[]
Hafif: ≤ 3 puan Orta: 4-10 puan Ağır: ≥11 puan,	

2.1.10. Ayırıcı Tanı

Erken evrelerde HS, furonkül, karbonkül, akne, enfekte yağ kistleri, epidermal kistler, sellülit ve erizipel gibi durumlarla karışabilir. Hastalığın ilerleyen aşamalarında skrofuloderma, lenfoganüloma venereum, nodüloülseratif sifiliz, aktinomikoz ve Crohn hastalığından ayırt edilmesi gerekebilir. Hastalığın bu geniş kapsamlı ayırıcı tanılarına rağmen lezyonların görünümü, ergenlik sonrası başlangıç yaşı, karakteristik lokasyonlar, antibiyotiklere direnç, kültürde birden fazla bakteri türünün (tek bir tür yerine) üremesi, ateşin olmaması ve önemli laboratuvar bulgularının olmaması ile diğer hastalıklardan kolayca ayırt edilebilir (10). HS'nin erken evre lezyonları olan nodüller ve apseler en sık furonküllerle karışabilir. Nodüllerin şeklinin yuvarlak olması, merkezinde nekroz alanı bulundurmaması ve bu nodüllerin hastalığın karakteristik dağılım alanlarında yerleşimi ile furonküllerden ayrımı yapılabilir (148). HS'nin akne ile de ayırıcı tanısı yapılmalıdır. HS'nin özellikle intertrijinöz bölgelerde yerleşmesi ve akne vulgariste görülenlere benzer kapalı komedonlar görülmemesi ancak fistül açıklıklarında siyah noktalar şeklinde görülen psödokomedonlar görülebilmesi HS'nin akne ile ayırıcı tanısında önemli bulgulardır (149). Perianal yerleşen kutanöz Crohn hastalığı da HS ile karışabilmektedir. Crohn hastalığında görülen atipik kondiloma benzeri lezyonların HS'de görülmemesi ve Crohn açısından sindirim sistemi semptomlarının olması ayırıcıda önemli olabilir (148).

2.1.11. Hidradenitis Suppurativa ile İlişkili Komorbiditeler

Kutanöz hastalığın tutulumu sonucunda ciddi morbiditeye neden olduğu bilinen HS'nin yapılan son çalışmalar sonucunda birden fazla eşlik eden komorbiditeye sahip inflamatuvar bir hastalık olduğu görülmüştür (1).

2.1.11.1. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Metabolik Sendrom

Gold ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir incelemede HS tanısı alan 366 hasta ve 366 kişiden oluşan kontrol grubu belirlenmiştir. Bu incelemedeki HS hastalarında metabolik sendromun prevalansı %50,6 bulunmuş olup, metabolik sendrom prevelansı %30,2 bulunan kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0,001$), (150). Gonzalez-Lopez ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada eşlik eden başka inflamatuvar hastalığı olmayan 68 HS hastası ve 136 sağlıklı kontrol grubu karotis intima – media kalınlığı ve karotis plakları açısından karotis ultrasonografi ile değerlendirilmiştir. Hasta grubunda karotis intima-media kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca yaş, cinsiyet ve geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerine göre ayarlanmış çok değişkenli regresyon analizinde HS, karotis plaklarının varlığıyla da anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur (151). Hung ve ark. popülasyona dayalı bir kohort çalışmasında 10 yıllık takip süresi boyunca yeni HS tanısı almış 478 hasta ve 1912 kişilik kontrol grubu belirlenmiş ve eşlik eden hastalıklar araştırılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre HS hastalarında dislipidemi, hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM) ve koroner arter hastalığı gelişme riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür (8). Tzellos ve ark. 6174 HS hastasını ve 24993 kontrol grubunu içeren bir meta-analizde HS; obezite, sentral obezite, aktif sigara kullanımı ve sigara kullanım öyküsü, hipertrigliseridemi, düşük yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeyleri, diyabet ve metabolik sendromla ilişkili bulunmuş ve bu sonuçlara göre HS hastalarının değiştirilebilir kardiyovasküler riskler açısından taranması gerektiği vurgulanmıştır (9). Egeberg ve ark. nüfusa dayalı bir kohort çalışmasında HS tanısı alan 5964 hasta ve 29404 kişiden oluşan kontrol grubunu karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda kontrol grubuna kıyasla HS hastalarında miyokard enfarktüsü, iskemik inme, majör olumsuz kardiyovasküler olaylar, kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm risklerinde anlamlı derecede bir artış olduğu görülmüştür.

Ayrıca bu çalışmada HS hastalarındaki kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm riskinin, psoriasis hastalarındaki kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm riskinden anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur (152).

2.1.11.2. Diğer Endokrinolojik Komorbiditeler

Garg ve ark. nüfusa dayalı kesitsel bir çalışmada 22990 HS hastası incelenmiştir. HS'li hastalarda polikistik over sendromu (PKOS) prevalansı %9,0 iken, HS olmayan diğer hastalarda bu oran %2,9 bulunmuştur ($p<0,0001$). Ayrıca HS'li hastaların PKOS'lu olma olasılığı, HS olmayan hastalara göre 2,14 (%95 güven aralığı 2,04-2,24) kat daha fazla olduğu görülmüştür (153).

Phan ve ark. sistematik bir incelemesinde HS ile herhangi bir tiroid hastalığına sahip olma arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ancak bu çalışmadaki veriler hipertiroidizm ve hipotiroidizm açısından alt grup analizi yapmak için yetersiz bulunmuştur (154). Miller ve ark.'nın popülasyona dayalı kesitsel bir çalışmada 430 HS hastası ve 20780 sağlıklı kontrol karşılaştırılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde daha düşük bir tiroid uyarıcı hormon düzeyi ($p<0,001$) ve önemli ölçüde daha yüksek bir total triiyodotironin düzeyi ($p<0,0001$) bulunmuş ve bu verilere göre HS'nin hipertiroidizm ile anlamlı derecede ilişkili olduğu görülmüştür (155). Yapılan tüm bu çalışmalar ışığında HS'li hastaların PKOS ve hipertiroidizm gibi endokrin komorbiditeler açısından da yüksek risk altında olabileceği ve klinik gereklilik halinde hastaların bu komorbiditelerin varlığı açısından taranması uygun olacaktır (1).

2.1.11.3. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

Hidradenitis suppurativa ile inflamatuvar barsak hastalıklarının (İBH) ortak klinik belirtileri, genetik zemini ve immünolojik özellikleri mevcuttur. Her iki hastalığın da deri ve bağırsakta steril apseler, skarlaşma ve fistül oluşumu ile karakterize benzer klinik bulguları görülmektedir. HS ve İBH, spondiloartropati prevalansının artmasıyla ilişkilendirilmiştir ve her iki hastalık da TNF inhibitörlerine klinik yanıt vermektedir. Ayrıca sigara da her iki hastalık için bilinen bir risk faktörüdür (156). Garg ve ark.'nın nüfusa dayalı kesitsel bir analizinde 51340 HS

hastası incelenmiş ve HS'li hastalarda Crohn hastalığı prevalansı %2,0 iken HS olmayan hastalarda %0,6 bulunmuş olup HS'li hastaların Crohn hastalığına sahip olma olasılığı HS hastalığı olmayanlara göre 3 kat daha fazla olduğu görülmüştür (157). HS'nin inflamatuvar barsak hastalıklarıyla ilişkisinin incelendiği bir meta-analizde HS hastalarında Crohn hastalığı görülme olasılığının 2,12 kat, ülseratif kolit görülme olasılığının ise 1,51 kat arttığı saptanmıştır. Sonuç olarak elde edilen kanıtlara göre HS ile İBH'nin ilişkili hastalıklar olduğu görülmüştür. Bu nedenle HS'li hastalara bu ilişki hakkında bilgi verilmeli ve gerektiğinde hastalar bir gastroenteroloğa yönlendirilmelidir (156).

2.1.11.4. Artrit ve Spondiloartropati

Hidradenitis suppurativa ve inflamatuvar artrit arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla yapılan sistematik bir incelemede 200361 HS hastası ve 385599 kontrol grubu araştırılmıştır. Araştırma sonucunda kontrol grubuna kıyasla HS hastalarında inflamatuvar artrit riskinin 3 kat arttığı gösterilmiştir. Alt gruplara göre incelendiğinde ise HS ile spondiloartrit ve bunun alt tipi olan ankilozan spondilit ve ayrıca romatoid artrit arasında da anlamlı bir ilişki bulunmuştur (158). Spondiloartrit ve HS patogenezinde benzer şekilde TNF, IL-1 ve IL-17 gibi önemli inflamatuvar sitokinlerin rol oynaması iki hastalık arasında immünolojik bir bağlantı olduğunu düşündürülebilir (159).

2.1.11.5. Akne Vulgaris

Akne vulgaris (AV) ve HS arasındaki ilişkiyi destekleyen kanıtlar sınırlıdır. Wertenteil ve ark. yapmış oldukları nüfusa dayalı bir analizde HS'li 48085 hasta ve HS olmayan 16.899.470 kişilik hasta grubu karşılaştırılmıştır. AV'nin genel prevalansı HS hastalığına sahip olan ve olmayan hastalar arasında sırasıyla %15,2 (48.085'te 7315) ve %2,9 (16.899.470'de 497.360) bulunmuştur ($p < 0,0001$). Tek değişkenli modelde, HS'li hastaların AV'ye sahip olma ihtimali HS'siz hastalara göre 5,92 kat daha fazla bulunmuş olup; yaş, cinsiyet, obezite, sigara içme durumu ve PKOS durumuna göre düzeltme yapıldıktan sonra da HS'li hastaların AV'ye sahip olma olasılığı HS olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (160).

2.1.11.6. Folliküler Oklüzyon Tetradı

Akne konglobata, saçlı derinin dissekan sellüiti, ve HS hastalıklarının birlikte bulunması folliküler oklüzyon triadı olarak adlandırılmakta bu triada pilonidal sinüsün eklenmesiyle oluşan hastalıklar kompleksine ise folliküler oklüzyon tetradı adı verilmektedir. Akne konglobata aknenin nadir görülen bir şekli olup genç erkekleri daha sık etkilemektedir. Akne konglobatada yüzün yanısıra; boyun, omuzların üst kısımları, kollar, göğüs, gluteal bölge ve alt ekstremitelerin proksimal kısımları da hastalıktan etkilenir ve bu bölgelerde kistik nodüller, püstüller, apseler ve çok sayıda komedonlar görülür. Saçlı derinin dissekan sellüiti ise saçlı deride primer skarlaşan alopesi nedenidir. Pilonidal sinüs ise genel olarak intergluteal fissürün üst kısmını etkileyen süpüratif bir durum olup nadiren başka bölgelerde de görülebilir (161). Pilonidal sinüs hastalığı HS hastalarında en sık görülen komorbiditelerden biri olup prognostik önemi ile ilgili veriler sınırlıdır. 839 HS hastasıyla yapılan bir çalışmada hastaların %32,6'sında pilonidal sinüs saptanmış ve pilonidal sinüsün varlığı HS'nin erken başlangıcı, daha yüksek Hurley evresi, daha fazla sayıda fistül ve perianal tutulum ile ilişkili bulunmuştur (162).

2.1.11.7. Piyoderma Gangrenosum

Hidradenitis suppurativa ve piyoderma gangrenosum (PG) genç yaş kadınlarda görülen ağrılı lezyonların süpürasyonu ile sonuçlanan yoğun inflamatuvar durumlar olup her iki hastalık da inflamatuvar barsak hastalıklarıyla ilişkilidir ve TNF- α inhibisyonu tedavilerine klinik yanıt verir. Ayrıca her ikisi de PASH, PAPASH ve PASS (pyoderma gangrenosum, akne vulgaris, süpüratif hidradenit ve spondilit) gibi otoinflamatuvar sendromların birer bileşenidir. Nüfusa dayalı kesitsel bir incelemede HS'li 68.232 hasta arasında PG prevalansı %0,18 (68.232'de 125) iken, HS'si olmayanlarda %0,01 (31.435.166'da 1835) bulunmuştur ($p<0,0001$). Ayrıca HS'li hastalarda HS olmayanlara göre PG olma ihtimali 21,14 kat daha fazla olduğu görülmüştür (163). PASH ve PAPASH gibi otoinflamatuvar sendromların yanısıra HS ve PG 'nin eşlik ettiği vakalarda IL-1 antagonisti anakinranın etkinliği bu hastalıklarda IL-1 ile ilişkili sitokin düzensizliğinin rolünü doğruladığı düşünülmektedir (41).

2.1.11.8. Eşlik Eden Sendromlar

Hidradenitis suppurativa ile ilişkili olabilen yukarıda bahsedilen piyoderma gangrenozumla birlikte görülen otoinflamatuvar sendromların dışında farklı sendromlar da mevcuttur. Hidradenitis suppurativa sinovitis, akne, püstülozis, hiperostoz ve osteitlerden oluşan SAPHO sendromunun nadiren kutanöz bir bileşeni olarak ortaya çıkabilir. SAPHO sendromunda saptanan NCSTN mutasyonu, iki hastalık arasında potansiyel bir genetik bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Connexin-26 gen mutasyonunun neden olduğu nadir bir konjenital bozukluk olan KIDS (keratit, iktiyoz, sağırılık sendromu) ve Down sendromu gibi durumlarda da folliküler oklüzyon ve buna bağlı olarak HS görülebilmektedir. Down sendromlu hastalarda HS riskinin artışı 21. kromozomun trizomisine bağlı olarak amiloid öncü protein ekspresyonunun artması ve Notch sinyal bozukluğuyla ilgili olduğu düşünülmektedir (41). Erken yetişkinlik döneminde fleksural bölgelerde lokalize asimetrik, retiküler maküler hiperpigmentasyonla seyreden Dowling-Degos hastalığına HS'nin eşlik ettiği bildirilen vaka raporları mevcuttur. Bu hastalıkta keratin 5 geninde fonksiyon kaybı olduğu bilinmektedir (164). Pakionişi konjenita, hipertrofik tırnak distrofisi ile seyreden bir grup otozomal dominant ektodermal displazidir. Pakionişi konjenita'nın Jackson-Lawler formunda değişen derecelerde HS'ye sahip olan vakalar bildirilmiştir (27).

2.1.11.9. Malignite

Popülasyona dayalı bir çalışmada 22.468 HS hastası, 179.734 kişilik kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. İnceleme sonucunda HS'li hastalarda kontrol grubuna göre artan genel malignite riskine ek olarak Hodgkin lenfoma, ağız boşluğu ile faringeal kanserler, merkezi sinir sistemi maligniteleri, melanom dışı deri kanserleri, prostat ve kolorektal kanser gibi spesifik malignite risklerinin de artmış olduğu görülmüştür (165).

2.1.11.10. Psikososyal Yaşam

Hidradenitis suppurativa hastaları daha yüksek depresyon ve yaygın anksiyete bozukluğu riskine sahiptir. Hastalıklarından dolayı yaşam kalitelerinin etkilenmesi muhtemelen depresyon, anksiyete ve intihar eğilimine katkıda bulunmaktadır.

Yapılan çalışmalarda HS hastalarında kontrollere göre tamamlanmış intihar riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür. HS hastaları kronik ağrı semptomlarından dolayı madde kullanım bozukluğu riskini artırabilecek fiziksel, duygusal ve psikolojik hastalık yüküne sahiplerdir. Hastalığın genital bölgeleri etkilemesi hastaların cinsel fonksiyonlarını da etkileyebilmektedir (159). Ayrıca HS'nin hastaları, kariyer fırsatlarını değerlendirme açısından olumsuz etkilediği bildirilmiş, iş kayıplarına neden olarak ekonomik açıdan negatif yönde etkilediği de gösterilmiştir (166).

2.1.12. Komplikasyonlar

Hidradenitis suppurativa'da lezyonların yerleşimine bağlı olarak enfeksiyon riski mevcuttur. Hastalığın doğası gereği olan özellikle aksiller bölgelerde aşırı skarlaşma sonucu oluşan kontraktürlere bağlı eklemde hareket kısıtlılığı meydana gelebilir. İnguinal ve genital bölgelerin şiddetli skar ve fistüllerden etkilenmesinin bir sonucu olarak anal, üretral, rektal darlıklar ve fistüller ayrıca masif skrotal ve vulvar lenfödem görülebilir (10). Hastalığın 10 yıldan fazla süre etkilediği alanlarda özellikle gluteal bölgede ve erkeklerde skuamöz hücreli karsinom (SCC) gelişme riski mevcuttur. Ayrıca bu vakalarda tanı geç konduğu için prognoz çok kötüdür (146). Ağrılı bir malign ülser inflamatuvar bir HS lezyonu ile karışabilir ayrıca HS'de kronik inflamasyondan kaynaklanan lenfödematöz değişiklikler SCC ile ayrımı zor olan verrüköz papüller ve nodüller şeklinde görülebilir. HS'de görülen sinüs yolları boyunca daha derin yerleşimli maligniteler de gelişebileceği için yüzeysel biyopsilerle tam tanı konulamayabilir. Bu nedenle HS'de uzun süre iyileşmeyen ve malignite şüpheli lezyonlara biyopsi alınmalı ve gerekirse en uygun sürelerle biyopsi tekrarlanmalıdır (167). Lavogiez ve ark. SCC tanısı olan 13 kişilik HS vaka serisinde anogenital yerleşimli 8 vakada polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile Human papilloma virüs (HPV) varlığı araştırılmış ve tüm vakalarda HPV pozitifliği saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre HPV ve SCC gelişimi arasında bir ilişki olabileceği ancak bu konuda daha fazla araştırma yapılmasının gerekliliği belirtilmiştir (168). Uzun süreli yaygın kronik HS'de kronik enfeksiyon, anemi, hipoproteinemi ve nadir de olsa amiloidoz görülebilir (146).

2.1.13. Tedavi

Hidradenitis suppurativa için birden fazla tedavi seçeneğinin bulunmasına rağmen, henüz tekdüze etkili bir tedavi yöntemi bulunamamıştır (169). Acil tıp, dahiliye, dermatoloji, plastik cerrahi, üroloji, jinekoloji ve genel cerrahi uzmanları gibi tedavi uygulayıcıları tarafından hastalığın ciddiyetine, hastanın klinik durumuna ve tercihlerine bağlı olarak multidisipliner bir yaklaşım benimsenmelidir (169,170). Tedavide hastanın kendi yaşam tarzı değişikliklerinden sistemik tedavilerin kullanımı ve cerrahi müdahalelere kadar değişen yelpazede kişiye özel bir yaklaşım gerekir. Ayrıca hastaların psikolojik destek alması açısından bir psikiyatriste yönlendirilmesi de uygun olabilir (171).

2.1.13.1. Genel Önlemler

Yapılan bazı çalışmalarda sıkı giysilerin neden olduğu basınç ve sürtünme artışının HS kliniğini kötüleştirdiğine dair kanıtlar mevcut olduğu için günlük yaşamda hastalara rahat giysileri tercih etmeleri önerilmelidir (112, 113, 170). Ayrıca obezite ve sigara da HS patogeneğinde rol oynayabileceği için hastalara sigara bırakma ve kilo verme tavsiye edilmelidir (91, 95, 170). Hastalık sürecinde uygun tedaviye rağmen bazen kötü kokulu akıntılar ve maserasyon gelişebilir. Sonuçta hasta hem psikososyal hem de fiziksel yönlerden etkilenebilir. Bunu için kokuyu absorbe edip yüzeyi kuru tutan, emici ve tahriş edici olmayan kişiye özel bandajlar uygulanabilir. Ancak belirli bir bandajı destekleyecek kanıt yoktur (146). HS’da hastaları en çok rahatsız eden ve yaşam kalitelerini en çok etkileyen semptomlardan biri de ağrıdır (172). HS hastalarında ağrı tedavisi için genellikle non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar önerilmekte ancak seçilmiş şiddetli ağrı vakalarında, kişiye özel ve dikkatle reçete edilen opioid analjeziklerin kullanımının değerlendirilmesi gerekebilir. Bu nedenle HS hastalarının akut ve kronik ağrı sürecinin yönetimi için algoloji hekimi ve bir psikolog tarafından ortak takibi önemlidir (173).

2.1.13.2. Medikal Tedavi

2.1.13.2.1. Topikal Tedaviler

2.1.13.2.1.1. Topikal Rezorsinol

Boer ve Jemec'in topikal %15 rezorsinol tedavisi alan Hurley evre 1 ve 2 lezyonlarına sahip 12 HS hastasının raporlarını inceleyerek yapmış oldukları bir çalışmada; topikal %15 rezorsinol hastalarda apselere bağlı ağrıyı azaltmada ve lezyonların daha erken gerilemesine fayda sağladığını göstermişlerdir. Akut alevlenmelerde günde 2 kez, idamede günde 1 kez kullanımı önerilmiştir. Rezorsinol geleneksel olarak akne tedavisinde kullanılan keratolitik ve peeling etkili bir ajandır. Tahriş etkisi olabileceği için nemlendiriciler ile birlikte kullanımı önerilir. Hamilelikte kullanımı önerilmez ve tedavi öncesinde ve tedavi sonrası 1 aya kadar bir kontrasepsiyon yöntemi uygulanması önerilir (174).

2.1.13.2.1.2. Topikal Klindamisin

Clemmensen tarafından yapılan çift kör bir çalışmada 27 HS hastası topikal %1 klindamisin hidroklorit ile 12 hafta boyunca tedavi edilmiş ve aylık kontrollere çağırılmıştır. İlk aydan itibaren her ay topikal klindamisin hidroklorit tedavisi plaseboya göre anlamlı derecede üstün bulunmuştur (175). Klindamisin solüsyonunun Hurley evre 1 ve 2 şiddetindeki hastalara 3 ay süreyle veya klinik gereksinim halinde daha uzun süre bakteriyel direnç oluşumu ve deride irritasyon reaksiyonlarına dikkat edilerek kullanımı önerilir (146).

2.1.13.2.1.3. Diğer Topikal Tedaviler

Hidradenitis suppurativa tedavisi için Avrupa S1 klavuzunda belirtilen uzman görüşlerine göre adapalen ve azeleik asitin HS'nin topikal tedavisinde faydalı olabileceği ancak şu anda deneysel olarak değerlendirilmesi gerektiği ifade edilmektedir (146).

2.1.13.2.1.4. İntralezyonel Kortikosteroid Enjeksiyonları (İLSE)

2.1.13.2.2.1.2. Klindamisin – Rifampisin

Orta ve şiddetli HS hastalarında günlük 600'er mg oral Klindamisin ve Rifampisin ile 10 hafta süresince uygulanan kombinasyon tedavisinin faydalı olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur (178-184). Yapılan bu çalışmalarda klinik yanıtlar %63,6 ila %85,71 arasında değişmiştir ve en sık görülen yan etkiler gastrointestinal semptomlar olmuştur. Dessinioti ve ark. yapmış oldukları prospektif bir çalışmada hastalar 1 yıllık sürede takip edilmiştir. Yapılan bu çalışmada %73 oranında klinik yanıt alındıktan sonra 1 yıllık takipte %41 hastada kalıcı etkinlik elde edilirken %59 hastada ortalama 4,2 ay sonra nüks görülmüştür (180). Caro ve ark. yapmış oldukları çalışmalarında sistemik klindamisin tedavisine karşı klindamisin-rifampisin kombine tedavisinin sonuçlarını retrospektif olarak klinik ve ultrasonografi (USG) ile değerlendirmişlerdir. Her iki grupta da IHS4 skorlarında benzer iyileşme görülmüş, apse ve nodül sayılarında azalma ise iki grup arasında benzer bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçlarına göre tek başına sistemik klindamisin tedavisinin klindamisin-rifampisin kombine tedavisine alternatif olabileceği düşünülmüştür (185). Albrecht ve ark. bir çalışmasında ise klindamisin- rifampisin tedavisinin uzun vadeli klinik güvenliği araştırılmış olup rifampisin 2 haftadan sonra karaciğer enzim indüksiyonu yoluyla klindamisin kan seviyelerini %90 oranında azalttığı görülmüştür. Ayrıca bu çalışmadan klinik gereklilik halinde klindamisin-rifampisin kombinasyon tedavisine 10 haftadan daha fazla devam edilebileceği belirtilmiştir (186).

2.1.13.2.2.1.3. Rifampin-Moksifloksasin-Metronidazol

Lambert ve ark. Rifampin-Moksifloksasin-Metronidazol kombinasyonu ile tedavi edilen sırasıyla 6, 10 ve 12 Hurley evre 1, 2 ve 3 hastasını içeren toplam 28 kişinin klinik yanıtlarını retrospektif olarak incelemişlerdir. Hipertrofik skarlar dahil tüm inflamatuvar lezyonların temizlenmesi olarak tanımlanan tam remisyon, çalışmanın ana sonuç kriteri olarak belirlenmiştir. Hurley evre 1, 2 ve 3'ün sırasıyla 6/6, 8/10 ve 2/12'si olmak üzere 16 hastada tam remisyon elde edilmiştir ($p=0,0004$). Tam remisyon elde etmek için ortalama tedavi süresi, evre 1 ve 2 hastalarda sırasıyla 2,4 (0,9-6,5 aralığı) ve 3,8 ay (1,6-7,4 aralığı) ve 2, evre 3 hastalarında 6, 2 ve 12 ay olarak bulunmuştur. Tedavilerin ana yan etkileri gastrointestinal semptomlar

(hastaların %64'ü) ve vajinal kandidiyazis (kadınların %35'i) olarak bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılarak dirençli HS'de tam remisyon elde edilebileceği düşünülmüş ve Hurley evrelemesi tedavi yanıtında prognostik bir faktör olarak değerlendirilmiştir (187). Bu tedavi genellikle 3. basamak bir tedavi olarak kabul edilir ve cerrahi veya uzun dönem tedaviler arasında bir köprü görevi görür (188).

2.1.13.2.2.1.4. Ertapenem

Hidradenitis suppurativa hastalarında 6 haftalık günlük 1 gr intravenöz ertapenem tedavisi oldukça etkili bulunmuştur. Ancak cerrahi tedavilere geçiş için bir köprü olarak 3. basamak tedavi olarak kullanılabilir. Antibiyotik direnci ve infüzyon şeklinde uygulanmasının getirdiği zorluklar bu tedavinin dezavantajlarıdır (188).

2.1.13.2.2.1.5. Dapson

Antibiyotik tedavisine dirençli HS'de 3 basamak bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Günlük 25 ila 200 mg dozunda en az 3 ay süresince uygulanması gerekir. Hemolitik anemi riskine karşı tedavi öncesinde glukoz-6 fosfat dehidrojenaz enzim seviyesi ölçümü gereklidir (189).

Trimetoprim sülfametoksazol, beta-laktamlar, linezolid ve diğer antibiyotiklerin de bazı HS hastalarında faydalı olduğu anekdotsal olarak bildirilmiş olup yayınlanmış kanıtlara ihtiyaç vardır (188).

2.1.13.2.2.2. Sistemik Retinoidler

2.1.13.2.2.2.1. İzotretinoin

Hidradenitis suppurativa hastalarının tedavisi için oral izotretinoin kullanımı Avrupa S1 klavuzunda önerilmemekle birlikte Kuzey Amerika klavuzunda eşlik eden ciddi aknesi olan olgularda 2. veya 3. basamak tedavisi olarak önerilebileceği ifade edilmektedir (146,188). Öncelikle akne tedavisinde kullanılan ve yağ bezi aktivitesinin inhibisyonuyla aknede hızlı bir iyileşme görülmesine neden olan bu

ajanın etki mekanizmasının HS patogenezinde zayıf rol oynaması, HS'deki zayıf veya tartışmalı klinik etkisini açıklayabilir (146).

2.1.13.2.2.2. Asitretin

Asitretinin, keratinositlerin çoğalma hızını doğrudan azaltarak hücre döngüsünü normalleştirmeye ve keratinize tabakanın incelmeye yardımcı olur. Aynı zamanda polimorfonükleer hücrelerin kemotaksisini ve nötrofiller tarafından proinflatuar mediatörlerin salınımını inhibe ederek dermis ve epidermisteki inflamasyonu azaltır (146). Boer ve Nazary'nin retrospektif bir analizinde HS hastaları 9-12 ay süresince ortalama 0,59 mg/kg günlük asitretin tedavisi almış ve 4 yıl boyunca takip edilmişlerdir. Çalışma sonucunda asitretin dirençli HS hastalarının tedavisi için faydalı bulunmuş, asitretin tedavisiyle nodüllerden kaynaklanan ağrının azaldığı ve hastalığın ilerlemesinin uzun bir süre boyunca engellendiği görülmüştür (190). Asitretin kılavuzlarda, topikal ve oral antibiyotik tedavilerine cevap vermeyen HS hastaları için 2. veya 3. basamak tedavi yöntemi olarak önerilmektedir. Önerilen doz günde 0,2 ila 0,88 mg/kg'dır. Tüm sistemik retinoid tedavilerinde olduğu gibi çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda teratojenite riskine karşı etkili bir kontrasepsiyon yönteminin kullanılması gereklidir (189).

2.1.13.2.2.3. Biyolojik Ajanlar

2.1.13.2.2.3.1. Adalimumab

Adalimumab TNF- α 'yı hedef alan insan monoklonal antikorudur. HS'de kullanımı onaylanmış tek biyolojik ajandır. Etkinlik ve güvenliği randomize kontrollü çalışmalarla değerlendirilmiştir (189). PIONEER I ve II benzer şekilde tasarlanmış, hidradenitis suppurativa için adalimumabın iki çift kör, plasebo kontrollü çok merkezli yapılan faz 3 çalışmalarıdır. 12. haftadaki klinik yanıt oranları, haftalık adalimumab alan gruplarda plasebo gruplarına göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur: PIONEER I'de %41,8'e karşı %26,0 (P=0,003) ve PIONEER II'de %58,9'a karşı %27,6 (P<0,001), (54). Hurley evre 2 ve 3 HS hastalarında antibiyotik tedavisinden yanıt alınamıyorsa kullanımı önerilir (189). 0. haftada 160 mg, 2. haftada 80 mg ve sonrasında 4. haftadan itibaren her hafta 40 mg

olarak uygulanmalıdır (191). Adalimumab tedavisi altında özellikle üst solunum yolu ve idrar yolu enfeksiyonlarında enfeksiyonlarda artış görülebilir. Bildirilen ciddi enfeksiyonlar pnömoni, septik artrit, postoperatif enfeksiyonlar, erizipel, divertikülit ve piyelonefrittir. Otoantikorlar (ANA, anti-dsDNA antikorları) indüklenebilir ve çok nadiren maligniteler, özellikle de lenfomalar ortaya çıkabilir (146). Ayrıca son zamanlarda adalimumab tedavisi alan HS hastalarında paradoksal psöriasis benzeri reaksiyonlar da bildirilmiştir (192-194). Adalimumab tedavisi gebelik ve emzirme, ileri evre kalp yetmezliği, tüberküloz varlığı ve diğer ciddi enfeksiyonların varlığında kontrendikedir (146).

2.1.13.2.2.3.2. İnfliksımab

İnfliksımab TNF- α 'yı hedef alan kimerik bir monoklonal antikordur. HS tedavisinde henüz onaylanmamıştır ancak etkinliği orta ve şiddetli hastalarda randomize, çift kör, plasebo kontrollü çapraz bir çalışma ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmada hastalara 0,2 ve 6. haftalarda 5 mg/ kg intravenöz infliksımab verilmiş ve 8. haftada plasebo alan grup ile kıyaslanmıştır. İnfliksımab ile tedavi edilen daha fazla hasta (%60), plasebo grubuna (%5,6) kıyasla hidradenitis suppurativa şiddet indeksinde (HSŞİ) %25 ila %50 arasında bir düşüşle yanıt vermiştir. Ancak plasebo ile tedavi edilen hastaların çoğunda (%88,9) infliksımab (%13,3; $p<0,001$) ile karşılaştırıldığında başlangıca göre HSŞİ'de %25'ten daha az bir azalma görülmüştür. Bu çalışma sonuçlarına göre infliksımabın HS tedavisi için bir seçenek olabileceği düşünülmüştür (55).

2.1.13.2.2.3.3. Etanersept

Etanersept, TNF için doğal monomerik reseptörlerden daha fazla afiniteye sahip dimerik bir insan TNF reseptörüdür. Adams ve ark. randomize prospektif çift kör plasebo kontrollü çalışmasında haftada iki kez subkutan uygulanan 50 mg Etanersept, 12. ve 24. haftalarda HS'nin iyileştirilmesinde anlamlı bir etkinliğe sahip bulunmamıştır (56).

2.1.13.2.2.3.4. Ustekinumab

Ustekinumab, insan IL-12/23 monoklonal antikorudur. HS tedavisinde faydalı olduğunu gösteren çeşitli vaka raporları mevcuttur (195-198). Romani ve ark. 14 hasta ile yapmış oldukları retrospektif analizlerinde tedavi edilen hastaların %50'sinde 16. haftada klinik yanıt görülmüştür (199). Blok ve ark. 17 hastayla yapmış oldukları açık etiketli bir çalışmada hastalar 0, 4, 16 ve 28. haftalarda 45 veya 90 mg ustekinumab ile tedavi edilmiştir. Tedavi protokolünü tamamlayan 12 hastanın 40.haftada %82'sinde modifiye sartorius skorunda orta ila belirgin düzeyde iyileşme görülmüştür (71). İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında kullanılan doza benzer daha yüksek dozlar, HS'de de daha etkili olabilir ancak bununla ilgili veriler yetersizdir (188).

2.1.13.2.2.3.5. Sekukinumab

Sekukinumab, IL-17A'ya seçici olarak bağlanan bir insan monoklonal antikorudur (59). Orta ve şiddetli HS tedavisinde Sekukinumab'ın etkinliği SUNSHINE ve SUNRISE adlı iki özdeş, çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü, çift kör faz 3 çalışmasıyla 16. ve 52. haftalarda değerlendirilmiştir. SUNSHINE çalışmasında plasebo grubuyla karşılaştırıldığında, her 2 haftada bir 300 mg sekukinumab alan grupta önemli ölçüde daha fazla hasta, abse ve nodül sayısında %50 veya daha fazla azalma olarak tanımlanan hidradenitis suppurativa klinik yanıtına sahipti. Ancak 4 haftada bir subkutan 300 mg sekukinumab alan grup ve plasebo grubu arasında anlamlı derecede fark görülmemiştir. SUNRISE çalışmasında ise plasebo alan grupla karşılaştırıldığında hem 2 haftada bir hem de 4 haftada bir subkutan 300 mg sekukinumab tedavisi alan grupta önemli ölçüde daha fazla hastanın hidradenitis suppurativa klinik yanıtına sahip olduğu görülmüştür. İki çalışmada da klinik yanıtlar 52. haftaya kadar sürdürülmüştür. Her iki çalışmada da 16. haftaya kadar en sık görülen yan etki baş ağrısı olmuştur. Bu çalışmalara göre hidradenitis suppurativa için 2 haftada bir subkutan 300 mg sekukinumab tedavisi olumlu bir güvenlik profiline sahip ve klinik olarak etkili bulunmuştur (57).

2.1.13.2.2.3.6. Anakinra

Anakinra, rekombinant bir IL-1 reseptör antagonistidir. 20 HS hastasıyla yapılan çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmayla etkinlik ve güvenliği araştırılmıştır. Hurley evre 2 ve 3'ten oluşan hastalar 12 hafta boyunca günde bir kez subkutan 100 mg anakinra veya plasebo tedavisi almıştır. 12 haftada hidradenitis suppurativa klinik yanıtı plasebo kolunun %30'unda, anakinra kolunun ise %78'inde elde edilmiştir (p= 0,04). Yan etki olarak enjeksiyon bölgesi ağrısı ve hafif enfeksiyonlar bildirilmiştir. Kısıtlı sayıda hastayla yapılan bu çalışmanın sonuçlarına göre HS tedavisinde anakinra kullanımı ümit vericidir (64).

2.1.13.2.2.3.7. Kanakinumab

Kanakinumab, IL-1 β 'ya karşı bir insan monoklonal antikorudur. HS tedavisinde klinik etkinlik ve güvenliği farklı vaka raporlarıyla bildirilmiş ve çeşitli sonuçlar bulunmuştur. Bu nedenle HS tedavisinde kanakinumab kullanımının geçerliliğini kanıtlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (200).

2.1.13.2.2.4. Hormonal Tedaviler

2.1.13.2.2.4.1. Metformin

Verdolini ve ark. 25 HS hastasıyla yapmış oldukları bir çalışmada metformin maksimum günde 3 kez kullanılmış, 0, 12 ve 24. haftalarda klinik yanıt değerlendirilmiştir. Sartorius skoru ile hesaplanan hastalık şiddeti, vakaların %48'inde (25 vakanın 12'sinde) şiddetliden hafif/orta dereceye düşmüştür. Ayrıca hastalarda işe veya sosyal etkinliklere katılamama oranı da azalmıştır. Tedavinin ilk aşamalarında minimal gastrointestinal yan etkiler bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre metformin tedavisi iyi hasta uyumuyla birlikte hastalığın kontrol altına alınması için uzun süreli yüksek doz antibiyotik tedavilerine alternatif olabileceği düşünülmüştür (201).

2.1.13.2.2.4.2. Siproteron asetat -Etinil östradiol

Hidradenitis suppurativada antiandrojen tedavisinin etkili olup olmadığını incelemek amacıyla, 24 kadın hastada etinilestradiol 50 μ g/siproteron asetat 50 mg

kombinasyon tedavisi, etinilestradiol 50µg/norgestrel 500µg kombinasyon tedavisi ile karşılaştırılmış ve her iki tedavi rejiminde de önemli derecede iyileşme görülmüştür (202).

2.1.13.2.2.4.3. Finasterid

Hidradenitis suppurativa hastalarının 5-α redüktaz enzim inhibitörü olan finasterid tedavisiyle fayda gördüğünü gösteren çeşitli vaka bildirimleri mevcuttur (203-206).

2.1.13.2.2.4.4. Spironolakton

Spironolakton antiandrojen aktiviteye sahip potasyum tutucu bir diüretiktir. Hirsutizm, androgenetik alopesi ve akne gibi androjen aracılı durumların dermatolojik tedavisinde kullanılmaktadır. Spironolakton ile tedavi edilen HS'li 20 kadından oluşan bir vaka serisinde 3 aylık takipte 20 kişiden 17'si (%85) tedaviye yanıt vermiştir. Genel olarak kullanılan doz günlük 100 mg olmuştur. 20 hastadan sadece bir kişi de değişen ruh hali ve baş dönmesi gelişmiş ve bu nedenle tedaviyi bırakmıştır. Diğer hastaların hiçbirinde herhangi bir yan etki görülmemiştir. Bu sonuçlara göre hafif ve orta dereceli HS'li kadınlarda spironolaktonun birinci basamak tedavide düşünülebileceği belirtilmiştir (207).

2.1.13.2.2.5. Geleneksel İmmünsüpresif Tedaviler

Hidradenitis suppurativada sistemik 0.5-0.7 mg/kg/gün yüksek prednizon dozlarına klinik yanıt görülür ancak doz azaltımı sonrası nüks meydana gelir. Bu nedenle HS'de sistemik steroidler esas olarak alevlenmeler için kısa süreliğine kullanılabilir. Metotreksat ve siklosporine ilişkin veriler sağlam değildir ve bu ilaçlar, uzun süreli inflamasyon kontrolü için üçüncü basamak tedavi olarak düşünülmelidir (208).

2.1.13.2.2.6. Çinko

Brocard ve ark. bir çalışmada daha önce antibiyotik, izotretinoin, antiandrojen ve cerrahi tedavi alıp fayda görmeyen 22 HS hastasına günlük 90 mg çinko glukonat tedavisi verilmiş ve tedavi sonucunda 8 hastada tam remisyon 14

hastada kısmi remisyon gözlenmiştir. Remisyon sonrasında kullanılan idame dozları azaltılmaya çalışılmış ancak doz azaltımı sonrası nüksler görüldüğü için kullanılan dozlar tekrar arttırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre çinko, tedavi edici özelliğinden daha çok baskılayıcı aktiviteye sahip görünse de HS için yeni bir terapötik alternatif olabilir (209).

2.1.13.2.2.7. Apremilast

Apremilast, fosfodiesteraz-4 enzim inhibisyonu ile ve çeşitli inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu modüle ederek etki eden küçük moleküllü bir ilaçtır. Orta şiddetli HS'ye sahip 20 hastanın dahil edildiği randomize kontrollü bir çalışmada 16 hafta boyunca günde iki kez 30 mg'lık dozda apremilast ile tedavi sonrasında orta dereceli HS'de klinik olarak anlamlı bir iyileşme görülmüştür. Sonuç olarak oral apremilast, kısa vadede iyi bir güvenlik ve tolere edilebilirlik ile umut verici bir tedavi seçeneği olabilir (210).

2.1.13.2.2.8. Kolşisin-Minosiklin

Refrakter hafif ila orta şiddetli HS tedavisinde kolşisin ve minosiklin kombinasyon tedavisi zayıf kanıtlarla desteklenmektedir. Ancak kolşisin, monoterapi olarak önerilmez (188).

2.1.13.3. Cerrahi Tedaviler

2.1.13.3.1. İnsizyon ve Drenaj

Akut, izole inflamatuvar lezyonlarda ağrıyı azaltmak amacıyla önerilir (189).

2.1.13.3.2. Deroofing (Çatı kaldırma) Cerrahisi

Çatı kaldırma, apse, kist veya sinüs yolunun "çatısının" elektrocerrahi olarak çıkarıldığı doku koruyucu bir tekniktir. Lezyonun etkilediği alanın tamamını değerlendirmek için prob kullanılması gereklidir. Van der Zee ve ark. bir çalışmada toplam 88 lezyona sahip 44 HS hastasında çatı kaldırma işlemi uygulanmıştır. Çatı kaldırma işlemi uygulanmış 73 (%83) lezyonda ortalama 34 aylık takip sonrasında nüks görülmemiştir. Çatı kaldırma işlemi uygulanan diğer 15 (%17),

lezyonda ise ortalama 4,6 ay sonra nüks görülmüştür. Operasyon sonrası kanama şeklinde bir komplikasyon görülmüş olup herhangi bir enfeksiyon ve operasyon sonrası skarlardan kaynaklanan hareket bozukluğu da görülmemiştir. Sonuç olarak çatı kaldırma tekniği, hafif ila orta şiddetli sabit lokasyonlarda tekrarlayan HS lezyonlarının tedavisi için ayaktan tedaviyle uygulanabilen uzun süreli etkili ve güvenli bir yöntemdir (211).

2.1.13.3.3. Geniş Lokal Eksizyon

Kısmi basit eksizyonda nüks riski geniş eksizyona göre daha yüksektir. Kronik vakalarda, etkilenen bölgenin geniş eksizyonu daha iyi sonuçlar verir ve lokal nüks olasılığı daha düşüktür. Geniş lokal eksizyonda etraftaki 1 ila 2 cm'lik sağlam dokular da dahil olmak üzere lezyonların etkilediği tüm alanların çıkarılması gerekir. Lezyonların yaygınlığını tespit etmek için USG ve MR görüntüleme yöntemlerinden faydalanılabilir. Eksizyon sonrası rekonstrüksiyon için sekonder iyileşmeye bırakmak avantajlıdır. Çünkü iyileşme süresi daha uzun olsa da daha iyi kozmetik ve fonksiyonel sonuçlar sağlar. Tedavi edilen anatomik bölgelere ve kullanılan cerrahi tekniklere göre operasyon sonrası nüks riski farklılık göstermektedir. Kilolu olmanın ve sigara kullanımının lokal nüks için önemli risk faktörleri olduğu düşünülmektedir (208).

2.1.13.4. Lazer Tedavileri

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

Tierney ve ark. Hurley evre 2 ve 3 HS hastalarında yapmış oldukları prospektif, randomize, kontrollü bir çalışmada hastalara 3 aylık Nd: YAG tedavisi uygulanmış ve bu tedavi HS tedavisinde etkili bulunmuştur (212). Nd:YAG lazerin HS tedavisinde rutin kullanımının önerilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (146).

2.1.13.4.2. Karbondioksit Lazer Tedavisi

Karbondioksit lazer tedavisi, patolojik lezyonların buharlaşmasını sağlar. Lezyonlar çevredeki sağlıklı dokulara ulaşılan kadar buharlaştırma tekniğiyle eksize edilebilir. Karbondioksit lazer aynı zamanda derin dokulardaki kalıntıların pıhtılaşmasıyla (marsupiyalizasyon) daha küçük veya daha büyük cilt alanlarını blok halinde çıkarmak için de kullanılabilir (146). Karbondioksit lazer eksizyonu ve marsupiyalizasyon tekniği kullanılarak yapılan bir çalışmada 61 HS hastasının toplam 185 bölgesine tedavi uygulanmıştır. Tedavi sonucunda tüm hastalar kabul edilebilir veya çok iyi kozmetik sonuçlarla iyileşmiştir. Tedavi sonrası takipte de ortalama 4,1 yıl boyunca rekürrens görülmemiştir (213). Karbondioksit lazer eksizyon tedavisi, fibrotik sinüs yolları olan Hurley evre 2 ve 3 HS hastalarında önerilmektedir (188).

2.1.13.4.3. Intense Pulsed Light (IPL) Lazer Tedavisi

Hidradenitis suppurativa hastaları için IPL lazer tedavisinin faydası vaka raporlarıyla desteklenmektedir (214-216). Diğer tedavilere ek lazer epilasyonu tedavisi ile Hurley evre 2 ve 3 hastalarda bile oldukça faydalı sonuçlar görülebilmektedir (208). IPL lazerin HS tedavisindeki rolünü belirlemek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır (146).

2.1.13.5. Fotodinamik Tedaviler

Topikal %20 5-aminolevulinik asit ile uygulanan fotodinamik terapi (PDT), foto gençleştirme, aktinik keratoz ve akne vulgaris çeşitli dermatolojik sorunları tedavi etmek için kullanılmaktadır (217). HS tedavisinde kullanımında da değişen başarı oranları bildirilmiştir. Bu nedenle HS tedavisindeki rolünü kanıtlamak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır (146).

2.1.13.6. Botulinum Toksin Uygulaması

Mevcut sınırlı kanıtlar ümit verici olmasına rağmen botulinum toksin uygulamasının HS tedavisindeki rolü belirsizdir (218).

2.2. Epidermal Yağ Asidi Bağlayıcı Protein

Yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP) olarak adlandırılan hücre içi lipid şaperonları, hücrelerdeki lipid ilişkili durumları düzenleyen ayrıca metabolik ve inflamatuvar süreçlerle de ilişkisi olan bir protein ailesidir. İlk olarak 1972 yılında keşfedilmeleri sonucunda günümüze kadar karaciğer (L-), bağırsak (I-), kalp (H-), adiposit (A-), epidermal (E-), ileal (Il-), beyin (B-), miyelin (M-) ve testis (T-) FABP'ler olmak üzere 9 farklı tip tanımlanmıştır. Bu proteinler ismini aldığı dokunun yanı sıra farklı dokularda bulunabilmektedir (219). E-FABP ilk olarak Madsen ve ark. tarafından psöriatik derideki keratinositlerden izole edilmiş ve psöriazis ilişkili -FABP adını almıştır (220). FABP-5 olarak da bilinen E-FABP; en çok epidermis hücrelerinde olmak üzere dil, yağ dokusundaki adipositler ve makrofajlarda, dentritik hücrelerde, böbrek ve karaciğer gibi diğer dokularda da bulunabilmektedir (219). E-FABP'nin çeşitli tipteki dokularda ekspresyonu bulunması ve bağışıklık hücrelerinde en baskın FABP tipi olarak eksprese edilmesi, hücresel temel enerji metabolizmasının korunmasında önemli bir rolü olduğunu, dolayısıyla epitel bütünlüğüne ve immün hücre fonksiyonlarına katkıda bulunduğunu göstermektedir (12). Dallaglio ve ark. bir çalışmada E-FABP'nin keratinosit farklılaşmasında önemli bir rol oynadığını ve psöriatik keratinositlerdeki farklılaşmayı düzenlediğini göstermişlerdir (14). Psöriasisli 74 hastayla yapılan bir çalışmada serum E-FABP seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek ve hastalığın şiddetiyle de korele bulunmuştur (221). Yapılan bazı çalışmaların sonucunda obezite ile birlikte değişen metabolizmada, aktive olan makrofajlardaki lipid yanıtlarını düzenlemek için E-FABP ekspresyonunun yukarıya doğru düzenlenebileceği görülmüştür (15). E-FABP ve A-FABP kombine eksikliği farelerde metabolik sendrom ve ateroskleroza karşı koruma sağladığı bildirilmiştir. İnsanlarda yapılan başka bir çalışmanın sonucunda serum E-FABP'nin artışının A-FABP'tan bağımsız olarak da ateroskleroz ve metabolik sendrom riskini arttırdığı görülmüş ve bu nedenle E-FABP'nin serum düzeylerinin kardiyometabolik risklerin göstergesi olabilecek bir biyobelirteç olabileceği ifade edilmiştir (16). E-FABP'nin immün hücrelerde yüksek düzeylerdeki ekspresyonu IL-17 ve IFN γ inflamasyonunu teşvik ederek otoimmün hastalıkların gelişimi için zemin hazırlayabileceği düşünülmektedir (17). Yapılan çalışmalarda E-FABP ayrıca atopi, sjögren sendromu, irritan reaksiyonlarla ilişkili akut deri inflamasyonu ve malignite gibi durumlarla da ilişkili bulunmuştur (222-225).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Süleyman Demirel Üniversitesi Hastanesi Etik Kurulu, "Helsinki Bildirgesi" ilkeleri doğrultusunda yürütülen bu çalışmayı (28.09.2022 tarih ve 265 sayılı karar; revize edilmiş 14.12.2023 tarih ve 284 sayılı karar) onayladı. Çalışmamız Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2022-8828 proje numarası ile desteklenmiştir. Tüm katılımcılardan imzalı bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

3.1. Çalışma Popülasyonu

Çalışmamıza Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı kliniğine Ekim 2022- Mart 2023 tarihleri arasında başvuran, 18-65 yaşları arasında klinik tanı kriterine göre HS tanısı almış hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubu, polikliniğimize herhangi bir deri problemi için başvurup alınan anamnez ve yapılan tetkik sonuçlarına göre herhangi bir inflamatuvar deri ve sistemik hastalığı olmayan ve herhangi bir sistemik ilaç kullanımı olmayan 18 yaş ve üzeri uygun sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu. Hasta grubuna son 2 ayda hidradenitis suppurativaya yönelik sistemik tedavi, son 1 ayda HS'ye yönelik topikal tedavi ve son 1 haftada herhangi bir ilaç kullanımı olmayan HS dışında inflamatuvar hastalığı bulunmayan kişiler dahil edildi. Ayrıca gebe ve emzirenler, diabetes mellitus, aktif veya geçirilmiş malignite öyküsü olanlar, kronik böbrek, karaciğer, kalp yetmezliği olanlar, ek inflamatuvar ve otoimmün hastalığı olanlar, aktif enfeksiyonu olanlar ve gönüllü bilgilendirilmiş olur formunu onaylamayanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Hasta ve kontrol grubu sayı, cinsiyet, yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) bakımından benzer özelliklerde çalışmaya dahil edilmesi planlandı. Katılımcıların demografik verilerinin boy, kilo, aile öyküsü, ek hastalık varlığı, alkol ve sigara kullanımı açısından sorgulanması, bel çevresi (BÇ), kalça çevresi (KÇ), tansiyon (TA), nabız (NB) ölçümü, kan örneklerinin alınması ve deri muayenesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde yapıldı. Katılımcılar haftada en az bir standart içki (küçük kutu bira, bir tek rakı, viski veya bir kadeh şarap) kullanımı varlığında alkol kullanıcısı olarak kabul edildi. Hastalara boy, kilo, hastalık süresi,

hastalık başlangıç yaşı, aile öyküsü, ek sistemik hastalık varlığı ve aktif ilaç kullanımı sorgulandı. Tüm katılımcılardan tansiyon, nabız, bel çevresi, kalça çevresi ölçümleri yapıldı. Hastaların ayrıntılı deri muayenesi yapılarak Hurley evreleme sistemine göre evreleri ve IHS4 skorlama sistemine göre toplam skorları kaydedildi, (Tablo 3.1, 3.2).

Tablo 3.1. Hidradenitis suppurativa için Hurley evreleme sistemi

Hurley Evrelemesi	
Hurley Evresi	Hastalığın yaygınlığı
I.	Sinüs yolları ve sikatrizasyon olmadan apse oluşumu (tek veya çoklu)
II.	Bir veya daha fazla geniş aralıklı, sinüs traktı oluşumu ve skar oluşumu ile birlikte tekrarlayan apseler
III.	Tüm alan boyunca birbirine bağlı sinüs traktları ve apseler

Tablo 3.2. Uluslararası Hidradenitis Suppurativa Şiddet Skoru Sistemi

Hidradenitis Suppurativa Şiddet Skoru Sistemi (IHS4)	
Nodül sayısı	x 1 puan
Apse sayısı	x 2 puan
Fistül/Sinüs sayısı	x 4 puan
Toplam puan	[]
Hafif: ≤ 3 puan Orta: 4-10 puan Ağır: ≥ 11 puan	

Hastalar hem Hurley evrelemesine göre hem de IHS4 skorlamasına göre hafif, orta ve şiddetli HS şeklinde gruplandırıldı. Hurley evre 1 hafif, evre 2 orta, evre 3 ise şiddetli hastalık olarak değerlendirildi. IHS4 skoruna göre ≤ 3 puan hafif, 4-10 puan orta, ≥ 11 puan ise şiddetli hastalık olarak değerlendirildi.

Tüm hastalar Dünya sağlık örgütü (WHO)'nın önerdiği VKİ'ye göre sınıflandırılan obezitesi olan ve olmayanlar şeklinde 2 gruba ayrıldı (Tablo 3.3), (226).

Tablo 3.3. WHO sınıflandırmasına göre vücut kitle indeksi değerleri

Sınıf	VKİ (kg/m ²)
Zayıf	<18,5
Normal	18,5-24,9
Kilolu	25-29,9
Obez	≥30
WHO: Dünya sağlık örgütü VKİ: Vücut kile indeksi	

En az 12 saatlik açlık sonrası hasta ve kontrol gruplarından alınan periferik venöz kan örneklerinden rutin olarak ayrıntılı biyokimya, hemogram, hs-CRP (yüksek sensitiveli C-reaktif protein) tetkikleri yapıldı. Bu tetkik sonuçları Dermatoloji Anabilim Dalı Kronik Hastalıklar polikliniği hasta dosyalarından kaydedildi. Ayrıca hasta ve kontrol grubundan E-FABP düzeylerinin ölçümünde kullanılacak 3 cc venöz kan örneği alındı. Hastalar, bel çevresi, tansiyon ölçüm sonuçları ve hasta dosyalarından ve sistemden kontrol edilen laboratuvar sonuçlarına göre metabolik sendrom tanısının konmasını sağlayacak Tablo 3.4'te belirtilen en az 3 kriteri karşılayanlar ve karşılamayanlarda metabolik sendrom var ve yok olarak iki gruba ayrıldı (227).

Hasta grubuna son 2 ayda hidradenitis suppurativaya yönelik sistemik tedavi, son 1 ayda HS'ye yönelik topikal tedavi ve son 1 haftada herhangi bir ilaç kullanımı olmayan HS dışında inflamatuvar hastalığı bulunmayan kişiler dahil edildi. Ayrıca gebe ve emzirenler, diabetes mellitus, aktif veya geçirilmiş malignite öyküsü olanlar, kronik böbrek, karaciğer, kalp yetmezliği olanlar, ek inflamatuvar ve otoimmün hastalığı olanlar, aktif enfeksiyonu olanlar ve gönüllü bilgilendirilmiş olur formunu onaylamayan hastalar dahil edilmedi.

Tablo 3.4. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (NCEP ATPIII*)

Parametre	Ölçüm
Abdominal obezite (Bel çevresi)	Kadın ≥ 88 cm Erkek ≥ 102 cm
Kan basıncı değerleri	Kan basıncı $\geq 130/85$ mm/Hg veya Anti hipertansif tedavi alıyor olması
Bozulmuş AKŞ	AKŞ ≥ 100 mg/dL veya Kan şekeri yüksekliği için tedavi alıyor olması
Trigliserid düzeyi	≥ 150 mg/dL veya TG yüksekliği için farmakolojik tedavi alıyor olma
HDL-K	Kadın < 50 mg/dL Erkek < 40 mg/dL

*NCEP-ATPIII: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli 3, TG: trigliserid AKŞ: Açlık kan şekeri, HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol

3.2. Kan Numunelerinin Alınması

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılardan 12 saat açlık sonrasında jelli serum ayrıştırıcılı ve etilendiamintetra-asetik asit (EDTA) içeren kan alma tüplerine antekübital venden kan alındı. Rutin parametrelerin ölçümü aynı gün yapılırken, E-FABP düzeylerinin ölçümü için alınan kanlardan serum örnekleri iki porsiyon halinde iki ependorf tüpüne ayrılarak çalışma gününe kadar -80°C derin dondurucuda saklandı.

3.3. Kullanılan Malzeme ve Cihazlar

1. Jelli, serum ayrıştırıcılı kan alma tüpleri (BD Vacutainer, SST™ Tubes, 5 mL, 13 x 100 mm, ABD)
2. EDTA içeren kan alma tüpleri (BD Vacutainer, K2EDTA Blood Collection Tubes, 2 mL, 13 x 75 mm, ABD)
3. Santrifüj cihazı (Nüve NF 1200 R, Türkiye)
4. Derin dondurucu (-80°C) (Kirsch, Bosch, Almanya)
5. Buzdolabı ($+4^{\circ}\text{C}$), (Bosch, Almanya)
6. Otomatik pipetler (20-20 ul, 100-1000 ul; Eppendorf, ABD)
7. Vorteks cihazı (Nüve NM 110, Türkiye)

8. Biyokimya otoanalizörü (Beckman Coulter AU 5800, Beckman Coulter, ABD)

9. ELİSA plate yıkayıcı (Bio-tek, ELx 50, Biotek Instruments, ABD)

10. ELİSA okuyucusu (Rayto RT-6000 Microplate Reader, Çin)

3.4. Kullanılan Kitler

1. FABP-5 ELİSA kiti (Elabscience Human Fatty Acid Binding Protein 5, Epidermal, ELISA Kit, Katalog no: E-EL-H1086, Wuhan, Çin)

2. Glikoz reaktifi (Beckman Coulter Glucose, REF no: OSR6221)

3. ALT reaktifi (Beckman Coulter ALT, REF no: ORS6107)

4. AST reaktifi (Beckman Coulter ALT, REF no: OSR6509)

5. Üre reaktifi (Beckman Coulter ALT, REF no: 442820)

6. Kreatinin reaktifi (Beckman Coulter Creatinine, REF no: ORS6178)

7. Total kolesterol reaktifi (Beckman Coulter Total Cholesterol, REF no:ORS6116)

8. Triglicerid reaktifi (Beckman Coulter Triglyceride, REF no: ORS61118)

9. HDL kolesterol reaktifi (Beckman Coulter HDL Cholesterol, REF no: ORS6287)

10. CRP reaktifi (Cobas CRP, Roche Diagnostics, Almanya)

3.5. Biyokimyasal Analizler

3.5.1. Rutin Biyokimyasal Parametrelerin Analizi

Jelli serum ayrıştırıcı kan alma tüpüne alınan kan numuneleri 30 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra, santrifüj cihazı ile 3000 rpm’de (revolutions perminute/dakikadaki dönme sayısı) 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında serum kısmı elde edildi. Glikoz, kan üre azotu (BUN), alanin amino transaminaz (ALT), aspartat amino transferaz (AST), kreatinin, total kolesterol, triglicerid, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL-K), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL-K) biyokimya

analizöründe spektrofotometrik yöntemle (Beckman Coulter AU 5800, Beckman Coulter, ABD), hs-CRP ölçümü türbidimetrik yöntemle (Roche Cobas 6000, Roche Diagnostics, Almanya), aynı gün içinde gerçekleştirildi. BUN değeri; $BUN = \frac{\text{Üre}}{2,14}$ formülü kullanılarak ve LDL-K değeri Fridewald formülü $LDL-K = \text{Total kolesterol} - [(HDL-K) + (\text{Trigliserid}/5)]$ kullanılarak hesaplandı.

3.5.2. Serum E-FABP Düzeyinin Ölçümü

Serum E-FABP düzeyinin kantitatif ölçümü sandwich enzim-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile ticari kitin (Elabscience Human Fatty Acid Binding Protein 5, Epidermal, ELISA Kit, Katalog no: E-EL-H1086, Wuhan, Çin) çalışma prosedürüne uyularak yapıldı. Kitin referans standardından (20 ng/ml), 10 ng/ml, 5 ng/ml, 2,5 ng/ml, 1,25 ng/ml, 0,63 ng/ml ve 0,31 ng/ml konsantrasyonlara sahip standartlar hazırlandı. Bu standartlar çift çalışılarak bu konsantrasyonlara karşılık gelen optik dansite verileri alındı. Prosedür sonunda standartların optik dansite-konsantrasyon grafiği çizilerek tüm numunelerin konsantrasyonları bu grafikten yararlanılarak hesaplandı. Serum E-FABP konsantrasyon sonuçları dilüsyon faktörü (x5) ile çarpılarak, ng/ml biriminde verildi. Kit 0,31-20 ng/ml saptama aralığına ve 0,19 ng/ml duyarlılığına sahipti, (Resim 3.1).



Resim 3.1. Serum E-FABP düzeylerinin ELISA kiti ile ölçümü

3.6. İstatistiksel Analizler

Verileri analiz etmek için SPSS Statistics 22.0 ve Minitab 18 programları kullanıldı. Tanımlayıcıların değerleri dağılım özelliğine göre ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (çeyrekler arası açıklık) olarak sunuldu. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak verildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılımlara uygunluklarının değerlendirilmesinde Shapiro Wilk testi kullanıldı. İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde bağımsız örneklerin T testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Man Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla grup olan karşılaştırmada normal dağılım gösteren değişkenlerde Anova, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin incelenmesinde ise Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Oranların karşılaştırılması için iki oran testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki kare testi ve Fisher's exact testi kullanıldı. E-FABP ve diğer değişkenler arasındaki doğrusal ilişkinin önemliliği Spearman korelasyon testi kullanılarak belirlendi. P değeri 0.05 ve küçük olan farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı kliniğine Ekim 2022- Mart 2023 tarihleri arasında başvuran, 18-65 yaşları arasında klinik tanı kriterlerine uygun olarak hidradenitis suppurativa tanısı konulan 44 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 15'i (%34,1) kadın, 29'u (%65,9) erkek idi. Kontrol grubuna da HS hastalarıyla yaş, cinsiyet ve VKİ açısından benzer özelliklerde 16 kadın (%35,6), 29 erkek (%64,4) dahil edildi. Hasta grubunun yaş ortalaması $31,48 \pm 9,55$ iken kontrol grubunun yaş ortalaması $31,56 \pm 7,69$ olarak hesaplandı. Her iki grup arasında cinsiyet ve yaş dağılımı açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p değerleri sırası ile $p=0,885$; $p=0,966$), (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışma gruplarının cinsiyet ve yaş özellikleri

	Hasta (n=44)	Kontrol (n=45)	p
Kadın, n (%)	15 (%34,1)	16 (%35,6)	0,885
Erkek, n (%)	29 (%65,9)	29 (% 64,4)	
Yaş, yıl*	$31,48 \pm 9,55$	$31,56 \pm 7,69$	0,966

*: ortalama $\pm$ standart sapma

Hasta ve kontrol gruplarında boy ortalaması sırasıyla $172,41 \pm 8,69$ ve $171,62 \pm 9,58$; kilo ortalamaları sırasıyla $84,59 \pm 19,09$ ve $79,78 \pm 14,40$ olarak bulunmuş olup iki grup arasında boy ve kilo ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p değerleri sırasıyla 0,686; 0,184). Hasta ve kontrol gruplarındaki VKİ ortanca değerleri sırasıyla 27,72 (8,40) ve 27,14 (4,86); bel çevresi ortalamaları sırasıyla $98,52 \pm 17,16$ ve $97,40 \pm 12,54$ olarak bulunmuş olup iki grup arasında VKİ ve bel çevresi ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p değerleri sırasıyla 0,485 ve 0,726). Hasta ve kontrol gruplarındaki kalça çevresi ortalamaları ise $109,95 \pm 10,45$ ve $107,76 \pm 8,74$ olarak bulunmuş olup her iki grup arasında kalça çevresi ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,284$), (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Çalışma gruplarının fiziksel özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	Hasta (n=44)	Kontrol (n=45)	p
Boy (cm)*	172,41± 8,69	171,62± 9,58	0,686
Kilo (kg)*	84,59 ± 19,09	79,78± 14,40	0,184
VKİ (kg/m ²)†	27,72 (8,40)	27,14 (4,86)	0,485
Bel çevresi (cm)*	98,52 ± 17,16	97,40 ± 12,54	0,726
Kalça çevresi (cm)*	109,95± 10,45	107,76 ± 8,74	0,284

*: Ortalama ± standart sapma †: Ortanca (Çeyrekler arası açıklık) VKİ: Vücut kitle indeksi

Hastalar <30 ve ≥30 kg/m² VKİ'ye göre obez ve obez olmayan şeklinde gruplandırılmış olup bu grupların verileri Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Hastalarda obezite varlığı ile ilişkili veriler

	Obezite yok	Obezite var
Hastalar, n (%)	31 (%70,5)	13 (%29,5)

Obezite yok: VKİ <30 kg/m² Obezite var: VKİ ≥ 30 kg/m²

Hastalarda hastalık süresinin ve hastalık başlangıç yaşının ortanca değerleri sırasıyla 5 (7) ve 22,5 (13) olarak bulunmuştur. Hastalık süresinin kadın ve erkek cinsiyete göre ortanca değerleri ise sırasıyla 8 (7) ve 5 (9) olarak bulunmuş olup hastalık süresi açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,635). Hastalık başlangıç yaşının kadın ve erkek cinsiyete göre ortanca değerleri sırasıyla 20 (8) ve 28 (14) olarak bulunmuş olup hastalık başlangıç yaşı açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,032), (Tablo 4.4).

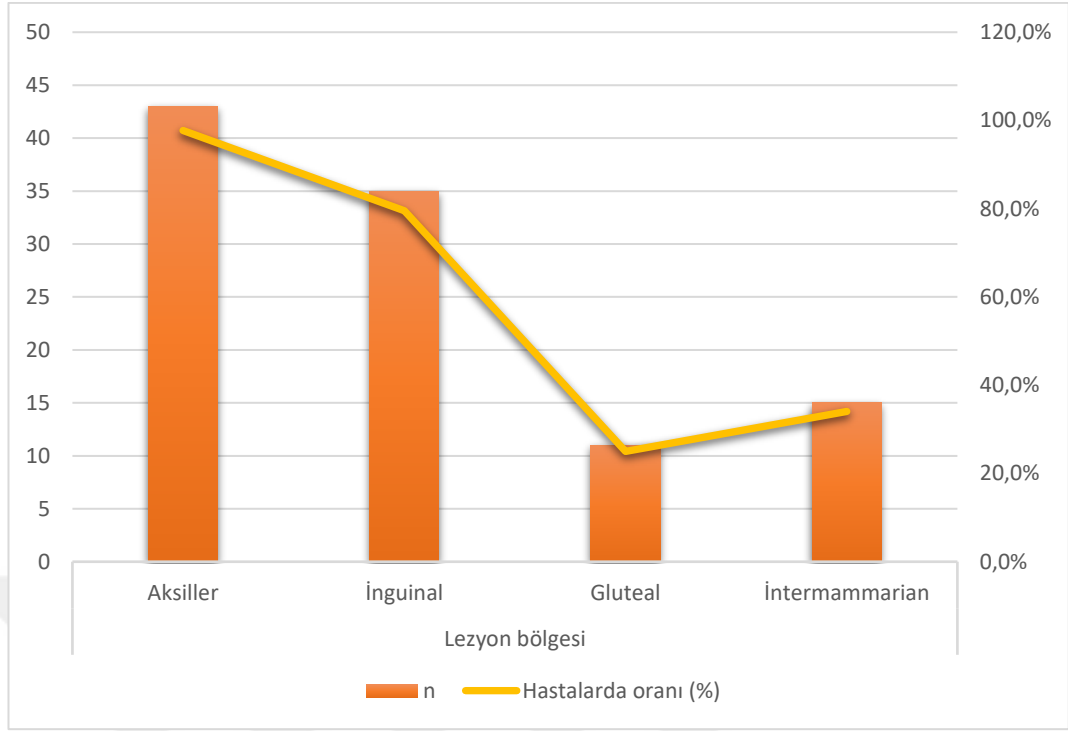
Tablo 4.4. Hasta grubunda hastalık başlangıç yaşı ve süresinin karşılaştırılması

	Hasta n=44	Kadın (n=15)	Erkek (n=29)	p
Hastalık başlangıç yaşı, yıl*	22,50 (13)	20 (8)	28 (14)	0,032
Hastalık süresi, yıl*	5 (7)	8 (7)	5 (9)	0,635

*: Ortanca (çeyrekler arası aralık)

Hastalar aksiller, intermammarian, inguinal ve gluteal bölge tutulumları olarak dört bölgede incelendi. Hastaların 43 (%97,72)'ünde aksiller bölge tutulumu, 35 (%79,54)'inde inguinal bölge tutulumu, 15 (%34,09)'inde intermammarian bölge tutulumu ve 11 (%25)'inde gluteal bölge tutulumu mevcuttu (Şekil 4.1). Hastalıktan etkilenen alanlar cinsiyete göre incelendiğinde ise kadın ve erkeklerde tutulum oranları sırasıyla aksiller bölgede %100, %96,6; inguinal bölgede %80, %79,3; intermammarian bölgede %53,3, %24,1 ve gluteal bölgede ise %20, %27,6 olarak bulunmuş olup hastalıktan etkilenen alanların cinsiyetlere göre dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. (Tablo 4.5).

Hasta ve kontrol gruplarında alkol kullananların sayısı sırasıyla 6 (%13,6) ve 8 (%17,8) olup iki grup arasında alkol kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,592$). Tüm katılımcıların arasında toplam 42 (%47,2) kişi sigara kullanmaktaydı. Hasta ve kontrol gruplarında sigara kullananların sayısı sırasıyla 32 (%72,7) ve 10 (%22,2) olup iki grup arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). (Tablo 4.6)



Şekil 4.1. Hastalarda etkilenen alanların sayısı ve oranları

Tablo 4.5. Hasta grubunda tutulum bölgelerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

Tutulum bölgesi	Kadın (n=15)*	Erkek (n=29)*	p
Aksiller	15 (%100)	28 (%96,6)	0,309
İntermammarian	8 (%53,3)	7 (%24,1)	0,054
İnguinal	12 (%80)	23 (%79,3)	0,957
Gluteal	3 (%20)	8 (%27,6)	0,567

*: n (%)

Tablo 4.6. Çalışma gruplarında alkol ve sigara kullanımı

Kötü alışkanlık		Hasta*	Kontrol*	p
Alkol kullanımı	Var	6 (%13,6)	8 (%17,8)	0,592
	Yok	38 (%86,4)	37 (%82,2)	
Sigara kullanımı	Var	32 (%72,7)	10 (%22,2)	<0,001
	Yok	12 (%27,3)	35 (%72,8)	

*: n (%)

Hastalar hastalık şiddeti açısından Hurley evreleme sistemine ve IHS4 skorlama sistemine göre değerlendirilmiş olup hastalık evreleme sistemine uygun

olarak üçer gruba ayrılmıştır. Hurley evresi 1,2,3'e göre sırasıyla 7, 26, 11 hasta mevcuttu. IHS4 toplam skorlarına göre hafif, orta, şiddetli grupta sırasıyla 8, 28, 8 hasta mevcuttu. (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hurley evresi ve IHS4 skorlarına göre gruplandırılmış hasta sayıları

Evreleme Sistemi	Evre / Grup	Hasta sayıları n, (%)
Hurley	1	7 (15,9)
	2	26 (59,1)
	3	11 (25)
IHS4	Hafif	8 (18,2)
	Orta	28 (63,6)
	Şiddetli	8 (18,2)

IHS4: Uluslararası hidradenitis suppurativa şiddet skorlama sistemi

Hasta ve kontrol gruplarında sistolik kan basıncı ortanca değerleri sırasıyla 118,77 (20) ve 110 (10) mmHg; diyastolik kan basıncı ortanca değerleri ise sırasıyla 80 (10), 80 (10) bulunmuş olup iki grup arasında sistolik kan basıncı açısından istatistiksek olarak anlamlı bir fark saptanmış olup ($p=0,031$), diyastolik kan basıncı açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,641$). Hasta grubunda nabız (atım/dk) ortalaması $81,66 \pm 12,61$; kontrol grubunda ise nabız (atım/dk) ortalaması $76,58 \pm 10,75$ bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,044$), (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Çalışma gruplarında kan basıncı ve nabız ölçümlerinin karşılaştırılması

Parametre	Hasta	Kontrol	p
SKB (mmHg)*	118,77 (20)	110 (10)	0,031
DKB (mmHg)*	80 (10)	80 (10)	0,641
Nabız atım/dk†	$81,66 \pm 12,61$	$76,58 \pm 10,75$	0,044

*: Ortanca (çeyrekler arası aralık), †: Ortalama $\pm$ standart sapma, SKB: Sistolik kan basıncı DKB: Diyastolik kan basıncı

Hasta grubunda hs-CRP düzeyi ortanca değeri 3,37 (5,33); kontrol grubu hs-CRP ortanca değeri ise 1,32 (2,25) bulunmuş olup iki grup arasında hs-CRP düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür ($p=0,001$). Hasta grubu açlık kan şekeri ortanca değeri 93,50 (15); kontrol grubu açlık kan şekeri ortanca

değeri ise 93 (13) bulunmuş olup iki grup açlık kan şekeri düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,579$). Hasta grubu AST ve ALT düzeyleri ortanca değeri sırasıyla 17 (7), 19 (15); kontrol grubu AST ve ALT düzeyleri ortanca değeri sırasıyla 17 (7), 18 (18) bulunmuş olup iki grup arasında AST ve ALT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p değerleri sırasıyla 0,931; 0,850). Hasta grubu BUN, kreatinin düzeyleri ortalamaları sırasıyla $11,75 \pm 3,34$ ve $0,78 \pm 0,16$; kontrol grubu BUN, kreatinin düzeyleri ortalamaları ise $11,80 \pm 2,98$ ve $0,80 \pm 0,16$ olarak bulunmuş olup iki grup BUN ve kreatinin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p değerleri sırasıyla 0,527; 0,941). (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Çalışma gruplarının temel laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Parametre	Hasta	Kontrol	p
hs-CRP (mg/L)*	3,37 (5,33)	1,32 (2,25)	0,001
AKŞ (mg/ dL)*	93,50 (15)	93 (13)	0,579
AST (IU/L)*	17 (7)	17 (7)	0,931
ALT (IU/L)*	19 (15)	18 (18)	0,850
BUN (mg/ dL) [†]	$11,75 \pm 3,34$	$11,80 \pm 2,98$	0,941
Kreatinin (mg/ dL) [†]	$0,78 \pm 0,16$	$0,80 \pm 0,16$	0,527

*: Ortanca (çeyrekler arası aralık), [†]: Ortalama $\pm$ standart sapma hs-CRP: Yüksek sensitiviteli C reaktif protein, AKŞ: Açlık kan şekeri, AST: Aspartat amino transferaz ALT: Alanin amino transferaz, BUN: Kan üre azotu

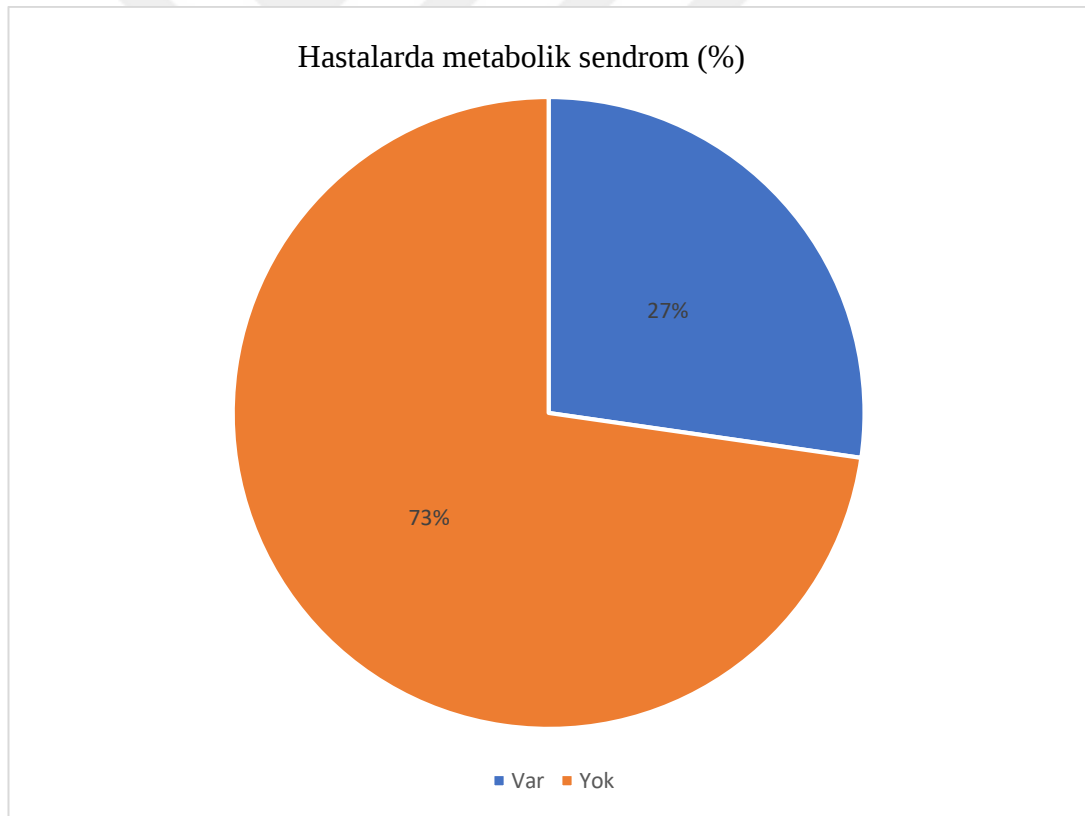
Hasta ve kontrol grubunda trigliserid düzeylerinin ortanca değerleri sırasıyla 126 (91,14) ve 84 (55,50) olarak bulunmuş olup trigliserid düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,001$). Hasta ve kontrol grubunda HDL-K düzeylerinin ortanca değerleri sırasıyla 46,39 (15,50) ve 50 (13,87) olarak bulunmuş olup HDL-K düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,034$). Hasta ve kontrol grubunda LDL-K ve total kolesterol düzeylerinin ortalamaları sırasıyla $120,20 \pm 42,09$, $195,30 \pm 48,61$ ve $118,02 \pm 26,08$, $190,28 \pm 30,60$ olarak bulunmuş olup iki grup LDL-K ve total kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p değerleri sırasıyla 0,770; 0,563), (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Çalışma gruplarında serum lipit profillerinin karşılaştırılması

Parametre	Hasta	Kontrol	p
Trigliserid (mg/ dL)*	126 (91,14)	84 (55,50)	0,001
HDL-K (mg/ dL)*	46,39 (15,50)	50 (13,87)	0,034
LDL-K (mg/ dL)†	120,20 ± 42,09	118,02 ± 26,08	0,770
TK (mg/ dL)†	195,30 ± 48,61	190,28 ± 30,60	0,563

*: ortanca (çeyrekler arası aralık) †: ortalama ± standart sapma, HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolestreol, LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, TK: Total kolesterol

Hasta grubunda 12 (%27,3) kişi metabolik sendroma sahipti. Hastalar metabolik sendrom var ve yok olarak ayrıca 2 kategoriye ayrıldı, (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Hastalarda metabolik sendrom oranı

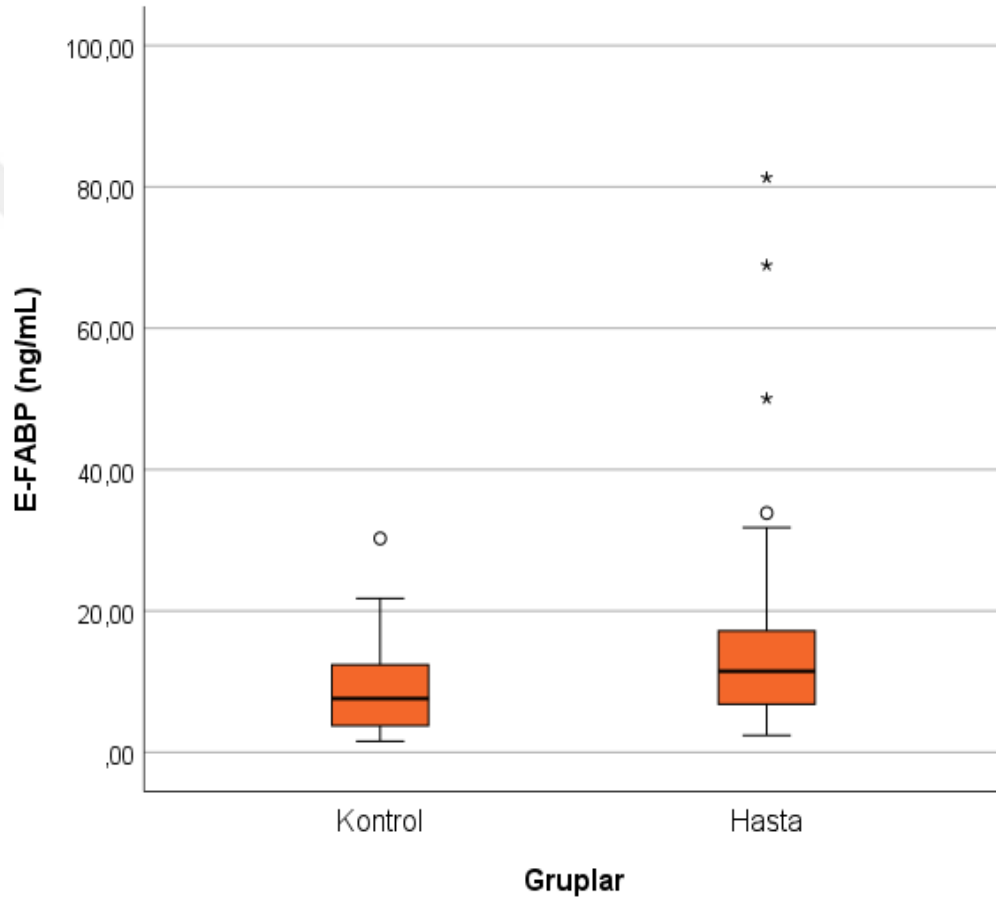
Hasta ve kontrol grubunda serum E-FABP düzeylerinin ortanca değerleri sırasıyla 11,47 (10,56) ve 7,61 (9,17) olarak bulunmuş olup iki grup arasında serum

E-FABP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,006$), (Tablo 4.11 ve Şekil 4.3).

Tablo 4.11. Hasta ve kontrol grubunda E-FABP düzeylerinin karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p
E-FABP (ng/mL)*	11,47 (10,56)	7,61 (9,17)	0,006

*: Ortanca (çeyrekler arası aralık)



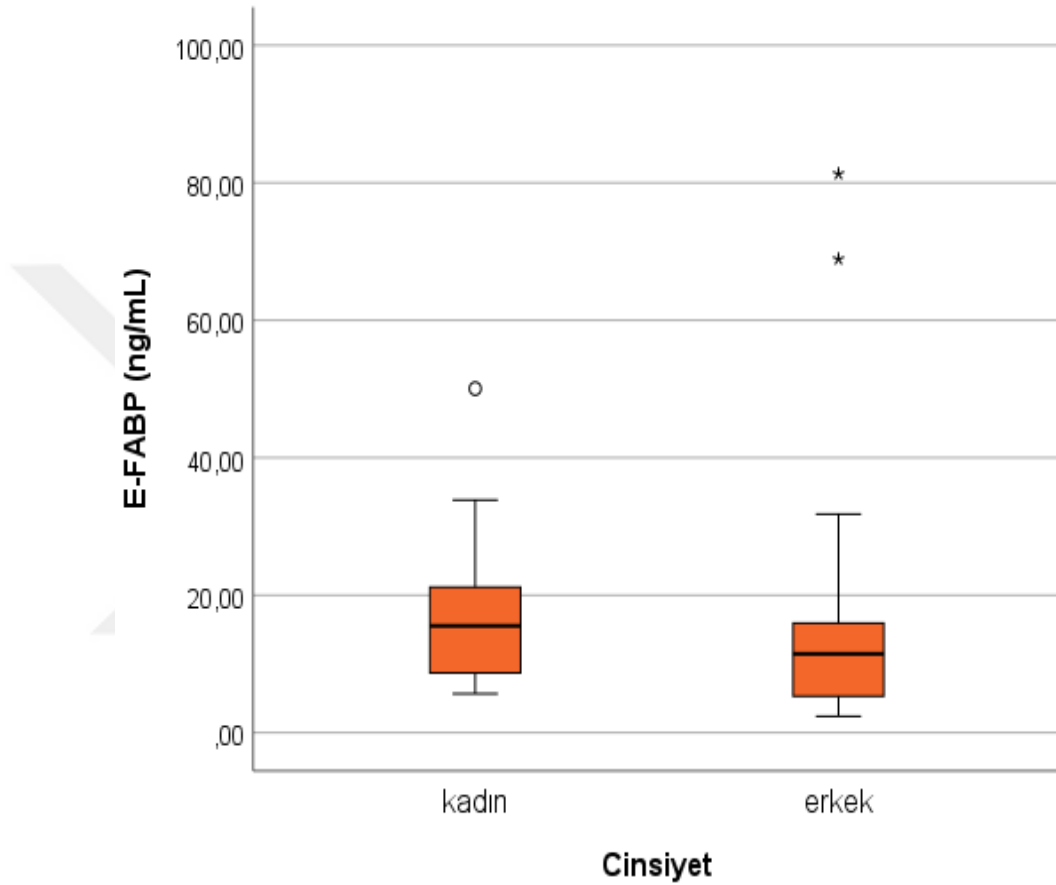
Şekil 4.3. Hasta ve kontrol grubunda serum E-FABP seviyelerinin dağılımı

Hasta grubunda cinsiyete göre değerlendirildiğinde kadınlarda serum E-FABP seviyelerinin ortanca değeri 15,55 (17,31); erkeklerde ise 11,45 (11,13) bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,245$), (Tablo 4.12, Şekil 4.4).

Tablo 4.12. Hasta grubunda E-FABP seviyesinin cinsiyetlere göre karşılaştırılması

Cinsiyet	E-FABP (ng/mL) *	p
Kadın (n=15)	15,55 (17,31)	0,245
Erkek (n=29)	11,45 (11,13)	

*: Ortanca (çeyrekler arası aralık)



Şekil 2.4. Serum E-FABP seviyelerinin cinsiyete göre dağılımı

Hurley evrelemesine göre değerlendirildiğinde evre 1, 2 ve 3 hastalarda ortalama E-FABP değerleri sırasıyla 15,55 (20,70); 12,95 (14,63) ve 11,45 (7,50) bulunmuş olup aralarındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,578$). IHS4 toplam skorlarına göre değerlendirildiğinde ise hafif, orta ve şiddetli hasta gruplarında serum E-FABP'nin ortalama değerleri sırasıyla 8,92 (10,63); 14,5 (16,14) ve 11,45 (10,10) olduğu görülmüş ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,648$). Hurley ve IHS4 evreleriyle ilgili bu veriler sırasıyla Tablo 4.13, Şekil 4.5 ve Tablo 4.14, Şekil 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.13. Hasta grubunda hastalık evresine göre E-FABP seviyelerinin karşılaştırılması

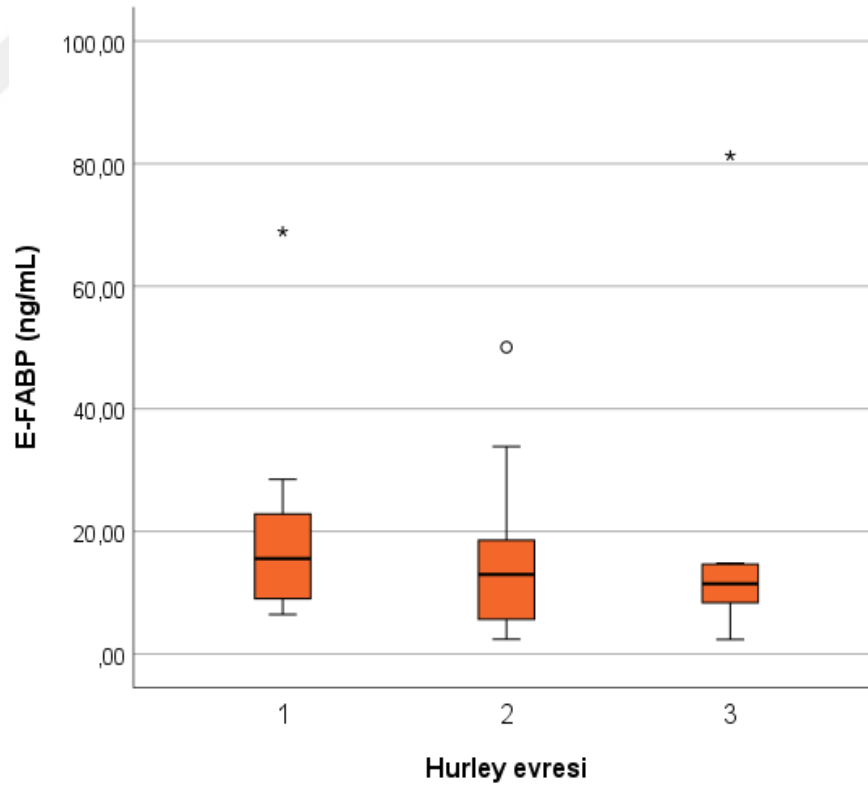
Hurley evresi	E-FABP seviyeleri (ng/mL)*	p
1	15,55 (20,70)	0,578
2	12,95 (14,63)	
3	11,45 (7,50)	

*: Ortanca (çeyrekler arası aralık)

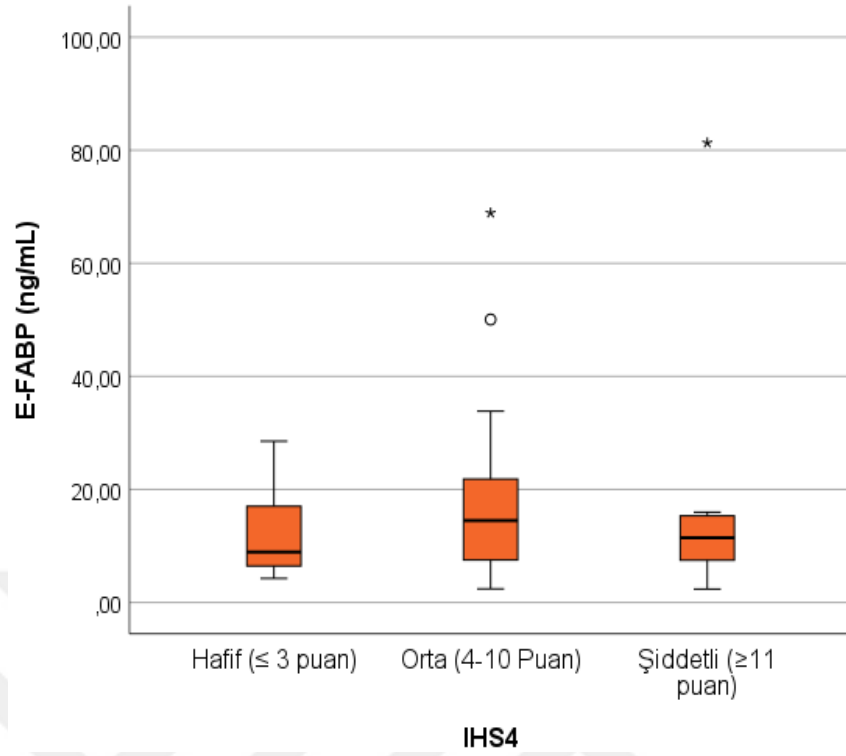
Tablo 4.14. Hasta grubunda hastalık evresine göre E-FABP seviyelerinin karşılaştırılması

IHS4	E-FABP seviyeleri (ng/mL)*	p
Hafif	8,92 (10,63)	0,684
Orta	14,5 (16,14)	
Ağır	11,45 (10,10)	

*: ortalanca (çeyrekler arası aralık), IHS4: Uluslararası Hidradenitis Suppurativa Şiddet Skorlama Sistemi



Şekil 4.5. Hurley evrelerine göre serum E-FABP seviyelerinin dağılımı



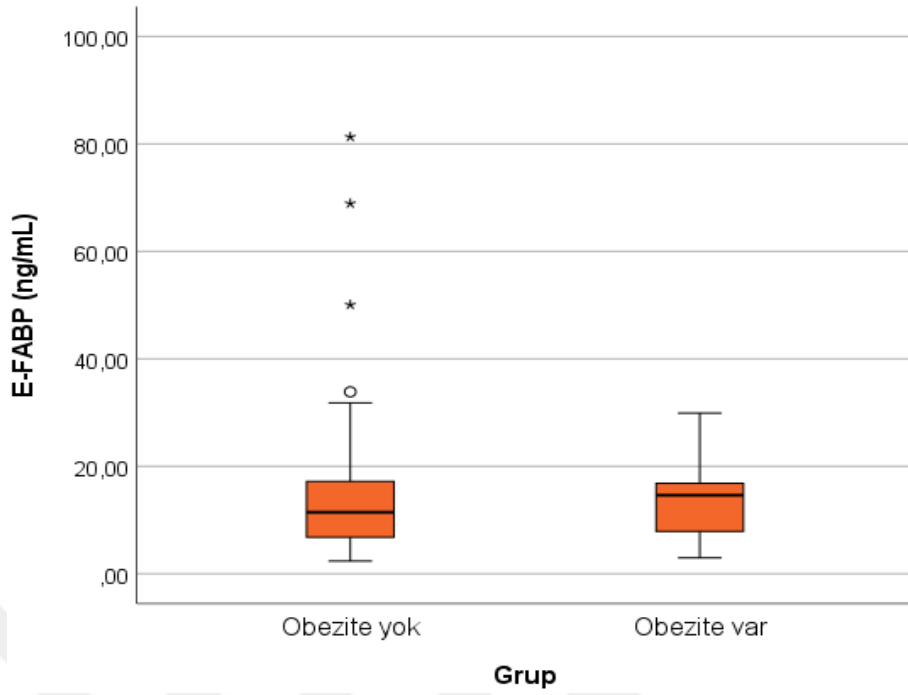
Şekil 4.6. IHS4 skorlarına göre serum E-FABP seviyelerinin dağılımı

Hasta grubunda obez olan ve olmayan gruptaki katılımcıların serum E-FABP düzeylerinin ortanca değerleri sırasıyla 14,60 (14,41); 11,45 (10,75) bulunmuş olup iki grup arasında serum E-FABP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,949$), (Tablo 4.15, Şekil 4.7).

Tablo 4.15. Hastalarda obezite varlığına göre E-FABP düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	Kişi sayısı, n (%)	E-FABP (ng/mL)*	p
Obezite yok	31 (%70,5)	11,45 (10,75)	0,949
Obezite var	13 (%29,5)	14,60 (14,41)	

*: ortanca (çeyrekler arası aralık)



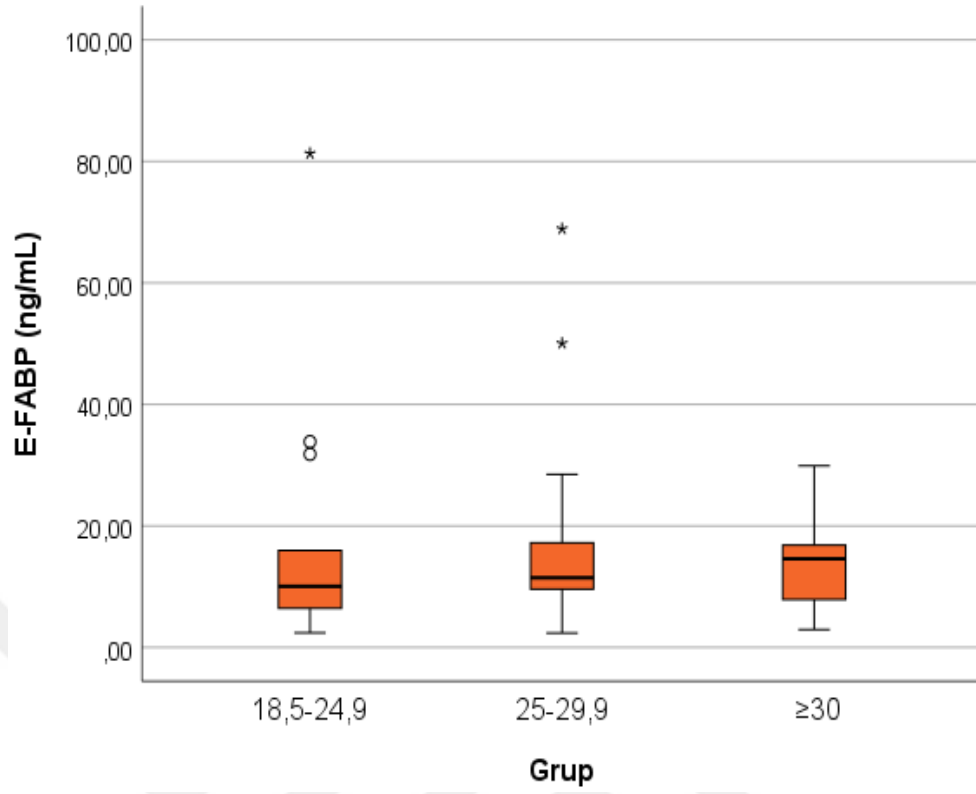
Şekil 4.7. Obezite durumuna göre serum E-FABP düzeylerinin dağılımı

Hastalar ayrıca VKİ'lerine göre normal kilolu, kilolu ve obez olarak 3 grupta incelendi. Gruplar arası serum E-FABP seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,907$), (Tablo 4.16, Şekil 4.8).

Tablo 4.16. Hastalarda VKİ gruplarına göre E-FABP düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	Kişi sayısı, n (%)	E-FABP (ng/mL)*	p
Normal (18,5-24,9)	13 (%29,5)	10,05 (17,83)	0,907
Kilolu (25-29,9)	18 (%40,9)	11,45 (8,55)	
Obez (≥ 30)	13 (%29,5)	14,60 (14,41)	

*: ortanca (çeyrekler arası aralık) VKİ: Vücut kitle indeksi (kg/m^2)



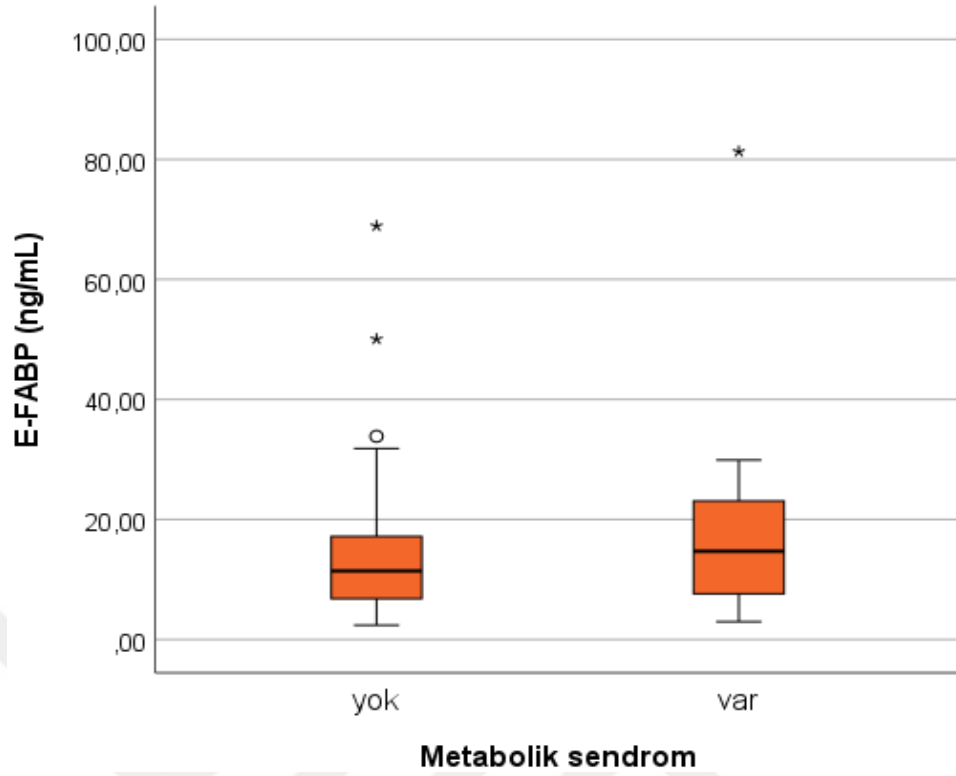
Şekil 4.8. Vücut kitle indeksi gruplarına göre serum E-FABP düzeylerinin dağılımı

Metabolik sendromu olan hastalarda serum E-FABP seviyelerinin ortanca değeri 14,70 (20,43), metabolik sendromu olmayan hastalarda ise 11,42 (10,56) olarak bulunmuş olup iki grup arasında serum E-FABP seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,649$), (Tablo 4.17, Şekil 4.9).

Tablo 4.17. Hasta grubunda metabolik sendrom ve E-FABP ilişkisi

Metabolik sendrom	Hasta sayısı, n (%)	E-FABP (ng/ mL)*	p
Yok	32 (%72,7)	11,42 (10,56)	0,649
Var	12 (%27,3)	14,70 (20,43)	

*: ortanca (çeyrekler arası aralık)



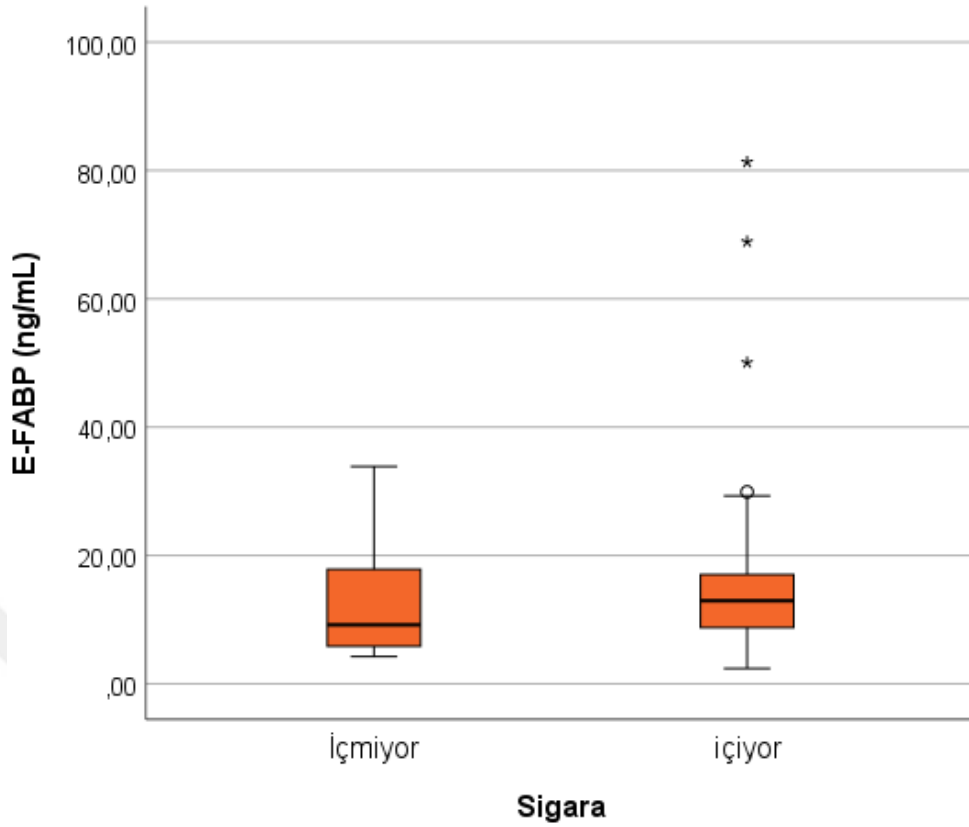
Şekil 4.9. Metabolik sendrom durumuna göre serum E-FABP seviyelerinin dağılımı

Hastalarda sigara kullanımı varlığına göre değerlendirildiğinde kullananlarda serum E-FABP değerlerinin ortanca değeri 12,95 (8,80), kullanmayanlarda serum E-FABP değerlerinin ortanca değeri ise 9,17 (12,61) bulunmuş olup iki grup arasında serum E-FABP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,649$), (Tablo 4.18, Şekil 4.10).

Tablo 4.18. Sigara kullanım durumuna göre hastalarda E-FABP seviyelerinin karşılaştırılması

Parametre	Sigara yok	Sigara var	p
E-FABP (ng/mL)*	9,17 (12,61)	12,95 (8,80)	0,649

*: Ortanca (çeyrekler arası aralık)



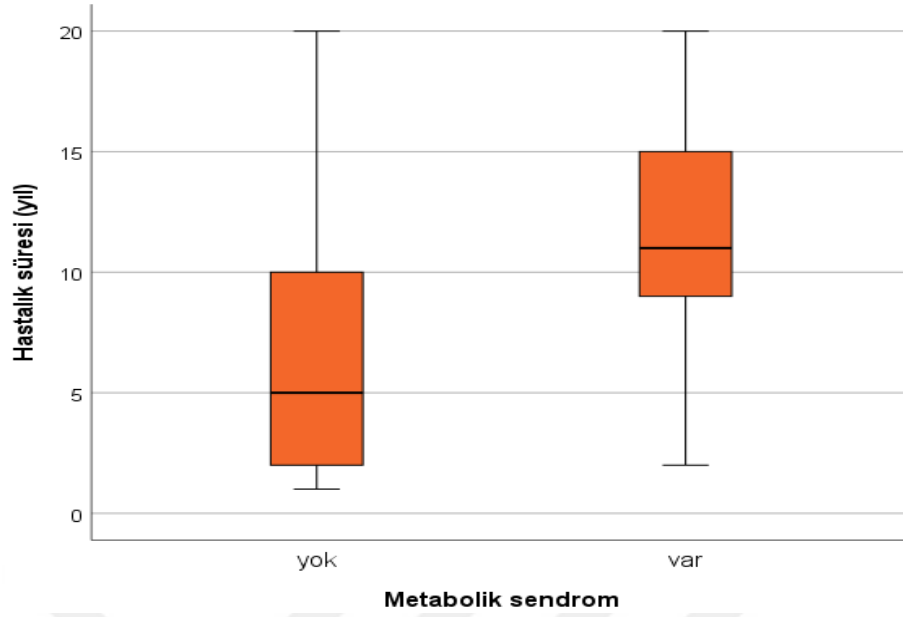
Şekil 4.10. Sigara kullanım durumuna göre serum E-FABP düzeylerinin dağılımı

Metabolik sendroma sahip olan hasta grubunda hastalık başlangıç yaşının ortanca değeri 28,5 (11), metabolik sendromu olmayan hasta grubunda hastalık başlangıç yaşının ortanca değeri 21,5 (13,5) olarak bulunmuş olup iki grup arasında hastalık başlangıç yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,234$). Metabolik sendroma sahip olan hasta grubunda hastalık süresinin ortanca değeri 11 (6,5) ve metabolik sendroma sahip olmayan hasta grubunda hastalık süresinin ortanca değeri 5 (8) bulunmuş olup iki grup arasında hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,004$), (Tablo 4.19, Şekil 4.11).

Tablo 4.19. Hastalık başlangıç yaşı ve süresi ile metabolik sendrom ilişkisi

Parametre	Metabolik sendrom		p*
	Yok	Var	
Hastalık başlangıç yaşı, yıl*	21,5 (13,50)	28,5 (11)	0,234
Hastalık süresi, yıl*	5 (8)	11 (6,50)	0,004

*: Ortanca (çeyrekler arası aralık)



Şekil 4.11. Metabolik sendrom durumuna göre hastaların HS hastalık süresinin dağılımı

Hastaların hs-CRP, açlık kan şekeri, trigliserid düzeyi, HDL-K, LDL-K ve TK düzeyleri Hurley evrelerine göre değerlendirildiğinde açlık kan şekeri, trigliserid, HDL-K, LDL-K ve TK düzeyleri evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık göstermemiştir (p değerleri sırasıyla 0,193, 0,363, 0,448, 0,526, 0,536). Hs-CRP düzeylerinin ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu bulunmuştur (p=0,015), (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Hurley evrelerine göre CRP, açlık kan şekeri ve lipid profillerinin karşılaştırılması

	Parametreler					
Hurley	hs-CRP*	AKŞ†	TG†	HDL-K†	LDL-K†	TK†
1	1,15 (2,59)	88±6,42	106,5±54,68	51,6±12,1	103,4±45,4	176,2±56,8
2	3,69 (4,07)	93,76±8,32	147± 71	46,8±9,2	123,1±42,3	199,1±47,9
3	7,57 (15,52)	97± 15	142,4±6,4	46,1±8,96	124,1±40,9	198,5±46,5
p	0,015	0,193	0,363	0,448	0,526	0,536

†: Ortalama ± standart sapma, *: Ortanca (çeyrekler arası açıklık) hs-CRP: Yüksek sensitivite C reaktif protein (mg/L), AKŞ: Açlık kan şekeri (mg/dL), TG: Trigliserid (mg/dL), HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (mg/dL), LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (mg/dL) TK: Total kolesterol (mg/dL)

Hastaların Hurley evrelemesi gruplarına göre incelenen boy, kilo, VKİ, bel çevresi ve kalça çevresi ölçümleri üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulunmamış olup (p değerleri sırasıyla 0,874, 0,147, 0,118, 0,05, 0,223) bel çevresi sınırda anlamlı kalmış ve post hoc ileri analizlerde Hurley evre 1 ve 3 arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p= 0,045 Hochberg test), (Tablo 4.21). Hurley evresine göre hafif-orta ile şiddetli hastalığa sahip olmak cinsiyete göre değerlendirildiğinde hastalık şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,722).

Tablo 4.21. Hurley evresi gruplarına göre hastaların fiziksel özelliklerinin karşılaştırılması

Hurley	Boy*	Kilo*	VKİ*	BÇ*	KÇ*
1	171,1±10,1	74,2±16,4	25,1±3,3	86,7±14,5	104,8±6,8
2	172,3±8,9	84,1±19,5	28,2±5,6	98,2±17,0	109,7±10,1
3	173,3±7,1	92,2±17,7	30,7±6,1	106,7±15,7	113,6±10,4
p	0,874	0,147	0,118	0,05[†]	0,223

*: Ortama ± standart sapma, VKİ: Vücut kitle indeksi (kg/m²), BÇ: Bel çevresi (cm) KÇ: Kalça çevresi (cm), †: Post hoc analiz ile Hurley evre 1 ve 3 arasında p=0,045

Hurley evresi gruplarına göre hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşları, nabız ve kan basınçları değerlendirildiğinde yalnızca hastalık süresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0,042), (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Hurley evresi gruplarına göre hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, nabız ve kan basıncı verilerinin karşılaştırılması

Hurley	Hastalık süresi, yıl*	Hastalık başlangıç yaşı, yıl [†]	Nabız (atım/dk) [†]	Sistolik kan basıncı mmHg*	Diastolik kan basıncı mmHg*
1	3 (3)	22,1± 7,4	83±13,2	118 (15)	80 (15)
2	5 (10)	23,1±7,2	78,3±12,4	120 (20)	75 (10)
3	10 (6)	27,6±7,2	88,6±10,4	120 (20)	80 (10)
p	0,042	0,177	0,070	0,662	0,475

*: Ortanca (çeyrekler arası aralık), †: Ortalama ± standart sapma.

Hasta grubunda IHS4 skortlama sistemine göre hafif, orta ve Şiddetli hasta gruplarında CRP, açlık kan Şekeri, trigliserid, HDL, LDL, total kolesterol düzeyleri üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. IHS4 toplam skoru gruplamasına göre CRP, açlık kan Şekeri ve lipit profillerinin karşılaştırılması

	Parametreler					
IHS4	hs-CRP*	AKŞ*	TG†	HDL-K†	LDL-K†	TK†
Hafif	2,5 (2,7)	91 (9,0)	121,5±54,8	51,8±11,6	105,7±43,6	181,5±53,7
Orta	3,8 (6,3)	95,5 (15,8)	136,9±67,1	47,2±9,2	128,7±44,2	203,2±49,9
Şiddetli	3,7 (14,8)	94,5 (14,5)	165,7±74,7	43,4±7,5	104,8±25,5	181,2±36,2
p	0,117	0,449	0,401	0,214	0,210	0,366

*: Ortanca (eyrekler arası açıklık), †: Ortalama± standart sapma, hs-CRP: Yüksek sensitiveli C reaktif protein (mg/L), AKŞ: Açlık kan Şekeri (mg/dL), TG: Trigliserid (mg/dL), HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (mg/dL), LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (mg/dL) TK: Total kolesterol (mg/dL)

Hasta grubunda IHS4 skortlama sistemine göre hafif, orta ve Şiddetli hasta grupları arasında boy, kilo, VKİ, bel çevresi ve kalça çevresi özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 4.24). Yine bu gruplar arasında hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, kan basıncıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiş olup nabız açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmüştür (p=0,040), (Tablo 4.25). IHS4 skorlarına göre hafif-orta ile Şiddetli hastalıŐa sahip olmak cinsiyete göre deŐerlendirildiĐinde hastalık Şiddeti erkeklerde kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu bulunmuştur (p=0,037).

Tablo 4.24. IHS4 skortlama sistemine göre sınıflandırılmış hastalık Şiddeti gruplarında fiziksel özelliklerin karşılaştırılması

IHS4	Boy	Kilo	VKİ	B	K
Hafif	168,2±9,1	70,5±14,7	24,7±3,6	89,9±16,3	103,4±7,0
Orta	172,3±8,4	86,5±19,2	29,0±5,5	98,8±16,6	111,9±10,3
Şiddetli	176,9±8,1	91,9±17,1	29,6±7,7	106,1±18,1	109,6±12,1
p	0,139	0,051	0,132	0,166	0,123

Veriler ortama ± standart sapma ile verilmiştir. VKİ: Vücut kitle indeksi (kg/m²)

B: Bel evresi (cm) K: Kalça evresi (cm)

Tablo 4.25. IHS4 sistemi hastalık gruplarına göre hastalık süresi, başlangıç yaşı, kan basıncı ve nabız parametrelerinin karşılaştırılması

IHS4	Hastalık süresi (yıl)	Hastalık başlangıç yaşı (yıl)	Sistolik kan basıncı (mmHg)	Diastolik kan basıncı (mmHg)	Nabız* (atım/dk)
Hafif	3 (4)	18 (12,7)	114 (18)	76 (15)	77±11,5
Orta	6,5 (11)	23 (13,7)	122,5 (20)	80 (10)	80,1±12,4
Şiddetli	10 (6)	28 (7,7)	120 (13)	75 (10)	91,6±9,9
p	0,189	0,324	0,139	0,964	0,040

Veriler ortanca (çeyrekler arası aralık) şeklinde, *: ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir.

Hastalar hem Hurley hem de IHS4 skorlamasına göre ayrıca hafif ve orta-şiddetli olarak ikişer gruba ayrılmış ve gruplar arasında sigara kullanımı, obezite ve metabolik sendrom durumlarının varlık ve yokluğuna göre farklılıklar incelenmiş ve iki şiddet grubu ve sigara kullanımı, obezite ve metabolik sendrom varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır, (Tablo 4.26).

Tablo 4.26. Sigara kullanımı, obezite ve metabolik sendrom varlığı durumuna göre hafif ve orta-şiddetli hastalık düzeylerinin karşılaştırılması

Parametreler			Hurley		IHS4	
			Hafif hastalık varlığı	Orta-şiddetli hastalık varlığı	Hafif hastalık varlığı	Orta-şiddetli hastalık varlığı
Sigara kullanımı	Yok	p*	0,075		0,185	
	Var					
Obezite	Yok	p*	0,086		0,402	
	Var					
Metabolik sendrom	Yok	p*	0,163		0,413	
	Var					

*: Fisher's exact test ile hesaplanmıştır IHS4: Uluslararası hidradenitis suppurativa şiddeti skorlama sistemi

Hastalık şiddeti modalitelerinin hs-CRP, sigara (paket/yıl), kilo, bel çevresi, VKİ, nabız, sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı parametreleri ile korelasyonlarında; Hurley evresi ile hs-CRP, kilo, bel çevresi, arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. IHS4 skoru ile ise yalnızca nabız sayısı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur, (Tablo 4.27).

Tablo 4.27. Hastalık şiddeti modalitelerinin önemli parametreler ile korelasyonları

Parametre	r/p	IHS4	hs-CRP	Sigara (p/y)	Kilo	BÇ	VKİ	NB	SKB	DKB
Hurley	r	0,743	0,427	0,189	0,312	0,338	0,295	0,209	0,132	-0,014
	p	<0,0001	0,004	0,301	0,039	0,025	0,052	0,172	0,392	0,927
IHS4	r		0,265	0,117	0,211	0,151	0,170	0,331	0,149	0,007
	p		0,082	0,523	0,169	0,328	0,269	0,028	0,335	0,964

r: Spearman korelasyon katsayısı, hs-CRP: Yüksek sensitivite C reaktif protein, p/y: Paket/yıl, BÇ: Bel çevresi, VKİ: Vücut kitle indeksi, NB: Nabız, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı IHS4: Uluslararası Hidradenitis Suppurativa Şiddeti Skorum Sistemi

Hastalarda E-FABP'nin boy, kilo, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, kan basınçları ve nabız düzeylerinden herhangi biri ile korelasyon saptanmamıştır. (Tablo 4.28).

Tablo 4.28. E-FABP'nin, boy, kilo, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik, diyastolik kan basınçları ve nabız ile korelasyonları

Parametre		Boy	Kilo	VKİ	BÇ	KÇ	SKB	DKB	NB
Hastalarda E-FABP	r	-0,278	-0,123	-0,017	-0,070	0,029	0,099	-0,030	-0,061
	p	0,068	0,426	0,911	0,652	0,853	0,525	0,848	0,694

VKİ: Vücut kitle indeksi, BÇ: Bel çevresi, KÇ: Kalça çevresi, SKB: Sistolik kan basıncı DKB: Diyastolik kan basıncı, NB: Nabız r: spearman korelasyon katsayısı

E-FABP'nin hastalarda hastalık şiddeti modaliteleri, serum lipid profili ve sigara kullananlarda paket/yıl açısından korelasyonları incelenmiş ve bu parametreler açısından E-FABP ile herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. (Tablo 4.29).

Tablo 4.29. E-FABP ile hastalık şiddet modaliteleri, serum lipid profili ve sigara (p/y) arasındaki korelasyonlar

Parametre		TG	HDL-K	LDL-K	TK	Sigara (p/y)	Hurley	IHS4
E-FABP	r	0,091	0,252	0,086	0,164	-0,127	-0,159	0,035
	p	0,557	0,099	0,581	0,289	0,490	0,301	0,822

TG: Trigliserid, HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, TK: Total kolesterol, p/y: paket/yıl, r: spearman korelasyon kat sayısı, IHS4: Uluslararası Hidradenitis Suppurativa Şiddet Skorum Sistemi

Hasta grubunda CRP, açlık kan şekeri, kreatinin, BUN, AST ve ALT düzeylerinin E-FABP ile ilişkisi incelendiğinde herhangi biri ile korelasyon saptanmamıştır, (Tablo 4.30).

Tablo 4.30. E-FABP'nin rutin biyokimyasal parametrelerle korelasyonları

Parametre		hs-CRP	AKŞ	KRE	BUN	AST	ALT
Hastalarda E-FABP	r	-0,101	0,036	-0,195	-0,244	0,033	0,142
	p	0,514	0,816	0,204	0,111	0,831	0,359

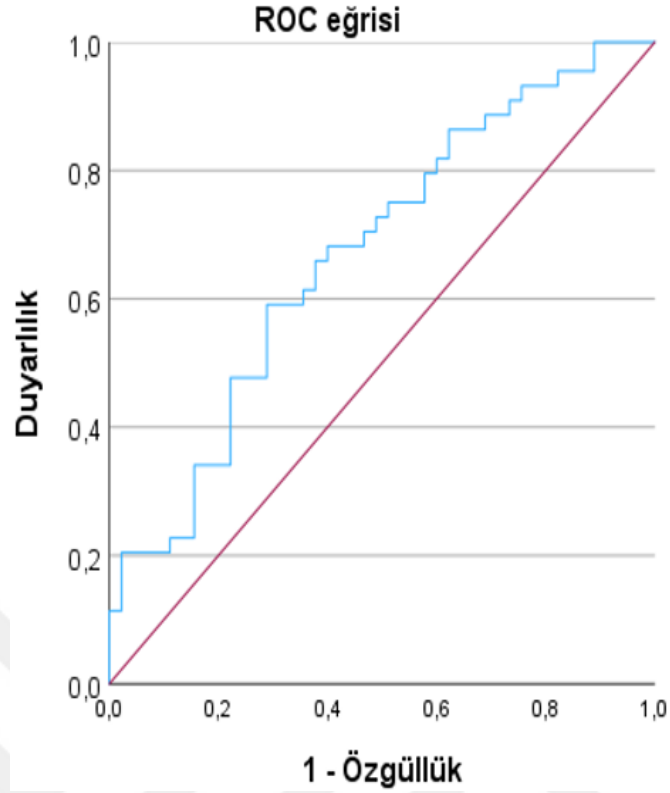
hs-CRP: Yüksek sensitivite C-reaktif protein, AKŞ: Açlık kan şekeri, Kre: Kreatinin, BUN: Kan üre azotu, AST: Aspartat amino transferaz, ALT: Alanin amino transferaz, r: spearman korelasyon katsayısı

Hasta grubunda serum E-FABP seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. ROC eğrisi ile kesme değeri hesaplandığında E-FABP kesme değeri 9,925 ng/mL ve üzerine çıktığında hastalık etmeni olabileceği, duyarlılığının 0,659 özgüllüğünün ise 0,622 olduğu tespit edilmiştir, (Tablo 4.31, Şekil 4.12).

Tablo 4.31. Hidradenitis suppurativa hastalarında E-FABP düzeylerinin ROC analizi ile değerlendirilmesi

Değişken	EAA	Std hata	p	Kesme değeri	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Güven aralığı (%95)	
E-FABP	0,670	0,057	0,006	9,925	0,659	0,622	0,559	0,782

Std: Standart, EAA: Eğri altında kalan alan



Şekil 4.12. E-FABP'nin ROC eğrisi ile değerlendirilmesi

HS gelişimi üzerine serum E-FABP ve hs-CRP düzeylerinin etkisi tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. E-FABP ve hs-CRP düzeylerindeki artışın HS gelişiminde etkili olduğu saptandı (sırasıyla; $p=0.011$ ve $p=0.017$). E-FABP ile bu ilişkinin HS gelişiminde rolü bilinen diğer risk faktörlerinden (yaş, cinsiyet, VKİ) ve hs-CRP'den bağımsız etkisi çok değişkenli lojistik regresyon analizi (model 1 ve model 2) ile değerlendirildi. E-FABP düzeyindeki artışın diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak HS gelişim riskini arttırdığı saptandı (Tablo 4.32).

Tablo 4.32. HS hastalığı için E-FABP ve düzeylerinin etkisi

Modeller	OR (95% GA)	p
Tek değişkenli model	1.076 (1.017-1.140)	$p=0.011$
Çok değişkenli model 1*	1.075 (1.016-1.139)	$p=0.013$
Çok değişkenli model 2**	2.268 (1.414-3.639)	$p=0.001$

OR; odds ratio, GA; güven aralığı *Model 1: Yaş, cinsiyet, VKİ ile düzeltilmiş *Model 2: Yaş, cinsiyet, VKİ ve hs-CRP ile düzeltilmiş

5. TARTIŞMA

Hidradenitis suppurativa kıl folikülleriyle ilişkili kronik bir deri hastalığı olmasının yanısıra derinin ötesinde birçok komorbidite ile ilişkili sistemik inflamatuvar bir durumdur (1). Genellikle ergenlikten sonra başlar ve kadınlarda daha sık görülür (148). Batı toplumlarında HS, kadın/erkek oranının yaklaşık 3/1 olduğu kabul edilmektedir buna karşılık, Asya toplumlarında erkek HS hastalarının kadınlardan daha fazla olduğu bilinmektedir (3). Canoui-Poutrine ve ark HS'li 302 Fransız hastayla yapmış oldukları bir çalışmada kadın/erkek oranı 3,3/1 şeklinde bildirmişlerdir (129). Lee ve ark. Kore'de 28.516 HS hastası ile yapmış oldukları bir çalışmada kadın/erkek oranı 1: 1,6 olarak bulunmuştur (228). İsrailde 164 HS hastasıyla yapılan retrospektif bir incelemede hastaların %58,5'i erkek, %41,5'i kadın olarak bulunmuş olup Asya toplumlarına benzer şekilde erkek cinsiyet baskınlığı görülmüştür (229). Karvar ve ark. orta doğudaki 7649 HS hastasını içeren sistematik bir analizlerinde erkek cinsiyetin daha fazla olduğu bulunmuştur (230). Yüksel ve ark. ülkemizde 208 HS hastasını inceledikleri bir retrospektif analizde erkek / kadın oranı 2,1/1,1 olarak bulmuştur. Özkur ve ark. ülkemizde yapmış oldukları çok merkezli bir çalışmada 1221 HS hastasını incelemişler ve erkek/kadın oranı 1,4/1 olarak bulmuşlardır (106). Ayrıca ülkemizde HS hastalarında erkek baskınlığını gösteren farklı çalışmalar da mevcuttur (42, 231, 232). Bizim çalışmamızda da ülkemizde, Asya toplumlarında ve Orta doğu toplumlarında yapılan çalışmalara benzer şekilde erkek/kadın oranı erkekler lehine daha yüksek bulunmuş (erkek/kadın oranı: 1,9/1) olup bu sonuç batı toplumlarındaki kadın baskınlığı ile örtüşmemektedir. Bu sonuçlar ırksal ve çevresel faktörlerin etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Hastalık genellikle yaşamın 2. veya 3. dekatlarında başlama eğiliminde olup en sık yaşamın 3. ve 4. dekatlardaki hastalarda görülmektedir (6,10). Naik ve ark. 1203 HS hastasının verilerini retrospektif olarak inceledikleri bir çalışmada kadınlarda ortalama hastalık başlangıç yaşı erkeklere göre daha düşük bulunmuştur (kadın: 19 yıl ÇAA; 14-28 yıl, erkek: 23 yıl ÇAA; 16-35 yıl), (233). Bianchi ve ark. 124 HS hastasıyla yapmış oldukları bir çalışmada, hastaların ortalama yaşı 33.6 ± 13.6 şeklinde bildirmişlerdir (234). Mammadlı ve ark. ülkemizde 100 HS hastasıyla

yapmış oldukları bir çalışmada hastaların ortalama yaşı $33.7 \pm 12,3$ bulunmuş ve cinsiyete göre hastalık başlangıç yaşları kadın ve erkeklerde sırasıyla $22,8 \pm 12,7$; $24 \pm 10,3$ olarak saptamışlardır (235). Bizim çalışmamızda ise literatür ile uyumlu olarak yaş ortalaması $31,48 \pm 9,55$ olarak bulundu. Ayrıca kadınlarda ortalama hastalık başlangıç yaşı 20 (CAA, 8), erkeklerde ise 28 (CAA, 14) şeklinde bulunmuş olup yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olarak kadınlarda başlangıç yaşı erkeklerdeki başlangıç yaşına göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p= 0,032$). Bu sonuçlar cinsiyete bağlı hormonal farklılıkların etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Canoui-Poutrine ve ark. yukarıda bahsedilen 302 Fransız HS hastasıyla yapmış oldukları çalışmada aile öyküsüne sahip olan hastalarda hastalık başlangıç yaşının daha erken olduğunu bildirmişlerdir ($p=0,02$), ancak bu çalışmada aile öyküsüne sahip olmak daha düşük hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (129). Dessinioti ve ark. 166 HS hastasıyla yapmış oldukları bir çalışmada aile öyküsüne sahip olma durumunda erken başlangıçlı HS hastalık riskinin artmış olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada erken başlangıçlı HS hastalarında hastalık şiddeti açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (236). Deckers ve ark. 855 HS hastasıyla yapmış oldukları bir çalışmada erken başlangıçlı HS hastalığı olanlarda aile öyküsü anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ancak hastalık şiddeti ile erken başlangıç yaşının anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır (237). Çalışmamızda ise diğer çalışmaların aksine aile öyküsüne sahip olmak ile hastalık başlangıç yaşı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ve Dessinioti ve ark.'nın yukarıda bahsedilen çalışmasına benzer şekilde hastalık başlangıç yaşı ile hastalık şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum genetik faktörler dışında hastalığın başlangıcında çevresel faktörlerin de etki edebileceği görüşünü düşündürmektedir.

Canoui-Poutrine ve ark. 302 HS hastasıyla yapmış oldukları bir çalışmada hastalarda en çok etkilenen vücut bölgeleri sırasıyla inguinal (%89,7), aksiller (%69,4), perineal ve perianal (%37,2), kalça (%27,2) ve göğüs (%17,6) bölgeleri olup kadınlarda vücut ön kısımlarında inguinal ve göğüs bölgesi tutulumu erkeklere göre, erkeklerde ise vücudun arka bölgesi kadınlara göre anlamlı derecede daha fazla oranda tutulduğu görülmüştür (129). Yang ve ark. 438 HS hastasının verilerini retrospektif olarak inceledikleri bir çalışmada, tüm hastalarda en sık etkilenen bölge

gluteal bölge (%48,4) olurken bunu aksiller (%35,8) ve inguinal bölge (%22,1) takip etmiştir. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde ise, erkeklerde etkilenen bölgeler sırasıyla gluteal bölge (%56,4), aksiller (%32,5) ve inguinal bölge (%16,6); kadınlarda ise aksiller bölge (%44,4), inguinal (%36,3) ve gluteal bölge (%28,2) şeklinde sıralanmıştır (238). Vural ve ark. 139 HS hastasıyla ülkemizde yapmış oldukları retrospektif bir analizde en sık etkilenen vücut bölgesi aksiller bölge (%70,1) olup bunu inguinal (%66,9), perianal (%26,6), meme bölgesi (%10,8) izlemiş ve meme bölgesinin tutulumu kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede daha sık bulunmuştur (%20,6'ya karşın %2,6 $p = 0,001$), (232). Bizim çalışmamızda ise ülkemizde yapılan Vural ve ark. çalışmasına benzer şekilde en sık tutuluan bölgeler sırasıyla aksiller (%97,72), inguinal (%79,54), intermammarian bölge (%34,09) ve gluteal bölge (%25) olarak bulunmuş olup; kadınlarda bölgelere göre tutulum sıralaması değişmemiş, erkeklerde ise gluteal bölge 3. sırada ve intermammarian bölge son sırada yer almıştır. Ancak tutulum bölgelerinin cinsiyete göre dağılımında intermammarian bölge için istatistiksel olarak anlamlılık sınırına yaklaşılsa da ($p=0,054$) tüm bölgeler için cinsiyete göre dağılımda istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmamıştır. Bu sonuçlara göre HS hastalığında tutulum bölgeleri ve cinsiyete göre oranları ırklara ve bölgelere göre değişiklik gösterebileceği düşünülebilir.

Yapılan çalışmalarda sigara ve HS arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (3,10). König ve ark. kesitsel bir çalışmada 84 kişiye yapılan anket 63 kişi tarafından tamamlanmış olup hastaların %88,9'u, eşleşmiş kontrol grubunun ise %46'sı aktif sigara kullanıcısı olarak bulunmuş ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (101). Schrader ve ark. 846 HS hastasını retrospektif olarak inceledikleri bir analizde hastaların %70,7'si aktif sigara kullanıcısı olarak bulunmuş ve sigara paket/yılları arttıkça hastalık şiddetinin arttığı bildirilmiştir (104). Acharya ve ark. 101.977 HS hastası ve 17.194.921 kişiden oluşan kontrol grubunu inceledikleri sistematik bir meta-analizde HS ile aktif sigara içme arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (OR, 4.26; %95 güven aralığı, 3.68-4.94) ve HS hastalarının kontrol grubuna göre yaklaşık 4 kat daha fazla sigara içme olasılığının olduğu bulunmuştur (100). Dessinioti ve ark. 133 HS hastasıyla yapmış oldukları bir çalışmada hastaların %77'si aktif sigara kullanıcısı olup sigara

kullanımı hastalığın daha fazla vücut bölgesinde yaygınlığıyla ilişkili bulunmuş ancak Hurley evresine hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmamıştır (103). Matusiak ve ark. 54 HS hastasıyla yapmış oldukları bir çalışmada hastaların % 72,2'sinde sigara kullanımı öyküsü mevcut olup sigara kullanımı Hurley evresine göre değerlendirilen hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmamıştır (108). Özkur ve ark. 1221 HS hastasıyla yapmış oldukları yukarıda da bahsedilen çalışmalarında HS hastalarının %69,6'sında sigara kullanma öyküsü olup ortalama paket/yıl 20.3 ± 35.3 olarak bulunmuş ve paket yıl sayısı hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (106). Çalışmamızda HS hastalarının %72,7'si sigara kullanıcısı olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında iki grup arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüş ($p<0,001$) ve hastalarda kontrol grubuna kıyasla yaklaşık 9,33 kat daha fazla sigara kullanma olasılığı bulunmuştur (OR, 9,33; %95 güven aralığı, 3,55-24,53). Ayrıca çalışmamızda sigara kullanımı paket/yıl ortanca değeri 15 (CAA,12) bulunmuş olup Özkur ve ark., Schrader ve ark. tersine Matusiak ve ark. ve Dessinioti ve ark.'a benzer şekilde sigara kullanımı veya paket/yıl ile hastalık şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu durum sigaranın hastalık şiddetinden ziyade hastalığın patogenezinde daha etkili rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar HS ile obezite arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir (239). Gold ve ark. 243 HS hastası ve 222 kişilik kontrol grubundan oluşan retrospektif analizlerinde hastaların %87,6'sı obez olarak bulunmuş olup hastalık şiddeti obezite varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (150). Vasquez ve ark. 268 HS hastasıyla yapmış oldukları retrospektif bir analizde hastaların %54,9'unun obez olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada VKİ ortalaması 32,6 olup hastalar ortalama olarak obez bulunmuş ancak hastalık şiddeti ile VKİ arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (240). Schrader ve ark. yukarıda da bahsedilen 846 HS hastasıyla yapmış oldukları bir retrospektif analizde hastaların yaklaşık üçte biri (%32,3) obez olarak bulunmuş olup ortalama vücut kitle indeksi ise $28,1 \pm 6,1$ şeklinde olduğu görülmüş ve bu çalışmada VKİ artışı hastalık şiddeti için ciddi bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (104). Sartorius ve ark. 251 HS hastasıyla yapmış oldukları bir çalışmada hastaların yaklaşık üçte birinin obez olduğu görülmüş ve hastaların VKİ ortalaması $28,3 \pm 6,5$ olarak bulunmuştur. Tüm grupta normal kilolu, kilolu ve obez olan hastalar arasında

hastalık şiddet skorları ile anlamlı bir farklılık saptanmamış ancak VKİ ile hastalık şiddet skorları arasında zayıf bir korelasyon bulunmuştur ($p=0,036$ $r=0,202$), (144). Yapılan diğer çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda hastaların VKİ ortanca değeri 27,72 (ÇAA, 8,40) bulunmuş olup hasta grup genel olarak kilolu kişilerden oluşmaktaydı. Schrader ve ark. yukarıda bahsedilen çalışmasına benzer şekilde hasta grubumuzun yaklaşık üçte biri (%29,5) obez olarak bulunmuştur ancak Schrader ve ark. çalışmasının tersine Vasquez ve ark. çalışmasına benzer şekilde VKİ ile hastalık şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca Sartorius ve ark. yukarıda bahsedilen çalışmasına benzer şekilde normal kilolu, kilolu ve obez olan gruplar arasında da IHS4 skoru ile hesapladığımız hastalık şiddeti ile anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ancak bizim çalışmamızda Hurley evresi ile kilo ve bel çevresi arasında pozitif korelasyon bulunmuş olup bu durum abdominal obezite ve kilo artışının da hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Hidradenitis suppurativa, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık için eşlik edebilecek diğer faktörler ile ilişkili bir hastalık olarak bilinmektedir (6). Özkur ve ark. 37 HS hastası ve yaş, cinsiyet ve VKİ açısından uyumlu 37 sağlıklı kontrolün dahil edildiği bir vaka kontrol çalışmasında hastaların %32'sinde metabolik sendrom görülmüş olup CRP, trigliserid, AKŞ düzeyleri HS grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuş ancak hasta ve kontroller arasında TK, HDL-K ve LDL-K açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (241). Tzellos ve ark. 6174 HS hastası ve 24.993 kontrol grubunu içeren sistematik bir incelemesinde hipertrigliseridemi, düşük HDL-K seviyeleri ve metabolik sendromun HS ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ancak bu incelemede bu faktörlerin hastalık şiddeti ile ilişkisi araştırılamamıştır (9). Sabat ve ark. 80 HS hastası ve 100 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu ile yapmış oldukları bir çalışmada, hastaların %40'ında metabolik sendrom görülmüş, ayrıca hipertrigliserideminin, HDL-K düşüklüğünün ve hipergliseminin prevalansı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Ancak hastalığın şiddeti ve süresi ile bel çevresi, plazma TG ve HDL-K seviyeleri, diyastolik ve sistolik kan basıncı, AKŞ seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Ayrıca hasta grubu hastalık şiddetine göre hafif ve şiddetli olarak iki gruba ayrılmış ve iki grup arasında bel çevresi, hipertrigliseridemi, hipo-HDL-kolesterolemi, arteriyel hipertansiyon, hiperglisemi

veya metabolik sendrom prevalansında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (242). Miller ve ark. hastane popülasyonundan 32 HS'li hasta ve genel popülasyondan 326 HS hastası ve 14851 kişilik kontrol grubundan oluşan bir çalışmada HS ile metabolik sendrom ve bileşenleri (düşük HDL-K düzeyleri, abdominal obezite, hipertansiyon ve artan TG seviyeleri) arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (89). Gold ve ark. 243 HS hastası ve 222 kişilik kontrol grubundan oluşan yukarıda da bahsedilen retrospektif analizlerinde, hastaların %50'sinde metabolik sendrom varlığı görülmüş ancak metabolik sendrom prevalansı ile hastalık şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ayrıca bu çalışmada hasta grubunda hipertrigliseridemi anlamlı olarak daha fazla görülmüş olup, iki grup arasında hipertansiyon ve düşük HDL-K prevalansı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (150). Miller ve ark. 462 HS hastası ve 20780 kişilik kontrol grubu ile yapmış oldukları bir başka çalışmada HS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek kalp atım hızı bildirmişlerdir (243). Juhl ve ark. 404HS ve 19001 kişilik kontrol grubundan oluşan başka bir çalışmada şiddetli HS'li hastalarda kontrol grubunda göre anlamlı derecede daha yüksek kalp atım hızı görmüşlerdir (244). Bizim çalışmamızda hastalarda metabolik sendrom prevalansı %27 olarak bulunmuş olup diğer çalışmalara göre düşük ancak ülkemizde yapılan Özkur ve ark. çalışmasına nispeten daha yakın bir sonuçtur. Hurley ve IHS4 şiddet derecelerine göre değerlendirilen hastalık şiddeti çalışmamızda Sabat, Miller ve ark. çalışmalarına benzer şekilde metabolik sendrom prevalansı ile ilişkili bulunmamıştır. Çalışmamızdaki diğer çalışmalara kıyasla daha düşük metabolik sendrom oranı diğer sistemik otoimmün hastalıklar, maligniteler, DM gibi komorbiditelere sahip hastaların çalışma tasarımı nedeniyle dışlanması nedeniyle görülmüş olabilir. Bizim çalışmamızda da yukarıda bahsedilen Sabat ve ark., Tzellos ve ark. ve Miller ve ark. çalışmalarına benzer şekilde hastalarda kontrol grubuna kıyasla düşük HDL-K seviyesi ve daha yüksek trigliserid seviyesi görülmüştür. Çalışmamızda Miler ve ark. çalışmasına benzer şekilde ancak Gold ve ark. çalışmasının tersine hasta ve kontroller arasında sistolik kan basıncı açısından (normal sınırlarda olsa da) istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık görülmüştür. Ancak diyastolik kan basıncı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Bizim çalışmamızda diğer çalışmaların

aksine hasta ve kontrol grubu arasında açlık kan şekeri düzeylerine istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Miller ve ark. çalışmasına benzer şekilde hasta ve kontrol grubu arasında kalp atım hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmüş olup IHS4 skoru ile kalp atım hızı arasında Juhl ve ark. çalışmasına benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Tüm bu sonuçlara göre HS'nin düşük HDL-K ile ilişkili olabileceği, hastalık şiddeti arttıkça da kalp atım hızının etkilendiği görülmektedir. Bu durum HS hastalarının kardiyak açıdan da risk altında olabileceğini görüşünü desteklemektedir.

Miller ve ark. 462 HS hastası ve 20.780 kişilik kontrol grubundan oluşan bir başka çalışmada hasta grupta kontrol grubuna göre daha yüksek hs-CRP düzeyleri saptanmış ve bu durumun enfeksiyondan ziyade HS hastalığında sistemik inflamasyon yükünü gösterdiğini belirtmişlerdir (245). Riis ve ark. 50 HS hastası ve 250 kişilik kontrol grubundan oluşan bir çalışmada CRP düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş ayrıca Hurley evresi ile de pozitif korele olduğu görülmüştür (246). Çalışmamızda Miller ve ark, Özkur ve ark. çalışmalarına benzer şekilde hs-CRP düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca bizim çalışmamızda Hurley evresine göre değerlendirilip hastalık şiddetine göre üç gruba ayrılan hastalarda hs-CRP seviyesi üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık göstermiş olup Riis ve ark. çalışmasına benzer şekilde hs-CRP düzeyleri Hurley evresi ile pozitif korele bulunmuştur ($r=0,427$ $p=0,004$). hs-CRP düzeyleri ile yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizinde hs-CRP'nin HS hastalığı gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olduğu sonucuna ulaştık ($p=0,017$). Tüm bu sonuçlara göre hs-CRP seviyesinin yüksekliği hastalık zemininde bir inflamasyon olduğunu ve bu inflamasyonun hem hastalık şiddeti hem de hastalık patogenezi açısından önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Epidermal yağ asidi bağlayıcı protein FABP-5 ve psoriasis ilişkili-FABP olarak da bilinir. En çok epidermis hücrelerinde bulunmakla birlikte farklı doku tiplerinde de bulunması, bağışıklık hücrelerinde en baskın FABP tipi olması E-FABP'nin hücresel enerji metabolizması, epitel doku bütünlüğü ve bağışıklık hücrelerin fonksiyonlarında önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (12,219). Yapılan son çalışmalarda E-FABP'nin metabolik sendrom ve ateroskleroz ile de

ilişkili olduğu gösterilmiştir (16). Ayrıca yapılan çalışmalar E-FABP'ın birden çok kanser türü ile ilişkisini de ortaya çıkarmıştır (247-252). E-FABP'ın immün hücrelerde yüksek düzeylerdeki ekspresyonu IL-17 ve IFN γ aracılıklı inflamasyonu teşvik ederek otoimmün hastalıkların gelişimi için de zemin hazırlayabileceği düşünülmektedir (17).

Owada ve ark. fareler üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada E-FABP'ın epidermal su bariyerinin korunması ile ilişkili olabileceğini göstermişlerdir (253). Sugawara ve ark. fareler üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada E-FABP eksikliği sebace bezlerin boyutunda azalmaya, sebum hacminde artışa ve sebum lipid bileşiminde değişikliğe yol açarak sebace bezlerin aktivitesinin düzenlenmesinde bir rol oynayabileceğini bildirmişlerdir (254). Atopik dermatitli kişiler üzerinde yapılan bir çalışmada kontrol derilerine kıyasla atopik dermatit deri lezyonlarında daha fazla E-FABP ekspresyonu görülmüş ve atopik dermatitin şiddetini gösteren skorlarla pozitif korelasyon göstermiştir. Yapılan bu çalışmada E-FABP'ın deri inflamasyonunun iyi bir göstergesi olabileceği düşünülmüştür (255). Yin ve ark. fareler üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada tüy dökücü krem sonrası E-FABP, keratinositlerde peroksizom proliferatörüyle aktive edilen reseptör β aktivasyonu aracılığıyla nötrofilleri aktive ederek inflamatuvar yanıtları tetiklediğini, yeni bir gen teknolojisi ile farelerde E-FABP'ın genetik olarak silinmesiyle bu inflamatuvar yanıtın azaldığını göstermişlerdir (224). Zhang ve arkadaşlarının fareler üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında, yüksek yağlı diyetle beslenen obez farelerde inflamatuvar deri lezyonlarında IL-1 β ve IL-18 üretiminin arttığı saptanmıştır. Bu artış CD11c+ makrofajlara bağlanmış olup bu makrofajlarda da yüksek seviyelerde E-FABP ekspresyonu görülmüştür. Ayrıca inflamatuvar deri lezyonlarında inflamazom ilişkili IL-1 β ve IL-18 artışının T lenfositleri indükleyerek IFN- γ ve IL-17 gibi sitokinlerin üretimi ile inflamasyonu daha da teşvik edebileceğini bildirmişlerdir. Bu bulgulara dayanarak yüksek yağlı diyetle beslenen obez farelerde E-FABP artışının deri inflamasyonunda kritik bir düzenleyici olduğu, E-FABP'ın yokluğunun ise farelerdeki yüksek yağlı beslenmeyle indüklenen obezitenin neden olduğu inflamatuvar deri lezyonlarına karşı koruma sağladığını göstermişlerdir (256).

E-FABP ve A-FABP kombine eksikliği farelerde metabolik sendrom ve ateroskleroza karşı koruma sağladığı bildirilmiştir. Yeung ve ark. 479 kişiyle

yaptıkları bir çalışmada serum E-FABP düzeyleri yaş, VKİ, bel çevresi, sistolik kan basıncı, trigliserid düzeyleri, hs-CRP ve karotis intima-media kalınlığıyla pozitif korelasyon göstermiş, HDL-K ile de negatif korelasyon göstermiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre E-FABP A-FABP'den bağımsız olarak da ateroskleroz ve metabolik sendrom riskini arttırdığı görülmüş ve bu nedenle E-FABP'nin serum düzeylerinin kardiyometabolik risklerin göstergesi olabilecek bir biyobelirteç olabileceği ifade edilmiştir (16). Bagheri ve ark. tip 2 DM hastası 806 kişi ile yapmış oldukları bir çalışmada E-FABP düzeyleri yaş, VKİ, bel çevresi, sistolik kan basıncı, trigliserid, CRP ve IL-6 ile pozitif korele, HDL-K ile negatif korele bulunmuş olup tip 2 diyabette E-FABP'nin metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıkların inflamatuvar bileşenleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (257). Furuhashi ve ark. tip 2 DM'si ve dislipidemisi olan statin, dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri ve anjiotensin-2 reseptör blokerleri kullanan 256 hasta ile yapmış oldukları bir çalışmada E-FABP seviyeleri değerlendirilmiştir. Hastalarda cinsiyete göre serum E-FABP seviyelerinde anlamlı bir farklılık görülmemiştir. E-FABP ile yaş, bel çevresi, BUN, kreatinin, trigliserid seviyeleri ile pozitif; diastolik kan basıncı, HDL-K ile negatif korelasyon bulunmuştur. Ancak VKİ, sistolik kan basıncı, ALT, AST, total kolesterol, LDL ve AKŞ ile serum E-FABP arasında bir korelasyon görülmemiştir (258). Furuhashi ve ark. herhangi bir ilaç kullanmayan 250 kişi ile yapmış oldukları bir çalışmada serum E-FABP düzeylerinin makrofajlardan kolesterol akışına bağlı olarak ateroskleroz riskini gösterebilecek potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşünmüşlerdir (259).

Watarai ve ark. 28 psoriasisli hasta ile yapmış oldukları bir doku çalışmasında E-FABP'nin in vitro aktif olarak çoğalan keratinositlerde ve psoriatik plak epidermisinin suprabazal katmanında eksprese edildiğini bildirmişlerdir (260). Dallaglio ve ark. insan keratinosit kültürleri ile yapmış oldukları bir çalışmada E-FABP'nin insan keratinosit farklılaşmasında önemli bir rol oynadığı ve psoriatik keratinosit farklılaşmasını düzenlediği gösterilmiştir (14). Owczarczyk-Saczonek ve ark. 11 erkek psoriasis hastası ve 5 sağlıklı kontrol ile yapmış oldukları bir çalışmada psoriatik lezyonlu deride ve perilezyonel sağlıklı deride kontrol grubu sağlıklı derisine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla E-FABP ekspresyonu görülmüş ve 15 mg/hafta Metotreksat ile 12 haftalık tedaviden sonra psoriatik ve perilezyonel deride E-FABP ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir. Sağlıklı kontrol

grubu ve psoriasis hastalarının serumlarında E-FABP düzeylerinin değerlendirilmesinde ise sağlıklı kontrollerdeki düzeyleri hastalara göre daha yüksek bulunmuş ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak hasta grubunda Metotreksat tedavisi sonrasında serum E-FABP seviyelerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir ($427,9 \pm 93,2$ pg/ml; $240,1 \pm 77,2$ pg/ml, $p < 0,01$), (13). Kuijpers ve ark. psoriasis hastalarında E-FABP mRNA'sını immünohistokimya ve Northern blot analizi ile değerlendirmiş ve plak lezyonlarda E-FABP mRNA'sının güçlü bir ekspresyonu bulunmuşken, sağlam deride bu ekspresyona rastlanmamıştır. Dört hafta boyunca günde iki kez %0,1 hidrokortizon 17-bütirat ile topikal tedaviden sonra, klinik yanıtla eşlik eden E-FABP mRNA'sında belirgin bir azalma görülmüştür (261). Miyake ve ark. 31 psoriasis hastası ve 17 kişilik kontrol grubundan oluşan çalışmalarında iki grup arasında serum E-FABP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamış ancak, psoriatik plak lezyonlarda hastaların etkilenmemiş derisine kıyasla daha yüksek E-FABP ekspresyonları görülmüştür. Ayrıca hastaların etkilenmemiş derisinde de sağlıklı kontrol derisine kıyasla daha yüksek E-FABP ekspresyonları gözlemlenmiştir. Ek olarak TNF- α inhibitörleri veya dar bant ultraviyole B ile tedavi sonrasında fayda gören hastaların derisindeki E-FABP ekspresyonu azalmış ancak E-FABP seviyeleri ile hastalık şiddeti skoru arasında bir korelasyon bulunmamıştır (262). Kozłowska ve ark. 74 psoriasis hastası ve 30 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu ile yapmış oldukları bir çalışmada serum E-FABP düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p < 0,001$) ve psoriasis hastalığında hastalık şiddetinin bir göstergesi olan PASI (psoriasis alan şiddet indeksi) skoruna göre şiddetli ve hafif hastalık gruplarında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık göstermiş ve PASI skoruyla pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur ($r = 0,041$, $p < 0,001$). Dar bant UVB tedavisi alan 30 hastanın tedavisi sonrasında da serum E-FABP seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma gözlenmiştir. Bu çalışmada serum inflamasyon göstergesi olan CRP ile serum E-FABP seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiştir ($r = 0,29$ $p = 0,014$). Ek olarak hasta grup obez olan ve olmayanlar şeklinde 2 gruba ayrılmış ve her iki grupta da serum E-FABP seviyeleri ilk başta VKİ ortalaması anlamlı derecede daha düşük olan kontrol grubu serum E-FABP seviyelerine göre istatistiksel olarak anlamlı

derecede daha yüksek bulunmuştur (221). Çalışmamızda hidradenitis suppurativa patogenezinde psoriasise benzer şekilde keratinosit farklılaşma bozukluğu olması hem de hastalığa metabolik parametrelerde bozulmanın eşlik etmesi nedeniyle hastalık patogenezinde, hastalık şiddetiyle veya hastalığa eşlik eden metabolik parametrelerle E-FABP'nin ilişkili olabileceği hipotezini düşündük. Çalışmamızda, Kozłowska ve ark. psoriasis hastalarında yapmış olduğu çalışmaya nispeten benzer şekilde serum E-FABP seviyeleri hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ancak Kozłowska ve ark. tersine E-FABP seviyeleri hidradenitis suppurativa hastalık şiddet grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık göstermemiş olup ayrıca hastalık şiddet skorları ile de korelasyon göstermemiştir. Çalışmamızda da Kozłowska ve ark. benzer şekilde hastalar obez ve obez olmayan şeklinde iki gruba ayrılmış ancak kontrol grup ile hasta grup arasında VKİ açısından anlamlı bir fark bulunmadığı için hastalar kendi içinde karşılaştırılmış ve Kozłowska ve ark. çalışmalarının tersine obez olan ve olmayan hastalar arasında E-FABP seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmamızda ayrıca hastalar metabolik sendroma sahip olan ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayrılmış ve E-FABP seviyeleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yine çalışmamızda Kozłowska ve ark. tersine hs-CRP düzeyleri ile E-FABP arasında bir korelasyon saptanmamıştır ($r=-0,101$ $p=0,514$). Çalışmamızda Yeung, Bagheri ve ark. çalışmalarının tersine yaş, VKİ, bel çevresi, sistolik kan basıncı, trigliserid düzeyleri, HDL-K düzeyleri ile E-FABP arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Furuhashi ve ark. çalışmasına benzer şekilde cinsiyete göre serum E-FABP seviyelerinde anlamlı bir farklılık görülmemiş, VKİ, sistolik kan basıncı, ALT, AST, total kolesterol, LDL ve AKŞ ile serum E-FABP arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Çalışmamız HS hastalarında serum E-FABP seviyelerini ve aynı zamanda bu hastalarda eşlik edebilen metabolik durumlarla E-FABP ilişkisini inceleyen ilk çalışma olup elde edilen bulguları diğer çalışmalarla tartışmak nispeten zordur. Çalışmamızda diğer çalışmalarda bildirilen E-FABP seviyeleri ile metabolik parametreler arasında korelasyon bulunmaması çalışma popülasyonumuzda metabolik parametrelerin nispeten normal sınırdan çok yüksek olmaması, Furuhashi ve ark., Bagheri ve ark. çalışmaları gibi metabolik parametrelerin diyabet hastalığı

etkisi altında aşıkâr bozulmamış olmasından veya hidradenitis suppurativa hastalığının doğası gereği henüz açıklanamayan faktörlerden kaynaklanmış olabilir. Ayrıca E-FABP'ın hastalarda daha yüksek seviyelerde görülmesine rağmen hastalık şiddeti ile ilişkisinin saptanmaması E-FABP'ın daha çok hastalığın etyopatogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Yapılan farklı çalışmalarda IL-1 β ve IL-17'nin E-FABP ile ilişkisi gösterilmiştir. Bu sitokinlerin HS patogenezinde de önemli rol oynaması E-FABP'ın HS patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (17,51,53,60,256).

Çalışmamızın kısıtlılıkları; seruma eş zamanlı olarak dokuda incelemesinin yapılmamış olması ve nispeten vaka sayısının az olmasıdır.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Bu araştırma hidradenitis suppurativa hastalarında serum E-FABP düzeyleri ve metabolik parametrelerle ilişkisinin ilk defa incelendiği özgün bir çalışmadır.
- Hasta grubunda serum E-FABP seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. ROC eğrisi ile kesme değeri hesaplandığında E-FABP kesme değeri 9,925 ng/mL ve üzerine çıktığında hastalık etmeni olabileceği, duyarlılığının 0,659 özgüllüğünün ise 0,622 olduğu tespit edilmiştir. E-FABP ile bu ilişkinin HS geliminde rolü bilinen diğer risk faktörlerinden (yaş, cinsiyet, VKİ) ve hs-CRP'den bağımsız etkisi çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde E-FABP düzeyindeki artışın diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak HS gelişim riskini arttırdığı saptanmıştır.
- Hidradenitis suppurativa hastalarında sağlıklı kontrollerde göre anlamlı derecede daha fazla sigara kullanma oranı görülmüştür.
- Hidradenitis suppurativa hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek trigliserid, sistolik kan basıncı, hs-CRP düzeyleri ve nabız sayısı; daha düşük HDL-K seviyeleri görülmüştür.
- Hastalarda metabolik sendrom varlığına göre değerlendirildiğinde MS olan ve olmayan gruplar arasında serum E-FABP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.
- Hastalarda obezite varlığına göre değerlendirildiğinde obezite olan ve olmayan gruplar arasında serum E-FABP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.
- Hidradenitis suppurativa metabolik parametrelerle ilişkili ek komorbiditeleri olan bir hastalıktır. Hastalık süresi arttıkça hastalarda metabolik sendromun prevelansı artmaktadır.
- Kilo ve bel çevresinin artışı hidradenitis suppurativa hastalık şiddetinin artışına katkı sağlayabilmektedir.

- hs-CRP düzeyleri Hurley evrelemesine göre değerlendirilen hastalık şiddeti arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Özet olarak çalışmamızda hidradenitis suppurativa hastalarında E-FABP düzeyleri ayrıntılı bir şekilde incelenmiş, hastalık şiddeti ve hastalığa eşlik eden metabolik bozukluklar ile ilişkisi ortaya çıkarılması hedeflenmiştir. E-FABP seviyeleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derece daha yüksek bulunmuş ancak obezite, metabolik sendrom ve hastalık şiddeti ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu nedenle bu çalışmaya göre E-FABP'nin hidradenitis suppurativa hastalık şiddeti veya metabolik durumlarla ilişkisinden daha çok patogenezi ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Ancak bu ilişkinin aydınlatılması için hem serum hem de doku düzeyinde geniş vaka serilerinde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Hidradenitis Suppurativa Hastalarında E-FABP Düzeylerinin Hastalık Şiddeti ve Metabolik Parametrelerle İlişkisinin Değerlendirilmesi

Hidradenitis suppurativa (HS), intertrijinal bölgelerde, kıl folikülleriyle ilişkili, rekürren ağrılı nodüller, apseler ve kötü kokulu akıntısı olan sinüs traktlarının oluşumu ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda HS'nin, obezite, dislipidemi, hipertansiyon, ateroskleroz, metabolik sendrom, diyabet, Crohn hastalığı, ankilozan spondilit ve bazı otoinflamatuvar hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yağ asidi bağlayıcı protein ailesi üyelerinden biri olan E-FABP ile ilgili yapılan çalışmalarda bu proteinin psoriasis, obezite, metabolik sendrom, ateroskleroz ve otoimmün hastalıklarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Tarafımızca literatürde HS'li hastalarda serum E-FABP düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada inflamatuvar bir deri hastalığı olan hidradenitis suppurativa hastalarında ve sağlıklı kontrol grubunda serum E-FABP düzeylerinin karşılaştırılması, ayrıca hastalık şiddeti ve metabolik parametreler ile serum E-FABP seviyelerinin ilişkisinin incelenmesi amaçlandı.

Çalışmaya 44 HS hastası ve 45 sağlıklı kişi dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunda hs-CRP, rutin biyokimya parametreleri, serum lipid profilleri ölçüldü. Serum E-FABP düzeyleri de ELISA yöntemi ile çalışıldı. Ayrıca hasta ve kontrol grubunda vücut kitle indeksi, tansiyon, nabız, bel çevresi ölçümleri not edildi. Elde edilen veriler SPSS 22.0 ve Minitab 18 programı ile analiz edildi.

Çalışmanın sonuçlarında; hasta ve kontrol grubunda serum E-FABP düzeylerinin ortanca değerleri sırasıyla 11,47 (10,56) ve 7,61 (9,17) olarak bulunmuş olup iki grup arasında serum E-FABP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,006$). Ancak serum E-FABP düzeyleri ile hastalık şiddet skorları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. HS gelişimi üzerine serum E-FABP ve hs-CRP düzeylerinin etkisi tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. E-FABP ve hs-CRP düzeylerindeki artışın HS gelişiminde etkili olduğu saptandı (sırasıyla; $p=0.011$ ve $p=0.017$). E-FABP ile bu ilişkinin HS gelişiminde rolü bilinen diğer risk faktörlerinden (yaş, cinsiyet, VKİ) ve hs-CRP'den bağımsız etkisi çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi ve E-FABP düzeyindeki artışın diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak HS gelişim riskini arttırdığı saptandı.

Bu çalışmaya göre E-FABP'nin hidradenitis suppurativa hastalık şiddeti veya metabolik durumlarla ilişkisinden daha çok patogenezi ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Ancak bu ilişkinin aydınlatılması için hem serum hem de doku düzeyinde geniş vaka serilerinde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: E-FABP, hastalık şiddeti, Hidradenitis suppurativa, hs-CRP, metabolik sendrom

ABSTRACT

Evaluation of the Relation of E-FABP Levels with Disease Severity and Metabolic Parameters in Hidradenitis Suppurativa Patients

Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic inflammatory disease characterized by the formation of recurrent painful nodules, abscesses and sinus tracts with foul smelling discharge associated with hair follicles in the intertriginous areas. Studies have shown that HS is associated with obesity, dyslipidemia, hypertension, atherosclerosis, metabolic syndrome, diabetes, Crohn's disease, ankylosing spondylitis and some autoinflammatory diseases. Studies on E-FABP, a member of the fatty acid binding protein family, suggest that this protein may be associated with psoriasis, obesity, metabolic syndrome, atherosclerosis and autoimmune diseases. To our knowledge, there is no study in the literature evaluating serum E-FABP levels in patients with HS. The aim of this study was to compare serum E-FABP levels in patients with hidradenitis suppurativa (HS), and healthy control subjects and to investigate the relationship between disease severity and metabolic parameters and serum E-FABP levels.

Forty four HS patients and 45 healthy subjects were included in the study. In the patient and control groups, hs-CRP, routine biochemistry parameters and serum lipid profiles were measured. Serum E-FABP levels were also determined by ELISA method. Body mass index, blood pressure, pulse rate and waist circumference measurements were also recorded in the patient and control groups. Obtained data were analyzed with SPSS 22.0 and Minitab 18 software.

In the results of the study, the median values of serum E-FABP levels in the patient and control groups were 11.47 (10.56) and 7.61 (9.17), respectively, and a statistically significant difference was found between the two groups in terms of serum E-FABP levels ($p=0.006$). However, no significant correlation was found between serum E-FABP levels and disease severity scores. The effect of serum E-FABP and hs-CRP levels on the development of HS was evaluated by univariate logistic regression analysis. Increased E-FABP and hs-CRP levels were found to be effective in the development of HS ($p=0.011$ and $p=0.017$, respectively). The effect of this relationship with E-FABP independent of other risk factors (age, gender, BMI) and hs-CRP, which are known to play a role in the development of HS, was evaluated by multivariate logistic regression analysis and it was found that an increase in E-FABP level increased the risk of HS development independent of other risk factors.

According to this study, E-FABP may be associated with the pathogenesis of hidradenitis suppurativa rather than with disease severity or metabolic conditions. However, further studies in large case series at both serum and tissue levels are needed to elucidate this relationship.

Key words: E-FABP, Disease severity, Hidradenitis suppurativa, hs-CRP, Metabolic syndrome

KAYNAKLAR

1. Cartron, A., & Driscoll, M. S. Comorbidities of hidradenitis suppurativa: a review of the literature. *International Journal of Women's Dermatology*, 2019; 5(5), 330-334.
2. Sabat, R., Jemec, G. B., Matusiak, Ł., Kimball, A. B., Prens, E., & Wolk, K. Hidradenitis suppurativa. *Nature Reviews Disease Primers*, 2020; 6(1), 18.
3. van Straalen, K. R., Prens, E. P., & Gudjonsson, J. E. Insights into hidradenitis suppurativa. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2022; 149(4), 1150-1161.
4. Jenkins, T., Isaac, J., Edwards, A., & Okoye, G. A. Hidradenitis suppurativa. *Dermatologic Clinics*. 2023; 41(3), 471-479.
5. Kaleta, K. P., Nikolakis, G., Hossini, A. M., Balthasar, O., Almansouri, D., Vaiopoulos, A., et al. Metabolic disorders/obesity is a primary risk factor in hidradenitis suppurativa: an immunohistochemical real-world approach. *Dermatology*, 2022; 238(2), 251-259.
6. Nguyen, T. V., Damiani, G., Orenstein, L. A., Hamzavi, I., & Jemec, G. B. Hidradenitis suppurativa: an update on epidemiology, phenotypes, diagnosis, pathogenesis, comorbidities and quality of life. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2021; 35(1), 50-61.
7. Ergun, T. Hidradenitis suppurativa and the metabolic syndrome. *Clinics in Dermatology*, 2018; 36(1), 41-47.
8. Hung, C. T., Chiang, C. P., Chung, C. H., Tsao, C. H., Chien, W. C., & Wang, W. M. Increased risk of cardiovascular comorbidities in hidradenitis suppurativa: A nationwide, population-based, cohort study in Taiwan. *The Journal of dermatology*, 2019; 46(10), 867-873.
9. Tzellos, T., Zouboulis, C. C., Gulliver, W., Cohen, A. D., Wolkenstein, P., & Jemec, G. B. E. Cardiovascular disease risk factors in patients with hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *British Journal of Dermatology*, 2015; 173(5), 1142-1155.
10. Alikhan, A., Lynch, P. J., & Eisen, D. B. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2009; 60(4), 539-561.
11. Shah, N. Hidradenitis suppurativa: a treatment challenge. *American family physician*, 2005; 72(8), 1547-1552.
12. Zhang, Y., & Li, B. E-FABP: regulator of immune function. *Oncoscience*, 2014; 1(6), 398.
13. Owczarczyk-Saczonek A, Czerwińska J, Orylska M, Placek W. Effect of methotrexate treatment on the expression of epidermal-fatty acid-binding protein (E-FABP) and apolipoproteins in patients with psoriasis. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2020;37(3):401-406
14. Dallaglio, K., Marconi, A., Truzzi, F., Lotti, R., Palazzo, E., Petrachi, T., ... & Pincelli, C. E-FABP induces differentiation in normal human keratinocytes and modulates the differentiation process in psoriatic keratinocytes in vitro. *Experimental dermatology*, 2013; 22(4), 255-261.
15. Jin, R., Hao, J., Yi, Y., Sauter, E., & Li, B. Regulation of macrophage functions by FABP-mediated inflammatory and metabolic pathways. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2021; 1866(8), 158964.
16. Yeung, D. C., Wang, Y., Xu, A., Cheung, S. C., Wat, N. M., Fong, D. Y., ... & Lam, K. S. Epidermal fatty-acid-binding protein: a new circulating biomarker associated with cardio-metabolic risk factors and carotid atherosclerosis. *European heart journal*, 2008; 29(17), 2156-2163
17. Rao, E., Singh, P., Li, Y., Zhang, Y., Chi, Y. I., Suttles, J., & Li, B. Targeting epidermal fatty acid binding protein for treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis. *BMC immunology*, 2015; 16, 1-12.

18. Durán-Vian, C., Arias-Loste, M. T., Hernández, J. L., Fernández, V., González, M., Iruzubieta, P., ... & González-López, M. A. High prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among hidradenitis suppurativa patients independent of classic metabolic risk factors. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2019; 33(11), 2131-2136.
19. Margesson, L. J., & Danby, F. W. Hidradenitis suppurativa. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2014; 28(7), 1013-1027.
20. BRUNSTING, H. A. Hidradenitis and other variants of acne. *AMA archives of dermatology and syphilology*, 1952; 65(3), 303-315.
21. Lane, J. E. Hidrosadenitis axillaris of Verneuil. *Archives of Dermatology and Syphilology*, 1933; 28(5), 609-614.
22. Chen, W., & Plewig, G. Should hidradenitis suppurativa/acne inversa best be renamed as "dissecting terminal hair folliculitis"? *Experimental dermatology*, 2017; 26(6), 544-547.
23. Ritz, J. P., & Buhr, H. J. Hidradenitis suppurativa. *Current Treatment Options in Infectious Diseases*, 2001; 3, 379-385.
24. Tilles, G. Verneuil and Verneuil's disease: an historical overview. In *Hidradenitis suppurativa* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2006, p. 4-10.
25. Jansen, T., & Plewig, G. Acne inversa. *International journal of dermatology*, 1998; 37(2), 96-100.
26. Patil, S., Apurwa, A., Nadkarni, N., Agarwal, S., Chaudhari, P., & Gautam, M. Hidradenitis suppurativa: inside and out. *Indian journal of dermatology*, 2018; 63(2), 91.
27. Fimmel, S., & Zouboulis, C. C. Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Dermato-endocrinology*, 2010; 2(1), 9-16.
28. Posso-De Los Rios, C. J., Sarfo, A., Ghias, M., Alhusayen, R., Hamzavi, I., Lowes, M. A., & Alavi, A. (2019). Proceeding report of the third symposium on Hidradenitis Suppurativa advances (SHSA) 2018.
29. Garg, A., Kirby, J. S., Lavian, J., Lin, G., & Strunk, A. Sex-and age-adjusted population analysis of prevalence estimates for hidradenitis suppurativa in the United States. *JAMA dermatology*, 2017; 153(8), 760-764.
30. Micheletti, R. G. Hidradenitis suppurativa: current views on epidemiology, pathogenesis, and pathophysiology. *Semin Cutan Med Surg*, 2014; 33(3 Suppl), S48-50.
31. Işık Mermutlu, S., & Kesinkaya, Z. Epidemiological And Clinical Characteristics Of Hidradenitis Suppurativa Patients: 10-Year Experience From A Single Tertiary Center Hidradenitis Süpurativa Hastalarının Epidemiyolojik Ve Klinik Özellikleri: Üçüncü Basamak Bir Merkezin 10 Yıllık Deneyimi. *Istanbul Tıp Fakultesi Dergisi*, 2023; 86(3).
32. Martorell, A., García-Martínez, F. J., Jiménez-Gallo, D., Pascual, J. C., Pereyra-Rodriguez, J., Salgado, L., & Vilarrasa, E. An update on hidradenitis suppurativa (Part I): epidemiology, clinical aspects, and definition of disease severity. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*, 2015; 106(9), 703-715.
33. Liy-Wong, C., Pope, E., & Lara-Corrales, I. Hidradenitis suppurativa in the pediatric population. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2015; 73(5), S36-S41.
34. Goldburg, S. R., Strober, B. E., & Payette, M. J. Hidradenitis suppurativa: current and emerging treatments. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2020; 82(5), 1061-1082.
35. Jfri, A. H., O'Brien, E. A., Litvinov, I. V., Alavi, A., & Netchiporouk, E. Hidradenitis suppurativa: comprehensive review of predisposing genetic mutations and changes. *Journal of cutaneous medicine and surgery*, 2019; 23(5), 519-527.
36. Moltrasio, C., Tricarico, P. M., Romagnuolo, M., Marzano, A. V., & Crovella, S. Hidradenitis suppurativa: A perspective on genetic factors involved in the disease. *Biomedicine*, 2022; 10(8), 2039.

37. Balić, A., Marinović, B., & Mokos, Z. B. The genetic aspects of hidradenitis suppurativa. *Clinics in Dermatology*, 2023; 41.5: 551-563.
38. Li, X., Jiang, L., Huang, Y., Ren, Z., Liang, X., & Wang, P. A gene dysfunction module reveals the underlying pathogenesis of hidradenitis suppurativa: an update. *Australasian Journal of Dermatology*, 2020; 61(1), e10-e14.
39. Wang, Z., Yan, Y., & Wang, B. γ -Secretase genetics of hidradenitis suppurativa: a systematic literature review. *Dermatology*, 2021; 237(5), 698-704.
40. Giamarellos-Bourboulis, E. J., Platzer, M., Karagiannidis, I., Kanni, T., Nikolakis, G., Ulrich, J., et al. High copy numbers of β -defensin cluster on 8p23. 1, confer genetic susceptibility, and modulate the physical course of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *Journal of Investigative Dermatology*, 2016; 136(8), 1592-1598.
41. Garcovich, S., Genovese, G., Moltrasio, C., Malvaso, D., & Marzano, A. V. PASH, PAPASH, PsAPASH, and PASS: The autoinflammatory syndromes of hidradenitis suppurativa. *Clinics in Dermatology*, 2021; 39(2), 240-247.
42. Vural, S., Gündoğdu, M., Gökpınar İli, E., Durmaz, C. D., Vural, A., Steinmüller-Magin, L., et al. Association of pyrin mutations and autoinflammation with complex phenotype hidradenitis suppurativa: a case-control study. *British Journal of Dermatology*, 2019; 180(6), 1459-1467.
43. Vellaichamy, G., Amin, A. T., Dimitrion, P., Hamzavi, Z., Zhou, L., Adrianto, I., et al. Recent advances in hidradenitis suppurativa: Role of race, genetics, and immunology. *Frontiers in Genetics*, 2022; 13, 918858.
44. Yu, W., Barrett, J., Liu, P., Parameswaran, A., Chiu, E. S., & Lu, C. P. Novel evidence of androgen receptor immunoreactivity in skin tunnels of hidradenitis suppurativa: Assessment of sex and individual variability. *British Journal of Dermatology*, 2021; 185(4), 855-858.
45. Vossen, A. R., van Straalen, K. R., Prens, E. P., & van der Zee, H. H. Menses and pregnancy affect symptoms in hidradenitis suppurativa: A cross-sectional study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2017; 76(1), 155-156.
46. Seivright, J. R., Villa, N. M., Grogan, T., Parvataneni, R. K., Thompson, A. M., Shi, V. Y., & Hsiao, J. L. Impact of pregnancy on hidradenitis suppurativa disease course: a systematic review and meta-analysis. *Dermatology*, 2022; 238(2), 260-266.
47. Abu Rached, N., Gambichler, T., Dietrich, J. W., Ocker, L., Seifert, C., Stockfleth, E., & Bechara, F. G. The role of hormones in hidradenitis suppurativa: a systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022; 23(23), 15250.
48. Matusiak, L., Bieniek, A., & Szepietowski, J. C. Increased Serum Tumour Necrosis Factor-in Hidradenitis Suppurativa Patients: Is There a Basis for Treatment with Anti-Tumour Necrosis Factor- α Agent'. *Acta dermato-venereologica*, 2009; 89(6), 601-603.
49. Jiménez-Gallo, D., De La Varga-Martínez, R., Ossorio-García, L., Albarrán-Planelles, C., Rodríguez, C., & Linares-Barrios, M. (2017). The clinical significance of increased serum proinflammatory cytokines, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate in patients with hidradenitis suppurativa. *Mediators of inflammation*, 2017.
50. Mozeika, E., Pilmane, M., Nürnberg, B. M., & Jemec, G. B. Tumour necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinase-2 are expressed strongly in hidradenitis suppurativa. *Acta dermato-venereologica*. 2013; 93 (3), p 301-304.
51. Van der Zee, H. H., de Ruyter, L., Van Den Broecke, D. G., Dik, W. A., Laman, J. D., & Prens, E. P. 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 . *British Journal of Dermatology*, 2011; 164(6), 1292-1298.
52. Pacific, K. P., Babbush, K. M., Johnston, A., Nosrati, A., & Cohen, S. R. 16358 Tumor necrosis factor alpha levels predict hidradenitis suppurativa activity. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2020; 83(6), AB61.

53. Moran, B., Sweeney, C. M., Hughes, R., Malara, A., Kirthi, S., Tobin, A. M., et al. Hidradenitis suppurativa is characterized by dysregulation of the Th17: Treg cell axis, which is corrected by anti-TNF therapy. *Journal of Investigative Dermatology*, 2017; 137(11), 2389-2395.
54. Kimball, A. B., Okun, M. M., Williams, D. A., Gottlieb, A. B., Papp, K. A., Zouboulis, C. C., ... & Jemec, G. B. Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. *New England Journal of Medicine*, 2016; 375(5), 422-434.
55. Grant, A., Gonzalez, T., Montgomery, M. O., Cardenas, V., & Kerdel, F. A. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2010; 62(2), 205-217.
56. Adams, D. R., Yankura, J. A., Fogelberg, A. C., & Anderson, B. E. Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection. *Archives of dermatology*, 2010; 146(5), 501-504.
57. Kimball, A. B., Jemec, G. B., Alavi, A., Reguiat, Z., Gottlieb, A. B., Bechara, F. G., ... & Muscianisi, E. Secukinumab in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (SUNSHINE and SUNRISE): Week 16 and week 52 results of two identical, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 trials. *The Lancet*, 2023; 401(10378), 747-761.
58. Fernandez-Crehuet, P., Haselgruber, S., Padial-Gomez, A., Vasquez-Chinchay, F., Fernandez-Ballesteros, M. D., López-Riquelme, I., ... & Molina-Leyva, A. Short-Term Effectiveness, Safety, and Potential Predictors of Response of Secukinumab in Patients with Severe Hidradenitis Suppurativa Refractory to Biologic Therapy: A Multicenter Observational Retrospective Study. *Dermatology and Therapy*, 2023; 13(4), 1029-1038.
59. Casseres, R. G., Prussick, L., Zancanaro, P., Rothstein, B., Joshipura, D., Saraiya, A., ... & Rosmarin, D. Secukinumab in the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: results of an open-label trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2020; 82(6), 1524-1526.
60. Kelly, G., Hughes, R., McGarry, T. V., Van Den Born, M., Adamzik, K., Fitzgerald, R., ... & Kirby, B. Dysregulated cytokine expression in lesional and nonlesional skin in hidradenitis suppurativa. *British Journal of Dermatology*, 2015; 173(6), 1431-1439.
61. Di Caprio, R., Balato, A., Caiazzo, G., Lembo, S., Raimondo, A., Fabbrocini, G., & Monfrecola, G. IL-36 cytokines are increased in acne and hidradenitis suppurativa. *Archives of Dermatological Research*, 2017; 309, 673-678.
62. Thomi, R., Kakeda, M., Yawalkar, N., Schlapbach, C., & Hunger, R. E. Increased expression of the interleukin-36 cytokines in lesions of hidradenitis suppurativa. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2017; 31(12), 2091-2096.
63. Hessam, S., Sand, M., Gambichler, T., Skrygan, M., Rüddel, I., & Bechara, F. G. Interleukin-36 in hidradenitis suppurativa: evidence for a distinctive proinflammatory role and a key factor in the development of an inflammatory loop. *British Journal of Dermatology*, 2018; 178(3), 761-767.
64. Tzanetakou, V., Kanni, T., Giatrakou, S., Katoulis, A., Papadavid, E., Netea, M. G., ... & Giamarellos-Bourboulis, E. J. Safety and efficacy of anakinra in severe hidradenitis suppurativa: a randomized clinical trial. *JAMA dermatology*, 2016; 152(1), 52-59.
65. Zarchi, K., Dufour, D. N., & Jemec, G. B. Successful treatment of severe hidradenitis suppurativa with anakinra. *JAMA dermatology*, 2013; 149(10), 1192-1194.
66. Leslie, K. S., Tripathi, S. V., Nguyen, T. V., Pauli, M., & Rosenblum, M. D. An open-label study of anakinra for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2014; 70(2), 243-251.
67. Schlapbach, C., Hänni, T., Yawalkar, N., & Hunger, R. E. Expression of the IL-23/Th17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2011; 65(4), 790-798.

68. Wolk, K., Warszawska, K., Hoeflich, C., Witte, E., Schneider-Burrus, S., Witte, K., ... & Sabat, R. Deficiency of IL-22 contributes to a chronic inflammatory disease: pathogenetic mechanisms in acne inversa. *The Journal of Immunology*, 2011; 186(2), 1228-1239.
69. Cline, A., & Pichardo, R. O. Successful treatment of hidradenitis suppurativa in the setting of Crohn disease with combination adalimumab and ustekinumab. *Dermatology Online Journal*, 2019; 25(9).
70. Kearney, N., Byrne, N., Kirby, B., & Hughes, R. Successful use of guselkumab in the treatment of severe hidradenitis suppurativa. *Clinical and Experimental Dermatology*, 2020; 45(5), 618-619.
71. Blok, J. L., Li, K., Brodmerkel, C., Horvátovich, P., Jonkman, M. F., & Horváth, B. Ustekinumab in hidradenitis suppurativa: clinical results and a search for potential biomarkers in serum. *British Journal of Dermatology*, 2016; 174(4), 839-846.
72. Niyonsaba, F., Ushio, H., Nakano, N., Ng, W., Sayama, K., Hashimoto, K., ... & Ogawa, H. Antimicrobial peptides human β -defensins stimulate epidermal keratinocyte migration, proliferation and production of proinflammatory cytokines and chemokines. *Journal of investigative dermatology*, 2007; 127(3), 594-604.
73. Schlapbach, C., Yawalkar, N., & Hunger, R. E. Human β -defensin-2 and psoriasin are overexpressed in lesions of acne inversa. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2009; 61(1), 58-65.
74. Hunger, R. E., Surovy, A. M., Hassan, A. S., Braathen, L. R., & Yawalkar, N. Toll-like receptor 2 is highly expressed in lesions of acne inversa and colocalizes with C-type lectin receptor. *British journal of dermatology*, 2008; 158(4), 691-697.
75. Tada, Y., Asahina, A., Takekoshi, T., Kishimoto, E., Mitsui, H., Saeki, H., ... & Tamaki, K. Interleukin 12 production by monocytes from patients with psoriasis and its inhibition by ciclosporin A. *British Journal of Dermatology*, 2006; 154(6), 1180-1183.
76. Cantó, E., Ricart, E., Monfort, D., González-Juan, D., Balanzó, J., Rodríguez-Sánchez, J. L., & Vidal, S. TNF α production to TLR2 ligands in active IBD patients. *Clinical Immunology*, 2006; 119(2), 156-165.
77. Preda-Naumescu, A., Ahmed, H. N., Mayo, T. T., & Yusuf, N. Hidradenitis suppurativa: an exploration of genetic perturbations and immune dysregulation. *International Journal of Dermatology and Venereology*, 2021; 4(02), 86-93.
78. Constantinou, C. A., Fragoulis, G. E., & Nikiphorou, E. Hidradenitis suppurativa: infection, autoimmunity, or both?. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 2019; 11, 1759720X19895488.
79. Sartorius, K., Killasli, H., Oprica, C., Sullivan, A., & Lapins, J. Bacteriology of hidradenitis suppurativa exacerbations and deep tissue cultures obtained during carbon dioxide laser treatment. *British Journal of Dermatology*, 2012; 166(4), 879-883.
80. Guet-Revillet, H., Coignard-Biehler, H., Jais, J. P., Quesne, G., Frapy, E., Poirée, S., et al. Bacterial pathogens associated with hidradenitis suppurativa, France. *Emerging infectious diseases*, 2014; 20(12), 1990.
81. Ring, H. C., Thorsen, J., Saunte, D. M., Lilje, B., Bay, L., Riis, P. T., ... & Jemec, G. B. The follicular skin microbiome in patients with hidradenitis suppurativa and healthy controls. *JAMA dermatology*, 2017; 153(9), 897-905.
82. Ring, H. C., Bay, L., Nilsson, M., Kallenbach, K., Miller, I. M., Saunte, D. M., ... & Jemec, G. B. Bacterial biofilm in chronic lesions of hidradenitis suppurativa. *British Journal of Dermatology*, 2017; 176(4), 993-1000.
83. Ring, H. C., Bay, L., Kallenbach, K., Miller, I. M., Prens, E., Saunte, D. M., ... & Jemec, G. B. Normal skin microbiota is altered in pre-clinical hidradenitis suppurativa. *Acta Dermato-Venereologica*, 2017; 97(2), 208-213.

84. Szántó, M., Dózsa, A., Antal, D., Szabó, K., Kemény, L., & Bai, P. Targeting the gut-skin axis—Probiotics as new tools for skin disorder management?. *Experimental dermatology*, 2019; 28(11), 1210-1218.
85. Lam, S. Y., Radjabzadeh, D., Eppinga, H., Nossent, Y. R. A., van der Zee, H. H., Kraaij, R., ... & Peppelenbosch, M. P. A microbiome study to explore the gut-skin axis in hidradenitis suppurativa. *Journal of Dermatological Science*, 2021; 101(3), 218-220.
86. Kam, S., Collard, M., Lam, J., & Alani, R. M. Gut Microbiome Perturbations in Patients with Hidradenitis Suppurativa: A Case Series. *The Journal of Investigative Dermatology*, 2020; 141(1), 225-228.
87. McCarthy, S., Barrett, M., Kirthi, S., Pellanda, P., Vlckova, K., Tobin, A. M., ... & O'Toole, P. W. Altered skin and gut microbiome in hidradenitis suppurativa. *Journal of Investigative Dermatology*, 2022; 142(2), 459-468.
88. Palanivel, J. A., & Millington, G. W. Obesity-induced immunological effects on the skin. *Skin Health and Disease*, 2023 3(3), e160.
89. Miller, I. M., Ellervik, C., Vinding, G. R., Zarchi, K., Ibler, K. S., Knudsen, K. M., et al. Association of metabolic syndrome and hidradenitis suppurativa. *JAMA dermatology*, 2014; 150(12), 1273-1280.
90. Shlyankevich, J., Chen, A. J., Kim, G. E., & Kimball, A. B. Hidradenitis suppurativa is a systemic disease with substantial comorbidity burden: a chart-verified case-control analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2014; 71(6), 1144-1150.
91. Revuz, J. E., Canoui-Poitaine, F., Wolkenstein, P., Viallette, C., Gabison, G., Pouget, F., et al. S. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2008; 59(4), 596-601.
92. Shah, A., Alhusayen, R., & Amini-Nik, S. The critical role of macrophages in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa. *Inflammation Research*, 2017; 66, 931-945.
93. Popko, K., Gorska, E., Stelmazczyk-Emmel, A., Plywaczewski, R., Stoklosa, A., Gorecka, D., et al. Proinflammatory cytokines IL-6 and TNF- α and the development of inflammation in obese subjects. *European journal of medical research*, 2010; 15, 1-3.
94. Melnik, B. C., John, S. M., Chen, W., & Plewig, G. T helper 17 cell/regulatory T-cell imbalance in hidradenitis suppurativa/acne inversa: the link to hair follicle dissection, obesity, smoking and autoimmune comorbidities. *British Journal of Dermatology*, 2018; 179(2), 260-272.
95. Yosipovitch, G., DeVore, A., & Dawn, A. Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2007; 56(6), 901-916.
96. Danby, F. W. Diet in the prevention of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2015; 73(5), S52-S54.
97. Barrea, L., Fabbrocini, G., Annunziata, G., Muscogiuri, G., Donnarumma, M., Marasca, C., ... & Savastano, S. 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*, 2018; 11(1), 57.
98. Fernandez, J. M., Marr, K. D., Hendricks, A. J., Price, K. N., Ludwig, C. M., Maarouf, M., ... & Shi, V. Y. Alleviating and exacerbating foods in hidradenitis suppurativa. *Dermatologic Therapy*, 2020; 33(6), e14246.
99. Weber, I., Giefer, J., & Martin, K. L. Effects of Exercise and Dietary Modifications on Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. *American Journal of Clinical Dermatology*, 2023; 1-15.
100. Acharya, P., & Mathur, M. Hidradenitis suppurativa and smoking: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2020; 82(4), 1006-1011.

101. König, A., Lehmann, C., Rompel, R., & Happle, R. Cigarette smoking as a triggering factor of hidradenitis suppurativa. *Dermatology*, 1999; 198(3), 261-264.
102. Kromann, C. B., Deckers, I. E., Esmann, S., Boer, J., Prens, E. P., & Jemec, G. B. E. Risk factors, clinical course and long-term prognosis in hidradenitis suppurativa: a cross-sectional study. *British Journal of Dermatology*, 2014; 171(4), 819-824.
103. Dessinioti, C., Zisimou, C., Tzanetakou, V., Ntritsos, G., Kontochristopoulos, G., & Antoniou, C. A retrospective institutional study of the association of smoking with the severity of hidradenitis suppurativa. *Journal of Dermatological Science*, 2017; 87(2), 206-207.
104. Schrader, A. M., Deckers, I. E., van der Zee, H. H., Boer, J., & Prens, E. P. Hidradenitis suppurativa: a retrospective study of 846 Dutch patients to identify factors associated with disease severity. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2014; 71(3), 460-467.
105. Liakou, A. I., Kontochristopoulos, G., Marnelakis, I., Tsantes, A. G., Papadakis, M., Alevizou, A., ... & Rigopoulos, D. Thyroid disease and active smoking may Be associated with more severe hidradenitis suppurativa: data from a prospective cross sectional single-center study. *Dermatology*, 2021; 237(1), 125-130.
106. Özkur, E., Karadağ, A. S., Üstüner, P., Aksoy, B., Eşme, P., Çalışkan, E., ... & Alpsoy, E. Clinical and demographic features of hidradenitis suppurativa: a multicentre study of 1221 patients with an analysis of risk factors associated with disease severity. *Clinical and experimental dermatology*, 2021; 46(3), 532-540.
107. Garg, A., Papagermanos, V., Midura, M., & Strunk, A. Incidence of hidradenitis suppurativa among tobacco smokers: a population-based retrospective analysis in the USA. *British Journal of Dermatology*, 2018; 178(3), 709-714.
108. Matusiak, Ł., Bieniek, A., & Szepietowski, J. C. Hidradenitis suppurativa and associated factors: still unsolved problems. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2009; 61(2), 362-365.
109. Nazary, M., Van Der Zee, H. H., Prens, E. P., Folkerts, G., & Boer, J. Pathogenesis and pharmacotherapy of Hidradenitis suppurativa. *European journal of pharmacology*, 2011; 672(1-3), 1-8.
110. Armstrong, A. W., Armstrong, E. J., Fuller, E. N., Sockolov, M. E., & Voyles, S. V. Smoking and pathogenesis of psoriasis: a review of oxidative, inflammatory and genetic mechanisms. *British Journal of Dermatology*, 2011; 165(6), 1162-1168.
111. Hana, A., Bookken, D., Henrich, C., Gratchev, A., Maas-Szabowski, N., Goerdts, S., & Kurzen, H. Functional significance of non-neuronal acetylcholine in skin epithelia. *Life sciences*, 2007; 80(24-25), 2214-2220.
112. Singh, R., Mohammed, A., Senthilnathan, A., Feldman, S. R., & Pichardo, R. O. Hidradenitis suppurativa may impact clothing patterns even in patients with mild disease and symptoms: an observational study. *British Journal of Dermatology*, 2022; 187(2), 250-251.
113. Boer, J. Should hidradenitis suppurativa be included in dermatoses showing koebnerization? Is it friction or fiction?. *Dermatology*, 2017; 233(1), 47-52.
114. Boer, J., & Jemec, G. B. Mechanical stress and the development of pseudo-comedones and tunnels in Hidradenitis suppurativa/Acne inversa. *Experimental dermatology*, 2016; 25(5), 396-397.
115. Faivre, C., Villani, A. P., Aubin, F., Lipsker, D., Bottaro, M., Cohen, J. D., ... & Rheumatism, C. Hidradenitis suppurativa (HS): an unrecognized paradoxical effect of biologic agents (BA) used in chronic inflammatory diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2016; 74(6), 1153-1159.
116. Navarro-Triviño, F. J., Sanchez-Parera, R., & Ruiz-Villaverde, R. Secukinumab-induced paradoxical hidradenitis suppurativa. *Dermatologic Therapy*, 2020; 33(1), e13150.

117. Pirro, F., Caldarola, G., De Simone, C., Moretta, G., Giovanardi, G., & Peris, K. Multiple paradoxical reactions during ixekizumab therapy. *Dermatologic Therapy*, 2019; 32(3), e12852.
118. Babino, G., D'Ambra, I., Fulgione, E., Alfano, R., Verolino, P., & Argenziano, G. Secukinumab-induced paradoxical hidradenitis suppurativa successfully treated with adalimumab. *International Journal of Dermatology*, 2022; 61(2), e79-e80.
119. Gkini, M. A., & Bewley, A. P. Development of hidradenitis suppurativa in a patient treated with ustekinumab for her psoriasis: A potential paradoxical reaction?. *Dermatologic therapy*, 2018; 31(6), e12742.
120. Marasca, C., Megna, M., Balato, A., Balato, N., Napolitano, M., & Fabbrocini, G. Secukinumab and hidradenitis suppurativa: friends or foes?. *JAAD Case Reports*, 2019; 5(2), 184-187.
121. Aithal, V., & Appaih, P. Lithium induced hidradenitis suppurativa and acne conglobata. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 2004; 70, 307.
122. Chaudhari, D., Vohra, R. R., Ali, M. A., Nadeem, H., Tarimci, B., Garg, T., et al. A Rare Phenomenon of Lithium-Associated Acne Inversa: A Case Series and Literature Review. *Cureus*, 2023; 15(3).
123. Gupta, A. K., Knowles, S. R., Gupta, M. A., Jaunkalns, R., & Shear, N. H. Lithium therapy associated with hidradenitis suppurativa: case report and a review of the dermatologic side effects of lithium. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1995; 32(2), 382-386.
124. Frew, J. W., Vekic, D. A., Woods, J. A., & Cains, G. D. Drug-associated hidradenitis suppurativa: A systematic review of case reports. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2018; 78(1), 217-219.
125. Goldburg, S. R., Strober, B. E., & Payette, M. J. Hidradenitis suppurativa: epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2020; 82(5), 1045-1058.
126. Wiseman, M. C. Hidradenitis suppurativa: a review. *Dermatologic therapy*, 2004; 17(1), 50-54.
127. Boer, J. Does obesity cause a distinct phenotype of hidradenitis suppurativa?. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2018; 32(5), e195-e196.
128. Sarfo, A., Butt, M., & Kirby, J. S. Periodic worsening, or flare, in hidradenitis suppurativa: the perspective of people with hidradenitis. *British Journal of Dermatology*, 2020; 182(1), 218-219.
129. Canoui-Poitrine, F., Revuz, J. E., Wolkenstein, P., Viallette, C., Gabison, G., Pouget, F., ... & Bastuji-Garin, S. Clinical characteristics of a series of 302 French patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2009; 61(1), 51-57.
130. Poli, F., Jemec, G. B., & Revuz, J. Clinical presentation. In *Hidradenitis suppurativa* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. 2006, pp. 11-24.
131. Ring, H. C., Theut Riis, P., Zarchi, K., Miller, I. M., Saunte, D. M., & Jemec, G. B. Prodromal symptoms in hidradenitis suppurativa. *Clinical and experimental dermatology*, 2017; 42(3), 261-265.
132. Snyder, C. L., Chen, S. X., & Porter, M. L. Obstacles to Early Diagnosis and Treatment of Hidradenitis Suppurativa: Current Perspectives on Improving Clinical Management. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 2023; 1833-1841.
133. Kokolakis, G., Wolk, K., Schneider-Burrus, S., Kalus, S., Barbus, S., Gomis-Kleindienst, S., & Sabat, R. Delayed diagnosis of hidradenitis suppurativa and its effect on patients and healthcare system. *Dermatology*, 2020; 236(5), 421-430.
134. Saunte, D. M., Boer, J., Stratigos, A., Szepletowski, J. C., Hamzavi, I., Kim, K. H., ... & Jemec, G. B. Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *British journal of dermatology*, 2015; 173(6), 1546-1549.

135. Garg, A., Neuren, E., Cha, D., Kirby, J. S., Ingram, J. R., Jemec, G. B., ... & Strunk, A. Evaluating patients' unmet needs in hidradenitis suppurativa: Results from the Global Survey Of Impact and Healthcare Needs (VOICE) Project. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2020; 82(2), 366-376.
136. Von der Werth, J. M., & Williams, H. The natural history of hidradenitis suppurativa. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2000; 14(5), 389-392.
137. Dudink, K., Aarts, P., Ardon, C. B., Vossen, A. R., Koster, S. B., Van den Bosch, J. F., ... & van der Zee, H. H. Prevalence and clinical characteristics of hidradenitis suppurativa phenotypes in a large Dutch cohort. *Dermatology*, 2022; 238(3), 600-602.
138. Canoui-Poitrine, F. Le Thuaud, A., Revuz, J. E., Viallette, C., Gabison, G., Poli, F., ... & Bastuji-Garin, S. Identification of three hidradenitis suppurativa phenotypes: latent class analysis of a cross-sectional study. *Journal of Investigative Dermatology*, 2013; 133(6), 1506-1511.
139. van der Zee, H. H., & Jemec, G. B. New insights into the diagnosis of hidradenitis suppurativa: clinical presentations and phenotypes. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2015; 73(5), S23-S26.
140. Boer, J., & Weltevreden, E. F. Hidradenitis suppurativa or acne inversa. A clinicopathological study of early lesions. *British Journal of Dermatology*, 1996; 135(5), 721-725.
141. von Laffert, M., Stadie, V., Wohlrab, J., & Marsch, W. C. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: bilocated epithelial hyperplasia with very different sequelae. *British Journal of Dermatology*, 2011; 164(2), 367-371.
142. Sellheyer, K., & Krahl, D. "Hidradenitis suppurativa" is acne inversa! An appeal to (finally) abandon a misnomer. *International journal of dermatology*, 2005; 44(7), 535-540.
143. Castelli, E., Orlando, E., Porcasi, R., Tilotta, G., Pistone, G., Bongiorno, M. R., & Wollina, U. Histopathological progression of hidradenitis suppurativa/acne inversa: A morphological study with a closer look on the early changes of the folliculosebaceous apocrine apparatus. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 2022; 172(5-6), 126-134.
144. Sartorius, K., Emtestam, L., Jemec, G. B. E., & Lapins, J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *British Journal of Dermatology*, 2009; 161(4), 831-839.
145. Kimball, A. B., Kerdel, F., Adams, D., Mrowietz, U., Gelfand, J. M., Gniadecki, R., ... & Jemec, G. B. Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Annals of internal medicine*, 2012; 157(12), 846-855.
146. Zouboulis, C. C., Desai, N., Emtestam, L., Hunger, R. E., Ioannides, D., Juhász, I., ... & Jemec, G. B. E. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2015; 29(4), 619-644.
147. Zouboulis, C. C., Tzellos, T., Kyrgidis, A., Jemec, G. B. E., Bechara, F. G., Giamarellos-Bourboulis, E. J., ... & Kimball, A. B. Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. *British journal of dermatology*, 2017; 177(5), 1401-1409.
148. Revuz, J. Hidradenitis suppurativa. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2009; 23(9), 985-998.
149. Pink, A., Anzengruber, F., & Navarini, A. A. Acne and hidradenitis suppurativa. *British Journal of Dermatology*, 2018; 178(3), 619-631.
150. Gold, D. A., Reeder, V. J., Mahan, M. G., & Hamzavi, I. H. The prevalence of metabolic syndrome in patients with hidradenitis suppurativa. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2014; 70(4), 699-703.
151. González-López, M. A., Hernández, J. L., Lacalle, M., Mata, C., López-Escobar, M., López-Mejías, R., et al. Increased prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with hidradenitis suppurativa (HS). *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2016; 75(2), 329-335.

152. Egeberg, A., Gislason, G. H., & Hansen, P. R. Risk of major adverse cardiovascular events and all-cause mortality in patients with hidradenitis suppurativa. *JAMA dermatology*, 2016; 152(4), 429-434.
153. Garg, A., Neuren, E., & Strunk, A. Hidradenitis suppurativa is associated with polycystic ovary syndrome: a population-based analysis in the United States. *Journal of Investigative Dermatology*, 2018; 138(6), 1288-1292.
154. Phan, K., Huo, Y. R., Charlton, O., & Smith, S. D. Hidradenitis suppurativa and thyroid disease: systematic review and meta-analysis. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 2020; 24(1), 23-27.
155. Miller, I. M., Vinding, G., Sørensen, H. A., Rytgaard, H., Mogensen, U. B., Ellervik, C., & Jemec, G. B. Thyroid function in hidradenitis suppurativa: a population-based cross-sectional study from Denmark. *Clinical and Experimental Dermatology*, 2018; 43(8), 899-905.
156. Chen, W. T., & Chi, C. C. Association of hidradenitis suppurativa with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA dermatology*, 2019; 155(9), 1022-1027.
157. Garg, A., Hundal, J., & Strunk, A. Overall and subgroup prevalence of Crohn disease among patients with hidradenitis suppurativa: a population-based analysis in the United States. *JAMA dermatology*, 2018; 154(7), 814-818.
158. Almuhan, N., Finstad, A., & Alhusayen, R. Association between hidradenitis suppurativa and inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Dermatology*, 2021; 237(5), 740-747.
159. Garg, A., Malviya, N., Strunk, A., Wright, S., Alavi, A., Alhusayen, R., ... & Naik, H. B. Comorbidity screening in hidradenitis suppurativa: evidence-based recommendations from the US and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2022; 86(5), 1092-1101.
160. Wertenteil, S., Strunk, A., & Garg, A. Overall and subgroup prevalence of acne vulgaris among patients with hidradenitis suppurativa. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2019; 80(5), 1308-1313.
161. Jastrzab, B., Szepietowski, J. C., & Matusiak, Ł. Hidradenitis suppurativa and follicular occlusion syndrome: where is the pathogenetic link?. *Clinics in Dermatology*. 2023; 41.5: 576-583.
162. Ureña-Paniego, C., Gamissans-Cañada, M., Molina-Leyva, A., & Román, J. Pilonidal Sinus Disease is Associated with Severe Hidradenitis Suppurativa in a Spanish Cohort. *Acta Dermato-Venereologica*, 2023; 103.
163. Tannenbaum, R., Strunk, A., & Garg, A. Overall and subgroup prevalence of pyoderma gangrenosum among patients with hidradenitis suppurativa: a population-based analysis in the United States. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2019; 80(6), 1533-1537.
164. Gasparic, J., Theut Riis, P., & Jemec, G. B. Recognizing syndromic hidradenitis suppurativa: a review of the literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2017; 31(11), 1809-1816.
165. Jung, J. M., Lee, K. H., Kim, Y. J., Chang, S. E., Lee, M. W., Choi, J. H., ... & Lee, W. J. Assessment of overall and specific cancer risks in patients with hidradenitis suppurativa. *JAMA dermatology*, 2020; 156(8), 844-853.
166. Tzellos, T., & Zouboulis, C. C. Review of comorbidities of hidradenitis suppurativa: implications for daily clinical practice. *Dermatology and Therapy*, 2020; 10, 63-71.
167. Jourabchi, N., Fischer, A. H., Cimino-Mathews, A., Waters, K. M., & Okoye, G. A. Squamous cell carcinoma complicating a chronic lesion of hidradenitis suppurativa: a case report and review of the literature. *International wound journal*, 2017; 14(2), 435-438.
168. Lavogiez, C., Delaporte, E., Darras-Vercambre, S., Martin De Lassalle, E., Castillo, C., Mirabel, X., ... & Mortier, L. Clinicopathological study of 13 cases of squamous cell carcinoma complicating hidradenitis suppurativa. *Dermatology*, 2010; 220(2), 147-153.

169. Lewandowski, M., Świerczewska, Z., & Barańska-Rybak, W. Hidradenitis suppurativa: a review of current treatment options. *International Journal of Dermatology*, 2022; 61(9), 1152-1164.
170. Ingram, J. R., Collier, F., Brown, D., Burton, T., Burton, J., Chin, M. F., ... & Salad, A. A. British Association of Dermatologists guidelines for the management of hidradenitis suppurativa (acne inversa) 2018. *British Journal of Dermatology*, 2019; 180(5), 1009-1017.
171. Seyed Jafari, S. M., Hunger, R. E., & Schlapbach, C. Hidradenitis suppurativa: current understanding of pathogenic mechanisms and suggestion for treatment algorithm. *Frontiers in medicine*, 2020; 7, 68.
172. Matusiak, Ł., Szczęch, J., Kaaz, K., Lelonek, E., & Szepietowski, J. C. Clinical characteristics of pruritus and pain in patients with hidradenitis suppurativa. *Acta dermato-venereologica*, 2018; 98(2), 191-194.
173. Patel, Z. S., Hoffman, L. K., Buse, D. C., Grinberg, A. S., Afifi, L., Cohen, S. R., ... & Seng, E. K. Pain, psychological comorbidities, disability, and impaired quality of life in hidradenitis suppurativa. *Current pain and headache reports*, 2017; 21, 1-8.
174. Boer, J., & Jemec, G. B. E. Resorcinol peels as a possible self-treatment of painful nodules in hidradenitis suppurativa. *Clinical and experimental dermatology*, 2010; 35(1), 36-40.
175. Clemmensen, O. J. Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. *International journal of dermatology*, 1983; 22(5), 325-328.
176. García-Martínez, F. J., Vilarrasa Rull, E., Salgado-Boquete, L., Martorell, A., Pascual, J. C., Hernández-Martín, Á., ... & Alfageme-Roldán, F. Intralesional corticosteroid injection for the treatment of hidradenitis suppurativa: a multicenter retrospective clinical study. *Journal of Dermatological Treatment*, 2021; 32(3), 286-290.
177. Jemec, G. B., & Wendelboe, P. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1998; 39(6), 971-974.
178. Mendonça, C. O., & Griffiths, C. E. M. Clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa. *British journal of dermatology*, 2006; 154(5), 977-978.
179. Gener, G., Canoui-Poitrine, F., Revuz, J. E., Faye, O., Poli, F., Gabison, G., ... & Bastuji-Garin, S. Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: a series of 116 consecutive patients. *Dermatology*, 2009; 219(2), 148-154.
180. Dessinioti, C., Zisimou, C., Tzanetakou, V., Stratigos, A., & Antoniou, C. Oral clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa: a prospective study and 1-year follow-up. *Clinical and experimental dermatology*, 2016; 41(8), 852-857.
181. Yao, Y., Jørgensen, A. H., Ring, H. C., & Thomsen, S. F. Effectiveness of clindamycin and rifampicin combination therapy in hidradenitis suppurativa: a 6-month prospective study. *British Journal of Dermatology*, 2021; 184(3), 552-553.
182. Van Der Zee, H. H., Boer, J., Prens, E. P., & Jemec, G. B. The effect of combined treatment with oral clindamycin and oral rifampicin in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatology*, 2009; 219(2), 143-147.
183. Bettoli, V., Zauli, S., Borghi, A., Toni, G., Minghetti, S., Ricci, M., & Virgili, A. Oral clindamycin and rifampicin in the treatment of hidradenitis suppurativa-acne inversa: a prospective study on 23 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2014; 28(1), 125-126.
184. Ochi, H., Tan, L. C., & Oon, H. H. The effect of oral clindamycin and rifampicin combination therapy in patients with hidradenitis suppurativa in Singapore. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 2018; 37-39.

185. Caro, R. D. C., Cannizzaro, M. V., Botti, E., Di Raimondo, C., Di Matteo, E., Gaziano, R., & Bianchi, L. Clindamycin versus clindamycin plus rifampicin in hidradenitis suppurativa treatment: clinical and ultrasound observations. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2019; 80(5), 1314-1321.
186. Albrecht, J., Baine, P. A., Ladizinski, B., Jemec, G. B., & Bigby, M. Long-term clinical safety of clindamycin and rifampicin combination for the treatment of hidradenitis suppurativa. A Critically Appraised Topic. *British Journal of Dermatology*, 2019; 180(4), 749-755.
187. Join-Lambert, O., Coignard, H., Jais, J. P., Guet-Revillet, H., Poirée, S., Fraitag, S., et al. Efficacy of rifampin-moxifloxacin-metronidazole combination therapy in hidradenitis suppurativa. *Dermatology*, 2011; 222(1), 49-58.
188. Alikhan, A., Sayed, C., Alavi, A., Alhusayen, R., Brassard, A., Burkhart, C., ... & Poulin, Y. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part I: Diagnosis, evaluation, and the use of complementary and procedural management. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2019; 81(1), 76-90.
189. Hendricks, A. J., Hsiao, J. L., Lowes, M. A., & Shi, V. Y. A comparison of international management guidelines for hidradenitis suppurativa. *Dermatology*, 2021; 237(1), 81-96.
190. Boer, J., & Nazary, M. Long-term results of acitretin therapy for hidradenitis suppurativa. Is acne inversa also a misnomer?. *British Journal of Dermatology*, 2011; 164(1), 170-175.
191. Gulliver, W., Zouboulis, C. C., Prens, E., Jemec, G. B., & Tzellos, T. Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 2016; 17(3), 343-351.
192. Tsiogka, A., Liakou, A. I., Agiasofitou, E., Gregoriou, S., Stratigos, A., Rigopoulos, D., & Kontochristopoulos, G. Adalimumab-induced paradoxical psoriasis treated with biologics targeting the IL-17/IL-23 axis in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatology*, 2023; 1-5.
193. Burzi, L., Repetto, F., Ribero, S., Mastorino, L., Quaglino, P., & Dapavo, P. Paradoxical psoriasiform reactions during treatment with adalimumab for hidradenitis suppurativa: Real-life experience and therapeutic response to other biological drugs. *Dermatologic Therapy*, 2022; 35(12), e15866.
194. Kanelleas, A., Efthymiou, O., Routsis, E., Sgouros, D., Pappa, G., Tsourelis Nikita, E., ... & Katoulis, A. Clinical and Epidemiological Characteristics of Hidradenitis Suppurativa Patients with Paradoxical Psoriasiform Reactions following Treatment with Adalimumab. *Skin Appendage Disorders*, 2022; 8(5), 415-418.
195. Montero-Vilchez, T., Pozo-Román, T., Sánchez-Velicia, L., Vega-Gutiérrez, J., Arias-Santiago, S., & Molina-Leyva, A. Ustekinumab in the treatment of patients with hidradenitis suppurativa: multicenter case series and systematic review. *Journal of Dermatological Treatment*, 2022; 33(1), 348-353.
196. Takeda, K., Kikuchi, K., Kanazawa, Y., Yamasaki, K., & Aiba, S. Ustekinumab treatment for hidradenitis suppurativa. *The Journal of dermatology*, 2019; 46(12), 1215-1218.
197. Gulliver, W. P., Jemec, G. B. E., & Baker, K. A. Experience with ustekinumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2012; 26(7), 911-914.
198. Valenzuela-Ubiña, S., Jiménez-Gallo, D., Villegas-Romero, I., Rodríguez-Mateos, M. E., & Linares-Barrios, M. Effectiveness of ustekinumab for moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: A case series. *Journal of Dermatological Treatment*, 2022; 33(2), 1159-1162.
199. Romaní, J., Vilarrasa, E., Martorell, A., Fuertes, I., Ciudad, C., & Molina-Leyva, A. Ustekinumab with intravenous infusion: results in hidradenitis suppurativa. *Dermatology*, 2020; 236(1), 21-24.

200. Świerczewska, Z., Lewandowski, M., Surowiecka, A., & Barańska-Rybak, W. Immunomodulatory Drugs in the Treatment of Hidradenitis Suppurativa Possibilities and Limitations. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022; 23(17), 9716.
201. Verdolini, R., Clayton, N., Smith, A., Alwash, N., & Mannello, B. Metformin for the treatment of hidradenitis suppurativa: a little help along the way. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2013; 27(9), 1101-1108.
202. Mortimer, P. S., Dawber, R. P. R., GALE, M. A., & Moore, R. A. A double-blind controlled cross-over trial of cyproterone acetate in females with hidradenitis suppurativa. *British Journal of Dermatology*, 1986; 115(3), 263-268.
203. Joseph, M. A., Jayaseelan, E., Ganapathi, B., & Stephen, J. Hidradenitis suppurativa treated with finasteride. *Journal of dermatological treatment*, 2005; 16(2), 75-78.
204. Randhawa, H. K., Hamilton, J., & Pope, E. Finasteride for the treatment of hidradenitis suppurativa in children and adolescents. *JAMA dermatology*, 2013; 149(6), 732-735.
205. Babbush, K. M., Andriano, T. M., & Cohen, S. R. Antiandrogen therapy in hidradenitis suppurativa: finasteride for females. *Clinical and Experimental Dermatology*, 2022; 47(1), 86-92.
206. Mota, F., Machado, S., & Selores, M. Hidradenitis suppurativa in children treated with finasteride—a case series. *Pediatric Dermatology*, 2017; 34(5), 578-583.
207. Lee, A., & Fischer, G. A case series of 20 women with hidradenitis suppurativa treated with spironolactone. *Australasian Journal of Dermatology*, 2015; 56(3), 192-196.
208. Magalhães, R. F., Rivitti-Machado, M. C., Duarte, G. V., Souto, R., Nunes, D. H., Chaves, M., ... & Ramos, A. M. C. Consensus on the treatment of hidradenitis suppurativa-Brazilian Society of Dermatology. *Anais brasileiros de dermatologia*, 2019; 94, 7-19.
209. Brocard, A., Knol, A. C., Khammari, A., & Dréno, B. Hidradenitis Suppurativa and Zinc: A New Therapeutic Approach A Pilot Study. *Dermatology*, 2007; 214(4), 325-327.
210. Vossen, A. R., van Doorn, M. B., van der Zee, H. H., & Prens, E. P. Apremilast for moderate hidradenitis suppurativa: results of a randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2019; 80(1), 80-88.
211. van der Zee, H. H., Prens, E. P., & Boer, J. Deroofing: a tissue-saving surgical technique for the treatment of mild to moderate hidradenitis suppurativa lesions. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2010; 63(3), 475-480.
212. Tierney, E., Mahmoud, B. H., Hexsel, C., Ozog, D., & Hamzavi, I. Randomized control trial for the treatment of hidradenitis suppurativa with a neodymium-doped yttrium aluminium garnet laser. *Dermatologic surgery*, 2009; 35(8), 1188-1198.
213. Hazen, P. G., & Hazen, B. P. Hidradenitis suppurativa: successful treatment using carbon dioxide laser excision and marsupialization. *Dermatologic surgery*, 2010; 36(2), 208-213.
214. Theut Riis, P., Saunte, D. M., Sigsgaard, V., Wilken, C., & Jemec, G. B. E. Intense pulsed light treatment for patients with hidradenitis suppurativa: beware treatment with resorcinol. *Journal of Dermatological Treatment*, 2018; 29(4), 385-387.
215. Wilden, S., Friis, M., Tuettenberg, A., Staubach-Renz, P., Wegner, J., Grabbe, S., & von Stebut, E. Combined treatment of hidradenitis suppurativa with intense pulsed light (IPL) and radiofrequency (RF). *Journal of Dermatological Treatment*, 2021; 32(5), 530-537.
216. Piccolo, D., Di Marcantonio, D., Crisman, G., Cannarozzo, G., Sannino, M., Chiricozzi, A., & Chimenti, S. Unconventional use of intense pulsed light. *BioMed research international*, 2014; 2014.
217. Gold, M., Bridges, T. M., Bradshaw, V. L., & Boring, M. ALA-PDT and blue light therapy for hidradenitis suppurativa. *Journal of drugs in dermatology: JDD*, 2004; 3(1 Suppl), S32-S35.

218. Geoghegan, L., Rodrigues, R., Harrison, C. J., & Rodrigues, J. N. The use of botulinum toxin in the management of hidradenitis suppurativa: a systematic review. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*, 2022; 10(11).
219. Furuhashi, M., & Hotamisligil, G. S. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nature reviews Drug discovery*, 2008; 7(6), 489-503.
220. Madsen, P., Rasmussen, H. H., Leffers, H., Honoré, B., & Celis, J. E. Molecular cloning and expression of a novel keratinocyte protein (psoriasis-associated fatty acid-binding protein [PA-FABP]) that is highly up-regulated in psoriatic skin and that shares similarity to fatty acid-binding proteins. *Journal of Investigative Dermatology*, 1992; 99(3), 299-305.
221. Kozłowska, D., Myśliwiec, H., Harasim-Symbor, E., Milewska, A. J., Chabowski, A., & Flisiak, I. Serum fatty acid binding protein 5 (FABP5) as a potential biomarker of inflammation in psoriasis. *Molecular Biology Reports*, 2021; 48(5), 4421-4429.
222. Lee, J., Kim, B., Chu, H., Zhang, K., Kim, H., Kim, J. H., ... & Lee, K. H. FABP5 as a possible biomarker in atopic march: FABP5-induced Th17 polarization, both in mouse model and human samples. *EBioMedicine*, 2020; 58.
223. Shinzawa, M., Dogru, M., Den, S., Ichijima, T., Higa, K., Kojima, T., ... & Shimazaki, J. Epidermal fatty acid-binding protein: A novel marker in the diagnosis of dry eye disease in sjögren syndrome. *International journal of molecular sciences*, 2018; 19(11), 3463.
224. Yin, D., Hao, J., Jin, R., Yi, Y., Bodduluri, S. R., Hua, Y., ... & Li, B. Epidermal Fatty Acid-Binding Protein Mediates Depilatory-Induced Acute Skin Inflammation. *Journal of investigative dermatology*, 2022; 142(7), 1824-1834.
225. Uma, R. S., Naresh, K. N., D'Cruz, A. K., Mulherkar, R., & Borges, A. M. Metastasis of squamous cell carcinoma of the oral tongue is associated with down-regulation of epidermal fatty acid binding protein (E-FABP). *Oral oncology*, 2007; 43(1), 27-32.
226. Panel, E. Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Arch Intern Med*, 1998; 158, 1855-1867.
227. Expert Panel on Detection, E. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *Jama*, 2001; 285(19), 2486-2497.
228. Lee, J. H., Kwon, H. S., Jung, H. M., Kim, G. M., & Bae, J. M. Prevalence and comorbidities associated with hidradenitis suppurativa in Korea: a nationwide population-based study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2018; 32(10), 1784-1790.
229. Hammud, A., Avitan-Hersh, E., & Khamaysi, Z. Clinical-Epidemiological Characteristics of Hidradenitis Suppurativa: A Retrospective Cohort Study from a Tertiary Care Centre in Northern Israel. *Journal of Clinical Medicine*, 2023; 12(12), 3921.
230. Karvar, M., Panayi, A. C., Alavi, A., Baziar, Z., & Orgill, D. P. Trends in the management of hidradenitis suppurativa in the Middle East region: a systematic review. *International Journal of Dermatology*, 2021; 60(11), e440-e448.
231. Altunışık, N., & Şener, S. Hidradenitis Suppurativa: A 9-Year Retrospective Study from Malatya, Turkey. *Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology*, 2019; 29(2).
232. Vural, S., Gündoğdu, M., Akay, B. N., Boyvat, A., Erdem, C., Koçyiğit, P., et al. Hidradenitis suppurativa: clinical characteristics and determinants of treatment efficacy. *Dermatologic Therapy*, 2019; 32(5), e13003.
233. Naik, H. B., Paul, M., Cohen, S. R., Alavi, A., Suárez-Fariñas, M., & Lowes, M. A. Distribution of self-reported hidradenitis suppurativa age at onset. *JAMA dermatology*, 2019; 155(8), 971-973.
234. Bianchi, L., Caposiena Caro, R. D., Ganzetti, G., Molinelli, E., Dini, V., Oranges, T., ... & Offidani, A. M. Sex-related differences of clinical features in hidradenitis suppurativa: analysis of an Italian-based cohort. *Clinical and Experimental Dermatology*, 2019; 44(5), e177-e180.

235. Mammadlı, K., Bilgiç, A., & Alpsoy, E. Hidradenitis suppurativa: chronology of the onset of the disease symptoms and their gender differences: a single-center case series of 100 patients. *TURKDERM-Turkish Archives of Dermatology and Venereology*, 2023; 57(3), 87-93.
236. Dessinioti, C., Tzanetakou, V., Zisimou, C., Kontochristopoulos, G., & Antoniou, C. A retrospective study of the characteristics of patients with early-onset compared to adult-onset hidradenitis suppurativa. *International Journal of Dermatology*, 2018; 57(6), 687-691.
237. Deckers, I. E., van der Zee, H. H., Boer, J., & Prens, E. P. Correlation of early-onset hidradenitis suppurativa with stronger genetic susceptibility and more widespread involvement. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2015; 72(3), 485-488.
238. Yang, J. H., Moon, J., Kye, Y. C., Kim, K. J., Kim, M. N., Ro, Y. S., ... & Korean Society for Acne Research. Demographic and clinical features of hidradenitis suppurativa in Korea. *The Journal of dermatology*, 2018; 45(12), 1389-1395.
239. Kohorst, J. J., Kimball, A. B., & Davis, M. D. Systemic associations of hidradenitis suppurativa. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2015; 73(5), S27-S35.
240. Vazquez, B. G., Alikhan, A., Weaver, A. L., Wetter, D. A., & Davis, M. D. Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County, Minnesota. *Journal of Investigative Dermatology*, 2013; 133(1), 97-103.
241. Özkur, E., Erdem, Y., Altunay, İ. K., Demir, D., Dolu, N. Ç., Serin, E., & Çerman, A. A. Serum irisin level, insulin resistance, and lipid profiles in patients with hidradenitis suppurativa: a case-control study. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 2020; 95, 708-713.
242. Sabat, R., Chanwangpong, A., Schneider-Burrus, S., Metternich, D., Kokolakis, G., Kurek, A., ... & Sterry, W. Increased prevalence of metabolic syndrome in patients with acne inversa. *PloS one*, 2012; 7(2), e31810.
243. Miller, I. M., Ahelhoff, O., Vinding, G., Brasch Mogensen, U., Ring, H. C., Ellervik, C., & BE Jemec, G. 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 Dermatovenerologica Croatica*, 2018; 26(4), 289-289.
244. Juhl, C. R., Miller, I. M., Jemec, G. B., Kanters, J. K., & Ellervik, C. Hidradenitis suppurativa and electrocardiographic changes: a cross-sectional population study. *British Journal of Dermatology*, 2018; 178(1), 222-228.
245. Miller, I. M., Ring, H. C., Prens, E. P., Rytgaard, H., Mogensen, U. B., Ellervik, C., & Jemec, G. B. Leukocyte profile in peripheral blood and neutrophil-lymphocyte ratio in hidradenitis suppurativa: a comparative cross-sectional study of 462 cases. *Dermatology*, 2016; 232(4), 511-519.
246. Riis, P. T., Søeby, K., Saunte, D. M., & Jemec, G. B. E. Patients with hidradenitis suppurativa carry a higher systemic inflammatory load than other dermatological patients. *Archives of dermatological research*, 2015; 307, 885-889.
247. Warren, W. G., Osborn, M., Yates, A., Wright, K., & EO'Sullivan, S. The emerging role of fatty acid binding protein 5 (FABP5) in cancers. *Drug Discovery Today*, 2023; 103628.
248. Kawaguchi, K., Senga, S., Kubota, C., Kawamura, Y., Ke, Y., & Fujii, H. High expression of fatty acid-binding protein 5 promotes cell growth and metastatic potential of colorectal cancer cells. *FEBS open bio*, 2016; 6(3), 190-199.
249. Ohata, T., Yokoo, H., Kamiyama, T., Fukai, M., Aiyama, T., Hatanaka, Y., et al. A. Fatty acid-binding protein 5 function in hepatocellular carcinoma through induction of epithelial-mesenchymal transition. *Cancer medicine*, 2017; 6(5), 1049-1061.
250. Liu, H. P., Wang, J. W., & Zheng, K. B. Effects of fatty acid binding protein-5 silencing on proliferation, apoptosis, invasion of human glioma cells and expressions of CD44+ and CD133+. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2016; 20(28), 4142.

251. Zhang, S., Liu, H., Li, H., Wu, M., Yu, Y., Li, F., & Cheng, X. Differential CRABP-II and FABP5 expression patterns and implications for medulloblastoma retinoic acid sensitivity. *RSC advances*, 2018; 8(25), 14048-14055.
252. McKillop, I. H., Girardi, C. A., & Thompson, K. J. Role of fatty acid binding proteins (FABPs) in cancer development and progression. *Cellular Signalling*, 2019; 62, 109336.
253. Owada, Y., Suzuki, I., Suzuki, R., Kondo, H., Takano, H., Yamanaka, H., ... & Noda, T. Altered water barrier function in epidermal-type fatty acid binding protein-deficient mice. *Journal of investigative dermatology*, 2002; 118(3), 430-435.
254. Sugawara, T., Nemoto, K., Adachi, Y., Yamano, N., Tokuda, N., Muto, M., ... & Owada, Y. Reduced size of sebaceous gland and altered sebum lipid composition in mice lacking fatty acid binding protein 5 gene. *Experimental dermatology*, 2012; 21(7), 543-546.
255. Yamane, Y., Moriyama, K., Yasuda, C., Miyata, S., Aihara, M., Ikezawa, Z., & Miyazaki, K. New horny layer marker proteins for evaluating skin condition in atopic dermatitis. *International archives of allergy and immunology*, 2009; 150(1), 89-101.
256. Zhang, Y., Li, Q., Rao, E., Sun, Y., Grossmann, M. E., Morris, R. J., ... & Li, B. Epidermal fatty acid binding protein promotes skin inflammation induced by high-fat diet. *Immunity*, 2015; 42(5), 953-964.
257. Bagheri, R., Qasim, A. N., Mehta, N. N., Terembula, K., Kapoor, S., Braunstein, S., ... & Reilly, M. P. Relation of plasma fatty acid binding proteins 4 and 5 with the metabolic syndrome, inflammation and coronary calcium in patients with type-2 diabetes mellitus. *The American journal of cardiology*, 2010; 106(8), 1118-1123.
258. Furuhashi, M., Sakuma, I., Morimoto, T., Higashiura, Y., Sakai, A., Matsumoto, M., ... & Ueda, S. Independent and distinct associations of FABP4 and FABP5 with metabolic parameters in type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in Endocrinology*, 2020; 11, 575557.
259. Furuhashi, M., Ogura, M., Matsumoto, M., Yuda, S., Muranaka, A., Kawamukai, M., ... & Miura, T. Serum FABP5 concentration is a potential biomarker for residual risk of atherosclerosis in relation to cholesterol efflux from macrophages. *Scientific reports*, 2017; 7(1), 217.
260. Watarai, A., Amoh, Y., Maejima, H., Hamada, Y., & Katsuoka, K. Nestin expression is increased in the suprabasal epidermal layer in psoriasis vulgaris. *Acta dermato-venereologica*, 2013; 93(1), 39-43.
261. Kuijpers, A. L., Bergers, A. M. G., Siegenthaler, P., Zeeuwen, P. L. J. M., Van De Kerkhof, P. C. M., et al. Skin-derived antileukoproteinase (SKALP) and epidermal fatty acid-binding protein (E-FABP): two novel markers of the psoriatic phenotype that respond differentially to topical steroid. 1997; 77, 14-19.
262. Miyake, T., Ogawa, E., Mikoshiba, A., Kobayashi, A., Hosoe, H., Kashiwabara, S., ... & Okuyama, R. Epidermal-type FABP is a predictive marker of clinical response to systemic treatment and ultraviolet therapy in psoriatic skin lesions. *Journal of dermatological science*, 2012; 68(3), 199-202.