T.C.

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

HİDRADENİTİS SÜPÜRATİVA: EPİDEMİYOLOJİ, KLİNİK ÖZELLİKLER VE KOMORBİD İLİŞKİLER

DR. GÖKHAN KAYA

İSTANBUL

EYLÜL 2022

T.C.

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

HİDRADENİTİS SÜPÜRATİVA: EPİDEMİYOLOJİ, KLİNİK ÖZELLİKLER VE KOMORBİD İLİŞKİLER

DR. GÖKHAN KAYA

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Özlem SU KÜÇÜK

İSTANBUL

EYLÜL 2022

TEZ ONAY FORMU

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Ensttitüsü Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nın tıpta uzmanlık öğrencisi Gökhan KAYA'nın ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı 'HİDRADENİTİS SÜPÜRATİVA: EPİDEMİYOLOJİ, KLİNİK ÖZELLİKLER VE KOMORBİD İLİŞKİLER' başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Özlem SU KÜÇÜK

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri:

Prof. Dr. Nahide ONSUN

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Prof. Dr. Özlem SU KÜÇÜK

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Doç. Dr. Anıl GÜLSEL BAHALI

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Prof. Dr. Dilek Bıyık Özkaya

İstanbul Acıbadem Üniversitesi

Teslim Tarihi : …../…./2022

Savunma Tarihi : …../…../2022

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Üniversitemiz tarafından onaylanan Tıpta Uzmanlık tezimin, Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan "**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge"** kapsamında …… referans numarası ve 'HİDRADENİTİS SÜPÜRATİVA: EPİDEMİYOLOJİ, KLİNİK ÖZELLİKLER VE KOMORBİD İLİŞKİLER' başlığı ile söz konusu yönergenin 6. ve 7. maddelerinde belirtilen koşullar haricinde YÖK Ulusal Tez Merkezi ve Bezmialem Vakıf Üniversitesi tarafından basılı (kağıt) ve/veya elektronik formatta arşivleme ve açık erişim olarak kullanıma açma iznini verdiğimi bildiririm.

Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Dr. Gökhan KAYA

BEYAN FORMU

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, tarafımdan üretildiğini ve Bezmialem Vakıf Üniversitsi Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.

Tarih

Gökhan KAYA

İmzası

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitiminin başından itibaren değerli tüm bilgi ve deneyimlerini bizlere aktaran, mesleki tecrübelerinden her zaman yararlandığım, eğitimimin her aşamasında desteklerini hissettiğim *Sayın Prof. Dr. Nahide ONSUN*'a,

Tezimin planlanmasından sürdürülmesine kadar her basamağında desteğini hissettiğim, bu süreçte kendisine hayran olduğum, örnek bir bilim insanları, tez danışmanım *Sayın Prof. Dr. Özlem Su KÜÇÜK*'e ve *Sayın Doç. Dr. Fatma Pelin ÖZGEN*'e,

Asistanlık eğitimimin başından beri bilgi ve tecrülerinden her zaman istifade ettiğim *Sayın Doç. Dr. Nazan YILMAZ*'a, *Sayın Doç. Dr. Anıl Gülsel BAHALI*'ya, *Uz. Dr. Nazan TAŞLIDERE*'ye ve *Uz. Dr. Didem DİZMAN*'a,

Sakarya Üniversitesi'nde asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden her zaman istifade ettiğim ve sonrasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi'nde eğitim almam konusunda beni yönlendiren *Sayın Doç. Dr. Bahar SEVİMLİ DİKİCİER*'e, *Sayın Doç. Dr. Mahizer ERGÜN YALDIZ* ve *Sayın Doç. Dr. Berna SOLAK*'a,

Uzmanlık eğitimin boyunca birlikte mesai yaptığımız asistanlık süresi boyunca birlikte güzel anılar biriktirdiğimiz *Uz. Dr. Aliye Sevdem GÜLCAN, Uz. Dr. Tahsin Çağdaş AKASLAN, Dr. Begüm YURTSEVER GÜNEŞ, Dr. Ömer MERT ve Dr.Bengisu GÜÇKAN IŞIK*'a,

Klinikte çalışma sürecimiz boyunca her zaman yardımımıza koşan tüm klinik hemşireleri ve sekreter arkadaşlarımıza,

Son olarak bugünlere ulaşabilmemi sağlayan, ihtiyacım olan her anımda yanımda olan, eğitim hayatım boyunca desteğini esirgemeyen canım aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gökhan KAYA

ÖZET

Kaya G, Hidradenitis süpürativa: Epidemiyoloji, Klinik Özellikler ve Komorbid ilişkiler, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul 2022. Hidradenitis süpürativa, aksilla, kasık ve meme altındaki apokrin bezi taşıyan deri alanını etkileyen, uzun süreli, tekrarlayıcı, ağrılı, sinüs traktüsleri ve skarla sonuçlanabilen derin yerleşimli nodül ve abseler ile giden kronik inflamatuar bir hastalıktır. Sıklıkla 2-4. 10 yılda ortaya çıkmakla birlikte kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha fazla görülmektedir. HS'nın mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da, lezyon oluşumunun pilosebase-apokrin ünite içindeki foliküler hiperkeratoz ve oklüzyon gelişiminden kaynaklı olduğuna inanılmaktadır. İnflamatuar sitokinlerin merkezi rolünün yanı sıra genetik, mikroorganizmalar ve hormonlar gibi faktörlerin hastalık patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Tek merkezden yürütülen bu çalışmada HS'nın demografik ve klinik özelliklerini araştırdık ve hastalık şiddetinin risk faktörlerini belirledik. Toplamda 72 kadın ve 121 erkek hastayı içeren 193 hasta ile çalışma fırsatı bulduk. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 34.51±12.11 yıl, ortalama hastalık süresi 5.94±6.65 yıl idi. Kohortumuzdaki HS'lı bireylerde ailesel geçiş oranı % 21,8 bulunmuştur. HS'nın önemli bir parçası olduğu foliküler oklüzyon tetratı sorgulamasında hastaların % 6.7'sinde saçlı derinin dissekan selüliti, % 10.9'unda akne konglobata ve %35.8'inde pilonidal sinüs mevcuttu. Toplamda 5 hasta FOT'nın tamamını karşılıyordu. Hastaların % 61.1'i Evre I, % 24.4'ü Evre II ve % 14.5'i Evre III idi. Çalışmaya dahil edilen popülasyonda 93 hastada (% 48,2) en az bir komorbidite eşlik etmekteydi ve en sık görüleni psikiyatrik komorbiditeler iken ikinci ve üçüncü sırada diyabetes mellitus ve hipertansiyon görülmektedir. Lojistik regresyon analizinde kategorik değişkenler ile cinsiyet değişkeni arasındaki ilişkiler irdelendiğinde ise vücut kitle indeksi grupları, alkol kullanımı, çalışma, akne vulgaris, saçlı derinin dissekan selüliti, akne konglobata, pilonidal sinus ve hurley değişkenleri için bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Daha şiddetli hastalık hastalık süresi, sigara paket/yıl sayısı, erkek cinsiyet, kasık, kalça, abdomen, baş-boyun, genital ve ense-sırt tutulumu ile ilişklendirildi. Çalışmaya ait sonuçlarımız HS hastalarının demografik, klinik ve komorbid özellikleri hakkında veri sağlamakta ve literatüre katkıda bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hidradenitis Süpürativa, Epidemiyoloji, Klinik Görünüm, Hurley, Komorbidite

ABSTRACT

Kaya G, Hidradenitis suppurativa: Epidemiology, Clinical Features and Comorbid Relations, Bezmialem Vakıf University, Department of Skin and Venereal Diseases, Thesis in Specialization in Medicine, Istanbul 2022. Hidradenitis suppurativa is a long-term, recurrent disease affecting the apocrine gland-bearing skin area under the axilla, groin and breast. It is a chronic inflammatory disease with painful, deep-seated nodules and abscesses that may result in sinus tracts and scarring. Although it occurs frequently in 2-4 10 years, it is seen 3 times more in women than in men. Although the mechanism of HS has not been fully elucidated, lesion formation is believed to result from follicular hyperkeratosis and occlusion development within the pilosebaceous-apocrine unit. In addition to the central role of inflammatory cytokines, factors such as genetics, microorganisms and hormones have been shown to play a role in the pathogenesis of the disease. In this single-center study, we investigated the demographic and clinical features of HS and determined the risk factors for disease severity. We had the opportunity to work with 193 patients, including 72 female and 121 male patients in total. The mean age of the patients participating in the study was 34.51±12.11 years, and the mean disease duration was 5.94±6.65 years. The familial transmission rate in individuals with HS in our cohort was 21.8%. In the investigation of follicular occlusion tetrad, of which HS is an important part, 6.7% of the patients had dissecting cellulitis of the scalp, 10.9% had acne conglobata, and 35.8% had pilonidal sinus. In total, 5 patients have the all follicular occlusion tetrad is a symptom complex. 61.1% of the patients were Stage I, 24.4% were Stage II and 14.5% were Stage III. In the population included in the study, 93 patients (48.2%) were accompanied by at least one comorbidity, and psychiatric comorbidities were the most common, followed by diabetes mellitus and hypertension in the second and third place. When the relationships between the categorical variables and the gender variable were examined in the logistic regression analysis, the findings for BMI groups, alcohol use, work, acne vulgaris, dissecan cellulitis of scalp, acne conglobata, pilonidal disease and hurley variables were found

to be statistically significant. More severe disease was associated with disease duration, number of cigarette packs/year, male gender, groin, hip, abdomen, head-neck, genital, and neck-back involvement. Our results of the study provide data on the demographic, clinical and comorbid characteristics of HS patients and contribute to the literature.

Keywords: Hidradenitis Supurativa, Epidemiology, Clinical Appearance, Hurley, Comorbidity

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORM……ii

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI……..……..iii

BEYAN FORMU……..……...……..iv

TEŞEKKÜR……..……v

ÖZET……...……...…vi

ABSTRACT. ……...……...……..…vii

İÇİNDEKİLER……...…..ix

TABLOLAR DİZİNİ……...…xiii

ŞEKİLLER DİZİNİ…….....xivxiv

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ……..xv

1.GİRİŞ VE AMAÇ…….……1

2.GENEL BİLGİLER……...….…….……..2

2.1. Hidradenitis Süpürativa……2

2.1.1. Tarihçe…….....2

2.1.2.Apokrin Ter Bezleri……...…..…3

2.1.3.Etimoloji……..…..……4

2.1.4.Epidemiyoloji…….…….…..…....4

2.1.5.Patogenez…….…….……7

2.1.5.1.Genetik Faktörler……..……8

2.1.5.2.İnflamasyon……..…….…….9

2.1.5.3. Bakteriya……..…….…….…….10

2.1.5.4.Obezite ve Diyet Modifikasyonları…….……...….10

2.1.5.5.Mekanik Stres…….……..10

2.1.5.6.Sigara…….……11

2.1.5.7. Hormonlar…….……...…11

2.1.5.8. İlaçlar…….……...11

2.1.5.9. Sitokinler…….…….….12

2.1.6. KLINIK……...13

2.1.7.KLİNİK GİDİŞAT……..14

2.1.8.HASTALIK ŞİDDET İNDEKSLERİ……....15

2.1.8.1. Hurley Sınıflandırması……....15

2.1.8.2. Sartorius Şiddet Skalası……..…16

2.1.8.3. Hidradenitis Süpürativa Hekim Global Değerlendirme Skoru……..19

2.1.8.4. Hidradenitis Süpürativa Şiddet İndeksi (HSŞİ)……...20

2.1.8.5. Hidradenitis Süpürativa Klinik Yanıt Skoru(HiSCR)……....20

2.1.8.6. Uluslararası Hidradenitits Süpürativa Şiddet Skorlama Sistemi (IHS4)…….……...34

2.1.8.7.Hidradenitis Süpürativa Şiddet Değerlendirmesi (Severity Assessment of Hidradenitis Suppurativa (SAHS) score)……..….……...22

2.1.9.TANI……..……..…….…23

2.1.10.TANIDA GECİKME…….……...…….26

2.1.11. AYIRICI TANI…….…….…...27

2.1.12. PATOLOJİ……....…30

2.1.13. IMMUNOHİSTOKİMYA……31

2.1.14. KOMORBİTİDE VE BİRLİKTE OLDUĞU DURUMLAR…..……..31

2.1.14.1. Cilt Tutulumlu Olanlar……31

2.1.14.2. Romatolojik Tutulumlu Olanlar…….33

2.1.14.3. Obezite ve Metabolik Sendrom……33

2.1.14.4. İnflamatuar Barsak Hastalıkları…….34

2.1.14.5. Depresyon ve Ruh Sağlığı Bozukluğu…….….35

2.1.14.6. İlişkili Kanserler……35

2.1.15. KOMPLİKASYONLAR…….…….36

2.1.16. YAŞAM KALİTESİ……...…….37

2.1.17. TEDAVİ……37

2.1.17.1. Hayat Tarzı Değişiklikleri ve İkincil Önleme Yöntemleri……....38

2.1.17.2. Yara ve cilt bakımı……38

2.1.17.3. Ağrı Yönetimi……...…….……39

2.1.17.4. Medikal Tedavi……..…..……..39

2.1.17.4.1. Topikal Klindamisin……...39

2.1.17.4.2. Oral Tetrasiklin…….….40

2.1.17.4.3. Oral Klindamisin-Rifampisin Kombinasyonu…….....…40

2.1.17.4.4. Oral Rifampin-Moksifloksasin-Metronidazol Kombinasyon Tedavisi...……...40

2.1.17.4.5. Ertapenem……..……41

2.1.17.4.6. Dapson……..…….....41

2.1.17.4.7. Oral Retinoidler……..…….....41

2.1.17.4.8. Hormon Tedavileri……...…...41

2.1.17.4.9. Biyolojik Ajanlar…….....…42

2.1.17.4.10.Işık Terapisi ve Lazerler……..43

2.1.17.4.11. Cerrahi Tedavi Seçenekleri……....43

2.1.17.4.12. Diğer Tedavi Yöntemleri…….……..……..…44

2.1.17.4.13. Gelecekteki Tedavi Hedefleri…….……..…..44

3. GEREÇ VE YÖNTEM…….……..…45

3.1. Araştırmanın Tipi…….…….…...45

3.2.Örnekler ve Verilerin Toplanması…….…….….…45

3.3. Ölçekler…….…46

3.4. İstatistiksel Yöntemler…….……...46

3.5. Mali Kaynak……..…….……..46

3.6. Etik kurul onayı…….…..46

4. BULGULAR……..…….…..……..….47

5. TARTIŞMA…….…….…….…….62

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER……..……..71

7. KAYNAKLAR……..…….……75

8. ÖZGEÇMİŞ……..……...…….100

9. EKLER……..……102

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1.1: Hidradenitis Süpürativa Tarihçesi.....2

Tablo 1.2: Hidradenitis Supprativa için Tarihsel İsimlendirme Önerileri……...….. 4

Tablo 1.3: Kuzey Amerika ve Avrupa'da hidradenitis süpürativa prevalansı tahmini için kullanılan metodoloji, popülasyon ve veri kaynakları……..……6

Tablo 1.4: Hidradenitis Suprrativada Hurley Evrelemesi …….……15

Tablo 1.5: Sartorius Skorlaması …….…..…….17

Tablo 1.6: Modifiye Hidradenitis Suppurativa Skoru……..……..18

Tablo 1.7: HS Hekimin Global Değerlendirme Skoru …….….……20

Tablo 1.8: Hidradenitis Süpürativa Şiddet İndeksi (HSŞİ) ……...……21

Tablo 1.9: Uluslararası Hidradenitis Süpürativa Şiddet Skorlama Sistemi (IHS4) .22

Tablo 1.10: Hidradenitis Süpürativa Şiddet Değerlendirmesi (Severity Assessment of Hidradenitis Suppurativa (SAHS) score) …….…….23

Tablo 1.11: Hidradenitis suppurativa teşhisine yardımcı olan sorular……..……....24

Tablo 1.12: Hidradenitis Suppurativa'nın Sonografik Kriterleri…….……..…25

Tablo 1.13: Hurley ve Sonografik puanlamanın karşılaştırılması…….……26

Tablo 1.14: Hidradenitis Supprativada Ayırıcı Tanı…….…….……28

Tablo 1.15: Folliküler oklüzyon tetradı ……..…..…….32

Tablo 1.16: Hidradenitis suppurativa ile ilişkili komplikasyonlar…….….…...36

Tablo 4.1: Hastaların sosyodemografik, klinik ve komorbid özellikleri……..…....47

Tablo 4.2: Pediatrik popülasyonun sosyodemografik özellikleri……..….48

Tablo 4.3: Hastaların Cinsiyet Özelliklerine Göre Tutulum Alanları ……...49

Tablo 4.4: Hurley Evrelendirmesi için Ordinal Regresyon Sonuçları…….……..50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1: İnsan aksiller salgı bezleri…….…… 3

Şekil 1.2: Hidradenitis suppurativa patogenezinde rol oynayan predispozanfaktörler. ……. ……..…...……8

Şekil 1.3: Aksillar bölgede Hurley Evre I HS lezyonu olan bir hastanın klinik görünümü……..…….……16

Şekil 4.1: Hastaların yaş ve cinsiyetlere göre dağılım grafiği ……...……. 47

Şekil 4.2: Tanıda gecikme süresinin cinsiyetlere göre analizi …….……48

Şekil 4.3: Hasta popülasyonunda alkol tüketim sıklığı ……...…….49

Şekil 4.4: Populasyonun çalışma durumlarının cinsiyete göre analizi …….……50

Şekil 4.5: Popülasyonun eğitim düzeyi diyagramı ……...……51

Şekil 4.6: Hastaların atak öncesi prodromal semptomlarının cinsiyete göre analizi …….51

Şekil 4.7: Hastaların atak sıklığının cinsiyete göre analizi ……..……....….52

Şekil 4.8: Popülasyondaki akne vulgaris öyküsünün cinsiyete göre analizi ……53

Şekil 4.9: DSC, AC, PS ve HS'dan oluşan FOT'nın cinsiyetlere göre analizi……54

Şekil 4.10: Popülasyonun hastalık şiddet ölçeklendirmesi (Hurley evrelendirmesi).54

Şekil 4.11: HS hastalarına eşlik eden komorbid durumların cinsiyete göre analizi …….55

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AC: Akne Congloblata (Akne Konglobata)

Aİ: Akne İnversa

AISI: Akne İnversa Şiddet İndeksi

AKN: Akne Keloidalis Nuka

APP: Amiloid Öncü Proteini

AV: Akne Vulgaris

CK: Sitokeratin

CXCL: Kemokin ligandı

CH: Crohn Hastalığı

DCS: Dissecan Cellulitis of Scalp (Saç Derisinin Dissekan Selüliti)

DDD: Dowling Degos Disease (Dowling degos hastalığı)

DM: Diyabetes Mellitus

DS: Down Sendromu

DLQI: Dermatology Life Quality Index (Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi)

FOT: Foliküler Oklüzyon Tetradı

FMF : Familial Mediterranean Fever (Ailevi Akdeniz Ateşi)

GA: Güven Aralığı

HSSI: Hidradenitis Süpürativa Şiddet İndeksi (HSŞİ)

HiSCR: Hidradenitis Süpürativa Klinik Yanıt Skoru

Hs-PGA: Hidradenitis Süpürativa Hekimin Global Değerlendirmesi

HS: Hidradenitis Süpürativa

HSS: Modifiye Hidradenitis Suppurativa Skoru

HT: Hipertansiyon

İBH: İnflamatuar Barsak Hastalığı

ICD: "International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems" (Uluslararası İstatistiksel Hastalık Sınıflandırması ve İlgili Sağlık Sorunları)

IL: İnterlökin

IHS4 : Hidradenitis Süpürativa Şiddet Skoru Sistemi (Hidradenitis Suppurativa Severity Score System)

INF: İnterferon

ILOF: İnflammatory disorder of apocrine glands (inflamatuar ve/veya ağrılı nodüllerin sayısı)

IPL: Intense Pulsed Light

JAK-STAT: Janus kinases, signal transducer and activator of transcription proteins

MMP: Matriks Metalloproteinaz

MEFV: Mediterranean fever

mSS: Modifiye Sartorius Skorlaması

NAYKH: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

NCSTN: Nicastrin

Nd:YAG: Neodymium-Doped Yttrium Aluminum Garnet

NSAİİ: Non Steroid Anti-İnflamatuar İlaç

NMSC: Non-melanom deri kanseri

OKS: Oral Kontra Septifler

OR: Odds ratio

PAPA: Piyojenik Artrit, Piyoderma Gangrenozum, Akne

PAPASH: Piyojenik Artrit, Piyoderma Gangrenozum, Akne, HS

PASH: Piyoderma gangrenozum, akne, HS

PASS: Piyoderma gangrenosum, akne kongloblata, HS, seronegatif spondiloartropati)

PG: Piyoderma Gangrenozum

PsAPASH: Psöriatik Artrit, Piyoderma Gangrenozum, Akne, HS

PS: Pilonidal Sinüs

PSENEN: Presenilin enhancer, gamma-secretase subunit

PSEN1: Presenilin 1

PSTPIP1: Prolin-Serin-Treonin-Fosfataz Protein 1

PRR: Patern Recognation Reseptor

PsA: Psoriatik artrit

RA: Romatoid artrit

SAPHO: Sinovit, Akne, Püstüloz, Hiperosteoz, Osteit

SAHS: Hidradenitis Süpürativa Şiddet Değerlendirmesi (Severity Assessment of Hidradenitis Suppurativa Score)

SHK: Skuamöz Hücreli Karsinom

SpA: Spondiloartropati

SVO: Serebro Vasküler Olay

SOS-HS: Clinical-sonographic scoring system (HS'nin sonografik skorlaması)

Th: Yardımcı T Hücresi

TNF: Tümör nekrozis faktör

ÜK : Ülseratif kolit

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VAS: Görsel analog skala (Visual Analogue Scale)

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Hidradenitis suppurativa, aksilla, kasık ve meme altındaki apokrin bezi taşıyan deri alanını etkileyen, uzun süreli, tekrarlayıcı, ağrılı, sinüs traktüsleri ve skarla sonuçlanabilen derin yerleşimli nodül ve abseler ile giden kronik inflamatuar bir hastalıktır. Sıklıkla en sık 2-4. 10 yılda ortaya çıkmakla birlikte kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha fazla görülmektedir. Hastalığın görülme sıklığı farklı çalışmalarda elde edilen verilerle %0,03-4,1 arasında değişmektedir.

Hidradenitis süpürativa belirgin bir morbiditeye sahiptir ve yaşam kalitesini ölçmeye yönelik çok sayıda test, diğer pek çok dermatolojik hastalığa göre Hidradenitis süpürativa hastalarında belirgin fiziksel, sosyal ve emosyonel problemler yaşadıklarını göstermektedir.

Hidradenitis süpürativa patogenezinde foliküler pilosebase ünitenin inflamatuvar sürecinin en önemli etmen olduğu düşünülmektedir. Genetik olarak yatkın bireylerde, patogeneze katkı sağlayan ve tetikleyici diğer faktörler mikrobiyom ve inflamatuar cevap, diyet, sigara mekanik stres ve hormonal faktörler olduğu düşünülmektedir. Hidradenitis süpürativa'ya inflamatuar bağırsak hastalıkları, endokrin ve metabolik hastalıklar, foliküler oklüzyon hastalıkları, genetik bozukluklar, eklem hastalıkları gibi diğer otoimmün ve otoinflamatuar hastalıklarla birlikte görülmesi; altta yatan bir immun sistem bozukluğunun olduğunu, hastalığın sadece bir deri hastalığı değil aynı zamanda sistemik inflamatuar bir hastalık olduğunu düşündürmektedir.

Hidradenitis suppurativa için tam bir medikal kür yapacak tedavi yöntemi bulunmamasına rağmen, tedavide hem medikal hem de cerrahi tedavi seçenekleri kullanılabilmektedir. Sıklıkla medikal tedavi ile cerrahi tedaviler kombine edilerek remisyon hedeflenmiştir.

Bu uzmanlık tezi projesinin amacı; hastaların yaşam kalitesi üzerinde önemli derecede olumsuz etkiye sahip, patogenezi net olarak aydınlatılamamış ve bu nedenle etkili tedavilerin hala eksik olduğu hidradenitis suppurativa'nın; merkezimize başvuran hastalar üzerinden epidemiyoloji, klinik özellikler ve eşlik eden hastalıklar ile ilgili verileri incelemek ve hastalığı daha iyi analiz etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hidradenitis Süpürativa

2.1.1. Tarihçe

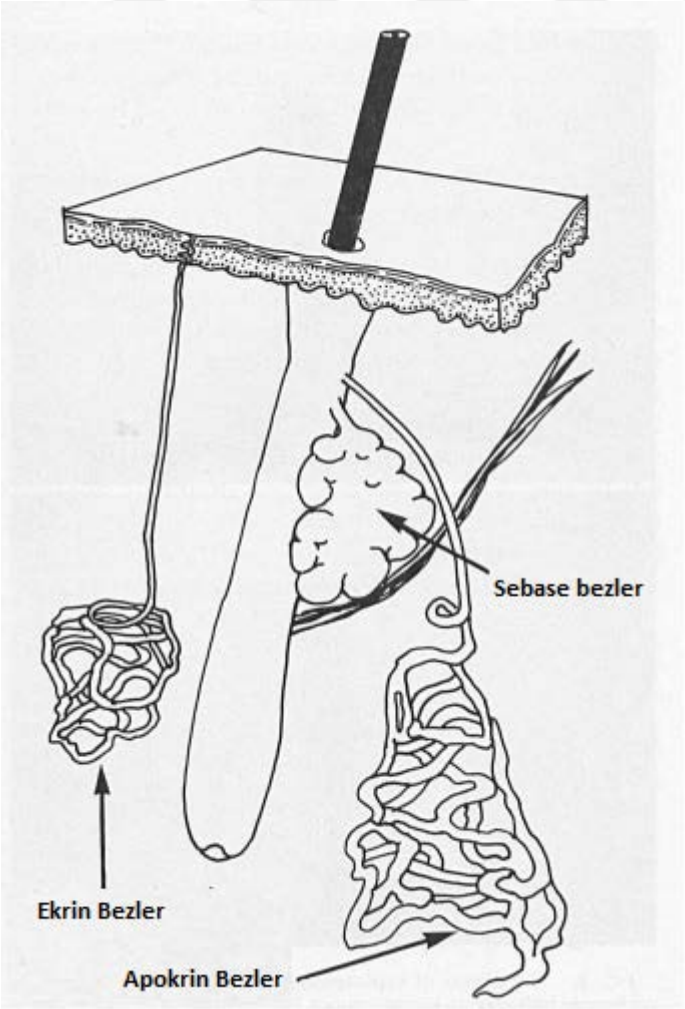
Akne Inversa olarak da adlandırılan Hidradenitis Suppurativa (HS) ilk olarak 1839'da Fransız doktor Frederick Velpeau tarafından aksillada bir “flegmon tuberiforme” olarak tanımlanmıştır. Velpeau klinik gözlemlerini ilerleterek öncekine benzer ancak her zaman oldukça acı verici olan “phlegmon érysipélateux” adlı farklı bir klinik görünüm tanımladı ve "Hastaların bazen tüm yaşam boyunca kalabilecek sertleşmeler ve tümörleri taşıyabileceğini “ ifade etti. Böylelikle şimdiki adıyla HS olarak bilinen bu dermatozun Velpeau hastalığı olarak anılmasını sağaladı(1). Fransız bir cerrah olan Aristide Auguste Stanislas Verneuil klinik gözlemleri neticesinde koltuk altı ve kasıklarda gözlemlenen abselerin ter bezleri ile olan ilişkisini “*hidrosadénite phlegmoneuse* “ ismi ile tanımladı (2). Sonraki yıllarda yayımlanan makalelerde Akne konglobata ve scalpın dissekan selülitinin HS’e eşlik edebileceğinin gösterilmesi HS’in farklı bir boyut kazanmasına sebebiyet verdi (3) (4). 1975 yılında pilonidal kist bu triadın yeni bir üyesi olarak tanımlanarak foliküler oklüzyon tetradı oluşturulmuştur (5). 1989 yılında Plewig ve Steger bu tetradın Akne Inversa olarak isimlendirilmesinin kapsayıcı olabilceğinden bahsettiler (6). (Tablo 1)

Yazar	Sene	Bulgular
Velpeau	1839	Tarihteki HS’yı ilk tanımlayan hekim
Verneuil	1854	"Hidrosadénite phlegmoneuse" ismi ile ilk defa
Pillsbury	1956	“Akne Triadı” olarak tanımlama (hidradenitis suppurativa, perifolliculitis capitis abscendens et suffodiens, acne congoblata)
Plewig & Kligman	1975	Pilonidal Sinüs ile birlikte bir “Akne Tetradı” olarak tanımlanması
Plewig & Steger	1989	Kapsayıcı bir isim önerisi: “Akne inversa”

Tablo 1.1: Hidradenitis Supprativa Tarihçesi

2.1.2.Apokrin Ter Bezleri

Kıl folikülleri ile ilişkili tübüler bezlerin temelleri fetüste tüm vücutta meydana gelmesine rağmen fonksiyonel apokrin ter bezleri yetişkinlerde sadece birkaç alanda, özellikle koltuk altı, perine ve areolada mevcuttur. Apokrin bezleri, ürünlerini, hücrelerin apikal yüzeyinden zara bağlı sitoplazmanın kanalın lümenine tomurcuklanıp salgılandığı bir süreç olan "dekapitasyon" ile serbest bırakır (Şekil 1). Hematoksilen ve eozin boyaması, apokrin bezlerinin salgı hücreleri içindeki eozinofilik sitoplazmayı ortaya çıkarır ve histolojide Periyodik Asit Schiff pozitif, diastaz rezistan boyanma paterni gösterirler (7). Apokrin bezlerin inflamatuar hastalıkları içerisinde; bezlerin primer etkilendiği apokrin bromhidroz ve apokrin kromhidroz; sekonder olarak etkilendiği iki hastalık ise Fox-Fordyce hastalığı hidradenitis süpürativa tanımlanmıştır (8).



Şekil 1.1: İnsan aksiller salgı bezleri. Holokrin yağ bezi ve apokrin bezi kıl folikülü ile ilişkilidir. Ekrin bezi cilt yüzeyine ayrı olarak açılır.

2.1.3.Etimoloji

İlk kez bir buçuk yüzyıl önce tanımlanan ve binlerce dermatolojik antite arasında en yıkıcı hastalıklardan birisi olan hidradenitis suppurativa ilk kez 1864'te patogenezdeki birincil olayın enflamasyon olduğunu savunan Fransız bir cerrah olan Verneuil tarafından adlandırılmıştır (2). Tıbbi terimler birçok dilden alınmış olsa da, büyük bir çoğunluğu Yunanca ve Latincedir (9). HS Yunanca (hidros, ter; aden, bez; -itis, iltihaplanma) ve Latince'den (supurare, irin oluşturmak veya boşaltmak) gelir (10-12). (Tablo 2).

Akne Konglobata	Yapılan klinik araştırmalarda anlamlı ilişki bulunmuş da olsa tam olarak HS yerine kullanılabilecek bir terminoloji değildir (13)
Akne İnversa	Yakın tarihli bir tanımlama ancak isimlendirme konusunda yeterince destek bulabilmiş değil (14).
Apokrin Akne	Günümüzde kullanılmayan bir terminolojidir
Apokrinit	Modası geçmiş bir başka terminoloji
Fox-*Fordyce* hastalığı	HS gibi apokrin bez iltihabı olarak görülse de birbirlerinin yerine kullanılmaları uygun değildir (15).
Hidradenitis supportiva	Tıp literatüründe kullanılmayan bir terim
Pyoderma fistül	Kullanılmayan bir terminoloji
Verneuil's Hastalığı	İlk kez 1864'te patogenezdeki birincil olayın enflamasyon olduğunu savunan Fransız bir cerrah olan Verneuil tarafından adlandırılmıştır (2).

Tablo 1.2: Hidradenitis Supprativa için Tarihsel İsimlendirme Önerileri

2.1.4.Epidemiyoloji

Epidemiyolojik araştırmaların kapsamı tümörler gibi bir bütün olarak popülasyonda yüksek ölüm oranıyla ilişkili alanlar ve kronik inflamatuar hastalıklar gibi önemli bir sakatlık sorununu içeren hastalıklardır. HS bu ikinci alana dahil edilebilir. HS fiziksel komorbiditenin yanı sıra önemli psikolojik ve duygusal

komorbiditelere sebep olabilen yaşamın ikinci veya üçüncü on yılında başlar. HS prevalansına ilişkin çok az veri vardır ve dahil edilen çalışmalar, heterojen klinik, tarama ve tanı sistemleri kullanan farklı popülasyonlar veya klinik örnekler arasındaki bulguları rapor eder. Abdulhadi ve arkaşlarının dünya çapında incelenen popülasyonlar arasında genel HS prevalansının inceledikleri meta-regresyon analizinde HS prevalansının %0.40 (%95 GA, %0.26-%0.63) olduğunu ortaya koydular (16). Avrupa ve Kuzey Amerika için rakamlar %0.05'ten %4.1'e kadar değişmekte ve 82 katlık bir fark olduğu gözlenmektedir. Ingram'ın epidemiyolojik veriler arasındaki bu farklılıklara dikkat çektiği bir çalışmasında HS epidemiyolojisinin araştırılması zorluğunu tanının genellikle gecikmesine veya hiçbir zaman tam olarak konulamamasına bağlamıştır (17) (Tablo 3).

Metodoloji	**Popülasyon**	**Veri Kaynağı**	**Prevalans tahmini, % (%95 GA)**	**Kaynak (ilk yazar, yıl)**
Nüfusa dayalı, ICD Kodları ile	ABD'de 15 milyon kişi ile yapılan çalışma	Sigorta talepleri	2007'de dönem yaygınlığı: 0.053 (0.051–0.054)	Cosmatos 2013 (18)
Nüfusa dayalı, ICD Kodları ile	ABD'de 48 milyon kişi ile yapılan çalışma	Sigorta talepleri ve kendi kendine ödeme kayıtları	0·10 (0·097–0·099)	Garg 2017 (19)
Nüfusa dayalı, ICD Kodları ile	Olmsted County, ABD'de 144 000 kişiden teşhis edilen vakalar	Rochester Epidemiyoloji Projesi, çoğu sağlık hizmeti sağlayıcısı için merkezi veritabanı	0·13 (0·11–0·15)	Shahi 2014 (20)

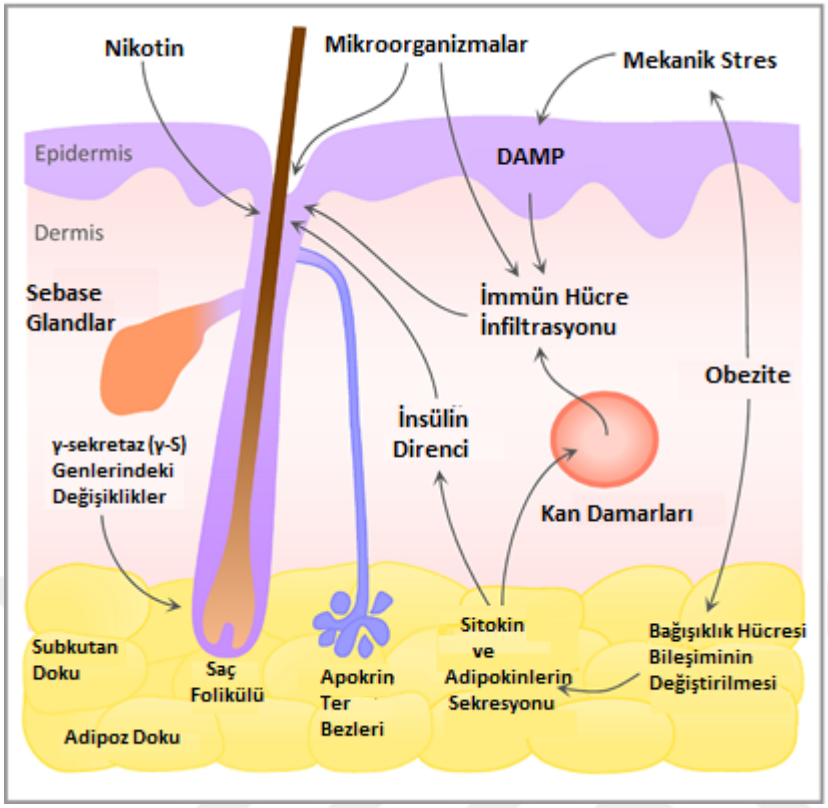
Nüfusa dayalı, ICD Kodları ile	UK'da 4.3 milyon kişi içerisinden teşhis edilen vakalar	Rutin olarak toplanan birinci basamak CPRD veritabanı	0·77 (0·76–0·78) Muhtemel durumlar dahil: 1·19 (1·18–1·20)	Ingram 2018 (21)
Kesitsel çalışma	Genel Fransız nüfusunun 10.000 üyesi	15 yaş ve üzeri kişilerde 6887 anket yanıtı	Önceki 12 aydaki adet prevalansı: 0·97	Revuz 2008 (22)
Kesitsel çalışma	Genel Danimarka nüfusunun üyeleri	30 yaş ve üzeri kişilerde 16 404 anket yanıtı (%49 yanıt oranı)	2·10 (1·88–2·32)	Vinding 2014 (23)
Dermatologlar tarafından birebir muayene	507 hasta, E/K oranı: 1·2 : 1, ortalama yaş 27, cinsel yolla bulaşan hastalıklar için taramadan geçiyor	Öykü ve muayene bulguları ile birlikte	4·1 (3·0–6·0)	Jemec 1996 (24)

Tablo 1.3: Kuzey Amerika ve Avrupa'da hidradenitis süpürativa prevalansı tahmini için kullanılan metodoloji, popülasyon ve veri kaynakları

Hidradenitis süpürativa ortalama başlangıç yaşı genellikle puberteden sonra ve ortalama 21 yaştır ve HS prevalansı yaş ile birlikte azalmaktadır. Kadınların erkeklerden 2 ila 5 kat daha sık etkilendiği bildirilmektedir (25).

2.1.5.Patogenez

Modern moleküler yaklaşımlar kullanarak HS'nin patofizyolojisini tanımlamanın henüz başlarında olduğumuz düşünülürse etyopatogenez henüz aydınlatılamamıştır. HS gelişiminden ilk sorumlu olduğu düşünülen mekanizma foliküler oklüzyon olarak tanımlanmıştır. Foliküler oklüzyon, duktal keratinosit proliferasyonunun sonucu olarak ortaya çıkar ve foliküler hiperkeratoz ve tıkanmaya neden olur. Bu olaya eşlik eden apokrin bezlerin sekonder bakteriyel enfeksiyonu apse oluşumu, bez yırtılması, iltihaplanma ve fistül oluşumuna katkı sağlar (26). Yanı sıra bu birincil apokrin ter bezi tutulumu kavramı günümüzde reddedilmektedir ve foliküler tıkanma HS'nin ana histolojik bulguları olarak kabul edilmektedir (27). Foliküler tıkanmaya bağlı geliştiği düşünülen anoksi, foliküler keratinositlerin normal terminal farklılaşmasının bozulmasına katkıda bulunarak foliküler tıkanmaya neden olabilir. Terminal differansiasyon bozulduğu takdirde keratinositler ayrılmaz ve foliküler kanal genişler (28). HS'nin tüm provake edici faktörleri - sigara, obezite, friksiyon, androjenler ve progesteron - gerek doğal gerekse adaptif immun yanıt artışı ile birlikte keratinositlerin aktivasyonuna ve akut inflamasyon ve follikülite sebep olur. Zamanla, ilk akut inflamatuar yanıt, kronik yabancı cisim tipi granülomatöz inflamasyona dönüşür (27). Yapılan bir çalışmada, yabancı cisim tipi granülomların HS’da dermiste aktif inflamasyon bölgesinden uzakta ayrı epiteloid granülomlar oluşturması, Crohn's gibi ek sistemik granülomatöz hastalık olasılığını destekleyebileceğini düşündürmüştür (29). HS lezyon oluşum mekanizmaları ve patogenezde rol oynayan faktörler Şekil 1.2’de gösterilmiştir.



Şekil 1.2: Hidradenitis suppurativa patogenezinde rol oynayan predispozan faktörler

Patogeneze Katkıda Bulunan Faktörler

2.1.5.1.Genetik Faktörler

HS net olarak ortaya konulamayan bir şekilde genetik köken gösterir. HS'nın yüksek kalıtsallık tahminlerine rağmen (%77-80) HS hastalarının sadece küçük bir kısmı ailesel veya sendromik HS (%5) bağlamında güçlü bir monogenik etiyoloji göstermektedir (30). HS patogenezinde genetik faktörlerin rolü genel olarak dört başlık altında incelenebilir.

1. Sporadik HS: Bugüne kadar tanımlanmış genetik varyasyonu olmayan HS

2. Ailesel HS: Familial HS hakkında Otozomal dominant olarak aktarıldığı düşünülen γ-sekretaz genleri olan *NCSTN, PSENEN ve PSEN1*'deki heterozigot mutasyonlar vaka raporlarında bildirilmiştir. Bu da γ-sekretaz genlerinin HS patofizyolojisinde önemli bir görev aldığına vurgu yapar. Ayrıca NOTCH sinyal transdüksiyonundaki bozukluk, NOTCH geninin fizyolojik kıl kökü gelişimi

üzerindeki etkisinin yitirmesi sonucu dış kök kılıf hücrelerinin kaderini değiştirerek saç foliküllerinin keratinle zenginleştirilmiş epidermal kistlere dönüşmesine ve apokrin bez homeostazının bozulmasına sebebiyet verir.

3. Sendromik HS ve HS+ Sendromlar: Diğer klinik bulguların bir parçası olarak ortaya çıkan HS (Dowling–Degos hastalığı, Down sendromu, Keratit–iktiyoz–sağırlık, Pachyonychia congenita sendromu) (31,32,33).

Genotip-fenotip korelasyonu, fiziksel bir özelliğin varlığı ile bir grup benzer mutasyon arasındaki korelasyonu ölçer ve Genotip-fenotip korelasyonu, hastalık patogenezi ve gelecekteki hastalık ilerlemesi, şiddeti veya aktivitesi için tahminler hakkında bilgi sağlayabilir (34). Birinci derece yakınlarında HS bulunan hastalar önceki kuşaklara göre daha genç yaşta ve daha şiddetli hastalık geliştirirler. Cinsiyet farklılıklarına göre de etkilenen anatomik alanlar değişebilir; annesinde hastalık görülenler daha sık aksiller tutulum geliştirirken, babalarında olanlarda kalça ve cinsel organ tutulma olasılığı daha fazladır. Etkilenen vücut bölgelerinin ortalama sayısı, babası HS olan hastalarda, annede annesi HS geliştiren hastalara göre daha yüksektir (35). Ahlqvist ve arkadaşları hastalık mekanizmalarına dayalı poligenik hastalığın hassas fenotiplemesinin, komplikasyon riski altındaki hastaları daha iyi tanımladığı ve terapötik seçimlere rehberlik edebileceği için geleneksel klinik sınıflandırmalardan üstün olduğunu göstermiştir (36). Ancak bu henüz HS tedavi yönetimi için kanıtlanmış bir durum değildir.

2.1.5.2.İnflamasyon

Görünür olarak aktif bir HS lezyonunun başlangıcından önce ciltte subklinik bir inflamatuar durum ortaya çıkabilir. Sürecin, uygunsuz sitokin ve AMP üretimi ile sonuçlanan kommensal bakterilere anormal bir keratinosit tepkisi ile başladığı ileri sürülmektedir. Bu, daha fazla proinflamatuar sitokin ve kemokin salgılamaya devam eden doğuştan gelen hücreler ve T hücreleri gibi hafif bir bağışıklık hücresi akışına neden olur (37). HS lezyonlarında T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler ve granülositler gibi çok sayıda, çeşitli immün hücreler bulunmaktadır (38). Patogenezi çok daha iyi anlaşılmış olan psöriaziste T hücre yoğunluğunun HS kadar olduğu ve HS'de de psöriazis gibi T hücre hedefli tedavi yaklaşımlarının başarılı olabileceğinden bahsedilmiştir (39).

2.1.5.3. Bakteriya

HS’de bakterilerin rolü tartışmalıdır. Erken dönem rüptüre olmamış lezyonlar genellikle steril iken, geç dönem leyonlar Staphylococus aureus, koagülaz negatif stafilokoklar ve Corynebacterium türleri dahil Gram pozitif koklar ve Gram pozitif basillerin tutarlı bulgularını içerirler. HS lezyonlarının evriminde bakteriyel kolonizasyonun birincil mi yoksa ikincil bir olay mı olduğu açık değildir. Kolonize olan bakteriler moleküler yolaklarda bir dizi aktivasyona yol açarak inflamatuar sürece katkıda bulunduğu düşünülmektedir (40). HS için geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavilerin etkinliği bu bakterilerin HS patogenezinde önemli rol oynadığını ve terapotik hedef haline gelebileceğinin üzerinde durulmaktadır (41).

2.1.5.4.Obezite ve Diyet Modifikasyonları

Pek çok diğer kronik inflamatuar dermatozlarda olduğu gibi HS’da da obezite hastalık için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Obezitenin HS gelişimindeki rolü artmış cilt kalınlığı ile artan friksiyon, bakteriyel çoğalmayı teşvik eden nemli mikroortam ve obezitenin yaratmış olduğu sistemik inflamatuar süreç ile açıklanmaktadır (42). 383 obez hasta ile yapılan bir çalışmada HS sıklığı 18.1% gözlemlenmiş ve bu hasta grubunda bariatrik cerrahi ile %15'ten fazla kilo kaybı, hastalık şiddetinde önemli bir azalma ile ilişkili bulunmuş (43).

Diyet takviyesi ve HS gidişatı üzerine yapılmış olan önceki çalışmalarda; 3 mg 3x1 riboflavin takviyesinin lezyonlarda gerileme sağladığından bahsedilirken (44), 90 mg çinko takviyesinin HS semptomlarında kısmi veya tam remisyon sağladığı gösterilmiştir (45).

2.1.5.5.Mekanik Stres

Basınç sürtünme gibi mekanik stres faktörlerinin foliküler oklüzyon ve rüptür riskini artırarak HS gelişimine katkıda bulunacağı düşünülmektedir (46). Mekanik stres, HS'nin tipik yerleşim yerlerindeki özel biyomekanik koşullar, akne mekaniği ve pilonidal sinüs hastalığı gibi ilişkili foliküler tıkanıklık ve mekanik kuvvetlerin ifadesinden sonra ekstremite amputelerinde benzer bulguların dolaylı kanıtı ve aşırı kilolu hastalar mekanik stresin etkilerine en duyarlı olanları oluşturmaktadır.

2.1.5.6.Sigara

Tobacco ürünleri ve içeriğindeki nikotinin deri üzerindeki etkileri iyi tanımlanmış bir antitedir. Tobacco ürünlerinin HS patogenezi üzerindeki etkileri folliküler tıkanmanın teşviki, nötrofilik granülositlerde değişiklikler ve kemotaksisin teşviki, apokrin ter bezlerindeki aktivite değişiklikleri ve Toll-like reseptör etkileşimleri ile olduğu düşünülmektedir (47). Konig ve ark. tarafından hidradenitis suppurativa'lı 63 Alman hasta üzerinde yapılan gözlemsel bir çalışma, halihazırda sigara içenlerin %88.9'luk bir prevalansının ve eski sigara içenlerin %4.8'inin baskın olduğunu göstermiştir (48). Yaklaşık dört milyon tütün içicisi ve sekiz milyon sigara içmeyen bir ABD retrospektif kohort çalışmasında tütün içenler arasında HS insidansı daha yüksek bulunmuştur (49). Yüz onbeş hidraadenitis süprativa hastası üzerinde yapılan bir çalışmada hidradenitis süprativa median skoru sigara içenlerde içmeyenlere göre daha yüksekti (50).

2.1.5.7. Hormonlar

Klinik bulgulara dayalı gözlemsel çalışmalar HS patogenezinde üç hormonun etkili olabileceğini düşündürmektedir: androjenler, progesteronlar ve prolaktin. Bu hormonların infundibular hiperkeratoz, folliküler oklüzyon ve HS'de hastalık progresyonu üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (51). Premenstruel dönemde ve postpartum dönemde kadınlarda azalmış olan estradiol ve progesteron seviyeleri HS alevlenmesi üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Gebe HS'li hastalarda gerek hasta grupları arasındaki farklılıkların gerekse trimester bağımlı farklılıkların HS semptomları üzerindeki dalgalanmaları HS patogenezinde endokrinolojik etiyolojiyi açıklamaktadır (52). Yirmidört kadın hasta üzerinde yapılmış olan bir çalışmada 50 mikrogram etinilöstradiol, 50 mg siproteron asetat içerikli OKS verilen HS hastasının klinik gözlemlerinde iyileşme kaydedildiği bildirilmiştir (53). Finasterid - Tip II 5 alfa redüktaz inhibitörü – ile HS hastaları üzerinde yapılmış olan vaka serilerinde her iki cinsiyette de klinik remisyon sağladığı gösterilmiş nispeten güvenli bir seçenek olarak gösterilmiştir (54).

2.1.5.8. İlaçlar

HS'da klinik bulguları ilaçların artırdığına dair az sayıda ilaç tarif edilmiştir. Lityum kullanımı olan bipolar bozukluğa sahip HS hastaları üzerinde yapılan

gözlemsel bir çalışmada lityumun HS'i alevlendirdiği gözlemlenmiştir (55). Androjenik progestinler, IM medroksiprogesteron asetat veya levonorgestrelli OKS içeren kontraseptiyon yöntemleri kullanan HS'li kadın hastaların lezyonlarında alevlenmeler yapabileceğine dair vaka raporları vardır (56). Başka bir kronik dermatoz nedeniyle Anti-TNF ajan kullanımı olan hastaların paradoksal olarak HS geliştirdiğine dair bildiriler mevcuttur (57).

2.1.5.9. Sitokinler

Pek çok sitokin ve ilişkili moleküller HS patogenezine katkıda bulunduğu gibi aynı zamanda HS'e bağlı gelişen komorbitidelerin patogenezini oluştururlar. Sitokin aracılı keratinosit hiperproliferasyonunun, HS derisindeki infundibular epitelinin hiperkeratinizasyonuna ve hiperplazisine katkıda bulunduğu, foliküler oklüzyona ve ardından kist oluşumuna yol açtığı gösterilmiştir (58). IL-1 yolağının HS patogenezinde önemli olduğu lezyon alanında azalmış IL-1α seviyeleri ile gösterilmiştir. TNF-alfa HS patogenezinde önemli rol oynamaktadır, öyle ki anti-TNF ajanları HS tedavisinde önemli bir seçenek sunmaktadır (60). IFN-γ seviyeleri HS'lı hastalarda kronik yara iyileşmesi olan hastalara nazaran daha yüksek olduğu gösterilmiştir (61). IL-17 $CD4^+$ T helper hücreler (Th17) tarafından üretilen ve pek çok kronik inflamatuar dermatozun patogenezinde rol oynayan bir sitokindir. IL-23, Th17 hüreleri aktive etmek yoluyla IL-17 salınımına katkıda bulunur. IL-23/IL-17 aksı HS'te önemli tedavi basamağını oluşturmakta olup bunlara karşı geliştirilen nötralizan antikorlar klinik iyileşme sağlanmasına sebebiyet verir (62). IL-6 aktive edilmiş B hücreleri tarafından salgılanarak CRP gibi akut faz reaktanlarının üretimini sağlayarak keratinositler de dahil olmak üzere pek çok hücrenin fonksiyonunu etkiler. HS hastalarında artan IL-6 seviyeleri sadece inflamasyonun sürdürülmesine sebebiyet vermez, aynı zamanda lezyonlarda granulom formasyonun oluşmasına da sebebiyet verir (63). HS'da psöriazis gibi diğer pek çok otomimmun dermatozdan farklı olarak sadece pro-inflamatuar sitokinler değil aynı zamanda anti-inflamatuar sitokinler de patogenezde rol oynar. Bunların başlıcaları IL-10'dur ki monosit ve makrofajlar tarafından üretilen proinflamatuar sitokin salınımını azaltırken dolaylı yoldan da T hücre aktivasyonunu sınırlar (64). Sitokinler ve ilişkili mediatörlerin HS patogenezinde rol oynadığının gösterilmesi ile birlikte hastalığın kontrolünün sağlanması için hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi sağlanmıştır (65).

2.1.6. KLINIK

HS çok sayıda klinik heterojenite gösteren bir hastalıktır. HS ‘li hastaların prototipik klinik özellikleri en sık koltuk altı ve/veya kasıklar olmak üzere tekrarlayan ağrılı, iltihaplı nodüller ile başvururlar. Erkek hastalarda gluteal, perianal/perineal ve atipik alanlar(kulak göğüs bacak) daha sık etkilenirken, kadın hastalarda kasık ve meme altı daha fazla etkilenmektedir (66). Daha nadiren etkilenebilecek diğer bölgeler arasında göğüs, göz kapakları, kafa derisi, retroauriküler ve preauriküler cilt, uyluklar ve karın bulunur (67).

HS’in heterojen özelliği nedeniyle demografi, medikal öykü ve şiddete bağlı olarak önerilen “latent class analysis” sınıflandırmasına göre; 1. grup hastalar meme ve koltuk altı tutulumu ile giden grubu oluştururken, 2. grup foliküler grup ve 3. Grup ise gluteal grubu oluşturmaktadır. 1. Grupta 2. Gruba göre daha fazla erkek baskınlığı gözlenmekte, daha çok sigara içicisi olan grup bulundurmakta ve daha şiddetli hastalık aktivitesi gözlenmekte iken; 2. grupta sadece meme koltukaltı lezyonları değil aynı zamanda kulak, göğüs, sırt veya bacaklarda lezyon olasılığı da yüksek olmakta iken; 3. grup hastalar daha az obez olma ve daha az şiddetli hastalık aktivitesi göstermektedirler (68). Latent class analysis sınıflandırması ile kadın hastalarda daha çok ön vücut tutulumunun, erkeklerde ise arka vücut bölgelerinin ağırlıklı olarak tutulduğu söylebilir (69).

Lezyonların gelişme sürecine göre olan sınıflandırmada ise primer (erken), sekonder ve tersiyer olarak sınıflandırılabilir. Erken dönemde pruritus, eritem ve hiperhidrozis gözlemlenir. İlk lezyon soliter, ağrılı, derin nodüller şeklinde gözlemlenir (70). Bu süreçte lezyon 1 hafta kadar süreçte gerileyebileceği gibi persiste edip abse formasyonu oluşturabilir. Sekonder lezyonlar kronikleşen lezyonların gözlendiği safhadır. Bu aşamada fibrozis hakimdir ve lezyonların histolojisinde sinüs traktları mevcuttur. Nihayet son evrede ise kronik inflamasyon ve ağrıya inflamatuar sinüs ve nodüllerin aktif kaldığı sertleşmiş plaklara yol açan tuhaf ve spesifik bir hipertrofik fibröz skar formu eşlik eder (71).

Komedonal leyonlar - ki bunlar genellikle kapalı komedonlar şeklinde gelişirler – uzun süreli HS’de çift uçlu komedonlar olarak ortaya çıkabilirler. Bunlar skar dokusu ile birlikte olmaya eğilimlidirler ve dermal yapının bozulmasını ifade

etmekle birlikte, akne kongloblatada olduğu gibi “mezar taşı komedonları” şeklinde presente olabilir (72).

Bunların dışında HS’li hastalarda farklı bir takım lezyonlar da gözlemlenebilmekle birlikte bunlar HS için tanısal olmamasından dolayı, HS tanıda gecikmelere sebep olabilir. Yaygın küçük folliküler papül ve püstüller erken ve geç dönem HS lezyonlarında gözlemlenebilir. Bir grup hastada, hastaların fleksural alanları, gövde ve yüzünde beyaz yuvarlak 1-2 cm çapında düz elastik kistler gözlemlenmiştir ve bu kistler HS’in birincil elemanları ile ilişkili görünmektedir. Bunlar HS tedavisinde retinoidlerin olası etkilerine dair ipucu sunmaktadır (73).

2.1.7.KLİNİK GİDİŞAT

Kronik gidişat HS lezyonları için çok tipiktir. 110 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların ortalama yaşı 40 idi ve 98’i hala aktif hastalık sürecinden müzdaripti (70). Yapılan bir çalışmada HS hastalarında ortalama yaş 35.2 yıl, ortalama hastalık başlangıç yaşı 23,9 yıl tanıda gecikme süresi 144 ay idi (74). Hollanda’da 846 hasta üzerinde yapılmış bir çalışmada ortalama yaş 38 iken ortalama hastalık süresi 13.8 yıl idi ve Hurley evresi arttıkça ortalama hastalık süresi uzamaktaydı (75).

29 merkezden 1221 HS tanılı hasta üzerinde yapılan sistemik derleme çalışmasında hasta ortalama yaşı 35.2 yıl iken ortalama hastalık başlangıç yaşı 26.2 yıl idi. Ortalama hastalık süresi 8.9 yıl, ortalama tanıda gecikme süresi 70.0 ay idi. Çalışmanın sonucunda eşlik eden komorbitide ve gecikmiş tanı süreci hastalık şiddeti ile ilişkili görüldü (76).

Pek çok hastada ağrı ve süpürasyon kalıcı hale gelebilir ve hastalığın ilerleyici natürünü yansıtır. Nodülerin yırtılması kan, seröz eksuda ve irin karışımının aralıklı veya kalıcı deşarjı ile sinüsler oluşabilir. Bu aşamada tedavi edilmeyen vakalarda lezyonlar persiste eder ve ciddi skarlaşma meydana gelebilir. Tutulum alanlarına göre mevcut lezyonların üzerinde fistüller ve abseler meydana gelebilir. Bunların bir komplikasyonu olarak hastalarda anemi, hipoproteinemi, amiloidoz gelişebilir. Perianal bölgede gelişebilen karsinomlar uzun süreli inflamasyon ve skarlaşma sebebiyle oluşabilir (77).

2.1.8.HASTALIK ŞİDDET İNDEKSLERİ

HS'in klinik spektrumunun genişliği, uzun süreçli seyirlerinde komplikasyon gelişmesi ve tedavi seçeneğinin çokluğu ile hastalık şiddetini değerlendirmek için güvenilir bir yönteme ihtiyaç vardır. Henüz hem hastanın klinik durumunu hem lezyonların şiddetini hem yaşam kalitesinin sorgulandığı hem de tedaviye yanıt için takipte kullanabileceğimiz geniş kapsamlı bir sınıflandırma ölçeği henüz bulunmamıştır.

2.1.8.1. Hurley Sınıflandırması

HS'de ilk olarak, lezyonların temel olarak sinüs traktları ve skar oluşumuna göre değerlendirilmesiyle 3 sınıfa ayıran bir hastalık şiddet skorlaması Hurley tarafından 1989 yılında önerilmiştir (Tablo 4) (78)

Hurley Evre I	Sinüs traktları veya skar oluşumunun eşlik etmediği tek ya da çok sayıda apse formasyonu
Hurley Evre II	Sinüs traktları ve skarlarla birliktelik gösteren rekürren apseler, tek ya da çok sayıda yaygın ama birbirinden ayrık lezyonlar
Hurley Evre III	Etkilenen alanın tam ya da tama yakın tutulumu ve/veya çok sayıda birbiri ile bağlantılı sinüs traktları ve apseler

Tablo 1.4 Hidradenitis Suprrativada Hurley Evrelemesi

Hurley sınıflandırması günlük pratikte en çok kullanılan yöntem iken basit bir araç olmasına rağmen nicel ve statik değildir. Ek olarak çok daha şiddetli lezyonu olan vakalarda pratik olarak uygulanabilirliği düşüktür. Ayrıca tedaviye yanıt takibinde kullanılmamaktadır.

Şekil 1.3: Aksillar bölgede Hurley Evre I HS lezyonu olan bir hastanın klinik görünümü

2.1.8.2. Sartorius Şiddet Skalası

Tedavi etkilerini bildirirken tek tip sonuç değişkenlerine duyulan ihtiyaç, Sartorius ve çalışma arkadaşları tarafından bir puan önerisine yol açmıştır. Hastalık şiddetini ve inflamasyon derecesini değerlendirmek için daha uygun olan daha karmaşık ve ayrıntılı bir şiddet puanlama yöntemini tanımladı. Bu sınıflandırma, bireysel hastalarda hastalık şiddetinin daha iyi dinamik olarak izlenmesine izin verir ve bu nedenle Hurley sınıflandırmasına tamamlayıcı bir sistem oluşturur (79).

Sonuç Değişkeni	Her bir Bulgu için Puanlama	
Anatomik Bölge Tutulumu	Aksilla	3 puan
	Kasık	3 puan
	Glutea	3 puan
	Sağ İnframamarian	3 puan
	Sol inframamarian	3 puan
	Diğer Alanlar	3 puan
Lezyonların Sayısı	Skar	1 puan
	Diğer Bulgular	1 puan
	Abseler	2 puan
	Nodüller	2 puan
	Fistüller	4 puan
İki Lezyon Arasındaki En Uzak Mesafe	< 5 cm	2 puan
	< 10 cm	4 puan
	> 10 cm	8 puan
Tüm lezyonlar normal deri ile net bir şekilde ayrılmış mı?	Evet	0 puan
	Hayır	6 puan

Tablo 1.5 Sartorius Skorlaması

Sartorius şiddet skalası 2009 senesinde vücut kitle indeksi (BMI) ve sigara içme alışkanlıklarının hastalık şiddeti üzerindeki etkisini incelemek amacıyla Modifiye Hidradenitis Suppurativa Skorunu (HSS)'nu geliştirdiler.

Sağ Aksilla	Sol Aksilla
Nodül/Fistül	Nodül/Fistül
En uzak mesafe	En uzak mesafe
Hurley III evet/hayır	Hurley III evet/hayır
Toplam	Toplam
Sağ Kasık	**Sol Kasık**
Nodül/Fistül	Nodül/Fistül
En uzak mesafe	En uzak mesafe

Hurley III evet/hayır	Hurley III evet/hayır
Toplam	Toplam
Sağ Glutea	**Sol Glutea**
Nodül/Fistül	Nodül/Fistül
En uzak mesafe	En uzak mesafe
Hurley III evet/hayır	Hurley III evet/hayır
Toplam	Toplam
Diğer Bölgeler	
Nodül/Fistül	**GENEL TOPLAM**
En uzak mesafe	
Hurley III evet/hayır	
Toplam	
Geçen ay içerisindeki çıban sayısı: En semptomatik lezyonun değerlendirilmesi (0-10):	**Parametreler** Puan 1. Etkilenen bölge sayısı Her bir bölge..……...3 2. Lezyonların sayısı ve şiddeti Nodül……..…..……1 Fistül…….……6 3. İki lezyon arası en uzak mesafe <5 cm …….…… 1 5-10 cm ……..… 3 >10 cm ……..… 9 4. Lezyonlar arasında normal deri Evet…….……0 Hayır (Hurley III)……..9

Tablo 1.6 Modifiye Hidradenitis Suppurativa Skoru

Bu skorlama sistemine göre obez hastalar normal vücut kitle indeksi olan hastalara göre daha yüksek skor geliştirirken, sigara içen ve içmeyen grup arasında median modifiye sartoirus skorunda anlamlı farklılıklar mevcuttu (50). Yapılan gözlemsel çalışmalarda obez popülasyonlarda hastalığın prevalans ve şiddetinin artmış olduğu gösterilmiştir (80).

Sartorius skoru hastanın subjektif bir değerlendirmesinden yoksundur, yani bireysel hasta için hastalığın yükü nedir? Hastalık ne kadar ağrıya neden olur? Ve yaşam kalitesi nasıl etkilenir? Hastaların ağrısı ile ilgili takibi görsel bir analog skala (VAS) ile değerlendirilebilir (81) ve yaşam kalitesi ölçeğinin değerlendirilmesi için Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi (DLQI) veya Skindex gibi onaylanmış bir anket kullanılarak değerlendirilebilir.

Akne Ters Şiddet İndeksi (AISI) olarak adlandırılan, HS'ye özel, bileşik, dinamik bir skor, meydana gelen lezyonların tipini ve etkilenen vücut bölgelerini dikkate alan, hekim tarafından derecelendirilen bir değerlendirmeyi içerecek şekilde tasarlanmıştır. Hem klinik deneylerde hem de gerçek yaşam uygulamalarında hastalık şiddetinin Psoriazis Alanı ve Şiddet İndeksi ile değerlendirildiği sedef hastalığı gibi diğer cilt hastalıklarına benzer şekilde, yazarlar AISI'yi geçerli, hızlı, dinamik, basit bir ölçüm yöntemi olarak önerdiler (81) .

Hidradenitis suppurativa (HS) hastalarında ortalama Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi (DLQI) skoru bozulmuştur ve psoriazis, rozasea ve büllöz pemfigoid gibi yaygın dermatolojik hastalıklara kıyasla daha yüksek DLQI skorları geliştiği bildirilmektedir. HS’de DLQI skorları ile Hurley evrelerinin korele olduğu gözlenmiştir (82).

2.1.8.3. Hidradenitis Süpürativa Hekim Global Değerlendirme Skoru

Tedaviye olan yanıtın ve klinik iyileleşmenin değerlendirilmesinde etkili olan bu yöntemde apse, fistul, inflamatuar ve inflamatuar olmayan nodülleri her alana göre tek tek kategorize eder (83). Bu skorlama sisteminde verilen tedavi ye yanıt olarak inflamatuar nodüllerin ve apselerin azaltılmasına dayalı, tedavi yanıtını değerlendirmek için tasarlanmıştır, ancak hastalık şiddetini kesitsel olarak değerlendirmek için yeterli değildir (84).

Açık	**0 apse, 0 drene olan fistül, 0 inflamatuar nodül, 0 non-inflamatuar nodül**
Minimal	0 apse, 0 direne olan fistül, 0 inflamatuar nodül, sadece noninflamatuar nodül varlığı
Hafif	0 apse, 0 direne olan fistül ve <5 inflamatuar nodül veya 0 inflamatuar nodül ve 1 abse veya drene olan fistül
Orta	0 apse, 0 direne olan fistül ve ≥5 inflamatuar nodül veya ≥1 inflamatuar nodül ve 1 apse veya direne olan fistül veya 2-5 apse veya direne olan fistül ve
Şidettli	2-5 apse veya direne olan fistül ve ≥10 inflamatuar nodül
Çok Şiddetli	>5 apse veya direne olan fistül

Tablo 1.7 HS Hekimin Global Değerlendirme Skoru

2.1.8.4. Hidradenitis Süpürativa Şiddet İndeksi (HSŞİ)

HSŞI, HS'ye özgü başka bir şiddet indeksidir. Bu skorlama sisteminde ilgili vücut yüzey alanı (%), cilt lezyonlarının sayısı, görsel analog skala ile ağrı ve drenaj (pansuman değiştirme sayısı/çalışma saati) gibi kategorik subjektif parametrelerle kategorik objektif parametreleri birleştirir (85).

Skor	Alan Sayısı	Vücut Yüzey Alanı (%)	Lezyon Sayısı (eritematöz, ağrılı)	Drenaj (Pansuman değişikliği sayısı)	Ağrı (VAS)
0	0	0	0	0	0-1
1	1	1	1-2	0	0-1
2	2	2-3	2-3	1	2-4
3	3	4-5	4-5	>1	5-7
4	≥ 4	>5	>5	>1	8-10

Tablo 1.8 Hidradenitis Süpürativa Şiddet İndeksi (HSŞİ)

Birleşik puanlama (0-19): hafif (0-7), orta (8-12) ve şiddetli (13).

2.1.8.5. Hidradenitis Süpürativa Klinik Yanıt Skoru (HiSCR)

Tedavi etkinliğini değerlendiren diğer klinik ölçümler, optimal hassasiyete, ölçüm tutarlılığına ve kullanım kolaylığına sahip olmayabilir ancak HiSCR inflamatuar belirtilerin klinik araştırmalara ve günlük uygulamaya uygulanabilen kabul görmüş bir sistemdir. Bu bir sınıflandırma yönteminden daha çok tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılır. HiSCR'de özellikle 3 ve üzeri abse ve inflamatuar nodülleri bulunan hastalarda bunların sayılmasını gerektirir ve bunların %50'den fazla azalması ve bazal değerlerle karşılaştırıldığı zaman apse ve drene olan fistül sayısında artma olmaması iyi klinik yanıtın göstergesidir (86).

2.1.8.6. Uluslararası Hidradenitis Süpürativa Şiddet Skorlama Sistemi (IHS4)

2015 yılında Avrupa Hidradenitis Süpürativa Kuruluşu üyeleri yeni bir HS şiddet skoru üzerinde mütabakata vardılar. IHS4, HS şiddetinin dinamik değerlendirmesi için geçerli bir klinik puanlama sistemidir. IHS4'ün belirlenmesi nodüllerin, apselerin ve drenaj fistüllerinin/sinüs yollarının sayılmasını gerektirir, bu da hem araştırma hem de klinik uygulamada uygulamayı kolaylaştırır ve HiSCR ile birlikte kullanımı kolaylaştırır (87).

1 Drenajsız tünel = 0 1 Papül (< 10 mm) = 0 1 Püstül = 0	IHS4 = 0	İnaktif HS
1 Papül (< 10 mm) = 0 1 Apse × 2 = 2	IHS4 = 2	Orta HS
3 Nodül × 1 = 3 1 Drenajsız tünel = 0	IHS4=3	Orta HS
2 Drenajsız tüneller = 0 1 Boşaltma tüneli × 4 = 4	IHS4=4	Orta HS
2 Drenaj tüneli × 4 = 8	IHS4=8	Orta HS
3 Nodules × 1 = 3 4 Abscesses × 2 = 8 4 Draining tunnels × 4 = 16	IHS4 = 27	Ağır HS

Tablo 1.9 Uluslararası Hidradenitis Süpürativa Şiddet Skorlama Sistemi (IHS4)

2.1.8.7.Hidradenitis Süpürativa Şiddet Değerlendirmesi (Severity Assessment of Hidradenitis Suppurativa (SAHS) score)

2018 yılında bir grup araştırmacı 355 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada yeni bir sınıflandırma yöntemi geliştirdiler. Buna göre etkilenen bölgelerin sayısı, fistül dışındaki inflamatuar ve/veya ağrılı lezyonların sayısı (ILOF) ve fistül sayısı. Doktor tarafından derecelendirilen bu maddeler hastalar tarafından bildirilen 2 madde ile tamamlandı: son 4 hafta içerisinde alevlenen yeni nodül sayısı veya lezyonların sayısı ile en semptomatik lezyonun mevcut ağrı şiddetinin (NRS-11 (Numeric Rating Scale)'e) göre 0-10 arasında]derecelendirilmesi. Her bir parametre tabloda yer alan karşılığına göre skorlandı ve SASH sokuru elde edildi (88).

Skor Kategorisi	Bölge Sayısı	ILOF Sayısı	Fistül Sayısı	Son 4 Haftada Yeni veya Alevlenmiş Mevcut Kaynamaların Sayısı	Ağrı Şiddeti (NRS-11)
0	0	0	0	0	0-1
1	1-2	1-4	1-2	1-2	2-4
2	3-4	5-9	3	3-4	5-6
3	≥5	≥10	≥4	≥5	≥7

Tablo 1.10 Hidradenitis Süpürativa Şiddet Değerlendirmesi (Severity Assessment of Hidradenitis Suppurativa (SAHS) score)

Sınıflandırma: SAHS skoru 4 veya daha az ise hafif hastalık;

SAHS puanı 5 ila 8 orta derecede hastalık; SAHS puanı 9 veya daha yüksek ise şiddetli hastalık.

Her bölge 1 puan ile derecelendirilir: sol koltuk altı, sağ koltuk altı, sol meme altı, sağ meme altı, meme içi veya göğüs, karın, mons pubis, sol kasık, sağ kasık, genital, perianal veya perineal, gluteal sol, gluteal sağ ve diğerleri (örneğin boyun, kulak arkası).

Günlük aktiviteler sırasında (örneğin oturma, hareket etme veya çalışma)

En semptomatik lezyonun ağrı şiddeti, 0 ile 10 arasında değişen sayısal bir derecelendirme ölçeğinde (NRS-11)

2.1.9.TANI

HS tanısında tanısal anlamı olan biyokimyasal parametre yoktur ve tanısında biyopsi nadiren gerekir; tanı genellikle klinik olarak konulur. Sıklıkla ve özellikle iyi huylu vakalarda, tanı öncelikle hasta öyküsüne, yani muayene ile toplanan nesnel verilerden ziyade hastanın sorgulanmasına dayalı olarak kurulmalıdır. Atipik durumlarda – örn. tek başına kalça tutulumu - inflamatuar ve süpüratif sürecin kronikliği tanının temel taşıdır (73).

HS tanısında klinisyenin dikkate alması gereken 3 parametre

- Tipik lezyonlar (çoklu derin yerleşimli iltihaplı nodüller, mezar taşı komedonları, sinüs yolları, apseler ve/veya fibrotik yara izleri)
- Tipik lokalizasyonlar (özellikle koltuk altı, kasık, meme altı bölgeleri; genellikle iki taraflı dağılım)
- Nüksler ve kroniklik (83)

Olumlu bir cevabın desteklediği sorular ile HS teşhisi:
1. Ailenizde aynı semptomlardan muzdarip biri var mı?
2. Çıbanlarınız her seferinde aynı noktada tekrarlıyor mu?
3. Tütün tüketiyor musunuz?
4. Düzenli olarak çıbanlarınızda adet öncesi alevlenme yaşıyor musunuz?
Olumsuz cevabın HS tanısını desteklediği sorular:
5. Cildinizde, yani uyluklarınızda veya karnınızda da rastgele çıbanlar oluyor mu?
6. Doktorunuzun sunduğu tedavi yardımcı oldu mu?
7. Başka bir yerde enfeksiyonunuz mevcut mu?
8. Çıbanlarınız çıktığında ateşiniz çıkıyor mu?

Tablo 1.11 Hidradenitis suppurativa teşhisine yardımcı olan sorular

Laboratuar çalışmaları tek başına HS tanısının konulmasında yararlı değildir ancak hastalığının aktivitesinin değerlendirilmesinde ve eşlik eden komorbitidelerin izleminde faydalıdır. HS tanısı almış olan hastalarda biyokimya, hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, tam idrar tahlili, serum demir seviyesinin belirlenmesi ve serum protein elektroforezi ile serum multifazik analizi önerilmektedir. Akut lezyonları olan hastalarda yüksek eritrosit sedimantasyon hızı, yüksek beyaz kan hücresi sayısı, düşük serum demir düzeyi ve elektroforezde serum protein anormallikleri olabilir.

HS yönetimide görüntüleme araçlarının rolü erken tanı ve hastalık şiddetini belirlemek için tutulan kıl follikül yapısının in vivo görselleştirilmesinin yanı sıra inflamasyonun derinliğinin belirlenmesi ve derin dokulara yayılımının tespitini içerir. Ek olarak, ayrıntılı ve objektif anatomik verilerin sağlanmasıyla, görüntüleme

yöntemleri HS’in patogenezinin ve hastalık ciddiyetinin değerlendirilmesine yardımcı olabilir (89).

Wortsman ve ark. (90) ve Martorell ve ark. (91) iki farklı çalışmada klinik muayenenin tek başına HS'in şiddet değerlendirmesinde etkisiz kalacağından ve US'nin HS tanı kriterlerine eklenmesinin altta yatan patolojinin ortaya çıkarılmasına ve lezyonların yaygınlığının anatomik olarak değerlendirilmesine olanak tanıyacağından bahsetmişlerdir. Worsman ve ark. 2013 yılında HS’de ultasonografik bulguları kriterize etmişlerdir (90) (Tablo 12).

Hidradenitis Suppurativa'nın Sonografik Kriterleri
✓ **Saç köklerinin genişlemesi** ✓ **Dermisin kalınlaşması veya anormal ekojenitesi** ✓ **Dermal psödokistik nodüller (yuvarlak veya oval şekilli hipoekoik veya yankısız nodüler yapılar)** ✓ **Sıvı koleksiyonları (genişletilmiş saç köklerinin tabanına bağlı dermiste veya hipodermiste yankısız veya hipoekoik sıvı birikintileri)** ✓ **Fistül traktları (genişletilmiş saç köklerinin tabanına bağlı dermis veya hipodermisteki cilt katmanları boyunca yankısız veya hipoekoik bant benzeri yapılar)**

Tablo 1.12 Hidradenitis Suppurativa'nın Sonografik Kriterleri

Worsman ve ark. Aynı çalışmalarında tamamen sonografik bilgilere dayalı yeni bir skorlama sistemi geliştirilmişlerdir. HS'nin sonografik skorlaması (SOS-HS) ve Hurley evrelemesi, SOS-HS'nin subklinik lezyonları tespit etmesiyle önemli bir bakış açısı sunmaktadır (90) (Tablo 12).

Evre	Hurley evrelemesi	SOS-HS
I	Sinüs traktları veya yara izi olmaksızın nodüller veya apseler	Tek sıvı toplama alanı ile dermal değişiklik
II	En az bir sinüs yolu ve yara izi ile tekrarlayan apseler	Trakt veya 2-4 sıvı toplanmasından etkilenen iki vücut bölümü
III	Diffüz nodüller ve apseler, lezyonlar arasında normal deri olmayan sinüs yolları	Etkilenen üç vücut bölümünda iki veya daha fazla sinüs traktı veya beş veya daha fazla sıvı alanı toplanması

Tablo 1.13 Hurley ve Sonografik puanlamanın karşılaştırılması

Tüm vücudu, özellikle de hipodermisi görüntüleme yeteneği nedeniyle MRG, subkutan HS lezyonlarının değerlendirilmesinde etkilidir. Subkutan dokuda sertleşme, abse benzeri lezyonlar ve HS ayırıcı tanısına girebilecek olan erizipel veya selülit gibi lezyonların değerlendirilmesinde etkilidir. Bunun dışında fistüller ve derin sinüs traktları ve abselerin değerlendirmesinde de etkili olabilir (92). Literatüre giren ilk değerlendire Derruau ve ark. tarafından 2018 senesinde sunulmuştur ve şiddetli, anogenital HS lezyonları olan hastaların cerrahi sırasında tüm hastalıklı lezyonların çıkarılmasını sağlamak ve dolayısıyla nüksü sınırlamak amacıyla şiddetli perianal hidradenitis süpürativa'nın cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası yönetiminde cerrahlara yardımcı olması hedeflenmiştir (93). Ayrıca pelvik MRI görüntülenmesinin HS'nın Crohn hastalığı gibi inflamatuar barsak hastalıklarından ayırım için önemli ipuçları sağlayabileceğinden bahsedilmiştir (94). Crohn hastalığında fistül traktları, bağırsak veya anorektal bölge ile bağlantı kurma eğiliminde iken HS fistüllerinde çoğunlukla yüzeyseldir (95).

2.1.10.TANIDA GECİKME

HS'nın vücutta pek çok diğer branşın ilgi alanına giren bölgelerde tutulum yapmasından ve semptom veren ilk klinik bulguların nonspesifik yapısından kaynaklı olarak dermatoloji dışı hekimler tarafından maalesef hastaların doğru tanı ve

tedaviye ulaşılmasını geciktirmektedir. Bunun yanısıra HS tanısına kadar geçen süre içinde hastalığın inflamatuar orijininden kaynaklı olarak doku yıkımına kadar ilerlemesi, HS'nin erken tanı ve tanısının önemini vurgulamaktadır. Ayrıca gecikmiş tanı alan hastalar sık cerrahi müdahalelere maruz kalmaktan dolayı yüksek maliyetli tıbbi hizmetlere sebebiyet vermektedir. Uzun süreli inflamasyon sistemik komplikasyonların gelişmesine yol açacağından HS'nın erken tespiti ve inflamasyonu azaltan tedavisi komorbiditelerin önlenmesinde büyük önem taşıyabilir.

394 hastalık bir Alman serisinde ilk semptomların ortaya çıkmasından HS tanısına kadar geçen ortalama süre 10.0 ± 9.6 (ortalama ± SD) yıldı. Bu süre zarfında, HS hastaları ortalama olarak 3'ten fazla farklı hekime başvurdu - en sık olarak pratisyen hekimler, dermatologlar, cerrahlar, jinekologlar - ve 3'ten fazla yanlış teşhisle karşı karşıya kaldılar. Daha genç ve sigara içmeyen hastalarda tanı gecikmesi daha uzundu. Çoğu durumda, HS dermatologlar tarafından doğru bir şekilde teşhis edildi (96).

Avrupadan farklı kliniklerden tanı almış 517 HS hastası üzerine yapılmış bir çalışmada tanıda gecikme süresi 2.3 ± 5.0 (ortalama ± SD) yıldı ve 379 hasta >2 yıl ve üzeri tanıda gecikme tariflemiştir. Bunlar içerisinde kadın hastalar ve orta/ağır şiddetteki hastalar tanıda gecikme ile daha fazla ilişkilendirilmiştir. İlginç olarak aile öyküsü tanıda gecikme ile daha fazla ilişkilendirilmiştir (97).

2.1.11. AYIRICI TANI

Lezyonların ve postpubertal başlangıcın karakteristik dağılımı, antibiyotiklere zayıf yanıt, sistemik sepsis belirtilerinin olmaması, HS'yi benzer morfolojiye sahip diğer durumlardan ayırmaya yardımcı olur. Ancak yine de pek çok dermatoz bazen HS'yi taklit edebilir veya HS ile karıştırılabilir (98). HS’nın ayırıcı tanısına girebilecek yaygın dermatozlar tablo 14’te özetlenmiştir (99).

Yaygın Hastalıklar	Daha az görülen hastalıklar
✓ Folliküler Piyoderma (Follikülit) ✓ Furonkül ✓ Karbonkül ✓ Dev Komedon	✓ İnflame veya süperenfekte apokrin bez kisti ✓ Sebasöz/trikilemmal kist ✓ Steatosistoma mültipleks ✓ Akne keloidalis nuchae ✓ Akne fulminans ✓ Rosacea fulminans ✓ Pilonidal Kist ✓ Kıvrımların amikrobiyal püstülozisi ✓ Piyoderma gangrenozum ✓ Crohn hastalığı ✓ Lenfogranuloma venereum ✓ Sfilis

Tablo 1.14 Hidradenitis Supprativada Ayırıcı Tanı

Folliküler Piyoderma (Follikülit): Saç folikülünün yüzeyel kısmında bakteriyel veya fungal enfeksiyon orijinli inflamatuar bir reaksiyondur ve foliküler açıklığı veya perifoliküler saç köklerini içerebilir. Kaşıntı, diğer inflamatuar deri dermatozlarında olduğu gibi en sık görülen semptomdur. Enfeksiyona neyin sebep olduğunu sorgulamak önemli olduğu gibi hastalar yaş, cinsiyet, yaptıkları işler ve ilişkili dermatozlar hakkında sorgulanmalıdırlar (100).

Furonkül,Karbonkül: Deri bezlerinde ve saç köklerinde başlayan kutanöz apse formasyonudur. Fronküller genellikle enfekte olmuş kıl köklerinde başlarlar ve deri altı abseleri oluşabilir. Karbonkül ise enfekte saç kökleri arasında derine yerleşmiş fistülöz yollardan oluşan bir kitledir. Her iki durum için de stafilokoklar ve anaerobik difteroitler en sık etkenlerdir (101).

İnflame veya süperenfekte apokrin bez kisti ve Sebasöz/trikilemmal kist: Vücudun herhangi bir bölgesinde izole bir lezyon olarak ortaya çıkabilseler de aksilla yerleşiminde HS'yı taklit edebilirler (99).

Steatosistoma mültipleks: Pilosebase üniteyi tutan çok sayıda sebum içeren çoklu kistlerle birlikte olan sert kistik papül ve/veya nodüller olarak ortaya çıkan otozomal dominant veya sporadik olarak ortaya çıkan bir hastalıktır. Steatosistoma mültipleks, HS gibi patogenezinde karşılıklı olarak foliküler proliferasyonda tanınmayan bir kusur olduğunu düşündürebilir (102).

Akne keloidalis nuchae: Akne keloidalis nuchae (AKN), tipik olarak kafa derisi ve boyunda kaşıntılı foliküler papüller, hipertrofik skar ve skarlı alopesi ile kendini gösteren kronik inflamatuar bir hastalıktır. AKN HS ile ortak patofizyolojik mekanizmalarda bulunmuş olan foliküler ünitenin altta yatan kronik, skarlı ve inflamatuar patolojilerine bağlı gelişmiş olabilir (103).

Kıvrımların amikrobiyal püstülozisi: Cilt kıvrımlarında tekrarlayan inflamatuar aseptik püstüler lezyonlar karakterize otoimmun kökenli benign gidişatlı nadir bir hastalıktır. Derinin en az bir büyük kıvrımı ve en az bir küçük kıvrımının yanı sıra anogenital alan genellikle tutulur. Histopatolojisinde nötrofilik bir inflamasyon baskındır (104).

Piyoderma gangrenozum (PG): Pyoderma gangrenozum, en sık bacakları etkileyen, ancak genital bölge dahil vücudun herhangi bir yerinde ortaya çıkabilen, etiyolojisi bilinmeyen nötrofilik inflamatuar bir dermatozdur. Klasik ülseratif PG lezyonu ağrılı bir nodül veya püstül olarak ortaya çıkar ve zamanla aktif kenarlı bir ülsere dönüşür. PG'de HS gibi otoiflamatuar orijinli bir hastalık olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. PG HS'den farklı olarak genellikle standart anti-inflamatuar ve antibiyotik tedavilerine dirençlidir (105).

Crohn hastalığı: Semptomları relapslar ve iyileşme ile giden gastrointestinal traktın ilerleyici olabilen kronik inflamatuar bir hastalığıdır. En sık terminal ileum ve kolon olmak üzere gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesini etkileyebilir. Çoğu hasta başlangıçta inflamatuar bir fenotip ile başvururken tanı ve tedavinin gecikmesi ile hastaların büyük kısmında komplikasyonlar (striktürler, fistüller veya apseler) gelişecektir. Hastaların %50 kadarında, tanıdan önce görülebilen deri, eklem veya göz gibi ekstraintestinal belirtilerle başvurabilir. Perianal tutulumda cilt lezyonları (ülserasyonlar ve skin tagler), anal kanal lezyonları (stenoz, fissür ve ülserler) ve apseli veya apsesiz fistüller olarak ortaya çıkabilir (106).

Lenfogranuloma venereum: Chlamydia trachomatis'in (L1, L2, L3 subtipleri) neden olduğu primer olarak lenfatik sistemi etkileyen cinsel yolla bulaşıcı bir hastalıktır. İlk olarak lokal enfeksiyon olarak başlar, sonrasında bölgesel yayılma gözlemlenir ve son olarak ilerleyici doku hasarı oluşturur. Bubon adı verilen tek taraflı bazen de bilateral inguinal lenfodenopatilere baş ağrısı, ateş ve gezici polimiyalji ve artralji eşlik edebilir. Benzer yerleşim alanı ve klinik tutulum şeklinden dolayı hastada şüpheli cinsel temas öyküsü varsa LGV ayırıcı tanıya alınabilir ve Chlamydia trachomatis seroloji testi, bakteriyel kütür ve tedavi için duyarlılık testi gerekli olabilir(107).

Sfilis: Cinsel yolla veya gebelik ile dikey olarak geçebilen Treponema pallidum isimli spiroketin sebep olduğu, tedavisiz bırakılırsa primer, sekonder ve tersiyer evrelerine ilerleyebilen sistemik bir hastalıktır (108). Sekonder sfiliste gözlemlenebilen kondiloma lata; sıklıkla genital ve anüs gibi intertriginöz bölgelerde ve ayrıca nazolabial kıvrımlar, aksilla, göbek, ayak parmakları arasında oldukça bulaşıcı, düz tepeli, iyi sınırlı hipertrofik papüller veya plaklardır. Tutulum alanı ve klinik görünümü nadir de olsa HS ile karışabilir ve ayırım yapabilmek adına doğru bir anamnez ve kapsamlı bir klinik muayene, genellikle pozitif seroloji testleri ile teyit gerekebilir (109).

2.1.12. PATOLOJİ

HS'da histopatolojik özellikler hastalığın evresine ve tutulum bölgesine göre heterojenite göstermektedir. Folliküler hiperkeratoz/hiperplazi ve buna eşlik eden tıkaçlar, lenfositik perifolikülit, saç folliküllerinin dilastasyonu ("Bockssack" benzeri poststenotik dilatasyon) erken dönem HS lezyonlarında gözlemlenir. Bunun dışında subepidermal hücresel miks inflamatuar inflitrat ve psoriaziform epidermal hiperplazi gözlemenebilir. Etkilenen deri yoğunluğunun ve sebum bezlerinin hacminin azaldığı gösterilebilir ve bu da etkilenen deri alanının mekanik strese daha az duyarlı hale gelmesine sebebiyet verir (26). Hastalığın ilerleyen aşamalarında ise skar, sinüs traktları ve apse oluşumu gibi daha belirsiz bulgular gözlemlenir (111). Bunun yanısıra histolojik olarak hastalar arasındaki homojenlik yüksektir. Apokrin bezlerin doğrudan tutulumu nadiren görülür ve fibrozis sıktır. Birey içi varyasyonlar kısıtlıdır bu nedenle poral tıkanıklık primer apokrinitten daha sık gösterildiğinden,

hidradenitin foliküler hastalık olarak yeniden sınıflandırılması gerektiği önerilmiştir (291).

2.1.13. IMMUNOHİSTOKİMYA

HS'da ilk immunohistokimyasal çalışmalar 13 vulvar HS hastanın spesmeni üzerinde 2002 yılında Heller ve arkadaşları tarafından çalışılmıştır. Apokrin farklılaşma için GCDFP-15, CD15, lizozim ve ekrin farklılaşma GCDFP-15, S-100, CA-19.9, HMB45 belirteçleri kullanıldı. Aktif inflamasyon varlığında ekrin bez tutulumu yoğunluktayken, apokrin bez tutulumu mevcut değildi. Sonuç olarak apokrin veya ekrin bez tutulumu HS patogenezinin başlatıcı faktöründen ziyade sonucu olarak yorumlandı (112).

Toplam 494 HS hastasını içeren 22 makalenin toplandığı bir derleme çalışmasında HS immunohistokimyasında; keratinosit hiperproliferasyonu ile ilişkili keratinosit aracılı IL-36 ile birlikte güçlü bir Th-17 ifadelenmesine sahip T-lenfositler, makrofajlar ve dendritik hücrelerden oluşan miks bir inflamatuar reaksiyon izlendiği gözlenmiştir. Buna dayanarak sekonder keratinosit hiperplazisi ve foliküler oklüzyonun sebep olduğu inflamasyon HS'de patogenezi daha net açıklamaktadır (113).

Sitokeratinler (CK) epitel hücrelerinin kökenini ve farklılaşma durumlarını değerlendirmek için kullanılır. Normal infindibulumun bir parçası olan CK17 HS lezyonlarında infindibulumda gözlenmemiştir. Bu, drene olan sinüs epitelinin kırılganlığını düşündürür, bu da yırtılmanın daha kolay gerçekleşmesine ve dolayısıyla deri altı apsesine neden olabilir (114-115).

2.1.14. KOMORBİTİDE VE BİRLİKTE OLDUĞU DURUMLAR

HS'nın kronik seyiri düşünülürse HS'e eşlik edebilen pek çok komorbid hastalık tanımlanmıştır. HS'e eşlik edebilen hastalıklar tesadüfi olabileceği gibi her iki hastalık arasındaki ortak patogenetik yolakların sonucu da olabilir.

2.1.14.1. Cilt Tutulumlu Olanlar

HS folliküler oklüzyon tetradı olarak tanımlanmış olan HS, DCS,AC ve PD hastalıklarının bir parçası olabilir (Tablo 15). Foliküler oklüzyon terimi yağ veya

apokrin bezlerin tıkanmasının olası bir yaygın patojenik mekanizmasına atıfta bulunur ve tesadüfi bir birliktelikten ziyade aralarında nedensel bir ilişkinin bulunabileceğini düşündürmektedir (116).

Folliküler oklüzyon tetradı
✓ Hidradenitis Süpürativa (HS) ✓ Pilonidal Sinüs (PS) ✓ Akne Konglobata (AC) ✓ Dissekan Selülit (perifolikülitis absedens et suffodiens) (DCS)

Tablo 1.15 folliküler oklüzyon tetradı

HS'li erkeklerin %44'ünde ve kadınların %23'ünde önemli bir akne öyküsü (uzun süreli, yara izi bırakan) kaydedilmiştir. DCS nadir olmakla birlikte (%1), hem gerçek sinüs hem de orta hat intergluteal gamzesi hesaba katıldığında (%30) pilonidal kist sıklıkla HS ile ilişkilidir (117-118). HS, intergluteal gamzeli hastalarda, intergluteal gamze bulunmayan hastalara göre daha şiddetli seyretmektedir (119). olmayan grupta %10'a kıyasla, %22'sinde Hurley evre III hastalığı olan hastalarda daha şiddetliydi Yapılan bir metaanalizde HS, kontrol vakalarına kıyasla 3.4 daha yüksek akne vulgaris/konglobata olasılığı ile ilişkilendirildi (13).

Dowling-Degos hastalığı (DDD) ilk olarak 1938'de Dowling ve Freudenthal(120), daha sonra 1954'te Degos ve Ossipowski tarafından(121) tanımlandı. OD geçişli olduğu tahmin edilmekle birlikte bozukluğa keratin 5 genindeki fonksiyon kaybı mutasyonu neden olur. Belirgin komedo benzeri lezyonlar ve çukurlu skarlar ile fleksörlerin ağsı pigmentasyonu ile karakterizedir. HS ile DDD hastalığı arasında nedensel ilişkilerden bahseden gözlemsel raporlar vardır ancak bu pigmentasyon artışı, bakteriyel enfeksiyonlardan sonra veya HS'de görüldüğü gibi kıvrımların sık iltihaplanmasından sonra gelişen postinflamatuar hiperpigmentasyonun sonucu olabileceğinden henüz güçlü kanıtlar ortaya konulamamıştır (122-123).

2.1.14.2. Romatolojik Tutulumlu Olanlar

Kronik inflamasyon nedeniyle, HS'de tümör nekroz faktörü (TNF)-α ve interlökin (IL)-17 gibi sitokinlerin seviyesi artmıştır; bu HS'i diğer otoimmun ve romatolojik hastalıklar ile olan ilişkisini açıklayabilir (124). Ross ve ark. 627 HS vakası üzerinde yaptıkları koinsidans çalışmasında otoimmun tiroid hastalığı, lupus ve psoriazis/PsA'in normal popülasyondan daha yüksek olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Ayrıca HS hastaları başta antinükleer antikor olmak üzere otoimmün serolojilerin prevalansının daha yüksek olmasının HS'nın kendisinin muhtemelen bir otoinflamatuar veya otoimmün durum olduğunu desteklediği görüşünü ortaya atmışlardır (125).

2021 senesinde 200,361 HS hastası üzerinde yapılan bir meta analiz çalışmasında HS'li hastaların kontrollere kıyasla inflamatuar artrit geliştirme olasılığının 3.44 kat olduğunu göstermişlerdir. Bunlar içerisinde spondiloartrit olma olasılığı 2.1 kat, romatoid artrit olma olasılığı 1.96 kat ve ankilozan spondilit sahip olma olasılığı 1.89 kattı (126). 5357 HS hastası üzerine yapılan bir meta analizde ise daha şiddetli HS'li bireylerde daha hafif hastalığı olanlara göre daha yüksek oranda RA, PsA, artropatiler ve sinovit gözlenmiştir (127).

HS'in bunlar dışında SAPHO (sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz and osteit), PAPA (piyojenik artrit, piyoderma gangrenosum, ve akne), PASH (piyoderma gangrenosum, akne, HS), PAPASH (piyojenik artrit, piyoderma gangrenosum, akne ve HS), Ps-A-PASH (psöriatik artrit, piyoderma gangrenosum, akne ve HS, PASS (piyoderma gangrenosum, akne kongloblata, HS, seronegatif spondiloartropati) gibi pek çok otoinflamatuar sendromlarla ilişkisi gösterilmiştir (128).

2.1.14.3. Obezite ve Metabolik Sendrom

Pek çok çalışma vücut kitle indeksi yüksek ve obez kişilerde HS'in daha sık geliştiğine dair veri sunmaktadır (22,43,129,130). Metabolik sendrom aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, insülin direnci ve diyabetes mellitus ile serebrovasküler olay gibi vasküler ve nörolojik komplikasyonlar ile giden bir hastalıklar bütünüdür ve bir kronik inflamatuar hastalık zemininden gelişen HS ile birliktelikleri söz konusudur (131-132-133).

HS'li 6174 hastanın dahil edildiği bir metanaliz çalışmasında kardiyovasküler risk faktörlerinin, kontrollere kıyasla HS'li hastalarda önemli ölçüde daha yüksek oranda ortaya çıktığını göstermiştir. Bunun sonucu olarak HS'li hastaların değiştirilebilir kardiyovasküler riskler açısından taranması ihtiyacı vurgulanmıştır (134). Ayrıca 5964 HS hastası üzerinde yapılan bir çalışmada; HS'li hastalarda kardiyovasküler hastalık nedeniyle ölüm riski şiddetli psoriazisli hastalardaki riskle karşılaştırıldığında daha yüksek olarak gözlemlenmiştir (135).

2021 senesinde yapılan bir meta analiz çalışmasında HS'li hastaların kontrol gruplarına göre 1.74 kat daha fazla serebrovasküler olay ve inme riski taşığı gözlenmiştir (136). Bailey ve arkadaşları HS hastalarında kontrollere kıyasla 1.22 kat daha fazla stroke riski taşıdığını göstermişlerdir (137).

HS'in bahsedilen bu metabolik komplikasyonlar ile olan sebep-sonuç ilişkisi düşünülürse HS hastalarının uzun dönem takiplerinde sigara, dislipidemi, obezite, diabetes mellitus ve metabolik sendrom açısından rutin taranması önerilmektedir (138). 2019 kuzey Amerika klavuzuna göre HS'li hastalarda diabet belirti ve semptomları olan hastalarda rutin olarak sigara içme öyküsünün, glikozillenmiş hemoglobin A1C tipinin ve/veya açlık glikoz seviyesinin kapsamlı bir şekilde taranmasını önermektedir (139).

2.1.14.4. İnflamatuar Barsak Hastalıkları

HS ortak genetik ve immünolojik özellikleri paylaşması nedeniyle crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi inflamatuar barsak hastalıkları ile birliktelik göstermektedir (140,141). 7,732 HS hastası üzerinde yapılan bir çalışmada prevalans (HS - genel popülasyon) Crohn hastalığı için %0.8 ve %0.3 (risk oranı 2.04) ve ülseratif kolit için %1.3 ve %0.7 (risk oranı 1.75) idi. HS'li hastalarda yeni başlangıçlı Crohn hastalığı (risk oranı 2.19) ve ülseratif kolit (risk oranı 1.63) riski anlamlı olarak arttı (142). Minnesotada yapılan vaka kontrol çalışmasında 679 inflamatuar barsak hastasının dahil edildi ve genel popülasyonla karşılaştırıldığında, IBH'da HS'nin insidans oranı 8.9 bulundu (143). Ayrıca HS ile birlikte görülen Crohn hastalarında diğer Crohn hastalarına nazaran daha yüksek kolonik ve perianal tutulum sıklığı ve daha fazla perianal fistül geliştirme riski bulunduğu gözlenmiştir (144) (145). Perianal fistüle sahip Crohn ve HS hastaları üzerinde yapılan bir

immunofenotip çalışmasında her iki hastalıkta da CD4+ CD161+ T lenfositlerin biriktiği ve her iki hastalığın da patogenezinde önemli rol alabileceği belirtilmiştir (146). Crohn ve HS hasta grupları üzerinde yapılan çalışmalarda sigara içimi her iki hastalığı da tetiklediği ve sigara içenlerin sigara içmeyenlere göre daha ciddi bir hastalığa sahip olma eğiliminde olduğu bilinmektedir(50) (147). Son olarak ortak patogenezinde immünolojik yolakların gözlemlenmesinden dolayı, hem CH hem de HS hastalarında anti-tnf ajanlar tedavide etkili bir şekilde kullanılmaktadır (148) (149).

2.1.14.5. Depresyon ve Ruh Sağlığı Bozukluğu

HS'li hastalarda psikiyatrik komorbiditelerin değerlendirildiği çalışmalarda, sağlıklı yaşıtlarına kıyasla HS'li kişilerde depresyon ve anksiyete prevalansının ve intihar riskinin arttığını gösterilmiştir (150-151-152). 40 307 HS'li hastanın dahil edildiği bir meta analizde depresyonun genel prevalansı %16.9 iken anksiyete prevalansı % 4.9 idi (153).

2.1.14.6. İlişkili Kanserler

HS'de bozulmuş immün yanıt ve kronik inflamasyon ve hastalıkla ilişkili genetik ve çevresel faktörlerin tümü kanser gelişiminde faktörler olabilir (154). HS ve ilişkili kanserler ile ilgili ilk çalışma 2119 isveçli hasta üzerinde yapılmıştır ve HS'e eşlik eden herhangi bir kanser geliştirme riski %50 artmış bulundu (155). Gluteal ve perianal bölgeyi tutan HS hastalarında, uzun süren inflamatuar yaralarda epidermal proliferasyon, gecikmiş tanı ve malign lezyonların geniş sinüs trakt ağları yoluyla lokal olarak yayılması HS lezyonlarından skuamöz hücreli karsinom(SHK) gelişiminde önemli olduğu düşünülmektedir (156). Uzun süreçli HS hastalarında SHK gelişme riskinin 1%–3.2% arasında olduğu tahmin edilmekle birlikte (157), HS'dan SHK gelişme sürecinin ortalama 27 yıl olduğu düşünülmektedir (158). Nonmelanom deri kanserleri dışında vulvar, perianal ve perineal kanserler (159) ve hematolojik maligniteler (155) (160) ile de birliktelikleri rapor edilmiştir. Kore'de 22.468 HS'li hasta üzerinde yapılan geniş popülasyon çalışmasında içerisinde Hodgkin lenfoma, orofarengeal kanserler, merkezi sinir sistemi kanserleri ve kolorektal kanserlerin de bulunduğu çalışma grubunda kontrol hastalarına göre; HS hastaları 1.28 kat daha fazla yüksek kanser riskine sahip bulunmuş (161).

2.1.15. KOMPLİKASYONLAR

Uzun süreçli HS hastalarında eşlik edebilecek komplikasyonlar arasında skarlar, skarlaşmadan kaynaklı hareket kısıtlılığı ve tutulan dokudaki fibrotik değişiklikler ve obstrükte olmuş lenfatik drenajdan bahsedilebilir (162). HS'de aşırı skar ve fibrozis, özellikle aksillada eklem hareketlerinde kısıtlamalara yol açabilirken; genitofemoral bölgedeki inflamasyon ve skar oluşumu anal, üretral ve rektal darlıklara zemin hazırlayabilir (163). HS'li hastalarda genitoüriner bölge tutulumu sonucu üretral fistüller (164) , gluteal apse, perineal fistül ve sinüs sonucu inkontinans gelişimi (165) (166), perianal bölge tutulumunda genital lenfödem (167) ve buna sekonder fibrozis ortamında lenfanjiektaziler (168) geliştiği bildirilmiştir. Ayrıca HS'da tekrarlayan kronik cilt enfeksiyonları ve sinüs yollarının oluşumu ile lumbosakral epidural apse (169), sakral infeksiyoz osteomyelit gelişimi görülebilir (170). Anemi HS hastalarında önemli bir komplikasyon olabileceği tanımlanmıştır (171,172,173). Anupama Parameswaran ve arkadaşlarının 2364 HS hastası üzerine yaptıkları bir çalışmada HS'li hastaların genel popülasyona kıyasla 6 kat daha yüksek anemi geliştirdiği ve anemi alt tiplerinden demir eksikliği anemisi riski 7.6 kat, kronik hastalık anemisi riski 11.3 kat ve orak hücre anemisi riski 19.1 kat daha fazla olduğunu göstermişlerdir (174). Başlıca komplikasyonlar Tablo 16'da özetlenmiştir (175).

- ✓ **Anal-üretral ve rektal darlıklar ve fistüller**
- ✓ **Anemi**
- ✓ **Kontraktürler ve eklem hareket kısıtlılıkları**
- ✓ **Kutanöz skuamöz hücreli karsinom**
- ✓ **Diğer malignite riskinde artış**
- ✓ **Lumbosakral epidural apse**
- ✓ **Sakral bakteriyel osteomiyelit**

Tablo 1.16 Hidradenitis suppurativa ile ilişkili komplikasyonlar

2.1.16. YAŞAM KALİTESİ

HS'li hastaların görünümünde önemli fiziksel değişiklikler yaratabilir ve buna bağlı olarak hastalarda damgalanma, utanma duygusu, düşük benlik saygısı, stres, öfke, utanç ve depresyon gelişimi ve belirgin bir şekilde bozulmuş yaşam kalitesi gözlemlenebilir. Bu sebeple HS'li hastalarda hastalığın genel etkilerinin algılanması ve hastaların günlük işleyişi üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amacıyla sağlıkla ilgili yaşam kalite düzeylerinin değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu amala rutin klinik kullanım için basit ve güvenirliği yüksek bir pratik anket tekniği olarak 10 sorudan oluşan DLQİ anketi tanımlanmıştır (176). Frontiers in Medicine'de yayınlanan araştırmaya göre, HS'nın hastalarının yaklaşık %60'ında yüksek DLQI skorları bildirirken bu bozukluk HS'deki derideki değişikliklerin ciddiyeti, kan lökosit sayısı ve özellikle anogenital bölgedeki varlığın yanı sıra nodül ve fistül varlığı ile korele bulundu (177). Almanya'da 1795 HS hastası üzerinde yapılan bir çalışmada HS'li hastaların daha yüksek DLQI skorları geliştirdiği gözlemlenirken; HS şiddeti, hastaların yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahipti ve DLQI ile IHS4 şiddet skoru arasında orta düzeyde bir korelasyon bulundu (178).

J Mac Mahon ve arkadaşlarının yürüttükleri bir çalışmada, HS'li hastaların, psoriazisli hastalara kıyasla DLQI'de anlamlı olarak daha yüksek puanlara sahip olduklarını gözlemlemişlerdir (179).

2.1.17. TEDAVİ

HS'nın kesin tedavisi yoktur. Hastalığın şiddeti, spesifik ajanlara karşı hasta toleransı, komorbiditeler, tedavi maliyeti ve bulunabilirliğine bağlı olarak HS tedavisi için topikal veya oral tedaviler, biyolojik tedaviler, cerrahi ve lazer ve ışık müdahaleleri gibi pek çok tedavi yöntemi kullanılmaktadır.

Klinik deneyimlere göre HS hastalığının bir yetim hastalık olmasından dolayı, hastalara uzun gecikmelerden sonra tanı konulduğu gözlemlenmektedir. Ayrıca şimdiye kadar kanıta dayalı tedavi kılavuzlarının eksikliğinden kaynaklı olarak hastalara standart bir tedavi klavuzu geliştirilememiştir (180).

Bütüncül yaklaşımın bir parçası olarak tüm hastalara ağrı yönetimi, kilo kaybı, sigaranın bırakılması, süperenfeksiyonların tedavisi veya uygun pansumanların uygulanması gibi adjuvan tedaviler önerilmelidir (83). Kanıta dayalı tedavi yaklaşımının bir parçası olarak HS'da tedavi yönetimini yapacak hekimin hastalık şiddet ölçeklekleri olan Hurley evrelemesi, HiSCR ve Sartorius skorlarına hakim olması önerilmektedir (180).

HS tedavisinde başlıca tedavi hedefleri: Yeni inflamatuar lezyonların ve skarların oluşumunu engellemek, mevcut lezyonları tedavi etmek, enfeksiyon gelişmesini önlemek ve ağrı gibi ilişkili semptomları azaltmak ve ilişkili psikolojik morbiditeyi en aza indirmektir (181).

2.1.17.1. Hayat Tarzı Değişiklikleri ve İkincil Önleme Yöntemleri

HS'lı hastalar, hekimleri tarafından uygun tedavi rejimlerine yönlendirilse bile; semptomlarını hafifletmek için belirli diyetleri takip etmek veya belirli ürünlerden kaçınmak gibi yaşam tarzı değişiklikleri konusunda hekimlerinden görüş isterler (182). Hastaların, HS için risk faktörleri olan yüksek VKİ ve sigara tüketimi gibi faktörler için hastaları kilo vermeye ve sigarayı bıraktırmaya yönlendirmek, HS semptomlarının hafifletilmesinden ziyade öncelikle sağlık yararları için hasta danışmanlığına rutin olarak dahil edilmelidir (135). İtalya'da HS'li hastaların diyet alışkanlıkları ile ilgili yapılan bir çalışmada HS'li hastaların, HS'siz hastalara göre daha sık Akdeniz diyeti ile beslendiklerini keşfettiler (183). 12 aylık boyunca ekmek veya diğer unlu mamuller, sirke, soya sosu, bira, şarap veya fermente peynirlerden kısıtlı diyet verilen HS'li hastalarda; diyetin uygulandığı yıl boyunca, HS alevlenmeleri olmamışken, diyet bittikten sonra HS alevlenmeleri başlamıştı (184). Sert sabunlar ve deterjanlar, bazı tüy dökücü ürünler, alüminyum içeren deodorantlardan kaçınmanın kanıt düzeyi düşük de olsa HS'da öznel semptom iyileşmesi sağladığı iddia edilmektedir (182) (185).

2.1.17.2. Yara ve cilt bakımı

Hastalara lezyonları ve yaraları drene etmek için bakım teknikleri konusunda rehberlik etmek hastalara yardımcı olabilir. Sürtünme ve mekanik stresi önlemek için bol giysiler tavsiye edilir (186). HS yara bakımı ile ilgili süper emici pansumanlardan, beyaz petrolatum ve yapışkan bantlardan kaçınmaları tavsiye

edilmektedir (187). HS'li hastalarda uygun pansuman lezyonların konumunda, hastalığın yaygınlığına, lezyonların morfolojisine, eksuda miktarına, yara kokusuna bağlı olarak değişmektedir. Kavite ve tünel varlığında, pansuman boşlukları dolduracak ve sıvıları emecek şekilde sargılama yeterli olmalıdır. Buna karşılık yüzeyel lezyonlarda düz emici pansumanlar uygulanabilir. Eksüda miktarına bağlı olarak, sargıların seçimi süper emici sargılardan köpüklere, hidrofiberlere ve kalsiyum aljinatlara kadar değişir. Ayrıca negatif basınçlı yara tedavisi oksijen basıncını arttırır, bakteri yükünü azaltır, hücresel aktiviteyi uyarır ve granülasyon dokusunu destekler (188). Yerel hijyen, anormal bir bağışıklık tepkisinin potansiyel tetikleyicilerini baskılamak ve ikincil enfeksiyonu önlemek için önemli bir faktör olabilir. Antiseptikler ve topikal antibakteriyel ajanların kullanımı bakteri kolonizasyonunu azaltabilir (189). HS'de bildirilen topikal tedaviler ve antibakteriyel, keratolitik veya anti-inflamatuar etkili ajanlar başlıca: klorheksidin %4, topikal povidon iyot, topikal pirition çinko, hidrojen peroksit, sodyum hipoklorit solüsyonu, triklosan, resorsinol'dür (190).

2.1.17.3. Ağrı Yönetimi

Akut ve kronik ağrı, HS'li bireylerde yaşam kalitesinde önemli bir düşüş sağlar ve HS'li hastalarda ağrı değerlendirmesi, ağrı puanlaması ve bir ağrı uzmanının katılımını içeren multidisipliner bir yaklaşım gerekebilir (181). Ağrı inflamatuar veya non-inflamatuar kökenli olabilir ve anti-inflamatuar ilaçlar HS'de ağrıyı azaltabilse de, HS hastalarında ağrıyı yönetmek için genellikle ek ağrı kesici ilaçlar gereklidir (191). Hastanın ağrı şiddeti ve klinik semptomlarına göre lokal analjezikler, nonsteroidal parasetamol, antiinflamatuar ilaçlar, pregabalin, gabapentin, venlafaksin ile duloksetin ve gerekirse antidepresanlar, kısa etkili opioid analjezikler verilebilir (192).

2.1.17.4. Medikal Tedavi

2.1.17.4.1. Topikal Klindamisin

Topikal klindamisin, etkinliği, göreceli güvenliğini ve tolere edilebilirliği ile Hurley Evre I ve II HS için özellikle abse formasyonu da yoksa genellikle birinci basamak tedavidir. Önerilen doz günde iki kez 12 haftadır. (193). Topikal klindamisinin oral tetrasiklin ile karşılaştırmalı sonucunu içeren bir çalışmada her iki

tedavi rejiminin erken evre HS hastalarında birbirlerine tedavi üstünlüğü sağlamadığı gözlemlenmiştir (194).

2.1.17.4.2. Oral Tetrasiklin

Sistemik antibiyotikler (tetrasiklin ve klindamisin/rifampisin) Avrupa S1 kılavuzlarına göre HS'de birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (83). 2019'da yapılan bir çalışmada 12 haftalık tetrasiklin tedaviden sonra IHS4'te başlangıca göre önemli bir düşüş ve HiSCR başarısında %40'lık bir artış gözlemlendi (195). HS'li hastalarda günde iki kez 500 mg oral tetrasiklin, günde iki kez 100 mg doksisiklin ve günde iki kez 300 mg lymesilin'in etkinliğini değerlendiren prospektif bir çalışmada, her üç rejimde de yüksek derecede etkinlik ve güvenlik gösterirken, HS'de en iyi klinik yanıtlar tetrasiklin grubu kullanan hastalarda gözlemlendi (196).

2.1.17.4.3. Oral Klindamisin-Rifampisin Kombinasyonu

Klindamisin 300 mg günde iki kez ve 600 mg rifampisin günde bir kez veya 300 mg günde 2 kez şeklinde kombine kullanımı HS vakalarında etkili olduğu (197) ve bu kombine tedavinin maksimum etkisinin 10 hafta içinde ortaya çıktığı gösterilmiştir (198). Oral klindamisin ve rifampisin kombinasyon tedavisinin tedavi yanıtı HS hastalık şiddeti ile paralellik gösterirken, klinik iyileşme oranı çalışmaya katılan hastaların %86.0'sı kadar etki göstermektedir (199).

2.1.17.4.4. Oral Rifampin-Moksifloksasin-Metronidazol Kombinasyon Tedavisi

Rifampin, moksifloksasin ve metronidazol kombinasyonuna dayalı ampirik, geniş spektrumlu bir antimikrobiyal tedavi stratejisinin değerlendirildiği bir çalışmada 28 HS'lı hastaya (6, 10 ve 12 Hurley evre sırasıyla 1, 2 ve 3 hasta) rifampin (günde bir kez 10 mg/kg), moksifloksasin (günde 400 mg) ve metronidazol (500 mg 2x1) verilmiş ve ortalama tedavi süresi sırasıyla evre 1 ve 2 hasta ve 2 evre 3 hastada 6.2 ve 12 ay olarak saptanmış (200). Benzer bir kombinasyon rejiminin şiddetli Hurley evre 1 HS hastalarında çalışıldığı bir çalışmada belirgin klinik remisyona 12. Haftada ulaşıldığı gösterilmiştir (201).

2.1.17.4.5. Ertapenem

Ertapenem karbapenem grubundan, beta lakmataz dirençli, geniş bir antimikrobiyal aktivite spektrumuna sahip parenteral bir antibiyotiktir (202). Şiddetli HS'li 30 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada medyan Sartorius skorunda 49.5'ten 19'a anlamlı bir düşüş gözlemlenmişken; gözlemlenen ana yan etkiler ise oral ve vajinal kandidiyaz ve ayrıca gastrointestinal intölerabilite idi (203).

2.1.17.4.6. Dapson

Dapson antibakteriyel etkileri olsa da asıl mekanizması immünosupresyon üzerinedir ve Dapson'un HS'daki etkisinin, HS lezyonlarında yaygın olmayan nötrofilik granülositler üzerindeki spesifik bir etkiden ziyade genel immünosupresyona bağlı olduğu düşünülmektedir (204). 135 HS'li hastanın dahil edildiği bir meta analiz çalışmasında hastalara 25 mg/gün ila 200 mg/gün arasındaki dozlarda dapson tedavisi uygulanmış ve bu hastaların %62.2'sinde çeşitli derecelerde iyileşme gözlemlenmiş (205).

2.1.17.4.7. Oral Retinoidler

HS'de Asitretin ve İzotretinoin'in faydalı etkileri gözlemlenebilse de yan etkiler ve izleme zorluğu nedeniyle kullanımları kısıtlıdır. HS'li hastalarda isotretionin etkinliğini değerlendiren çalışmalar çelişkili sonuçlar verse de genel kanı HS'de etkinliğinin zayıf olduğunu ve sadece HS'li hastalarda akne tedavisi için kullanılması gerektiğini önermektedirler (206,207). Bundan dolayı HS için Avrupa Tedavi Kılavuzlarında izotretinoin kullanımı tavsiye edilmemiştir (83). Farklı çalışmalarda günlük 0.25–0.88 mg/kg dozunda asitretin tedavisi verilmiş hastalarda, hastaların büyük kısmının kliniğinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlemlenmiştir (83). Ł. Matusiak ve ark. Yapmış oldukları bir çalışmada asitretin tedavisinde klinik iyileşme tedavinin ilk 3 ayında başlarken sonraki birkaç ay içinde klinik remisyonun sürdüğünü ve hastaların HSSI ve DLQI skorlarında belirgin iyileşme yaptığı sonucuna ulaşmışlardır (208).

2.1.17.4.8. Hormon Tedavileri

HS patogenezinde androjenler, progesteron ve östrojenin rol oynadığı ve anti-androjenler ve oral kontraseptif ilaçların HS tedavisinde etkili olabileceği iddia

edilmektedir (209). İspanya'da 100 HS hastası üzerinde yapılan bir çalışmada oral kontraseptif ilaçların, HS'da terapotik etkisinden daha çok kadın hastalar içerisinde premenstrüel dönemde alevlenme yaşayanlarda fayda sağlayabileceğini ortaya koymaktadır (210). Golbari ve arkadaşlarının bir grup kadın HS hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada 7.1 aylık takiple günlük 75 mg spironolakton tedavisi verilmiş ve hastaların büyük kısmında lezyon sayısı, HS-PGA skoru ve ağrı skorlarında azalmalar gözlemlenmiş (211). 20 kadın HS hasta üzerinde yapılan bir çalışmada finasterid ile androjen blokajı tedavisinin, diğer tedavilere kontrendikasyonu bulunan veya spironolakton intoleransı olan HS'li kadın hastalar için güvenli ve etkili bir alternatif olduğunu düşündürmektedir (212).

2.1.17.4.9. Biyolojik Ajanlar

Adalimumab, infliksimab ve etanersept dahil olmak üzere TNF-alfa blokerleri, hidradenitis süpürativa tedavisi için çalışılan ilk biyolojik ilaçlardır.

2.1.17.4.9.1. Adalimumab

Orta ve şiddetli HS'da haftalık subkutan 40 mg adalimumab enjeksiyonlarının etkili olduğu ve 12. haftada klinik olarak anlamlı yanıt ortaya çıktığı gösterilmiştir. Tedavi süresi hekimin inisiyatifinde olmak üzere doz şeması 1. günde 160 mg, 14. günde 80 mg ve 29. günden itibaren haftada 40 mg sc şeklindedir(213). 1014 HS'li hastayı içeren bir metaanalizde haftalık ve iki haftada bir uygulanan adalimumab tedavilerinin etkinliği kıyaslanmış ve haftalık olarak uygulanan adalimumab'ın daha iyi klinik yanıt başarısından bahsedilmiştir (214). Adalimumab, orta ile şiddetli HS'li hastalarda oral antibiyotiklere yanıtsız veya tedaviyi tolere edemeyen hastalar için birinci basamak tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (83).

2.1.17.4.9.2. İnfliksimab

HS'de infliximab kullanımına ilişkin plasebo kontrollü, randomize, çift kör bir klinik çalışma hastalara 0, 2 ve 6. haftalarda ve sonrasında her 8 haftada bir 5 mg/kg dozunda sc infliksimab tedavisi verilmiş ve 8 hafta sonunda HS şiddet skorlarında belirgin düzelme gösterilmiş (85). Bir merkezde yapılan bir çalışmada yüksek VKİ'ne sahip HS'lı hastaların kontrol hastalarına kıyasla daha yüksek iyileşme skorları elde ettiği sonucuna ulaşılmıştır (215). Danimarka'da yapılan bir

çalışmada 4 haftada bir 5 mg kg infliximab alan ve medyan 60.3 aylık takip süresi olan Hurley 3 11 hastanın dokuzu bu rejimde iyi kontrol edildiği gözlemlenmiştir (216).

2.1.17.4.9.3. Anakinra

Anakinra, romatoid artrit tedavisinde onaylı IL-1-alfa reseptörünün rekombinant bir antagonistidir (217). 20 Hurley evre II ve III HS hastası ile günlük 100 mg subkutan anakinra'nın etkinliğinin değerlendirildiği randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada; 12 hafta sonunda anakinra alan grupta HS hastalık aktivite skorlarında anlamlı derece azalmalar gözlemlenmiştir (218).

2.1.17.4.10.Işık Terapisi ve Lazerler

Lazerler ve yoğun darbeli ışık tedavileri saç köklerini ve yağ bezlerini yok etmek için kullanılabilir ve HS semptomlarının azaltılmasına yardımcı olur. Bu amaçla karbondioksit lazer, IPL lazer, 1064-nm Nd:YAG lazer, fotodinamik tedavi, Alexandrite lazer'in etkinliklerinin izlendiği sınırlı sayıdaki çalışma HS tedavisi için umut vadetmektedir (219-224).

2.1.17.4.11. Cerrahi Tedavi Seçenekleri

HS'da cerrahi dışı yöntemler nadiren kalıcı iyileşme ile sonuçlandığından hastanın vücut bölgesine ve hastalığın şiddetine göre cerrahi tedavi HS için oldukça yaygın ve kabul edilen bir tedavi yöntemi gibi görünmektedir (83). HS tedavisi için çeşitli cerrahi yöntemler daha önce tarif edilmiştir: deri grefti, fasyokütanöz veya muskulokütan flepler ve primer kapatma başlıcalarıdır (225). 57 HS'lı hastanın 10 senelik takipleri süreceinde geçirmiş oldukları 118 cerrahi operasyon üzerine yapılan bir çalışmada hastaların büyük çoğunluğunda (%91,3) tam veya kısmi iyileşme sağlanırken; cerrahi tedavinin etkinliğinin hastalık süresi ne kadar kısaysa ve lezyon sayısı ne kadar az olursa o kadar iyi olduğu gözlemendi (226). Ayrıca hafif-orta şiddette inflame HS lezyonları için apse, kist veya sinüs yolunun "çatısının" elektrocerrahi olarak çıkarıldığı doku koruyucu bir teknik olan Deroofing etkili, basit, minimal invaziv bir yöntem olarak etkinliği gösterilmiştir (227).

2.1.17.4.12. Diğer Tedavi Yöntemleri

Kolşisin (228), Çinko takviyesi (45), Apremilast(229) botulinum toksini (230) etkinliği kısıtlı sayıda vakada gösterilmiş diğer tedavi seçenekleridir.

2.1.17.4.13. Gelecekteki Tedavi Hedefleri

Son yıllarda HS'nın patogenezini çözümleme üzerine yapılan çalışmalarda lezyonlu alanda IL-17 seviyesinin sağlıklı gönüllülere göre anlamlı derecede yükseldiği gösterilmiştir (231,232). Bundan esinlenen farklı çalışmacılar HS hastalarında sekukimumab 300 mg sc. tedavisi ile HiSCR skorunda anlamlı iyileşmeler elde etmişlerdir (233,234). Sekukimumab'ın özellikle HS'ya eşlik eden ankiozan spondilit veya crohn'lu hastalarda faydalı olabileceği öngörülmektedir (235). Yine bir IL-17 reseptör antagonisti olan brodalumab 210 mg sc. ile yapılan bir çalışmada HiSCR %100 iyileşme tedavinin 12. Haftasında elde edilmiş (236).

JAK-STAT yolağı kronik inflamatuar hastalıklarda önemli terapotik hedeflerden birisidir ve HS'da bu yolağın blokajının Th17 ve nötrofil kemotaksini baskılama yoluyla HS'de inflamasyonu baskılayacağı öngörülmektedir (237,238). Orta ve ağır şiddetli 45 HS hastası üzerinde yapılan bir faz II klinik çalışmasında Janus Kinaz-1 inhibitörü verilen hastalarda klinik olarak anlamlı HiSCR yanıtları elde edilmiştir (239).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Çalışmamız retrospektif bir kohort çalışmasıdır.

3.2.Örnekler ve Verilerin Toplanması

Tek merkezden yürütülen bu çalışmaya 2017 ile 2022 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Hidradenitis Süpürativa polikliniğine başvuran 230 hidradenitis süpürativa tanılı hasta içerisinden 193 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen popülasyon, tanısı klinik bulgulara göre, ağrılı nodüller, apseler ve sinüs traktlarının 6 ayda en az iki kez ortaya çıkması gerektiğini belirten uluslararası kılavuzlara göre belirlenmiş ICD-10 L73.2 kodlu hastalar içerisinden seçilmiştir. Bu kriterleri karşılamayan ve bu kriterleri karşılasa da gönüllü olarak araştırmaya dahil olmak istemeyen hastalar çalışmadan dışlandılar.

Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalara ait verileri hastanemiz elektronik kayıt sistemi üzerinden, e-nabız sistemi üzeriden ve hasta verilerini depoladığımız online Google® bulut sistemi üzerinden ve gerekli hastalarda ise yüzyüze muayene ile tele-dermatoloji yöntemi ile elde ettik. Veriler ilgili klinik hekimleri tarafından hastane kayıt sistemlerine işlendi ve ilgili araştırmacı verilerin toplanmasını sağlayarak Microsoft Excel® programına aktardı ve istatistiksel analiz için hazırlandı.

Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri (yaşı, cinsiyeti, çalışma durumları, aile hikayesi, eğitim durumu, sigara, alkol kullanımı ve VKİ, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, tanıda gecikme süresi, tutulum bölgeleri, hastalık alevlenme sıklıkları, klinik semptomatolojileri, geçmiş akne öyküleri hastalık şiddeti, eşlik eden olası foliküler oküzyon tetratı bulguları), eşlik eden hastalıkları, hastanede yatarak takip edilme durumları gibi parametrelere retrospektif olarak ulaşıldı. Hastalığın şiddeti her hastada Hurley evrelemesine göre belirlendi.

Araştırma süresince, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik ve Laboratuvar Uygulamaları kurallarına uyulmuştur.

3.3. Ölçekler

Hurley Evreleme Skoru: Çalışmamızda hastalık şiddet skorunu belirlemek için Hurley evrelendirmesi kullanıldı. Hurley sınıflaması, ilk defa 1989 yılında Hurley tarafından tanımlanmıştır. Kalitatif ve statik bir sınıflandırma ölçeğidir. Apse, fistül ve sikatris miktarları kalitatif olarak değerlendirir ve birden üçe kadar sınıflama yapılır. Hastalar Hurley evrelemesine göre üç evrede değerlendirildi. Evre 1 hastalar erken evre olarak, evre 2 ve 3 hastalar ise ileri evre olarak kabul edildi.

3.4. İstatistiksel Yöntemler

Nitel değişkenler sayı ve yüzde, nicel değişkenler ise ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum istatistikleri ile raporlanmıştır. Nitel değişkenler arası ilişkiler ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Ki-kare testlerinde serbestlik derecesi 1 den büyük olduğu ve anlamlı bulunduğu durumlarda sütun değişkenlerine ilişkin kategori yüzdeleri karşılaştırılmış Bonferroni düzeltmesi ile elde edilen p değeri ile yorumlanmıştır. Nicel değişkenler ile bağımsız iki örneklem karşılatırmaları ise Student t testi ile yapılmıştır. Sıralı ölçüm düzeyine sahip bağımlı değişken (Hurley derecesi) ise basit (univariate) ve çoklu (multiple) ordinal regresyon çözümlemesi ile irdelenmiştir. Çoklu ordinal regresyonda geriye doğru adımsal yöntem ile değişken seçimi yapılmış olup her bir adımda en yüksek p değerine sahip bağımsız değişken modelden çıkartıldıktan sonra model tekrar çözümlenmiştir. Bu süreç 0.10'dan küçük p değerine sahip değişkenler kalıncaya kadar devam edilmiş ve nihai modele ulaşılmıştır. Anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edilmiştir ve tüm çözümlemeler SPSS (verisyon 26) ile yapılmıştır.

3.5. Mali Kaynak

Araştırma sürecinde herhangi bir mali desteğe ihtiyaç duyulmamıştır.

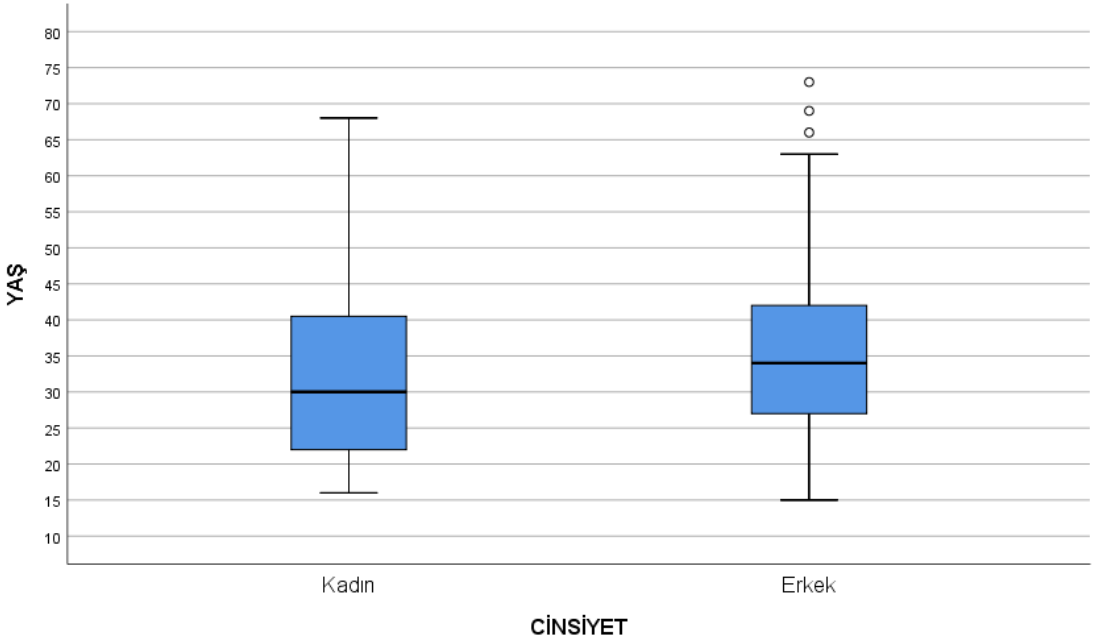
3.6. Etik kurul onayı

Bu çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nda 54022451-karar no ile onaylanmıştır.

Araştırma süresince Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik ve Laboratuvar Uygulamaları kurallarına uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

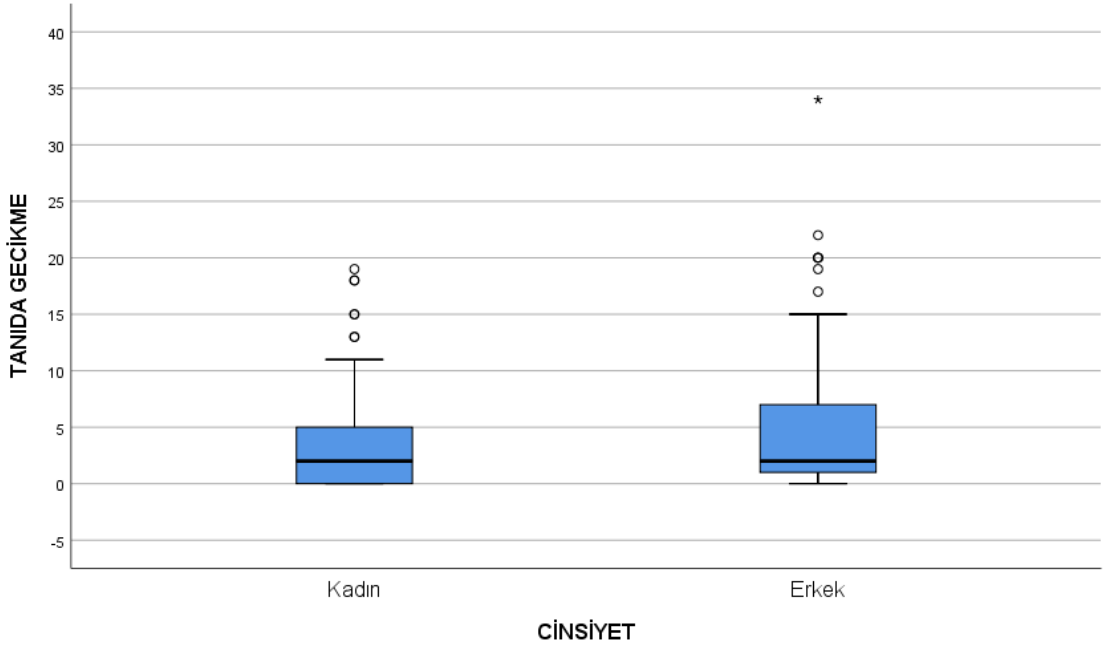
4. BULGULAR

Çalışmamıza katılan hastaların yaş ortalaması 34.51±12.11 yıl idi. Çalışmaya 72 (%37,3) kadın hasta 121 (%62,7) erkek hasta dahil edildi. Erkek/kadın oranı 1,68 olarak bulundu. Hastaların tanı yaşı ortalama 28.75±12.11 yıl idi. Hastaların cinsiyete göre sosyodemografik özellikleri Tablo 4.1'de verilmiştir. Hastaların yaş ve cinsiyetlere göre dağılımı şekil 4.1 de gösterilmiştir.



Şekil 4.1 Hastaların yaş ve cinsiyetlere göre dağılım grafiği

Ortalama hastalık süresi 5.94±6.65 yıl idi. Çalışmaya katılan hastaların semptomlarının ilk ortaya çıktığı süre ile ilgili hekim tarafından HS tanısı konulma süresi yani tanıda gecikme süreleri ortalama 4.31±5.64 yıl olarak bulunmuştur (Tablo 4.1). Tanıda gecikme sürelerinin cinsiyete göre analizi Şekil 4.2 ile gösterilmiştir.



Şekil 4.2: Tanıda gecikme süresinin cinsiyetlere göre analizi

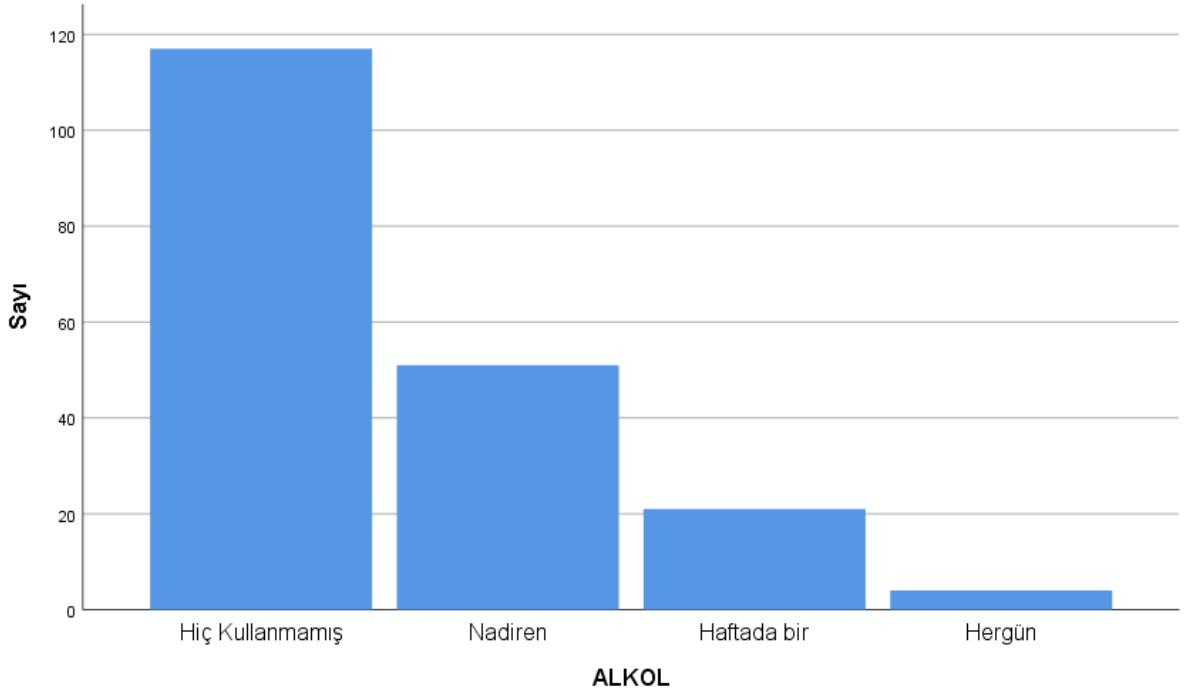
Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun ortalama vücut kitle indeksleri 27.84±5.25 kg/metre karedir. Bunlar içerisinde 63 (%32.8) hasta normal vücut kitle indeksine sahip iken, 63 (%32.8) hasta aşırı kiloludur. 66 (%34.4) hasta da obez grupta yer almaktaydı. Cinsiyet gruplarının (kadın-erkek) VKI kategorilerindeki dağılımları incelendiğinde normal kategorisinde kadınların oranı (%45,1) erkeklerin oranından (%25,6); kilolu kategorisinde ise erkeklerin oranı (%38) kadınların oranından (%23,9) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,016) (Tablo 4.1).

Hastaların tutulan alan ortalaması 2.55±1.34 bölge sayısıdır. Hastaların ortalama tutulan alan sayısının cinsiyetler arasındaki kıyaslamasında istatistiksel anlam saptanamamıştır (p= 0.539).

Ailesinde HS hastalığı bulunan hasta sayısı 42 (%21.8)'dir. Kohortumuzda HS'nın genetik geçiş özelliği cinsiyetler arasında anlamlı düzeyde fark göstermiyordu (p=0,279) (Tablo 4.1). Tanı yaşı bakımından aile öyküsü olan-olmayan gruplar karşılaştırıldığında, aile öyküsü olan grubun tanı yaşı ortalaması aile öyküsü olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (t=2,641; p=0,009).

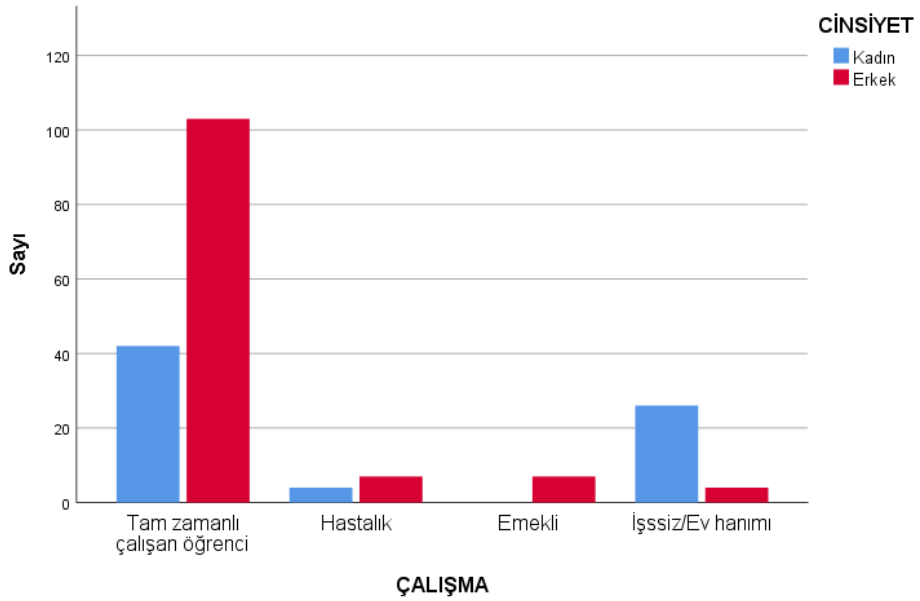
Sigara tüketim paket/yıl ortalaması tüm hasta grubu için 11.39±11.99 idi. Sigara kullanımı (paket/yıl) bakımından cinsiyet grupları arası ortalamalar karşılaştırıldığında erkek grubunun ortalaması (13,81±12,45) kadın grubu ortalamasından (7,17±9,9) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 4.1).

Alkol kullanımı olan hastalar içerisinde hiç alkol tüketimi olmayan hasta sayısı 117 (%60.6), nadiren alkol tüketenler 51 (%26.4), haftada bir kez alkol tüketenler 21 (%10.9), hemen her gün alkol tüketimi olanlar ise 4 (%2.1) idi (Şekil 4.3). Cinsiyet gruplarının (kadın-erkek) alkol kullanım kategorilerindeki dağılımları incelendiğinde hiç kullanmamışlar kategorisinde kadınların oranı (%73,6) erkeklerin oranından (%52,9); nadiren kullananlar kategorisinde ise erkeklerin oranı (%32,2) kadınların oranından (%16,7) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,023) (Tablo 4.1).



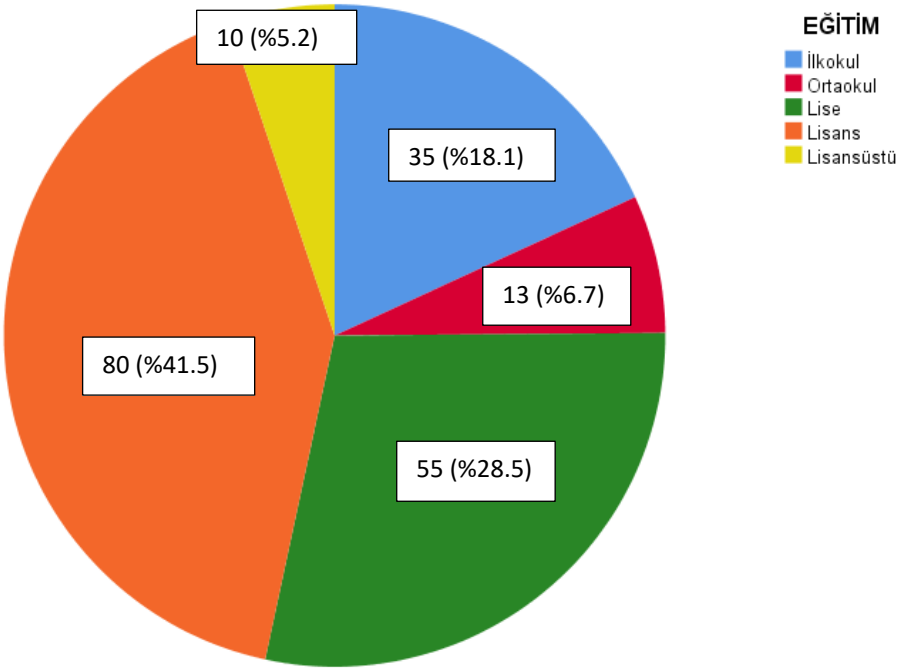
Şekil 4.3 : Hasta popülasyonunda alkol tüketim sıklığı

Hasta grubu çalışma durumları açısından sorgulandığında ise 145 (%75.1) hasta tam zamanlı çalışan veya öğrenci grubunu oluştururken, 11 (%5.7) hasta geçmişte herhangi bir zamanda hastalığından dolayı işgücü kaybı yaşamştı. 7 (%3.6) hasta emekli iken 30 (%15.5) hasta ise işsiz veya ev hanımı grubunu oluşturmaktaydı (Şekil 4.4) (Tablo 4.1).



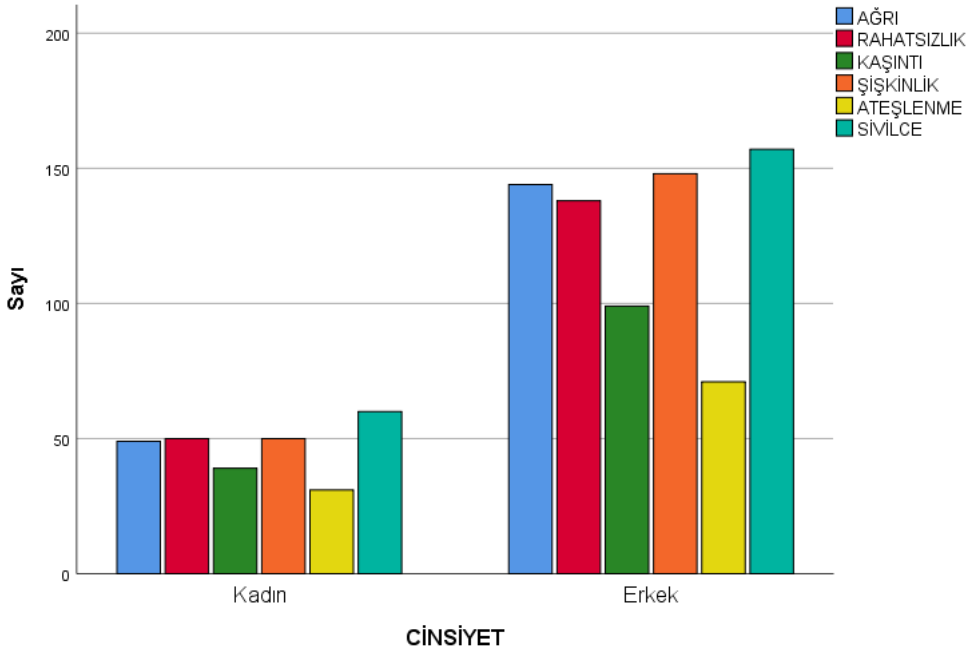
Şekil 4.4 : Populasyonun çalışma durumlarının cinsiyete göre analizi

Hasta grubu eğitim düzeyleri açısından incelendiğinde 35 (%18.1) hasta ilkokul mezunu iken, 13 (%6.7) hasta ortaokul mezunu, 55 (%28.5) hasta lise mezunu, 80 (%41.5) hasta lisans mezunu ve 10 (%5.2) hasta ise lisansüstü düzeyde eğitim almışlardı (Şekil 4.5) (Tablo 4.1). Ayrıca eğitim düzeyi ile tanıda gecikme süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (χ 2 =4,661; p=0,327).



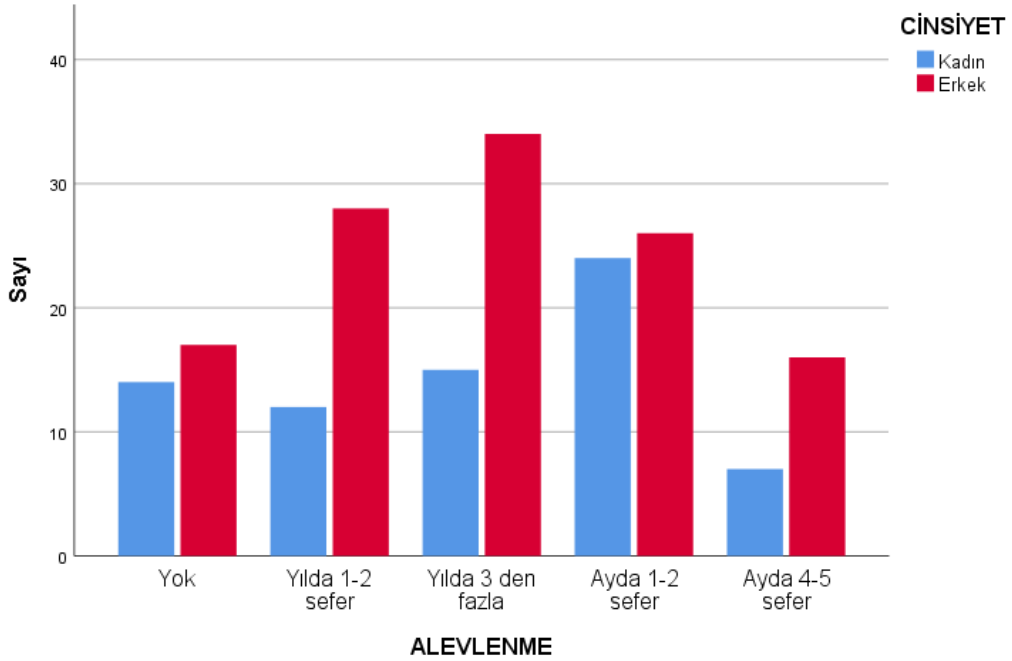
Şekil 4.5: Popülasyonun eğitim düzeyi diyagramı

Hasta grubumuz HS'ya ait prodromal semptomlar açısından sorgulandığında ise 144 (%74.6) hastanın ağrı, 138 (%71.5) hastanın rahatsızlık, 99 (%51.3) hastanın kaşıntı, 148 (%76.7) hastanın şişkinlik, 71 (%36.8) hastanın ise ateşlenme şikayeti mevcut idi (Şekil 4.6) (Tablo 4.1).



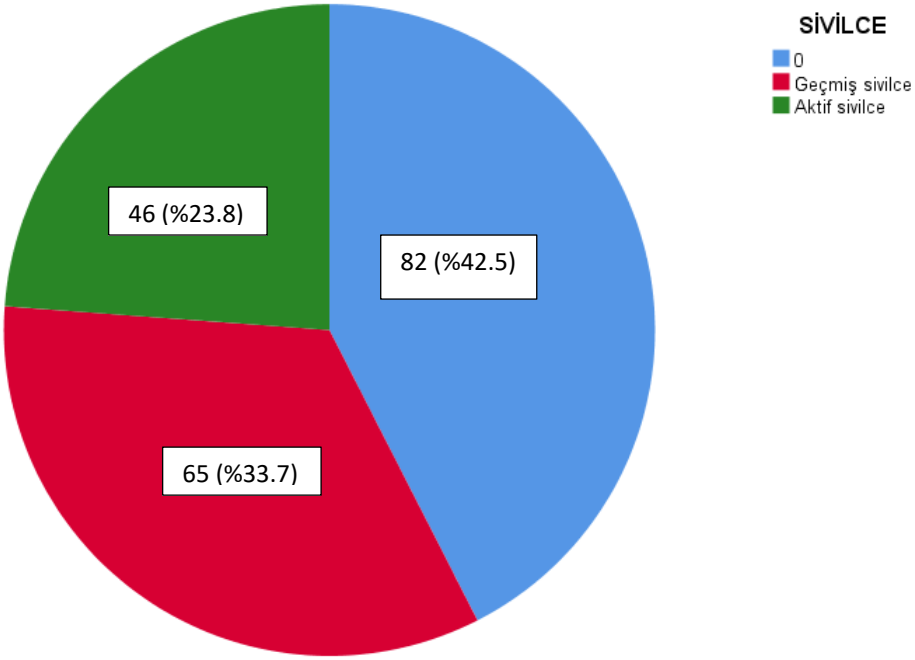
Şekil 4.6 : Hastaların atak öncesi prodromal semptomlarının cinsiyete göre analizi

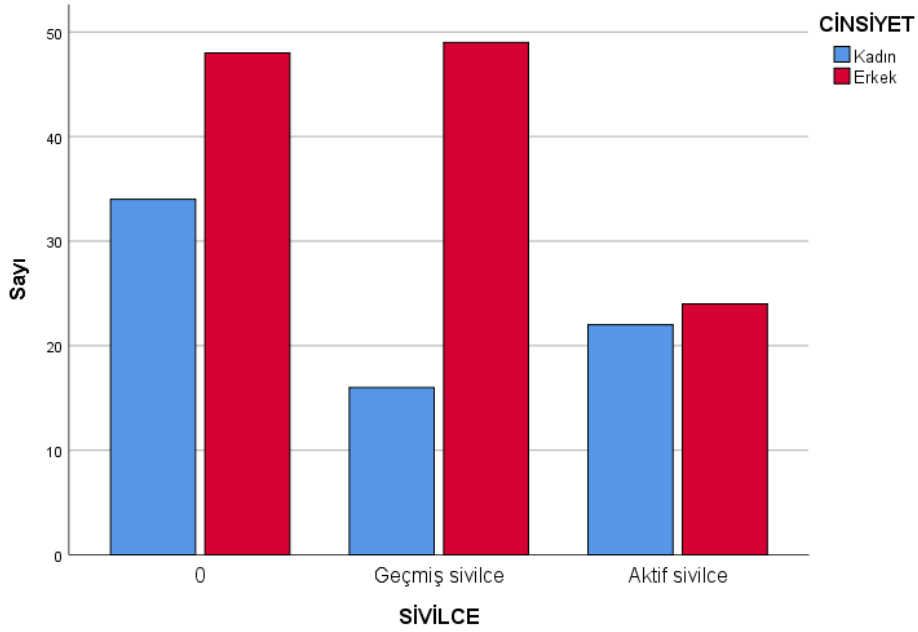
Hastalar lezyon atak sıklıkları açısından sorgulandıklarında ise 31 (%16.1) hastanın yakın zamanda lezyonlarında alevlenme şikayeti mevcut değilken, 40 (%20.7) hastanın atak sıklığı yılda 1-2 sefer, 49 (%25.4) hastanın yılda 3 kereden fazla, 50 (%25.9) hastanın ayda 1-2 sefer, 23 (%11.9) hastanın ise ayda 4-5 sefer atak geçirme şikayeti mevcut idi (Şekil 4.7) (Tablo 4.1).



Şekil 4.7: Hastaların atak sıklığının cinsiyete göre analizi

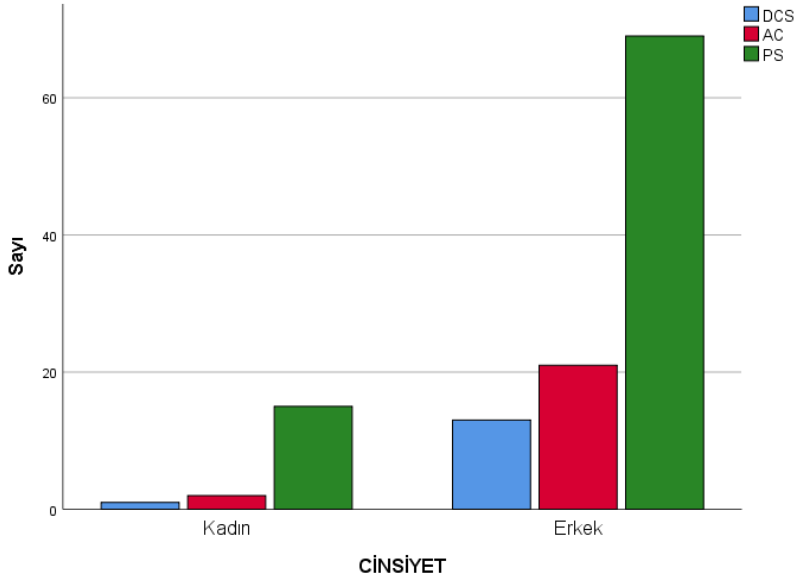
Hastalar geçmişte veya şu an akne vulgaris şikayetleri açısından sorgulandıklarında 82 (%42.5)'sinin hiç akne vulgaris şikayeti olmamışken, 65 (%33.7) hastanın geçmişte akne vulgaris şikayeti mevcut iken, 46 (%23.8) hastanın halihazırda akne vulgaris şikayeti mevcuttur (Şekil 4.8). Cinsiyet gruplarının (kadın-erkek) akne vulgaris kategorilerindeki dağılımları incelendiğinde geçmiş sivilce kategorisinde erkeklerin oranı (%40,5) kadınların oranından (%22,2) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,025) (Tablo 4.1).





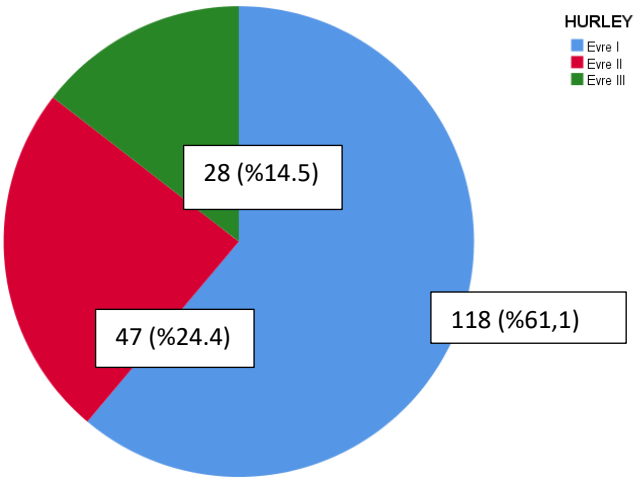
Şekil 4.8 : Popülasyondaki akne vulgaris öyküsünün cinsiyete göre analizi

HS'nın önemli bir parçası olduğu foliküler oklüzyon tetratı sorgulamasında 13 (%6.7) hastada saçlı derinin dissekan selüliti, 21 (%10.9) hastada akne konglobata ve 69 (%35.8) hastada pilonidal sinüs mevcuttu. Toplamda 5 hasta foliküler oklüzyon tetradının tamamını karşılıyordu. Cinsiyet gruplarında (kadın-erkek) DSC, AC ve PS görülme oranları incelendiğinde erkeklerin oranı (sırasıyla %9,9; %15,7 ve %44,6) kadınların oranından (sırasıyla %6,7; %10,9 ve %35,8) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0,034 p=0,007 p=0,001) (Tablo 4.1).



Şekil 4.9: DSC, AC, PS ve HS'dan oluşan FOT'nın cinsiyetlere göre analizi

HS için en yaygın kullanılan şiddetlendirme ölçek sınıflandırması Hurley Evrelemesidir. Hasta grubumuzun Hurley evrelendirmesine sınıflandırmasında 118 (%61.1) hasta evre I, 47 (%24.4) hasta evre II ve 28 (%14.5) hasta evre III idi (Şekil 4.11). Cinsiyet gruplarının (kadın-erkek) Hurley evrelerindeki dağılımları incelendiğinde Evre I kategorisinde kadınların oranı (%75) erkeklerin oranından (%52,9), Evre III kategorisinde ise erkeklerin oranı (%19) kadınların oranından (%6,9) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,007) (Tablo 4.1).

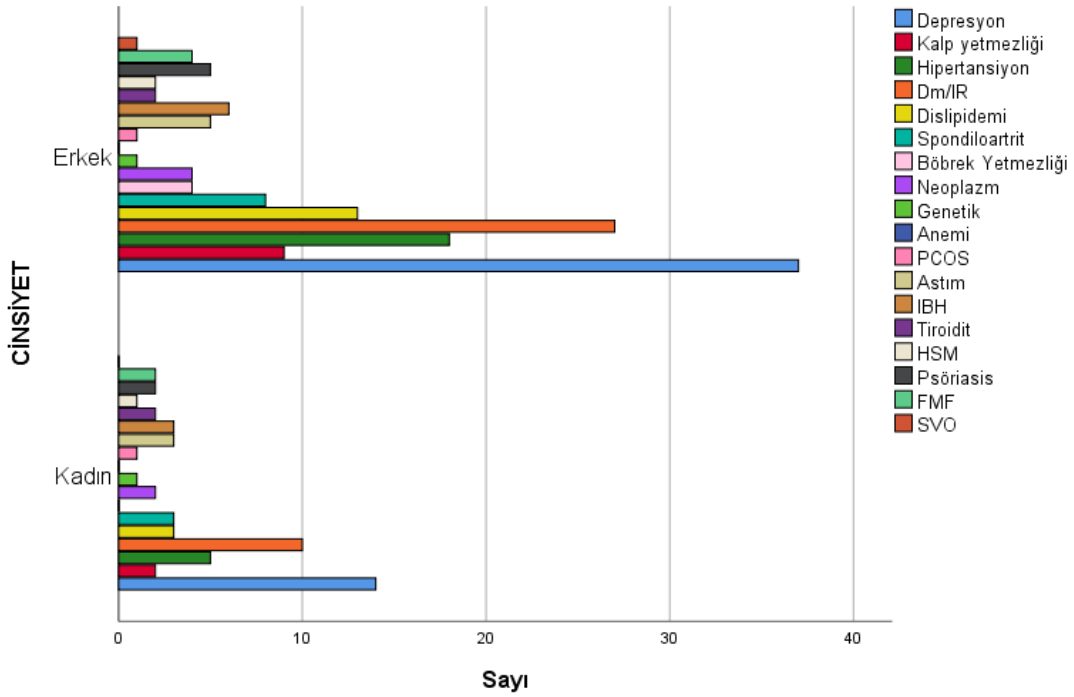


Şekil 4.10 : Popülasyonun hastalık şiddet ölçeklendirmesi (Hurley evrelendirmesi)

Kategorik değişkenler ile cinsiyet değişkeni arasındaki ilişkiler irdelendiğinde ise VKI grupları, alkol kullanımı, çalışma, akne vulgaris, DCS, AC, PD ve Hurley değişkenleri için bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p=0,016; p=0.023; p<0,001; p=0,025, p=0,034; p=0,007; p=0,001 ve p=0,007). Söz konusu değişkenlerin kategorilerinde cinsiyet dağılımları karşılaştırılmıştır (Tablo 4.1).

HS için ayaktan poliklinik hizmeti alan hastaların dışında operasyon veya ileri değerlendirme için yatırılarak tedavi verilen hasta sayısı 36 (%18.7) idi (Tablo 4.1).

Çalışmaya dahil edilen 93 (% 48.2) hastaya bir en az bir komorbidite eşlik ediyordu(Şekil 4.12). Bunlar içerisinde en sık % 19.2 (n=37) insidans oranı ile psikiyatrik komorbiditeler (anksiyete ve depresyon) görülmekte idi. Bunu % 14'lük insidans oranı ile diyabates mellitus ve % 9.3 ile hipertansiyon izlemektedir (Tablo 4.1).



Şekil 4.11: HS hastalarına eşlik eden komorbid durumların cinsiyete göre analizi

Parametreler	Tüm Hastalar (n=193)	Kadın Hasta (n=72)	Erkek Hasta (n=121)	P değeri
Yaş ± SD, yıl (min–max)	34,51±12,11 (15-73)	32,78±12,24 (16-68)	35,55±11,97 (15-73)	0,125
Tanı Yaşı yıl (min–max)	28,75±12,11 (11-71)	27,69±12,58 (11-66)	29,38±11,84 (13-71)	0,351
Hastalık Süresi ± SD, yıl (min– max)	5,94±6,65 (0-55)	5,05±4,98 (1-22)	6,46±7,44 (0-55)	0,154
Tanıda Gecikme ± SD, yıl, (min– max)	4,31±5,64 (0-34)	3,76±4,91 (0-19)	4,64±6,03 (0-34)	0,300
VKİ ± SD, (min–max)	27,84±5,25 (16,8-47,3)	26,87±5,96 (16,8-42,5)	28,42±4,72 (19,5-47,3)	0,064
VKI **Normal (< 25)** **Overweight (25–30)** **Obese (> 30)**	63 (%32,8) 63 (%32,8) 66 (%34,4)	32[a] (%45,1) 17[a] (%23,9) 22[a] (%31)	31[b] (%25,6) 46[b] (%38) 44[a] (%36.4)	**0,016**
Tutulan Alan Sayısı ± SD, (min–max)	2,55±1,34 (1-7)	2,47±1,32 (1-6)	2,6±1,35 (1-7)	0,539
HS Aile Hikayesi n,%	42 (%21,8)	19 (%26,4)	23 (%19)	0,279
Sigara (paket/yıl) ± SD, (min–max)	11,39±11,99 (0-60)	7,17±9,9 (0-40)	13,91±12,45 (0-60)	**<0,001**
Alkol **Hiç Kullanmamış** **Nadiren** **Haftada Bir** **Hergün**	117 (%60,6) 51 (%26,4) 21 (%10,9) 4 (%2,1)	53[a] (%73,6) 12[a] (%16,7) 5[a] (%6,9) 2[a] (%2,8)	64[b] (%52,9) 39[b] (%32,2) 16[a] (%13,2) 2[a] (%1,7)	**0,023**
Çalışma n,(%) **Tam Zamanlı çalışan/Öğrenci** **Hastalık Nedeniyle Emekli** **İşsiz/Ev Hanımı**	145 (%75,1) 11 (%5,7) 7 (%3,6) 30 (%15,5)	42[a] (%58,3) 4[a] (%5,6) 0[a] (%0) 26[a] (%36,1)	103[b] (%85,1) 7[a] (%5,8) 7[b] (%5,8) 4[b] (%3,3)	**<0,001**

<u>Eğitim Düzeyi n,(%)</u> **İlkokul** **Ortaokul** **Lise** **Lisans** **Lisansüstü**	35 (%18,1) 13 (%6,7) 55 (%28,5) 80 (%41,5) 10 (%5,2)	15 (%20,8) 2 (%2,8) 18 (%25) 32 (%44,4) 5 (%6,9)	20 (%16,5) 11 (%9,1) 37 (%30,6) 48 (%39,7) 5 (%4,1)	0,341
<u>Semptomlar</u> **Ağrı** **Rahatsızlık** **Kaşıntı** **Şişkinlik** **Ateşlenme**	144 (%74,6) 138 (%71,5) 99 (%51,3) 148 (%76,7) 71 (%36,8)	49 (%68,1) 50 (%69,4) 39 (%54,2) 50 (%69,4) 31 (%43,1)	95 (%78,5) 88 (%72,7) 60 (%49,6) 98 (%81) 40 (%33,1)	0,125 0,742 0,555 0,079 0,169
<u>Alevlenme</u> **Alevlenme Yok** **Yılda 1-2 sefer** **Yılda 3'ten Fazla** **Ayda 1-2 sefer** **Ayda 4-5 sefer**	31 (%16,1) 40 (%20,7) 49 (%25,4) 50 (%25,9) 23 (%11,9)	14 (%19,4) 12 (%16,7) 15 (%20,8) 24 (%33,3) 7 (%9,7)	17 (%14) 28 (%23,1) 34 (%28,1) 26 (%21,5) 16 (%13,2)	0,235
<u>Akne Vulgaris n,(%)</u> **Hiç olmamış** **Geçmişte Var** **Şu an Var**	82 (%42,5) 65 (%33,7) 46 (%23,8)	34[a] (%47,2) 16[a] (%22,2) 22[a] (%30,6)	48[a] (%39,7) 49[b] (%40,5) 24[a] (%19,8)	**0,025**
<u>FOT</u> **DCS** **AC** **PD**	13 (%6,7) 21 (%10,9) 69 (%35,8)	1 (%1,4) 2 (%2,8) 15 (%20,8)	12 (%9,9) 19 (%15,7) 54 (%44,6)	**0,034** **0,007** **0,001**
<u>Hurley</u> **<u>Evre I</u>** **<u>Evre II</u>** **<u>Evre III</u>**	118 (%61,1) 47 (%24,4) 28 (%14,5)	54[a] (%75) 13[a] (%18,1) 5[a] (%6,9)	64[b] (%52,9) 34[a] (%28,1) 23[b] (%19)	**0,007**
Hastanede Yatış	36 (%18,7)	13[a] (%18,1)	23 (%19)	≈1,0
Komorbiditeler, n (%)	93 (%48,2)	35 (%48,6)	58 (%47,9)	≈1,0
Depresyon	37 (%19,2)	14 (%19,4)	23 (%19)	≈1,0
Kardiyovasküler Hastalık	9 (%4,7)	2 (%2,8)	7 (%5,8)	0,488
HT				

	18 (%9,3)	5 (%6,9)	13 (%10,7)	0,451
DM-IR	27 (%14)	10 (%13,9)	17 (%14)	≈1,0
Dislipidemi	13 (%6,7)	3 (%4,2)	10 (%8,3)	0,378
Spondiloartropatiler	8 (%4,1)	3 (%4,2)	5 (%)	≈1,0
Böbrek Yetmezliği	4 (%2,1)	0 (%0)	4 (%3,3)	0,299
Neoplasm	4 (%2,1)	2 (%2,8)	2 (%1,7)	0,630
Genetik	1 (%0,5)	1 (%1,4)	0 (%0)	0,373
Polikistik Over Sendromu	1 (%0,5)	1 (%1,4)	0 (%0)	0,373
Astım	5 (%2,6)	3 (%4,2)	2 (%1,7)	0,364
İnflamatuar Barsak Hastalıkları **Chron's Hastalığı** **Ülseratif Kolit**	6 (%3,1) 5 1	3 (%4,2) 3 0	3 (%2,5) 2 1	0,673
Tiroidit	2 (%1)	2 (%2,8)	0 (%0)	0,138
Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı	2 (%1)	1 (%1,4)	1 (%0,8)	≈1,0
Psöriasis	5 (%2,6)	2 (%2,8)	3 (%2,5)	≈1,0
FMF	4 (%2,1)	2 (%2,8)	2 (%1,7)	0,630
SVO	1 (%0,5)	0 (%0)	1 (%0,8)	≈1,0

Tablo 4.1: Hastaların sosyodemografik, klinik ve komorbid özellikleri

Kohortumuzda 5 hasta (%2,5) pediatrik popülasyonda iken E/K oranı 1,5 bulunmuştur. Yaş ortalamaları 16±0,71 (15-17), tanı yaşları 13,6±1,67 (11-15),

hastalık süreleri 2,6±1,67 (1-5)ve tanıda gecikme süreleri 1,6±1,52 (0-4) bulunmuştur. Vücut kitle indeksi ortalamaları 29,23±7,06 (22-38,9) idi ve aşırı kilolu kategorisinde bulunmaktaydılar. Pediatrik kohortumuzda 1 hastaya komorbid DM eşlik etmekte iken 2 hastanın mevcut akne vulgarisi, 1'er hastanın ise pilonidal sinüs ve akne konglolatası mevcuttu.

	Tüm Pediatrik Hastalar (n=5)	**Kız Hastalar (n=2)**	**Erkek Hastalar (n=3)**
YAŞ	16±0,71 (15-17)	16,5±0,71 (16-17)	15,67±0,58 (15-16)
TANI YAŞI	13,6±1,67 (11-15)	12,5±2,12 (11-14)	14,33±1,15 (13-15)
HASTALIK SÜRESİ	2,6±1,67 (1-5)	4±1,41 (3-5)	1,67±1,15 (1-3)
TANIDA GECİKME	1,6±1,52 (0-4)	2±2,83 (0-4)	1,33±0,58 (1-2)
VKİ	29,23±7,06 (22-38,9)	28,12±8,6 (22-34,2)	29,96±7,8 (24,8-38,9)

Tablo 4.2: Pediatrik popülasyonun sosyodemografik özellikleri

Hastalar tutulum alanlarına göre aksilla, inguinal, gluteal, göğüs, abdomen, bacak, baş boyun, genital ve ense-sırt bölgeleri olarak 9 bölge altında incelenmiştir. Bunlar içerisinde en sık tutulum bölgesi % 80,8 ile aksilla olur iken 2. En sık tutulum alanı ise % 63,7 ile kasık bölgesi olmuştur. Bölge tutulumu ile cinsiyet arasındaki anlamlılık incelendiğinde göğüs bölgesi kadınlarda (%31,9) erkeklere (%13,2) göre anlamlı derece sık tutulurken (p=0,003); abdomen tutulumuise erkeklerde (%20,7) kadınlara (%6,9) göre anlamlı derece daha sık tutulmakta idi (p=0,013) (Tablo 4.3).

Lezyon Bölgesi	Tüm Alanlar n (%)	% için 95% CI	Kadın, n (%)	Erkek, n(%)	P Değeri
Aksilla	156 (%80,8)	%75,2 ; %86,4	54 (%75)	102 (%84,3)	0,132
Kasık	123 (%63,7)	%56,9 ; %70,6	51 (%70,8)	72 (%59,5)	0,124
Kalça	58 (%30,1)	%23,5 ; %36,6	19 (%26,4)	39 (%32,2)	0,421
Göğüs	39 (%20,2)	%14,5 ; %25,9	23 (%31,9)	16 (%13,2)	**0,003**
Abdomen	30 (%15,5)	%10,4 ; %20,7	5 (%6,9)	25 (%20,7)	**0,013**
Bacak	3 (%1,6)	%-0,2 ; %3,3	2 (%2,8)	1 (%0,8)	0,557
Baş Boyun	6 (%3,1)	%0,6 ; %5,6	0 (%0)	6 (%5)	0,086
Genital	54 (%28)	%21,6 ; %34,4	20 (%27,8)	34 (%28,1)	≈1,0
Ense Sırt	16 (%8,3)	%4,4 ; %12,2	3 (%4,2)	13 (%10,7)	0,175

Tablo 4.3: Hastaların Cinsiyet Özelliklerine Göre Tutulum Alanları

Hurley derecesinde artış ile ilişki değişkenler ile ordinal lojistik regresyon çözümlemesi sonuçları Tablo 3'de verilmiştir. Basit (univariate) ordinal lojistik regresyon çözümlemesinde hastalık süresi, sigara, cinsiyet değişkenleri ve kasık, kalça, abdomen, baş-boyun, genital ve ense-sırt bölgeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Ancak geriye doğru adımsal çoklu (multiple) ordinal lojistik regresyon çözümlemesi sonucunda Hurley evrelerinde artış ile ilişkili bağımsız değişkenler cinsiyet değişkeni, kasık, kalça, abdomen, baş-boyun ve genital lezyon bölgeleri olarak bulunmuştur. Elde edilen bulgulara göre kadın cinsiyet yüksek Hurley evresinde olma riskini (olasılığını) %66 oranında azaltmaktadır (OR:0,34; %95GA: 0,164 ; 0,707). Kasık bölgesinde lezyon olanlarda yüksek Hurley evresinde olma riski (olasılığı) 2,94 kat daha yüksektir (OR:2,94; %95GA: 1,269 ; 6,803). Kalça bölgesinde lezyon olanlarda yüksek Hurley evresinde olma riski (olasılığı) 2,78 kat daha yüksektir (OR:2,78; %95GA: 1,377 ; 5,464). Abdomen bölgesinde lezyon olanlarda yüksek Hurley evresinde olma riski (olasılığı) 2,38 kat daha yüksektir (OR:2,38; %95GA: 1,019 ; 5,65). Baş-boyun bölgesinde lezyon olanlarda yüksek Hurley evresinde olma riski (olasılığı) 6,25 kat daha yüksektir (OR:6,25; %95GA: 1,043 ; 38,462). Genital bölgesinde lezyon olanlarda yüksek Hurley evresinde olma riski (olasılığı) 4,76 kat daha yüksektir (OR:4,76; %95GA: 2,283 ; 10) (Tablo 4.4)

	Univariate		Multiple		Hiyerarşik Model	
	OR (%95 GA)	p	OR (%95 GA)	p	OR (%95 GA)	p
Vücut Kitle İndeksi	1,03 (0,974 ; 1,083)	0,330	0,97 (0,897 ; 1,038)	0,341		
Tanı Yaşı	1,01 (0,986 ; 1,034)	0,418	1,02 (0,983 ; 1,055)	0,301		
Tanıda Gecikme	1,04 (0,992 ; 1,093)	0,100	1 (0,947 ; 1,062)	0,915		
Hastalık Süresi	1,07 (1,023 ; 1,118)	**0,003**	1,06 (1,001 ; 1,126)	**0,048**	1,04 (0,993 ; 1,09)	0,093
Sigara	1,02 (1,001 ; 1,049)	**0,038**	1 (0,966 ; 1,034)	0,976		
Kadın Cinsiyet (Ref:Erkek)	0,37 (0,198 ; 0,703)	**0,002**	0,32 (0,143 ; 0,732)	**0,007**	0,34 (0,164 ; 0,707)	**0,004**
Aile Hikayesi: Yok (Ref: Var)	1,81 (0,87 ; 3,765)	0,112	1,83 (0,761 ; 4,411)	0,177		
Alkol: Hiç (Ref: En Az Haftada 1)	0,77 (0,328 ; 1,804)	0,546	1,18 (0,41 ; 3,398)	0,760		
Alkol: Nadiren (Ref: En Az Haftada 1)	1,13 (0,446 ; 2,874)	0,794	0,87 (0,279 ; 2,722)	0,813		
Komorbitide: Yok (Ref: Var)	0,66 (0,377 ; 1,169)	0,156	1,02 (0,493 ; 2,108)	0,957		
Aksilla Tutulumu: Var (Ref:Yok)	0.74 (0.368 ; 1.484)	0.394	1.3 (0.531 ; 3.155)	0.570		
Kasık Tutulumu: Var (Ref:Yok)	4 (2.028 ; 7.874)	**<0.001**	2.94 (1.22 ; 7.194)	**0.016**	2.94 (1.269 ; 6.803)	**0.012**
Kalça Tutulumu: Var (Ref:Yok)	4.17 (2.252 ; 7.692)	**<0.001**	2.7 (1.333 ; 5.556)	**0.006**	2.78 (1.377 ; 5.464)	**0.004**
Göğüs Tutulumu: Var (Ref:Yok)	1.52 (0.771 ; 3.003)	0.226	1.43 (0.554 ; 3.731)	0.455		
Abdomen Tutulumu: Var (Ref:Yok)	2.94 (1.397 ; 6.098)	**0.004**	2.27 (0.908 ; 5.78)	0.079	2.38 (1.019 ; 5.65)	**0.045**
Bacak Tutulumu: Var (Ref:Yok)	3.13 (0.378 ; 25)	0.293	1.64 (0.124 ; 22.222)	0.704		
Baş-Boyun Tutulumu: Var (Ref:Yok)	5 (1.065 ;22.222)	**0.041**	7.14 (1.073 ; 47.619)	**0.042**	6.25 (1.043 ; 38.462)	**0.045**
Genital Tutulum: Var (Ref:Yok)	5 (2.674 ; 9.434)	**<0.001**	5 (2.283 ; 10.87)	**<0.001**	4.76 (2.283 ; 10)	**<0.001**
Ense-Sırt Tutulumu: Var (Ref:Yok)	4 (1.541 ; 10.526)	**0.004**	3.03 (0.862 ; 10.417)	0.084	2.7 (0.862 ; 8.696)	0.088

Tablo 4.4: Hurley Evrelendirmesi için Ordinal Regresyon Sonuçları

5. TARTIŞMA

Hidradenitis suppurativa patogenezi net olarak aydınlatılamamış, hastaların çoğunlukla kıvrım bölgelerine yerleşen, derin yerleşimli, tekrarlayan apseler, sinüs traktları ve skarların oluşumuyla giden kronik inflamatuar bir cilt hastalığıdır (71). Prevalansı çeşitli kaynaklarda %0.05'ten %4'e kadar değişmektedir. Ülkemizde HS prevalansının değeri ile ilgili somut bir veri yoktur. Hastalığın patogenezi net olarak aydınlatılamakla birlikte başlatıcı faktörün inflamasyon zemininde gelişen foliküler oklüzyon, hiperkeratoz ve bu sürece katkı sağyalan mekanik, immun, genetik ve hormonal faktörler ile sigara, diyet ve enfeksiyöz ajan gibi faktörlerin kompleks mekanizması olduğu düşünülmektedir (38).

HS ülkemizde şiddeti risk faktörleri ve demografik, klinik ve tedavi özellikleri ile çok az sayıda çalışma ile araştırılma fırsatı bulunulmuştur. Ülkemizdeki geniş vaka serilerinde Özkul ve arkadaşları 1221 (76), Yüksel ve ark. (240) 208, Uzunçakmak ve ark (241) 120 ve Altunışık ve ark (242) 59 HS hastasının retrospektif olarak epidemiyolojik, klinik ve komorbid özelliklerini incelemiştir. Tek merkez olarak yürüttüğümüz çalışmamızda Hidradenitis suppurativa polikliniğimize başvurmuş 230 HS hastası içerisinden çalışmamıza gönüllü katılmak isteyen 193 hasta dahil ettik. Çalışmamızda erkek/kadın oranı 1,68 olarak bulunmuştur. HS'nın Amerikan ve Avrupa kaynaklarına göre 2-5:1 gibi yüksek bir oranla kadınlarda erkeklere göre daha sık görüldüğü yaygın olarak kabul edilse de (21,75) cinsiyet prevalansı ile ilgili raporlar tartışmalıdır. Asya kaynaklarına göre erkeklerde daha sık görüldüğü raporlanmıştır (243,244). Buna rağmen genel kanı HS'nın erkeklerde kadınlara göre daha şiddetli seyrettiği yönündedir (245). Çalışmamızdaki erkek baskınlığı, merkezimize şiddetli HS hastaların başvurması ve coğrafi ve etnik farklılıklar ile açıklanabilir. Ayrıca Suudi Arabistan'da HS hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada kadın HS hastalarının utangaçlık nedeniyle tıbbi tedaviye başvurma isteklerinin azalmış olduğu gösterilmiştir (246).

Literatürde HS başlangıç yaşı en sık olarak 21 ila 29 yaş arasında olmak üzere ergenlik ile 40 yaş arasındadır (71). Çalışmamızda ortalama tanı yaşı 28,75±12,11 yıl idi. Çalışma popülasyonumuzun ortalama hastalık süreleri 5,94±6,65 yıl idi. Kohortumuzda aile öyküsü olan bireylerin hastalıklarının daha erken yaşta başladığı

sonucuna ulaşılmıştır. Dessinioti ve ark. erken başlangıçlı HS'nın aile öyküsü ile ilişkili olabileceğini göstermişlerdir (286).

HS tanısının konulmasında gecikmeler teşhisten önce hastaların doğru tanı ve tedaviye ulaşma amacıyla ziyaret edilen hekim sayısının fazla olmasına sebebiyet vermektedir. Hastalar doğru tanıya ulaşana kadarki süreçte, psikiyatrik komorbitideler, artan maliyetler ve çok sayıda çeşitli yanlış teşhisler yaşarlar. Bunun yanısıra tanıda gecikmeler hastalığın inflamatuar tabiatı gereği çoğu zaman hastalık şiddetinde ve komorbitide sayısındaki artış ile ilişkilendirilmiştir (96). Çalışmamızda hastaların ilk semptomların başlangıcından tanının konulmasına kadar geçen süre ortalama 4,31±5,64 yıldı. Bu gecikme, hastanın hekime başvurmadaki gecikmesinden, danışılan hekimin doğru tanı koyamamasından veya her ikisinden de kaynaklanabilir.

153 HS hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, daha şiddetli HS hastalığı olan hastaların daha düşük eğitim düzeyine sahip oldukları gösterilmiştir. Tam tersi olarak daha yüksek eğitim düzeyine sahip hastaların sağlık hizmetlerine erişim imkanının daha iyi olmasından kaynaklı olarak HS hastalık yükünün daha azalmasına sebebiyet verebilir (247). Çalışmamızda eğitim düzeyi ile hastalık şiddeti arasında herhangi bir korelasyona rastlanmamıştır.

Tzellos ve arkadaşlarının HS hastalarının işgücü kaybı üzerinde yaptıkları bir çalışmada; HS'li hastalarda kontrol gruplarına göre daha fazla toplam işgücü kaybına, daha yüksek yıllık toplam dolaylı maliyete ve daha düşük yıllık gelire sahip olduklarını göstermişlerdir (248). Çalışmamızda hastaların büyük kısmı tam zamanlı çalışan ve öğrenci iken, hastalık sebebiyle geçmişte işgücü kaybı yaşayan hasta oranı % 5,7 idi. Ayrıca popülasyonumuzun % 18,7'si geçmişte hastaneye yatırılarak takip edilmişti ve bunların büyük kısmı hastalık nedeniyle cerrahi tedavi almışlardı.

Çalışmalar, HS'lı hastaların yaklaşık % 40'ında ailede HS öyküsü olduğu bildirmektedir (249). Özkur ve ark. Türk popülasyonu üzerinde yaptıkları epidemiyolojik çalışmada HS'da genetik geçiş oranının % 21 olduğunu bulmuşlardır. Popülasyonumuzda ailesinde HS bildiren hastaların oranı % 21,8'dir ve Türkiye'deki diğer çalışmalardaki veriler ile uyumludur. Decker's ve ark erken başlangıçlı HS'li hastalarda sıklıkla ailede HS öyküsü olduğunu ve daha fazla vücut bölgesi tutulumu

olduğunu göstermişlerdir (250). Popülasyonumuzda aile öyküsü bulunan hastalar ile tutulum alan sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($\chi 2$ =1,164, p=0,781).

HS hastaları üzerinde yapılan bir araştırmada HS hastalarında obezite prevalansı %20 civarında bulundu ve kilo kaybı yaşayan hastalarda HS semptomlarının %35 azaldığı gözlemlendi (43). HS'lı İtalyan hastalar üzerinde yapılan bir araştırmada obezite HS şiddeti ile ilişkili bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlandı (251). Kohortumuzdaki hastaların %34,4'ü obez grupta yer almaktaydı ve bunlar arasında cinsiyet farkı gözlemlenmedi.

Aktif sigara içicisi olan HS'li hastaların, sigara içmeyen veya sigarayı bırakmış HS'li hastalara göre daha fazla sayıda etkilenen vücut bölgesine sahip olduğu düşünülmektedir (252). Ayrıca sigara içmeye devam eden HS'li hastaların, sigarayı bırakan veya hiç sigara içmemiş olanlara göre daha düşük ve daha yavaş remisyon yanıtı verdikleri saptanmıştır (253). Popülasyonumuzda sigara tüketim paket/yıl ortalaması tüm hasta grubu için 11.39±11.99 yıl idi ve erkekler kadınlara göre daha çok paket/yıl sigara tüketiminde bulunmuşlardı. Mevcut analiz, sigara içmeye devam eden hastaların, sigarayı bırakan veya hiç sigara içmemiş olanlara göre daha düşük ve daha yavaş remisyona ulaşma oranları gösterdiğini göstermektedir. Yapılan diğer çalışmalarda HS tedavi yönetiminde sigarayı bırakmanın faydasını desteklediği gibi aynı zamanda sigara içmenin HS'da immun sistemi etkileyebileceğini de öne sürmektedir (288) (289).

HS'li hastalarda alkol tüketiminin hastalık seyiri üzerine az sayıda çalışma mevcuttur. Shlyankevich ve ark. HS'da alkol bağımlılığı prevalansının kontrol hastalarına kıyasla anlamlı derece yüksek olduğunu göstermişlerdir (285). Kohortumuzdaki hastaların büyük kısmını alkol tüketimi olmayan grup oluşturmaktaydı (%60,6).

HS'da en sık tutulum alanları arasında aksiller, kasık, perianal, perineal bölge ve meme altı bulunur (71). Ayrıca Modifiye hidradenitis süpürativa skoru (mHSS) sisteminde tutulan alanların sayısı HS şiddetinin belirlenmesi ve tedavi takibinde önemli bir yere sahiptir (88). Bunun dışında yakın zamanda tanımlanmış olan SAHS skorlama sisteminde tutulan alan sayındaki artış ile hastalık şiddetinin korele olduğu

ortaya konulmuştur (88). Kohortumuzdaki hastalarda en sık aksilla ikinci sıklıkta ise kasık tutulumu mevcuttu. Ayrıca göğüs tutulumu kadınlarda erkeklere göre; abdomen ise erkeklerde kadınlara göre anlamlı derece sık tutulmaktaydı. 846 hollandalı hasta üzerinde yapılan bir çalışmada kadınlar anlamlı derecede sık göğüs ve kasık tutulumu gösterirken, erkeklerde ise sıklıkla gluteal, perianal ve atipik bölge lezyonları gözlemlenmekteydi (75). 1138 HS hastası üzerinde yapılan bir çalışmada etkilenen vücut alanlarının, cinsiyet ve vücut kitle indeksini de içeren belirli parametreler ile korelasyonu gösterilmiştir (287).

Hastaların HS atakları sırasındaki semptomatolojisinin nitel değerlendirmesi, hastaların klinik yönetimi açısından hekimlere, tanı ve tedavi yönetimi konusunda farklı perspektifler sağlayabileceği düşünülmektedir. 83 HS hastası üzerinde yapılan bir anket çalışmasında hastalar en rahtsız edici semptom olarak ağrı tariflerken, hastaların neredeyse yarısı ayda ortalama 1-2 alevlenme atakları yaşadıklarını ifade etmişlerdir (254). Çalışmamıza katılan hastalar hastalıklarının en aktif oldukları dönemde en çok ayda 1-2 sefer atak tariflerken; ataklar öncesi sırasıyla en sık ağrı ve rahatsızlık hissi tariflemekteydiler.

Akne vulgaris (AV) ile hidradenitis suppurativa (HS) arasındaki ilişkiyi inceleyen kesitsel bir çalışmada HS'li erişkinlerde AV prevalansının %15.2 olduğu gözlemlenmiştir (255). Ayrıca bir yapılan bir çalışmada HS’e eşlik eden AV'si olan hastaların, AV'si olmayan HS'li hastalara göre, daha erken hastalık başlangıç yaşına sahip olduğu gösterilmiştir (256). Bunun yanı sıra HS ile AV arasındaki ilişki PASH, PAPASH gibi sendromlar veya polikistik over sendromu ile daha belirgin tanımlanmış bir ilişkidir (257). Kohortumuzdaki hastaların %42,5’inin geçmişte belirgin akne vulgaris şikayeti olmamışken, %33.7’si geçmişte akne vulgaris için tedaviye ihtiaç duymuşlardı ve hastaların %23.8’inin mevcut akne vulgaris şikayetleri vardı. Bir meta-analizde HS hastalarında anlamlı derece yüksek oranda akne vulgaris ve akne kongloblatanın görüldüğü ve bunun her iki hastalığı hedef alan optimal tedavi yönetim stratejilerinin değerlendirilmesi açısından önemli olabileceği ifade edilmektedir (13).

Akne konglobata, kafa derisinin disekan selüliti ve pilonidal kistten oluşan folliküler oklüzyon bozukluklarının HS ile olan ilişkisi iyi tanımlanmış bir antitedir. Bunlar içerisinde kafa derisinin dissekan selüliti nadir (%1) olmakla birlikte pilonidal

kistin %30 oranında görüldüğü gözlemlenmiştir (117). Çalışmamızda hastaların %6.7'sinde saçlı derinin dissekan selüliti, %10.9'unda akne konglobata ve %35.8'inde pilonidal sinüs mevcuttu. Cinsiyet alt gruplarına göre incelendiğinde foliküler oklüzyon tetradı komponentleri erkeklerde kadınlara göre anlamlı derece yüksek görülmekteydi. Toplamda 5 hasta ise foliküler oklüzyon tetradı komponentlerinin tamamını karşılıyordu. HS'ya eşlik eden komorbid akne konglobata, dissekan selülit ve pilonidal sinus için belirgin erkek cinsiyet üstünlüğü mevcut olduğu ifade edilmektedir (128).

HS hastalarının hastaneye yatırılarak takip edilme insidansı üzerine yoğunlaşan bir çalışmada 100.000 kişi-yılı başına HS'li 0,83 hasta hastanede yatırılarak takip edilmişken bunlar içerisinde çoğunluğunun cerrahi vakalar olduğu gösterilmiştir. (258). Çalışmamızda hastaların %18.7'sinin geçmişte operasyon veya ileri değerlendirme ve tetkik amacıyla yatırılarak takip edildiği gösterilmiştir.

Kohortumuzda 5 hasta (%2,5) pediatrik hastanın E/K oranı 1,5 bulunmuştur. Pediatrik gruptaki hastalar vücut kitle indekslerine göre aşırı kilolu grupta yer almaktaydılar. Pediatrik HS prevalansı düşük olduğu bilinmektedir ve bundan dolayı pediatrik başlangıçlı HS hakkındaki bilgiler henüz sınırlıdır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çocuklar ve ergenler arasında HS'nin yaşa ve ırka özgü yaygınlık tahminleri 100.000 çocuk ve ergen için %0.028 veya 28.1 idi. 15 ila 17 ve 10 ila 14 yaşındaki bireyler arasında HS'nin nokta prevalansı sırasıyla 100.000 kişide 114 ve 27 iken 9 yaşından küçük hastalarda yılda 2 olduğu gösterilmiştir. Ayrıca kızların erkeklere oranı 3.8:1 olarak bulunmuştur (161). Pediatrik kohortumuzda 1 hastaya komorbid DM eşlik etmekte iken 2 hastanın mevcut akne vulgarisi, 1'er hastanın ise pilonidal sinüs ve akne konglolatası mevcuttu. Yapılan bir çalışmada pediatrik popülasyona yüksek oranda akne vulgaris (%51.0), akne konglobata (%45.9), obezite (%33.7) gibi pek çok komorbid durumun eşlik ettiği gözlemlenmiştir (287).

Bir dizi komorbid hastalık HS'li hastalarda sıklıkla gözlemlenir ve hastalarda yaşam kalitesinin bozulmasına ve ek olarak hastalık seyirinin bozulmasına sebebiyet verir. Bundan dolayı klavuzlar HS'li hastalarda komorbiditelerin taranmasını tavsiye etmektedir. Ayrıca HS için verilen tedavilerin olası komorbiditeleri olumlu veya olumsuz etkileme potansiyelleri de klinisyenler tarafından dikkate alınmalıdır (138). Kohortumuzdaki hasta grubunun %48,2'sine (n=93) en az bir komorbid hastalık

eşlik ediyordu ve bunlar içerisinde en sık psikiyatrik komorbiditeler görülmektedir (n=37,%40,2). 36 HS hastası, hastalıkları nedeniyle geçmişte anksiyete ve depresyon şikayeti yaşadıklarını ifade ederlerken, 1 hasta psikoz nedeniyle antipsikotik tedavi almaktaydı. Yapılan bir çalışmada HS hastalarında depresyon ve anksiyete prevalansının sırasıyla %1.6-42.9 ve %0.8-3.9 olduğunu bildirilmiştir (259). Bir grup HS hastasının damgalanma düzeylerini araştırmayı ve ilişkili fiziksel, sosyal ve psikolojik faktörleri belirlemeyi amaçlayan bir çalışmada HS'li hastaların damgalanma düzeyi, hastalık şiddeti ve kötü ruh sağlığı ile güçlü bir şekilde ilişkili buşunmuştur (290).

Çalışmamızda ikinci ek sık rastlanan komorbidite ise diyabetes mellitustur (DM) (27/193). Geniş çaplı bir Türk popülasyon çalışmasında erkeklerde ve kadınlarda DM oranı sırasıyla %14,6 ve %12,6 olarak bildirilmiştir (260). Çalışmamızdaki prevalans değeri genel toplumaki ortalamayı yansıtmaktaydı (%14). Yapılan bir metanalizde HS hastaları genel popülasyona göre 3 kat daha sık DM geliştirmekteydi (261). Bir çalışmada HS'ya eşlik eden Tip II DM 'un HS hastalık şiddeti ile korele olduğu sonucu elde edilmiştir (251).

Çalışmamızda üçüncü en sık rastlanan komorbidite ise hipertansiyondur (n=18, %9,3). HS ile HT prevalansını inceleyen çalışmalarda HS hastalarında HT gelişme riskinin 1.2 ile 2.1 arasında değişmekte olduğu gösterilmiştir (138). 154 HS hastası üzerinde yapılan bir çalışmada en sık görülen komorbidite hipertansiyon çıkmıştır ve HS hastalık şiddeti ile ilişkisi gösterilememiştir (262).

HS gibi kronik inflamatuar dermatozlara hastalık sürecinde eşlik eden obezite, sigara, DM ve dislipidemi gibi risk faktörleri hastalarda majör kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık riskini artırmaktadır (263). HS hastalarında miyokard infarktüsü(MI) ve serebrovasküler olay(SVO) insidansını inceleyen bir çalışmada HS'li hastalarda HS olmayanlara kıyasla MI veya SVO insidansında %23'lük bir artış gösterilmiştir ve bu riski artışı tütün içimi, obezite, hipertansiyon ve tip 2 diyabet gibi bilinen faktörlerden bağımsız olduğu ifade edilmiştir (264). Çalışmamızda 9 hastada (%4,7) geçmişte kardiyovasküler hastalık, 1 (%0,5) hastanın ise SVO geçirdiğini gösterdik.

Dislipidemi ile HS arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda HS hastalarında dislipidemi prevalansının %3.3 ile %45.3 arasında değişmekte olduğunu göstermektedir (138). Çalışmamızda 13 hastada (%6,7) dislipidemi bulunmaktadır. Yapılan 2 farklı çalışmanın birisinde hipertrigliseridemi gelişme riski 1.67, diğerinde düşük HDL riski 2.48 bulunmuştur (134).

İnflamatuar dermatozlar ile kronik böbrek yetmezliğinin ilişkisini inceleyen bir çalışmada, kronik böbrek yetmezliği bulunan hastalarda HS bulunma risk oranı 1.49 bulunmuştur. İnflamatuar cilt hastalıkları olan kişilerde ek risk faktörleri yoksa kronik böbrek yetmezliğinin rutin taranması gerekmez (265). Çalışmamızda 4 (%2,1) hasta kronik böbrek yetmezliğinden müzdaripti.

2016 senesinde HS ve akciğer hastalıkları arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada HS hastalarında astım bulunması 1.3 kat yüksek bulunmuştur (266). Çalışmamızda 5 (%2,6) hastada astım hastalığı bulunmaktadır.

Kohortumuzda malignitesi bulunan 4 (%2,1) hasta mevcuttur. Bunlar içerisinde 1 hasta renal neoplazm, 1 hasta myelofibrozis, 1 hasta hodgkin lenfoma ve 1 hasta da endrometrium kanseri idi. HS ile ikincil malignitelerin ilişkisini inceleyen pek çok çalışmada, özellikle uzun süreçli ve geç başlangıçlı HS'li hastalarda, yaşa uygun bir kanser taraması yoluyla dikkatli bir sürveyans yapılması gerektiğini ifade etmektedir (154) (267). HS hastalarında lenfoma gibi sekonder hematopoetik malignite görülme sıklığı artmış olsa da, eşlik eden diğer komorbiditeler için düzeltme yapıldıktan sonra HS popülasyonunda lenfoma insidansı daha yüksek bir olasılık oranına sahip değildi (268).

HS gelişiminde genetiğin rolü ve HS'ya eşlik eden genetik hastalıklar ile olan ilişkileri ile pek çok kez gösterilmiştir (269). Kohortumuzda 1 hastada down sendromu (DS) mevcuttur. HS ve DS arasındaki ilişkiyi inceleyen bir meta-analizde, DS hastalarında HS olasılığının önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (270). DS'daki 21. Kromozom trizomisi yine bu gen üzerinden eksprese edilen amiloid öncü proteininin(APP) aşırı derece birikmesine ve bir transmembran proteaz olan gama-sekretazın fonksiyonunun bozulmasına ve nihayetinde HS patogenezinde önemli rol oynayan foliküler tıkanmanın gerçekleşmesine sebep olabilir (271).

Yapılan bir meta-analizde HS hastalarında inflamatuar barsak hastalıkları bulunma prevalansı %12,8 bulunmuşken Crohn Hastalığı bulunanların %17,3'ünde, Ülseratif Koliti bulunanların ise %8,5'inde HS varlığı gözlemlenmiş (272). Kohortumuza 6 (%3,1) hastada inflamatuar barsak hastalıkları (İBH) mevcut iken bunların 5'i Crohn's Hastalığı, 1'i Ülseratif Kolit geliştirmişti. Gerek HS gerekse İBH benzer klinik görünüm, ortak genetik temel ve immünolojik özellikleri paylaşmaktadır (141) (273).

Kohortumuzda HS'ya eşlik eden psöriazisli hasta sayısı 5 (%2,6) idi. Bu hastalardan birisine ek olarak SpA ve IBH da eşlik etmekteyken bir diğer hasta ise böbrek yetmezliği ve hipertansiyon ile de birlikteydi. Almanya'da HS'nın komorbibidite prevalansını inceleyen bir çalışmada HS hastalarının yaklaşık %6'sına psöriazis eşlik etmekteydi ve birlikte görülen psöriazis HS hastalarının komorbidite sıklığını artırmaktaydı (274). Başka bir çalışmada ise HS ve psöriasisin birlikte görülen hastalarda, ilk ortaya çıkan hastalık, her iki kohortta artan obezite ve psikiyatrik komorbidite riski ile daha şiddetli bir hastalık seyrine sebep olduğu gösterilmiştir (275). Gerek HS gerekse psöriazisin ortak immunopatogenetik yolakları olan IL-12/23, TNFa ve IL-17'nin biyolojik ajanlar ile blokajı her iki hastalıkta da iyi teröpotik cevabı ile birliktedir (276) (277).

Kohortumuzdaki 4 hastada (%2,1) FMF hastalığı mevcut idi. Vural ve arkadaşları FMF ve heterozigot Akdeniz ateşi gen (MEFV) mutasyon oranlarının, normal popülasyona kıyasla daha şiddetli HS ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (278). Birliktelikleri tesadüfi gibi görünse de her iki hastalığın da otoinflamatuar kökenlerinin olduğu ve özellikle IL-1 antagonistlerinin her iki hastalık grubunda da teröpotik yaklaşım olabileceği bildirilmektedir (279). Bunun yanı sıra FMF hastalarında sekonder amiloidoz gelişim riskinde artışın göstergesi ve tedavinin izlenmesindeki rolü olan serum amiloid A kan düzeyinin HS hastalarında da ileri araştırmaya gereksinim duyduğu bildirilmektedir (280).

Kohortumuzda diğer nadir görülen komorbid ilişkiler ise polikistik over sendromu (n=1, %0,5), non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) (n=2, %1) ve otoimmun tiroidit (n=2, %1) idi. Hiperandrojenizm bulgularına sahip HS'lı hastalarda polikistik over sendromu taraması önerilmektedir ve anti-androjen tedavi seçeneklerinin her iki hastalığın tedavisinde de etkili olabileceği bildirilmektedir

(281). HS ile tiroid hastalıklarının ilişkisinin anlamlı olabileceği ve HS hastalarında tedavi yönetimini yapan klinisyenin bu potansiyel ilişkiyi göz önünde bulundurmaları gerektiği bildirilmekle birlikte (282), yine HS hastalığının inflamatuar tabiatı gereği otoimmun tiroid hastalıklarının riskinde artış olabileceğinden bahsedilmektedir (283). Bir vaka kontrol çalışmasında HS'li hastalarda, HS olmayan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha yüksek NAYKH prevalansı sunmuştur (284).

Çalışmamızda edindiğimiz değişkenlerin Hurley derecesinde artış ile ilişki ordinal lojistik regresyon çözümlemesi analizlerine göre hastalık süresi, sigara, cinsiyet değişkenleri ve kasık, kalça (odds ratio [OR] 2,78), abdomen (odds ratio [OR] 2,38), baş-boyun (odds ratio [OR] 6,25), genital (odds ratio [OR] 4,76) ve ense-sırt bölgeleri tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Aynı değişkenlerin çoklu ordinal lojistik regresyon çözümlemesi sonucunda ise; hastalık şiddeti ile erkek cinsiyet, kasık, kalça, abdomen, baş-boyun ve genital lezyon bölge tutulumlarının birlikte etkisinin daha anlamlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Schrader ve ark. erkek cinsiyet, hastalık süresi, obezite ve sigara paket yılı ve aksiller, perianal ve meme bölge tutulumlarının hastalık şiddeti ile korele olduğunu gösterirken; bunlar içerisinde erkek cinsiyet ile aksiller ve perianal tutulum arasında olduğunu göstermişlerdir (75).

Çalışmamızın bazı sınırlamaları vardır. Çalışmamız merkezimizin üçüncü basamak hastane olmasından kaynaklı olarak ağırlıklı olarak popülasyonumuzun hastalığın ciddi formlarına sahip bireylerden oluşmasına sebebiyet vermiş olabilir. Öte yandan ülke çapında geniş bir hasta örneğini içermemesinden kaynaklı olarak ülkemiz adına hastalık prevalans hesabının yapılamamış olması bir diğer eksik noktamız olmuştur.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Çalışmamız 2017-2022 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Hidradenitis Süpürativa polikliniğine başvuran hastalar içerisinden HS tanısı konulmş olan ve çalışmamıza gönüllü olarak katılmak isteyen 193 hasta dahil edilmiştir. Bu çalışmayı merkezimize başvurmuş HS hasta popülasyonunun epidemiyolojik, klinik ve komorbid ilişkilerini tanımlamak, ülkemizdeki HS epidemiyoloji çalışmalarına katkı sağlamak ve diğer ülkelerden bildirilen verilerle karşılaştırarak farklılıklara dikkat çekmek amacıyla yaptık.

- Çalışmamıza katılan hastaların yaş ortalaması 34.51±12.11 yıl idi. Çalışmaya 72 (%37,3) kadın hasta 121 (%62,7) erkek hasta dahil edildi ve Erkek/kadın oranı 1,68 olarak bulundu. Bu oran Avrupa'da yapılmş popülasyon çalışmalarına uymamakla birlikte Türkiye ve Asya'da yapılmış çalışmalardaki oran ile uyum göstermektedir.

- Popülasyonumuzun ortalama hastalık süresi 5.94±6.65 yıl, tanıda gecikme süreleri ortalama 4.31±5.64 yıl olarak gösterilmiştir. Univariate lojistik regresyon analizinde hastalık süresi ile hastalık şiddeti ilişkili bulunmuştur.

- Popülasyonumuzun ortalama vücut kitle indeksleri 27.84±5.25 kg/metre karedir. %32.8 hasta normal VKİ, %32.8 hasta aşırı kilolu grupta iken %34.4 hasta obez grupta yer almaktaydı. VKİ ile cinsiyet değişkenleri birlikte incelendiğinde kadın hastalar erkeklere göre daha düşük VKİ'ne sahip olma eğilimindeydiler.

- Kohortumuzdaki HS'li hastalar içerisinde ailesinde de HS bulunanların oranı %21,8'dir ve cinsiyetler arasında anlamlı fark gözlemlenmemiştir. Ayrıca bu oran Türkiye'de yapılmış diğer çalışmalar ile uyumludur. Genetik geçiş ile hastalık şiddeti arasında ilişkiye rastlanmamıştır. Bunun yanısıra aile öyküsü olan hastalarda hastalık başlangıç yaşının daha erken olduğu bulunmuştur (p=0,009).

- Sigara tüketim paket/yıl ortalaması tüm hasta grubu için 11.39±11.99 yıl iken erkekler kadınlara göre anlamlı olarak daha fazla tüketimine sahiplerdir. Univariate lojistik regresyon analizinde sigara paket/yıl miktarı ile hastalık şiddeti ilişkili bulunmuştur.

- Alkol kullanımı olan hastalar içerisinde hiç alkol tüketimi olmayan hasta sayısı 117 (%60.6), nadiren alkol tüketenler 51 (%26.4), haftada bir kez alkol tüketenler 21 (%10.9), hemen her gün alkol tüketimi olanlar ise 4 (%2.1) iken erkekler kadınlara göre anlamlı olarak daha fazla tüketimine sahiplerdir. Alkol tüketimi ile hastalık şiddeti arasıda ilişki gözlemlenmemiştir.

- Popülasyonumuz çalışma durumu açısından sorgulandığında 145 (%75.1) hasta tam zamanlı çalışan veya öğrenci grubunu oluştururken, 11 (%5.7) hasta geçmişte herhangi bir zamanda hastalığından dolayı işgücü kaybı yaşamıştı.

- HS için ayaktan poliklinik hizmeti alan hastaların dışında operasyon veya ileri değerlendirme için yatırılarak takip edilen hasta sayısı 36 (%18.7) idi.

- Hasta grubu eğitim düzeyleri açısından incelendiğinde %18.1 hasta ilkokul mezunu iken, %6.7 hasta ortaokul mezunu, %28.5 hasta lise mezunu, %41.5 hasta lisans mezunu ve %5.2 hasta ise lisansüstü düzeyde eğitim almışlardı.

- HS alevlenmelerine ait prodromal semptom sorgulamasında hastaların %74.6'sında ağrı, %71.5'inde rahatsızlık, %51.3'ünde kaşıntı, %76.7'sinde şişkinlik, %36.8'inde ateşlenme şikayeti mevcuttu.

- Hastalar atak sıklıkları açısından sorgulandıklarında hastaların %16.1'inde yakın zamanda lezyonlarında belirgin bir alevlenme şikayeti mevcut değilken, %20.7'sinde atak sıklığı yılda 1-2 sefer, %25.4'ünde yılda 3 kereden fazla, %25.9'unda ayda 1-2 sefer, %11.9'unda ise ayda 4-5 sefer atak geçirme şikayeti mevcut idi.

- Hastaların tutulan alan ortalaması 2.55±1.34 bölge sayısıdır. Hastaların ortalama tutulan alan sayısının cinsiyetler arasındaki kıyaslamasında istatistiksel anlam saptanamamıştır. Kohortumuzda en sık tutulum bölgeleri %80,8 ile aksilla olur iken, 2. en sık tutulum alanı ise %63,7 ile kasık bölgesi olmuştur. Ayrıca göğüs bölgesi kadınlarda (%31,9) erkeklere (%13,2) göre anlamlı derece sık tutulurken (p=0,003); abdomen tutulumu ise erkeklerde (%20,7) kadınlara (%6,9) göre anlamlı derece daha sık tutulmakta idi (p=0,013).

- HS ve akne vulgaris ilişkisinde hastaların %42.5'sinin hiç akne vulgaris şikayeti olmamışken, %33.7'sinde geçmişte akne vulgaris şikayeti mevcut iken, %23.8'inde halihazırda akne vulgaris şikayeti mevcuttur. Geçmişte akne vulgaris şikayeti olan erkeklerin oranı kadınların oranından istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (p=0,025).

- HS'nın önemli bir parçası olduğu foliküler oklüzyon tetratı sorgulamasında hastaların %6.7'sinde saçlı derinin dissekan selüliti, %10.9'unda akne konglobata ve %35.8'inde pilonidal sinüs mevcuttu. Toplamda 5 hasta foliküler oklüzyon tetradının tamamını karşılıyordu. Foliküler oklüzyon tetratının tüm bulguları erkeklerde kadınlara göre istatistiksel olarak daha yüksek oranda görülmekteydi.

- Hurley sınıflandırmasına göre hastaların hastaların %61.1'i evre I, %24.4'ü evre II ve %14.5'i evre III idi. Ayrıca Evre I HS'li kadınların oranı (%75) erkeklerin oranından (%52,9); Evre III HS'li erkeklerin oranı (%19) kadınların oranından (%6,9) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,007).

- Kategorik değişkenler ile cinsiyet değişkeni arasındaki ilişkiler irdelendiğinde ise VKI grupları, alkol kullanımı, çalışma, akne vulgaris, DCS, AC, PD ve Hurley değişkenleri için bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p=0,016; p=0.023; p<0,001; p=0,025, p=0,034; p=0,007; p=0,001 ve p=0,007).

- Çalışmaya dahil edilen 93 (%48.2) hastaya bir en az bir komorbidite eşlik ediyordu (Şekil 4.12). Bunlar içerisinde en sık %19.2 (n=37) insidans oranı ile psikiyatrik komorbiditeler (anksiyete ve depresyon) görülmekte idi. Bunu %14'lük insidans oranı ile diyabetes mellitus ve %9.3 ile hipertansiyon izlemektedir.

- Hastalık şiddeti ile bağımsız değişkenlerin univariate ordinal lojistik regresyon analizinde **hastalık süresi, sigara paket/yıl sayısı, erkek cinsiyet ve kasık, kalça, abdomen, baş-boyun, genital ve ense-sırt tutulumu** ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Multiple ordinal lojistik regresyon analizinde ise **erkek cinsiyet, kasık, kalça, abdomen, baş-boyun ve genital bölge tutulumunun** birlikte etkisinin daha anlamlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

- Çalışmaya ait sonuçlarımız HS hastalarının demografik, klinik ve komorbid özellikleri hakkında veri sağlamakta ve literatüre katkıda bulunmaktadır. HS erken tanı konulamaması durumunda hastaların yaşam kalitesi ölçeklerinde önemli düşüşler yaşamasına sebebiyet veren önemli bir morbidite sebebi olan kronik inflamatuar bir dermatozdur. Bu sebeple hastalığın önlenmesi ve kontrolü için hastalığı başlatıcı veya şiddetlendirici faktörlerin tespiti önemli olabilir. Ayrıca eşlik edebilecek komorbiditeler yönünde hastaların klinik ve laboratuar sorgulamaları ile gerektiğinde ilgili klinik branşa yönlendirilmelerinin önemli olabileceğini düşünüyoruz. Sonuç olarak çalışmamız HS'ya ait bakış açımızı genişletmekte ve hasta yönetimi konusunda detaylı bir perspektif sağlamaktadır.

7. KAYNAKLAR

1- Dictionnaire de Médecine, ou Répertoire Général des Sciences Médicales considérées sous les Rapports, Theorique et Pratique. (1842). *Provincial Medical and Surgical Journal*, *3*(66), 273–276.

2- Verneuil, A. (1854). Etudes sur les tumeurs de la peau; de quelques maladies des glandes sudoripares. *Arch Gen Med*, *4*(447), 693.

3- BRUNSTING, H. A. (1939). HIDRADENITIS SUPPURATIVA; ABSCESS OF THE APOCRINE SWEAT GLANDS: A STUDY OF THE CLINICAL AND PATHOLOGIC FEATURES, WITH A REPORT OF TWENTY-TWO CASES AND A REVIEW OF THE LITERATURE. Archives of Dermatology and Syphilology, 39(1), 108-120. https://doi.org/10.1001/archderm.1939.01480190111010

4- Pillsbury DM, Shelley WB, Kligman AM. Bacterial infections of the skin. In: Pillsbury DM, editor. Dermatology. 1st ed. Philadelphia: Saunders WB; 1956. pp. 482–484

5- Plewig G, Kligman AM. Acne: Morphogenesis and Treatment. Berlin: Springer-Verlag; 1975. pp. 192–193.

6- Plewig, G., & Marks, R. (1989). Acne & Related Disorders.

7- Murphrey, M. B., Safadi, A. O., & Vaidya, T. (2018). Histology, apocrine gland.

8- Zouboulis, C. C., & Tsatsou, F. (2012). Disorders of the apocrine sweat glands. *Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8th ed. New York, Chicago: McGraw Hill*, p947-959.

9- *Basics of Medical Terminology: Latin and Greek Origins*. medi-lingua, 2017.

10- Menderes, A., Sunay, O., Vayvada, H., & Yilmaz, M. (2010). Surgical management of hidradenitis suppurativa. *International journal of medical sciences*, *7*(4), 240–247. https://doi.org/10.7150/ijms.7.240

11- Harper, D. (2001). Online etymology dictionary.

12- Harper D. Suppuration. Online Etymology Dictionary. Available at https://www.etymonline.com/word/suppuration. Accessed 7/2/2020.

13- Phan, K., Charlton, O. & Smith, S.D. Hidradenitis suppurativa and acne vulgaris and conglobata—systematic review and meta-analysis. *biomed dermatol* **3,** 12 (2019). https://doi.org/10.1186/s41702-019-0045-z

14- Sellheyer, K., & Krahl, D. (2005). "Hidradenitis suppurativa" is acne inversa! An appeal to (finally) abandon a misnomer. International Journal of Dermatology, 44(7), 535-540. https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.02536.x

15- Spiller, R. F., & Knox, J. M. (1958). Fox-Fordyce disease with hidradenitis suppurativa. *Journal of Investigative Dermatology*, *31*(2), 127-135..

16- Jfri, A., Nassim, D., O'Brien, E., Gulliver, W., Nikolakis, G., & Zouboulis, C. C. (2021). Prevalence of hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-regression analysis. *JAMA dermatology*, *157*(8), 924-931.

17- Ingram, J. R. (2020). The epidemiology of hidradenitis suppurativa. *British Journal of Dermatology*, *183*(6), 990-998..

18- Cosmatos, I., Matcho, A., Weinstein, R., Montgomery, M. O., & Stang, P. (2013). Analysis of patient claims data to determine the prevalence of hidradenitis suppurativa in the United States. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *68*(3), 412-419.

19- Garg, A., Kirby, J. S., Lavian, J., Lin, G., & Strunk, A. (2017). Sex-and age-adjusted population analysis of prevalence estimates for hidradenitis suppurativa in the United States. *JAMA dermatology*, *153*(8), 760-764.

20- Shahi, V., Alikhan, A., Vazquez, B. G., Weaver, A. L., & Davis, M. D. (2014). Prevalence of hidradenitis suppurativa: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Dermatology*, *229*(2), 154-158.

21- Ingram, J. R., Jenkins-Jones, S., Knipe, D. W., Morgan, C. L. I., Cannings-John, R., & Piguet, V. (2018). Population-based Clinical Practice Research Datalink study using algorithm modelling to identify the true burden of hidradenitis suppurativa. *British Journal of Dermatology*, *178*(4), 917-924.

22- Revuz, J. E., Canoui-Poitrine, F., Wolkenstein, P., Viallette, C., Gabison, G., Pouget, F., ... & Bastuji-Garin, S. (2008). Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *59*(4), 596-601.

23- Vinding, G. R., Miller, I. M., Zarchi, K., Ibler, K. S., Ellervik, C., & Jemec, G. B. E. (2014). The prevalence of inverse recurrent suppuration: a population-based study of possible hidradenitis suppurativa. *British Journal of Dermatology*, *170*(4), 884-889.

24- Jemec, G. B., Heidenheim, M., & Nielsen, N. H. (1996). The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *35*(2), 191-194.

25- Calao, M., Wilson, J. L., Spelman, L., Billot, L., Rubel, D., Watts, A. D., & Jemec, G. B. (2018). Hidradenitis Suppurativa (HS) prevalence, demographics and management pathways in Australia: A population-based cross-sectional study. *PloS one*, *13*(7), e0200683.

26- von Laffert, M., Stadie, V., Wohlrab, J., & Marsch, W. C. (2011). Hidradenitis suppurativa/acne inversa: bilocated epithelial hyperplasia with very different sequelae. *British Journal of Dermatology*, *164*(2), 367-371.

27- Nazary, M., Van Der Zee, H. H., Prens, E. P., Folkerts, G., & Boer, J. (2011). Pathogenesis and pharmacotherapy of Hidradenitis suppurativa. *European journal of pharmacology*, *672*(1-3), 1-8.

28-Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. Exp Dermatol 2009; 18:821.

29-Attanoos, R. L., Appleton, M. A., Hughes, L. E., Ansell, I. D., Douglas-Jones, A. G., & Williams, G. T. (1993). Granulomatous hidradenitis suppurativa and cutaneous Crohn's disease. *Histopathology*, *23*(2), 111–115. https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1993.tb00468.x

30- Kjaersgaard Andersen, R., Clemmensen, S. B., Larsen, L. A., Hjelmborg, J., Ødum, N., Jemec, G., & Christensen, K. (2022). Evidence of gene-gene interaction in hidradenitis suppurativa: a nationwide registry study of Danish twins. *The British journal of dermatology*, *186*(1), 78–85. https://doi.org/10.1111/bjd.20654

31- Pace, N. P., Mintoff, D., & Borg, I. (2022). The Genomic Architecture of Hidradenitis Suppurativa—A Systematic Review. *Frontiers in genetics*, *13*.

32- Pink, A. E., Simpson, M. A., Desai, N., Trembath, R. C., & Barker, J. N. (2013). γ-Secretase mutations in hidradenitis suppurativa: new insights into disease pathogenesis. *Journal of Investigative Dermatology*, *133*(3), 601-607.

33- Melnik, B. C., & Plewig, G. (2013). Impaired Notch-MKP-1 signalling in hidradenitis suppurativa: an approach to pathogenesis by evidence from translational biology. *Experimental dermatology*, *22*(3), 172-177.

34- Frew, J. W., Hawkes, J. E., Sullivan-Whalen, M., Gilleaudeau, P., & Krueger, J. G. (2019). Inter-rater reliability of phenotypes and exploratory genotype–phenotype analysis in inherited hidradenitis suppurativa. *British Journal of Dermatology*, *181*(3), 566-571.

35- Plenary Lectures. (2019). Experimental Dermatology, 28(S2), 5-55. https://doi.org/https://doi.org/10.1111/exd.13893

36- Ahlqvist, E., Storm, P., Käräjämäki, A., Martinell, M., Dorkhan, M., Carlsson, A., Vikman, P., Prasad, R. B., Aly, D. M., Almgren, P., Wessman, Y., Shaat, N., Spégel, P., Mulder, H., Lindholm, E., Melander, O., Hansson, O., Malmqvist, U., Lernmark, Å., Lahti, K., … Groop, L. (2018). Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, *6*(5), 361–369. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-2

37- Kelly, G., & Prens, E. P. (2016). Inflammatory Mechanisms in Hidradenitis Suppurativa. *Dermatologic clinics*, *34*(1), 51–58. https://doi.org/10.1016/j.det.2015.08.004.

38- Nikolakis, G., Kokolakis, G., Kaleta, K., Wolk, K., Hunger, R., Sabat, R., & Zouboulis, C. C. (2021). Pathogenese der Hidradenitis suppurativa/Acne inversa [Pathogenesis of hidradenitis suppurativa/acne inversa]. *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*, *72*(8), 658–665. https://doi.org/10.1007/s00105-021-04853-x

39- Wolk, K., Warszawska, K., Hoeflich, C., Witte, E., Schneider-Burrus, S., Witte, K., Kunz, S., Buss, A., Roewert, H. J., Krause, M., Lukowsky, A., Volk, H. D.,

Sterry, W., & Sabat, R. (2011). Deficiency of IL-22 contributes to a chronic inflammatory disease: pathogenetic mechanisms in acne inversa. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, *186*(2), 1228–1239. https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903907

40- Ring, H. C., Riis Mikkelsen, P., Miller, I. M., Jenssen, H., Fuursted, K., Saunte, D. M., & Jemec, G. B. (2015). The bacteriology of hidradenitis suppurativa: a systematic review. *Experimental dermatology*, *24*(10), 727–731. https://doi.org/10.1111/exd.12793

41- Guet-Revillet, H., Coignard-Biehler, H., Jais, J. P., Quesne, G., Frapy, E., Poirée, S., Le Guern, A. S., Le Flèche-Matéos, A., Hovnanian, A., Consigny, P. H., Lortholary, O., Nassif, X., Nassif, A., & Join-Lambert, O. (2014). Bacterial pathogens associated with hidradenitis suppurativa, France. *Emerging infectious diseases*, *20*(12), 1990–1998. https://doi.org/10.3201/eid2012.140064

42- Sivanand, A., Gulliver, W. P., Josan, C. K., Alhusayen, R., & Fleming, P. J. (2020). Weight Loss and Dietary Interventions for Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. *Journal of cutaneous medicine and surgery*, *24*(1), 64–72. https://doi.org/10.1177/1203475419874412

43- Kromann, C. B., Ibler, K. S., Kristiansen, V. B., & Jemec, G. B. (2014). The influence of body weight on the prevalence and severity of hidradenitis suppurativa. *Acta dermato-venereologica*, *94*(5), 553–557. https://doi.org/10.2340/00015555-1800.

44- MACKENNA, R. M., & LEHMANN, H. (1960). The glucose tolerance curve in hidradenitis suppurativa. *The British journal of dermatology*, *72*, 142–144. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1960.tb13862.x

45- Brocard, A., Knol, A. C., Khammari, A., & Dréno, B. (2007). Hidradenitis suppurativa and zinc: a new therapeutic approach. A pilot study. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, *214*(4), 325–327. https://doi.org/10.1159/000100883

46- Boer, J., & Jemec, G. (2021). Mechanical forces and Hidradenitis Suppurativa. *Experimental dermatology*, *30*(2), 212–215. https://doi.org/10.1111/exd.14234.

47- Simonart T. (2010). Hidradenitis suppurativa and smoking. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *62*(1), 149–150. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.08.001

48- König, A., Lehmann, C., Rompel, R., & Happle, R. (1999). Cigarette smoking as a triggering factor of hidradenitis suppurativa. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, *198*(3), 261–264. https://doi.org/10.1159/000018126

49- Garg, A., Papagermanos, V., Midura, M., & Strunk, A. (2018). Incidence of hidradenitis suppurativa among tobacco smokers: a population-based retrospective analysis in the U.S.A. *The British journal of dermatology*, *178*(3), 709–714. https://doi.org/10.1111/bjd.15939

50- Sartorius, K., Emtestam, L., Jemec, G. B., & Lapins, J. (2009). Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *The*

British journal of dermatology, *161*(4), 831–839. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09198.x

51- Chu, C. B., Yang, C. C., & Tsai, S. J. (2021). Hidradenitis suppurativa: Disease pathophysiology and sex hormones. *The Chinese journal of physiology*, *64*(6), 257–265. https://doi.org/10.4103/cjp.cjp_67_21

52- Riis, P. T., Ring, H. C., Themstrup, L., & Jemec, G. B. (2016). The Role of Androgens and Estrogens in Hidradenitis Suppurativa - A Systematic Review. *Acta dermatovenerologica Croatica : ADC*, *24*(4), 239–249.

53 - Mortimer, P. S., Dawber, R. P., Gales, M. A., & Moore, R. A. (1986). A double-blind controlled cross-over trial of cyproterone acetate in females with hidradenitis suppurativa. *The British journal of dermatology*, *115*(3), 263–268. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1986.tb05740.x

54- Khandalavala, B. N., & Do, M. V. (2016). Finasteride in Hidradenitis Suppurativa: A "Male" Therapy for a Predominantly "Female" Disease. The Journal of clinical and aesthetic dermatology, 9(6), 44–50.

55- Benhadou, F., Villani, A. P., & Guillem, P. (2020). Hidradenitis Suppurativa and Bipolar Disorders: A Role for Lithium Therapy?. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, *236*(4), 305–306. https://doi.org/10.1159/000505912

56- Stellon, A. J., & Wakeling, M. (1989). Hidradenitis suppurativa associated with use of oral contraceptives. *BMJ (Clinical research ed.)*, *298*(6665), 28–29. https://doi.org/10.1136/bmj.298.6665.28

57- Beraldo, R. F., Marcondes, M. B., Baima, J. P., Barros, J. R., Ramdeen, M., Saad-Hossne, R., & Sassaki, L. Y. (2020). Hidradenitis Suppurativa as a Paradoxical Side Effect to the Use of Adalimumab in Patients with Crohn's Disease?. *Clinical and experimental gastroenterology*, *13*, 293–298. https://doi.org/10.2147/CEG.S263685

58- Witte-Händel, E., Wolk, K., Tsaousi, A., Irmer, M. L., Mößner, R., Shomroni, O., Lingner, T., Witte, K., Kunkel, D., Salinas, G., Jodl, S., Schmidt, N., Sterry, W., Volk, H. D., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Pokrywka, A., Döcke, W. D., Schneider-Burrus, S., & Sabat, R. (2019). The IL-1 Pathway Is Hyperactive in Hidradenitis Suppurativa and Contributes to Skin Infiltration and Destruction. *The Journal of investigative dermatology*, *139*(6), 1294–1305. https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.11.018

59- Ardon, C. B., Wang, C., Prens, E. P., & van Straalen, K. R. (2021). Noninvasive assessment of cytokine and antimicrobial peptide levels in hidradenitis suppurativa using transdermal analysis patches. *The British journal of dermatology*, *184*(2), 343–345. https://doi.org/10.1111/bjd.19462

60- Kyriakou, A., Trigoni, A., Galanis, N., Sotiriadis, D., & Patsatsi, A. (2018). Efficacy of adalimumab in moderate to severe hidradenitis suppurativa: Real life data. *Dermatology reports*, *10*(2), 7859. https://doi.org/10.4081/dr.2018.7859

61- Banerjee, A., McNish, S., & Shanmugam, V. K. (2017). Interferon-gamma (IFN-γ) is Elevated in Wound Exudate from Hidradenitis Suppurativa. *Immunological investigations*, *46*(2), 149–158. https://doi.org/10.1080/08820139.2016.1230867

62- Liu, T., Li, S., Ying, S., Tang, S., Ding, Y., Li, Y., Qiao, J., & Fang, H. (2020). The IL-23/IL-17 Pathway in Inflammatory Skin Diseases: From Bench to Bedside. *Frontiers in immunology*, *11*, 594735. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.594735

63- Xu, H., Xiao, X., He, Y., Zhang, X., Li, C., Mao, Q., Wu, X., & Wang, B. (2017). Increased serum interleukin-6 levels in patients with hidradenitis suppurativa. *Postepy dermatologii i alergologii*, *34*(1), 82–84. https://doi.org/10.5114/ada.2017.65626

64- Wolk, K., Warszawska, K., Hoeflich, C., Witte, E., Schneider-Burrus, S., Witte, K., Kunz, S., Buss, A., Roewert, H. J., Krause, M., Lukowsky, A., Volk, H. D., Sterry, W., & Sabat, R. (2011). Deficiency of IL-22 contributes to a chronic inflammatory disease: pathogenetic mechanisms in acne inversa. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, *186*(2), 1228–1239. https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903907

65- Del Duca, E., Morelli, P., Bennardo, L., Di Raimondo, C., & Nisticò, S. P. (2020). Cytokine Pathways and Investigational Target Therapies in Hidradenitis Suppurativa. *International journal of molecular sciences*, *21*(22), 8436. https://doi.org/10.3390/ijms21228436

66- Vinkel, C., & Thomsen, S. F. (2018). Hidradenitis Suppurativa: Causes, Features, and Current Treatments. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, *11*(10), 17–23.

67- Naasan, H., & Affleck, A. (2015). Atypical hidradenitis suppurativa. *Clinical and experimental dermatology*, *40*(8), 891–893. https://doi.org/10.1111/ced.12655

68- Canoui-Poitrine, F., Le Thuaut, A., Revuz, J. E., Viallette, C., Gabison, G., Poli, F., Pouget, F., Wolkenstein, P., & Bastuji-Garin, S. (2013). Identification of three hidradenitis suppurativa phenotypes: latent class analysis of a cross-sectional study. *The Journal of investigative dermatology*, *133*(6), 1506–1511. https://doi.org/10.1038/jid.2012.472

69- Cazzaniga, S., Pezzolo, E., Bettoli, V., Abeni, D., Marzano, A. V., Patrizi, A., Atzori, L., Fabbrocini, G., Offidani, A., Lasagni, C., Dini, V., Caproni, M., Cannavò, S. P., & Naldi, L. (2021). Characterization of Hidradenitis Suppurativa Phenotypes: A Multidimensional Latent Class Analysis of the National Italian Registry IRHIS. *The Journal of investigative dermatology*, *141*(5), 1236–1242.e1. https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.08.032

70- von der Werth, J. M., & Williams, H. C. (2000). The natural history of hidradenitis suppurativa. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, *14*(5), 389–392. https://doi.org/10.1046/j.1468-3083.2000.00087.x

71- Ballard K, Shuman VL. (2021) Hidradenitis Suppurativa. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL);. PMID: 30521288.

72- Jemec, G. B., Heidenheim, M., & Nielsen, N. H. (1996). The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *35*(2 Pt 1), 191–194. https://doi.org/10.1016/s0190-9622(96)90321-7.

73- Poli, F., Jemec, G.B.E., Revuz, J. (2006). Clinical Presentation. In: Jemec, G.B.E., Revuz, J., Leyden, J.J. (eds) Hidradenitis Suppurativa. Springer, Berlin, Heidelberg . pp 11-24 https://doi.org/10.1007/978-3-540-33101-8_3

74- Mebazaa, A., Ben Hadid, R., Cheikh Rouhou, R., Trojjet, S., El Euch, D., Mokni, M., Zitouna, M., & Ben Osman, A. (2009). Hidradenitis suppurativa: a disease with male predominance in Tunisia. *Acta dermatovenerologica Alpina, Pannonica, et Adriatica*, *18*(4), 165–172.

75- Schrader, A. M., Deckers, I. E., van der Zee, H. H., Boer, J., & Prens, E. P. (2014). Hidradenitis suppurativa: a retrospective study of 846 Dutch patients to identify factors associated with disease severity. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *71*(3), 460–467. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.04.001

76- Özkur, E., Karadağ, A. S., Üstüner, P., Aksoy, B., Eşme, P., Çalışkan, E., Akoğlu, G., Kalkan, G., Demirseren, D. D., Polat, M., Ozden, M. G., Kılınç, F., Yalçınkaya İyidal, A., Kıvanç Altunay, İ., Türkmen, M., Uğurer, E., Baysak, S., Fettahlıoğlu Karaman, B., Mammadlı, K., Baykal Selçuk, L., … Alpsoy, E. (2021). 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*, *46*(3), 532–540. https://doi.org/10.1111/ced.14478

77- Rhea Mani, (2019) *A Descriptive Study on Hidradenitis Suppurativa and Assessment of Quality Of Life (QOL) in Patients with Hidradenitis Suppurativa.* Masters thesis, Christian Medical College, Vellore.

78- Roenigk R, Roenigk H, (1989). Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa and familial benign pemphigus. Surgical approach. In:. *Dermatologic Surgery, Principles and Practice*. New York, New York: Marcel Dekker

79- Sartorius, K., Lapins, J., Emtestam, L., & Jemec, G. B. (2003). Suggestions for uniform outcome variables when reporting treatment effects in hidradenitis suppurativa. *The British journal of dermatology*, *149*(1), 211–213. https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05390.x

80- Theut Riis, P., Saunte, D. M., Benhadou, F., Del Marmol, V., Guillem, P., El-Domyati, M., Abdel-Wahab, H., Antoniou, C., Dessinioti, C., Gürer, M. A., Beksaç, B., Szepietowski, J. C., Matusiak, L., Emtestam, L., Lapins, J., Riad, H., Doss, N., Massa, A. F., Hamzavi, I., Nicholson, C., … Jemec, G. (2018). Low and high body mass index in hidradenitis suppurativa patients-different subtypes?. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, *32*(2), 307–312. https://doi.org/10.1111/jdv.14599

81- Chiricozzi, A., Faleri, S., Franceschini, C., Caro, R. D., Chimenti, S., & Bianchi, L. (2015). AISI: A New Disease Severity Assessment Tool for Hidradenitis Suppurativa. *Wounds : a compendium of clinical research and practice*, *27*(10), 258–264.

82- Alavi, A., Anooshirvani, N., Kim, W. B., Coutts, P., & Sibbald, R. G. (2015). Quality-of-life impairment in patients with hidradenitis suppurativa: a Canadian study. *American journal of clinical dermatology*, *16*(1), 61–65. https://doi.org/10.1007/s40257-014-0105-5

83- Zouboulis, C. C., Desai, N., Emtestam, L., Hunger, R. E., Ioannides, D., Juhász, I., Lapins, J., Matusiak, L., Prens, E. P., Revuz, J., Schneider-Burrus, S., Szepietowski, J. C., van der Zee, H. H., & Jemec, G. B. (2015). European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, *29*(4), 619–644. https://doi.org/10.1111/jdv.12966

84- Marzano, A. V., Chiricozzi, A., Giovanardi, G., Argenziano, G., Bettoli, V., Bianchi, L., Dapavo, P., Dini, V., Fabbrocini, G., Micali, G., Offidani, A. M., Potenza, C., Prignano, F., Gualberti, G., Saragaglia, V., & Rongioletti, F. (2020). Creation of a severity index for hidradenitis suppurativa that includes a validated quality-of-life measure: the HIDRAscore. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, *34*(8), 1815–1821. https://doi.org/10.1111/jdv.16328

85- Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, Cardenas V, Kerdel FA. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. J Am Acad Dermatol. 2010 Feb;62(2):205-17. doi: 10.1016/j.jaad.2009.06.050. PMID: 20115947.

86- Kimball, A. B., Jemec, G. B., Yang, M., Kageleiry, A., Signorovitch, J. E., Okun, M. M., Gu, Y., Wang, K., Mulani, P., & Sundaram, M. (2014). Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *The British journal of dermatology*, *171*(6), 1434–1442. https://doi.org/10.1111/bjd.13270

87- Zouboulis, C. C., Tzellos, T., Kyrgidis, A., Jemec, G., Bechara, F. G., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Ingram, J. R., Kanni, T., Karagiannidis, I., Martorell, A., Matusiak, Ł., Pinter, A., Prens, E. P., Presser, D., Schneider-Burrus, S., von Stebut, E., Szepietowski, J. C., van der Zee, H. H., Wilden, S. M., Sabat, R., … European Hidradenitis Suppurativa Foundation Investigator Group (2017). Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. *The British journal of dermatology*, *177*(5), 1401–1409. https://doi.org/10.1111/bjd.15748

88- Hessam, S., Scholl, L., Sand, M., Schmitz, L., Reitenbach, S., & Bechara, F. G. (2018). A Novel Severity Assessment Scoring System for Hidradenitis Suppurativa. *JAMA dermatology*, *154*(3), 330–335. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.5890

89-Wortsman, Ximena, Imaging of Hidradenitis Suppurativa (2016). Dermatologic Clinics, 34(1), 59–68. doi:10.1016/j.det.2015.08.003

90- Wortsman, X., Moreno, C., Soto, R., Arellano, J., Pezo, C., & Wortsman, J. (2013). Ultrasound in-depth characterization and staging of hidradenitis suppurativa. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, *39*(12), 1835–1842. https://doi.org/10.1111/dsu.12329

91- Martorell, A., & Segura Palacios, J. M. (2015). Ecografía de la hidradenitis supurativa [Ultrasound examination of hidradenitis suppurativa]. *Actas dermo-sifiliograficas*, *106 Suppl 1*, 49–59. https://doi.org/10.1016/S0001-7310(16)30007-2

92- Elkin, K., Daveluy, S., & Avanaki, K. (2020). Review of imaging technologies used in Hidradenitis Suppurativa. *Skin research and technology : official journal of International Society for Bioengineering and the Skin (ISBS) [and] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS) [and] International Society for Skin Imaging (ISSI)*, *26*(1), 3–10. https://doi.org/10.1111/srt.1277

93- Derruau, S., Renard, Y., Pron, H., Taiar, R., Abdi, E., Polidori, G., & Lorimier, S. (2018). Combining Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Medical Infrared Thermography (MIT) in the pre- and peri-operating management of severe Hidradenitis Suppurativa (HS). *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, *23*, 9–11. https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2018.05.007

94- Montaña N, Labra A, Panussis D. Hidradenitis supurativa, evaluación por resonancia magnética. Rev Chil Radiol 2014; 20(4): 159-163.

95- Monnier, L., Dohan, A., Amara, N., Zagdanski, A. M., Drame, M., Soyer, P., & Hoeffel, C. (2017). Anoperineal disease in Hidradenitis Suppurativa : MR imaging distinction from perianal Crohn's disease. *European radiology*, *27*(10), 4100–4109. https://doi.org/10.1007/s00330-017-4776-1

96- Kokolakis, G., Wolk, K., Schneider-Burrus, S., Kalus, S., Barbus, S., Gomis-Kleindienst, S., & Sabat, R. (2020). Delayed Diagnosis of Hidradenitis Suppurativa and Its Effect on Patients and Healthcare System. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, *236*(5), 421–430. https://doi.org/10.1159/000508787

97- Saunte, D. M., Boer, J., Stratigos, A., Szepietowski, J. C., Hamzavi, I., Kim, K. H., Zarchi, K., Antoniou, C., Matusiak, L., Lim, H. W., Williams, M., Kwon, H. H., Gürer, M. A., Mammadova, F., Kaminsky, A., Prens, E., van der Zee, H. H., Bettoli, V., Zauli, S., Hafner, J., … Jemec, G. B. (2015). Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *The British journal of dermatology*, *173*(6), 1546–1549. https://doi.org/10.1111/bjd.14038

98- Micheletti R. G. (2014). Natural history, presentation, and diagnosis of hidradenitis suppurativa. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*, *33*(3 Suppl), S51–S53. https://doi.org/10.12788/j.sder.0092

99- Collier, E. K., Sachdeva, M., Yazdani, S., Hogeling, M., Okun, M., Naik, H. B., ... & Shi, V. Y. (2022). Diagnosing and Managing Hidradenitis Suppurativa in Pediatrics. *Pediatric Annals*, *51*(3), e123-e127.

100- Luelmo-Aguilar, J., & Santandreu, M. S. (2004). Folliculitis: recognition and management. *American journal of clinical dermatology*, *5*(5), 301–310. https://doi.org/10.2165/00128071-200405050-00003

101- Furuncle, carbuncle, & hidradenitis suppurativa. Doherty G.M.(Ed.), (2010). *Quick Answers Surgery*. McGraw Hill.

102- Fletcher, J., Posso-De Los Rios, C., Jambrosic, J., & Alavi, A. (2021). Coexistence of Hidradenitis Suppurativa and Steatocystoma Multiplex: Is It a New Variant of Hidradenitis Suppurativa?. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, *25*(6), 586-590.

103- Kridin, K., Patel, P. M., Jones, V. A., Damiani, G., Amber, K. T., & Cohen, A. D. (2021). Hidradenitis suppurativa is associated with acne keloidalis nuchae: A population-based study. *Archives of Dermatological Research*, *313*(5), 333-337.

104- Wang, M. Z., Camilleri, M. J., Guo, R., & Wieland, C. N. (2017). Amicrobial pustulosis of the folds: Report of 4 cases. *Journal of Cutaneous Pathology*, *44*(4), 367-372.

105- Hsiao, J. L., Antaya, R. J., Berger, T., Maurer, T., Shinkai, K., & Leslie, K. S. (2010). Hidradenitis suppurativa and concomitant pyoderma gangrenosum: a case series and literature review. *Archives of dermatology*, *146*(11), 1265-1270.

106- Torres, J., Mehandru, S., Colombel, J. F., & Peyrin-Biroulet, L. (2017). disease Crohn's. *Crohn's disease. The Lancet*, *389*, 1741-55.

107- Pratama, A., & Nurdin, D. (2020). Skin lesion of hidradenitis suppurativa mimicking lymphogranuloma venereum: a case report. *Intisari Sains Medis*, *11*(3), 1183-1186.

108- Peeling, R. W., Mabey, D., Kamb, M. L., Chen, X. S., & Radolf, J. D. (2017). Benzaken. *AS Syphilis. Nat. Rev. Dis. Prim*, *3*, 17073.

109- Pourang, A., Fung, M. A., Tartar, D., & Brassard, A. (2021). Condyloma lata in secondary syphilis. *JAAD Case Reports*, *10*, 18-21.

110- von Laffert, M., Hunger, R. E., Navarini, A. A., & Zouboulis, C. C. (2021). Klinische, pathologische und molekulare Biomarker der Hidradenitis suppurativa/Acne inversa. *Der Hautarzt*, *72*(8), 666-675.

111- Jemec, G. B., & Hansen, U. (1996). Histology of hidradenitis suppurativa. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *34*(6), 994-999.

112- Heller, D. S., Haefner, H. K., Hameed, M., & Lieberman, R. W. (2002). Vulvar hidradenitis suppurativa. Immunohistochemical evaluation of apocrine and eccrine involvement. *The Journal of reproductive medicine*, *47*(9), 695-700.

113- Frew, J. W., Hawkes, J. E., & Krueger, J. G. (2018). A systematic review and critical evaluation of immunohistochemical associations in hidradenitis suppurativa. *F1000Research*, *7*.

114- Kurokawa, I., Nishijima, S., Kusumoto, K., Senzaki, H., Shikata, N., & Tsubura, A. (2002). Immunohistochemical study of cytokeratins in hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Journal of international medical research*, *30*(2), 131-136.

115- Kurokawa, I., Hakamada, A., Isoda, K. I., Yamanaka, K. I., Mizutani, H., & Tsubura, A. (2006). Cytokeratin expression in hidradenitis suppurativa and pilonidal sinus. *Experimental Dermatology*, *15*(6), 480-480.

116- Frew, J. W., Navrazhina, K., & Krueger, J. G. (2020). Hidradenitis Suppurativa (HS) and other disorders of 'follicular occlusion'. In *Stiehm's Immune Deficiencies* (pp. 773-786). Academic Press.

117- Chicarilli, Z. N. (1987). Follicular occlusion triad: hidradenitis suppurativa, acne conglobata, and dissecting cellulitis of the scalp. *Annals of plastic surgery*, *18*(3), 230-237.

118- Scheinfeld, N. S. (2003). A case of dissecting cellulitis and a review of the literature. *Dermatology online journal*, *9*(1).

119- Benhadou, F., Van der Zee, H. H., Pascual, J. C., Rigopoulos, D., Katoulis, A., Liakou, A. I., ... & Guillem, P. (2019). Pilonidal sinus disease: an intergluteal localization of hidradenitis suppurativa/acne inversa: a cross-sectional study among 2465 patients. *British Journal of Dermatology*, *181*(6), 1198-1206.

120- Dowling, G. B., & Freudenthal, W. (1938). Acanthosis nigricans.

121- Degos, R., & Ossipowski, B. (1954). Dermatose pigmentaire réticulée des plis. *Ann Dermatol Syphiligr*, *81*(2), 147-151.

122- Fenske, N. A., Groover, C. E., Lober, C. W., & Espinoza, C. G. (1991). Dowling-Degos disease, hidradenitis suppurativa, and multiple keratoacanthomas: A disorder that may be caused by a single underlying defect in pilosebaceous epithelial proliferation. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *24*(5), 888-892.

123- Li, M., Hunt, M. J., & Commens, C. A. (1997). Hidradenitis suppurativa, Dowling Degos disease and perianal squamous cell carcinoma. *Australasian journal of dermatology*, *38*(4), 209-211.

124- Van der Zee, H. H., de Ruiter, L., Van Den Broecke, D. G., Dik, W. A., Laman, J. D., & Prens, E. P. (2011). Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)-α, interleukin (IL)-1β and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF-α and IL-1β. *British Journal of Dermatology*, *164*(6), 1292-1298.

125- Ross, Y., & Ballou, S. (2022). Association of hidradenitis suppurativa with autoimmune disease and autoantibodies. *Rheumatology Advances in Practice*, *6*(2), rkab108.

126- Almuhanna, N., Finstad, A., & Alhusayen, R. (2021). Association between Hidradenitis Suppurativa and Inflammatory Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatology*, *237*(5), 740-747.

127- Kimball, A. B., Sundaram, M., Gauthier, G., Guérin, A., Pivneva, I., Singh, R., & Ganguli, A. (2018). The comorbidity burden of hidradenitis suppurativa in the United States: a claims data analysis. *Dermatology and therapy*, *8*(4), 557-569.

128- Gasparic, J., Theut Riis, P., & Jemec, G. B. (2017). Recognizing syndromic hidradenitis suppurativa: a review of the literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, *31*(11), 1809-1816.

129- Andrade, T. C. P. C. D., Vieira, B. C., Oliveira, A. M. N., Martins, T. Y., Santiago, T. M., & Martelli, A. C. C. (2017). Hidradenitis suppurativa: epidemiological study of cases diagnosed at a dermatological reference center in the city of Bauru, in the Brazilian southeast State of São Paulo, between 2005 and 2015. *Anais brasileiros de dermatologia*, *92*, 196-199.

130- Vazquez, B. G., Alikhan, A., Weaver, A. L., Wetter, D. A., & Davis, M. D. (2013). Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County, Minnesota. *Journal of Investigative Dermatology*, *133*(1), 97-103.

131- Gold, D. A., Reeder, V. J., Mahan, M. G., & Hamzavi, I. H. (2014). The prevalence of metabolic syndrome in patients with hidradenitis suppurativa. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *70*(4), 699-703.

132- Miller, I. M., Ellervik, C., Vinding, G. R., Zarchi, K., Ibler, K. S., Knudsen, K. M., & Jemec, G. B. (2014). Association of metabolic syndrome and hidradenitis suppurativa. *JAMA dermatology*, *150*(12), 1273-1280.

133- Mintoff, D., Benhadou, F., Pace, N. P., & Frew, J. W. (2022). Metabolic syndrome and hidradenitis suppurativa: Epidemiological, molecular, and therapeutic aspects. *International Journal of Dermatology*, *61*(10), 1175-1186.

134- Tzellos, T., Zouboulis, C. C., Gulliver, W., Cohen, A. D., Wolkenstein, P., & Jemec, G. B. (2015). Cardiovascular disease risk factors in patients with hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *The British journal of dermatology*, *173*(5), 1142–1155. https://doi.org/10.1111/bjd.14024

135- Egeberg, A., Gislason, G. H., & Hansen, P. R. (2016). Risk of Major Adverse Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Patients With Hidradenitis Suppurativa. *JAMA dermatology*, *152*(4), 429–434. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.6264

136- Phan, K., Ng, W. H. S., Lai, B., Garg, A., & Smith, S. D. (2022). Hidradenitis suppurativa and association with stroke: systematic review and meta-analysis. *Journal of Dermatological Treatment*, *33*(4), 2309-2316.

137- Bailey, A. M. J., Li, H. O. Y., Tan, M. G., & Kirchhof, M. G. (2021). Hidradenitis suppurativa and major adverse cardiac events: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *84*(3), 844-848.

138- Garg, A., Malviya, N., Strunk, A., Wright, S., Alavi, A., Alhusayen, R., ... & Naik, H. B. (2021). Comorbidity screening in hidradenitis suppurativa: Evidence-

based recommendations from the US and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations. *Journal of the American Academy of Dermatology*.

139- Alikhan, A., Sayed, C., Alavi, A., Alhusayen, R., Brassard, A., Burkhart, C., ... & Poulin, Y. (2019). 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*, *81*(1), 76-90.

140- Chen, W. T., & Chi, C. C. (2019). Association of hidradenitis suppurativa with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA dermatology*, *155*(9), 1022-1027.

141- van der Zee, H. H., Horvath, B., Jemec, G. B., & Prens, E. P. (2016). The association between hidradenitis suppurativa and Crohn's disease: in search of the missing pathogenic link. *Journal of Investigative Dermatology*, *136*(9), 1747-1748.

142- Egeberg, A., Jemec, G. B., Kimball, A. B., Bachelez, H., Gislason, G. H., Thyssen, J. P., & Mallbris, L. (2017). Prevalence and risk of inflammatory bowel disease in patients with hidradenitis suppurativa. *Journal of Investigative Dermatology*, *137*(5), 1060-1064.

143- Yadav, S., Singh, S., Varayil, J. E., Harmsen, W. S., Zinsmeister, A. R., Tremaine, W. J., ... & Loftus Jr, E. V. (2016). Hidradenitis suppurativa in patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study in Olmsted County, Minnesota. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *14*(1), 65-70.

144- Church, J. M., Fazio, V. W., Lavery, I. C., Oakley, J. R., & Milsom, J. W. (1993). The differential diagnosis and comorbidity of hidradenitis suppurativa and perianal Crohn's disease. *International journal of colorectal disease*, *8*(3), 117-119.

145- Ardon, C. B., Molenaar, C., van Straalen, K. R., Scholtes, V. C., Prens, E. P., & van der Zee, H. H. (2019). High prevalence of hidradenitis suppurativa in patients with perianal fistula. *International Journal of Colorectal Disease*, *34*(7), 1337-1339.

146- Giudici, F., Maggi, L., Santi, R., Cosmi, L., Scaletti, C., Annunziato, F., ... & Tonelli, F. (2015). Perianal Crohn's disease and hidradenitis suppurativa: a possible common immunological scenario. *Clinical and Molecular Allergy*, *13*(1), 1-6.

147- Abraham, C., & Cho, J. H. (2009). Inflammatory bowel disease. *The New England journal of medicine*, *361*(21), 2066–2078. https://doi.org/10.1056/NEJMra0804647

148- Roussomoustakaki, M., Dimoulios, P., Chatzicostas, C., Kritikos, H. D., Romanos, J., Panayiotides, J. G., & Kouroumalis, E. A. (2003). Hidradenitis suppurativa associated with Crohn's disease and spondyloarthropathy: response to anti-TNF therapy. *Journal of gastroenterology*, *38*(10), 1000-1014.

149- Savage, K. T., Flood, K. S., Porter, M. L., & Kimball, A. B. (2019). TNF-α inhibitors in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Therapeutic advances in chronic disease*, *10*, 2040622319851640. https://doi.org/10.1177/2040622319851640

150- Shavit, E., Dreiher, J., Freud, T., Halevy, S., Vinker, S., & Cohen, A. D. (2015). Psychiatric comorbidities in 3207 patients with hidradenitis suppurativa. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, *29*(2), 371-376.

151- Thorlacius, L., Cohen, A. D., Gislason, G. H., Jemec, G. B., & Egeberg, A. (2018). Increased suicide risk in patients with hidradenitis suppurativa. *Journal of investigative dermatology*, *138*(1), 52-57.

152- Onderdijk, A. J., Van der Zee, H. H., Esmann, S., Lophaven, S., Dufour, D. N., Jemec, G. B. E., & Boer, J. (2013). Depression in patients with hidradenitis suppurativa. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, *27*(4), 473-478.

153- Machado, M. O., Stergiopoulos, V., Maes, M., Kurdyak, P. A., Lin, P. Y., Wang, L. J., ... & Carvalho, A. F. (2019). Depression and anxiety in adults with hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-analysis. *JAMA dermatology*, *155*(8), 939-945.

154- Jung, J. M., Lee, K. H., Kim, Y. J., Chang, S. E., Lee, M. W., Choi, J. H., ... & Lee, W. J. (2020). Assessment of overall and specific cancer risks in patients with hidradenitis suppurativa. JAMA dermatology, 156(8), 844-853.

155- Lapins, J., Ye, W., Nyrén, O., & Emtestam, L. (2001). Incidence of cancer among patients with hidradenitis suppurativa. *Archives of dermatology*, *137*(6), 730-734.

156- Roy, C. F., Roy, S. F., Ghazawi, F. M., Patocskai, E., Bélisle, A., & Dépeault, A. (2019). Cutaneous squamous cell carcinoma arising in hidradenitis suppurativa: A case report. *SAGE Open Medical Case Reports*, *7*, 2050313X19847359.

157- Constantinou, C., Widom, K., Desantis, J., & Obmann, M. (2008). Hidradenitis suppurativa complicated by squamous cell carcinoma. *The American Surgeon*, *74*(12), 1177-1181.

158- Huang, C., Lai, Z., He, M., Zhai, B., Zhou, L., & Long, X. (2017). Successful surgical treatment for squamous cell carcinoma arising from hidradenitis suppurativa: a case report and literature review. *Medicine*, *96*(3).

159- Makris, G. M., Poulakaki, N., Papanota, A. M., Kotsifa, E., Sergentanis, T. N., & Psaltopoulou, T. (2017). Vulvar, perianal and perineal cancer after hidradenitis suppurativa: a systematic review and pooled analysis. *Dermatologic Surgery*, *43*(1), 107-115.

160- Sotoodian, B., Abbas, M., & Brassard, A. (2016, May). Hidradenitis suppurativa and the association with hematological malignancies: A review of two cases. In *JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY* (Vol. 74, No. 5, pp. AB56-AB56). 360 PARK AVENUE SOUTH, NEW YORK, NY 10010-1710 USA: MOSBY-ELSEVIER.

161- Garg, A., Wertenteil, S., Baltz, R., Strunk, A., & Finelt, N. (2018). Prevalence estimates for hidradenitis suppurativa among children and adolescents in the United

States: a gender-and age-adjusted population analysis. *Journal of Investigative Dermatology*, *138*(10), 2152-2156.

162- Menter, A. (2014). Recognizing and managing comorbidities and complications in hidradenitis suppurativa. *Semin Cutan Med Surg*, *33*(3 Suppl), S54-6.

163- Wiseman, M. C. (2004). Hidradenitis suppurativa: a review. *Dermatologic therapy*, *17*(1), 50-54.

164- Buckley, C., & Sarkany, I. (1989). Urethral fistula and sinus formation in hidradenitis suppurativa. *Clinical and experimental dermatology*, *14*(2), 158-160.

165- Williams, S. T., Busby, R. C., DeMuth, R. J., & Nelson, H. (1991). Perineal hidradenitis suppurativa: presentation of two unusual complications and a review. *Annals of plastic surgery*, *26*(5), 456-462.

166- Culp, C. E. (1983). Chronic hidradenitis suppurativa of the anal canal. *Diseases of the colon & rectum*, *26*(10), 669-676.

167- Micieli, R., & Alavi, A. (2018). Lymphedema in patients with hidradenitis suppurativa: a systematic review of published literature. *International Journal of Dermatology*, *57*(12), 1471-1480.

168- Moosbrugger, E. A., & Mutasim, D. F. (2011). Hidradenitis suppurativa complicated by severe lymphedema and lymphangiectasias. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *64*(6), 1223-1224.

169- Russ, E., & Castillo, M. (2002). Lumbosacral epidural abscess due to hidradenitis suppurativa. *American Journal of Roentgenology*, *178*(3), 770-771.

170- Blaizot, R., Fernandez, P., Cogrel, O., Beylot-Barry, M., Pham-Ledard, A., Cayenne, F. G., & Pham-Ledard, A. (2018). Three cases of infectious osteomyelitis associated with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*, *180*, 1537-1538.

171- Resnik, S. R., Geisler, E. L., Reyes, N., Lozano, J., Ramirez-Caussade, R. A., & Resnik, B. (2020). Prevalence and Risk Factors for Anemia in a Population With Hidradenitis Suppurativa. *Cureus*, *12*(12).

172- Tennant, F., Bergeron, J. R., Stone, O. J., & Mullins, J. F. (1968). Anemia associated with hidradenitis suppurativae. *Archives of Dermatology*, *98*(2), 138-140.

173- Soliman, Y., Hoffman, L., Chaitowitz, M., & Cohen, S. (2018, September). Identifying and characterizing anemia in patients with hidradenitis suppurativa. In *JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY* (Vol. 79, No. 3, pp. AB155-AB155). 360 PARK AVENUE SOUTH, NEW YORK, NY 10010-1710 USA: MOSBY-ELSEVIER.

174- Parameswaran A, Garshick MS, Revankar R, Lu CP, Chiu ES, Sicco KIL. Hidradenitis suppurativa is associated with iron deficiency anemia, anemia of chronic disease, and sickle cell anemia-A single-center retrospective cohort study. Int J Womens Dermatol. 2021 Jul 26;7(5Part B):675-676. doi: 10.1016/j.ijwd.2021.07.008. PMID: 35028363; PMCID: PMC8714590.

175- Alikhan, A., Lynch, P. J., & Eisen, D. B. (2009). Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *60*(4), 539–563. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.11.911

176- Finlay, A. Y., & Khan, G. K. (1994). Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and experimental dermatology*, *19*(3), 210–216. https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x

177- Schneider-Burrus, S., Tsaousi, A., Barbus, S., Huss-Marp, J., Witte, K., Wolk, K., Fritz, B., & Sabat, R. (2021). Features Associated With Quality of Life Impairment in Hidradenitis Suppurativa Patients. *Frontiers in medicine*, *8*, 676241. https://doi.org/10.3389/fmed.2021.676241

178- Krajewski, P. K., Matusiak, Ł., von Stebut, E., Schultheis, M., Kirschner, U., Nikolakis, G., & Szepietowski, J. C. (2021). Quality-of-Life Impairment among Patients with Hidradenitis Suppurativa: A Cross-Sectional Study of 1795 Patients. *Life (Basel, Switzerland)*, *11*(1), 34. https://doi.org/10.3390/life11010034

179- Mac Mahon, J., Kirthi, S., Byrne, N., O'Grady, C., & Tobin, A. M. (2020). An Update on Health-Related Quality of Life and Patient-Reported Outcomes in Hidradenitis Suppurativa. *Patient related outcome measures*, *11*, 21–26. https://doi.org/10.2147/PROM.S174299

180- Gulliver, W., Zouboulis, C. C., Prens, E., Jemec, G. B., & Tzellos, T. (2016). Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, *17*(3), 343–351. https://doi.org/10.1007/s11154-016-9328-5

181- Seyed Jafari, S. M., Hunger, R. E., & Schlapbach, C. (2020). Hidradenitis suppurativa: current understanding of pathogenic mechanisms and suggestion for treatment algorithm. *Frontiers in medicine*, *7*, 68.

182- Macklis, P. C., Tyler, K., Kaffenberger, J., Kwatra, S., & Kaffenberger, B. H. (2022). Lifestyle modifications associated with symptom improvement in hidradenitis suppurativa patients. *Archives of Dermatological Research*, *314*(3), 293-300.

183- Barrea, L., Fabbrocini, G., Annunziata, G., Muscogiuri, G., Donnarumma, M., Marasca, C., Colao, A., & Savastano, S. (2018). 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*, *11*(1), 57. https://doi.org/10.3390/nu11010057

184- Cannistrà, C., Finocchi, V., Trivisonno, A., & Tambasco, D. (2013). New perspectives in the treatment of hidradenitis suppurativa: surgery and brewer's yeast-exclusion diet. *Surgery*, *154*(5), 1126–1130. https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.04.018.

185- Kurzen, H., & Kurzen, M. (2019). Secondary prevention of hidradenitis suppurativa. *Dermatology reports*, *11*(2), 8243. https://doi.org/10.4081/dr.2019.8243

186- Hunger, R. E., Laffitte, E., Läuchli, S., Mainetti, C., Mühlstädt, M., Schiller, P., Lapointe, A. K., Meschberger, P., & Navarini, A. A. (2017). Swiss Practice Recommendations for the Management of Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, *233*(2-3), 113–119. https://doi.org/10.1159/000477459

187- Hidradenitis Suppurativa: A Frequently Missed Diagnosis, Part 2: Treatment Options. (2015). Advances in Skin & Wound Care, 28(8). https://journals.lww.com/aswcjournal/Fulltext/2015/08000/Hidradenitis_Suppurativa__A_Frequently_Missed.8.aspx

188- Alavi, A., & Kirsner, R. S. (2015). Local wound care and topical management of hidradenitis suppurativa. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *73*(5), S55-S61.

189- Hendricks, A. J., Hirt, P. A., Sekhon, S., Vaughn, A. R., Lev-Tov, H. A., Hsiao, J. L., & Shi, V. Y. (2021). Non-pharmacologic approaches for hidradenitis suppurativa–a systematic review. *Journal of Dermatological Treatment*, *32*(1), 11-18.

190- Frew, J. W., Hawkes, J. E., & Krueger, J. G. (2019). Topical, systemic and biologic therapies in hidradenitis suppurativa: pathogenic insights by examining therapeutic mechanisms. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, *10*, 2040622319830646.

191- Horváth B, Janse IC, Sibbald GR. Pain management in patients with hidradenitis suppurativa. J Am Acad Dermatol. 2015 Nov;73(5 Suppl 1):S47-51. doi: 10.1016/j.jaad.2015.07.046. PMID: 26470616.

192- Savage, K. T., Singh, V., Patel, Z. S., Yannuzzi, C. A., McKenzie-Brown, A. M., Lowes, M. A., & Orenstein, L. A. (2021). Pain management in hidradenitis suppurativa and a proposed treatment algorithm. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *85*(1), 187-199.193- Clemmensen, O. J. (1983). Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. *International journal of dermatology*, *22*(5), 325-328.

194- Jemec, G. B., & Wendelboe, P. (1998). Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *39*(6), 971-974.

195- van Straalen, K. R., Tzellos, T., Guillem, P., Benhadou, F., Cuenca-Barrales, C., Daxhelet, M., ... & van der Zee, H. H. (2021). The efficacy and tolerability of tetracyclines and clindamycin plus rifampicin for the treatment of hidradenitis suppurativa: Results of a prospective European cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *85*(2), 369-378.

196- Jørgensen, A. H. R., Yao, Y., Thomsen, S. F., & Ring, H. C. (2021). Treatment of hidradenitis suppurativa with tetracycline, doxycycline, or lymecycline: a prospective study. *International Journal of Dermatology*, *60*(7), 785-791.

197- Mendonça, C. O., & Griffiths, C. E. M. (2006). Clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa. *British journal of dermatology*, *154*(5), 977-978.

198- Van Der Zee, H. H., Boer, J., Prens, E. P., & Jemec, G. B. (2009). The effect of combined treatment with oral clindamycin and oral rifampicin in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatology*, *219*(2), 143-147..

199- Yao, Y., Jørgensen, A. R., Ring, H. C., & Thomsen, S. F. (2020). Effectiveness of clindamycin and rifampicin combination-therapy in hidradenitis suppurativa: a six-months prospective study. *The British Journal of Dermatology*.

200- Join-Lambert, O., Coignard, H., Jais, J. P., Guet-Revillet, H., Poirée, S., Fraitag, S., ... & Nassif, A. (2011). Efficacy of rifampin-moxifloxacin-metronidazole combination therapy in hidradenitis suppurativa. *Dermatology*, *222*(1), 49-58.

201- Delage, M., Jais, J. P., Lam, T., Guet-Revillet, H., Ungeheuer, M. N., Consigny, P. H., ... & Join-Lambert, O. (2020). Rifampin-moxifloxacin-metronidazole combination therapy for severe Hurley Stage 1 Hidradenitis Suppurativa: prospective short-term trial and one-year follow-up in 28 consecutive patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*.

202- Fuchs, P. C., Barry, A. L., & Brown, S. D. (1999). In-vitro antimicrobial activity of a carbapenem, MK-0826 (L-749,345) and provisional interpretive criteria for disc tests. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *43*(5), 703-706.

203- Join-Lambert, O., Coignard-Biehler, H., Jais, J. P., Delage, M., Guet-Revillet, H., Poirée, S., ... & Nassif, A. (2016). Efficacy of ertapenem in severe hidradenitis suppurativa: a pilot study in a cohort of 30 consecutive patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *71*(2), 513-520.

204- Hofer, T., & Itin, P. H. (2001). Acne inversa Eine Dapson-sensitive Dermatose. *Der Hautarzt*, *52*(1), 989-992.

205- Rabindranathnambi, A., & Jeevankumar, B. (2022). Dapsone in Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. *Dermatology and Therapy*, 1-9.

206- Soria, A., Canoui-Poitrine, F., Wolkenstein, P., Poli, F., Gabison, G., Pouget, F., ... & Revuz, J. (2009). Absence of efficacy of oral isotretinoin in hidradenitis suppurativa: a retrospective study based on patients' outcome assessment. *Dermatology*, *218*(2), 134-135.

207- Blok, J. L., Van Hattem, S., Jonkman, M. F., & Horváth, B. (2013). Systemic therapy with immunosuppressive agents and retinoids in hidradenitis suppurativa: a systematic review. *British Journal of Dermatology*, *168*(2), 243-252.

208- Matusiak, Ł., Bieniek, A., & Szepietowski, J. C. (2014). Acitretin treatment for hidradenitis suppurativa: a prospective series of 17 patients. *British Journal of Dermatology*, *171*(1), 170-174.

209- Clark, A. K., Quinonez, R. L., Saric, S., & Sivamani, R. K. (2017). Hormonal therapies for hidradenitis suppurativa. *Dermatology Online Journal*, *23*(10).

210- Montero-Vilchez, T., Valenzuela-Amigo, A., Cuenca-Barrales, C., Arias-Santiago, S., Leyva-García, A., & Molina-Leyva, A. (2021). The role of oral contraceptive pills in hidradenitis suppurativa: A cohort study. *Life*, *11*(7), 697.

211- Golbari, N. M., Porter, M. L., & Kimball, A. B. (2019). Antiandrogen therapy with spironolactone for the treatment of hidradenitis suppurativa. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *80*(1), 114-119.

212- Babbush, K. M., Andriano, T. M., & Cohen, S. R. (2022). Antiandrogen therapy in hidradenitis suppurativa: finasteride for females. *Clinical and experimental dermatology*, *47*(1), 86–92. https://doi.org/10.1111/ced.14847

213- Kimball, A. B., Okun, M. M., Williams, D. A., Gottlieb, A. B., Papp, K. A., Zouboulis, C. C., ... & Jemec, G. B. (2016). Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. *New England Journal of Medicine*, *375*(5), 422-434.

214- Lu, J. W., Huang, Y. W., & Chen, T. L. (2021). Efficacy and safety of adalimumab in hidradenitis suppurativa: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*, *100*(22).

215- Ghias, M. H., Shaw, F. M., Soliman, Y. S., Potemkin, J. W., Babbush, K. M., Kutner, A. J., & Cohen, S. R. (2019, October). Efficacy of high dose infliximab in hidradenitis suppurativa. In *JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY* (Vol. 81, No. 4, pp. AB54-AB54). 360 PARK AVENUE SOUTH, NEW YORK, NY 10010-1710 USA: MOSBY-ELSEVIER.

216- Moriarty, B., Jiyad, Z., & Creamer, D. (2014). Four-weekly infliximab in the treatment of severe hidradenitis suppurativa. *British Journal of Dermatology*, *170*(4), 986-987.

217- Cvetkovic, R. S., & Keating, G. (2002). Anakinra. *BioDrugs*, *16*(4), 303-311.

218- Tzanetakou, V., Kanni, T., Giatrakou, S., Katoulis, A., Papadavid, E., Netea, M. G., ... & Giamarellos-Bourboulis, E. J. (2016). Safety and efficacy of anakinra in severe hidradenitis suppurativa: a randomized clinical trial. *JAMA dermatology*, *152*(1), 52-59.

219- Finley, E. M., & Ratz, J. L. (1996). Treatment of hidradenitis suppurativa with carbon dioxide laser excision and second-intention healing. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *34*(3), 465-469.

220- Highton, L., Chan, W. Y., Khwaja, N., & Laitung, J. K. G. (2011). Treatment of hidradenitis suppurativa with intense pulsed light: a prospective study. *Plastic and reconstructive surgery*, *128*(2), 459-466.

221- Xu, L. Y., Wright, D. R., Mahmoud, B. H., Ozog, D. M., Mehregan, D. A., & Hamzavi, I. H. (2011). Histopathologic study of hidradenitis suppurativa following long-pulsed 1064-nm Nd: YAG laser treatment. *Archives of dermatology*, *147*(1), 21-28.

222- Scheinfeld, N. (2015). The use of photodynamic therapy to treat hidradenitis suppurativa a review and critical analysis. *Dermatology Online Journal*, *21*(1).

223- Molinelli, E., Sapigni, C., Simonetti, O., Brisigotti, V., Giuliodori, K., & Offidani, A. (2022). Alexandrite laser as an adjuvant therapy in the management of mild to moderate hidradenitis suppurativa: A controlled prospective clinical study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *87*(3), 674-675.

224- Saunte, D. M., & Lapins, J. (2016). Lasers and intense pulsed light hidradenitis suppurativa. *Dermatologic clinics*, *34*(1), 111-119.

225- Tanaka, A., Hatoko, M., Tada, H., Kuwahara, M., Mashiba, K., & Yurugi, S. (2001). Experience with surgical treatment of hidradenitis suppurativa. *Annals of plastic surgery*, *47*(6), 636-642.

226- Bieniek, A., MATUSIAK, Ł., OKULEWICZ-GOJLIK, D. A. N. U. T. A., & Szepietowski, J. C. (2010). Surgical treatment of hidradenitis suppurativa: experiences and recommendations. *Dermatologic surgery*, *36*(12), 1998-2004..

227- van der Zee, H. H., Prens, E. P., & Boer, J. (2010). Deroofing: a tissue-saving surgical technique for the treatment of mild to moderate hidradenitis suppurativa lesions. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *63*(3), 475-480.

228- Armyra, K., Kouris, A., Markantoni, V., Katsambas, A., & Kontochristopoulos, G. (2017). Hidradenitis suppurativa treated with tetracycline in combination with colchicine: a prospective series of 20 patients. *International Journal of Dermatology*, *56*(3), 346-350.

229- Vossen, A., van Doorn, M., van der Zee, H. H., & Prens, E. P. (2019). Apremilast for moderate hidradenitis suppurativa: Results of a randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *80*(1), 80–88. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.06.046

230- Grimstad, Ø., Kvammen, B. Ø., & Swartling, C. (2020). Botulinum toxin Type B for Hidradenitis Suppurativa: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *American Journal of Clinical Dermatology*, *21*(5), 741-748.

231- Schlapbach, C., Hänni, T., Yawalkar, N., & Hunger, R. E. (2011). Expression of the IL-23/Th17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *65*(4), 790-798.

232- Kelly, G., Hughes, R., McGarry, T. V., Van Den Born, M., Adamzik, K., Fitzgerald, R., ... & Kirby, B. (2015). Dysregulated cytokine expression in lesional and nonlesional skin in hidradenitis suppurativa. *British Journal of Dermatology*, *173*(6), 1431-1439.

233- Thorlacius, L., Theut Riis, P., & Jemec, G. B. E. (2018). Severe hidradenitis suppurativa responding to treatment with secukinumab: a case report. *British Journal of Dermatology*, *179*(1), 182-185.

234- Casseres, R. G., Prussick, L., Zancanaro, P., Rothstein, B., Joshipura, D., Saraiya, A., ... & Rosmarin, D. (2020). Secukinumab in the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: results of an open-label trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *82*(6), 1524-1526.

235- Schreiber, S., Colombel, J. F., Feagan, B. G., Reich, K., Deodhar, A. A., McInnes, I. B., ... & Fox, T. (2019). Incidence rates of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis treated with secukinumab: a retrospective analysis of pooled data from 21 clinical trials. *Annals of the rheumatic diseases*, *78*(4), 473-479.

236- Frew, J. W., Navrazhina, K., Grand, D., Sullivan-Whalen, M., Gilleaudeau, P., Garcet, S., ... & Krueger, J. G. (2020). The effect of subcutaneous brodalumab on clinical disease activity in hidradenitis suppurativa: An open-label cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *83*(5), 1341-1348

237- Zouboulis, C. C., Frew, J. W., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Jemec, G. B., Del Marmol, V., Marzano, A. V., ... & Prens, E. P. (2021). Target molecules for future hidradenitis suppurativa treatment. *Experimental Dermatology*, *30*, 8-17.

238- Frew, J. W., Marzano, A. V., Wolk, K., Join-Lambert, O., Alavi, A., Lowes, M. A., & Piguet, V. (2021). A systematic review of promising therapeutic targets in hidradenitis suppurativa: a critical evaluation of mechanistic and clinical relevance. *Journal of Investigative Dermatology*, *141*(2), 316-324.

239- Alavi, A., Hamzavi, I., Brown, K., Santos, L. L., Zhu, Z., Liu, H., ... & Kirby, J. S. (2022). Janus kinase 1 inhibitor INCB054707 for patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: results from two phase II studies. *British Journal of Dermatology*, *186*(5), 803-813.

240- Yüksel, M., & Basım, P. (2020). Demographic and clinical features of hidradenitis suppurativa in Turkey. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, *24*(1), 55-59.

241- Uzunçakmak, T. K., Özçakır, E. C., Aşkın, Ö., & Engin, B. (2021). The Frequency of Comorbidities and Their Effects on Disease Severity in Hidradenitis Suppurativa. *Journal of the Turkish Academy of Dermatology*, *15*(2), 44-49.

242- ALTUNIŞIK, N., & ŞENER, S. (2019). Hidradenitis Suppurativa: A 9-Year Retrospective Study from Malatya, Turkey. *Turkiye Klinikleri J Dermatol*, *29*(2), 69-74.

243- Yang, J. H., Moon, J., Kye, Y. C., Kim, K. J., Kim, M. N., Ro, Y. S., ... & Korean Society for Acne Research. (2018). Demographic and clinical features of hidradenitis suppurativa in Korea. *The Journal of Dermatology*, *45*(12), 1389-1395.

244- Kurokawa, I., Hayashi, N., & Society, J. A. R. (2015). Questionnaire surveillance of hidradenitis suppurativa in Japan. *The Journal of dermatology*, *42*(7), 747-749.

245- Shih, T., Seivright, J. R., McKenzie, S. A., Harview, C. L., Truong, A. K., Shi, V. Y., ... & Hsiao, J. L. (2021). Gender differences in hidradenitis suppurativa characteristics: A retrospective cohort analysis. *International Journal of Women's Dermatology*, *7*(5Part B), 672.

246- Shirah, B. H., & Shirah, H. A. (2017). The clinical pattern of axillary hidradenitis suppurativa among Saudi Arabians: Mode of presentation and treatment challenges. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, *10*(2), 95.

247- Singh, R., Mohney, L., Senthilnathan, A., & Pichardo, R. O. (2022). Educational attainment is inversely correlated with hidradenitis suppurativa severity. *Dermatology Online Journal*, *28*(3).

248- Tzellos, T., Yang, H., Mu, F., Calimlim, B., & Signorovitch, J. (2019). Impact of hidradenitis suppurativa on work loss, indirect costs and income. *British Journal of Dermatology*, *181*(1), 147-154.

249- Vossen, A., van Straalen, K. R., Swagemakers, S., de Klein, J., Stubbs, A. P., Venter, D. J., van der Zee, H. H., van der Spek, P. J., & Prens, E. P. (2020). A novel nicastrin mutation in a three-generation Dutch family with hidradenitis suppurativa: a search for functional significance. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, *34*(10), 2353–2361. https://doi.org/10.1111/jdv.16310

250- Deckers, I. E., van der Zee, H. H., Boer, J., & Prens, E. P. (2015). Correlation of early-onset hidradenitis suppurativa with stronger genetic susceptibility and more widespread involvement. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *72*(3), 485-488..

251- Bettoli, V., Naldi, L., Cazzaniga, S., Zauli, S., Atzori, L., Borghi, A., ... & Balestri, R. (2016). Overweight, diabetes and disease duration influence clinical severity in hidradenitis suppurativa-acne inversa: evidence from the national Italian registry. *The British journal of dermatology*, *174*(1), 195-197.

252- Bukvić Mokos, Z., Miše, J., Balić, A., & Marinović, B. (2020). Understanding the relationship between smoking and hidradenitis suppurativa. *Acta Dermatovenerologica Croatica*, *28*(1), 9-13.

253- Agarwal, A., & Shanmugam, V. (2019). Impact of Smoking Status on Remission in Hidradenitis Suppurativa.

254-Huang, C. M., & Kirchhof, M. G. (2021). Hidradenitis Suppurativa From a Patient Perspective Including Symptoms and Self-Treatment. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, *25*(6), 591-597.

255- Wertenteil, S., Strunk, A., & Garg, A. (2019). Overall and subgroup prevalence of acne vulgaris among patients with hidradenitis suppurativa. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *80*(5), 1308-1313.

256- Jørgensen, A. H. R., Ring, H. C., & Thomsen, S. F. (2019). Acne vulgaris in patients with hidradenitis suppurativa. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *80*(5), e129-e130.

257- Kirsten, N., Zander, N., & Augustin, M. (2021). Prevalence and cutaneous comorbidities of hidradenitis suppurativa in the German working population. *Archives of Dermatological Research*, *313*(2), 95-99.

258- Santos, J. V., Lisboa, C., Lanna, C., Costa-Pereira, A., & Freitas, A. (2016). Hospitalisations with hidradenitis suppurativa: an increasing problem that deserves closer attention. *Dermatology*, *232*(5), 613-618.

259- Matusiak, Ł. (2020). Profound consequences of hidradenitis suppurativa: a review. *British Journal of Dermatology*, *183*(6), e171-e177.

260- Ünal, B., Sözmen, K., Uçku, R., Ergör, G., Soysal, A., Baydur, H., ... & Tuncel, P. (2013). High prevalence of cardiovascular risk factors in a Western urban Turkish population: a community-based study. *Anatolian Journal of Cardiology/Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, *13*(1).

261- Bui, T. L., Silva-Hirschberg, C., Torres, J., & Armstrong, A. W. (2018). Hidradenitis suppurativa and diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *78*(2), 395-402.

262- Crowley, J. J., Mekkes, J., Okun, M. M., & Gu, Y. (2013, April). Comorbidities are common among patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa; depression and morbid obesity are positively associated with disease severity. In *JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY* (Vol. 68, No. 4, pp. AB46-AB46). 360 PARK AVENUE SOUTH, NEW YORK, NY 10010-1710 USA: MOSBY-ELSEVIER.

263- Kwa, M. C., & Silverberg, J. I. (2017). Association between inflammatory skin disease and cardiovascular and cerebrovascular co-morbidities in US adults: analysis of nationwide inpatient sample data. *American journal of clinical dermatology*, *18*(6), 813-823.

264- Reddy, S., Strunk, A., Jemec, G. B., & Garg, A. (2020). Incidence of myocardial infarction and cerebrovascular accident in patients with hidradenitis suppurativa. *JAMA dermatology*, *156*(1), 65-71.

265- Schonmann, Y., Mansfield, K. E., Mulick, A., Roberts, A., Smeeth, L., Langan, S. M., & Nitsch, D. (2021). Inflammatory skin diseases and the risk of chronic kidney disease: population-based case–control and cohort analyses. *British Journal of Dermatology*, *185*(4), 772-780.

266- Magun, R., Shalom, G., & Cohen, A. D. (2016, May). Hidradenitis suppurativa and lung diseases: a study of 3207 patients. In *Journal of the American Academy of Dermatology* (Vol. 74, No. 5, pp. AB55-AB55). 360 PARK AVENUE SOUTH, NEW YORK, NY 10010-1710 USA: MOSBY-ELSEVIER.

267- Li Pomi, F., Macca, L., Motolese, A., Ingrasciotta, Y., Berretta, M., & Guarneri, C. (2021). Neoplastic Implications in Patients Suffering from Hidradenitis Suppurativa under Systemic Treatments. *Biomedicines*, *9*(11), 1594.

268- Sotoodian, B., Abbas, M., & Brassard, A. (2017). Hidradenitis Suppurativa and the Association With Hematological Malignancies: A Review of 2 Cases. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, *21*(2), 158-161.

269- Fimmel, S., & Zouboulis, C. C. (2010). Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Dermato-endocrinology*, *2*(1), 9-16.

270- Lam, M., Lai, C., Almuhanna, N., & Alhusayen, R. (2020). Hidradenitis suppurativa and Down syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Dermatology*, *37*(6), 1044-1050.

271- Poizeau, F., Sbidian, E., Mircher, C., Rebillat, A. S., Chosidow, O., Wolkenstein, P., ... & Hotz, C. (2019). Prevalence and description of hidradenitis suppurativa in Down syndrome: a cross-sectional study of 783 subjects. *Acta Dermato-Venereologica*, *99*(3), 351-352.

272- Principi, M., Cassano, N., Contaldo, A., Iannone, A., Losurdo, G., Barone, M., ... & Di Leo, A. (2016). Hydradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease: An unusual, but existing association. *World Journal of Gastroenterology*, *22*(20), 4802.

273- Kamal, N., Cohen, B. L., Buche, S., Delaporte, E., & Colombel, J. F. (2016). Features of patients with Crohn's disease and hidradenitis suppurativa. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *14*(1), 71-79.

274- Pinter, A., Kokolakis, G., Rech, J., Biermann, M. H., Häberle, B. M., Multmeier, J., & Reinhardt, M. (2020). Hidradenitis suppurativa and concurrent psoriasis: comparison of epidemiology, comorbidity profiles, and risk factors. Dermatology and therapy, 10(4), 721-734.

275- Pinter, A., Sarlak, M., Zeiner, K. N., Malisiewicz, B., Kaufmann, R., Romanelli, M., ... & Chiricozzi, A. (2021). Coprevalence of hidradenitis suppurativa and psoriasis: Detailed demographic, disease severity and comorbidity pattern. *Dermatology*, *237*(5), 759-768

276- Kjærsgaard Andersen, R., Saunte, S. K., Jemec, G. B., & Saunte, D. M. (2020). Psoriasis as a comorbidity of hidradenitis suppurativa. *International Journal of Dermatology*, *59*(2), 216-220.

277- Tampouratzi, E., Kanni, T., Katsantonis, J., & Douvali, T. (2019). Case report: Treating a co-existence of hidradenitis suppurativa and psoriasis with different therapeutic approaches. *F1000Research*, *8*.

278- Vural, S., Gundogdu, M., Kundakci, N., & Ruzicka, T. (2017). Familial Mediterranean fever patients with hidradenitis suppurativa. *International Journal of Dermatology*, *56*(6), 660-663.

279- Abbara, S., Georgin-Lavialle, S., Stojanovic, K. S., Bachmeyer, C., Senet, P., Buob, D., ... & Grateau, G. (2017). Association of hidradenitis suppurativa and familial Mediterranean fever: a case series of 6 patients. *Joint Bone Spine*, *84*(2), 159-162.

280- İlgen, U., Yayla, M. E., Eyüpoğlu, Ş., & Karahan, İ. (2019). Hidradenitis suppurativa and Mediterranean fever gene mutations. *JAAD Case Reports*, *5*(9), 792-793.

281- Phan, K., Charlton, O., & Smith, S. D. (2020). Hidradenitis suppurativa and polycystic ovarian syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Australasian Journal of Dermatology*, *61*(1), e28-e33.

282- Phan, K., Huo, Y. R., Charlton, O., & Smith, S. D. (2020). Hidradenitis suppurativa and thyroid disease: systematic review and meta-analysis. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, *24*(1), 23-27.

283- González-López, M. A., Blanco, R., Mata, C., López-Escobar, M., Lacalle, M., Consuegra, G., ... & González-Gay, M. A. (2016). Coexistence of hidradenitis suppurativa with autoimmune thyroiditis: report of three cases. *Dermatology*, *232*(2), 162-164.

284- Gonzalez-Villanueva, I., DeGracia, C., Planells, M., Poveda, I., Alvarez, P., Schneller-Pavalescu, L., ... & Pascual, J. C. (2020). Hidradenitis suppurativa is associated with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *Acta Dermato-Venereologica*, *100*(15), 1-5.

285- Shlyankevich, J., Chen, A. J., Kim, G. E., & Kimball, A. B. (2014). Hidradenitis suppurativa is a systemic disease with substantial comorbidity burden: a chart-verified case-control analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *71*(6), 1144-1150.

286- Dessinioti, C., Tzanetakou, V., Zisimou, C., Kontochristopoulos, G., & Antoniou, C. (2018). A retrospective study of the characteristics of patients with early-onset compared to adult-onset hidradenitis suppurativa. *International Journal of Dermatology*, *57*(6), 687-691.

287- Hallock, K. K., Mizerak, M. R., Dempsey, A., Maczuga, S., & Kirby, J. S. (2021). Differences between children and adults with hidradenitis suppurativa. *JAMA dermatology*, *157*(9), 1095-1101.

288- Agarwal, A., & Shanmugam, V. (2019). Impact of Smoking Status on Remission in Hidradenitis Suppurativa.

289- Denny, G., & Anadkat, M. J. (2017). The effect of smoking and age on the response to first-line therapy of hidradenitis suppurativa: An institutional retrospective cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *76*(1), 54-59.

290- Akoglu, G., Yildiz, I., Karaismailoğlu, E., & Esme, P. (2021). Disease severity and poor mental health are the main predictors of stigmatization in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatologic therapy*, *34*(3), e14910. https://doi.org/10.1111/dth.14910

291- Buimer, M. G., Wobbes, T., & Klinkenbijl, J. H. (2009). Hidradenitis suppurativa. *The British journal of surgery*, *96*(4), 350–360. https://doi.org/10.1002/bjs.6569

9. EKLER

EK-1: HİDRADENİTİS SUPPURATİVA HASTALIK ŞİDDETİ DEĞERLENDİRME FORMLARI

SCORING SYSTEM	DESCRIPTION					
Hurley Score	Stage I	Single or multiple isolated abscesses without sinus tracts or scarring.				
	Stage II	Recurrent abscesses with 1+ sinus tracts and scarring, separated by normal skin.				
	Stage III	Diffuse boils with multiple interconnected sinus tracts and no intervening normal skin.				
Modified Sartorius Score (MSS)	Anatomical Regions Involved	3 points per region: Axilla, groin, gluteal, other.				
	Number and Scores of Lesions	1 point for nodule, 6 points for fistula, for each region.				
	Longest Distance Between Two Lesions	1 point if <5cm; 3 points if 5-10cm, 9 points if >10cm. If one lesion, use same point system for size of lesion.				
	Lesions Clearly Separated by Normal Skin	0 points if yes, 9 points if no.				
HS-Physicians' Global Assessment (HS-PGA)	Clear: 0	0 abscesses, 0 draining fistulas, 0 inflammatory nodules, 0 non-inflammatory nodules				
	Minimal: 1	0 abscesses, 0 draining fistulas, 0 inflammatory nodules, presence of non-inflammatory nodules				
	Mild: 2	0 abscesses, 0 draining fistulas, 1-4 inflammatory nodules, OR 1 abscess or draining fistula and 0 inflammatory nodules				
	Moderate: 3	0 abscesses, 0 draining fistulas, ≥5 inflammatory nodules OR 1 abscess or draining fistula and ≥1 inflammatory nodule OR 2-5 abscesses or draining fistulas and <10 inflammatory nodules				
	Severe: 4	2-5 abscesses or draining fistulas and ≥10 inflammatory nodules				
	Very Severe: 5	>5 abscesses or draining fistulas				
Hidradenitis Suppurativa Severity Index (HSSI)		Number of Sites	Body Surface Area	Number Erythematous & Painful Lesions	Number Dressing Changes During Work Hours	Pain (Visual Analog Scale)
	Stage 0	0	0	0	0	0-1
	Stage 1	1	1	1-2	0	0-1
	Stage 2	2	2-3	2-3	1	2-4
	Stage 3	3	4-5	4-5	>1	5-7
	Stage 4	≥4	>5	>5	>1	8-10
Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR)	HiSCR Achievers	At least a 50% reduction in the sum of abscesses and inflammatory nodules, no increase in the number of abscesses, and no increase in the number of draining fistulas from baseline.				

DLQI

1- Geçen hafta boyunca deri hastalığınız ne kadar kaşıntılı, acı ve ağrı verici ya da batmalıydı ?
a) Hiç b) Biraz c) Çok d) Çok fazla

2- Geçen hafta boyunca derinizin durumu yüzünden ne kadar utandınız ya da derinizin görünümünden rahatsız olduğunuzu fark ettiniz?
a) Hiç b) Biraz c) Çok d) Çok fazla

3- Geçen hafta boyunca derinizin durumu alışverişe gitmenizi ya da bahçenizle ilgilenmenizi ne kadar engelledi?
a) Hiç b) Biraz c) Çok d) Çok fazla

4- Geçen hafta boyunca derinizin durumu giydiğiniz kıyafetleri ne kadar etkiledi?
a) Hiç b) Biraz c) Çok d) Çok fazla

5- Geçen hafta boyunca derinizin durumu sosyal faaliyetlerinizi ya da boş zaman faaliyetlerinizi ne kadar etkiledi?
a) Hiç b) Biraz c) Çok d) Çok fazla

6- Geçen hafta boyunca derinizin durumu herhangi bir sporu yapmanızı ne kadar zorlaştırdı?
a) Hiç b) Biraz c) Çok d) Çok fazla

7- Geçen hafta boyunca derinizin durumu sizi işinizden ya da çalışmanızdan alıkoydu mu?
a) Evet b) Hayır

Cevabınız "HAYIR" ise (işinizden veya çalışmanızdan alıkoymadıysa), geçen hafta boyunca derinizin durumu iş yaparken ya da çalışırken ne kadar sorun yarattı?
a) Hiç b) Biraz c) Çok d) Çok fazla

8- Geçen hafta boyunca derinizin durumu eşinizle, arkadaşınızla ya da akrabalarınızla ne kadar sorun yarattı?
a) Hiç b) Biraz c) Çok d) Çok fazla

9- Geçen hafta boyunca derinizin durumu ne ölçüde cinsel sıkıntıya yol açtı?
a) Hiç b) Biraz c) Çok d) Çok fazla

10- Geçen hafta boyunca deriniz için uygulanan tedavi ne kadar sorun yarattı? Örneğin, evinizde düzensizlik ve dağınıklığa yol açarak veya zamanınızı alarak.
a) Hiç b) Biraz c) Çok d) Çok fazla

EK-6: İNTİHAL RAPORU

gk tez

ORIGINALITY REPORT

10%	9%	2%	2%
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 Internet Source	3%
2	acikbilim.yok.gov.tr Internet Source	1%
3	www.ulusaltezmerkezi.net Internet Source	1%
4	www.sbe.cankaya.edu.tr Internet Source	1%
5	turkcer.org.tr Internet Source	<1%
6	www.dermatoz.org Internet Source	<1%
7	www.researchgate.net Internet Source	<1%
8	acikerisim.baskent.edu.tr:8080 Internet Source	<1%
9	C.C. Zouboulis, T. Tzellos, A. Kyrgidis, G.B.E. Jemec et al. " Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa	<1%