

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

HİDRADENİTİS SÜPÜRATİVA HASTALARINDA BAĞIRSAK
MİKROBİYOMUNUN İNCELENMESİ

Dr. Neslihan DEMİREL ÖĞÜT
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

ANKARA
2019

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

HİDRADENİTİS SÜPÜRATİVA HASTALARINDA BAĞIRSAK
MİKROBİYOMUNUN İNCELENMESİ

Dr. Neslihan DEMİREL ÖĞÜT
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nilgün ATAKAN

ANKARA
2019

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Uzmanlık tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine 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.

- **Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.**

(Bu seçenikle teziniz arama motorlarında indekslenebilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etmeniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirirse bile, teziniz arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir)

- **Tezimin/Raporumuntarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç Kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum.**

(Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir)

- **Tezimin/Raporumun.....tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.**

...../...../.....

ETİK BEYAN

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, tez danışmanının Prof. Dr. Nilgün Atakan'ın danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Dr. Neslihan Demirel ğt

(İmza)

TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışması sürecinin her aşamasında bilgi, tecrübe ve desteğini yanımda hissettiğim, doktorluk ve hasta yaklaşımını her zaman örnek aldığım ve tez öğrencisi olmaktan onur ve gurur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Nilgün ATAKAN'a;

Mikrobiyoloji alanında danışmanlığı ve konusundaki katkılarından ötürü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Gülşen HASÇELİK'e ve tez yürütme kurulunda yer alarak tezim konusunda destek ve görüşlerini esirgemeyen sevgili hocam Prof. Dr. Başak YALÇIN'a;

Hacettepe Dermatoloji ailesinin değerli üyeleri, uzmanlık eğitimimde bugünlere gelmemi sağlayan çok sevgili hocalarım Prof. Dr. Ayşen KARADUMAN, Prof. Dr. Gonca ELÇİN, Prof. Dr. Sibel Ersoy Evans, Doç. Dr. Sibel DOĞAN GÜNAYDIN, Dr. Öğr. Üyesi Duygu GÜLSEREN BÜYÜKDOĞAN, Uzm. Dr. Başak YALICI ARMAĞAN ve Uzm. Dr. Neslihan AKDOĞAN'a;

Topluma ve vatanıma yararlı bir insan olmak yönünde ahlaki, mesleki, maddi ve manevi anlamda desteklerini her zaman yanımda hissettiğim annem Hacer DEMİREL, babam Muharrem DEMİREL, ağabeyim Oğuzhan DEMİREL'e;

Bilgi, çalışkanlık ve sabrını örnek aldığım, manevi desteğiyle hep yanımda olan sevgili eşim Uzm. Dr. Çağrı ÖĞÜT'e;

Dermatoloji uzmanlık eğitimimi Hacettepe'de almam konusunda bana yol gösteren ve uzmanlık eğitimim süresince hep yanımda olan canım arkadaşım Dr. Ece ERBAĞCI ve diğer araştırma görevlisi arkadaşlarıma;

Tez çalışmamın hayata geçmesinde maddi olarak destek olan Türk Dermatoloji Derneği ve Hacettepe Dermatoloji Derneği'ne teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Neslihan Demirel Öğüt, Mayıs 2019

ÖZET

Demirel Ögüt N. Hidradenitis Süpürativa Hastalarında Bağırsak Mikrobiyomunun İncelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara 2019. Hidradenitis süpürativa derinin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Patogenezi henüz kesin olarak aydınlatılamamıştır ve bu sebeple tedavisinde güçlükler yaşanmaktadır. Hidradenitis süpürativa, psoriasis ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları kronik inflamatuvar hastalıklar olmaları; genetik yatkınlık; Th1, Th17 ve Treg hücreleri ilişkili TNF- α , INF- γ , IL-12, IL-17 ve IL-23 gibi inflamatuvar sitokin yanıtları ve benzer tedavilere cevap vermeleri açısından bir çok paralellik gösterir. Bu hastalıkların patogenezinde ortak olarak bağırsak mikrobiyomundaki disbiyogenezin sistemik bir inflamasyonun tetikleyicisi olabileceği hipotezinden yola çıkılarak, 15 hidradenitis süpürativa hastası ve 15 sağlıklı kontrolün fekal örnekleri yeni nesil dizileme yöntemi kullanılarak analiz edilmiştir. Hidradenitis süpürativa hastalarının bağırsak mikrobiyomlarında bakteri bolluğu ve çeşitliliğinin sağlıklı insanlara kıyasla azaldığı gösterilmiştir (Shannon çeşitlilik indeksi, **p=0,048**). Hastaların bağırsaklarında mikrobiyal topluluk bileşimi, benzer türler bulunma ve zenginliği bakımından sağlıklı insanlardan farklıdır (Bray-Curtis farklılık indeksi, **p=0,01**). Ortak tür içerme bakımından birbirlerine en yakın bireyler sağlıklı bireyler iken, en uzak bireyler ise hasta bireyler olarak bulunmuştur (Jaccard Distance, **p=0,007**). Bakteri dağılımında *Clostridiales_unclassified*, *Fusicatenibacter* ve *Firmicutes_unclassified* cinsi bakteriler hidradenitis süpürativa hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalmıştır (sırasıyla **p=0,005**, **p=0,046** ve **p=0,029**). Sonuçlar hidradenitis süpürativa hastalığında bağırsak mikrobiyomundaki disbiyozisin hastalığın patogenezinde rolü olabileceği hipotezini desteklemektedir. Bu çalışma hidradenitis süpürativa hastalarında bağırsak mikrobiyomunun yeni nesil dizileme yöntemi ile analiz edildiği ilk çalışmadır.

Anahtar kelimeler :Hidradenitis süpürativa, bağırsak mikrobiyomu

Destekleyen kuruluş :Türk Dermatoloji Derneği ve Hacettepe Dermatoloji Derneği

ABSTRACT

Demirel Ögüt N. Investigation of Gut Microbiome in Hidradenitis Suppurativa, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Dermatology and Venereology, Ankara 2019. Hidradenitis suppurativa is a chronic inflammatory disease of the skin. The pathogenesis has not been elucidated yet and there are difficulties in the treatment. Hidradenitis suppurativa, psoriasis and inflammatory bowel diseases are chronic inflammatory diseases and share common features in the manner of having genetic predisposition; Th1, Th17, and Treg inflammatory cytokine responses, such as TNF- α , INF- γ , IL-12, IL-17 and IL-23, and responding to similar treatments. Based on the hypothesis that dysbiogenesis in the gut microbiome may be a trigger for systemic inflammation in the pathogenesis of these diseases, fecal samples of 15 hidradenitis suppurativa patients and 15 healthy controls were analyzed using next generation sequencing (NGS) method. Shannon diversity index was significantly different between hidradenitis suppurativa and control subjects indicating that the alpha diversity in hidradenitis suppurativa is lower than that in healthy individuals (**p=0,048**). Bray-Curtis Dissimilarity and Jaccard Distance were used to analyze beta diversity and the results revealed a significant separation in the bacterial community composition between hidradenitis suppurativa patients and healthy individuals (**p=0,01** and **p=0,007**, respectively). Distribution of taxa at the genus level showed that *Clostridiales_unclassified*, *Fusicatenibacter* and *Firmicutes_unclassified* were significantly less abundant in hidradenitis suppurativa patients (**p=0,005**, **p=0,046** and **p=0,029**, respectively). The results support the hypothesis that dysbiosis in gut microbiome may play a role in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa. This is the first study to analyse gut microbiome in hidradenitis suppurativa patients by using Next-generation sequencing (NGS).

Key words :Hidradenitis suppurativa, gut microbiome

Supporting Institution :Turkish Society of Dermatology and Hacettepe Dermatology Association

İÇİNDEKİLER

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iii
ETİK BEYAN	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hidradenitis Süpürativa	2
2.1.1. Tarihçe	2
2.1.2. Tanım	2
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Klinik Bilgiler	3
2.1.5. Tanı	4
2.1.6. Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi	4
2.1.7. Etyopatogenez	11
2.1.8. Hidradenitis Süpürativaya Eşlik Eden Hastalıklar	26
2.1.9. Komplikasyonlar	28
2.1.10. Tedavi	29
2.2. Mikrobiyom-Mikrobiyota	32
2.2.1. Mikrobiyom-Mikrobiyota Tanımı ve Çeşitlilik	32
2.2.2. Bağırsak Mikrobiyomu	35
2.2.3. Bağırsak Mikrobiyomu ve İlişkili Hastalıklar	38

3. GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1. Örnekler ve Verilerin Toplanması	41
3.2. Yeni Nesil Dizileme (NGS) yöntemi	42
3.2.1. DNA İzolasyonu.....	42
3.2.2. Yeni Nesil Dizileme (NGS)	43
3.3. Verilerin analizi.....	44
3.4. Etik Kurul Onayı.....	45
4. BULGULAR	46
4.1. Katılımcıların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	46
4.2. Hidradenitis Süpürativa Hastalığı ile İlgili Bulgular	47
4.3. Hidradenitis Süpürativa ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Fekal Mikrobiyom Analiz Sonuçları	49
4.3.1. Alfa Çeşitliliği (α -Diversity).....	49
4.3.2. Beta Çeşitliliği (β -Diversity).....	55
4.3.3. Hidradenitis süpürativa hasta grubu ve sağlıklı kontrollerde bakterilerin şube seviyesinde dağılımları.....	59
4.3.4. Hidradenitis süpürativa hasta grubu ve sağlıklı kontrollerde bakterilerin cins seviyesinde dağılımları.....	60
5. TARTIŞMA.....	64
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	75
7. KAYNAKLAR.....	78
8. EKLER	97
EK 1. Hidradenitis Süpürativa Vaka Grubu Değerlendirme Formu.....	97
EK 2. Sağlıklı Kontrol Grubu Değerlendirme Formu.....	100
EK 3. Etik Kurul Onayı.....	101
EK 4. Özgeçmiş	102

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Hurley Evrelemesi	5
Tablo 2.2. Modifiye Sartorius Skoru.....	7
Tablo 2.3. HS Hekimin Global Değerlendirmesi	8
Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri	48
Tablo 4.2. Hidradenitis süpürativa ile ilgili bilgiler	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Sekans derinliğine göre Shannon Çeşitlilik İndeksi sonuçları.....	50
Şekil 4.2. HS ve sağlıklı kontrol grubu Shannon İndeksi sonuçları	51
Şekil 4.3. HS ve sağlıklı kontrol grubu Simpson Çeşitlilik İndeksi sonuçları	52
Şekil 4.4. HS ve sağlıklı kontrol grubu ACE Çeşitlilik İndeksi sonuçları.....	52
Şekil 4.5. HS ve sağlıklı kontrol grubu Chao1 Çeşitlilik İndeksi sonuçları	53
Şekil 4.6. Habitatlardaki tür dağılımlarının düzgünlüğünü gösteren Pielou Düzgünlük grafiği.....	54
Şekil 4.7. Faith filoçeşitlilik indeksi	55
Şekil 4.8. Bray-Curtis farklılık indeksinin Axis 1'e göre dağılımları	56
Şekil 4.9. Bray-Curtis farklılık indeksinin Axis 3'e göre dağılımları	57
Şekil 4.10. Jaccard Distance Axis 1	58
Şekil 4.11. Jaccard Distance Axis 3.....	58
Şekil 4.12. Hidradenitis süpürativa (HS) hasta grubu ve sağlıklı kontrollerde bakterilerin şube seviyesinde dağılımları.....	60
Şekil 4.13. Hidradenitis süpürativa (HS) hasta grubu ve sağlıklı kontrollerde bakterilerin cins seviyesinde dağılımları.....	62
Şekil 4.14. Bakteri cinslerinin hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında bulunma oranları.....	63

SİMGELER VE KISALTMALAR

AD	:Atopik dermatit
Aİ	:Akne inversa
AMP	:Antimikrobiyal peptit
BD	:Beta defensin
BKİ	:Beden kitle indeksi
CCL	:CC motif chemokine ligand
CH	:Crohn Hastalığı
CRP	:C-reaktif protein
DAMP	:Tehlike ilişkili moleküler paternler
DGRC8	:DiGeorge syndrome critical region 8
DLQI	:Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (Dermatology Life Quality Index)
HiSCR	:Hidradenitis Süpürativa Klinik Yanıtı (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response)
HMP	:Human Microbiome Project
HS4	:Hidradenitis Süpürativa Şiddet Skoru Sistemi (Hidradenitis Suppurativa Severity Score System)
HSŞİ	:Hidradenitis Süpürativa Şiddet İndeksi
IFN	:İnterferon
IHS4	:Uluslararası Hidradenitis Süpürativa Şiddet Skorlama Sistemi (International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System)
ICAM	:Intercellular Adhesion Molecule
IL	:İnterlökin
İBH	:İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
KNS	:Koagülaz negatif stafilokoklar
NCSTN	:Nicastrin
NGS	:Yeni Nesil Dizileme (New Generation Sequencing)
NMSC	:Non-melanom deri kanseri
NRS	:Numeric Rating Scale
OTU	:Operational Taxonomic Unit
PAMP	:Patojen ilişkili moleküler paternler

PAPASH	:Piyojenik Artrit, Piyoderma gangrenozum, Akne ve Süpüratif Hidradenit
PASH	:Piyoderma gangrenozum, Akne ve Süpüratif Hidradenit
PSTPIP1	:Prolin-Serin-Treonin-Fosfataz Protein 1
SAHS	:Hidradenitis Süpürativa Şiddet Değerlendirmesi (Severity Assessment of Hidradenitis Suppurativa score)
SAPHO	:Sinovit, Akne, Püstülozis, Hiperostoz ve Osteitis
SD	:Standart deviasyon
Th	:T-helper hücre
TLR	:Toll-like reseptör
TNF	:Tümör nekrozis faktör
Treg	:T-regülatuar hücre
ÜK	:Ülseratif kolit
VAS	:Görsel analog skala (Visual Analogue Scale)
VCAM	:Vascular cell adhesion molecule

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hidradenitis süpürativa, hastaların yaşamını pek çok yönden olumsuz etkileyen kronik bir deri hastalığıdır. Ağrı ve hareket kısıtlılığı gibi fiziksel sorunların yanı sıra; kaşıntı, kötü kokulu akıntı, iz bırakarak iyileşmesi gibi sebeplerle depresyon, utanç ve sosyal izolasyon gibi psikososyal sorunlara da yol açmaktadır. Yaşam kalitesi araştırma çalışmalarında, yaşam kalite indeksi diğer kronik dermatolojik hastalıklar ile karşılaştırıldığında, hidradenitis süpürativanın yaşam kalitesini en çok düşüren deri hastalıklarından biri olduğu gösterilmiştir.

Hidradenitis süpürativa patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Kıl folikülünü ilgilendiren kronik ve çok şiddetli bir inflamasyon hastalığının en belirgin özelliğidir. Genetik yatkınlık, immün disregülasyon ve anormal sitokin yanıtı, bakteri kolonizasyonu, sigara kullanımı, obezite ve mekanik stresin patogenezi önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Hidradenitis süpürativa bir çok otoimmün ve otoinflamatuar hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Günümüzde hastalığın sadece bir deri hastalığı değil, sistemik inflamatuvar bir hastalık olduğu kabul görmektedir.

Tedavisi kesin olmamakla birlikte, uzun dönem antibiyotik kullanımı gerektiren bu hastalık, hastalarda antibiyotik direnci gelişmesine ve mortal seyreden enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadır. Kronik bir hastalık olan hidradenitis süpürativa, iş performansı ve işe gidilen gün sayısını azaltmaktadır. Hastalığın aktivitesini kontrol altında tutabilmek için, çoğu zaman uzun dönem pahalı tedavi seçenekleri gerektirmesi sebebiyle ekonomik yükü de fazla olan bir hastalıktır.

Hidradenitis süpürativa hastalığı olan bireylerde yeni nesil dizileme yöntemi kullanılarak bağırsak mikrobiyomundaki çeşitliliğin araştırıldığı, taksonomik sınıflandırmanın yapıldığı ve sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığı bir klinik çalışma bildiğimiz kadarı ile henüz yapılmamıştır.

Bu uzmanlık tezi projesinin amacı; patogenezi bağırsak mikrobiyomundaki değişikliklerin gösterildiği inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve psoriasis gibi kronik inflamatuvar hastalıklarla birlikteliği sıklıkla bildirilen hidradenitis süpürativada, hasta ve sağlıklı kontrollerden alınan fekal örnekler karşılaştırılarak bağırsak mikrobiyomunun hastalığın patogeneziindeki rolünü araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hidradenitis Süpürativa

2.1.1. Tarihçe

Hidradenitis süpürativa (HS) ilk olarak 1839 yılında aksilla, meme ve perianal bölgesinde apseleri olan bir hastada Velpeau tarafından bildirildi. Verneuil tarafından 1854 yılında ter bezleri ile HS arasında bir ilişki öne sürüldü. “Hidradenitis Süpürativa” terimi ilk olarak Pollitzer tarafından 1894 yılında kullanıldı. Kierland, daha sonra Pillsbury, Shelley ve Kligman tarafından 1951 yılında, foliküler oklüzyon triadı olarak anılacak akne konglobata, HS ve perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens birlikteliği bildirildi. 1975 yılında pilonidal sinüs bu triada eklenerek foliküler oklüzyon tetradı terimi oluştu. 1989 yılında Plewig ve Steger, akne inversa (Aİ) terimini akne konglobata, HS, perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens ve pilonidal sinüs tetradını kapsayacak şekilde kullanmayı önerdi (1, 2). Hastalık, 2006 yılında “1. Uluslararası Hidradenitis Süpürativa/Akne İnversa Konferansı Dessau, Almanya”da *Hidradenitis Süpürativa/Akne İnversa* olarak tanımlandı (3).

2.1.2. Tanım

Hidradenitis süpürativa, sıklıkla puberteden sonra apokrin ter bezlerinden zengin alanlar olan aksilla, inguinal ve/veya anogenital bölge gibi vücut alanlarında; derin yerleşimli, ağrılı ve inflame lezyonlar şeklinde ortaya çıkan, kıl foliküllerinin inflamatuvar, tekrarlayan ve hasarlayıcı kronik hastalığı olarak tanımlanmıştır (3). Hidradenitis süpürativa, Yunanca’da ter anlamına gelen ‘hidros’ ve salgı bezi anlamındaki ‘aden’ kelimelerinin sonuna inflamasyon sürecini tanımlayan ‘it’ ekinin getirilmesiyle oluşturulmuş bir isimlendirmedir; ancak HS patogenezinde kıl foliküllerinin yer aldığı bir hastalık olması sebebiyle bu isimlendirme hastalığın patogenezini yanlış tanımlamaktadır (4). Tarihsel tanım olan hidradenitis süpürativa ve akne inversa isimlendirmeleri hastalığın sınıflandırılması ve patogenezinin anlaşılmasında karışıklığa sebep olmaktadır. Klinik, histopatolojik ve patofizyolojik bulgular ışığında hastalığın akneiform veya apokrin bez hastalığından ziyade, folikülit olma özelliğini daha iyi yansıtması sebebiyle “Dissekan Terminal Kıl Folikülit” terimi önerilmiştir (2).

2.1.3. Epidemiyoloji

Hidradenitis süpürativa geç veya yanlış tanı alması sebebiyle sıklığı daha çok toplum tabanlı çalışmalar, retrospektif kayıtlar veya hastaların kendi bildirimleri şeklinde elde edilmiş verilerden oluşmaktadır (5). HS prevalansının %0,03 ile %4 arasında değişmekte olduğunu gösteren farklı çalışmalar bulunmaktadır (6). Prevalans hesaplamaları arasında bu denli fark olmasının sebebinin, hastalığın farkındalığının az olması ve tanı almasında yaklaşık 7 yıl gecikme olması olduğu düşünülmektedir (7). 1968-2008 yılları arasında yaklaşık 144.000 kişilik popülasyonun değerlendirildiği Amerika veri tabanlı bir epidemiyolojik çalışmada HS insidansının 6/100.000 olduğu ve insidansın yıllar içinde artmakta olduğu gösterilmiştir. 1970-1979 yılları arasında 4.3/100.000 olan insidans, 2000-2008 yılları arasında 9.6/100.000 olarak hesaplanmıştır (8). Çalışmalarda kadınların erkeklerden 2-5 kat daha sık etkilendiği bildirilmektedir (9). Hidradenitis süpürativa ortalama başlangıç yaşı genellikle puberteden sonra ve 20-24 yaşdır (10). Prepubertal ve postmenapozal dönemde de bildirilen HS vakaları olsa da HS sıklığının puberte öncesinde ve 55 yaş sonrasında oldukça az olduğu gösterilmiştir (11, 12).

2.1.4. Klinik Bilgiler

Hidradenitis süpürativa lezyonlarının tipik yerleşim alanları vardır. Tutulum sıklığına göre en çok kasık bölgesi ve bacakların üst iç kısımları, pubik bölge, skrotum ve vulva, perianal bölge, aksiller alan, meme arası ve meme altı bölgesi ve gluteal bölge etkilenmektedir (13-15). Kadın hastalarda en sık tutulum alanları perineal alan, üst bacakların medial bölgeleri, aksiller bölge, meme arası ve meme altı bölgesi şeklinde sıralanırken; erkek hastalarda aksiller bölge, perineal ve perianal bölgeler, intergluteal sulkus tutulumu sık izlenmektedir (16, 17). Sık tutulan fleksural ve apokrin bezlerden zengin bu alanlar dışında boyun, bel, kulak arkası, abdomen ve toraks gibi daha sıra dışı bölgelerin tutulumu da gözlenebilir (18).

Erken HS lezyonları haftalar veya aylar boyunca sebat eden, değişim göstermeyen, dönem dönem inflame olabilen soliter ağrılı nodüllerdir. Karakteristik olmayan erken dönem lezyonları sıklıkla fronkülozis veya sıradan apseler ile karışabilmektedir. Çok ağrılıdır. Hastaların %50'sinde lezyonlar ortaya çıkmadan 12-48 saat önce, lezyon bölgesinde ağrı, yanma, batma, terleme artışı ve ısı artışı gibi prodromal belirtilere rastlanabilir. Ağrılı bir nodül ortalama 7-15 gün kalır. Bazı

nodüller kendiliğinden iyileşebilir veya ara ara inflamatuvar ataklar ile alevlenme gösterebilir. Sıklıkla apse oluşumunu, apsenin kendiliğinden rüptüre olması veya insizyon ile pürülan bir materyalin direne olması takip eder (16). Derin yerleşimli ağrılı nodüller ve apseler dışında tekrarlayan ataklara bağlı olarak direne olan veya olmayan sinüsler, çift uçlu siyah noktalar ya da psödokomedonlar ve hipertrofik ya da köprüleşen skarlar gözlenebilmektedir. Hidradenitis süpürativa, akne vulgarisin aksine kıl folikülünün akroinfundibulumu ve altında kalan bölgesini etkilediğinden HS'de karakteristik olarak kapalı komedon görülmez (19). Çift uçlu siyah noktalar açık komedon olarak değerlendirilmemelidir. Bu lezyonlar sinüs traktlarının uçlarında gözlenen intraepidermal fissürler sonucu ortaya çıkmaktadır (20).

Hastalığın kronik gidişatı karakteristik bir özelliğidir. Lezyonların altı aylık süreçte 2-3 ya da daha fazla atak ile seyretmesi 'kronik ve rekürren seyir' olarak kabul görmektedir (21).

Hidradenitis süpürativa tanısı başlangıç lezyonlarının karakteristik olmaması ve uzun yıllar yanlış tanı alması sebebiyle gecikmektedir. HS lezyonlarının başlangıcından itibaren tanı alma süresi yapılan çalışmalarda ortalama beş yıl olarak bulunmuştur. Bazı hastaların tanı almasının 25 yıl kadar geciktiği bildirilmiştir (22).

2.1.5. Tanı

Avrupa Dermatoloji Forumu tarafından 2015 yılında oluşturulan Hidradenitis Süpürativa Kılavuzu'nda primer ve sekonder tanısal kriterler belirlenmiştir. Primer tanısal kriter; aksilla, genitofemoral bölge, perine, gluteal bölge ve kadınlarda meme altı bölgesi gibi tipik yerleşim yerlerinde, inflame olan veya olmayan nodül, sinüs traktı, apse, skar (atrofik, köprüleşen, hipertrofik, kırmızı veya lineer) gibi tipik lezyonların bulunması ve bu lezyonların altı ayda ikiden fazla rekürrens ve kronisite göstermesi olarak kabul edilmiştir. Aile öyküsünün olması ve lezyonlardan alınan kültürlerde normal deri florası üremesi veya üreme olmaması tanıya yardımcı sekonder tanısal kriterler olarak belirlenmiştir (23)

2.1.6. Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi

Hurley Evrelemesi

Hidradenitis süpurativada 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 2.1) (23).

Tablo 2.1. Hurley Evrelemesi

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 ayırık lezyonlar
Hurley evre III	Etkilenen alanın tam ya da tama yakın tutulumu ve/veya çok sayıda birbiri ile bağlantılı sinüs traktları ve apseler

Bu evreleme sistemi klinik pratikte hastanın değerlendirilmesi sırasında pratik bir şiddet skorlama sistemi olduğu halde, hastalığın durağan özelliklerini tanımlaması sebebiyle tedavi yanıtı takibinde kullanılamamaktadır. HS hastaları arasında dermatoloji kliniğine başvuran hastaların büyük çoğunluğunun hastalık şiddeti Hurley evre II'dir. Bu grup içerisinde klinik bulgular ve semptomlar açısından büyük fark gözlenebilir. Daha küçük sorunlar eşlik eden hafif olgular ve daha şiddetli semptomu olan hastalar aynı evre içinde değerlendirilmektedir. Bu sebeple daha detaylı ve dinamik bir skorlama sistemine ihtiyaç duyulmuştur (24).

Sartorius Şiddet Skalası

Sartorius ve arkadaşları 2003 yılında daha detaylı, hastalığın şiddet ve aktivitesini dinamik bir şekilde değerlendiren bir şiddet skorlama yöntemi önermişlerdir. Bu skorlama yönteminde hastalığın şiddeti ve inflamasyon derecesinin daha iyi değerlendirilebildiği, her vücut bölgesindeki nodül, apse, skar, fistül ve diğer lezyonların sayısı hesaplanmaktadır. Her lezyonun ayrı bir puanı bulunmaktadır. Ayrıca iki lezyon arasındaki en uzak mesafe ya da tek lezyon var ise lezyon boyutu, lezyonların normal deriden kolaylıkla ayırt edilebilirliği ya da edilememesi Sartorius skorlamasında değerlendirilme kapsamında bulunmaktadır (25). Hurley evreleme sisteminden daha dinamik olsa da, hastalığın durağan

özelliklerinden olan skar ve iki lezyon arasındaki mesafe gibi özellikleri puanlaması sebebiyle, tedavi takibinde kullanılmak için çok duyarlı bir yöntem değildir (23).

Başlangıçta önerilen bu yöntem, 2009 yılında Sartorius ve arkadaşları tarafından daha uygulanabilir şekilde modifiye edilmiş ve basitleştirilmiştir (Tablo 2.2). Modifiye Sartorius Skorlamasında: (i) aksilla, kasık, gluteal ve diğer bölgeler sağ ve sol olarak ayrı ayrı değerlendirilerek tutulan her bölge 3 puan; (ii) her bir nodül 1 puan ve her bir fistül 6 puan, her bölgedeki birbiri ile ilişkili iki lezyon arasındaki uzaklık <5 cm ise 1 puan, 5-10 cm arasında ise 3 puan, >10 cm ise 9 puan; (iv) tüm lezyonlar normal deri ile ayrılmış ise 0 puan, ayrılmamış ise Hurley III kabul edilir ve 9 puan olarak hesaplanır. Sonuçta tüm bölgelerden elde edilen puanlar toplanarak toplam skor hesaplanır. Skalada bir üst limit yoktur. Görsel Analog Skala ile en semptomatik lezyonun yarattığı sıkıntı veya ağrı 0-10 arasında puanlanarak subjektif bir skorlama da eklenir; ancak puanlamaya dahil edilmez (26).

Sartorius skorlama sisteminin de dezavantajları vardır. Hafif olguları değerlendirirken harcanan zaman kabul edilebilir olsa da daha şiddetli olguları değerlendirmede uygulanması zaman alan bir yöntem olması sebebiyle klinik pratikte çok uygun değildir (27). Birleşmeye eğilimli lezyonların izlendiği ve büyük alanların tutulduğu Hurley evre II ve evre III gibi çok şiddetli vakalara uygulanması zordur ve değerlendirenler arasındaki değişkenliğin fazla olduğu gösterilmiştir. Her bir lezyonun inflamasyon derecesinin puanlamaya dahil edilmemesi sebebiyle cerrahi dışı tedavilerin takibinde kullanımı sınırlıdır. Ayrıca değerlendiren kişinin küçük bir fistül veya büyük bir nodül arasındaki ayrımı subjektif olarak yaparken vereceği puan, nodülün 1 ve fistülün 6 puan olarak puanlanması sebebiyle toplam puanı büyük ölçüde etkilemektedir (24).

Halen daha günümüzde Hurley ve Sartorius tarafından önerilen bu hastalık şiddet skorları klinik pratik ve çalışmalarda en sık kullanılan iki yöntemdir (28).

Tablo 2.2. Modifiye Sartorius Skoru

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

Hidradenitis Süpürativa Hekimin Global Değerlendirme Skorlaması

Günümüzde HS Hekimin Global Değerlendirme Skorlaması, medikal tedavilerin klinik çalışmalarında klinik iyileşmeyi değerlendirmede en çok kullanılan araç olmuştur (23). HS spesifik Hekimin Global Değerlendirme skoru ilk olarak bir faz II çalışmasında kullanılmak üzere tanımlanmıştır (Tablo 2.3) (29).

Tablo 2.3. HS Hekimin Global Değerlendirmesi

1. Temiz: 0 apse, 0 direne olan fistül, 0 inflamatuvar nodül, 0 non-inflamatuvar nodül
2. Minimal: 0 apse, 0 direne olan fistül, 0 inflamatuvar nodül, sadece non-inflamatuvar nodül varlığı
3. Hafif: 0 apse, 0 direne olan fistül ve <5 inflamatuvar nodül veya 0 inflamatuvar nodül ve 1 apse veya direne olan fistül
4. Orta: 0 apse, 0 direne olan fistül ve ≥ 5 inflamatuvar nodül veya ≥ 1 inflamatuvar nodül ve 1 apse veya direne olan fistül veya 2-5 apse veya direne olan fistül ve <10 inflamatuvar nodül
5. Şiddetli: 2-5 apse veya direne olan fistül ve ≥ 10 inflamatuvar nodül
6. Çok şiddetli: >5 apse veya direne olan fistül

Hidradenitis Süpürativa Şiddet İndeksi (HSSİ)

HSSİ, Kerdel ve arkadaşları tarafından oluşturulan HS spesifik bir şiddet skorlamasıdır (27). HSSİ değerlendirilirken; sağ ve sol koltuk altı, sağ ve sol göğüs, sağ ve sol kasık, perianal bölge, sakral bölge ve perineal bölgelerden etkilenen alan sayısı, tutulan vücut yüzey alanı yüzdesi, eritemli/ağrılı lezyon sayısı, hastalığın çalışırken veya boş zaman aktivitelerinde günlük aktiviteler üzerinde etkisini değerlendirmeyi amaçlayan pansuman değiştirme sayısı ve ağrı hesaplanır. Toplam en düşük skor 0, en yüksek skor 19'dur. 0-7 puan alanlar "hafif", 8-12 puan alanlar "orta" ve ≥ 13 puan alanlar "şiddetli" olarak sınıflandırılır (30).

Hidradenitis Süpürativa Klinik Yanıtı (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response, HiSCR)

HS Klinik Yanıtı, etkili anti-inflamatuar tedavi gelişimini desteklemek amacıyla, tedavi yanıtı değerlendirmede ihtiyaç duyulan, geçerliliği kabul edilmiş bir değerlendirme sistemi ihtiyacı doğrultusunda oluşturulmuştur. Oluşturulurken daha önceki faz II çalışmalarından kullanılan “Hekimin Global Değerlendirmesi” ile elde edilen veriler kullanılmıştır. HiSCR, apseler (fluktuan, akıntılı/akıntısız, hassas veya ağrılı), inflamatuvar nodüller (hassas, eritemli, pyojenik granülom lezyonu) ve direne olan fistüller (deri yüzeyine açılan ve pürülan sıvının direne olduğu sinüs traktları) gibi üç HS lezyonu üzerinden tarif edilir. Apse ve inflamatuvar nodül toplam sayısında en az %50 azalma, apse sayısında veya direne olan fistül sayısında artış olmaması tedaviye yanıt olarak tarif edilmiştir. Hidradenitis süpürativanın inflamatuvar bulgu ve semptomlarının değerlendirilmesine ve tedavi etkinliğine odaklanan geçerli, güvenilir ve anlamlı bir klinik sonlanım noktası olarak kabul edilmiştir (31).

Uluslararası Hidradenitis Süpürativa Şiddet Skorlama Sistemi (International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System, IHS4)

Avrupa Hidradenitis Süpürativa Kuruluşu üyeleri Zoubolis ve arkadaşları, 2015 yılında Hidradenitis Süpürativa Şiddet Skoru Sistemi (Hidradenitis Suppurativa Severity Score System, HS4) üzerine bir mutabakata varmıştır. Bu skorlama sistemi prospektif çalışmalarda değerlendirilmiş ve önemli parametrelerle korelasyon göstermesi amacıyla 2017 yılında optimize edilmiştir. Yeni skorlama sistemi Uluslararası Hidradenitis Süpürativa Şiddet Skorlama Sistemi (International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System, IHS4) olarak isimlendirilmiştir. IHS4’teki tüm lezyon tipleri inflamatuvar bulguları olan palpabl lezyonlardır. İnflamatuvar nodül; deriden kabarık, üç boyutlu, yuvarlak ve infiltrate 10 mm’den büyük lezyondur. Apse; içinde püy ihtiva eden, eritemli bir alan ile çevrili, 10 mm’den büyük hassas ve fluktuan kitledir. Direne olan bir tünel; deriden kabarık, deri yüzeyinde sonlanan, bazen bir sıvı sızdıran, farklı derinlik ve uzunlukta olabilen hassas ve fluktuan longitudinal bir kitledir. Tüneller morfolojik olarak farklılık gösterebilir, deri altı boyunca uzanabilir ve her zaman bir deri yapısı ile ilişkili olmak

zorunda değildir. Tünellere örnek fistül ve sinüs traktlarıdır. IHS4; nodül, apse ve tüneller değerlendirilerek hesaplanır. Toplam nodül sayısı katsayı olarak “1” ile, toplam apse sayısı “2” ile ve toplam direne olan fistül/sinüs sayısı “4” ile çarpılır ve bu üç parametre toplanarak toplam bir skor elde edilir. Toplam skor 3 veya daha az ise “hafif”, 4-10 ise “orta” ve 11’den büyük ise şiddetli HS anlamına gelir. IHS4; hesaplaması kolay ve mevcut HS Hekimin Global Değerlendirmesi, Hurley evrelemesi, modifiye Sartorius skoru ve yaşam kalite indeksi kullanılarak geçerliliği kabul edilmiş bir yöntemdir. Bu skora sistemi, lezyonların lokalizasyonu ve skorları hesaplamaya dahil etmemekte ve şiddet sınıflandırması için önemli olmadığına dikkat çekmektedir. Ayrıca, Görsel Analog Skala (VAS) ve Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DLQI) gibi hastalardan elde edilen skorları içermemektedir (32).

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

Son olarak 2018 yılında bu skora sistemi önerilmiştir (28). Etkilenen bölge sayısı [sağ aksilla, sol aksilla, sol meme altı, sağ meme altı, meme arası bölge veya göğüs, abdomen, sağ kasık, sol kasık, genital, perianal veya perineal bölge, sağ gluteal ve sol gluteal bölge ve diğer bölgeler (retroauriküler, boyun)], fistül dışında inflamatuvar ve/veya ağrılı lezyon sayısı ve fistül sayısı değerlendirilir. Doktorun bulguları dışında, hasta tarafından bildirilen son dört hafta içerisinde yeni çıkan veya alevlenen çıban sayısı ve en semptomatik lezyonun ağrısı [NRS-11 (Numeric Rating Scale)’e göre 0-10 arasında] değerlendirmeye dahil edilir. Her bir parametre tabloda yer alan karşılığına göre skorlanır. Tüm sonuçlar toplanır ve toplam SAHS elde edilir. SAHS skoru 4 ve altında olanlar “hafif hastalık”, 5 ve 8 dahil arasında olanlar “orta şiddetli hastalık” ve 9 ve üzeri puan alanlar “şiddetli hastalık” olarak sınıflandırılır. Bu skora sistemi Modifiye Hidradenitis Süpürativa Şiddeti (33) ve Hurley evrelemesi ile anlamlı ölçüde korele bulunmuştur ve geçerliliği kabul edilmiştir.

2.1.7. Etyopatogenez

Hidradenitis süpürativa etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. HS'nin sadece kutanöz bir hastalık olmayıp, sistemik inflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülmektedir (34).

Histopatolojik olarak keratinositlerin foliküler epitelyumdan düzenli olarak atılımında yetersizlik olması sebebiyle terminal folikül infundibulumunda hiperkeratoz ve foliküler epitel hiperplazisi sonucu foliküler oklüzyon meydana gelir. Foliküler tıkaçın ortadan kaldırılamaması ile hücresel debris birikir ve nötrofilden zengin apse ve kistler oluşur. Kistlerin rüptüre olması ile sinüs traktları meydana gelir, dermiste birbirleri ile bağlantılı hale gelebilen bu sinüs traktları nihayetinde deri yüzeyine açılır. Normal infundibulumda bulunan sitokeratin 17, infundibulum benzeri keratinize epitelde gösterilememiştir, rüptüre ve direne olan sinüs traktlarının oluşumuna bunun sebep olabileceği öne sürülmüştür (35). Uzun süren hastalıkta nötrofilik apselerin yanında; histiyositler, dev hücreler, granülasyon dokusu ve yer yer yabancı cisim reaksiyonu içeren kronik inflamatuvar infiltrat ile çevrili granülom oluşumu, B hücre ve plazma hücrelerinden oluşan psödofoliküller, apse ve sinüsler görülebilir (36).

Kıl folikülündeki harabiyet sonucu inflamatuvar mediatörlerin kendini sürekli kıldığı belirgin bir inflamatuvar yanıt gelişir. Genetik etkisi, keratinosit disfonksiyonu sonucu gelişen immün disregülasyon, anormal sitokin yanıtı, bakteri kolonizasyonu, androjen profili, sigara kullanımı, obezite ve mekanik stres HS patogenezinde önemli rol oynar (37). Özellikle friksiyona maruz kalan alanlardaki normalde kommensal olan koagülaz negatif stafilokoklar, bozulmuş bariyer sebebiyle dermis ve subkütan dokuya ulaşarak ve biyofilm oluşturarak derin dokularda inflamasyona ve hastalığın ilerlemesine sebep olur (5). Bu inflamasyonun sonucu olarak aşırı fibrozis ile skar oluşumu izlenir (23).

Genellikle pilosebace ünitenin üst kısımlarında meydana gelen hiperkeratoz ve hiperplazi sonucu gelişen foliküler oklüzyonun inflamasyonu başlattığı kabul görse de, pilosebace ünite etrafındaki bazal membran bölgesindeki bazı değişikliklerin inflamatuvar kaskadı başlattığını öne süren çalışmalar da mevcuttur (38).

2.1.7.1. İnflamasyon ve inflamazom

Hidradenitis süpürativa sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul görmektedir ve otoinflamasyonun hastalık patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu teori, komorbid otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar, anormal biyokimyasal bulgular ve hastalığın klinik belirtileri ortaya çıkmadan önce hem lezyonel hem de perilezyonel deride doğal ve kazanılmış immün hücrelerin infiltrasyonunun gösterilmesi ile desteklenmiştir (39).

HS patogenezinin merkezinde, kıl folikülünün üst bölümündeki oklüzyonun perifoliküler lenfositik bir inflamasyona yol açtığı düşünülmektedir (40). Erken lezyonlarda, nötrofilik apse oluşumu ve esas olarak makrofajlar, monositler ve dendritik hücrelerin baskın olduğu bir inflamasyon mevcutken, kronik hastalıkta infiltratta B hücrelerinin ve plazma hücrelerinin daha fazla yer aldığı görülür (41).

HS'de immün düzensizlik tanımlanmış bir dizi ilişkili sitokinle ilişkilendirilmiştir. Crohn hastalığı ve spondiloartropati gibi hastalıklar ile birlikte görülebilmesi ve anti-TNF- α tedaviye yanıt vermesi, HS patogenezinde bozulmuş bir immün yanıt olduğu hipotezini desteklemiştir (42). 2011 yılında, van der Zee ve arkadaşları proinflamatuvar sitokin IL-1 β ve TNF- α ve anti-inflamatuvar sitokin IL-10'un lezyonel ve perilezyonel deride belirgin olarak yükseldiğini ve bu yükselmenin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (43). Başka bir çalışmada, lezyonel deride IL-17, IL-1 β , IL-18 ve TNF- α ekspresyonunun artmış olduğu bulunmuştur. Normal ve perilezyonel deride de IL-17A ve IL-1 β 'nin artmış ekspresyonu, aktif HS lezyonlarının oluşumundan önce sublinik bir inflamasyonun olabileceğini düşündürmüştür (44). Daha ileri çalışmalar, IL-1, IL-17 ve IL-23 gibi Th17 ilişkili sitokinlerin artmış olduğunu göstererek Th17 hücresinin HS patogenezinde rol aldığı teorisini doğrulamıştır. Moran ve arkadaşları da HS'li hastalar ile sağlıklı kontrolleri karşılaştırdığı bir çalışmada lezyonel ve perilezyonel deride IL-17 üreten hücre sayısının anlamlı ölçüde arttığını; lezyonel, perilezyonel ve etkilenmemiş deride TNF eksprese eden T hücrelerinde genel bir artış olduğunu göstermişlerdir (45). Matusiak ve arkadaşları sağlıklı gönüllülere kıyasla HS hastalarında serum IL-17 seviyesinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ve hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (46). HS lezyonlu deride Th17 ile Treg hücrelerinin oranının anlamlı ölçüde artmış ve sitokin profilinin IL-17'ye doğru

kaymış olduğu bildirilmiştir. Bir anti-TNF- α ajanı olan adalimumab ile tedavi edildikten sonra Th17 hücre sayısının ve Th17:Treg hücre oranının anlamlı olarak azalarak normaleştiği gözlenmiştir (45).

Psoriasis gibi diğer inflamatuvar hastalıklarda da rol oynayan Th17'nin; deride keratinositlerden proinflamatuvar sitokin üretimini uyarması ve nötrofillerin mobilizasyonu gibi proinflamatuvar etkileri vardır. Bu etki, Th17 hücrelerinin oluşumuna ön ayak olan IL-1 β üretimi ile daha da güçlendirilir ve muhtemelen Th17 yanıtının patojenik etkisi artırılır (47).

IL-36 ve IL-32 gibi diğer proinflamatuvar sitokinlerin rolü üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Sağlıklı kontroller, HS'li hastalar ve psoriasis hastalarından alınan deri örneklerinin sitokin profillerini karşılaştıran bir çalışmada; HS'li lezyonel deride IL-36 β , IL-36 γ ekspresyonunun ve hafif olarak da IL-36 α ve IL-36RA'nın artmış olduğu gösterilmiştir. IL-36 psoriasis patogenezinde rol oynasa da HS'deki rolü hala kesin olarak bilinmemektedir (48). IL-32, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve ankilozan spondilit gibi hastalıklarda disregüle olduğu bilinen bir sitokindir. Sağlıklı bireylerde adezyon molekülleri ICAM-1 sVCAM-1 ve antimikrobiyal peptid (AMP) katelidini artırarak viral ve bakteriyel enfeksiyonlarda karşı koruyucu rol oynar. Yirmi hasta üzerinde yapılan bir çalışmada; sağlıklı deri, psoriasis ve atopik dermatitli hastaların lezyonel derisinde IL-32 pozitif hücreler neredeyse hiç yok iken, HS'de lezyonel derinin inflame derin dermis bölgesinde IL-32'nin daha yoğun olduğu gösterilmiştir (49).

β -defensin (BD)1, BD2, BD3, psoriasin, calgranulin A ve B gibi diğer S100 proteinlerinden oluşan AMP'lerin, HS'nin patogenezinde rol oynadığına inanılmaktadır. AMP'ler, keratinositler tarafından yapısal olarak eksprese edilen doğal savunma molekülleridir, ancak iritanlar ve diğer inflamatuvar uyarıcılar da AMP ekspresyonunu değiştirebilir. Altı HS hastasından alınan doku örneklerinde, sağlıklı kontrollerden alınan deri örneklerine kıyasla AMP'lerin aşırı eksprese olduğu gösterilmiştir (50). Benzer bir çalışmada ise yedi hastadan alınan tüm örneklerde, HS lezyonlarında AMP ve bazı sitokinlerde nispi bir düşüş bulunmuştur. AMP'lerin azalmasının ikincil enfeksiyonlara karşı artan duyarlılığa katkıda bulunduğu düşünülmüştür. Bu çalışma ayrıca, IL-22 ve IL-20 eksikliğinin AMP düzeylerinin düşmesinden sorumlu olabileceğine dair kanıtlar sağlamıştır (51). HS'li hastaların kıl

foliküllerindeki keratinositler AMP'ler açısından farklılık gösterir. Bir çalışmada S100A7 (psoriasin) ekspresyonunda 9 kat, RNase7'de 7 kat artış ve insan β defensin-1'de 3 kat azalma olduğu bulunmuştur (52). Bir başka çalışmada psoriasis lezyonlarında olduğu gibi, HS'de de antimikrobiyal peptitler β defensin 2, psoriasin ve katelisidinin yüksek olduğu gösterilmiştir (50). Bu proinflatuar durum, esas olarak keratinositler tarafından meydana getirilmiştir ve foliküler tıkaç ve kist oluşumunu destekleyen IL-1 β , IP-10 ve CCL5'in daha yüksek seviyelerde salgılanması ile karakterizedir (53). Mikrobiyal ürünlerin varlığında keratinositlerden IL-1 β salınımı, HS'deki devamlı proinflatuar duruma katkıda bulunur (47).

HS patogenezinde seramidler gibi sfingolipidlerin rolü de araştırılmıştır. Deri ve deri eklerinde bulunan bu membran lipidleri biyolojik aktif sinyal molekülleri gibi çalışırlar. HS lezyonlarında, de novo seramid oluşturan enzimler ve seramid sentazlar azalırken, seramidi metabolize eden enzimler artmaktadır. Fare kılı foliküllerinde, azalmış seramidin sebum akışkanlığını azaltarak kıl kanalının tıkanmasına neden olduğu gösterilmiştir (38). HS'de azalan seramidler pilosebace ünitelerin tıkanmasına yol açarak HS'nin patogenezinde katkıda bulunabilir (47).

İnflatuar infiltratta makrofajlar ve dendritik hücrelerde Toll like receptor-2 (TLR-2)'nin fazla eksprese edilmesinin gösterilmesi ile, TLR-2'yi aktive eden mikrobiyal ürünlerin kronik inflamatuvar süreçte önemli olabileceğini öne sürülmüştür (54).

İnflamazomun tanımlanması ile birlikte, hidradenitis süpürativadaki inflamasyon daha iyi anlaşılabilir olmuştur (55, 56). Bu protein kompleksi, inflamasyonun, doku onarımının ve doku ölümünün önemli aşamalarını düzenleyen proinflatuar sitokinlerin üretimini kontrol eden uyarıları tanır. İnflamazom oluşumu IL-1 β salımıyla sonuçlanan notch reseptör, gama sekretaz ve TNF-alfa polimorfizmi, endojen hormonlar, insülin direnci ve artmış hücre dışı glukoz gibi endojen sinyaller ve sigara, viseral yağlanma ve mikrobiyom gibi ekzojen sinyallerin disregülasyonu ile indüklenir (57). İnflamazomlar aynı zamanda, patojen ilişkili moleküler paternler (PAMP) ve tehlike ilişkili moleküler paternler (DAMP) gibi tehlike sinyallerini tanıyabilir ve bu durum doğal immün mekanizmaların önemli rolüne dair kanıt sağlar (56).

İnaktif pro-IL-1 β 'yı aktif IL-1 β 'ya çeviren kaspaz-1'in üretilmesi ve TNF-alfa gibi diğer sitokinlerin yükselmesi gibi moleküler yollar inflamazom oluşumunun sonuçlarıdır (58, 59). IL-1 β , inflamasyonun sürdürülmesinde önemli bir rol oynar. HS'li doku analizinde; daha önce de bahsedildiği gibi IL-1 β , IL-12, IL-17, IL-23 ve TNF-a seviyelerinde; serum analizinde IL-1 β , IL-6, IL-17 ve TNF- α düzeylerinde bir yükselme olduğu gösterilmiştir (43, 60, 61). Vekic ve arkadaşları da kendi kliniklerinde hasta serum sitokin profillerinde TNF- α , IL-1, IL-8, IL-10 ve IL-17 seviyelerinin yüksek olduğunu göstermişlerdir (62).

Otoinflamatuvar hastalıklar, enfeksiyon veya otoantikorların yokluğunda klasik olarak ortaya çıkan nadir, kalıtsal, provoke olmayan sistemik inflamatuvar hastalıklardır. Bu bozuklukların, doğal bağışıklık sistemindeki bozulmuş regülasyon ve sinyalizasyon paternlerine bağlı olduğu düşünülmektedir. HS birçok otoinflamatuvar hastalık ile ilişkilendirilmiştir (57, 63, 64). Proinflamatuvar IL-23/Th17 yolunun artan aktivitesi, son zamanlarda HS dahil olmak üzere birçok kronik inflamatuvar hastalıkta rol oynamaktadır. Son çalışmalarda IL-12/Th-1 ve IL-23/Th-17 yolaklarının hidradenitis süpürativada deride, Crohn hastalığında kolon mukozasında ve psoriasis deride eksprese edilerek bu otoinflamatuvar durumların patogenezinde ortak bir mekanizma olabileceği öne sürülmüştür (60). IL-12 ve IL-23 proinflamatuvar sitokinleri, HS'li derideki papiller ve retiküler dermisteki makrofajlar tarafından bolca eksprese edilir (60). Bu sitokinlerin her ikisinin de otoimmün doku hasarında önemli rolü olduğuna inanılmaktadır ve biyolojik olarak engellenmesinin psoriasis hastalığının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (65).

Çalışmalar, HS lezyonlu deride IL-17 üreten Th ve CD4+ T hücrelerinin infiltrasyonu ile birlikte, makrofajlar tarafından da IL-12 ve IL-23'ün büyük miktarlarda eksprese edildiğini desteklemiştir (44, 60, 66). Bu bulguların, IL-23 ve IL-12'ye karşı bir monoklonal antikor olan ustekinumab gibi ajanların, HS tedavisinde etkisi üzerine önemi vardır (67).

Patogenezdaki inflamatuvar yolakların aydınlatılması HS tedavisinde önemli gelişmeler ile sonuçlanmıştır. TNF- α , hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık hücreleri tarafından salgılanır ve psoriasis ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi başka inflamatuvar hastalıkların hastalık sürecinde rol oynar. Bu bulgular biyolojik ilaçların geliştirilmesinde etkili olmuştur ve HS için ilk onaylanmış biyolojik tedavi

olan adalimumabın geliştirilmesine yol açmıştır (68). TNF- α 'nın HS'de yükseldiği, hastalık patogeneğinde önemli rol oynadığını ve tedavi yönetimi için etkili bir hedef olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (69, 70). IL-1 β , lezyonlu HS dokusunda yükselen bir proinflamatuvar sitokindir (43). Bu sitokin, aynı zamanda bir pirojen ve lökosit aktivasyon faktörü olarak iyi bilinmektedir. Tzanetakou ve arkadaşları tarafından HS hastalık aktivitesinin ve alevlenmelerin anakinra tedavisi ile zayıflatıldığı belirlenmiştir. Anakinra, IL-1 reseptörünün bir antagonisti olup, IL-1 yolunu hastalığın tedavisi için makul bir hedef haline getirir. Ek olarak, anakinra ile tedavi süresince IL-6, TNF ve IFN- γ gibi diğer proinflamatuvar belirteçlerin seviyelerinde de anlamlı azalma olduğunun gösterilmesi IL-1 yolağının HS patogenizindeki rolünü desteklemiştir (61). IL-6, bir başka proinflamatuvar moleküldür. Bu sitokin, romatoid artrit, Crohn hastalığı ve HS gibi inflamatuvar hastalıklarda yükselir. Xu ve arkadaşları tarafından yapılan yakın tarihli bir çalışmada, IL-6 düzeyleri lezyonlu HS dokusunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştır (71). İlginç bir şekilde, yüksek IL-6 ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin, infliksimab tedavisine zayıf yanıt verdiği gösterilmiştir (72).

HS'de, B lenfosit kemoatraktan moleküllerden CCL3, CCL5 ve IL-16'nın artmış seviyeleri gözlenmiştir (43, 70). Bu sitokinler benzer şekilde inflamasyonda, özellikle de akut faz reaksiyonunda rol oynarlar (39). İlginç bir şekilde IL-2, IL-4, IL-5 ve IFN- γ gibi belirteçler, perilezyonel HS'li deride aşırı derecede düşük bulunmuştur (43).

MikroRNA'lar (miRNA) gen regülasyonunda rol alan kısa, kodlanmayan nükleotit zincirleridir. miRNA'ların psoriasis gibi birçok kronik inflamatuvar hastalıkta inflamatuvar belirteçleri düzenlediği düşünülmektedir. 2016 yılında Hessam ve arkadaşları miRNA modülatörlerinden Drosha ve DGRC8'in perilezyonel HS dokusunda belirgin şekilde azaldığını, ancak lezyonlu dokuda bu belirteçlerde herhangi bir değişiklik olmadığını gözlemlemişlerdir (73). Bu çalışmanın ardından Hessam ve arkadaşları spesifik miRNA moleküllerinin düzeylerini değerlendirmişler ve miRNA-31 ve miRNA-125b dahil olmak üzere birkaç miRNA'nın sağlıklı kontrol derisine kıyasla HS lezyonunda aşırı ekspresyonunu göstermişlerdir. Aşırı eksprese olan miRNA-31, normalde deride inflamasyonun düzenlenmesinde yer alır ve miRNA-125b'nin keratinosit proliferasyonu ve TNF- α üretiminin önemli bir

regülatörü olduğu düşünülmektedir (74). HS'de miRNA'ların disregülasyonunu tam olarak değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmasına rağmen, bu bulgular moleküler düzeyde HS hastalığı sürecinin anlaşılmasına katkıda bulunmuştur.

2.1.7.2. Genetik

Hidradenitis süpürativa etiolojisinde genetik ve çevresel faktörler yer alır. Genetik faktörlerin rolü ilk olarak 1985'te Fitzsimmons ve Guilbert tarafından öne sürülmüştür. Yazarlar, HS hastalarının birinci derece akrabalarından % 34,3'ünde HS olduğunu ve otozomal dominant kalıtım paterni görüldüğünü ifade etmişlerdir (75). Güncel çalışmalarda da HS hastalarının %30-40'ının aile öyküsü olduğu bildirilmiştir (76). Gama-sekretaz transmembran kompleksini kodlayan genlerdeki mutasyonların hidradenitis süpürativanın patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu mutasyonlar gama-sekretaz alt gruplarındaki farklı heterozigot mutasyonlardır. Çoğu hastada otozomal dominant kalıtım paterni vardır (77). Mutasyonlar ilk olarak altı Çinli ailede gösterilmiştir (78). Daha sonradan İngiliz, Çin, Japon ve Fransız ailelerinde başka gama-sekretaz mutasyonları bulunmuştur (79). Gama-sekretaz mutasyonları HS vakalarının yaklaşık olarak % 5'inden sorumludur. Tüm ailesel hidradenitis süpürativa vakalarında gama-sekretaz mutasyonlarının olmaması, ailesel hidradenitis süpürativanın patogenezinde diğer genetik mekanizmaların olabileceğini göstermektedir (77). 2006'da Çinli bir ailenin dört neslinin tüm genom taramasında, sorumlu gen *1p21.1-1q25.3* kromozomuna eşleştirilmiştir (80). Bu çalışmadan beri, genetik çalışmalarda, özellikle ekzom sekanslamada ilerlemeler ile ek mutasyonlar tespit edilmiştir.

Genetik faktörler sadece HS oluşumunu değil, aynı zamanda hastalığın fenotipini de etkileyebilir. Gama-sekretaz mutasyonları olan HS hastaları şiddetli ve yaygın bir hastalık fenotipine sahiptir. Deckers ve arkadaşları yaptıkları retrospektif bir çalışma ile 13 yaşından önce başlayan hastalığı erken başlangıçlı HS olarak tanımlamışlardır. Erken başlangıçlı HS tanısında ve daha yaygın bir hastalıkta, aile öyküsü olmasının önemli bir faktör olduğunu bulmuşlardır. Normal başlangıçlı olan kontrollere kıyasla erken başlangıçlı hastalarda komorbiditeler açısından farklılık gösterememişlerdir (17).

Gama-sekretaz; presenilin, presenilin enhancer-2, nicastrin (NCSTN) ve

anterior pharinx defective isminde dört hidrofobik proteinden oluşan intramembranöz bir endoproteaz kompleksidir. Gama-sekretazda şimdiye kadar bulunan mutasyonların çoğu, farklı alt birimlerin gama-sekretaz kompleksine entegrasyonunda ve kompleks stabilizasyonunda yer alan nicastrini etkilemiştir. HS'deki gama-sekretaz mutasyonlarının çoğunluğu, proteaz aktivitesinde azalmaya ve Notch sinyal yolağında zayıflamaya yol açan işlev kaybı mutasyonlarıdır (81).

Notch yolağı; hücrenin akıbetinin belirlenmesinde rol oynar. Deride epidermis ve kıl foliküllerinin gelişmesinde veya farklılaşmasında Notch ekspresyonu meydana gelir. Hayvan çalışmaları, gama-sekretaz kompleksindeki bozukluğun, HS'li hastaların kistlerinde görülenlere histopatolojik olarak benzer olan foliküler ve epidermal anormalliklerle sonuçlandığını göstermektedir. Gama-sekretaz aktivitesi ve Notch sinyali bozulmuş olan farelerde, HS hastalarının derilerinde gözlenen foliküler keratinizasyon, foliküler atrofi, epidermal kist oluşumu ve epidermal hiperplazi gibi değişiklikler olduğu gösterilmiştir (79). Ayrıca, Notch eksikliği olan farelerde, yetersiz IL-22 sekresyonu ve Th12 tarafından başlatılan otoinflamatuar reaksiyonları ilerleten Toll-like-reseptör/IL-23/Th17 aksının Notch aracılı süpresyonunda bozulma ile sonuçlanan anormal T hücre aracılı immünite vardır. Sigaranın, Notch sinyal yolunun aktivitesini azalttığının gösterilmesi HS ve Notch sinyal yolağı arasındaki ilişkiyi daha da güçlendirmiştir. Ancak, bu mutasyonlardan birine sahip olmak hastalık gelişimi veya ilerlemesini garanti etmez (82).

Daha önce bahsedildiği gibi genomda tanımlanmış bir kaç mutasyon ile meydana gelen HS'nin genetik varyantları heterojendir ve kesin bir genotip-fenotip korelasyonu yoktur (83-85). Ailesel HS'ye sahip olduğu düşünülen 53 Çinli hastanın dahil edildiği bir çalışmada; erkek prevalansının daha fazla olduğu, daha erken başlangıçlı olduğu, boyun ve sırt gibi atipik bölgelerin tutulduğu daha şiddetli bir hastalığın izlendiği özgün bir fenotip bulunmuştur (86). HS'deki fenotipik çeşitlilik nedeniyle, Canoui-Poitaine ve arkadaşları aksiller-meme, foliküler ve gluteal tipler gibi hastalığın farklı fenotiplerini temel alan ayrı alt tiplerini gruplamaya çalışmıştır. Ancak, genetik analizler henüz bu gruplama tekniği ile korelasyon göstermemiştir (87). Ek olarak, hastalığın spesifik ve şiddetli kliniğini tanımlamak üzere spesifik bir fenotip olan “hidradenitis süpurativa fulminans” terimi önerilmiştir (84). Fenotipik

sınıflandırma gelecekteki çalışmalarda yardımcı olacak ve bu hastalığın değişen kliniği ve genetiğinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

Bazı HS vakaları, Prolin-Serin-Treonin-Fosfataz Protein 1'deki (PSTPIP1) mutasyonlar sonucu gelişebilen piyoderma gangrenozum, akne ve hidradenitis süpürativa (PASH) sendromu gibi sendromlarla ilişkilidir. Bu gen, inflamazom kompleksinin regülasyonunda rol alır (88). Benzer bir başka sendrom, piyojenik artrit, piyoderma gangrenozum, akne ve hidradenitis süpürativa (PAPASH) sendromunda da PSTPIP1 gen mutasyonları görülebilir (89). Sinovit, akne, püstülozis, hiperostoz ve osteitis (SAPHO) sendromunda da HS ile birliktelik gözlenebilir. HS ve diğer otoinflamatuvar hastalıklar arasındaki bu ilişkiler, HS'nin otoinflamatuvar bir hastalık olabileceği teorisini desteklemiştir (90). PSTPIP1'deki mutasyonlar ayrıca PAPASH dışında HS komponenti olmayan piyoderma gangrenozum, akne ve ülseratif koliti kapsayan PAC sendromunda da tanımlanmıştır. (89, 91).

Xiao ve arkadaşları bir insan keratinosit hücre dizisinde nicastrin (NCSTN) kodlayan geni analiz etmişler ve NCSTN eksik hücrelerin, daha hızlı proliferasyon ve hücre döngüsünün S fazında daha fazla hücre kalmasıyla sonuçlanan, bozulmuş gama-sekretaz aktivite sergilediğini bulmuşlardır. Bu çalışma, HS'nin ailesel formlarında NCSTN genindeki bir eksikliğin anormal keratinosit büyümesi ve proliferasyonunda rol oynayabileceğini teorisini desteklemektedir (92). Duchatelet ve arkadaşları PASH sendromu olan bir hastada, HS'nin patogenezinin genetik ve otoinflamatuvar hipotezlerini birbiriyle ilişkilendiren bir NCSTN mutasyonu keşfetmişlerdir (93).

2.1.7.3. Bakteriler, Biyofilm ve Mikrobiyom

Derinin normal bakteriyel florasında insan vücuduyla simbiyotik bir halde bulunan yaklaşık bir trilyon mikroorganizma vardır. Deri, çeşitli mikroorganizmalara ev sahipliği yapar, her vücut parçası farklı mikroorganizmalar için özel bir topografik niş oluşturur. Hastalık süreçlerinde dengesizlikler gözlenmiş olmasına rağmen, çoğu mikroorganizma vücut ile uyum içinde bulunur (94).

Hidradenitis süpürativada bakterilere karşı bağışıklık tepkisinin anormal olduğu düşünülmektedir ve bu durum tedavi edilmesi zor lezyonlara neden olur. Literatürde hidradenitis süpürativa lezyonlarının yüzeysel ve derin bakteri

kültürlerinde bir bütünlük olduğu bildirilmektedir. Bu uyum, daha önce kommensal olan organizmaların patojenik bir role büründüğünü düşündürmektedir (95).

Yakın zamanda normal insan derisi dermisinde bakteriyel 16S ribozomal RNA (16S rRNA) bulunması, yüzeysel mikroorganizmaların daha derindeki dermal ve adipoz dokudaki hücresel bileşenler ile etkileşime girebileceği bir mekanizma olabileceğini göstermektedir (96).

Bakteriler hidradenitis süpürativada görülen inflamatuvar döngüye büyük katkıda bulunur. Muhtemelen, inflamazom aktivasyonuna ve IL-1 salımına yol açan patojen ilişkili bir moleküler paterni tetiklerler. TLR-2, doğal immünyetede merkezi bir rol oynar, mikrobiyal ligandları tespit eder ve sonrasında inflamatuvar mekanizmalarla konakçının savunma yanıtını aktive eder. Kronik inflamatuvar hidradenitis süpürativa lezyonlarında, dermisteki aktif makrofajlar ve dendritik hücrelerdeki TLR-2'nin artmış ekspresyonu, kronik hidradenitis süpürativa lezyonlarında kolonize bakterilerin doku inflamasyonuna katkıda bulunduğunu göstermektedir. Hidradenitis süpürativada fazla bakteri yüküne rağmen, nadiren bakteriyemi geliştiği dikkat çekmektedir (54).

Derinin normal mikroflorası, bir kısmı apokrin ter bezi bulunan alanlarda daha yaygın olan *koagülaz negatif stafilokoklar(KNS)*'dir. *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus epidermidis* ve *Staphylococcus haemolyticus* esas olarak aksiller ve genital bölgelerde bulunur. *Micrococcus* türleri *Micrococcus luteus* ve *Micrococcus varians* aksilla, perine ve kasıkta kolonize olur. Diğer kolonize olan *Corynebacterium* türüne ait gram pozitif ve anaerobik çeşitli bakteriler, esas olarak *Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium granulosum*, *Propionibacterium avidum* gibi *Propionibacteriler*dir. Acinetobacter alt türleri, aksilla ve kasıkta bulunan tek önemli gram-negatif bakterileridir. Bu türler hastane ortamında ciddi nozokomiyal enfeksiyonlara sebep olabilirler; ancak nadiren toplumda görülen enfeksiyonların bir sebebidirler (23).

HS lezyonları çoğunlukla polimikrobiyaldir. HS lezyonlarından yapılan kültürlerde üreyen en sık bakteriler, *koagülaz negatif stafilokoklar* ve *Corynebacterium* gibi gram-pozitif koklar ve rodlar ile anaerobik bakterilerin çeşitli alt türleridir (97). Dirençli HS'de yapılan bir çalışmada kültürde üreyen en sık mikroorganizmaların *Corynebacterium* türleri (% 14,0), *Staphylococcus epidermidis*

(% 13,1) ve *Staphylococcus aureus* (% 10,4) olduğu gözlemlenmiştir (98). Jahns ve arkadaşları HS lezyonlarından 27 doku örneğini değerlendirmiş ve değerlendirilen örneklerin hiçbirinde *S. aureus* bulamamışlardır. Ancak bu çalışma, lezyon derinliği kontrol edilmeyen örneklerin retrospektif olarak analiz edildiği bir çalışmadır. *S. aureus*'un yokluğunun, derin HS lezyonlarındaki anaerobik ortamdan kaynaklandığı düşünülmüştür. Bu durum bakteri türlerinin varlığının lezyon derinliğine bağlı olabileceğinin anlaşılmasına katkıda bulunmuştur (99). Derinden elde edilen püye ile yapılan ve CO₂ lazer vaporizasyonu sonucu ulaşılan derinlikteki dokunun aspire edilmesiyle yapılan iki çalışma bu problemi ortadan kaldırmıştır; *KNS*'nin ve kommensal flora anaeroblarının baskınlığını göstermiştir (100). Oral floranın bir üyesi olan *Streptococcus milleri*, daha önce HS'den sorumlu olduğu kabul edilen ilk bakteridir (101). İsveçli Karin Sartorius ve arkadaşları, hastalığı alevlenen 10 hastada CO₂ lazer vaporizasyonu ile ulaşılan derinlikten elde ettikleri örneklerde; tüm 10 hastada derin seviyelerde *KNS* bulunurken, *Corynebacteria* ve *alfa hemolitik streptokokların* (*S. Milleri* dahil) diğer seviyelerde de mevcut olduğunu göstermişlerdir (102). *Alfa hemolitik streptokoklar* mikroaerofilik veya anaerobiktir ve apse formasyonunu indükler. Örnekleme seviyesi ne olursa olsun, bu çalışmada *Staphylococcus aureus*'un yokluğu dikkat çekicidir. Guet-Revillet, 102 hafif şiddetli HS lezyonundan alınan örneklerin bakteriyel kültürünü yaptığı prospektif bir çalışma yürütmüş ve örneklerin % 58'inde deri florasının normal aerobik üyesi olan *S. lugdunensis* bulunduğunu ve bunun gözlemlenen en sık patojenlerden biri olduğunu bildirmiştir (103). *S. lugdunensis*, sıklıkla perinenin bir sakini olarak apse ve yara enfeksiyonları gibi enfeksiyonlardan sorumlu olabilen *KNS* grubunda özel bir bakteridir. Klinik olarak *S. lugdunensis*'in neden olduğu enfeksiyonlar, diğer *KNS*'nin neden olduğu enfeksiyonlardan ziyade *S. aureus*'un neden olduğu enfeksiyonlar ile benzerdir (104).

Anaeroblar sıklıkla yumuşak doku enfeksiyonlarından sorumludur; HS'de kötü kokulu eksüda varlığında anaerobik enfeksiyondan şüphelenilmelidir. Direkt incelemede bol flora elemanı olmasına rağmen pozitif bakteri kültürünün yokluğu, anaerobların steril püyedeki varlıklarının bir ipucudur (23).

Sonuç olarak, HS'deki bakteriyel enfeksiyon esas olarak *KNS* ve anaeroblara bağlıdır ve anaerobik enfeksiyonların olağan bir özelliği olarak polimikrobiyaldir.

Çoğu *KNS* enfeksiyonu yavaş ve subakut gelişir. *KNS* biyofilm oluşturabilir ve bu sayede hastalık ilerleyen zamanlarda antimikrobiyal tedaviye refrakter olabilir (105). Bakterilere ek olarak, kronik lezyonlarda biyofilm varlığı inflamasyonun potansiyel itici güçleridir. Biyofilmler, hücre dışı polisakkaritten zengin bir matriks tarafından korunan bir ortamda bulunan mikroorganizmaların bir araya gelmesi ile oluşur (105, 106). Biyofilm oluşumu çeşitli hastalıklarda gözlenir ve kronik, iyileşmeyen kronik inflamatuvar lezyonların klasik bulguları olan epizodik akut alevlenmeler ile ilişkilidir. Kronik venöz bacak ülserleri ve diyabetik ayak ülserleri gibi biyofilm kaynaklı hastalıklar, antibiyotik direnci ve konakçı savunma mekanizmalarının etkisiz hale gelmesi ile karakteristik olarak tedavisi zor olan hastalıklardır. Bu süreç kronik inflamasyon ve yara iyileşmesinde bozulma ile sonuçlanır. Başlangıçta çoğunlukla tedaviye yanıt veren, daha sonra antibiyotik tedavisine dirençli olan biyofilmle ilişkili lezyonlar, tedavi yönetiminde büyük zorluklara neden olmaktadır. Bakteriyel metabolik adaptasyonlar genellikle antimikrobiyal ajanların etkinliğini azaltır ve bu durum lezyonları daha zor tedavi edilebilir kılar (105). Bu durum hidradenitis süpurativa kliniğinde çok sık karşımıza çıkar ve bazı otörler HS'nin, Parsek ve Singh'in kriterlerine uygun olduğu için bir 'biyofilm hastalığı' olarak yeniden tanımlanması gerektiğini öne sürmektedir (107). Yakın tarihli bir çalışmada, kronik HS'li 42 hastanın deri biyopsileri değerlendirilmiş ve örneklerin% 67'sinde biyofilm delilleri bulunmuştur. Daha büyük biyofilmlerin daha yaygın hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kronik HS lezyonlarının çevresindeki deride %75'e varan bir oranda biyofilm oluşumu izlenirken; özellikle sinüs traktları veya infundibulumun kendisinde ise daha büyük biyofilm oluşumları izlenmiştir (105). İlginç bir şekilde, 10 hastada akut HS lezyonlarının değerlendirildiği başka bir çalışmada biyofilm bulguları izlenmemiştir (106). Örneklem büyüklüğü küçük olmasına rağmen, bu bulgu, biyofilmlerin kronik lezyonlarda geliştiği anlayışını desteklemektedir (34).

Kültür dışında Yeni Nesil Dizileme gibi yöntemlerin geliştirilmesi ile mikroorganizmalar daha detaylı değerlendirilebilmektedir. HS lezyonundan elde edilen mikrobiyom, non-lezyonel deriden ve sağlıklı kontrollerden elde edilen mikrobiyomdan önemli ölçüde farklıdır. Yeni Nesil Dizileme kullanılarak lezyonlu HS'den çalışılan deri mikrobiyomunda baskın olarak *Tip I (Corynebacterium*

türleri) veya *tip IV (Porphyromonas ve Peptoniphilus türleri)* tespit edilmiştir. Buna karşılık, HS'li hastaların non-lezyonel derisi, HS lezyonundan ve sağlıklı kontrollerden daha çeşitli mikrobiyotaya sahiptir ve bu da deri mikrobiyomundaki disbiyozun, HS lezyonlarının gelişiminden önce var olabileceği fikrini desteklemektedir (108).

Hidradenitis süpürativada mikroorganizmaların varlığı, daha önceleri bir enfeksiyöz bozukluk olarak kabul edilmesine yol açmıştır. Bu durum, tedavide antibiyotik kullanımına odaklanan güncel kılavuzlar ile pekiştirilmiştir. Bununla birlikte, hidradenitis süpürativanın bu kadar dar bir şekilde tanımlanmasının, mikroorganizmaların da rol oynadığı multifaktöryel bir hastalık olduğu dikkate alındığında uygunsuz kalmaktadır. Bu nedenle, antibiyotiklerin tedavide kullanımlarının gerekçesi olarak anti-inflamatuar özelliklerine daha fazla dikkat çekilmelidir.

2.1.7.4. Obezite ve Mekanik Stres

Obezitenin komorbidite mi yoksa patogeneizde rol alan bir risk faktörü mü olduğu üzerine tartışmalar vardır. Obezite, hidradenitis süpürativalı hastalarda % 60-88 sıklığında görülen belirgin bir komorbiditedir (8, 11, 109). Hastalık şiddeti ile koreledir ve kilo kaybı ile klinik iyileşme arasında ilişki vardır (110). 302 hastanın ve 906 kontrol grubunun değerlendirildiği bir vaka-kontrol çalışmasında beden kitle indeksindeki (BKİ) her 1 ünite artış için dahi, beden kitle indeksinin HS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (11). Aynı serideki hastalarda, Sartorius skoru ile değerlendirilen şiddet ile beden kitle indeksi ilişkili bulunmuştur (15). 251 hastadan oluşan bir çalışmada ortalama BKİ $28,3 \pm 6,5 \text{ kg/m}^2$ bulunmuş, hastaların üçte birinin aşırı kilolu ve üçte birinin obez olduğu kaydedilmiştir. Şiddetin bir Sartorius skoru varyantı kullanılarak değerlendirildiği bu hastaların 110'unda anlamlı ancak zayıf pozitif korelasyon bulunmuştur (26). Retrospektif bir çalışma, obez bir popülasyonda HS prevalansını %18,1 bularak, genel popülasyondan anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmiştir. Ek olarak, bu hastaların % 35'inin bariyatrik cerrahi ve kilo kaybını takiben HS semptomlarında iyileşme rapor etmiştir (111). Miller ve arkadaşları kesitsel bir çalışmada hastanede yatan HS hastalarının kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek vücut yağı, visceral yağ, BKİ, bel çevresi

ve bel/kalça oranına sahip olduğu belirlenirken; kas ve kemik kitle yüzdelerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur (112).

Obezitenin HS'nin gelişmesine nasıl neden olabileceği veya katkıda bulunabileceği konusunda bir çok açıklama vardır. HS'deki kronik inflamasyon ve obeziteyi ilişkilendiren hipotezler, deri ve bağırsak mikrobiyomu ve mekanik sürtünme gibi nedenler üzerine kurulmuştur (113). Derinin birbirine teması, özellikle derin deri kıvrımlarında ve intertrijinoz bölgelerde yoğunlaşır. Bu kıvrımlar obez hastalarda karın kıvrımlarında olabileceği gibi, aksillada genişlemiş lateral torasik duvarlar ile üst kollar arasında da olabilir. Bu temasın sonucu olarak maserasyon ve friksiyon meydana gelir (114). Obez hastalarda mekanik stres, kıl folikülü materyalinin retansiyonu ile folikülün tıkanmasına, folikül genişlemesine ve HS patogenezinde yer alan kaskadın başlamasına katkıda bulunur (115).

Obez hastaların deri kıvrımlarında, sıcak, nemli bir mikro iklim gelişir ve mikrobiyal üreme ve çoğalma desteklenir (113, 116). Ayrıca, artmış yağ dokusu kendi başına adipokinler, sitokinler ve kemokinlerin üretilmesi ile düşük dereceli sistemik inflamatuvar bir durumla ilişkilidir (113, 117). Obez bireylerin plazmalarında proinflamatuvar proteinlerin daha yüksek ekspresyonu, TNF- α , IL-6, monosit kemotaktik protein-1, indüklenebilir nitrik oksit sentaz, yağ dokusunda TGF beta-1 ve IL-6 düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (118).

Basınç, sürtünme, germe, çekme, sıkma ve cilt üzerinde etkili olan hemen hemen tüm diğer fiziksel kuvvetler gibi çeşitli mekanik stres türleri vardır. Bu mekanik kuvvetler, özellikle de sürtünme kuvvetleri için risk altındaki vücut bölgeleri, büyük ölçüde aksilla, kasık, kalça, boyun ve belden ibarettir (119). Mekanik stresin derideki etkilerine hücresele düzeyde bakacak olursak, mekanik stres ile kalsiyum ilişkili sinyal yolları üzerinden epidermal keratinositlerin proliferasyonu indüklenir (120). Mekanik stres, aynı zamanda, insan keratinositlerinde proinflamatuvar bir enzim olan matriks metalloproteinaz 9'un salımını kuvvetle artırmaktadır (121). Mekanik stres, keratinosit farklılaşmasının ve mekanik uyarılardan sonra keratinosit proliferasyonunun artırılması ile epidermin hiperplazi ile kalınlaşması ve hiperkeratozundan sorumludur (122). Yara iyileşmesinin de mekanik stres ile değiştiği gösterilmiştir. Keratinositlerde yara iyileşmesi ile ilgili bazı genler ve fonksiyonları, mekanik strese bir yanıt olarak

azaltılmıştır. Bu azaltım, mRNA seviyesindedir ve insan embriyonik kök hücrelerinden üretilen deride de gösterilmiştir (123). Aksilla ve kasıklarda sürtünme gibi sabit mekanik kuvvetlerin, mikrokomedon formasyonuna katkıda bulunduğu ve intrafoliküler hiperkeratinizasyon, folikülün dilatasyonu ve nihayetinde mikro yarıklar ve apse rüptürü şeklinde seyreden kaskadın erken bir tetikleyicisi olabileceği öne sürülmüştür (4, 115). HS yatkınlığı olan bireylerin kıl foliküllerindeki mikroyarıkların HS patogenezinde birincil olay olabileceği düşünülmektedir (115). HS'nin foliküler çevredeki desteğin bozulmasından kaynaklanabileceği kabul edilen görüşler arasındadır. HS'li derideki sebofoliküler bileşkenin, bazal membran bölgesi boyunca PAS (Periodic acid schiff) pozitif materyalde incelme olduğu gösterilmiştir ve bu durum bu bölgenin artmış frajilitesini açıklayabilir. Bu sebeple HS yatkınlığı olan bireylerde mekanik stres kolayca hasara ve folikül rüptürüne yol açabilir (124). Bu süreç obezite ile daha kolay gerçekleşmektedir (113, 115).

2.1.7.5. Sigara

Hidradenitis süpürativa ve sigara arasındaki bağlantı çeşitli çalışmalarla iyi bir şekilde tespit edilmiştir. Hidradenitis süpürativa olan bireylerde sigara içme prevalansı %42-90 arasında olup, belirsiz mekanizmalarla hastalık şiddeti ile ilişkilidir (125, 126). Bir vaka-kontrol çalışmasında aktif sigara içenlerin oranı % 88,9 olarak kaydedilmiştir (23, 115). Fransız popülasyonunda yapılan çok değişkenli bir analiz, HS prevalansı ile sigara içiciliği arasında oldukça anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Eski sigara içiciler ile aynı ilişki tespit edilememiştir (11). Böyle bir bağlantı, sigara içmenin HS için bir risk faktörü olduğu yönünde bir görüş ortaya çıkarmıştır (23). HS'nin şiddeti ile sigara içimi arasındaki ilişki için yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. 115 hastadan oluşan bir çalışmada aktif sigara içenlerin sigara içmeyen ve sigarayı bırakanlara göre daha şiddetli hastalığa sahip olduğu zayıf bir ilişki ile gösterilmiştir (26). Buna karşılık, 302 hastadan oluşan bir seride hastalık şiddeti ile ilişki bulunamamıştır (15).

Nikotin, aksiller terde yoğun olarak bulunur ve nikotinin bu bölgede *S. aureus*'un çoğalmasını arttırdığı gösterilmiştir. Nikotinik Ach reseptörleri, hidradenitis süpürativa patofizyolojisinin muhtemel birincil bölgesi olan infundibulumda bulunur (115, 127). Nikotinin mast hücre degranülasyonunu teşvik

ettiği, nötrofil kemotaksisini değiştirdiği ve makrofaj kemotaksisini azalttığı gösterilmiştir. Mikroorganizmaların neden olduğu inflamatuvar reaksiyonu sonlandırmak için gerekli olan sitokilenlerin sekresyonunu baskılamaktadır (128). Nikotinin ayrıca nikotik Ach reseptörleri üzerindeki doğrudan toksik etkisi nedeniyle epidermal hiperplaziyi indüklediği öne sürülmüştür (129). Sigara içiminin, Notch sinyal yolunun aktivitesini azaltığının gösterilmesi, sigara içimi ile HS arasındaki ilişki olasılığını daha da güçlendirmiştir (82).

2.1.8. Hidradenitis Süpürativaya Eşlik Eden Hastalıklar

Derinin kronik inflamatuvar bir hastalığı olan HS, çoğunun neden-sonuç ilişkisi henüz tartışmalı olan bir takım hastalıklar ile birlikte görülür. 2014 yılında yapılan 2929 HS hastasının dahil edildiği bir vaka-kontrol çalışmasında artropatiler, obezite, dislipidemi, polikistik over sendromu, psikiyatrik bozukluklar, ilaç veya alkol bağımlılığı, kardiyovasküler hastalık ve tiroid bozuklukları gibi hormonal hastalıkların HS'li hastalarda yaygın olarak daha fazla meydana geldiğini bulunmuştur (130).

HS, diyabetes mellitus/insülin direnci, hipertansiyon, dislipidemi ve obeziteyi içeren bir hastalık durumu olan metabolik sendromla ilişkilidir. HS hastalarında metabolik sendrom prevalansı (%50,6) , kontrollere göre (%30,2) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu alanda yapılan çalışmalar, özellikle HS hastalarında obezite, hipertrigliseridemi ve insülin direncinin yaygınlığı arasındaki bu ilişkiyi desteklemiştir (109, 131).

HS'li hastalarda kardiyovasküler olay riski, 1997-2011 yılları arasında toplanan veriler kullanarak 5964 HS hastasının tarandığı Danimarka toplum tabanlı bir kohort çalışmasında değerlendirilmiştir. Kontrollerle karşılaştırıldığında, HS hastalarının iskemik inme, kardiyak hastalıklar ve kardiyovasküler ilişkili ölümler açısından daha fazla risk altında olduğu gösterilmiştir (132).

9619 hastayı içeren kontrollü bir çalışmada, HS hastalarında kontrollere göre daha yüksek depresyon (%5,9) prevalansı bildirilmiştir (133). Kouris ve arkadaşları kontroller ile karşılaştırıldığında; HS ile depresyon, kaygı düzeyi ve sosyal izolasyonun yanı sıra daha düşük benlik saygısı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu

belirtmiştir (134). HS'de (%4,2), kontrol grubuna (%0,52) göre alkol bağımlılığı sıklığının da artmış olduğu gösterilmiştir (130).

HS'li hastalar, akne konglobata, pilonidal kist, psoriasis, piyoderma gangrenozum, alopesi areata ve vitiligo için önemli ölçüde artmış risk altındadır (135). HS ve piyoderma gangrenozum arasındaki ilişki epidemiyolojik çalışmalarda bildirilmiştir (136, 137). PASH ve PAPASH gibi otoinflamatuar sendromlar, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin aşırı aktivasyonunu içeren ve artmış IL-1 sitokin seviyeleri ve nötrofilden zengin steril kutanöz inflamasyona yol açan ortak patolojik mekanizmaları paylaşabilir. HS hastalarında eş zamanlı akne konglobata ve psoriasis hastalığı bildirilmiştir (138-140). Pilonidal kistler, foliküler oklüzyon tetradında (HS, pilonidal kist, akne konglobata ve skalpin dissekan selülit) en sık görülen komponenttir. Pilonidal kistin HS ile görülme sıklığı %6 olarak bildirilmiştir (8). Akne konglobata, 2 vaka serisinde HS ve artrit ile ilişkili bulunmuştur (139, 141). Bir çalışmada HS hastalarında alopesi areata ve vitiligo gibi otoimmün deri hastalıkları açısından artmış risk bulunmuştur (135).

Non-melanoma deri kanserinin (NMSC) HS ile gerçek bir ilişkisi olup olmadığı veya HS'deki kronik inflamasyonun bir komplikasyonu olup olmadığı belirsizdir. Büyük bir retrospektif çalışmada HS hastalarında 4,6 kat artmış NMSC riski bulunmuştur (142). Çalışmalar HS'de %0,5-4,6 oranında kutanöz skuamöz hücreli karsinom prevalansı bildirmiştir (130, 143).

Dowling-Degos hastalığı, fleksural yüzeylerde benekli, retiküler pigmentasyon ile kendini gösteren otozomal dominant kalıtılan bir genodermatozudur (144). Dowling – Degos hastalığı da foliküler oklüzyon ile ilişkilidir ve HS ile ilişkili bulunması foliküler oklüzyon patogenezini paylaşmaları ile açıklanabilir (145). 1993'teki bir olgu serisinde, Dowling – Degos hastalığı olan 21 hastanın 8'ine (% 38.1) HS eşlik ettiği bildirilmiştir (112).

Literatürde nadiren bildirilen HS ve Down sendromu arasında ilişki olduğu düşünülmektedir (146).

Spondiloartropatilerin sıklığının HS'de kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (130, 147). Tipik olarak, HS artritinden bir kaç yıl önce başlar. Artrit kroniktir ve HS ile birlikte alevlenir ve sıklıkla etkin HS tedavisi ile iyileşir (148). HS ile ilişkili olarak ortaya çıkan artritik hastalıklar HLA-B27 negatiftir (149).

Romatolojik eklem hastalıkları arasından spondiloartropatiler dışında daha önce de belirtildiği gibi sinovit, artrit, püstülozis, hiperostozis, osteizis (SAPHO) sendromu, HS ile ilişkili bulunmuştur. Genel popülasyonda SAPHO prevalansı çalışılmamıştır, ancak tahminler yaklaşık %0,01 ile %0,04 olduğu yönündedir. Richette ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif bir HS çalışmasında, 640 hastanın 4'ünde (% 0,63) SAPHO olduğu belirlenmiştir (147). 2002 yılında, Steinhoff ve arkadaşları, SAPHO'lu 12 hastadan oluşan bir olgu serisinde 7 hastada (% 58,3) HS olduğunu bildirmişlerdir (150).

Son olarak en önemli komorbiditelerden bir tanesi olan inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) gibi kronik inflamatuvar hastalıklar da HS ile ilişkilidir. 7732 HS hastasında İBH prevalansı (%0,8), genel popülasyonda rapor edilen İBH prevalansından (%0,3) yüksek bulunmuştur (149, 151). HS hastalarında yeni başlangıçlı İBH riski, özellikle Crohn hastalığı (CH) için 2,19 kat ve ülseratif kolit (ÜK) için 1,63 kat artmış olmak üzere belirgin olarak yükselmiştir (152). Son zamanlarda yapılan çok merkezli bir kesitsel çalışmada İBH'de HS prevalansının % 3,3 (% 2,5'i CH ve %0,8'i ÜK olmak üzere) olduğu gösterilmiştir. Genel Kuzey Avrupa popülasyonunda İBH prevalansı ile karşılaştırıldığında (%0,41–0,74), HS hastalarında İBH prevalansı daha yüksek bulunmuştur (153). Minnesota'da bir başka toplum tabanlı kohort çalışması, İBH olan 679 hastada HS oranlarını gözlemlemiştir. 10 yıllık HS insidansı %0,85, 30 yıllık insidans %1,55 olarak bulunmuştur. Genel olarak, İBH'li hastaların genel popülasyona göre HS geliştirme riskinin dokuz kat daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır (154). CH ve HS, her ikisi de bakteriyel floranın patogeneğinde rol aldığı kronik epitelyal inflamatuvar hastalıklar olmaları, genetik bir yatkınlığın olması ve benzer tedavilere cevap vermeleri açısından birçok paralellik gösterir (151).

2.1.9. Komplikasyonlar

Hidradenitis süpürativanın akut ve kronik dönem komplikasyonları bildirilmiştir. Selülit ve sistemik enfeksiyonlar gibi akut komplikasyonlar oldukça nadirdir (16). Lenfadenopatiye nadiren rastlansa da uzun süreli hastalık sonrasında lenfatik obstrüksiyon, lenfödem, skrotal elefantiazis gözlenebilir (155-158). Üretraya, rektum ve peritoneuma fistüller gözlenebilmektedir ve bu durumda Crohn

hastalığı ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (159, 160). Ortalama 25 yıl kadar uzun süren özellikle erkek hastaların gluteal bölgelerinde HS lezyonları zemininde skuamöz hücreli karsinom olguları literatürde sıklıkla bildirilmiştir. Uzun zamandır devam eden hidradenitis süpurativa lezyonlarının varlığında şüphe mevcutsa biyopsi yapılması önerilmektedir (16, 143, 161). Hipoproteinemi ve anemi gibi sistemik komplikasyonlar, kronik inflamatuvar sürece bağlı olarak uzun süreli ve yaygın hastalık varlığında gözlenebilmektedir (162). Nadir görülen ancak önemli bir diğer sistemik komplikasyon ise sistemik amiloidoz olarak bildirilmektedir (163).

2.1.10. Tedavi

Hidradenitis süpurativa tedavisi zor, kronik bir hastalıktır. HS tedavi yönetiminde iki ana faktör tedavi seçimini etkilemektedir: İnflamasyon ve skar oluşumuyla sonuçlanan fibrozis. Ne yazık ki HS hastaları tek bir tedavi modalitesine nadiren cevap verirler. İnflamasyonu engellemeye yönelik medikal tedaviler ve skar oluşumuna yönelik cerrahi tedaviler birlikte kullanılmaktadır.

Tüm hastalara, hastalığın yaşamları üzerindeki etkisini iyileştirmek için yardımcı destek tedavileri sunulmalıdır (164). Gerektiğinde ağrı yönetimi, kilo kaybı, sigara bırakma, süper enfeksiyonların tedavisi ve anatomik bölgeye uygun pansumanların uygulanması önerilmelidir. Topikal klorheksidin veya diğer antiseptik yıkamaların rutin kullanımının faydasını değerlendiren bir kanıt yoktur (23). Hidradenitis süpurativa olan tüm hastalara, sigara ile zayıf terapötik yanıt arasındaki açık ilişki nedeniyle tütün kullanımının kesilmesi konusunda danışmanlık yapılmalıdır (165).

Birinci Basamak Medikal Tedavi Seçenekleri

Topikal antibiyotikler

Klindamisin %1 losyon, topikal ajan olarak araştırılan tek antibiyotiktir. Etkinliği, Hurley evre I veya hafif evre II olan HS hastalarında çift kör, plasebo kontrollü, randomize bir çalışmada gösterilmiştir (166). Özellikle apse gibi derin inflamatuvar lezyonlar olmadığında lokalize Hurley I / hafif Hurley II evresi olan hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Önerilen doz rejimi günde iki defa olmak üzere 3 aydır (3).

Sistemik Antibiyotikler

Tetrasiklin

Tetrasiklin 500 mg günde 2 defa çift-kör, randomize, kontrollü bir çalışmada test edilmiş ve topikal klindamisin ile karşılaştırılmıştır (167). İki tedavi modalitesi arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Tetrasiklin 500 mg günde iki defa orta şiddetli HS veya yaygın tutulumu olan Hurley I / hafif Hurley II evresi olan hastalarda özellikle apse gibi derin inflamatuvar lezyonlar olmadığında 4 aya kadar birinci basamak tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (3).

Klindamisin-Rifampisin

Klindamisin 300 mg günde iki kez ve 600 mg rifampisin günde bir kez veya 300 mg günde 2 kez şeklinde kombine kullanımı birkaç vaka serisinde değerlendirilmiştir (168). Bu tedavi kombinasyonu, orta ve şiddetli HS veya Hurley II evresi olan hastalarda birinci basamak tedavi seçeneği olarak 10 haftaya kadar önerilmektedir (3).

Biyolojik Ajanlar

Adalimumab

Haftalık 40 mg subkutan adalimumab enjeksiyonları, prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir (29). Sadece HiSCR'nin sağlanması ile birlikte primer sonlanım noktası değil; aynı zamanda ağrı, yaşam kalitesi ve iş verimliliği üzerinde de olumlu etki yapmıştır. Adalimumab, orta ile şiddetli HS'li hastalarda oral antibiyotiklere yanıtız veya tedaviyi tolere edemeyen hastalar için birinci basamak tedavi seçeneği olarak önerilmektedir ve FDA tarafından onaylanmış tek biyolojik tedavi seçeneğidir (68, 169). Başlangıçta 160 mg, ikinci haftada 80 mg ve 4. haftadan itibaren her hafta 40 mg olarak subkutan uygulanmalıdır. 16 haftalık tedaviden sonra HiSCR ile klinik yanıt alınmazsa, diğer tedavi yöntemleri dikkate alınmalıdır .

İkinci Basamak Medikal Tedavi Seçenekleri

Diğer Biyolojik Ajanlar

İnfliksımab

İnfliksımab 5 mg/kg randomize, plasebo kontrollü çapraz bir çalışmada değerlendirilmiştir . Primer sonlanım noktası olan %50'den fazla iyileşmede anlamlı bir fark saptanmamış, ancak hastalarda % 25-50 oranında iyileşme oranı ile birlikte DLQI ve VAS ağrı skorunda pozitif etki saptanmıştır. İnfliksımab 0, 2, 6. hafta indüksiyon dozunu takiben ve her 2 ayda bir 5 mg/kg dozunda orta ve şiddetli HS'li hastalarda, sadece adalimumab tedavisi başarısız olur ise ikinci seçenek tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Eğer 12 haftalık tedaviden sonra klinik cevap elde edilemiyorsa, diğer tedavi modaliteleri göz önünde bulundurulmalıdır (30).

Diğer anti-inflamatuar tedaviler

Asitretin, intralezyonel ve sistemik kortikosteroid, çinko glukonat ve resorsinol kanıt derecesi düşük diğer ikinci basamak tedavi seçenekleridir (3).

Üçüncü Basamak Medikal Tedavi Seçenekleri

Kolşisin, dapson, izotretinoin, siklosporin, botoks ve hormonal tedaviler, anti-IL-1 ajanlar, ustekinumab, etanersept gibi biyolojik tedaviler ve intravenöz ertapenem etkinliği henüz küçük vaka serilerinde ve olgu raporlarında bildirilmiş olan diğer medikal tedavi modaliteleridir (3, 164, 170, 171).

Cerrahi ve Lazer ile Tedavi Seçenekleri

Cerrahi olmayan yöntemler nadiren kalıcı tedaviyle sonuçlandığından, cerrahi tedavi, HS için oldukça yaygın ve kabul edilen bir tedavi yöntemidir (23). Klasik kanıtla dayalı değerlendirme ile yapılan cerrahi çalışmalar literatürde seyrek. HS'deki cerrahi tedaviler için kanıtlar, farklı metodolojiler ve sonuç tanımları olan vaka serileri ve kohort çalışmalarına dayanmaktadır (171). Yapılan ameliyatın türü ve işlemin sınırları hastalığın şiddetine göre değişmektedir (23). Soliter lezyonlar ve apseler gibi sınırlı hastalıkta tedaviye ek bir yardımcı önlem olarak drenaj ve sınırlı eksizyon, derroofing ve STEEP (Skin-Tissue-sparing Excision with Electrosurgical Peeling/ Elektrocerrahi Peeling ile Cilt-Doku Koruyucu Eksizyon) yapılabilir (172). Gergin ve ağırlı apseler için medikal tedavi etkili olmayacaktır ve cerrahi drenaj

gerekli olabilir, ancak bu tek tedavi olarak düşünülmemelidir, çünkü nüks kaçınılmazdır. Yaygın, şiddetli hastalık daha geniş eksizyon gerektirir (173).

Karbondioksit lazer ve Nd:YAG lazer ile yapılan çalışmalarda umut veren sonuçlar elde edilmiştir (174-176). Yoğun atımlı ışık (IPL) ve fotodinamik tedavi çalışmaları için HS tedavisinde sınırlı veri vardır. Yaygın pratikte kullanılabilirlikleri ve sonuçları şu anda bilinmemektedir. Bu umut verici tamamlayıcı tedaviler için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (171).

2.2. Mikrobiyom-Mikrobiyota

2.2.1. Mikrobiyom-Mikrobiyota Tanımı ve Çeşitlilik

İnsanlar sadece doğuma kadar kendi somatik hücrelerinden oluşur. Yaşamın ilk birkaç yılı boyunca vücudun deri, oral kavite ve bağırsakları da dahil olmak üzere bir çok yeri çeşitli bakteriler, arkea, mantarlar ve virüsler tarafından kolonize edilir ve topluca insan mikrobiyomu veya mikrobiyota olarak bilinen bir topluluk oluşturur. Mikrobiyota terimi, insan vücudundaki simbiyotik, kommensal ve patojenik mikroorganizmalardan oluşan mikrobiyal florayı tanımlar. Mikrobiyom ise bu mikroorganizmaların toplu genomlarını ifade etmek için kullanılmaktadır (177). Genom dizileme teknolojilerindeki gelişmeler ve metagenomik analiz (doğrudan çevresel örneklerden alınan genomların genetik çalışması) bilim adamlarının bu mikropları ve işlevlerini incelemelerini ve hem sağlık hem de hastalıkta mikrobiyom-konak etkileşimlerini araştırmasını sağlamıştır.

“European Metagenomics of the Human Intestinal Tract” ve “Human Microbiome Project (HMP)” gibi büyük ölçekli metagenomik projeler, tüm insan genomuna kıyasla 3.3 milyon benzersiz protein kodlayan yaklaşık 23000 gen rapor etmiştir (178). Mikrobiyomun çoğunluğunu oluşturan gastrointestinal kanalda yaşayan mikroorganizmaların sayısının 10^{14} 'ü aştığı, insan hücresi sayısından 10 kat daha fazla olduğu ve insan genomunun 100 katı genomik içeriğe (mikrobiyom) sahip olduğu tahmin edilmekteydi (179). Ancak, yakın zamanda insan: bakteri hücrelerinin oranının aslında 1:1'e yakın olduğu ileri sürülmüştür (180).

Belirli bir vücut habitatı içindeki mikropların çeşitliliği, farklı tipteki organizmaların sayısı ve bolluk dağılımı olarak tanımlanabilir. Bu çeşitlilikteki değişimler, obezite ve inflamatuvar bağırsak hastalığında bağırsakta azalmış çeşitlilik

veya bakteriyel vajinoziste vajina habitatında artmış çeşitlilik gibi şekillerde gözlemlenmiş ve hastalıkların patogeneğinde önemle üzerinde durulmuştur (178, 181). 2 tip çeşitlilik vardır: Alfa Çeşitlilik (Alpha Diversity) ve Beta çeşitlilik (Beta Diversity). Alfa Çeşitlilik bir mikrobiyom verisinde hangi tür canlılar vardır ve ne kadardır ölçmek için kullanılır. Yani bir örnek kendi içinde ne kadar farklıdır sorusuna cevap verir. Beta çeşitlilik (Beta Diversity), örneklerin birbirinden ne kadar farklı olduğuna cevap verir. Örnekler arasında karşılaştırma yapar. Örnekteki genel değişimi ölçer (182).

Bir topluluktaki alfa çeşitliliği ölçmek için çeşitli indeksler kullanılır. Bu indekslere çeşitlilik indeksleri denir. Çeşitlilik indeksi, bir topluluktaki tür çeşitliliğinin matematiksel bir ölçüsüdür. Çeşitlilik indeksleri topluluk kompozisyonu hakkında basitçe tür zenginliğinden (mevcut türlerin sayısı) daha fazla bilgi sağlar, ayrıca farklı türlerin göreceli bolluklarını da dikkate alır. Çeşitlilik indeksleri, bir topluluktaki türlerin nadirliği ve ortaklığı hakkında önemli bilgiler sağlar. Çeşitliliği bu şekilde ölçebilme yeteneği, toplum yapısını anlama açısından önemli bir araçtır. Shannon çeşitlilik indeksi (H) ekolojik literatürde çok sık kullanılan bir çeşitlilik indeksi olmuştur. Shannon çeşitlilik indeksi (H), bir topluluktaki tür çeşitliliğini karakterize etmek için kullanılan bir indekstir. Metnin dizisindeki entropiyi (belirsizlik veya bilgi içeriği) ölçmek için kullanılır. İndeks değeri ne kadar yüksek ise çeşitlilik o kadar fazladır. Simpson Çeşitlilik İndeksi, çeşitliliğin bir ölçüsüdür. Ekolojide, genellikle bir habitatın biyolojik çeşitliliğini ölçmek için kullanılır. Mevcut olan türlerin sayısını ve her bir türün bolluğunu dikkate alır. Simpson İndeksi (D), bir numuneden rastgele seçilen iki kişinin aynı türe (veya türlerden başka bir kategoriye) sahip olma olasılığını ölçer. ACE ve Chao indeksleri mikrobiyal topluluğun tür zenginliğini tahmin etmek için kullanılır. Türlerin düzgünlüğü, bir ortamdaki her bir türün sayısının ne kadar yakın olduğu anlamına gelir. Matematiksel olarak, bir çeşitlilik indeksi, topluluğun sayısal olarak ne kadar eşit olduğunu ölçen bir biyolojik çeşitlilik ölçüsü olarak tanımlanmaktadır. Bir topluluktaki iki farklı türün bulunma sayısı ne kadar birbirine yakın ise grup o kadar düzgündür. Bir topluluğun düzgünlüğü, Pielou'nun düzgünlük indeksi ile temsil edilebilir. Pielou'nun düzgünlük indeksi değeri ne kadar yüksek ise gruptaki türlerin dağılımı o derecede düzgündür. Filogenetik çeşitlilik, türler arasında filogenetik

ağaçları temel alan biyolojik çeşitliliğin bir ölçüsüdür. Filogenetik ağaçlardaki dallanmaların uzunluklarının toplamı olarak tanımlanır ve hesaplanır. En sık kullanılan filogenetik çeşitlilik indeksi, Faith'in Filogenetik Çeşitliliği'dir. Faith çeşitliliği, takson zenginliğinin filogenetik analogudur ve bir örnekte bulunan ağaç birimlerinin sayısı olarak ifade edilir (183).

Beta çeşitliliği (β çeşitliliği veya gerçek beta çeşitliliği) bölgesel ve yerel tür çeşitliliği arasındaki orandır. Karmaşık bir farka veya bir ortam düzenine bağlı olarak topluluk kompozisyonundaki değişimin derecesi veya topluluk farklılaşması derecesi olarak da tanımlanabilir. "Bir ortamdaki mikrobiyal bileşim diğerine göre ne kadar farklıdır?" gibi sorulara cevap verir. Aynı zamanda farklı ortamlar arasındaki mikrobiyal topluluktaki çeşitlilik (farklı örneklerden taksonomik bolluk profillerinde fark gibi) hakkında bilgi verir. Bilgi sağlamak için tanımlanmış belirli matematiksel denklemler ve indeksleri kullanır. Bunlar Bray-Curtis dissimilarity ve Jaccard distance indeksleridir. Ekoloji ve biyolojide, J. Roger Bray ve John T. Curtis'den sonra adlandırılan Bray-Curtis farklılığı, her bölgedeki sayıları temel alarak, iki farklı alan arasındaki kompozisyon farklılığını ölçmek için kullanılan bir istatistiktir. Bolluğa veya okuma sayısı verilerine dayanarak iki örnek arasındaki mikrobiyal bolluk farkları (örneğin türler düzeyinde) düzeyinde sonuç verir. Bray - Curtis farklılığı 0 ile 1 arasında sınırlıdır; burada 0, iki bölgenin aynı kompozisyona sahip olduğu anlamına gelir (tüm türleri paylaşırlar) ve 1, iki bölgenin hiçbir türü paylaşmadığı anlamına gelir. Jaccard distance iki grubun ne kadar farklı olduğunun bir ölçüsüdür. Jaccard indeksinin bir tamamlayıcısıdır ve Jaccard indeksinin %100'den çıkarılmasıyla bulunur. Türün varlığına veya yokluğuna bağlı olarak (bolluk bilgisi içermez) iki örnek arasındaki mikrobiyal bileşimdeki farklılığı ortaya koyar. Değerler 0 - 1 arasında değişir. 0, her iki numunenin de aynı türü paylaştığı anlamına gelir; 1, her iki numunenin de ortak türü olmadığı anlamına gelir (184).

Günümüzde 16S ribozomal RNA (rRNA) geni mikrobiyal toplulukları incelemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Diziler genellikle türleri tayin etmek amacıyla Operasyonel Taksonomik Birimler (Operational Taxonomic Units, OTU) olarak kümelendir. Bu kümelerin her biri, dizi benzerlik eşiğine bağlı olarak bir bakteri türünün veya cinsinin bir taksonomik birimini temsil etmeyi amaçlamaktadır.

Tipik olarak, OTU kümelenmesi, bakteriyi cins seviyesinde ayırmak için 16S gen dizilerinde % 97'lik benzerlik olan bir kimlik eşiği ile tanımlar (185).

HMP'de, kadınlarda 18 habitat, erkeklerde 15 habitat (üç vajinal bölge hariç) olacak şekilde beş ana vücut bölgesinden (nazal pasaj, oral kavite, deri, gastrointestinal trakt ve ürogenital trakt) örnekler alınmıştır. Tükürük, bukkal mukoza, keratinize gingiva (diş etleri), damak, tonsiller, orofarinks ve dil yumuşak dokuları, supragingival ve subgingival dental plak; her iki kulak arkası kıvrımı ve her iki antekubital fossa; burun delikleri; alt gastrointestinal sistemin mikrobiyotasını temsil eden dışkı örneği ve vajinal introitus, orta nokta ve posterior fornixten örnekler toplanmıştır. Mikrobiyomun örneklerin kendi içinde zamanla stabilitesini değerlendirmek için, bu verilerin elde edildiği 131 bireyden ileri bir zaman noktasında örnekler tekrarlanmıştır (177). Oral kavite ve dışkı, mikroorganizma açısından çok çeşitli olduğu ve aksine vajinal alanların ise oldukça basit topluluklara sahip olduğu bulunmuştur. Bu çalışma, alfa çeşitliliğinin (bireylerin kendi içerisindeki), bireyler arasında aynı habitatından alınan örnekler arasındaki çeşitlilikten (beta çeşitliliği) belirgin bir farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur. Örnek olarak tükürük en çok OTU çeşitliliğine sahipken, en düşük beta çeşitliliğe sahip olan alanlardan birisidir; yani her bir bireyin tükürüğü ekolojik olarak zengindir ve toplumdaki bireyler benzer organizmaları paylaşırlar. Tam tersi, antekubital fossa derisi en fazla beta çeşitliliğe ama ortalama bir alfa çeşitliliğe sahiptir. Vajina cins seviyesinde en düşük alfa çeşitliliğe ve düşük bir beta çeşitliliğe sahipken, OTU'lar arasında farklı *Lactobacillus* spp. olması sebebiyle OTU seviyesinde yüksek bir çeşitliliğe sahiptir.

Birey mikrobiyomunda zaman içinde, hem organizma kompozisyonunda hem de metabolik fonksiyondaki değişiklik, bireyler arası değişiklikten daha düşük bulunmuştur. Her bireyin mikrobiyal topluluğunun özgünlüğü, zamanla değişmemektedir (177).

2.2.2. Bağırsak Mikrobiyomu

Bağırsaktaki ekosistem, insanlar arasında göze çarpan bir çeşitlilik ve diğer vücut bölgelerine kıyasla daha fazla mikrobiyal biyokütle (hücre sayısı) barındırması sebebiyle en yoğun olarak incelenen vücut habitatı olmuştur (186). Sağlıklı bağırsak mikrobiyotası; virüs, bakteri, protozoa ve mantarlardan oluşan trilyonlarca

mikroorganizmanın bulunduğu ekolojik bir topluluktur. Bağırsaklar çok sayıda bakteriyel taksona ev sahipliği yapsa da, bu bakterilerin az sayıda şubeye ait olduğu görülmüştür. Çalışmalar sonucunda derlenmiş veriler sonucunda; insanlardan izole edilen 2172 tür bakteri, 12 farklı şube olarak sınıflandırılmıştır. Bu bakterilerin % 93.5'i Proteobacteria, Firmicutes, Actinobacteria ve Bacteroidetes şubelerine aittir (187). Bacteroidetes ve Firmicutes şubeleri, sağlıklı bağırsak mikrobiyotasında en sık bulunan taksonlardır. Bu geniş sınıflandırma seviyesinde bile bireyler Firmicutes/Bacteroidetes oranları açısından farklılık gösterirler (177).

2.2.2.1. Bağırsak Mikrobiyomunu Etkileyen Faktörler

Bir çalışmada, insan bağırsak mikrobiyomunun fonksiyonel kapasitesini barındıran kapsamlı bir katalog düzenlenmiş ve 9 879 896 gen tanımlanmıştır. Bu çalışma ile, ülkeye özgü mikrobiyal özelliklerin varlığı, bağırsak mikrobiyomunun diyet gibi çevresel faktörlerden etkilenebileceği ve muhtemelen konakçı genetiği tarafından şekillenebileceği fikri ileri sürülmüştür (188).

Mikrobiyomun gelişiminin doğumdan başladığına inanılmaktadır; ancak bu dogma, plasenta gibi dokularda mikroorganizmaların tespit edildiği çalışmalar ile değişmektedir. Doğumdan sonra gastrointestinal kanal hızla kolonize olur; hastalık, antibiyotik tedavisi ve diyetle meydana gelen değişiklikler gibi yaşam olayları mikrobiyomda değişikliklere sebep olur (189).

Normal doğumun da mikrobiyom içeriğini değiştirdiği bilinmektedir. Vajinal florada *Laktobasilin* fazla miktarda bulunmasının bir yansıması olarak, ilk bir kaç gün içinde bebeklerde bol miktarda *Laktobasil* içeren mikrobiyota tespit edilmiştir. Aksine, sezaryen ile doğan bebeklerin mikrobiyotası, *Clostridium* türleri gibi fakültatif anaeroblar tarafından kolonize edilir ve *Bacteroidetes* kolonizasyonu bakımından eksiktir ve bu kolonizasyon daha geç dönemlerde gerçekleşir (190).

Yaklaşık 2,5 yaşından itibaren, bebek mikrobiyotasının kompozisyonu, çeşitliliği ve fonksiyonel yetenekleri yetişkin mikrobiyotasına benzemektedir (189). Erişkin dönemde bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonu nispeten stabil olmasına rağmen, değişime uğramaya devam etmektedir (191). 65 yaşın üzerindeki bireylerde, *Clostridium küme XIVA*'nın daha yaygın olduğu genç bireylerin aksine, Bacteroidetes şubesi ve *Clostridium küme IV*'ün artmış olduğu gözlenmiştir (192).

Diyet bağırsak mikrobiyomunun bileşimini belirlemede önemli bir rol oynar.

Lif açısından zengin bir diyet, konakçı için yararlı olan daha çeşitli bir bağırsak mikrobiyotası ile ilişkilidir (193). Akdeniz tipi diyetler tahılların, baklagillerin, kabuklu yemişlerin, sebzelerin ve meyvelerin yüksek miktarda ve sıklıkta tüketilmesi ile karakterizedir; ayrıca balık veya deniz ürünleri, beyaz et ve yumurta tüketimi, orta ila az miktarda kümes hayvanları ve süt ürünleri ve genellikle şarap şeklinde düşük etanol tüketimini de içerir. Tam tersine, sanayileşmiş ülkelerde yaygınlaşan “Batı” diyeti, hayvansal kaynaklı gıdaların, yumurtanın, tatlı ve şekerlemenin daha yüksek ve meyve, sebze ve tahılların daha düşük oranda tüketildiği bir diyettir. Batı tipi diyetler, akdeniz tipi diyet gibi geleneksel diyetlere kıyasla daha az bakteri çeşitliliği ve farklı mikrobik profiller ile ilişkilendirilmiştir (194). Bağırsak mikrobiyotasındaki yetersizlik ve malnütrisyon arasındaki ilişki de diyetle mikrobiyota arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Bağırsak hastalıkları dışında, akciğer gibi diğer organların (astım, KOAH vb.) ve beyin (Alzheimer, depresyon vb.) hastalıklarında gösterilen mikrobiyota farklılıkları; diyetle farklılıklar ile de gösterilmiştir (195, 196).

2.2.2.2. Bağırsak Mikrobiyomunun İşlevi

Bağırsak mikrobiyomu, konakçıya önemli yararlar sağlar. Bağırsak florası, sindirilmeyen kompleks polisakkaritlerin parçalanmasına katkıda bulunur ve vitamin K gibi önemli besinlerin üretilmesini sağlar. Bağırsak mikrobiyomu, epitelyal hücrelere rekabetçi bir şekilde bağlanarak direkt ve immün koruyucu mekanizmaları tetikleyerek indirekt yolla konakçıyı ekzojen patojenlere karşı korur (197). Bağırsaktaki mikroorganizmalar, birçok doğal bağışıklık hücresinin yüzeyindeki Toll-like reseptörlerin (TLR'ler) ve patern tanıma reseptörlerinin ekspresyonunu değiştirebilen bir peptidoglikan kaynağıdır. TLR'ler, patojen ilişkili moleküler paternleri tanır ve nükleer faktör kappa B (NF-KB) sinyal yolunun aktivasyonu yoluyla doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemi kaskadlarını tetikler (198, 199). Bağırsak mikrobiyomunun kazanılmış bağışıklık sistemine katkısı iyi tespit edilmiştir. İmmünglobulin A'nın indüksiyonu, efektör T hücreleri (Th1, Th2 ve Th17) ve düzenleyici T hücreleri arasında homeostazın korunmasına katkıda bulunur (197). Bazı mikroorganizmalar aynı zamanda mukozaya bağışıklık elemanları ile iletişim yoluyla bağırsak epitelyal bariyer fonksiyonuna katkıda bulunabilirler (200).

2.2.3. Bağırsak Mikrobiyomu ve İlişkili Hastalıklar

Birçok insan ve hayvan çalışması bağırsak mikrobiyomunun etkisinin bağırsağın ötesine uzandığını ve aslında uzak organ sistemlerinin işlev ve işlev bozukluğuna katkıda bulunduğunu göstermektedir (201). Bağırsak mikrobiyomunun bileşenleri tarafından fermente edilmiş diyet liflerinin ürünleri olan kısa zincirli yağ asitleri, kolitin yanı sıra artrit ve alerji dahil olmak üzere inflamatuvar hastalıkların gelişimine karşı koruyucu bir rol oynar (202). Dengesiz bakteri kompozisyonu veya komensal floraya karşı anormal immün reaksiyonlar şeklinde görülen intestinal disbiyozis metabolik, nörodejeneratif ve neoplastik hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir. Değişmiş mikrobiyom efektör T hücre üretimini destekleyebilir, böylece otoimmün bozuklukların gelişimine katkıda bulunabilir. Örneğin, bağırsaktaki segmente filamentöz bakteriler, çeşitli Th17 aracılı hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir. Henüz tam olarak anlaşılmayan mekanizmalar sayesinde, bağırsak mikrobiyomunun etkisi gastrointestinal sisteminin ötesine uzanmaktadır ve etkilendiği bilinen uzak bir organ da deridir (197, 202, 203).

Bağırsak mikrobiyomu ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları arasındaki ilişki iyi tanımlanmıştır. Ancak, şu anda birçok İBH hastasında bulunan disbiyotik mikrobiyotanın gerçekten nedensel bir rol oynayıp oynamadığı bilinmemektedir. Bu disbiyozisin, hastalık seyrinde ortaya çıkan inflamatuvar ve antimikrobiyal tepkilerin bir yansıması olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır. Bir çok gözlem, bağırsak disbiyozunun İBH patogenezini destekleyebileceğini göstermiştir, çünkü inflamasyon genellikle distal ileum veya kolonda yer alır, bu bölgeler bağırsakta en yüksek bakteriyel bolluğa sahip bölgelerdir. İBH'nin spontan ve indüklenmiş hayvan modelleri kullanarak yapılan çalışmalarda, hayvanlarda mikroorganizma olmayan koşullar altında inflamasyonun çok az geliştiği gösterilmiştir (204, 205). Bununla birlikte, tek başına inflamasyon varlığının; İBH hastalarında görülen tipik disbiyozisi, yani *Firmicutele*lerin azalması ve *Enterobacteriaceae*'nin, özellikle de *E. coli* suşlarının artmasını desteklediği bilinmektedir (206).

İBH'li bireylerin bağırsak mikrobiyotalarında sağlıklı bireylere göre azalmış mikrobiyal çeşitlilik, düşük *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp. ve *Faecalibacterium prausnitzii* gözlemlenirken, *Escherichia coli* (AIEC) ve *Clostridium difficile* gibi patojen organizmaların daha yüksek miktarda bulunduğu ve

buna bağılı olarak da daha düşük kısa zincirli yağ asidi konsantrasyonları olduğu gösterilmiştir (207-213). Bu disbiyotik durumun gösterilmesi, İBH’de fekal gayta transplantasyonu gibi umut vadeden bir tedavi seçeneğini ortaya çıkarmıştır ve etkinliği meta analizler ile desteklenmiştir (214, 215).

Bağırsak mikrobiyotası, sadece bağırsak ile ilgili otoimmün ve otoinflamatuvar hastalıkları değil; tip 1 diyabet, multipl skleroz, romatoid artrit, psoriasis, sistemik lupus eritematosus, otoimmün hepatit, gözün inflamatuvar hastalıkları dahil olmak üzere bağırsak dışındaki dokuları hedefleyen otoimmün hastalıkları da etkiliyor gibi görünmektedir (216, 217).

Günümüzde akne vulgaris, atopik dermatit (AD) ve psoriasisde bağırsak mikrobiyom içeriğinde sağlıklı kontrollere göre değişiklik olduğu gösterilmiştir.

Akne vulgaris hastalarında yapılan iki çalışmada sağlıklı kontrollere göre bağırsak mikrobiyomunda çeşitlilikte azalma ve spesifik bakteri taksonlarında değişiklikler olduğu gösterilmiştir (218, 219). Bağırsak mikrobiyotasındaki intestinal kommensal bakteriler ve mTOR yolağı arasındaki çapraz ilişki aknenin patofizyolojisini etkiler. Bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen metabolitlerin, hücre çoğalmasını, lipit metabolizmasını ve mTOR yolunun aracılık ettiği diğer metabolik fonksiyonları düzenlediği gösterilmiştir (220). Ayrıca, substance P içeren sinirlerin ve bu nöropeptidin ekspresyonunun artması, hem akne vulgaris hem de intestinal disbiyozda görülür. Substance P, aknenin patogeneğinde yer alan proinflamatuvar mediyatörlerin (IL-1, IL-6, TNF-a, PPAR-g) artışına yol açan inflamatuvar sinyalleri tetikleyebilir (221-223).

Kore’de yürütölen iki çalışmada, AD’li hastaların fekal örneklerinin metagenomik analizi, kontrol hastalarına kıyasla *Faecalibacterium prausnitzii* türlerinde önemli bir azalma göstermiştir. AD hastaları arasında kısa zincirli yağ asidi üretiminde paralel bir azalma da gözlenmiştir. *F. prausnitzii* ve kontrolsüz epitelyal inflamasyona sekonder epitelyal bariyer bozukluğu ile ilişkili intestinal disbiyozis arasında olası bir geri bildirim döngüsü üzerinde durulmuştur (224). Bağırsak bariyerindeki bozulma gıda, mikrop ve toksinlerin dolaşım içine girmesine izin vererek, daha fazla doku hasarı ile sonuçlanan Th2 bağışıklık cevabını tetikler ve bu döngüye katkıda bulunur (224, 225).

İBH hastalarında bulunan disbiyozis paterni, İBH’nin eşlik ettiği ve etmediği

psoriasis hastalarında tanımlanmıştır. *Bifidobakteri*, *Lactobacilli* ve *Faecalibacterium prausnitzii*'deki azalmanın yanı sıra *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Helicobacter*, *Campylobacter*, *Mycobacterium* ve *Alcaligenes* gibi bazı patojenlerle kolonizasyonun artmış olduğu bulunmuştur. Bir çalışmada, psoriasis ve psoriatik artrit hastalarında İBH hastalarında gözlemlenenlere benzer olarak iki faydalı şube *Parabacteroides* ve *Coprobacillus* varlığının azaldığı görülmüştür (226).

Tüm bu bilgiler eşliğinde hidradenitis süpürativa patogenezinde aydınlatılması gereken noktalar vardır. Hidradenitis süpürativa hastalığı sistemik kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Sıklıkla eşlik ettiği inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve psoriasis gibi hastalıklarla ortak inflamatuvar özellikler gösterir. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının patogenezinde bağırsaktaki disbiyozis önemli bir yer tutmaktadır. Psoriasis hastalığında da yapılan çalışmalar bağırsak mikrobiyomunun çeşitliliğinde azalma ve topluluk yapısında farklılaşma olduğunu göstermektedir. Hidradenitis süpürativa, psoriasis ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarının ortak patogenezinde bağırsak mikrobiyomunun etkisi muhtemeldir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örnekler ve Verilerin Toplanması

Bu çalışma 01.08.2018-01.05.2019 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda yapıldı.

Hacettepe Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıklar kliniğine Ağustos 2018 – Mayıs 2019 tarih aralığında başvurarak klinik tanı ölçütlerini sağlayarak hidradenitis süpurativa tanısı almış, 18 yaş üstü, son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanımı ve probiyotik-prebiyotik gıda takviyesi alımı olmayan, özel bir diyet uygulamamış, eşlik eden enfeksiyon/malignite/inflamatuvar bağırsak hastalığı bulunmayan bireyler vaka grubu olarak araştırmaya dahil edildi. Yaş ve cinsiyet bakımından eş, 18 yaş üstü, son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanımı ve probiyotik-prebiyotik gıda takviyesi alımı olmayan, özel bir diyet uygulamamış, eşlik eden enfeksiyon/malignite/inflamatuvar bağırsak hastalığı bulunmayan bireyler kontrol grubu olarak araştırmaya dahil edildi.

Dahil edilme kriterlerine uymayan ve çekilme kararı alan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Dahil edilen/edilmeyen tüm hastaların tedavi ve izlemlerine araştırmadan bağımsız olarak devam edildi.

Belirtilen tarih aralığında hidradenitis süpurativa tanısı olan hastalara “Hidradenitis Süpurativa Vaka Grubu Değerlendirme Formu” (EK 1) uygulanarak, dahil etme kriterlerine uygun olan 15 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ve cinsiyetleri, boy/kilo/bel çevresi/beden kitle indeksleri, sigara kullanım öyküsü, sistemik hastalık/cerrahi/ilaç öyküsü, diyet bilgileri, doğum şekilleri, anne sütü öyküleri, aile öyküsü, hastalık başlangıç yaşı/hastalığın başladığı bölge/daha önce aldığı tedaviler/hastalık sebebiyle cerrahi öyküsü/hastalığa eşlik edebilecek komorbiditeler gibi hastalık ile ilgili bilgiler ve hastalık şiddeti kaydedildi. Hastalardan aydınlatılmış onam formu alındıktan sonra, steril gayta kapları verildi ve temin edilen gaytalar 3 ayrı 1,5 ml Eppendorf mikrosantrifüj tüpüne paylaştırılarak ivedilikle -80 derece buzdolabına saklanmak üzere laboratuvara iletildi.

Vaka grubu örnekleminin tamamlanmasını takiben, sağlıklı kontrol grubu, patogenezinde inflamasyonun rol oynamadığı ben tarama muayenesi için kliniğimizde değerlendirilen tamamen sağlıklı bireylere “Sağlıklı Kontrol Grubu Değerlendirme Formu” (EK 2) uygulanarak, dahil etme kriterlerine uygun yaş ve

cinsiyet bakımından eş 15 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Katılımcıların yaş ve cinsiyetleri, boy/kilo/bel çevresi/beden kitle indeksleri, sigara kullanım öyküsü, sistemik hastalık/cerrahi/ilaç öyküsü, diyet bilgileri, doğum şekilleri, anne sütü öyküleri kaydedildi. Katılımcılardan aydınlatılmış onam formu (EK 4) alındıktan sonra, steril gayta kapları verildi ve temin edilen gaytalar 3 ayrı 1,5 ml Eppendorf mikrosantrifüj tüpüne paylaştırılarak ivedilikle -80 derece buzdolabına saklanmak üzere laboratuvara iletildi.

Tüm vaka ve kontrol örneklerinin tamamlanmasını takiben -80 derecede saklanan örnekler buz aküleri ile uygun koşullarda Yeni Nesil Dizileme (New Generation Sequencing, NGS) yöntemi ile metagenomik analiz, biyoinformatik ve istatistiksel analizi yapılmak üzere Bioeksen Ar-Ge Teknolojileri Ltd. Şti. İstanbul Teknik Üniversitesi Arı Teknokent laboratuvarına sorumlu araştırmacı tarafından gönderildi.

3.2. Yeni Nesil Dizileme (NGS) yöntemi

3.2.1. DNA İzolasyonu

Alınan örnekler içerisinde 0,1 mm çaplı cam boncuk ve 300 µL tampon (200 mM Tris-HCl, pH 8.0 ; 20 mM EDTA; 10% Triton X-100) bulunan tüplere transfer edildi ve 1 dk 6000 rpm'de homojenize edildi. Yeni bir tüpe transfer edilen numunenin üzerine 10 µl lizozim (200 µg/µl) eklendi, 37 °C'de 15 dk inkübe edildi. Örneğe daha sonra 250 µl parçalama tamponu (0,5 µg/µl proteinaz K, %5 Tween® 20, 3M guanidinium thiocyanate, 20 mM Tris-HCl, pH 8.0) eklendi, 70 °C'de 15 dk ve daha sonra 95 °C'de 5 dk inkübe edildi. Örneğe 250 µl izopropanol eklendi ve santrifügasyonla silika kolonlardan geçirildi. Silika kolona bağlı DNA'lar yıkama tamponu (20 mM NaCl, 2 mM Tris-HCl pH 7,5, %80 v/v Etanol) ile iki defa yıkandı. DNA elüsyonu 50 µL 100 mM Tris-HCl, pH 8,0 ile gerçekleştirildi ve DNA'lar analize kadar -20 °C de saklandı. DNA izolasyonu tamamlanmış örneklerdeki DNA'nın miktarı ve kalitesi spektrofotometrik yöntemlerle ölçülerek sonraki basamaklara uygunluğu test edildi. OD260/OD280 oranı 1.8-2.0, OD260/OD230 oranı 2.0-2.2 aralığında ve en az 10 ng/ul (tercihen 50-300 ng/µL) konsantrasyonuna sahip DNA'lar ile diğer moleküler işlemler gerçekleştirildi.

3.2.2. Yeni Nesil Dizileme (NGS)

16S rRNA hedefli metagenomik analiz için daha önce tanımlanmış iş akışları kullanıldı. Amplikon kütüphanelerinin oluşturulması için kullanılan primer çifti 16S rRNA geninin V3-V4 bölgesini kapsayan yaklaşık 460 bp'lik bir bölgeyi hedeflemekteydi. Hedef spesifik primer çiftlerinin 5' ucuna, oluşturulan kütüphanenin İllumina indeks ve sekans adaptörleri ile uyumluluğu için, konnektör DNA dizileri eklendi. 16S rRNA'ya özgü hedef spesifik primer-konnektör sekansları ileri primer için

5'TCGTCGGCAGCGTCAGATGTGTATAAGAGACAG-
CCTACGGGNGGCWGCAG-3'

ve geri primer için

5'-GTCTCGTGGGCTCGGAGATGTGTATAAGAGACAG-
GACTACHVGGGTATCTAATCC-3' şeklindeydi.

İlk PCR "Biospeedy® Proof Reading DNA Polymerase 2x Reaction Mix" ve her bir primerden 200 nm kullanılarak uygulandı. PCR cihazında ısıl döngü programı 95°C'de 3 dakika; 25 döngü 95°C'de 30 saniye, 55°C'de 30 saniye ve 72°C'de 30 saniye; 72°C'de 5 dakika şeklindeydi. PCR ürünü agaroz jelde yürütülerek boyutu (~550 bp) doğrulandı ve "Biospeedy® PCR Product Purification Kit" kullanılarak saflaştırıldı. Saflaştırılmış ilk PCR örneğine ikinci PCR basamağı ile ikili indeks ve Illumina sekanslama adaptörleri Nextera XT Index Kit'i (Illumina, ABD) kullanılarak eklendi ve 95°C'de 3 dakika; 8 döngü 95°C'de 30 saniye, 55°C'de 30 saniye ve 72°C'de 30 saniye; 72°C'de 5 dakika ısıl döngü programı izlendi. PCR ürünü, "Biospeedy® PCR Product Purification Kit" (Bioeksen, Türkiye) kullanılarak saflaştırıldı. Son kütüphane, Bioanalyzer DNA 1000 çipi kullanılarak boyut (~630 bp) doğrulanması yapıldı. Son kütüphane 10 mM Tris pH 8.5 kullanılarak 4 nM'e seyreltildi ve 5 µl'lik alikotlar kütüphane havuzu oluşturmak için karıştırıldı. Küme oluşturma ve sekanslama hazırlığı için, havuzlanan kütüphaneler NaOH ile denatüre edildi, hibridizasyon tamponu (HT1) ile seyreltilip, MiSeq sekanslamasından önce sıcaklık ile denatüre edildi. Yürütmelerde İllumina MiSeq v3 reaksiyon kitleri kullanıldı. Her bir reaksiyona dahili kontrol olarak minimum %5 PhiX eklendi.

3.3. Verilerin analizi

İşlenmemiş sekans verisi (ileri ve geri sekans okumaları birleştirilmiş olan), Mothur 1.36.1 versiyonu (www.mothur.org) kullanılarak ayıklandı, indirgeni ve analiz edildi. İlk olarak indeks ve primer sekansları kırpıldı ve sonrasında özgün sekanslar tanımlandı. Kırpılan özgün sekanslar RDP (Ribosomal Database Project) veritabanı sekansları (<https://rdp.cme.msu.edu>) ve blastn algoritması kullanılarak hizalandı. Bu adımdan önce RDP veritabanı sekansları kırılarak yalnızca V3-V4 bölgesini içermesi sağlandı. Sekansların her iki ucunda bulunan hizalanmamış diziler filtreleme yöntemi ile uzaklaştırıldı ve hata denetimi yapıldı. Ön kümeleme yapılarak kirlilik engellendi. Kimera elemesi için yerleşik UCHIME kodu kullanıldı. Sekanslar, Mothur'a yerleşik Bayesian sınıflandırıcısı kullanılarak sınıflandırıldı. Referans ve taksonomi dosyaları RDP veritabanından elde edildi. Operasyonel taksonomik birim (OTU) seçildikten ve RDP veritabanına göre taksonomik tayini yapıldıktan sonra OTUlar filotiplerine göre gruplandırıldı. Elde edilen mikrobiyal topluluk profilleri Minitab 17 yazılımı (Minitab, İngiltere) kullanılarak birbirleriyle karşılaştırıldı ve dendrogramlar oluşturuldu. Temel bileşenler analizi (Principal Components Analysis-PCA) ordinasyonlarının hesaplanması ve sonrasında gerçekleştirilen korelasyon analizleri için de Minitab 17 yazılımı kullanıldı. $0.05 \geq p$ elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

Şube ve cins düzeyinde karşılaştırma yapılması için işlenmemiş sekans verisi (ileri ve geri sekans okumaları birleştirilmiş olan) Mothur 1.36.1 versiyonu kullanılarak ayıklanmış, indirgenmiş ve analiz edildi. İlk olarak indeks ve primer sekansları kırılmış ve sonrasında özgün sekanslar tanımlandı. Kırpılan özgün sekanslar, SILVA veritabanı sekansları (<https://www.arb-silva.de/>) ve blastn algoritması kullanılarak hizalandı. Bu adımdan önce SILVA veritabanı sekansları kırılarak yalnızca V3-V4 bölgesini içermesi sağlandı. Sekansların her iki ucunda bulunan hizalanmamış diziler filtreleme yöntemi ile uzaklaştırıldı ve hata denetimi yapıldı. Ön kümeleme yapılarak kirlilik engellendi. Kimera elemesi için yerleşik UCHIME (Edgar vd., 2011) kodu kullanıldı. Sekanslar, Mothur'a yerleşik Bayesian sınıflandırıcısı kullanılarak sınıflandırıldı. Referans ve taksonomi dosyaları RDP veritabanından elde edildi. Operasyonel taksonomik birim (OTU) seçildikten ve

RDP veritabanına göre taksonomik tayini yapıldıktan sonra OTUlar filotiplerine göre gruplandı.

Gruplar arasındaki parametreler IBM SPSS Statistic v.20 programında T-test, Mann-Withney U ve Kruskal-Wallis testleri ile karşılaştırıldı. $0.05 \geq p$ elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

3.4. Etik Kurul Onayı

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı (Tarih: 24.07.2018 Karar no: GO 18/629-25) (EK 3). Projede kullanılacak hizmet alımı için Türk Dermatoloji Derneği "Uzmanlık Öğrencileri Bilimsel Araştırmalar Destek Bursu" için başvuruldu. İlgili biriminin 12.04.2019 tarihli ve 9 nolu kararı ile tez çalışmasının desteklenmesine karar verildi.

4. BULGULAR

4.1. Katılımcıların Demografik ve Klinik Özellikleri

Hacettepe Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniğine Ağustos 2018 – Şubat 2019 tarih aralığında başvurarak hidradenitis süpurativa tanısı almış, 18 yaş üstü, son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanımı ve probiyotik-prebiyotik gıda takviyesi alımı olmayan, özel bir diyet uygulamamış, eşlik eden enfeksiyon/malignite/inflamatuvar bağırsak hastalığı bulunmayan toplam 15 hasta vaka grubu olarak araştırmaya dahil edildi. Hastaların 5'i kadın (%33,3), 10'u (%66,6) erkekti. Aynı şekilde kontrol grubuna da yaş ve cinsiyet eş olacak şekilde 5 kadın ve 10 erkek katılımcı dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunda yaş ortalaması $33,23 \pm 12,28$ (18-57) idi.

Hasta grubunun boy ortalaması $174,07 \pm 6,22$ cm (162-186) iken, kontrol grubu boy ortalaması $170,27 \pm 6,89$ cm (160-182) olarak hesaplandı. Hasta grubunun kilo ortalaması $87 \pm 18,78$ kg (53-115) iken, kontrol grubunda ortalama $71,93 \pm 10,15$ kg (58-98) olarak hesaplandı. Hasta grubunda ortalama beden kitlesi kontrol grubuna göre daha fazlaydı ($p=0,011$). Hasta grubunun beden kitle indeksi ortalaması $28,63 \pm 5,7$ kg/m² (18-38) iken kontrol grubu beden kitle indeksi ortalama $24,7 \pm 2,37$ kg/m² (21,3-30,2) idi. Hasta grubu ortalama beden kitle indeksi, kontrol grubu beden kitle indeksinden anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,026$). Hastaların ortalama bel çevresi $101,27 \pm 18,05$ cm (72-130) iken, kontrol grubu ortalama bel çevresi $75,67 \pm 4,87$ cm (67-85) idi. Hasta grubunda bel çevresi kontrol grubu bel çevresi ortalamasından anlamlı olarak daha fazla hesaplandı ($p<0,001$). Dünya Sağlık Örgütü'nce belirlenen beden kitle indeksi değerlerine göre hasta grubunda 1 katılımcı düşük kilolu (≤ 18.5 kg/m²), 4 katılımcı normal kilolu (18.5-24.9 kg/m²), 3 katılımcı fazla kilolu (25.0-29.9 kg/m²) ve 7 katılımcı obez (≥ 29.9 kg/m²) olarak sınıflandırıldı. Kontrol grubunda 11 katılımcı normal kilolu (18.5-24.9 kg/m²), 3 katılımcı fazla kilolu (25.0-29.9 kg/m²) ve 1 katılımcı obez (≥ 29.9 kg/m²) olarak sınıflandırıldı.

Hastalarda sigara kullanımı ortalama $13,13 \pm 11,79$ paket/yıl (0-40) iken, kontrol grubunda $4,93 \pm 9,97$ paket/yıl (0-27) idi. Hasta grubunda sigara kullanımı kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazlaydı ($p=0,011$).

Hasta grubunda 1 hasta benign prostat hiperplazisi sebebiyle tamsulosin ve 1 hasta hipertansiyon sebebiyle losartan potasyum/hidroklorotiyazid kullanmaktaydı. Hasta grubunda 1 katılımcı ankilozan spondilit tanısı ile tedavisiz izlemdeydi. Kontrol grubu katılımcılarının eşlik eden sistemik hastalıkları yoktu.

Hasta grubunda 5 katılımcı HS sebebiyle tedavi altındaydı. Bu hastaların 4'ü sistemik retinoid, 1'i adalimumab tedavisi altındaydı. Kontrol grubunda medikal tedavi alan katılımcı yoktu.

Hastaların özel bir diyet ihtiyacı yoktu ve tüm hastaların diyet tipleri sorgulandığında çoğunlukla liften fakir karbonhidrat ve yağdan zengin diyet ile beslendikleri öğrenildi. Kontrol grubunun özel bir diyet ihtiyacı yoktu. Diyet tipleri sorgulandığında 13 bireyin karbonhidrat ve yağdan zengin diyet ile 2 bireyin proteinden zengin diyet ile beslendikleri öğrenildi.

Hastaların hepsi normal doğum ile doğmuş ve anne sütü almışlardı. Kontrol grubunda 14 katılımcı normal doğum ile, 1 katılımcı sezaryen ile doğmuştu. Tüm katılımcılar anne sütü almışlardı (Tablo 4.1).

4.2. Hidradenitis Süpürativa Hastalığı ile İlgili Bulgular

Hasta grubunda 5 (%33,3) katılımcının birinci derece akrabalarında HS öyküsü vardı. Hasta grubunda katılımcıların birinci derece akrabalarında hidradenitis süpürativa dışında inflamatuvar hastalık öyküsü yoktu. Kontrol grubunda katılımcıların birinci derece akrabalarında HS ve inflamatuvar hastalık öyküsü yoktu. Hidradenitis süpürativali hasta grubunda hastalık başlangıç yaşı ortalama $24 \pm 9,9$ (15-48) yılı.

Hastaların 14'ü değerlendirme anından en az 5 ay ve öncesinde sistemik antibiyotik tedavisi almıştı. 6 hastada daha önce sistemik retinoid kullanım öyküsü ve 2 hastada adalimumab kullanım öyküsü mevcuttu. Örnek toplanması sırasında hasta grubunda 5 katılımcı HS sebebiyle tedavi altındaydı. Bu hastaların 4'ü sistemik retinoid, 1'i adalimumab tedavisi altındaydı. Hastaların 4'ü HS sebebiyle cerrahi operasyon geçirmişti. Hurley evrelemesi 2 hastada Hurley evre I, 10 hastada Hurley evre II ve 3 hastada Hurley evre III şiddetindeydi. Ortalama Modifiye Sartorius Skoru $48,6 \pm 33,6$ (15-126) olarak hesaplandı. Ortalama IHS4 skoru $21,87 \pm 15,25$ (4-59) idi. Bu skorlamaya göre hastaların 11'i şiddetli, 4'ü orta şiddetli olarak

değerlendirildi. Görsel Analog Skala ile ağrı ve hastalığın günlük yaşam aktiviteleri üzerine etkisi 0 ve 10 arasında hasta tarafından puanlanması ile ortalama $7,53 \pm 1,76$ (5-10) olarak hesaplandı (Tablo 4.2).

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, (*): $p < 0,05$.

Demografik ve Klinik Özellikler	Hasta grubu (n=15)	Kontrol grubu (n=15)
Cinsiyet		
<i>Kadın (n) (%)</i>	5 (%33,3)	5 (%33,3)
<i>Erkek (n) (%)</i>	10 (%66,6)	10 (%66,6)
Yaş ortalama (yıl) (ortalama \pm SD)	33,23 \pm 12,28	33,23 \pm 12,28
Boy (cm) (ortalama \pm SD)	174,07 \pm 6,22	170,27 \pm 6,89
Kilo (kg) (ortalama \pm SD) *	87 \pm 18,78	71,93 \pm 10,15
BKİ (kg/ m ²) (ortalama \pm SD) *	28,63 \pm 5,7	24,7 \pm 2,37
<i>Düşük kilolu (≤ 18.5 kg/m²) (n)</i>	1	0
<i>Normal kilolu (18.5-24.9 kg/m²) (n)</i>	4	11
<i>Fazla Kilolu (25.0-29.9 kg/m²) (n)</i>	3	3
<i>Obez (≥ 29.9 kg/ m²) (n)</i>	7	1
Bel çevresi (cm) (ortalama \pm SD) *	101,27 \pm 18,05	75,67 \pm 4,87
Sigara (paket/yıl) (ortalama \pm SD) *	13,13 \pm 11,79	4,93 \pm 9,97
Anne sütü (n)	15	15
Doğum şekli (n)		
<i>Normal doğum</i>	15	14
<i>Sezaryen</i>	0	1
Diyet Tipi (n)		
<i>Karbonhidrat ve yağdan zengin</i>	15	13
<i>Proteinden zengin</i>	0	2
Sistemik hastalık öyküsü (n)	3	0

Tablo 4.2. Hidradenitis süpürativa ile ilgili bilgiler.

Hastalık başlangıç yaşı (ortalama \pm SD)	24 \pm 9,9
Ailede HS öyküsü	
<i>Var (n) (%)</i>	5 (%33,3)
<i>Yok (n) (%)</i>	10 (%66,6)
HS tedavisi	
<i>Halen (n) (%)</i>	5 (%33,3)
<i>Yok (n) (%)</i>	10 (%66,6)
Hurley Evresi (n) (%)	
<i>I</i>	2 (%13,33)
<i>II</i>	10 (%66,66)
<i>III</i>	3 (%20)
Modifiye Sartorius Skoru (ortalama \pm SD)	48,6 \pm 33,6
IHS4 skoru (ortalama \pm SD)	21,87 \pm 15,25
<i>Hafif (n)</i>	0
<i>Orta (n)</i>	4
<i>Şiddetli (n)</i>	11
Görsel Analog Skala (ortalama \pm SD) (aralık)	7,53 \pm 1,76 (5-10)

4.3. Hidradenitis Süpürativa ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Fekal Mikrobiyom Analiz Sonuçları

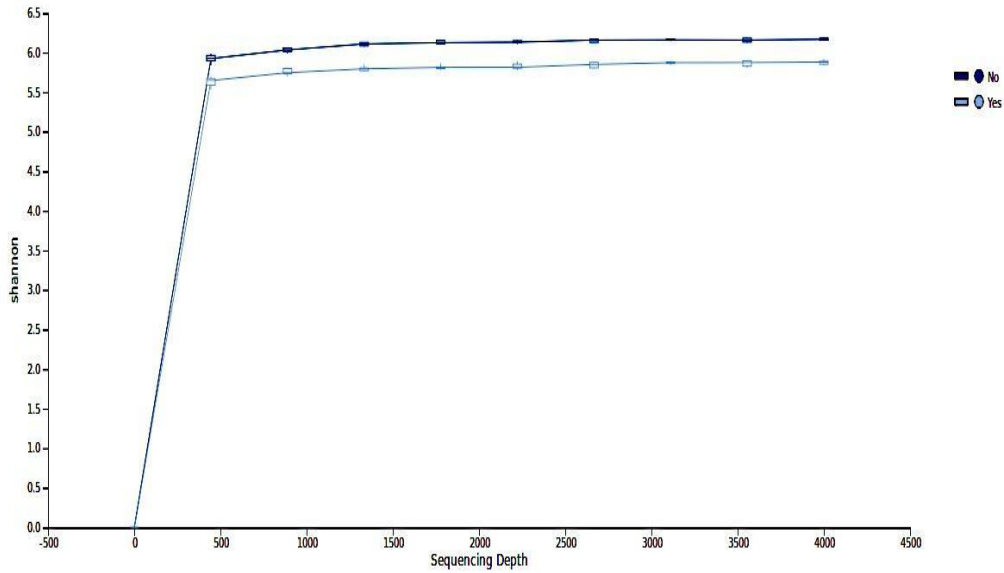
4.3.1. Alfa Çeşitliliği (α -Diversity)

Alfa çeşitliliği (α -çeşitliliği), tek bir ekosistem veya örnekteki çeşitliliktir. En basit ölçü, örnekte gözlenen tür sayısı (veya OTU) zenginliğidir. Belirli bir alan veya habitatteki tür çeşitliliğini hesaplamak için belirli fonksiyonlarla tanımlanmış indeksler kullanılır. Bu indekslere çeşitlilik indeksleri denir. Çeşitlilik indeksi, bir topluluktaki tür çeşitliliğinin matematiksel bir ölçüsüdür. Çeşitlilik indeksleri topluluk kompozisyonu hakkında basitçe tür zenginliğinden (mevcut türlerin sayısı) daha fazla bilgi sağlar, ayrıca farklı türlerin göreceli bolluklarını da dikkate alır. Çeşitlilik indeksleri, bir topluluktaki türlerin nadirliği ve ortaklığı hakkında önemli bilgiler sağlar. Çeşitliliği bu şekilde ölçebilme yeteneği, toplum yapısını anlama

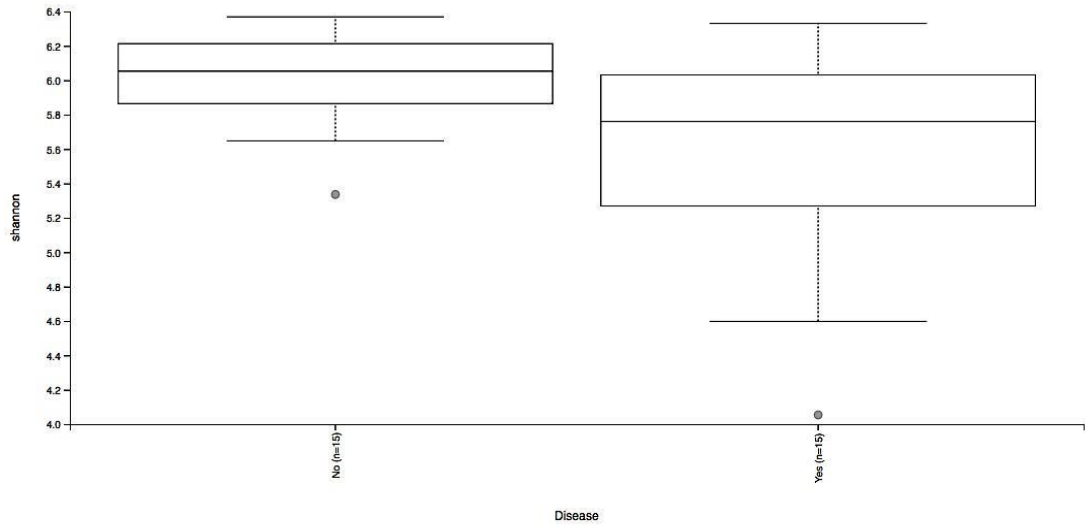
açısından önemli bir araçtır. Qiime2 v.2018.11 ile yapılan analiz sonucu elde edilen indeksler ve sonuçları aşağıda gösterilmiştir.

Shannon Çeşitlilik İndeksi (H)

Shannon çeşitlilik indeksi (H) ekolojik literatürde çok sık kullanılan bir çeşitlilik indeksi olmuştur. Shannon çeşitlilik indeksi (H), bir topluluktaki tür çeşitliliğini karakterize etmek için kullanılan bir indekstir. Metnin dizisindeki entropiyi (belirsizlik veya bilgi içeriği) ölçmek için kullanılır. İndeks değeri ne kadar yüksek ise çeşitlilik o kadar fazladır. Çalışmamızda Shannon indeksi en yüksek değere sahip grup sağlıklı bireylerin bulunduğu gruptur ve buradan anlaşıldığı üzere en yüksek tür çeşitliliğine sahip grup sağlıklı bireylerin bulunduğu gruptur (Şekil 4.1 ve Şekil 4.2). Aynı zamanda, Shannon indeks değerlerinin Kruskal-Wallis testine dayandırılarak yapılan istatistiksel analizi sonucunda, hasta ve sağlıklı bireylerin bulunduğu gruplar tür çeşitliliği bakımından birbirinden istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermektedir ($p=0,0488 < 0,05$).



Şekil 4.1. Sekans derinliğine göre Shannon Çeşitlilik İndeksi sonuçları; Yes: Hasta grubu, No: Kontrol grubu.



Şekil 4.2. HS ve sağlıklı kontrol grubu Shannon İndeksi sonuçları; Yes: Hasta grubu, No: Kontrol grubu.

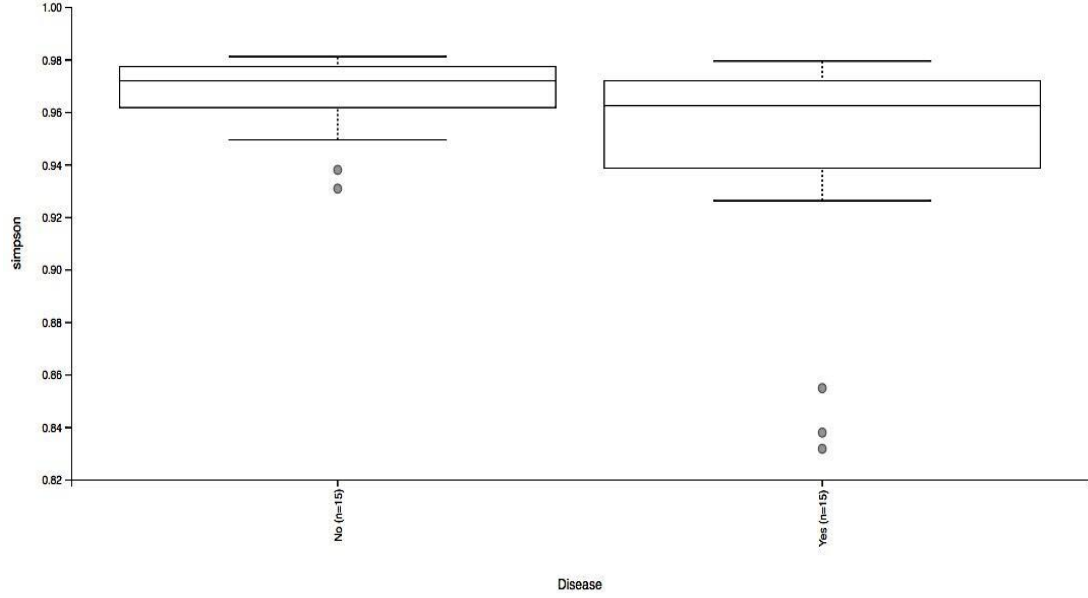
Simpson Çeşitlilik İndeksi (D)

Simpson Çeşitlilik İndeksi, çeşitliliğin bir ölçüsüdür. Ekolojide, genellikle bir habitatın biyolojik çeşitliliğini ölçmek için kullanılır. Mevcut olan türlerin sayısını ve her bir türün bolluğunu dikkate alır. Simpson İndeksi (D), bir numuneden rastgele seçilen iki kişinin aynı türe (veya türlerden başka bir kategoriye) sahip olma olasılığını ölçer. Bu indeksin değeri de 0 ile 1 arasındadır, değer ne kadar büyükse, örnek çeşitliliği de o kadar büyük olur. Simpson indeksi en yüksek değere sahip grup sağlıklı bireylerin bulunduğu gruptur ve buradan anlaşıldığı üzere en yüksek tür çeşitliliğine sahip grup sağlıklı bireylerin bulunduğu gruptur (Şekil 4.3). Ancak Simpson indeks değerlerinin Kruskal-Wallis testine dayandırılarak yapılan istatistiksel analiz sonucunda, hasta ve sağlıklı bireylerin bulunduğu gruplar tür çeşitliliği bakımından birbirinden istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemektedir ($p=0,119 > 0,05$).

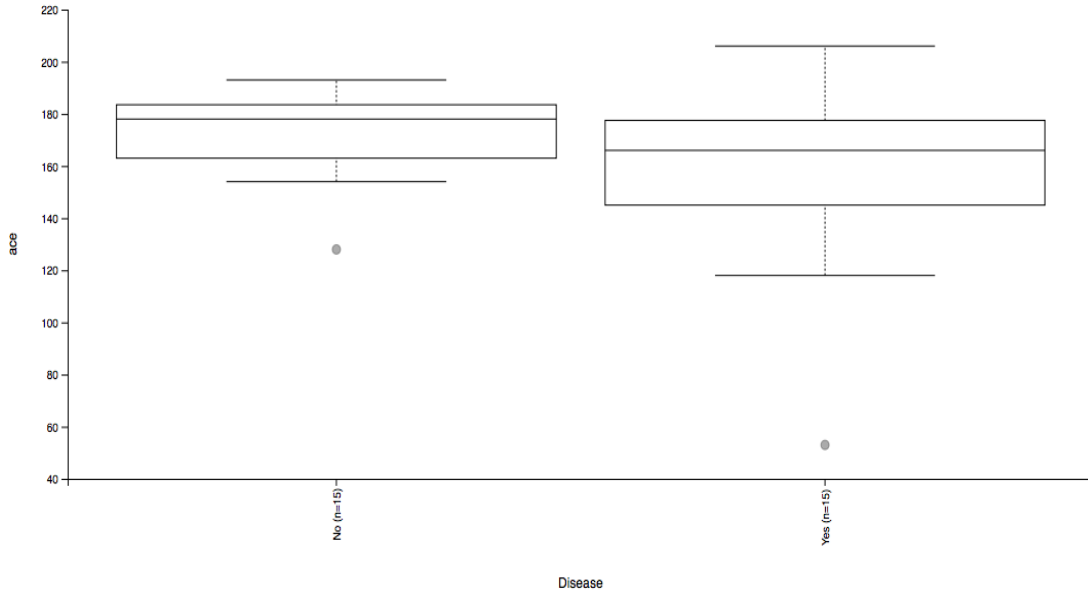
ACE ve Chao İndeksleri

ACE ve Chao indeksleri mikrobiyal topluluğun tür zenginliğini tahmin etmek için kullanılır. Bu indeksler, parametrik olmayan Kruskal-Wallis testleri kullanılarak hasta ve sağlıklı bireylerin bulunduğu gruplar arasında karşılaştırıldı. Yapılan istatistiksel analiz sonuçlarında hastalıklı ve sağlıklı bireylerin bulunduğu gruplar

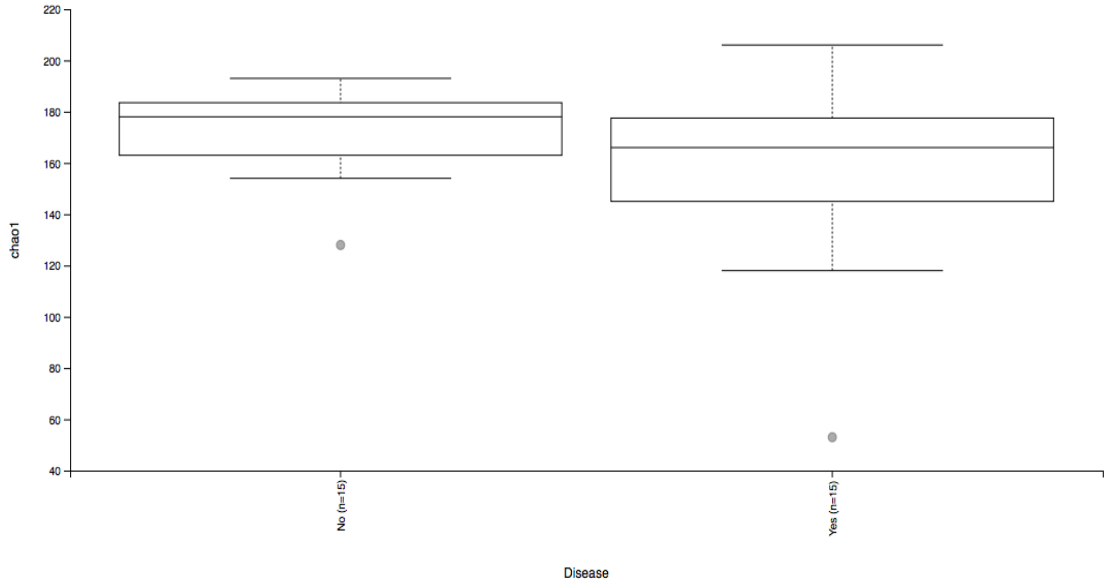
arasında tür zenginliği bakımından anlamlı istatistiksel bir sonuç bulunamamıştır (ACE $p=0,2 > 0,05$, Chao1 $p=0,2 > 0,05$) (Şekil 4.4 ve 4.5).



Şekil 4.3. HS ve sağlıklı kontrol grubu Simpson Çeşitlilik İndeksi sonuçları; Yes: Hasta grubu, No: Kontrol grubu.



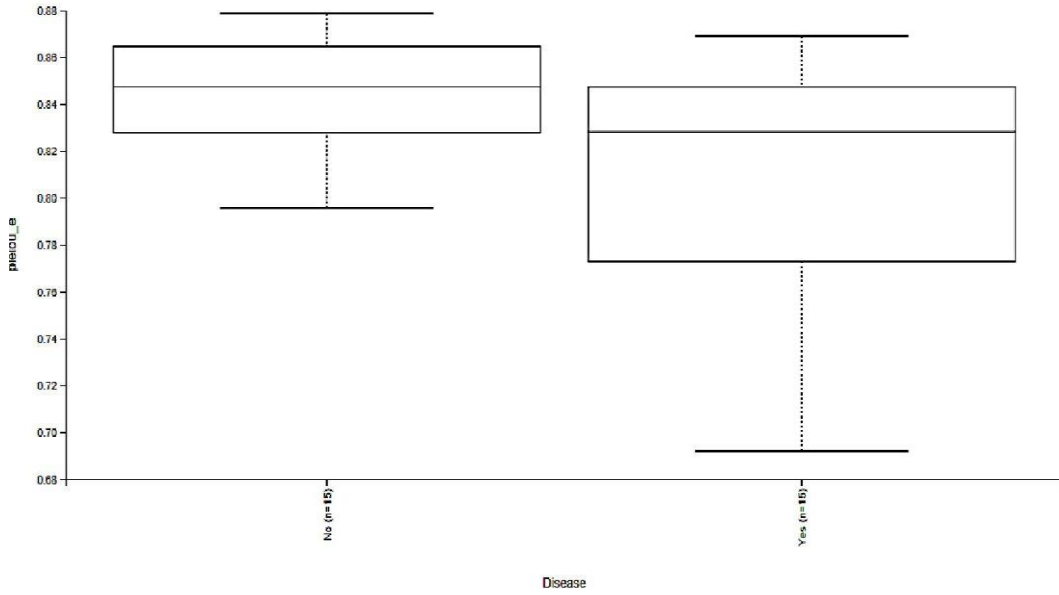
Şekil 4.4. HS ve sağlıklı kontrol grubu ACE Çeşitlilik İndeksi sonuçları; Yes: Hasta grubu, No: Kontrol grubu.



Şekil 4.5. HS ve sağlıklı kontrol grubu Chao1 Çeşitlilik İndeksi sonuçları; Yes: Hasta grubu, No: Kontrol grubu.

Pielou Düzgünlüğü İndeksi

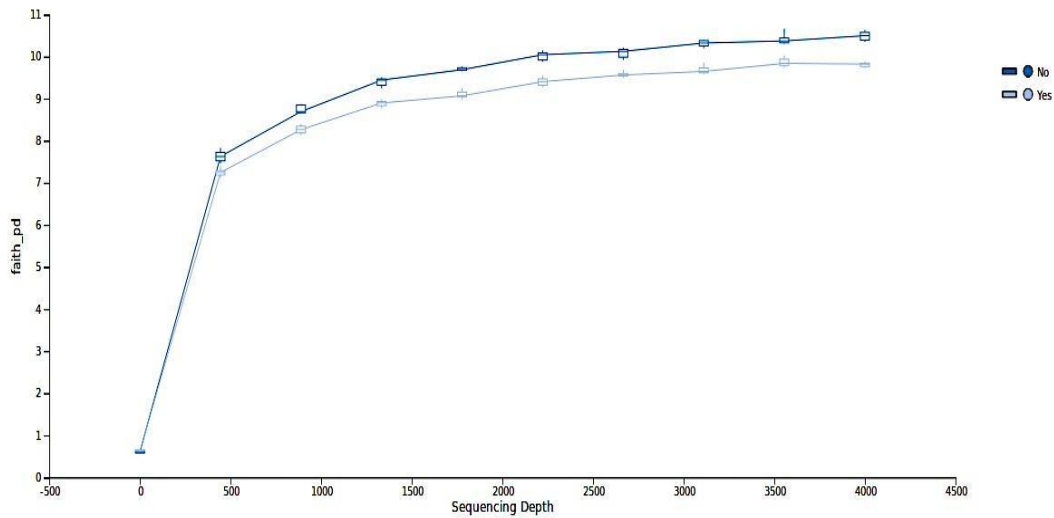
Türlerin düzgünlüğü, bir ortamdaki her bir türün sayısının ne kadar yakın olduğu anlamına gelir. Matematiksel olarak, bir çeşitlilik indeksi, topluluğun sayısal olarak ne kadar eşit olduğunu ölçen bir biyolojik çeşitlilik ölçüsü olarak tanımlanmaktadır. Bir topluluktaki iki farklı türün bulunma sayısı ne kadar birbirine yakın ise grup o kadar düzgündür. Bir topluluğun düzgünlüğü, Pielou'nun düzgünlük indeksi ile temsil edilebilir. Pielou'nun düzgünlük indeksi değeri ne kadar yüksek ise gruptaki türlerin dağılımı o derecede düzgündür. Şekil 4.6'da görüldüğü gibi gruplardaki cinslerin kantitatif olarak dağılımının en düzgün olduğu grup sağlıklı bireylerin bulunduğu gruptur (Pielou_e farkı çok düşük, $\sim 0,04$). Ayrıca gruplardaki baskın türün diğer türlere oranında en düzgün dağılım gösteren grup yine sağlıklı bireylerin bulunduğu gruptur (Pielou_e baskın tür değeri hem en düşük hem en yüksek grup değerine çok yakın) ($p=0,05$).



Şekil 4.6. Habitatlardaki tür dağılımlarının düzgünlüğünü gösteren Pielou Düzgünlük grafiği; Yes: Hasta grubu, No: Kontrol grubu.

Filogenetik Çeşitlilik

Filogenetik çeşitlilik, türler arasında filogenetik ağaçları temel alan biyolojik çeşitliliğin bir ölçüsüdür. Filogenetik ağaçlardaki dallanmaların uzunluklarının toplamı olarak tanımlanır ve hesaplanır. En sık kullanılan filogenetik çeşitlilik indeksi, Faith'in Filogenetik Çeşitliliği'dir. Faith çeşitliliği, takson zenginliğinin filogenetik analogudur ve bir örnekte bulunan ağaç birimlerinin sayısı olarak ifade edilir. Analiz sonucu elde edilen değerlerden en fazla filoçeşitliliğe sahip grup sağlıklı bireylerin bulunduğu gruptur. Filoçeşitlilik bulunurken Faith indeksinden elde edilen sonuçlarla yapılan Kruskal – Wallis testi sonucunda sağlıklı ve hasta grupların filogenetik çeşitliliği arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p=0,418 > 0,05$) (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Faith filoçeşitlilik indeksi; Yes: Hasta grubu, No: Kontrol grubu

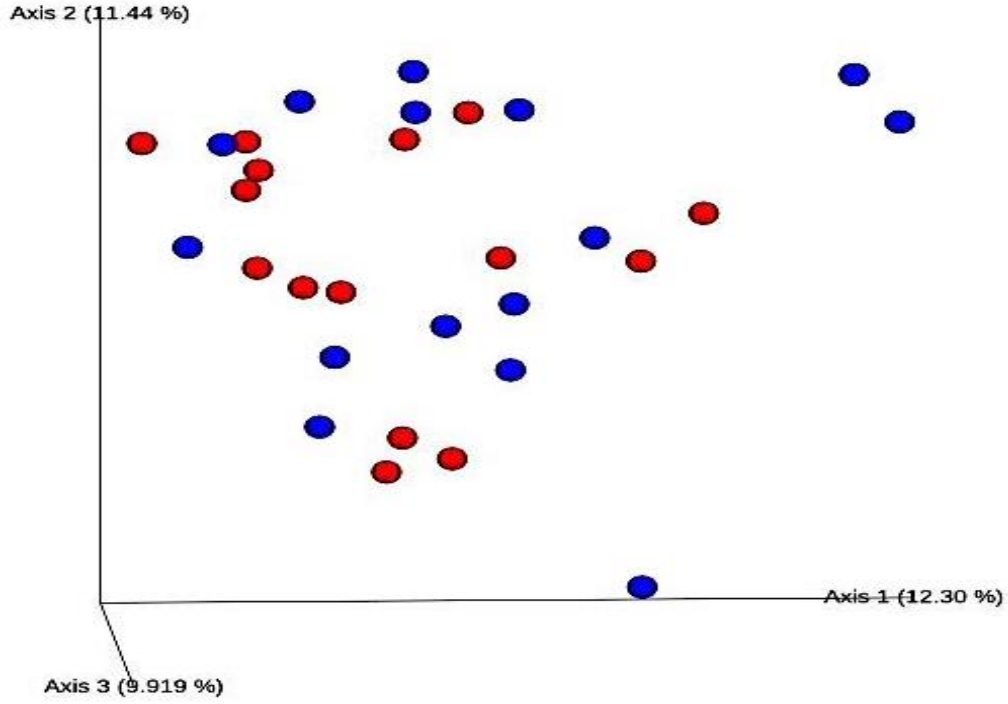
4.3.2. Beta Çeşitliliği (β -Diversity)

Beta çeşitliliği (β çeşitliliği veya gerçek beta çeşitliliği) bölgesel ve yerel tür çeşitliliği arasındaki orandır. Karmaşık bir farka veya bir ortam düzenine bağlı olarak topluluk kompozisyonundaki değişimin derecesi veya topluluk farklılaşması derecesi olarak da tanımlanabilir. “Bir ortamdaki mikrobiyal bileşim diğerine göre ne kadar farklıdır?” gibi sorulara cevap verir. Aynı zamanda farklı ortamlar arasındaki mikrobiyal topluluktaki çeşitlilik (farklı örneklerden taksonomik bolluk profillerinde fark gibi) hakkında bilgi verir. Bilgi sağlamak için tanımlanmış belirli matematiksel denklem ve indeksleri kullanır. Bunlar Bray–Curtis dissimilarity ve Jaccard distance indeksleridir. Qiime2 v.2018.11 ile yapılan analiz sonucu elde edilen sonuçlar aşağıda gösterilmiştir.

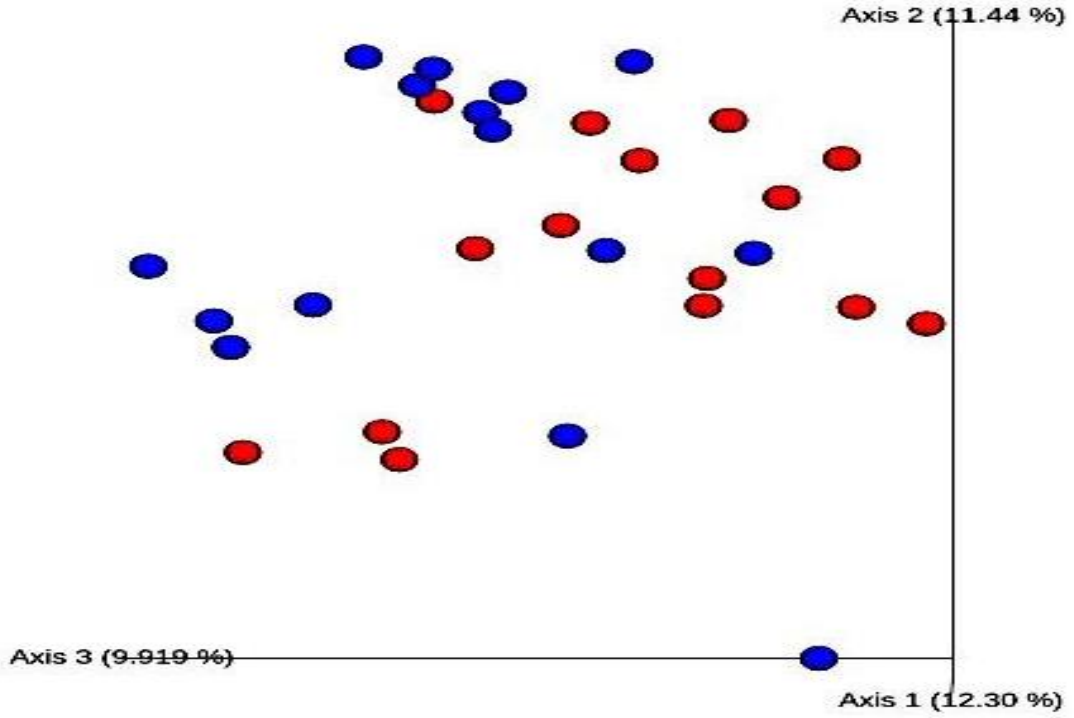
Bray–Curtis Farklılığı (Bray-Curtis Dissimilarity)

Ekoloji ve biyolojide, J. Roger Bray ve John T. Curtis'den sonra adlandırılan Bray-Curtis farklılığı, her bölgedeki sayıları temel alarak, iki farklı alan arasındaki kompozisyon farklılığını ölçmek için kullanılan bir istatistiktir. Bolluğa veya okuma sayısı verilerine dayanarak iki örnek arasındaki mikrobiyal bolluk farkları (örneğin türler düzeyinde) düzeyinde sonuç verir. Bray – Curtis farklılığı 0 ile 1 arasında sınırlıdır; burada 0, iki bölgenin aynı kompozisyona sahip olduğu anlamına gelir (tüm türleri paylaşırlar) ve 1, iki bölgenin hiçbir türü paylaşmadığı anlamına gelir. Gruplardaki bireylerin Bray-Curtis indeksi sonuçlarına göre 3 boyutlu dağılım

grafiklerinden anlaşıldığı üzere sağlıklı bireyler ile hasta bireyler benzer türler bulunma ve zenginliği bakımından oldukça farklılık göstermektedirler. Aynı zamanda Bray-Curtis indeks değerlerine yapılan PERMANOVA istatistiksel analizi sonucunda sağlıklı ve hasta bireylerin bulunduğu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p = 0,01 < 0,05$) (Şekil 4.8 ve 4.9)



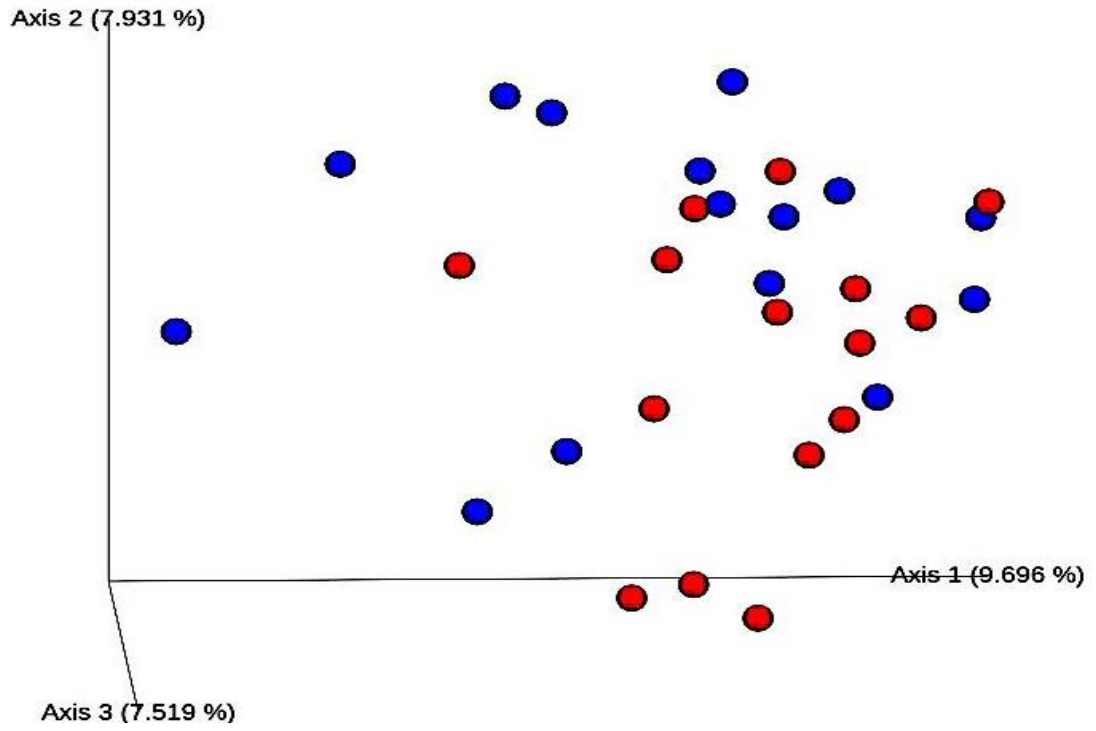
Şekil 4.8. Bray-Curtis farklılık indeksinin Axis 1'e göre dağılımları; Mavi: Hasta grubu, Kırmızı: Kontrol grubu.



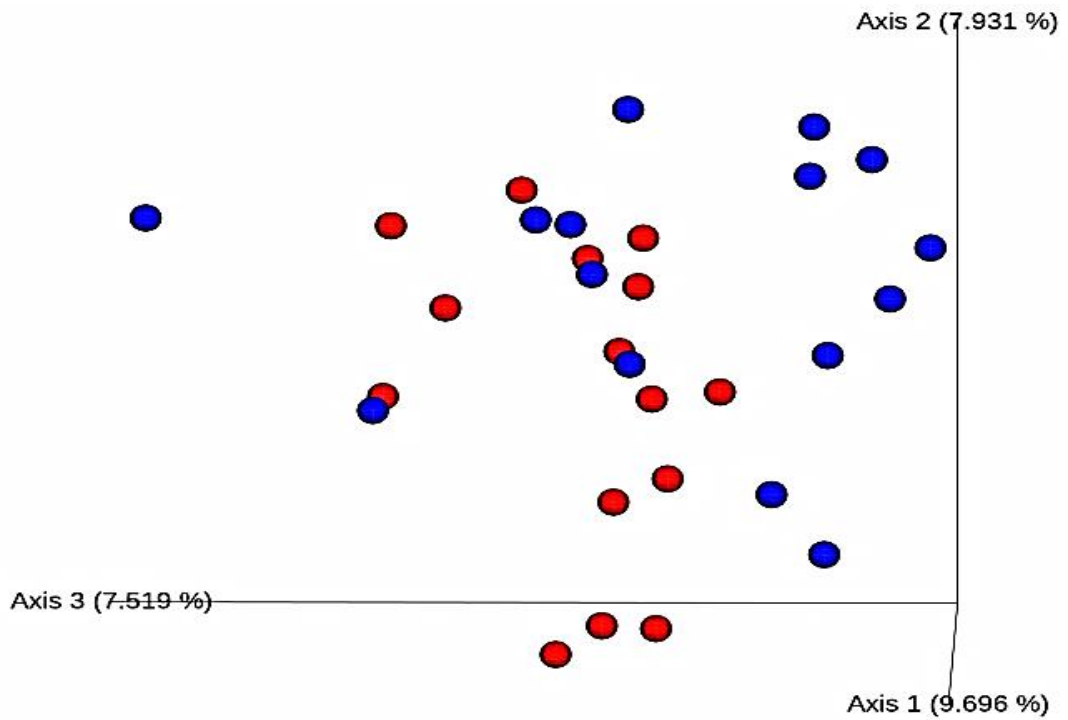
Şekil 4.9. Bray-Curtis farklılık indeksinin Axis 3'e göre dağılımları; Mavi: Hasta grubu, Kırmızı: Kontrol grubu.

Jaccard Distance

Jaccard distance iki grubun ne kadar farklı olduğunun bir ölçüsüdür. Jaccard indeksinin bir tamamlayıcısıdır ve Jaccard indeksinin %100'den çıkarılmasıyla bulunur. Türün varlığına veya yokluğuna bağlı olarak (bolluk bilgisi içermez) iki örnek arasındaki mikrobiyal bileşimdeki farklılığı ortaya koyar. Değerler 0 – 1 arasında değişir. 0, her iki numunenin de aynı türü paylaştığı anlamına gelir; 1, her iki numunenin de ortak türü olmadığı anlamına gelir. Grupların kendi içindeki bireylerin ortak türü içerme bakımından birbirlerine en yakın bireyler sağlıklı bireylerdir; en uzak bireyler ise hasta bireylerdir. Yapılan PERMANOVA istatistiksel analiz sonucunda, hasta ve sağlıklı bireylerin bulunduğu grupların mikrobiyal bileşiminde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,007 < 0,05$). (Şekil 4.10 ve 4.11).



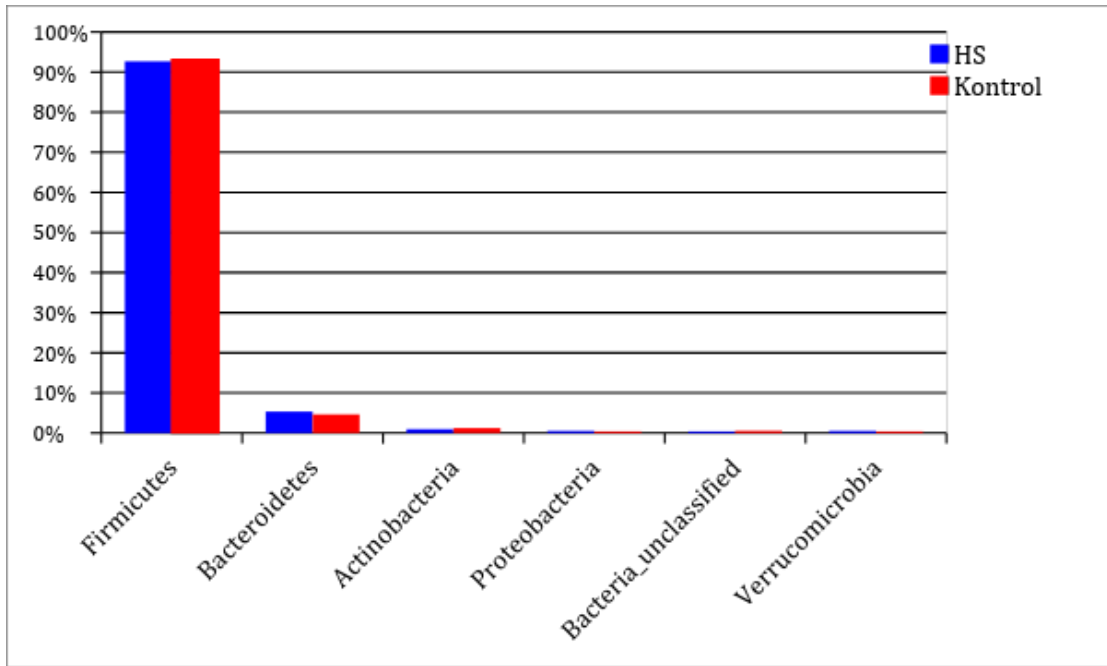
Şekil 4.10. Jaccard Distance Axis 1; Mavi: Hasta grubu, Kırmızı: Kontrol grubu.



Şekil 4.11. Jaccard Distance Axis 3; Mavi: Hasta grubu, Kırmızı: Kontrol grubu.

4.3.3. Hidradenitis süpürativa hasta grubu ve sağlıklı kontrollerde bakterilerin şube seviyesinde dağılımları

Firmicutes şubesindeki bakteriler, kontrol grubundaki mikrobiyotanın ortalama olarak %93,10'unu oluştururken hasta grubunda ise bu oran %92,64'tür. Bacteroidetes şubesindeki bakteriler, kontrol grubundaki mikrobiyotanın ortalama olarak %4,64'ünü oluştururken hasta grubunda ise bu oran %5,35'tir. Actinobacteria şubesindeki bakteriler, kontrol grubundaki mikrobiyotanın ortalama olarak %1,23'ünü oluştururken hasta grubunda ise bu oran %0,95'tir. Bacteria_unclassified şubesindeki bakteriler, kontrol grubundaki mikrobiyotanın ortalama %0,54'ünü oluştururken hasta grubunda ise bu oran %0,4'tür. Proteobacteria şubesindeki bakteriler, kontrol grubundaki mikrobiyotanın ortalama olarak %0,4'ünü oluştururken hasta grubunda ise bu oran %0,52'dir. Verrucomicrobia şubesindeki bakteriler, kontrol grubundaki mikrobiyotanın ortalama olarak %0,4 ünü oluştururken hasta grubunda ise bu oran %0,52'dir (Şekil 4.12). SILVA veri tabanı ile elde edilen sonuçlara göre hasta ve kontrol grubundaki baskın şubeler sırası ile Firmicutes, Bacteroidetes ve Actinobacteria'dır. Hasta ve kontrol grubunda, Firmicutes ($p=0,674>0,05$), Bacteroidetes ($p=0,484>0,05$), Actinobacteria ($p=0,183>0,05$), Proteobacteria ($p=0,104>0,05$) ve Verrucomicrobia ($p=0,622>0,05$) şubelerinde bakterilerin bulunma düzeylerinin karşılaştırılması için yapılan t testi sonucunda, hasta ve kontrol grubundaki Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria ve Verrucomicrobia şubelerindeki bakterilerin bulunma düzeyleri arasında %95 güvenle istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Fakat Bacteria_unclassified şubesindeki bakterilerin bulunma düzeylerinin karşılaştırılması için yapılan t testi sonucunda, hasta ve kontrol grubundaki Bacteria_unclassified ($p=0,032<0,05$) şubesine ait bakterilerin bulunma düzeyleri arasında %95 güvenle istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır.



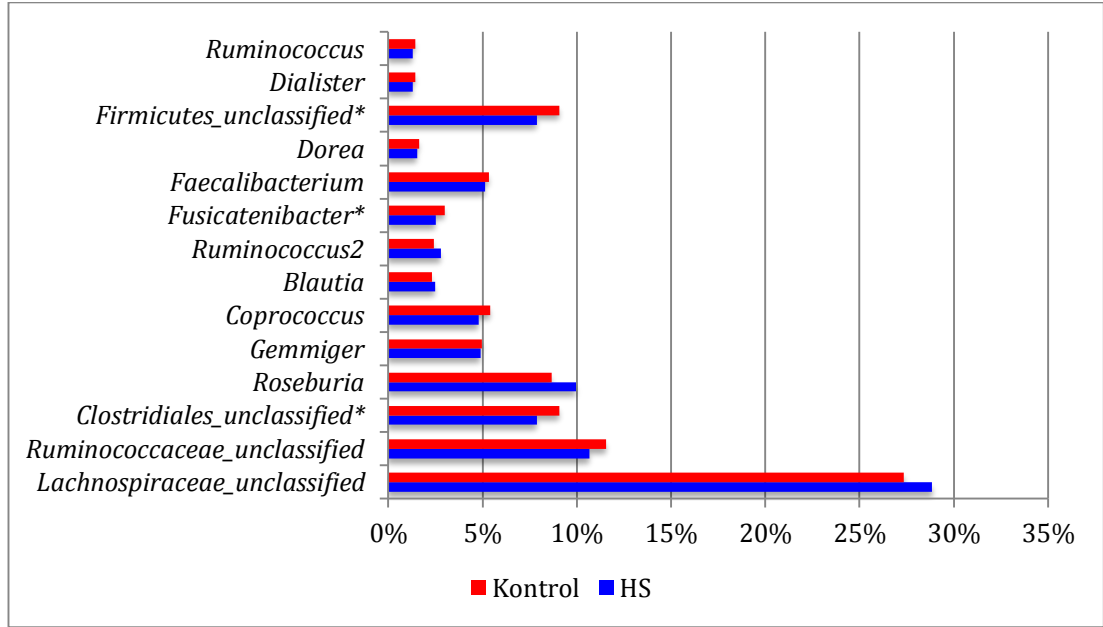
Şekil 4.12. Hidradenitis süpurativa (HS) hasta grubu ve sağlıklı kontrollerde bakterilerin şube seviyesinde dağılımları.

4.3.4. Hidradenitis süpurativa hasta grubu ve sağlıklı kontrollerde bakterilerin cins seviyesinde dağılımları

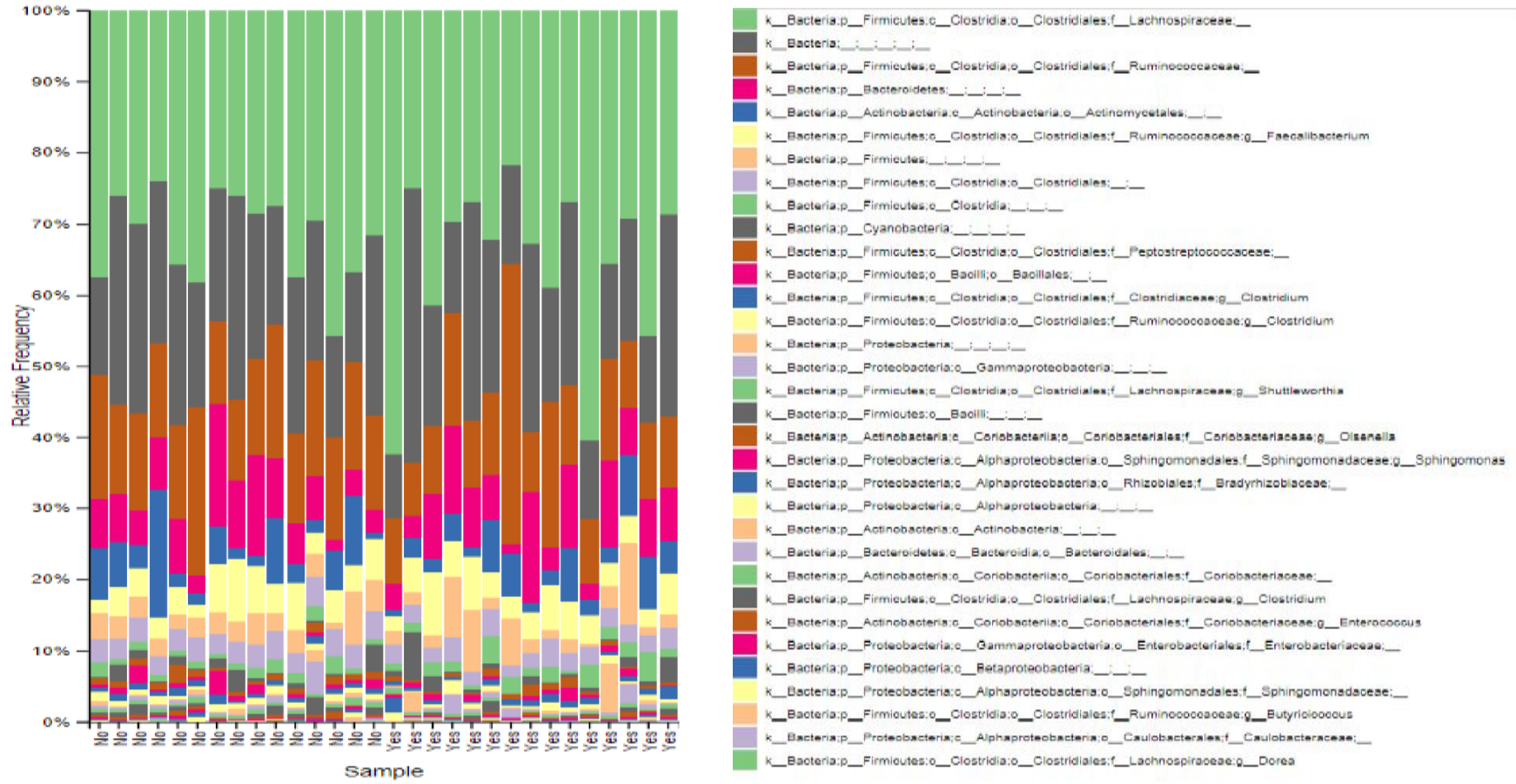
Lachnospiraceae_unclassified cinsi bakteriler, kontrol grubundaki mikrobiyotanın ortalama olarak %27,35'ini oluştururken hasta grubunda ise bu oran %28,85'tir. *Ruminococcaceae_unclassified* cinsi bakteriler, kontrol grubundaki mikrobiyotanın ortalama olarak %11,54'ünü oluştururken hasta grubunda ise bu oran %10,68'dir. *Clostridiales_unclassified* cinsi bakteriler, kontrol grubundaki mikrobiyotanın ortalama olarak %9,07'sini oluştururken hasta grubunda ise bu oran %7,90'dır. *Roseburia* cinsi bakteriler, kontrol grubundaki mikrobiyotanın ortalama olarak %8,66'sını oluştururken hasta grubunda ise bu oran %9,96'dır. *Gemmiger* cinsi bakteriler, kontrol grubundaki mikrobiyotanın ortalama olarak %4,98'ini oluştururken hasta grubunda ise bu oran %4,90'dır. *Coprococcus* cinsi bakteriler kontrol grubundaki mikrobiyotanın ortalama olarak %5,39'unu oluştururken hasta grubunda ise bu oran %4,81'dir. *Blautia* cinsi bakteriler kontrol grubundaki

mikrobiyotanın ortalama olarak %2,31'ini oluştururken hasta grubunda ise bu oran %2,49'dur. *Ruminococcus2* cinsi bakteriler, kontrol grubundaki mikrobiyotanın ortalama olarak %2,42'sini oluştururken hasta grubunda ise bu oran %2,78'dir. *Fusicatenibacter* cinsi bakteriler, kontrol grubundaki mikrobiyotanın ortalama olarak %3,00'ünü oluştururken hasta grubunda ise bu oran %2,51'dir. *Faecalibacterium* cinsi bakteriler, kontrol grubundaki mikrobiyotanın ortalama olarak %5,35'ini oluştururken hasta grubunda ise bu oran %5,15'dir. *Dorea* cinsi bakteriler, kontrol grubundaki mikrobiyotanın ortalama olarak %1,62'sini oluştururken hasta grubunda ise bu oran %1,54'dir. *Firmicutes_unclassified* cinsi bakteriler, kontrol grubundaki mikrobiyotanın ortalama olarak %9,07'sini oluştururken hasta grubunda ise bu oran %7,90'dır. *Dialister* cinsi bakteriler, kontrol grubundaki mikrobiyotanın ortalama olarak %1,43'ünü oluştururken hasta grubunda ise bu oran %1,28'dir. *Ruminococcus* cinsi bakteriler, kontrol grubundaki mikrobiyotanın ortalama olarak %1,44'ünü oluştururken hasta grubunda ise bu oran %1,31'dir (Şekil 4.13 ve Şekil 4.14). SILVA veri tabanına göre yapılan analiz sonucunda elde edilen rölatif değerlere göre hasta ve kontrol grubunda baskın cinsin *Lachnospiraceae_unclassified* (%27,35 vs. %28,85) olduğu söylenebilir. Hasta ve kontrol grubunda, *Lachnospiraceae_unclassified* ($p=0,165>0,05$), *Ruminococcaceae_unclassified* ($p=0,083>0,05$), *Roseburia* ($p=0,205>0,05$), *Gemmiger* ($p=0,918>0,05$), *Coprococcus* ($p=0,179>0,05$), *Blautia* ($p=0,634>0,05$), *Ruminococcus2* ($p=0,167>0,05$), *Faecalibacterium* ($p=0,698>0,05$), *Dorea* ($p=0,527>0,05$), *Dialister* ($p=0,598>0,05$) ve *Ruminococcus* ($p=0,463>0,05$) cinsi bakterilerin bulunma düzeylerinin karşılaştırılması için yapılan t testi sonucunda, hasta ve kontrol grubundaki *Lachnospiraceae_unclassified*, *Ruminococcaceae_unclassified*, *Roseburia*, *Gemmiger*, *Coprococcus*, *Blautia*, *Ruminococcus2*, *Faecalibacterium*, *Dorea*, *Dialister* ve *Ruminococcus* cinsi bakterilerin bulunma düzeyleri arasında %95 güvenle istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak, hasta ve kontrol grubunda, *Clostridiales_unclassified* ($p=0,005<0,05$), *Fusicatenibacter* ($p=0,046<0,05$) ve *Firmicutes_unclassified* ($p=0,029<0,05$) cinsi bakterilerin bulunma düzeylerinin karşılaştırılması için yapılan t testi sonucunda, hasta ve kontrol grubundaki *Clostridiales_unclassified*, *Fusicatenibacter* ve *Firmicutes_unclassified*

cinsi bakterilerinin bulunma düzeyleri arasında %95 güvenle istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur.



Şekil 4.13. Hidradenitis süpürativa (HS) hasta grubu ve sağlıklı kontrollerde bakterilerin cins seviyesinde dağılımları, (*) $p < 0,05$.



Şekil 4.14. Bakteri cinslerinin hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında bulunma oranları.

5. TARTIŞMA

Hidradenitis süpürativa (HS) puberte sonrası dönemde genellikle 20-24 yaş aralığında başlar; prepubertal dönemde ve 55 yaş sonrasında oldukça nadir görülür (10,11,12). Bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 33,23 idi (18-57). Hastalık başlangıç yaşı literatür ile uyumlu olarak ortalama $24 \pm 9,9$ (15-48) yıldır. HS, kadınlarda erkeklerden 2-5 kat daha sık bildirilmiştir (9). Çalışmamıza katılan hastaların 5'i kadın (%33,3), 10'u (%66,6) erkekti. Literatürden farklı elde edilen bu bulgu, kliniğimize başvuran hastaların çalışma kriterlerine uygun hasta seçimi sürecine, hastalığın psikolojik yükü sebebiyle bir utanç kaynağı olabilmesi ve toplumdaki algısına bağlı olarak farklılık göstermiş olabilir.

Obezite, hidradenitis süpürativa hastalarda %60-88 sıklığında görülen belirgin bir komorbiditedir (8, 11, 109). Çalışmamızda hasta grubu ortalama beden kitle indeksi ($28,63 \pm 5,7 \text{ kg/m}^2$), kontrol grubu beden kitle indeksinden ($24,7 \pm 2,37 \text{ kg/m}^2$) anlamlı olarak yüksek hesaplanmıştır ($p=0,026$). Hasta grubunda 1 katılımcı düşük kilolu ($\leq 18,5 \text{ kg/m}^2$), 4 katılımcı normal kilolu ($18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$), 3 katılımcı fazla kilolu ($25,0-29,9 \text{ kg/m}^2$) ve 7 katılımcı obez ($\geq 29,9 \text{ kg/m}^2$) olarak sınıflandırılmıştır; hastaların üçte ikisi aşırı kilolu ve obez kategorisine girmektedir. Bizim bulgularımızla uyumlu olarak literatürde 251 hastadan oluşan bir çalışmada ortalama BKİ $28,3 \pm 6,5 \text{ kg/m}^2$ bulunmuş, hastaların üçte birinin aşırı kilolu ve üçte birinin obez olduğu bildirilmiştir (26). Kesitsel başka bir çalışmada hastanede yatan HS hastalarının kontrollere göre daha yüksek vücut yağı, viseral yağ, BKİ, bel çevresi ve bel/kalça oranına sahip olduğu belirlenmiştir (112). Abdominal obezite açısından bakıldığında literatür ile uyumlu olarak çalışmamıza dahil edilen hastaların ortalama bel çevresi ($101,27 \pm 18,05 \text{ cm}$) kontrol grubu ortalama bel çevresinden ($75,67 \pm 4,87 \text{ cm}$) anlamlı olarak daha fazla idi ($p < 0,001$).

Hidradenitis süpürativa patogeneğinde sigara önemli bir yer tutmaktadır. HS olan bireylerde sigara içme prevalansı % 42-90 arasındadır (125, 126). Çalışmamıza dahil edilen hastaların %86,6'sı aktif olarak sigara kullanıcısıydı. Hastalarda sigara kullanımı ($13,13 \pm 11,79$ paket/yıl), kontrol grubuna ($4,93 \pm 9,97$ paket/yıl) göre anlamlı olarak fazlaydı ($p=0,011$).

HS hastalarının %30-40'ının aile öyküsü olduğu bildirilmiştir (76). Çalışmamıza dahil edilen hasta grubunda literatür ile uyumlu olarak hastaların

%33,3'ünün birinci derece akrabalarında HS öyküsü olduğu görüldü. HS'deki bu ailesel paternin etiyojisinde gama-sekretaz kompleksindeki gen mutasyonları suçlanmıştır (80). Ancak gama-sekretaz mutasyonları ailesel HS vakalarının yaklaşık olarak % 5'inde gösterilebilmiştir. Tüm ailesel hidradenitis süpürativa vakalarında gama-sekretaz mutasyonlarının olmaması, ailesel hidradenitis süpürativanın patogeneğinde diğer genetik ve çevresel mekanizmaların olabileceğini göstermektedir (77). Ailesel olgularda bireyler arasında etnik yapı, yaşanan yer, yaşam ve beslenme tarzı gibi benzer faktörler vardır. Bağırsak mikrobiyomunun yapısı bu faktörler ile önemli ölçüde değişebilmektedir. Bu durum ailesel HS vakalarında mikrobiyomdaki değişikliklerin hastalık patogeneğinde yer alabileceği düşüncesini akla getirmektedir. Ancak çalışmamıza aynı aileden katılımcılar dahil edilmemiştir ve bu konuda daha önce yapılmış bir çalışma yoktur.

Literatürde hidradenitis süpürativada bağırsak mikrobiyomunun yeni nesil dizileme yöntemi ile analiz edildiği ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Psoriasis ve akne gibi inflamatuvar deri hastalıklarında bağırsak mikrobiyomunun incelendiği çalışmalar yapılmıştır. Bu tez çalışmasının çıkış noktası olarak aldığımız, HS hastalarında görülme sıklığı artmış olan inflamatuvar bağırsak hastalıklarında da bağırsak mikrobiyomunda disbiyozis bildirilmiştir. Hidradenitis süpürativada literatür ile bire bir karşılaştırma yapılamasa da diğer inflamatuvar deri hastalıkları ve inflamatuvar bağırsak hastalığında bildirilen sonuçlar ile bizim çalışmamızda elde edilen sonuçlar tartışılacaktır.

Çalışmamızda HS hasta grubu ve sağlıklı kontrollerden alınan örnekler alfa çeşitlilik açısından karşılaştırıldığında, Shannon indeksi bakteri bolluğu ve çeşitliliğinin HS grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre azaldığını göstermiştir ($p=0,0488 < 0,05$). Bu çeşitlilik Simpson indeksi ile istatistiksel anlamlı fark göstermemektedir. ACE ve Chao indeksleri ile sağlıklı ve HS hasta grubunda tür zenginliği açısından anlamlı fark elde edilememiştir. Filogenetik çeşitlilik Faith indeksi ile değerlendirilmiştir. Sağlıklı bireylerin bulunduğu grup daha çok filogenetik çeşitlilik içermektedir; ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Pielou düzgünlüğü indeksi sağlıklı kontrol grubundaki bakterilerin HS grubundaki bakterilere oranla daha düzgün dağıldığını, yani birbirine benzer oranlarda bulunduğunu göstermiştir ($p=0.05$). Bu bulgular HS hastalarının bağırsak

floralarında bir disbiyozis varlığına işaret etmektedir. Literatürde derinin inflamatuvar hastalıklarından akne vulgaris ve psoriasis hastalarının bağırsak mikrobiyomlarının incelendiği bir kaç çalışma bildirilmiştir. Yan ve arkadaşları tarafından, 31 orta ve şiddetli akne vulgaris hastası ile 31 yaş ve cinsiyet eş sağlıklı kontrol grubunun bağırsak mikrobiyomları karşılaştırılmış; Chao indeksi ve gözlenen türler indeksi ile alfa çeşitliliği değerlendirilmiş ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (218). Deng ve arkadaşları tarafından 43 akne vulgaris hastası ile 43 yaş ve cinsiyet eş sağlıklı kontrol grubunun bağırsak mikrobiyomlarının karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, Shannon ve Simpson çeşitlilik indeksleri ile akne hasta grubunda alfa çeşitliliğinin anlamlı olarak azalmış olduğu gösterilmiştir (219). Scher ve arkadaşları, 15 psoriazis, 16 psoriatik artrit ve 17 sağlıklı kontrol içeren üç grubun bağırsak mikrobiyomlarını değerlendiren bir çalışma gerçekleştirmiştir. Psoriazis ve psoriatik artritli hastaların bağırsak mikrobiyomlarının sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığı bu çalışmada, Shannon ve Faith çeşitlilik indeksleri kullanılarak mikrobiyal çeşitliliğin hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir (226). Huang ve arkadaşları tarafından 35 psoriazis hastası ve 27 sağlıklı kontrolün karşılaştırıldığı bir çalışmada psoriazis hastalarında ACE ve Chao indeksleri ile değerlendirilen bakteriyel zenginlik sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak azalmış; ancak Shannon ve Simpson indeksleri ile çeşitlilik ve türlerin düzensizlik dağılımları değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (227). Tan ve arkadaşları tarafından yürütülen 14 psoriazis hastası ve 14 sağlıklı kontrol grubunun değerlendirildiği bir çalışmada Chao ve Shannon indeksleri bakteriyel çeşitlilik açısından fark göstermemiştir (228). Hidalgo-Cantabrana ve arkadaşları, 19 hastalık bir psoriazis kohortu ile yaş ve cinsiyet bakımından eş 20 sağlıklı kontrol grubu hastasının bağırsak mikrobiyomlarını incelemiştir. Bu çalışmada Chao1, whiskers, Shannon indeksi ve Faith filogenetik çeşitlilik indeksi ile psoriazis hastalarında bakteriyel çeşitliliğin anlamlı ölçüde azalmış olduğu sonucuna varılmıştır (229). İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında da çoğu çalışmada bağırsak mikrobiyotasında çeşitliliğin azalmış olduğu gösterilmiştir (230).

Çalışmamızda HS hasta grubu ve sağlıklı kontrollerin mikrobiyal topluluk kompozisyonları (beta çeşitlilik) arasında Bray-Curtis farklılık indeksi ve Jaccard

distance ile anlamlı bir fark elde edilmiştir (sırasıyla $p=0,01$ ve $p=0,007$). Literatürde akne vulgaris hastaları ile yapılan çalışmalarda, Yan ve arkadaşları, beta çeşitliliği temsil eden bakteriyel topluluk yapılarını karşılaştırdıklarında spesifik bakteri cinslerinde anlamlı fark göstermiş olsalar da genel olarak tüm OTUlar seviyesinde temel bileşenler analizinde anlamlı fark elde edememişlerdir (218). Deng ve arkadaşları tarafından bildirilen sonuçlarda ise akne hastaları ve sağlıklı gruplar mikrobiyal topluluklar açısından anlamlı olarak farklıdır (219). Psoriasis hasta gruplarında yapılan çalışmalarda, Huang ve arkadaşları, Bray-Curtis farklılık indeksinde psoriasis ve sağlıklı kontrol grubunun bağırsak mikrobiyotasında istatistiksel olarak anlamlı bakteriyel topluluk yapısı farklılığı tespit etmişlerdir (227). Diğer çalışmalarda da psoriasis hasta gruplarının bağırsak mikrobiyotasının yapısal olarak sağlıklı insanlara göre farklı olduğu gösterilmiştir (226, 228, 229). İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında yapılan bir çalışmada Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve sağlıklı kontrol gruplarının beta çeşitlilik açısından bakılan temel bileşenler analizi, inflamatuvar bağırsak hasta grubundan alınan örneklerin topluluk yapısının, sağlıklı kontrollerden oldukça farklı olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada Crohn hastalığı ve ülseratif kolit hastalarından alınan örneklerde bakteriyel topluluk yapısı açısından bir örtüşme olduğu da gösterilmiştir (231).

Çalışmamızda bakterilerin şube seviyesinde dağılımları incelendiğinde Firmicutes, Bacteroidetes ve Actinobacteria HS hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak en çok bulunan 3 şubedir. HS hastalarının ve sağlıklı kontrol grubunun bağırsak mikrobiyomlarında şubelerin dağılımı Firmicutes (%92,64 vs. %93,10), Bacteroidetes (%5,35 vs. %4,64), Actinobacteria (%0,95 vs. %1,23), Proteobacteria (%0,52 vs. %0,4), Bacteria_unclassified (%0,4 vs. %0,54) ve Verrucomicrobia (%0,52 vs. %0,4) şeklindedir. Hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında bakterilerin şube seviyesinde bulunma oranları açısından anlamlı fark tespit edilememiştir. Literatürde bağırsak mikrobiyotasının %90'ının büyük çoğunlukta Bacteroidetes (%49-76) ve Firmicutes (%16-23) şubeleri tarafından baskın olduğu bildirilmiştir (232). Bizim çalışmamızda tüm örneklerde Firmicutes şubesi tek başına %90'dan daha fazla bir oranda en baskın şubedir. Bağırsak mikrobiyotasının yapısı uzun dönem beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak ülkeler arasında farklılık gösterebilmektedir. Literatürdeki çalışmalar

daha çok Avrupa, Amerika ve Çin gibi uzakdoğu ülkelerinden bildirilen çalışmalardır. Protein ve hayvansal yağ miktarı fazla olan diyetlerde Bacteroidetes baskınken, karbonhidrat ağırlıklı beslenme Firmicutes ağırlıklı bir bağırsak mikrobiyotasına sebep olur (233). Çalışmamıza dahil edilen katılımcıların diyet tipleri sorgulandığında sağlıklı kontrol grubundan protein ağırlıklı diyet ile beslenen iki katılımcı hariç, diğer katılımcıların karbonhidrat ağırlıklı beslendikleri öğrenilmiştir. Literatürde türk popülasyonunun beslenme alışkanlıklarında karbonhidrat ağırlıklı diyetin ön planda olduğu görülmektedir (234). Çalışmamızda bağırsak mikrobiyotasında baskın olarak bulunan şubelerin oranlarındaki farklılık etnik yapı, yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları sebebiyle ortaya çıkmış olabilir. Ulaşabildiğimiz literatürden bildiğimiz kadarı ile, Firmicutes ve Bacteroidetes gibi baskın şubelerin bağırsak mikrobiyomunda bulunma oranları açısından kıyaslama yapabileceğimiz Türkiye’den insan bağırsak mikrobiyomunun değerlendirildiği bir çalışma bildirilmemiştir.

Akne, psoriasis ve inflamatuvar bağırsak hastaları ile yapılan çalışmalar sık bulunan şubeler açısından farklılıklar göstermektedir. Akne hastalarının bağırsak mikrobiyotalarının incelendiği çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Yan ve arkadaşlarının bildirdiği çalışmada Firmicutes ve Bacteroidetes oranlarında anlamlı bir farklılık izlenmezken, Actinobacteria akne hastalarında sağlıklı kontrollere göre azalmış, Proteobacteria şubesinin ise artmış olduğu sonucuna varılmıştır (218). Deng ve arkadaşları ise akne hastalarında bağırsak mikrobiyom yapısında Firmicutes şubesinde azalma ve Bacteroidetes şubesinde artış tespit etmişlerdir (219). Huang ve arkadaşları, psoriasis ve sağlıklı kontrollerde (bulunma oranları açısından belirgin fark olsa da) bizim çalışmamızla uyumlu olarak Firmicutes şubesinin en baskın şube olduğunu göstermişlerdir (sırasıyla %59,10 ve %45,82). Bacteroidetes en sık ikinci şubedir (sırasıyla %12.04 ve %36.6). Psoriasis hastalarında Bacteroidetes, sağlıklı kontrol grubunda Firmicutes daha bol bulunmuştur. Actinobacteria psoriasis hastalarında göreceli olarak daha az tespit edilmiştir (227). Hidalgo-Cantabrana ve arkadaşları, psoriasis grubunda istatistiksel olarak anlamlı artmış Actinobacteria ve Firmicutes şubeleri, azalmış Bacteroidetes ve Proteobacteria şubeleri olduğunu bildirmişlerdir (229). Tan ve arkadaşları psoriasis hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla Verrucomicrobia ve Tenericutes şubelerinde belirgin bir azalma tespit

etmişlerdir (228). Masallat ve arkadaşları, psoriasis hastalarında Firmicutes (%83), Bacteroidetes (%9.2) ve Actinobacteria (%2.8) şubelerinin en çok bulunan şubeler olduğunu göstermişlerdir. Kontrol grubunda bu oranlar sırasıyla %70, %22 ve %3.9 olarak bulunmuştur. Psoriasis ve sağlıklı kontroller arasında Firmicutes ve Bacteroidetes şubeleri arasında anlamlı fark yoktur; ancak Actinobacteria şubesi psoriasis hastalarında anlamlı olarak azalmıştır. Psoriasis hastalarında Firmicutes/Bacteroidetes oranlarında anlamlı bir azalma görülmüştür (235). Çin'den bildirilen inflamatuvar bağırsak hastalıkları ile yapılan bir çalışmada Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria ve Fusobacteria en sık bulunan dört şube olarak izlenmiştir. Bu dört şube içerisinde hasta ve kontrol gruplarında Bacteroidetes en çok bulunan şubedir. Bakteri şubeleri arasında Crohn ve ülseratif kolit hastalarında Bacteroidetes kontrol grubuna göre azalmış olarak bulunmuştur. Proteobacteria şubesinde hasta gruplarında kontrol gruplarına göre anlamlı bir artış tespit edilmiştir (231). Daha önceki çalışmalarda da tutarlı olarak bulunan sonuç, inflamatuvar bağırsak hastalıklarında Firmicutes şubesinin azalmasıdır. Proteobacteria ve Bacteroidetes şubelerinin bolluğunda çoğu çalışmada artış bildirilmiştir; ancak azaldığı sonucu elde edilen çalışmalar da mevcuttur (236). Derinin inflamatuvar hastalıkları ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarında yapılan bağırsak mikrobiyomu analizlerinde görüldüğü kadarı ile, sağlıklı kontrollere kıyasla farklılıklar tespit edilmiş olsa bile, şube seviyesinde tutarlı ve kesin bir disbiyozis paterni bildirilmemiştir.

Çalışmamızda cins seviyesinde dağılım gözden geçirildiğinde, hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunda *Lachnospiraceae_unclassified* (%28,85 vs. %27,35), *Ruminococcaceae_unclassified* (%10,68 vs. %11,54), *Clostridiales_unclassified* (%7,90 vs %9,07), *Roseburia* (% 9,96 vs. %8,66), *Gemmiger* (4,90 vs. %4,98), *Coprococcus* (%4,81 vs. %5,39), *Blautia* (%2,49 vs. %2,31), *Ruminococcus2* (%2,78 vs. %2,42), *Fusicatenibacter* (%2,51 vs. %3,00), *Faecalibacterium* (%5,15 vs. %5,35), *Dorea* (%1,54 vs. %1,62), *Firmicutes_unclassified* (%7,90 vs. %9,07), *Dialister* (%1,28 vs. %1,43) ve *Ruminococcus* (%1,31 vs. %1,44) en sık bulunan bakterilerdir. T testi ile bakteri cinslerinin HS ve sağlıklı kontrollerde bulunma oranları karşılaştırıldığında *Clostridiales_unclassified*, *Fusicatenibacter* ve *Firmicutes_unclassified* cinsi bakterilerin hidradenitis süpürativa hasta grubunda

sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (sırasıyla $p=0,005$, $p=0,046$ ve $p=0,029$). Yan ve arkadaşlarının akne hastalarını değerlendirdiği çalışmada sağlıklı kontrollere kıyasla *Bifidobacterium*, *Butyricoccus*, *Coprobacillus*, *Lactobacillus* and *Allobaculum* cinslerinde farklılık tespit etmişlerdir (218). Deng ve arkadaşları ise *Bacteroidales* cinsi bakterilerin akne hastalarında daha bol bulunduğunu göstermişlerdir. *Bacteroidales* dışında akne hastalarında 35 bakteri taksonunun azalmış olduğu, bunlar arasından istatistiksel olarak en anlamlı değişimin *Clostridia*, *Clostridiales*, *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* taksonlarında olduğu gösterilmiştir (219). Bizim çalışmamızla ortak olarak *Clostridiales* ailesine ait bakterilerde azalma tespit edilmiştir. Psoriasis hastalarında yapılan çalışmalarda Huang ve arkadaşları *Bacillus*, *Bacteroides*, *Sutterella*, *Lactococcus*, *Lachnospiraceae_UCG004*, *Lachnospira*, *Mitochondria_norank*, *Cyanobacteria_norank* ve *Parabacteroides* cinsi bakterilerin rölatif olarak daha fazla ve *Thermus*, *Streptococcus*, *Rothia*, *Granulicatella*, *Gordonibacter*, *Allobaculum* ve *Carnobacterium* cinsi bakterilerin rölatif olarak daha az olduğunu göstermişlerdir (227). Tan ve arkadaşları psoriasis grubunda *Akkermansia* cinsi bakterilerin azaldığı, *Enterococcus* ve *Bacteroides* cinsi bakterilerin ise artmış olduğu sonucunu elde etmişlerdir (228). Hidalgo-Cantabrana ve arkadaşları, psoriasisli hastaların bağırsak mikrobiyomlarında dokuz bakteri cinsinin artmış, altı bakteri cinsinin azalmış olduğunu göstermişlerdir. Artmış olduğu gösterilen bakteriler arasında *Blautia*, *Bifidobacterium*, *Collinsella*, *Slackia*, *Ruminococcus* ve *Subdoligranulum*; azalmış olduğu gösterilen bakteriler arasında *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Barnesiella*, *Alistipes*, *Paraprevotella* ve *Faecalibacterium* bulunmaktadır (229). Eppinga ve arkadaşları psoriasis, hidradenitis süpurativa, inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastaların fekal örnekleri ile sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıkları bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmada spesifik olarak yararlı bir kommensal olduğu bilinen *Faecalibacterium prausnitzii* ve patojen olduğu bilinen *Escherichia coli* bakteri türlerinin bolluğu araştırılmıştır. Çalışma sonucunda daha önceki literatürle uyumlu olarak inflamatuvar bağırsak hastalıklarında *Faecalibacterium prausnitzii* bakterisinin azaldığı ve *Escherichia coli* bakterisinin arttığı, benzer sonuçların psoriasis hasta grubunda da tespit edildiği; ancak hidradenitis süpurativalı hasta grubunda sağlıklı kontrollere

kıyasla bu bakterilerin bolluğunda bir değişim olmadığı gösterilmiştir (211). Çalışmamızda *Faecalibacterium* cinsinde bir farklılık tespit edilememiştir.

Çalışmamızda azalmış olduğu gösterilen *Clostridiales_unclassified* ve *Fusicatenibacter* Firmicutes şubesi, *Clostridia* sınıfına ait bakterilerdir. *Clostridia* gram pozitif, endospor oluşturan anaerobik bakterilerdir. *Clostridium Perfringens* ve *Clostridium Tetani* gibi bazı *Clostridia* grupları patojenik bakterilerdir; ancak çoğu *Clostridia* konağı ile kommensal bir ilişkiye sahiptir (237). Kommensal *Clostridia* bakterileri, butirat ve diğer kısa zincirli yağ asitlerini üreterek intestinal bariyer yapısını koruyan, Th1 ve Th17 yanıtını baskılayarak lokal proinflamatuvar sitokin üretimini engelleyen ve Treg hücre cevabının düzenlenmesinde katkısı olan bakterilerdir (238). Bu gruba ait *Fusicatenibacter* cinsi bakteriler anaerobik, gram pozitif, spor oluşturmeyen rodlardır (239). Bir çalışmada *Fusicatenibacter saccharivorans* türü bakterinin bağırsak mikrobiyomunda azalması, kısa zincirli yağ asitlerinin üretiminin azalması ile korele bulunmuştur (240). Ülseratif kolitli hastaların sağlıklı kontroller ile kıyaslandığı bir çalışmada *Fusicatenibacter saccharivorans* türünün belirgin olarak azalmış olduğu ve ülseratif kolitin aktivitesi ile korele olduğu gösterilmiştir. Bu bakteri türünü oksazolon ile kolit oluşturulmuş fareye oral olarak verdiklerinde, fare bağırsağında IL-13 aracılı inflamatuvar kolitin azaldığını ve IL-10 yanıtının uyarıldığını tespit etmişlerdir (241). Bu gruba ait bakterilerin azalması, hidradenitis süpürativa hastalığının patogenezinde intestinal epitelyal bariyerin yapısının bozulması ve proinflamatuvar bir sürecin başlamasını tetiklemesi şeklinde bir öneme sahip olabilir.

Hidradenitis süpürativa, psoriasis ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları immün aracılı kronik inflamatuvar hastalıklardır. Her üç hastalık da bakteriyel floranın patogenezinde rol aldığı kronik epitelyal inflamatuvar hastalıklar olmaları, genetik bir yatkınlığın olması ve benzer tedavilere cevap vermeleri açısından bir çok paralellik gösterir (152). Psoriasis hastalarında inflamatuvar bağırsak hastalığı gelişme riski artmıştır (242). İnflamatuvar bağırsak hastalarında HS geliştirme riskinin de genel popülasyona göre dokuz kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (154). Bu hastalıklar Th1, Th17 ve Treg hücreleri ilişkili immün yanıt ve TNF- α , INF- γ , IL-12, IL-17 ve IL-23 gibi inflamatuvar sitokin yanıtları bakımından benzer özellikler gösterir. Bu hastalıkların patogenezinde ortak olarak bağırsak mikrobiyomundaki disbiyogenezin

sistemik bir inflamasyonun tetikleyicisi olabileceği düşünülmektedir. Literatürde bağırsak mikrobiyomunun inflamasyon ve immün sistem ile karşılıklı ilişkisini ortaya koyan çalışmalar bildirilmiştir. Kommensal bakteriler, bakteriyel antijenler ve patern tanıma reseptörleri yoluyla bağırsakta immün aracılı bir yanıt başlatırlar. Bu bakteriler peptidoglikan kaynağıdır ve peptidoglikanlar doğal bağışıklık hücreleri üzerinde bulunan patern tanıma reseptörlerinin ekspresyonunu değiştirirler. TLR'ler aracılığı ile patern ilişkili mikrobiyal peptidler tanınır ve NF-κB yolu üzerinden kazanılmış bağışıklık sistemi aktive olur (243). Bağırsak mikrobiyomunun kazanılmış bağışıklık sistemi üzerine etkisi iyi tanımlanmıştır. Mikrobiyal yapının IgA üretimini uyarması, efektör T hücreler (Th1, Th2 ve Th17) ile Treg hücreler arasındaki homeostazın korunmasında önemlidir (197). *Bacteroides fragilis*, *Faecalibacterium prausnitzii* ve *Clostridium cluster IV and XI* kümesine ait bazı bakteriler ile retinoik asit ve polisakkarit A gibi metabolitleri anti-inflamatuar yanıtı kolaylaştıran Treg hücre toplanmasını destekler (244). Kommensal bakteriler aynı zamanda epitelyal bariyerin bir parçasıdır ve patolojik bakteri invazyonunu önlerler. Kommensal bakteriler intestinal epitelyal bariyeri koruyucu butirat gibi kısa zincirli yağ asitleri üretir. Kısa zincirli yağ asitleri inflammatuar hücre proliferasyon, migrasyon, adezyon ve sitokin üretimini engelleyerek immün yanıtı baskılar (245). Ayrıca histon deaçilaz ve NF-κB sinyal yolağını inhibe ederek immün hücrelerin aktivasyon ve apoptozisini düzenler (246). İnflamatuar bağırsak hastalıklarında özellikle *Faecalibacterium prausnitzii*, *Leuconostocaceae*, *Odoribacter splanchnius*, *Phascolarctobacterium* ve *Roseburia* gibi kısa zincirli yağ asidi üreten bakterilerde azalma tespit edilmiştir. *F. prausnitzii* ve *R. hominis* IL-12 ve IFN-γ gibi proinflammatuar sitokinleri azaltarak ve IL-10 gibi anti-inflamatuar sitokinleri artırarak anti-inflamatuar etki gösterir (247). Ayrıca *F. prausnitzii* ve *R. hominis* butirat üreten bakterilerdir. Butiratın GPR43 reseptörleri aracılığıyla Treg hücrelerin farklılaşmasını sağladığı bilinmektedir (248, 249). Bağırsaktaki disbiyozisin direk inflamasyon üzerine etkisi haricinde psoriatik hastaların plazmalarında da intestinal mikrobiyoma ait bakteri DNA'sı tespit edilmiştir. Bozulmuş intestinal bariyerin, bakteri ve metabolitlerinin kan dolaşımına geçişine izin vererek deriye ulaştığı ve deri homeostazisini bozduğu düşünülmektedir (250, 251). Yakın tarihli bir çalışmada bağırsak mikrobiyotası ve psoriaziste bakteri translokasyonunun ilişkisi araştırılmış,

bakteri gruplarının dengesinin bozulmasının bu durum ile ilişkili olabileceği gösterilmiş; ancak spesifik bir mikrobiyal grupta değişim tespit edilememiştir (252).

Hidradenitis süpurativa hastalarında obezite yaygın görülen bir problemdir; obezitenin hastalığın patogenezinde rol oynayan bir etken veya bir komorbidite olup olmadığı konusunda tartışmalar vardır (8, 11, 109). HS'deki kronik inflamasyon ve obezite ilişkisinin, deri ve bağırsak mikrobiyomundaki değişim ve mekanik sürtünme üzerinden olduğu düşünülmektedir (113). Obez bireylerde bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen asetat, propiyonat ve bütirat gibi kısa zincirli yağ asidi profilinin değiştiği gösterilmiştir. Kısa zincirli yağ asitleri doygunluğu kontrol eden sinyal molekülleri olarak işlev görebilir. Ayrıca bakterilerin yapısında bulunan lipopolisakkaritler ve flagellinin TLR-4 ve TLR-5 aktivasyonu yolu ile bağırsak mikrobiyomunun obezitede mevcut olan kronik subklinik bir inflamatuvar süreci başlatabileceği üzerinde durulmaktadır (253). Genetik olarak obez farelerde bağırsak mikrobiyotasında Firmicutes oranının arttığı ve Bacteroidetes oranının azaldığı gösterilmiştir (254). Benzer sonuçlar obez ve normal kilolu insanların karşılaştırıldığı çalışmalarda da gösterilmiştir. Kilo kaybı ile Firmicutes oranının azaldığı ve Bacteroidetes oranının artarak normal kilolu insanların bağırsak mikrobiyotası ile benzer kompozisyona ulaştığı sonucuna varılmıştır (255). Yakın zamanda yapılan meta-analizler ile bu iki bakteri şubesine ait değişimler doğrulanamamış, farklı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Farklı sonuçlar genotip, yaşam tarzı ve diyetteki farklılıklar ile açıklanmış ve dahası disbiyozisin obezitenin sebebi değil de sonucu olabileceği üzerinde durulmuştur (256, 257). Bizim çalışmamıza dahil edilen 15 hastanın yedisi obez sınıfta yer almaktadır. Metagenomik analiz ile HS hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında bağırsak mikrobiyomunda fark gözlenmiştir; ancak katılımcılar arasında obez olan ve olmayanlar arasında fark olup olmadığı, hasta sayısının istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç vermeyecek olması sebebiyle çalışılmamıştır. Literatürde de daha önce bu şekilde yapılmış bir çalışma yoktur. "Obezite ve HS bağırsakta disbiyozisin bir sonucu olarak mı geliyor; yoksa obezitenin bir sonucu olarak bağırsak mikrobiyomundaki değişim HS hastalığını mı tetikliyor?" sorularına yanıt vermek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hidradenitis süpürativa hastalarında sigara içme prevalansı yüksektir. Sigara içenlerde HS tedavisine zayıf yanıt alındığı ve hastalığın daha şiddetli seyrettiği gösterilmiştir (165). Aynı şekilde Crohn hastalığında da sigaranın önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (258). Sigara içiciliği ile bağırsak mikrobiyotası arasında ilişkinin hem sağlıklı insanlarda hem de Crohn hastalığı olanlarda değerlendirildiği bir kaç çalışma literatürde mevcuttur. Yakın tarihli bir çalışmada aktif olarak sigara içenlerin sigarayı bırakan ve sigara içmeyenlere kıyasla bağırsaktaki bakteri topluluklarının yapılarında farklılık olduğu, Bacteroidetes oranının arttığı, Firmicutes ve Proteobacteria oranlarının azalmış olduğu gösterilmiştir (259). Sigara içen ve içmeyen Crohn hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada sigara içen Crohn hastalarının bağırsak mikrobiyomlarında mikrobiyal çeşitlilikte azalma olduğu (260), bir başka çalışmada ise sigara içen Crohn hastalarının bağırsak mikrobiyomunda Bacteroidetes şubesinde artış tespit edilmiştir (261). Bizim çalışmamıza dahil edilen 15 hidradenitis süpürativa hastasının 13'ü aktif sigara içicisidir. Sigaranın bağırsak mikrobiyomu üzerine etkisi, HS ve Crohn hastalığının ortak patogenezinde rol oynuyor olabilir.

Çalışmamızda HS grubunda dört hasta tedavi olarak sistemik retinoid (asitretin) kullanmaktaydı. Literatürden ulaşabildiğimiz kadarı ile sistemik retinoid tedavisinin bağırsak mikrobiyomu üzerine etkisini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak retinoik asidin, bağırsakta intestinal bariyer yapısını destekleyen *Lactobacillus* türlerinin rölatif bolluğunu artırdığı bilinmektedir. Ayrıca retinoik asidin probiyotik bakteri yokluğunda in vitro olarak da epitelyal bariyer yapısını güçlendirdiği gösterilmiştir (262). Çalışmamızda sistemik retinoid tedavisi altında dahi HS hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun bağırsak mikrobiyotasında farklılık gösterilmiştir; ancak tedavi alan ve almayan hastalar ayrıca değerlendirilmemiştir.

Çalışmamıza dahil edilen hasta ve kontrol grubu katılımcı sayısının az olması; hasta grubu içerisinde obezite, sigara içiciliği ve tedavi alan hastaların ayrıca değerlendirilememesi; hastaların benzer beslenme alışkanlıklarına rağmen örnek toplanması öncesinde ortak bir diyet uygulanmamış olması ve farklı şiddetlerde HS hastalarının çalışmaya dahil edilmesi bu çalışmanın kısıtlılıklarıdır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

- Çalışmamız, hidradenitis süpürativa hastalarının bağırsak mikrobiyomlarının yeni nesil dizileme yöntemi kullanılarak metagenomik analiz ile incelendiği ilk çalışmadır.
- Çalışmamızda aynı bölgede yaşayan, benzer beslenme alışkanlıkları olan 15 hidradenitis süpürativa hastası ile yaş ve cinsiyet bakımından eş 15 sağlıklı katılımcının bağırsak mikrobiyomları analiz edildi. Gruplarda katılımcıların 5'i kadın (%33,3), 10'u (%66,6) erkekti. Yaş ortalaması 33,23 (18-57) idi.
- Çalışmamıza dahil edilen hastaların %33,3'ünün birinci derece akrabalarında hidradenitis süpürativa öyküsü vardı.
- Hasta grubunun beden kitle indeksi ortalaması $28,63 \pm 5,7 \text{ kg/m}^2$ (18-38) iken sağlıklı kontrol grubu beden kitle indeksi ortalama $24,7 \pm 2,37 \text{ kg/m}^2$ (21,3-30,2) idi. Hasta grubu ortalama beden kitle indeksi, kontrol grubu beden kitle indeksinden anlamlı olarak yüksek bulundu (**p = 0,026**). Hastaların üçte ikisi aşırı kilolu ve obezdi.
- Hastalarda sigara kullanımı ortalama $13,13 \pm 11,79$ paket/yıl (0-40) iken, kontrol grubunda $4,93 \pm 9,97$ paket/yıl (0-27) idi. Hasta grubunda sigara kullanımı kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazlaydı (**p=0,011**).
- Hidradenitis süpürativa hastalarının bağırsak mikrobiyomlarında bakteri bolluğu, zenginliği ve çeşitliliği (alfa çeşitlilik) sağlıklı insanlara kıyasla azalmıştı (**Shannon çeşitlilik indeksi, p=0,048**).
- Hidradenitis süpürativa hastalarının bağırsaklarında mikrobiyal topluluk bileşimi (beta çeşitlilik) benzer türler bulunma ve zenginliği bakımından sağlıklı insanlardan istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi (**Bray-Curtis farklılık indeksi, p= 0,01**). Grupların kendi içinde, ortak türü içerme bakımından birbirlerine en yakın bireyler sağlıklı bireyler iken, en uzak bireyler ise hasta bireylerdi (**Jaccard Distance, p=0,007**).
- Hidradenitis süpürativa hastalarının ve sağlıklı kontrol grubunun bağırsak mikrobiyomlarında şube seviyesinde dağılımı Firmicutes (%92,64 vs. %93,10), Bacteroidetes (%5,35 vs. %4,64), Actinobacteria (%0,95 vs.

%1,23), Proteobacteria (%0,52 vs. %0,4), Bacteria_unclassified (%0,4 vs. %0,54) ve Verrucomicrobia (%0,52 vs. %0,4) şeklindeydi. Hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında şubelerin bulunma oranları açısından anlamlı fark tespit edilemedi.

- Analiz yapılan tüm örneklerde Firmicutes şubesi tek başına %90'dan daha fazla bir oranda en baskın şubeydi. Bu durum Avrupa, Amerika ve Çin'den bildirilen analiz sonuçlarından farklılık göstermektedir. Çalışmamızda bağırsak mikrobiyotasında baskın olarak bulunan şubelerin oranlarındaki farklılığın etnik yapı, yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları sebebiyle ortaya çıkmış olabileceği düşünüldü.
- Cins seviyesinde hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunda *Lachnospiraceae_unclassified* (%28,85 vs. %27,35), *Ruminococcaceae_unclassified* (%10,68 vs. %11,54), *Clostridiales_unclassified* (%7,90 vs %9,07), *Roseburia* (%9,96 vs. %8,66), *Gemmiger* (4,90 vs. %4,98), *Coprococcus* (%4,81 vs. %5,39), *Blautia* (%2,49 vs. %2,31), *Ruminococcus2* (%2,78 vs. %2,42), *Fusicatenibacter* (%2,51 vs. %3,00), *Faecalibacterium* (%5,15 vs. %5,35), *Dorea* (%1,54 vs. %1,62), *Firmicutes_unclassified* (%7,90 vs. %9,07), *Dialister* (%1,28 vs. %1,43) ve *Ruminococcus* (%1,31 vs. %1,44) en bol bulunan bakterilerdi.
- Cins seviyesinde *Clostridiales_unclassified*, *Fusicatenibacter* ve *Firmicutes_unclassified* cinsi bakteriler hidradenitis süpürativa hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalmıştı (**p=0,005**, **p=0,046** ve **p=0,029**). Bu bakteri cinslerinin azalması ile bağırsak mikrobiyomundaki dengenin bozularak hidradenitis süpürativa hastalığındaki proinflatuar durumun tetiklenmiş olabileceği düşünüldü.
- Çalışmamıza dahil edilen 15 hidradenitis süpürativa hastasının 13'ü aktif sigara içicisiydi. Sigaranın bağırsak mikrobiyomu üzerine etkisinin, hidradenitis süpürativa ve Crohn hastalığının patogeneğinde yer alan ortak mekanizmalardan biri olabileceği düşünüldü.
- Çalışmamıza dahil edilen hidradenitis süpürativa grubu hastaların üçte ikisi aşırı kilolu ve obezdi. Sağlıklı kontrol grubunda ise dört katılımcı aşırı kilolu ve obez kategorisindeydi. Hidradenitis süpürativa hastalarının bağırsak

floralarında tespit edilen disbiyozisin, hem obezite hem hidradenitis süpürativa patogenezinin ilk basamağı olabileceği ya da obezitede bağırsak mikrobiyomundaki değişimin bir sonucu olarak hidradenitis süpürativa hastalığını tetikleyebileceğini düşündürmektedir. Obezite ve hidradenitis süpürativa ilişkisini mikrobiyom düzeyinde anlayabilmek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

- Bu uzmanlık tezi araştırma projesinin sonuçları, bağırsak mikrobiyomunun hidradenitis süpürativa hastalığının patogenezinde rolü olabileceğini göstermektedir.
- Bu çalışma, bağırsak mikrobiyomunun patogenezdaki rolünün daha ileri çalışmalar ile araştırılmasına öncülük edebilir.
- Çalışmamızda elde edilen sonuçların ilerleyen dönemde yeni çalışmalar ile desteklenmesi sonrasında, fekal mikrobiyota transplantasyonu gibi yeni tedavi seçenekleri gündeme gelebilir.
- Probiyotik ve prebiyotik gıda takviyeleri ile beslenme modifikasyonu gibi seçeneklerin hasta yönetiminde yardımcı tedavi seçenekleri olarak kullanılabilmesi öngörülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Vasanth V, Chandrashekar BS. Follicular occlusion tetrad. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(4):491-3.
2. Chen W, Plewig G. Should hidradenitis suppurativa/acne inversa best be renamed as "dissecting terminal hair folliculitis"? *Exp Dermatol.* 2017;26(6):544-7.
3. Gulliver W, Zouboulis CC, Prens E, Jemec GB, Tzellos T. Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016;17(3):343-51.
4. Sellheyer K, Krahl D. "Hidradenitis suppurativa" is acne inversa! An appeal to (finally) abandon a misnomer. *Int J Dermatol.* 2005;44(7):535-40.
5. Vekic DA, Frew J, Cains GD. Hidradenitis suppurativa, a review of pathogenesis, associations and management. Part 1. *Australas J Dermatol.* 2018.
6. Jemec GB, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology and scope of the problem. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(5 Suppl 1):S4-7.
7. Saunte DM, Boer J, Stratigos A, Szepletowski JC, Hamzavi I, Kim KH, et al. Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *Br J Dermatol.* 2015;173(6):1546-9.
8. Vazquez BG, Alikhan A, Weaver AL, Wetter DA, Davis MD. Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County, Minnesota. *J Invest Dermatol.* 2013;133(1):97-103.
9. Calao M, Wilson JL, Spelman L, Billot L, Rubel D, Watts AD, et al. Hidradenitis Suppurativa (HS) prevalence, demographics and management pathways in Australia: A population-based cross-sectional study. *PLoS One.* 2018;13(7):e0200683.
10. Dessinioti C, Tzanetakou V, Zisimou C, Kontochristopoulos G, Antoniou C. A retrospective study of the characteristics of patients with early-onset compared to adult-onset hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol.* 2018;57(6):687-91.
11. Revuz JE, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(4):596-601.
12. Mengesha YM, Holcombe TC, Hansen RC. Prepubertal hidradenitis suppurativa: two case reports and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 1999;16(4):292-6.
13. Jemec GB. The symptomatology of hidradenitis suppurativa in women. *Br J Dermatol.* 1988;119(3):345-50.
14. von der Werth JM, Williams HC. The natural history of hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000;14(5):389-92.

15. Canoui-Poitrine F, Revuz JE, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Clinical characteristics of a series of 302 French patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(1):51-7.
16. Revuz J. Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(9):985-98.
17. Deckers IE, van der Zee HH, Boer J, Prens EP. Correlation of early-onset hidradenitis suppurativa with stronger genetic susceptibility and more widespread involvement. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(3):485-8.
18. Naasan H, Affleck A. Atypical hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40(8):891-3.
19. Revuz J. Hidradenitis suppurativa. *Presse Med*. 2010;39(12):1254-64.
20. Kamp S, Fiehn AM, Stenderup K, Rosada C, Pakkenberg B, Kemp K, et al. Hidradenitis suppurativa: a disease of the absent sebaceous gland? Sebaceous gland number and volume are significantly reduced in uninvolved hair follicles from patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2011;164(5):1017-22.
21. Esmann S, Jemec GB. Psychosocial impact of hidradenitis suppurativa: a qualitative study. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(3):328-32.
22. Wang SC, Wang SC, Sibbald RG, Alhusayen R, Bashash M, Alavi A. Hidradenitis Suppurativa: A Frequently Missed Diagnosis, Part 1: A Review of Pathogenesis, Associations, and Clinical Features. *Adv Skin Wound Care*. 2015;28(7):325-32; quiz 33-4.
23. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhasz I, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(4):619-44.
24. Sartorius K, Killasli H, Heilborn J, Jemec GB, Lapins J, Emtestam L. Interobserver variability of clinical scores in hidradenitis suppurativa is low. *Br J Dermatol*. 2010;162(6):1261-8.
25. Sartorius K, Lapins J, Emtestam L, Jemec GB. Suggestions for uniform outcome variables when reporting treatment effects in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2003;149(1):211-3.
26. Sartorius K, Emtestam L, Jemec GB, Lapins J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol*. 2009;161(4):831-9.
27. van der Zee HH, Jemec GB. New insights into the diagnosis of hidradenitis suppurativa: Clinical presentations and phenotypes. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(5 Suppl 1):S23-6.
28. Hessam S, Scholl L, Sand M, Schmitz L, Reitenbach S, Bechara FG. A Novel Severity Assessment Scoring System for Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol*. 2018;154(3):330-5.

29. Kimball AB, Kerdel F, Adams D, Mrowietz U, Gelfand JM, Gniadecki R, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe Hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012;157(12):846-55.
30. 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;62(2):205-17.
31. Kimball AB, Jemec GB, Yang M, Kageleiry A, Signorovitch JE, Okun MM, et al. Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *Br J Dermatol.* 2014;171(6):1434-42.
32. Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidis A, Jemec GBE, Bechara FG, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1401-9.
33. Hessam S, Sand M, Gambichler T, Bechara FG. Correlation of inflammatory serum markers with disease severity in patients with hidradenitis suppurativa (HS). *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(6):998-1005.
34. Smith MK, Nicholson CL, Parks-Miller A, Hamzavi IH. Hidradenitis suppurativa: an update on connecting the tracts. *F1000Res.* 2017;6:1272.
35. Kurokawa I, Nishijima S, Kusumoto K, Senzaki H, Shikata N, Tsubura A. Immunohistochemical study of cytokeratins in hidradenitis suppurativa (acne inversa). *J Int Med Res.* 2002;30(2):131-6.
36. von Laffert M, Stadie V, Wohlrab J, Marsch WC. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: bilocated epithelial hyperplasia with very different sequelae. *Br J Dermatol.* 2011;164(2):367-71.
37. Gasparic J, Theut Riis P, Jemec GB. Recognizing syndromic hidradenitis suppurativa: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(11):1809-16.
38. Dany M, Elston D. Gene expression of sphingolipid metabolism pathways is altered in hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(2):268-73 e6.
39. Kelly G, Prens EP. Inflammatory Mechanisms in Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin.* 2016;34(1):51-8.
40. von Laffert M, Helmbold P, Wohlrab J, Fiedler E, Stadie V, Marsch WC. Hidradenitis suppurativa (acne inversa): early inflammatory events at terminal follicles and at interfollicular epidermis. *Exp Dermatol.* 2010;19(6):533-7.
41. van der Zee HH, de Ruiter L, Boer J, van den Broecke DG, den Hollander JC, Laman JD, et al. Alterations in leucocyte subsets and histomorphology in normal-appearing perilesional skin and early and chronic hidradenitis suppurativa lesions. *Br J Dermatol.* 2012;166(1):98-106.
42. Roussomoustakaki M, Dimoulios P, Chatzicostas C, Kritikos HD, Romanos J, Panayiotides JG, et al. Hidradenitis suppurativa associated with Crohn's disease

- and spondyloarthropathy: response to anti-TNF therapy. *J Gastroenterol.* 2003;38(10):1000-4.
43. van der Zee HH, de Ruyter L, van den Broecke DG, Dik WA, Laman JD, Prens EP. Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)-alpha, interleukin (IL)-1beta and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF-alpha and IL-1beta. *Br J Dermatol.* 2011;164(6):1292-8.
44. Kelly G, Hughes R, McGarry T, van den Born M, Adamzik K, Fitzgerald R, et al. Dysregulated cytokine expression in lesional and nonlesional skin in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2015;173(6):1431-9.
45. Moran B, Sweeney CM, Hughes R, Malara A, Kirthi S, Tobin AM, et al. Hidradenitis Suppurativa Is Characterized by Dysregulation of the Th17:Treg Cell Axis, Which Is Corrected by Anti-TNF Therapy. *J Invest Dermatol.* 2017;137(11):2389-95.
46. Matusiak L, Szczech J, Bieniek A, Nowicka-Suszko D, Szepietowski JC. Increased interleukin (IL)-17 serum levels in patients with hidradenitis suppurativa: Implications for treatment with anti-IL-17 agents. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(4):670-5.
47. Negus D, Ahn C, Huang W. An update on the pathogenesis of hidradenitis suppurativa: implications for therapy. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(4):275-83.
48. Thomi R, Kakeda M, Yawalkar N, Schlapbach C, Hunger RE. Increased expression of the interleukin-36 cytokines in lesions of hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(12):2091-6.
49. Thomi R, Yerly D, Yawalkar N, Simon D, Schlapbach C, Hunger RE. Interleukin-32 is highly expressed in lesions of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1358-66.
50. Schlapbach C, Yawalkar N, Hunger RE. Human beta-defensin-2 and psoriasin are overexpressed in lesions of acne inversa. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(1):58-65.
51. Wolk K, Warszawska K, Hoeflich C, Witte E, Schneider-Burrus S, Witte K, et al. Deficiency of IL-22 contributes to a chronic inflammatory disease: pathogenetic mechanisms in acne inversa. *J Immunol.* 2011;186(2):1228-39.
52. Giamarellos-Bourboulis EJ, Platzer M, Karagiannidis I, Kanni T, Nikolakis G, Ulrich J, et al. High Copy Numbers of beta-Defensin Cluster on 8p23.1, Confer Genetic Susceptibility, and Modulate the Physical Course of Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa. *J Invest Dermatol.* 2016;136(8):1592-8.
53. Hotz C, Boniotto M, Guguin A, Surenaud M, Jean-Louis F, Tisserand P, et al. Intrinsic Defect in Keratinocyte Function Leads to Inflammation in Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol.* 2016;136(9):1768-80.
54. Hunger RE, Surovy AM, Hassan AS, Braathen LR, Yawalkar N. Toll-like receptor 2 is highly expressed in lesions of acne inversa and colocalizes with C-type lectin receptor. *Br J Dermatol.* 2008;158(4):691-7.
55. Gross O, Thomas CJ, Guarda G, Tschopp J. The inflammasome: an integrated view. *Immunol Rev.* 2011;243(1):136-51.

56. Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell*. 2010;140(6):821-32.
57. Vekic DA, Frew JW, Woods J, Cains GD. Adopting the orphan: The importance of recognising hidradenitis suppurativa as a systemic auto-inflammatory disease. *Australas J Dermatol*. 2016;57(1):69-70.
58. Yazdanyar S, Jemec GB. Hidradenitis suppurativa: a review of cause and treatment. *Curr Opin Infect Dis*. 2011;24(2):118-23.
59. Nguyen TV, Cowen EW, Leslie KS. Autoinflammation: From monogenic syndromes to common skin diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(5):834-53.
60. Schlapbach C, Hanni T, Yawalkar N, Hunger RE. Expression of the IL-23/Th17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(4):790-8.
61. Tzanetakou V, Kanni T, Giatrakou S, Katoulis A, Papadavid E, Netea MG, et al. Safety and Efficacy of Anakinra in Severe Hidradenitis Suppurativa: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2016;152(1):52-9.
62. Vekic DA, Cains GD. Hidradenitis suppurativa, a review of pathogenesis, associations and management. Part 2. *Australas J Dermatol*. 2018.
63. Jemec GB. Hidradenitis suppurativa and immune dysregulation. *Br J Dermatol*. 2012;166(2):237-8.
64. Giamarellos-Bourboulis EJ, Antonopoulou A, Petropoulou C, Mouktaroudi M, Spyridaki E, Baziaka F, et al. Altered innate and adaptive immune responses in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2007;156(1):51-6.
65. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010;362(2):118-28.
66. Dreno B, Khammari A, Brocard A, Moyse D, Blouin E, Guillet G, et al. Hidradenitis suppurativa: the role of deficient cutaneous innate immunity. *Arch Dermatol*. 2012;148(2):182-6.
67. Blok JL, Li K, Brodmerkel C, Horvatovich P, Jonkman MF, Horvath B. Ustekinumab in hidradenitis suppurativa: clinical results and a search for potential biomarkers in serum. *Br J Dermatol*. 2016;174(4):839-46.
68. Kimball AB, Okun MM, Williams DA, Gottlieb AB, Papp KA, Zouboulis CC, et al. Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *N Engl J Med*. 2016;375(5):422-34.
69. Mozeika E, Pilmane M, Nurnberg BM, Jemec GB. Tumour necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinase-2 are expressed strongly in hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(3):301-4.
70. van der Zee HH, Laman JD, de Ruyter L, Dik WA, Prens EP. Adalimumab (antitumour necrosis factor-alpha) treatment of hidradenitis suppurativa ameliorates skin inflammation: an in situ and ex vivo study. *Br J Dermatol*. 2012;166(2):298-305.

71. Xu H, Xiao X, He Y, Zhang X, Li C, Mao Q, et al. Increased serum interleukin-6 levels in patients with hidradenitis suppurativa. *Postepy Dermatol Alergol.* 2017;34(1):82-4.
72. Montaudie H, Seitz-Polski B, Cornille A, Benzaken S, Lacour JP, Passeron T. Interleukin 6 and high-sensitivity C-reactive protein are potential predictive markers of response to infliximab in hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(1):156-8.
73. Hessam S, Sand M, Skrygan M, Gambichler T, Bechara FG. Inflammation induced changes in the expression levels of components of the microRNA maturation machinery Droscha, Dicer, Droscha co-factor DGRC8 and Exportin-5 in inflammatory lesions of hidradenitis suppurativa patients. *J Dermatol Sci.* 2016;82(3):166-74.
74. Hessam S, Sand M, Skrygan M, Gambichler T, Bechara FG. Expression of miRNA-155, miRNA-223, miRNA-31, miRNA-21, miRNA-125b, and miRNA-146a in the Inflammatory Pathway of Hidradenitis Suppurativa. *Inflammation.* 2017;40(2):464-72.
75. Fitzsimmons JS, Guilbert PR. A family study of hidradenitis suppurativa. *J Med Genet.* 1985;22(5):367-73.
76. Pink AE, Simpson MA, Desai N, Dafou D, Hills A, Mortimer P, et al. Mutations in the gamma-secretase genes NCSTN, PSENEN, and PSEN1 underlie rare forms of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *J Invest Dermatol.* 2012;132(10):2459-61.
77. Frew JW, Vekic DA, Woods J, Cains GD. A systematic review and critical evaluation of reported pathogenic sequence variants in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2017;177(4):987-98.
78. Wang B, Yang W, Wen W, Sun J, Su B, Liu B, et al. Gamma-secretase gene mutations in familial acne inversa. *Science.* 2010;330(6007):1065.
79. Pink AE, Simpson MA, Desai N, Trembath RC, Barker JNW. gamma-Secretase mutations in hidradenitis suppurativa: new insights into disease pathogenesis. *J Invest Dermatol.* 2013;133(3):601-7.
80. Gao M, Wang PG, Cui Y, Yang S, Zhang YH, Lin D, et al. Inversa acne (hidradenitis suppurativa): a case report and identification of the locus at chromosome 1p21.1-1q25.3. *J Invest Dermatol.* 2006;126(6):1302-6.
81. Wu C, Yang J, Zhang S, Li J, Jin H, Zhang X. A novel NCSTN gene mutation in a Chinese family with acne inversa. *Mol Genet Genomics.* 2018.
82. Nomura Y, Nomura T, Suzuki S, Takeda M, Mizuno O, Ohguchi Y, et al. A novel NCSTN mutation alone may be insufficient for the development of familial hidradenitis suppurativa. *J Dermatol Sci.* 2014;74(2):180-2.
83. Revuz JE, Jemec GB. Diagnosing Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin.* 2016;34(1):1-5.
84. Moriarty B, Pink A, Creamer D, Desai N. Hidradenitis suppurativa fulminans: a clinically distinct phenotype? *Br J Dermatol.* 2014;171(6):1576-8.

85. Frew JW, Vekic DA, Woods J, Cains GD. Phenotypic heterogeneity implies heterogeneous pathogenic pathways in hidradenitis suppurativa. *Exp Dermatol*. 2015;24(5):338-9.
86. Xu H, Xiao X, Hui Y, Zhang X, He Y, Li C, et al. Phenotype of 53 Chinese individuals with nicastrin gene mutations in association with familial hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Br J Dermatol*. 2016;174(4):927-9.
87. Canoui-Poitrine F, Le Thuaut A, Revuz JE, Viallette C, Gabison G, Poli F, et al. Identification of three hidradenitis suppurativa phenotypes: latent class analysis of a cross-sectional study. *J Invest Dermatol*. 2013;133(6):1506-11.
88. Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, Flavell R. Inflammasomes in health and disease. *Nature*. 2012;481(7381):278-86.
89. Marzano AV, Trevisan V, Gattorno M, Ceccherini I, De Simone C, Crosti C. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa (PAPASH): a new autoinflammatory syndrome associated with a novel mutation of the PSTPIP1 gene. *JAMA Dermatol*. 2013;149(6):762-4.
90. Braun-Falco M, Kovnerystyy O, Lohse P, Ruzicka T. Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH)--a new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(3):409-15.
91. Zeeli T, Padalon-Brauch G, Ellenbogen E, Gat A, Sarig O, Sprecher E. Pyoderma gangrenosum, acne and ulcerative colitis in a patient with a novel mutation in the PSTPIP1 gene. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40(4):367-72.
92. Xiao X, He Y, Li C, Zhang X, Xu H, Wang B. Nicastrin mutations in familial acne inversa impact keratinocyte proliferation and differentiation through the Notch and phosphoinositide 3-kinase/AKT signalling pathways. *Br J Dermatol*. 2016;174(3):522-32.
93. Duchatelet S, Miskinyte S, Join-Lambert O, Ungeheuer MN, Frances C, Nassif A, et al. First nicastrin mutation in PASH (pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis) syndrome. *Br J Dermatol*. 2015;173(2):610-2.
94. Hannigan GD, Grice EA. Microbial ecology of the skin in the era of metagenomics and molecular microbiology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(12):a015362.
95. Donoghue S, Vekic D, Wehrhahn M, Whitfeld M. *Staphylococcus lugdunensis*: case report and discussion. *Australas J Dermatol*. 2014;55(4):301-3.
96. Nakatsuji T, Chiang HI, Jiang SB, Nagarajan H, Zengler K, Gallo RL. The microbiome extends to subepidermal compartments of normal skin. *Nat Commun*. 2013;4:1431.
97. Ring HC, Emtestam L. The Microbiology of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016;34(1):29-35.
98. Thomas C, Rodby KA, Thomas J, Shay E, Antony AK. Recalcitrant Hidradenitis Suppurativa: An Investigation of Demographics, Surgical Management, Bacterial Isolates, Pharmacologic Intervention, and Patient-reported Health Outcomes. *Am Surg*. 2016;82(4):362-8.

99. Jahns AC, Killasli H, Nosek D, Lundskog B, Lenngren A, Muratova Z, et al. Microbiology of hidradenitis suppurativa (acne inversa): a histological study of 27 patients. *APMIS*. 2014;122(9):804-9.
100. Lapins J, Jarstrand C, Emtestam L. Coagulase-negative staphylococci are the most common bacteria found in cultures from the deep portions of hidradenitis suppurativa lesions, as obtained by carbon dioxide laser surgery. *Br J Dermatol*. 1999;140(1):90-5.
101. Highet AS, Warren RE, Staughton RC, Roberts SO. *Streptococcus milleri* causing treatable infection in perineal hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 1980;103(4):375-82.
102. Sartorius K, Killasli H, Oprica C, Sullivan A, Lapins J. Bacteriology of hidradenitis suppurativa exacerbations and deep tissue cultures obtained during carbon dioxide laser treatment. *Br J Dermatol*. 2012;166(4):879-83.
103. Guet-Revillet H, Coignard-Biehler H, Jais JP, Quesne G, Frapy E, Poiree S, et al. Bacterial pathogens associated with hidradenitis suppurativa, France. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(12):1990-8.
104. Frank KL, Del Pozo JL, Patel R. From clinical microbiology to infection pathogenesis: how daring to be different works for *Staphylococcus lugdunensis*. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(1):111-33.
105. Ring HC, Bay L, Nilsson M, Kallenbach K, Miller IM, Saunte DM, et al. Bacterial biofilm in chronic lesions of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2017;176(4):993-1000.
106. Okoye GA, Vlassova N, Olowoyeye O, Agostinho A, James G, Stewart PS, et al. Bacterial biofilm in acute lesions of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2017;176(1):241-3.
107. Kathju S, Lasko LA, Stoodley P. Considering hidradenitis suppurativa as a bacterial biofilm disease. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012;65(2):385-9.
108. Ring HC, Thorsen J, Saunte DM, Lilje B, Bay L, Riis PT, et al. The Follicular Skin Microbiome in Patients With Hidradenitis Suppurativa and Healthy Controls. *JAMA Dermatol*. 2017;153(9):897-905.
109. Gold DA, Reeder VJ, Mahan MG, Hamzavi IH. The prevalence of metabolic syndrome in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(4):699-703.
110. Kromann CB, Deckers IE, Esmann S, Boer J, Prens EP, Jemec GB. Risk factors, clinical course and long-term prognosis in hidradenitis suppurativa: a cross-sectional study. *Br J Dermatol*. 2014;171(4):819-24.
111. Kromann CB, Ibler KS, Kristiansen VB, Jemec GB. The influence of body weight on the prevalence and severity of hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol*. 2014;94(5):553-7.
112. Miller IM, Rytgaard H, Mogensen UB, Miller E, Ring HC, Ellervik C, et al. Body composition and basal metabolic rate in Hidradenitis Suppurativa: a Danish population-based and hospital-based cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(6):980-8.

113. van der Zee HH, Laman JD, Boer J, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: viewpoint on clinical phenotyping, pathogenesis and novel treatments. *Exp Dermatol*. 2012;21(10):735-9.
114. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(4):539-61; quiz 62-3.
115. Kurzen H, Kurokawa I, Jemec GB, Emtestam L, Sellheyer K, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. What causes hidradenitis suppurativa? *Exp Dermatol*. 2008;17(5):455-6; discussion 7-72.
116. de Winter K, van der Zee HH, Prens EP. Is mechanical stress an important pathogenic factor in hidradenitis suppurativa? *Exp Dermatol*. 2012;21(3):176-7.
117. Nazary M, van der Zee HH, Prens EP, Folkerts G, Boer J. Pathogenesis and pharmacotherapy of Hidradenitis suppurativa. *Eur J Pharmacol*. 2011;672(1-3):1-8.
118. Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(2):461S-5S.
119. Boer J, Nazary M, Riis PT. The Role of Mechanical Stress in Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016;34(1):37-43.
120. Yano S, Komine M, Fujimoto M, Okochi H, Tamaki K. Activation of Akt by mechanical stretching in human epidermal keratinocytes. *Exp Dermatol*. 2006;15(5):356-61.
121. Reno F, Traina V, Cannas M. Mechanical stretching modulates growth direction and MMP-9 release in human keratinocyte monolayer. *Cell Adh Migr*. 2009;3(3):239-42.
122. Ajani G, Sato N, Mack JA, Maytin EV. Cellular responses to disruption of the permeability barrier in a three-dimensional organotypic epidermal model. *Exp Cell Res*. 2007;313(14):3005-15.
123. Cherbuin T, Movahednia MM, Toh WS, Cao T. Investigation of human embryonic stem cell-derived keratinocytes as an in vitro research model for mechanical stress dynamic response. *Stem Cell Rev*. 2015;11(3):460-73.
124. Danby FW, Jemec GB, Marsch W, von Laffert M. Preliminary findings suggest hidradenitis suppurativa may be due to defective follicular support. *Br J Dermatol*. 2013;168(5):1034-9.
125. Happle R, Konig A. Smoker's boils. *Dermatology*. 2011;222(3):282-4.
126. Schrader AM, Deckers IE, van der Zee HH, Boer J, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: a retrospective study of 846 Dutch patients to identify factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(3):460-7.
127. Prens E, Deckers I. Pathophysiology of hidradenitis suppurativa: An update. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(5 Suppl 1):S8-11.
128. Shiels MS, Katki HA, Freedman ND, Purdue MP, Wentzensen N, Trabert B, et al. Cigarette smoking and variations in systemic immune and inflammation markers. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(11).

129. Hana A, Booken D, Henrich C, Gratchev A, Maas-Szabowski N, Goerdts S, et al. Functional significance of non-neuronal acetylcholine in skin epithelia. *Life Sci*. 2007;80(24-25):2214-20.
130. Shlyankevich J, Chen AJ, Kim GE, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa is a systemic disease with substantial comorbidity burden: a chart-verified case-control analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(6):1144-50.
131. Miller IM, Ellervik C, Vinding GR, Zarchi K, Ibler KS, Knudsen KM, et al. Association of metabolic syndrome and hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatol*. 2014;150(12):1273-80.
132. Egeberg A, Gislason GH, Hansen PR. Risk of Major Adverse Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Patients With Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol*. 2016;152(4):429-34.
133. Shavit E, Dreier J, Freud T, Halevy S, Vinker S, Cohen AD. Psychiatric comorbidities in 3207 patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(2):371-6.
134. Kouris A, Platsidaki E, Christodoulou C, Efstathiou V, Dessinioti C, Tzanetakou V, et al. Quality of Life and Psychosocial Implications in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology*. 2016;232(6):687-91.
135. Lee JH, Kwon HS, Jung HM, Kim GM, Bae JM. Prevalence and comorbidities associated with hidradenitis suppurativa in Korea: a nationwide population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018.
136. Ah-Weng A, Langtry JA, Velangi S, Evans CD, Douglas WS. Pyoderma gangrenosum associated with hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol*. 2005;30(6):669-71.
137. Hsiao JL, Antaya RJ, Berger T, Maurer T, Shinkai K, Leslie KS. Hidradenitis suppurativa and concomitant pyoderma gangrenosum: a case series and literature review. *Arch Dermatol*. 2010;146(11):1265-70.
138. Patel M, Cohen JM, Wright NA, Merola JF, Qureshi AA, Vleugels RA. Epidemiology of concomitant psoriasis and hidradenitis suppurativa (HS): experience of a tertiary medical center. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(4):701-2.
139. Lim DT, James NM, Hassan S, Khan MA. Spondyloarthritis associated with acne conglobata, hidradenitis suppurativa and dissecting cellulitis of the scalp: a review with illustrative cases. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(8):346.
140. Cugno M, Borghi A, Marzano AV. PAPA, PASH and PAPASH Syndromes: Pathophysiology, Presentation and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(4):555-62.
141. Thein M, Hogarth MB, Acland K. Seronegative arthritis associated with the follicular occlusion triad. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29(5):550-2.
142. Lapins J, Ye W, Nyren O, Emtestam L. Incidence of cancer among patients with hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol*. 2001;137(6):730-4.

143. Lavogiez C, Delaporte E, Darras-Vercambre S, Martin De Lassalle E, Castillo C, Mirabel X, et al. Clinicopathological study of 13 cases of squamous cell carcinoma complicating hidradenitis suppurativa. *Dermatology*. 2010;220(2):147-53.
144. Li M, Hunt MJ, Commens CA. Hidradenitis suppurativa, Dowling Degos disease and perianal squamous cell carcinoma. *Australas J Dermatol*. 1997;38(4):209-11.
145. Loo WJ, Rytina E, Todd PM. Hidradenitis suppurativa, Dowling-Degos and multiple epidermal cysts: a new follicular occlusion triad. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29(6):622-4.
146. Blok J, Jonkman M, Horvath B. The possible association of hidradenitis suppurativa and Down syndrome: is increased amyloid precursor protein expression resulting in impaired Notch signalling the missing link? *Br J Dermatol*. 2014;170(6):1375-7.
147. Richette P, Molto A, Viguier M, Dawidowicz K, Hayem G, Nassif A, et al. Hidradenitis suppurativa associated with spondyloarthritis -- results from a multicenter national prospective study. *J Rheumatol*. 2014;41(3):490-4.
148. Leybishkis B, Fasseas P, Ryan KF, Roy R. Hidradenitis suppurativa and acne conglobata associated with spondyloarthropathy. *Am J Med Sci*. 2001;321(3):195-7.
149. Kohorst JJ, Kimball AB, Davis MD. Systemic associations of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(5 Suppl 1):S27-35.
150. Steinhoff JP, Cilursu A, Falasca GF, Guzman L, Reginato AJ. A study of musculoskeletal manifestations in 12 patients with SAPHO syndrome. *J Clin Rheumatol*. 2002;8(1):13-22.
151. van der Zee HH, van der Woude CJ, Florencia EF, Prens EP. Hidradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease: are they associated? Results of a pilot study. *Br J Dermatol*. 2010;162(1):195-7.
152. Egeberg A, Jemec GBE, Kimball AB, Bachelez H, Gislasen GH, Thyssen JP, et al. Prevalence and Risk of Inflammatory Bowel Disease in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol*. 2017;137(5):1060-4.
153. Deckers IE, Benhadou F, Koldijk MJ, Del Marmol V, Horvath B, Boer J, et al. Inflammatory bowel disease is associated with hidradenitis suppurativa: Results from a multicenter cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):49-53.
154. Yadav S, Singh S, Edakkanambeth Varayil J, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, et al. Hidradenitis Suppurativa in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Cohort Study in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(1):65-70.
155. Faye O, Petit F, Poli F, Petit T, Wechsler J, Gabison G, et al., editors. Lymphedema as a complication of hidradenitis suppurativa in three patients. *Annales de dermatologie et de venerologie*; 2006.
156. Konety BR, Cooper T, Flood HD, Futrell WJ. Scrotal elephantiasis associated with hidradenitis suppurativa. *Plastic and reconstructive surgery*. 1996;97(6):1243-5.

157. Lu S, Tran TA, Jones DM, Meyer DR, Ross JS, Fisher HA, et al. Localized lymphedema (elephantiasis): a case series and review of the literature. *Journal of cutaneous pathology*. 2009;36(1):1-20.
158. Wortsman X, Revuz J, Jemec GB. Lymph nodes in hidradenitis suppurativa. *Dermatology*. 2009;219(1):22-4.
159. Gulliver W, Zouboulis CC, Prens E, Jemec GB, Tzellos T. Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2016;17(3):343-51.
160. Slade D, Powell B, Mortimer P. Hidradenitis suppurativa: pathogenesis and management. *British journal of plastic surgery*. 2003;56(5):451-61.
161. Jourabchi N, Fischer AH, Cimino-Mathews A, Waters KM, Okoye GA. Squamous cell carcinoma complicating a chronic lesion of hidradenitis suppurativa: a case report and review of the literature. *International wound journal*. 2016.
162. Yuan JT, Naik HB. Complications of hidradenitis suppurativa. *Semin Cutan Med Surg*. 2017;36(2):79-85.
163. Girouard SD, Falk RH, Rennke HG, Merola JF. Hidradenitis suppurativa resulting in systemic amyloid A amyloidosis: a case report and review of the literature. *Dermatol Online J*. 2012;18(1):2.
164. Andersen RK, Jemec GB. Treatments for hidradenitis suppurativa. *Clin Dermatol*. 2017;35(2):218-24.
165. Denny G, Anadkat MJ. The effect of smoking and age on the response to first-line therapy of hidradenitis suppurativa: An institutional retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):54-9.
166. Clemmensen OJ. Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. *Int J Dermatol*. 1983;22(5):325-8.
167. Jemec GB, Wendelboe P. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39(6):971-4.
168. Gener G, Canoui-Poitrine F, Revuz JE, Faye O, Poli F, Gabison G, et al. Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: a series of 116 consecutive patients. *Dermatology*. 2009;219(2):148-54.
169. Kimball AB, Tzellos T, Calimlim BM, Teixeira HD, Geng Z, Okun MM. Achieving Hidradenitis Suppurativa Response Score (HiSCR) Is Associated With Significant Improvement in Clinical and Patient-Reported Outcomes: Post Hoc Analysis of Pooled Data From PIONEER I and II. *Acta Derm Venereol*. 2018.
170. Robert E, Bodin F, Paul C, Konstantinou MP, Gall Y, Grolleau JL, et al. Non-surgical treatments for hidradenitis suppurativa: A systematic review. *Ann Chir Plast Esthet*. 2017;62(4):274-94.
171. Zouboulis CC, Bechara FG, Dickinson-Blok JL, Gulliver W, Horvath B, Hughes R, et al. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: A practical framework for treatment optimization - systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018.

172. Kohorst JJ, Baum CL, Otley CC, Roenigk RK, Schenck LA, Pemberton JH, et al. Surgical Management of Hidradenitis Suppurativa: Outcomes of 590 Consecutive Patients. *Dermatol Surg.* 2016;42(9):1030-40.
173. Alharbi Z, Kauczok J, Pallua N. A review of wide surgical excision of hidradenitis suppurativa. *BMC Dermatol.* 2012;12:9.
174. Lapins J, Sartorius K, Emtestam L. Scanner-assisted carbon dioxide laser surgery: a retrospective follow-up study of patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(2):280-5.
175. Mikkelsen PR, Dufour DN, Zarchi K, Jemec GB. Recurrence rate and patient satisfaction of CO₂ laser evaporation of lesions in patients with hidradenitis suppurativa: a retrospective study. *Dermatol Surg.* 2015;41(2):255-60.
176. Tierney E, Mahmoud BH, Hexsel C, Ozog D, Hamzavi I. Randomized control trial for the treatment of hidradenitis suppurativa with a neodymium-doped yttrium aluminium garnet laser. *Dermatol Surg.* 2009;35(8):1188-98.
177. Human Microbiome Project C. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012;486(7402):207-14.
178. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59-65.
179. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science.* 2006;312(5778):1355-9.
180. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* 2016;14(8):e1002533.
181. Fredricks DN, Fiedler TL, Marrazzo JM. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med.* 2005;353(18):1899-911.
182. Lozupone CA, Hamady M, Kelley ST, Knight R. Quantitative and qualitative beta diversity measures lead to different insights into factors that structure microbial communities. *Appl Environ Microbiol.* 2007;73(5):1576-85.
183. Kim BR, Shin J, Guevarra R, Lee JH, Kim DW, Seol KH, et al. Deciphering Diversity Indices for a Better Understanding of Microbial Communities. *J Microbiol Biotechnol.* 2017;27(12):2089-93.
184. Bray JR, Curtis JT. An ordination of the upland forest communities of southern Wisconsin. 1957;27(4):325-49.
185. Edgar RC. Updating the 97% identity threshold for 16S ribosomal RNA OTUs. *Bioinformatics.* 2018;34(14):2371-5.
186. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med.* 2016;8(1):51.
187. Hugon P, Dufour JC, Colson P, Fournier PE, Sallah K, Raoult D. A comprehensive repertoire of prokaryotic species identified in human beings. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(10):1211-9.

188. Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol.* 2014;32(8):834-41.
189. Rodriguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis.* 2015;26:26050.
190. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut.* 2014;63(4):559-66.
191. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108 Suppl 1:4554-61.
192. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108 Suppl 1:4586-91.
193. Simpson HL, Campbell BJ. Review article: dietary fibre-microbiota interactions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(2):158-79.
194. Del Chierico F, Vernocchi P, Dallapiccola B, Putignani L. Mediterranean diet and health: food effects on gut microbiota and disease control. *Int J Mol Sci.* 2014;15(7):11678-99.
195. Pistollato F, Sumalla Cano S, Elio I, Masias Vergara M, Giampieri F, Battino M. Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease. *Nutr Rev.* 2016;74(10):624-34.
196. Panzer AR, Lynch SV. Influence and effect of the human microbiome in allergy and asthma. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(4):373-80.
197. Kosiewicz MM, Dryden GW, Chhabra A, Alard P. Relationship between gut microbiota and development of T cell associated disease. *FEBS Lett.* 2014;588(22):4195-206.
198. Macpherson AJ, Harris NL. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2004;4(6):478-85.
199. Clarke TB, Davis KM, Lysenko ES, Zhou AY, Yu Y, Weiser JN. Recognition of peptidoglycan from the microbiota by Nod1 enhances systemic innate immunity. *Nat Med.* 2010;16(2):228-31.
200. Sirisinha S. The potential impact of gut microbiota on your health: Current status and future challenges. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2016;34(4):249-64.
201. Salem I, Ramser A, Isham N, Ghannoum MA. The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis. *Front Microbiol.* 2018;9:1459.
202. Kim YG, Udayanga KG, Totsuka N, Weinberg JB, Nunez G, Shibuya A. Gut dysbiosis promotes M2 macrophage polarization and allergic airway inflammation via fungi-induced PGE(2). *Cell Host Microbe.* 2014;15(1):95-102.

203. Levkovich T, Poutahidis T, Smillie C, Varian BJ, Ibrahim YM, Lakritz JR, et al. Probiotic bacteria induce a 'glow of health'. *PLoS One*. 2013;8(1):e53867.
204. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, Simmons WA, Zhou M, Fernandez-Sueiro JL, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med*. 1994;180(6):2359-64.
205. Hudcovic T, Stepankova R, Cebra J, Tlaskalova-Hogenova H. The role of microflora in the development of intestinal inflammation: acute and chronic colitis induced by dextran sulfate in germ-free and conventionally reared immunocompetent and immunodeficient mice. *Folia Microbiol (Praha)*. 2001;46(6):565-72.
206. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(34):13780-5.
207. Andoh A, Kuzuoka H, Tsujikawa T, Nakamura S, Hirai F, Suzuki Y, et al. Multicenter analysis of fecal microbiota profiles in Japanese patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol*. 2012;47(12):1298-307.
208. Ott SJ, Musfeldt M, Wenderoth DF, Hampe J, Brant O, Folsch UR, et al. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut*. 2004;53(5):685-93.
209. Joossens M, Huys G, Cnockaert M, De Preter V, Verbeke K, Rutgeerts P, et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut*. 2011;60(5):631-7.
210. Sokol H, Seksik P, Furet JP, Firmesse O, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, et al. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(8):1183-9.
211. Eppinga H, Sperna Weiland CJ, Thio HB, van der Woude CJ, Nijsten TE, Peppelenbosch MP, et al. Similar Depletion of Protective *Faecalibacterium prausnitzii* in Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease, but not in Hidradenitis Suppurativa. *J Crohns Colitis*. 2016;10(9):1067-75.
212. Martinez-Medina M, Aldeguer X, Lopez-Siles M, Gonzalez-Huix F, Lopez-Oliu C, Dahbi G, et al. Molecular diversity of *Escherichia coli* in the human gut: new ecological evidence supporting the role of adherent-invasive *E. coli* (AIEC) in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(6):872-82.
213. Huda-Faujan N, Abdulamir AS, Fatimah AB, Anas OM, Shuhaimi M, Yazid AM, et al. The impact of the level of the intestinal short chain Fatty acids in inflammatory bowel disease patients versus healthy subjects. *Open Biochem J*. 2010;4:53-8.
214. Paramsothy S, Paramsothy R, Rubin DT, Kamm MA, Kaakoush NO, Mitchell HM, et al. Faecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2017;11(10):1180-99.
215. Chen T, Zhou Q, Zhang D, Jiang F, Wu J, Zhou JY, et al. Effect of Faecal Microbiota Transplantation for Treatment of *Clostridium difficile* Infection in

- Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Crohns Colitis*. 2018;12(6):710-7.
216. Opazo MC, Ortega-Rocha EM, Coronado-Arrazola I, Bonifaz LC, Boudin H, Neunlist M, et al. Intestinal Microbiota Influences Non-intestinal Related Autoimmune Diseases. *Front Microbiol*. 2018;9:432.
217. Lin P. The role of the intestinal microbiome in ocular inflammatory disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018;29(3):261-6.
218. Yan HM, Zhao HJ, Guo DY, Zhu PQ, Zhang CL, Jiang W. Gut microbiota alterations in moderate to severe acne vulgaris patients. *J Dermatol*. 2018;45(10):1166-71.
219. Deng Y, Wang H, Zhou J, Mou Y, Wang G, Xiong X. Patients with Acne Vulgaris Have a Distinct Gut Microbiota in Comparison with Healthy Controls. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(8):783-90.
220. Noureldein MH, Eid AA. Gut microbiota and mTOR signaling: Insight on a new pathophysiological interaction. *Microb Pathog*. 2018;118:98-104.
221. Rokowska-Waluch A, Pawlaczyk M, Cybulski M, Zurawski J, Kaczmarek M, Michalak M, et al. Stressful Events and Serum Concentration of Substance P in Acne Patients. *Ann Dermatol*. 2016;28(4):464-9.
222. Lee WJ, Jung HD, Lee HJ, Kim BS, Lee SJ, Kim DW. Influence of substance-P on cultured sebocytes. *Arch Dermatol Res*. 2008;300(6):311-6.
223. Arck P, Handjiski B, Hagen E, Pincus M, Bruenahl C, Bienenstock J, et al. Is there a 'gut-brain-skin axis'? *Exp Dermatol*. 2010;19(5):401-5.
224. Song H, Yoo Y, Hwang J, Na YC, Kim HS. Faecalibacterium prausnitzii subspecies-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(3):852-60.
225. Johnson CC, Ownby DR. The infant gut bacterial microbiota and risk of pediatric asthma and allergic diseases. *Transl Res*. 2017;179:60-70.
226. Scher JU, Ubeda C, Artacho A, Attur M, Isaac S, Reddy SM, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(1):128-39.
227. Huang L, Gao R, Yu N, Zhu Y, Ding Y, Qin H. Dysbiosis of gut microbiota was closely associated with psoriasis. *Sci China Life Sci*. 2018.
228. Tan L, Zhao S, Zhu W, Wu L, Li J, Shen M, et al. The Akkermansia muciniphila is a gut microbiota signature in psoriasis. *Exp Dermatol*. 2018;27(2):144-9.
229. Hidalgo-Cantabrana C, Gomez J, Delgado S, Requena-Lopez S, Queiro-Silva R, Margolles A, et al. Gut microbiota dysbiosis in a cohort of psoriasis patients. *Br J Dermatol*. 2019.
230. Matsuoka K, Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Semin Immunopathol*. 2015;37(1):47-55.

231. Ma HQ, Yu TT, Zhao XJ, Zhang Y, Zhang HJ. Fecal microbial dysbiosis in Chinese patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2018;24(13):1464-77.
232. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308(5728):1635-8.
233. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011;334(6052):105-8.
234. Neslisah R, Emine AY. Energy and nutrient intake and food patterns among Turkish university students. *Nutr Res Pract*. 2011;5(2):117-23.
235. Masallat D, Moemen DJAJMR. Gut bacterial microbiota in psoriasis: A case control study. 2016;10(33):1337-43.
236. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol*. 2018;11(1):1-10.
237. Lopetuso LR, Scaldaferri F, Petito V, Gasbarrini A. Commensal Clostridia: leading players in the maintenance of gut homeostasis. *Gut Pathog*. 2013;5(1):23.
238. Geuking MB, Cahenzli J, Lawson MA, Ng DC, Slack E, Hapfelmeier S, et al. Intestinal bacterial colonization induces mutualistic regulatory T cell responses. *Immunity*. 2011;34(5):794-806.
239. Takada T, Kurakawa T, Tsuji H, Nomoto K. *Fusicatenibacter saccharivorans* gen. nov., sp. nov., isolated from human faeces. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2013;63(Pt 10):3691-6.
240. Jin M, Kalainy S, Baskota N, Chiang D, Deehan EC, McDougall C, et al. Faecal microbiota from patients with cirrhosis has a low capacity to ferment non-digestible carbohydrates into short-chain fatty acids. *Liver Int*. 2019.
241. Takeshita K, Mizuno S, Mikami Y, Sujino T, Saigusa K, Matsuoka K, et al. A Single Species of Clostridium Subcluster XIVa Decreased in Ulcerative Colitis Patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(12):2802-10.
242. Fu Y, Lee CH, Chi CC. Association of Psoriasis With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2018;154(12):1417-23.
243. Thomas CM, Versalovic JJGm. Probiotics-host communication: Modulation of signaling pathways in the intestine. 2010;1(3):148-63.
244. Forbes JD, Van Domselaar G, Bernstein CN. The Gut Microbiota in Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Front Microbiol*. 2016;7:1081.
245. Konig J, Wells J, Cani PD, Garcia-Rodenas CL, MacDonald T, Mercenier A, et al. Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7(10):e196.

246. Meijer K, de Vos P, Priebe MG. Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: what relevance for health? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(6):715-21.
247. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermudez-Humaran LG, Gratadoux JJ, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(43):16731-6.
248. Sokol H, Seksik P. The intestinal microbiota in inflammatory bowel diseases: time to connect with the host. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010;26(4):327-31.
249. Machiels K, Joossens M, Sabino J, De Preter V, Arijis I, Eeckhaut V, et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2014;63(8):1275-83.
250. Ramirez-Bosca A, Navarro-Lopez V, Martinez-Andres A, Such J, Frances R, Horga de la Parte J, et al. Identification of Bacterial DNA in the Peripheral Blood of Patients With Active Psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2015;151(6):670-1.
251. O'Neill CA, Monteleone G, McLaughlin JT, Paus R. The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications. *Bioessays*. 2016;38(11):1167-76.
252. Codoner FM, Ramirez-Bosca A, Climent E, Carrion-Gutierrez M, Guerrero M, Perez-Orquin JM, et al. Gut microbial composition in patients with psoriasis. *Sci Rep*. 2018;8(1):3812.
253. Pekkala S, Munukka E, Kong L, Pollanen E, Autio R, Roos C, et al. Toll-like receptor 5 in obesity: the role of gut microbiota and adipose tissue inflammation. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23(3):581-90.
254. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(31):11070-5.
255. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444(7122):1022-3.
256. Sze MA, Schloss PD. Looking for a Signal in the Noise: Revisiting Obesity and the Microbiome. *MBio*. 2016;7(4).
257. Walters WA, Xu Z, Knight R. Meta-analyses of human gut microbes associated with obesity and IBD. *FEBS Lett*. 2014;588(22):4223-33.
258. Principi M, Cassano N, Contaldo A, Iannone A, Losurdo G, Barone M, et al. Hydradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease: An unusual, but existing association. *World J Gastroenterol*. 2016;22(20):4802-11.
259. Lee SH, Yun Y, Kim SJ, Lee EJ, Chang Y, Ryu S, et al. Association between Cigarette Smoking Status and Composition of Gut Microbiota: Population-Based Cross-Sectional Study. *J Clin Med*. 2018;7(9).

260. Opstelten JL, Plassais J, van Mil SW, Achouri E, Pichaud M, Siersema PD, et al. Gut Microbial Diversity Is Reduced in Smokers with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(9):2070-7.
261. Benjamin JL, Hedin CR, Koutsoumpas A, Ng SC, McCarthy NE, Prescott NJ, et al. Smokers with active Crohn's disease have a clinically relevant dysbiosis of the gastrointestinal microbiota. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(6):1092-100.
262. Abdelhamid L, Luo XM. Retinoic Acid, Leaky Gut, and Autoimmune Diseases. *Nutrients.* 2018;10(8).