



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

HİDRADENİTİS SÜPÜRATİVA TANILI HASTALARDA  
TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR-ALFA GEN POLİMORFİZMİNİN  
İNCELENMESİ

Dr. Beril YEL AYDINOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2024





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

HİDRADENİTİS SÜPÜRATİVA TANILI HASTALARDA  
TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR-ALFA GEN POLİMORFİZMİNİN  
İNCELENMESİ

Dr. Beril YEL AYDINOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Neslihan AKDOĞAN

ANKARA  
2024

## YAYINLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü 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.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. <sup>(1)</sup>
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 6 ay ertelenmiştir. <sup>(2)</sup>
- o Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir.

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

Dr. Beril YEL AYDINOĞLU

*1“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”*

(1) *Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.*

(2) *Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.*

(3) *Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir \*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlerle ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir. Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir*

\* Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.

## 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 normalara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, tez danışmanım Doç. Dr. Neslihan Akdoğan danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Dr. Beril YEL AYDINOğLU

## TEŞEKKÜR

Tez hazırlama sürecimin her aşamasında ve uzmanlık eğitimim boyunca desteğini benden esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam Doç. Dr. Neslihan Akdoğan'a;

Asistanlığım süresince eğitimimde büyük emekleri olan, tecrübelerini benimle paylaşan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Ayşen Karaduman'a, Prof. Dr. Gonca Elçin'e, Prof. Dr. Sibel Ersoy Evans'a, Prof. Dr. Sibel Doğan Günaydın'a, Doç. Dr. Duygu Gülseren'e ve Doç. Dr. Başak Yalıcı Armağan'a;

Tez hazırlama sürecimdeki önemli katkıları nedeniyle değerli hocalarım Prof. Dr. Nurten Akarsu'ya ve Dr. Öğr. Üyesi Ceren Damla Durmaz Özdiñ'e;

Tez hazırlama sürecimdeki özverili çalışması ve sarf ettiği emekleri nedeniyle Arş. Gör. Dr. Hatice Gündoğan'a;

Tezimin istatistiksel analizinde desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Erdem Karabulut'a;

Tez çalışmamın hayata geçmesinde maddi olarak destek olan Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne;

Asistanlık hayatımın en güzel zamanlarını birlikte geçirdiğim, birbirinden güzel ve unutulmaz anılar biriktirmeme vesile olan değerli arkadaşlarım Tuğçe Arslan, Adem Jarbou, Fethi Zaid, Hüseyin Berk Yalçın, Halime Nur Holoğlu Bulut, Batuhan Kerem Balan ve Metin Zeyrek'e;

Tez hazırlama sürecimin her aşamasında ve her zaman desteğini hissettiğim sevgili eşim Hasan Şamil Aydınoğlu'na;

Hayatım boyunca her zaman yanımda ve bana destek olan biricik aileme, annem Leyla Yel'e ve babam Satılmış Yel'e sonsuz teşekkür ederim.

Beril Yel Aydınoğlu

Aralık 2024

## ÖZET

**Yel Aydınoglu B., Hidradenitis Süpürativa Tanılı Hastalarda Tümör Nekrozis Faktör-Alfa Gen Polimorfizminin İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları, Uzmanlık Tezi. Ankara, 2024.**

Hidradenitis süpürativa (HS), vücudun apokrin ter bezlerinden zengin kıvrım bölgelerinde, tekrarlayan ağrılı nodül, sinüs traktı ve skar oluşumu ile karakterize derinin kronik, inflamatuvar bir hastalığıdır. Hastalığın etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber, genetik, sigara ve obezite gibi çevresel faktörlerin etkisiyle tetiklenen pilosebace-apokrin ünitedeki hiperkeratoz ve inflamasyon hastalık oluşumunda rol oynamaktadır. HS patogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla TNF-alfa'nın patogenezi önemli rollere sahip olduğu gösterilmiştir ve anti-TNF tedavi kılavuzlarında yerini almıştır. Ancak zaman içerisinde HS hastalarında tedavi yanıtlarında ve hastalık şiddetindeki farklılıkların TNF gen polimorfizmleri ile ilişkili olabileceği düşüncesi yaygınlaşmıştır. Biz de bu çalışmamız ile TNF gen polimorfizmi ile hastalığa yatkınlık ve hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık. Bu amaçla 87 HS hastası, 89 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmıştır. TNF geninin promotor bölgesindeki -376 G>A, -308 G>A ve -238 G>A polimorfizmleri değerlendirilmiş olup, her üç bölgede de polimorfizm varlığı açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p = 0.243$ ,  $p = 0.841$  ve  $p = 0.187$ ). Hastaların klinik özellikleri ve polimorfizmler arasındaki ilişki incelendiğinde ise -376 G>A, -308 G>A ve -238 G>A polimorfizmlerinin varlığıyla hastalık fenotipi ve şiddeti arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Çalışmamızın sonucuna göre, TNF geninin promotor bölgesindeki -376 G>A, -308 G>A ve -238 G>A polimorfizmlerinin varlığının Türk toplumunda HS için yatkınlık oluşturmadığı ve hastalık şiddeti ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu çalışma bildiğimiz kadarıyla Türk toplumunda HS ve TNF gen polimorfizmi ilişkisinin incelendiği ilk çalışmadır.

**Anahtar kelimeler:** Hidradenitis süpürativa, TNF-alfa, TNF gen polimorfizmi

**Destekleyen Kuruluş:** Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (ID:21123)

## ABSTRACT

**Yel Aydınöğlu B., Investigation of Tumor Necrosis Factor-Alpha Gene Polymorphisms in Patients with Hidradenitis Suppurativa. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Dermatology and Venereology, Specialty Thesis. Ankara, 2024.** Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic inflammatory skin disease characterized by recurrent painful nodules, sinus tracts, and scar formation in areas with a high density of apocrine sweat glands. While the exact pathogenesis is not fully understood, it is believed to be triggered by a combination of genetic factors and environmental factors such as smoking and obesity, leading to hyperkeratosis and inflammation in the pilosebaceous-apocrine unit. As our understanding of the pathogenesis of HS has improved, TNF-alpha has been shown to play significant roles in the disease, and anti-TNF therapy has become part of clinical guidelines. However, it is increasingly thought that variations in TNF gene polymorphisms might be related to differences in treatment responses and disease severity over time. The aim of this study was to investigate the relationship between TNF gene polymorphisms and susceptibility to the disease as well as disease severity. For this purpose, 87 HS patients were compared with 89 healthy controls. The polymorphisms -376 G>A, -308 G>A, and -238 G>A in the promoter region of the TNF gene were analyzed. No statistically significant differences were found between the patient and control groups regarding the presence of these polymorphisms in any of the three regions ( $p = 0.243$ ,  $p = 0.841$ , and  $p = 0.187$ , respectively). When the relationship between clinical features and polymorphisms was examined, no significant association was found between the presence of these polymorphisms and disease phenotype or severity. The results indicate that the presence of -376 G>A, -308 G>A, and -238 G>A polymorphisms does not contribute to susceptibility to HS or its severity in this population. To the best of our knowledge, this study is the first to investigate the relationship between HS and TNF gene polymorphisms in the Turkish population.

**Keywords:** Hidradenitis süpürativa, TNF-alpha, TNF gene polymorphism

**Supported by:** Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (ID:21123)



**İÇİNDEKİLER**

<b>YAYINLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI</b>	<b>iii</b>
<b>ETİK BEYAN</b>	<b>iv</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>v</b>
<b>ÖZET</b>	<b>vi</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>vii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>viii</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>	<b>x</b>
<b>ŞEKİLLER</b>	<b>xiv</b>
<b>RESİMLER</b>	<b>xv</b>
<b>TABLolar</b>	<b>xvi</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
<b>2.1. Hidradenitis Süpürativa</b>	<b>3</b>
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Giriş	3
2.1.3. Epidemiyoloji	4
2.1.4. Etyopatogenez	5
2.1.5. Klinik Bulgular	16
2.1.6. Klinik Fenotipler	17
2.1.7. Tanı ve Ayırıcı Tanı	18
2.1.8. Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi	19
2.1.9. Hidradenitis Süpürativa ve Eşlik Eden Komorbiditeler	26
2.1.10. Hidradenitis Süpürativa ile İlişkili Komplikasyonlar	29
2.1.11. Tedavi	31
<b>2.2. Tümör Nekrozis Faktör-alfa ve Hidradenitis Süpürativa</b>	<b>39</b>
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>42</b>
<b>3.1. Örnek ve Verilerin Toplanması</b>	<b>42</b>
<b>3.2. Periferik Kandan DNA İzolasyonu ve Kantitasyonu</b>	<b>43</b>
<b>3.3. TNF Genine Yönelik Dizi Analizi</b>	<b>43</b>
3.3.1. Primerlerin Tasarlanması	44

3.3.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu	44
3.3.3. PCR Ürünlerinin Agaroz Jelde Yürütülmesi	45
3.3.4. PCR Ürün Pürifikasyonu	45
3.3.5. Dizi Analizi Reaksiyonu	46
3.3.6. Dizi Analizi Reaksiyonu Sonrası Ürünlerin Pürifikasyonu	46
3.3.7. Kapiller Elektroforez	47
3.3.8. TNF Geni rs1800750, rs1800629 ve rs361525 Varyantlarının Analizi	47
<b>3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi</b>	<b>47</b>
<b>3.5. Etik Kurul Onayı</b>	<b>48</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>49</b>
4.1. Katılımcıların Demografik Özellikleri	49
4.2. Hidradenitis Süpürativa Hastalarının Klinik Özellikleri	51
4.3. Vaka ve Kontrol Gruplarında TNF Gen Polimorfizmi Sonuçları	57
4.4. Hidradenitis Süpürativa Hastalarının Klinik Özelliklerinin TNF Gen Polimorfizmi ile İlişkisi	61
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>65</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER</b>	<b>73</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>75</b>
<b>8. EKLER</b>	<b>95</b>
EK 1. Veri Toplama Formu	95
EK 2. Sağlık Bilimleri Araştırma Etik Kurul Onayı	96

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>A/A</b>	: Adenin/Adenin
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>Ach</b>	: Asetilkolin
<b>AIŞİ</b>	: Akne İnversa Şiddet İndeksi (Acne Inversa Severity Index)
<b>AI</b>	: Akne inversa
<b>Akt</b>	: Protein kinaz B
<b>AMP</b>	: Antimikrobiyal peptid
<b>APH-1</b>	: Anterior pharynx-defective 1
<b>Ark.</b>	: Arkadaşları
<b>BMI</b>	: Beden kitle indeksi (Body mass index)
<b>°C</b>	: Selsiyus derece
<b>cAMP</b>	: Siklik adenzin monofostat
<b>CARD15</b>	: Kaspaz Aktivasyon Bölgesi 15 (Caspase Recruitment Domain 15)
<b>cm</b>	: Santimetre
<b>CO<sub>2</sub></b>	: Karbon dioksit
<b>CXCL</b>	: C-X-C Motifli Kemokin Ligandı
<b>DAMP</b>	: Hasar ile İlişkili Moleküler Patern (Damage associated molecular pattern)
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>DYKİ</b>	: Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi
<b>EDTA</b>	: Etilendiamintetraasetik asit
<b>EGFR</b>	: Epidermal büyüme faktörü reseptörü (Epidermal growth factor receptor)
<b>Fc</b>	: Fragment, crystallizable
<b>FDA</b>	: ABD Gıda ve İlaç İdaresi Kurumu (Food and Drug Administration)
<b>G/A</b>	: Guanin/Adenin
<b>G/G</b>	: Guanin/Guanin
<b>HBV</b>	: Hepatit B virüsü
<b>HCV</b>	: Hepatit C virüsü
<b>HIV</b>	: İnsan immün yetmezlik virüsü

<b>HiSCR</b>	: Hidradenitis Süpürativa Klinik Yanıtı (Hidradenitis Suppurativa Clinical Score)
<b>HLA</b>	: İnsan lökosit antijeni (Human leukocyte antigen)
<b>HS</b>	: Hidradenitis Süpürativa
<b>HS4</b>	: Hidradenitis Süpürativa Şiddet Skorum Sistemi (Hidradenitis Suppurativa Severity Score System)
<b>HS-PGA</b>	: Hidradenitis Süpürativa Hekimin Global Değerlendirmesi (Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment)
<b>HSŞİ</b>	: Hidradenitis Süpürativa Şiddet İndeksi (Hidradenitis Suppurativa Severity Index)
<b>HWE</b>	: Hardy-Weinberg Dengesi (Hardy-Weinberg equilibrium)
<b>IFN-gamma</b>	: İnterferon gamma
<b>IgA</b>	: İmmünglobulin A
<b>IgG</b>	: İmmünglobulin G
<b>IHS4</b>	: Uluslararası Hidradenitis Süpürativa Şiddeti Skorum Sistemi (The International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System)
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>IPL</b>	: Yoğun atımlı ışık (Intense pulsed light)
<b>IV</b>	: İntrevenöz
<b>İBH</b>	: İnflamatuar bağırsak hastalığı
<b>kg</b>	: Kilogram
<b>MEFV</b>	: Ailesel akdeniz ateşi geni (Mediterranean fever gene)
<b>mg</b>	: Miligram
<b>mL</b>	: Mililitre
<b>MMP</b>	: Matriks metalloproteinaz
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>mTOR</b>	: Mammalian Target of Rapamycin
<b>n</b>	: Sayı
<b>NCSTN</b>	: Nikastrin geni
<b>NdYAG</b>	: Neodimyum katkılı itriyum alüminyum granat (Neodymium-doped yttrium aluminum garnet)
<b>NET</b>	: Nötrofil ekstraselüler tuzak

<b>NK hücre</b>	: Doğal öldürücü hücre (Natural killer cell)
<b>NLRP3</b>	: Nod Benzeri Reseptör Proteini 3 (NOD-like receptor protein 3)
<b>NOD2</b>	: Nükleotid bağlanma ve oligomerizasyon bölgesi-2 (Nucleotide-binding and oligomerization domain-2)
<b>NRS</b>	: Numeric rating scale
<b>OD</b>	: Otozomal dominant
<b>OKS</b>	: Oral kontraseptif
<b>Ort.</b>	: Ortalama
<b>PAPASH</b>	: Piyojenik artrit, akne, piyoderma gangrenozum ve hidradenitis süpürativa
<b>PASH</b>	: Piyoderma gangrenozum, akne, hidradenitis süpürativa
<b>PCR</b>	: Polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase chain reaction)
<b>PG</b>	: Piyoderma gangrenozum
<b>PI3K</b>	: Fosfoinositid-3 Kinaz
<b>PKOS</b>	: Polikistik over sendromu
<b>PSEN1</b>	: Presenilin-1
<b>PSENE2</b>	: Presenilin güçlendirici-2 (Presenilin enhancer-2)
<b>PSTPIP1</b>	: Prolin-serin-treonin fosfataz interaktif protein 1
<b>RA</b>	: Reseptör antagonisti
<b>SAA</b>	: Serum amiloid A
<b>SAHS</b>	: Hidradenitis Süpürativa Şiddet Değerlendirmesi (Severity Assessment of Hidradenitis Suppurativa)
<b>SAPHO</b>	: Sinovit, akne, püstüloz, hiperosteoz, osteit
<b>S. aureus</b>	: Stafilokokkus aureus
<b>SNP</b>	: Tek nükleotid polimorfizmi (Single nucleotide polymorphism)
<b>SPSS</b>	: Sosyal Bilimler İstatistik Programı (Statistical Package for Social Sciences)
<b>SS</b>	: Standart sapma
<b>ssp.</b>	: Alt türler (Subspecies)
<b>TBE</b>	: Tris-Borat-EDTA
<b>Th</b>	: Yardımcı T hücreler (T helper hücreler)
<b>TLR-2</b>	: Toll-benzeri reseptör 2 (Toll-like receptor-2)

<b>TNF-alfa</b>	: Tumor nekrosis faktor-alfa
<b>TNFR</b>	: Tumor nekrosis faktor reseptor
<b><math>\mu</math>L</b>	: Mikrolitre
<b><math>\mu</math>g</b>	: Mikrogram

**ŞEKİLLER**

<b>Şekil</b>		<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 4.1.</b>	-376 G/G (rs1800750) dizisinin elektroferogram görüntüsü.	57
<b>Şekil 4.2.</b>	-238 G/A (rs361525) polimorfizminin elektroferogram görüntüsü.	58
<b>Şekil 4.3.</b>	-238 A/A (rs361525) polimorfizminin elektroferogram görüntüsü.	58

**RESİMLER**

<b>Resim</b>	<b>Sayfa</b>
<b>Resim 2.1.</b> Hurley evrelemesine ait klinik resimler: A) Hurley evre I hasta; B) Hurley evre II hasta; C) Hurley evre III hasta	20



## TABLOLAR

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 2.1.</b> Hurley Evrelemesi	20
<b>Tablo 2.2.</b> Modifiye Hurley Evrelemesi	21
<b>Tablo 2.3.</b> Sartorius ve Modifiye Sartorius Skorlama Sistemi	23
<b>Tablo 2.4.</b> Uluslararası Hidradenitis Süpürativa Şiddeti Skorlama Sistemi	24
<b>Tablo 2.5.</b> Hidradenitis Süpürativa Hekimin Global Değerlendirmesi	24
<b>Tablo 2.6.</b> Hidradenitis Süpürativa Şiddet İndeksi (HSSİ)	25
<b>Tablo 2.7.</b> Akne İnversa Şiddet İndeksi (AİŞİ)	25
<b>Tablo 3.1.</b> TNF geninin ilgili bölgesini çoğaltmak için kullanılan primer dizileri.	44
<b>Tablo 3.2.</b> PCR koşulları.	45
<b>Tablo 3.3.</b> Dizi analizi reaksiyonunda kullanılan kimyasallar ve miktarları.	46
<b>Tablo 3.4.</b> Dizi analizi reaksiyonunda uygulanan sıcaklık ve süreler.	46
<b>Tablo 4.1.</b> Vaka ve kontrol grubunun demografik özellikleri.	51
<b>Tablo 4.2.</b> Hidradenitis süpürativa hastalarına ait klinik bilgiler.	51
<b>Tablo 4.3.</b> Hastaların cinsiyete göre klinik özellikleri.	53
<b>Tablo 4.4.</b> Hastaların Hurley evresine göre klinik özellikleri.	54
<b>Tablo 4.5.</b> Vaka ve kontrol grubunun TNF geninin promotor bölgesindeki -376 (rs1800750) G>A polimorfizmlerinin karşılaştırılması.	59
<b>Tablo 4.6.</b> Vaka ve kontrol grubunun TNF geninin promotor bölgesindeki -308 (rs1800629) G>A polimorfizmlerinin karşılaştırılması.	59
<b>Tablo 4.7.</b> Vaka ve kontrol grubunun TNF geninin promotor bölgesindeki -238 (rs361525) G>A polimorfizmlerinin karşılaştırılması.	60
<b>Tablo 4.8.</b> TNF haplotiplerinin vaka ve kontrol grubundaki dağılımları.	60
<b>Tablo 4.9.</b> TNF gen polimorfizmleri ve HS aile öyküsü arasındaki ilişki.	61
<b>Tablo 4.10.</b> TNF geninin promotor bölgesindeki -376 G>A (rs1800750) polimorfizmi ile HS klinik özellikleri arasındaki ilişki.	62
<b>Tablo 4.11.</b> TNF geninin promotor bölgesindeki -308 G>A (rs1800629) polimorfizmi ile HS klinik özellikleri arasındaki ilişki.	63
<b>Tablo 4.12.</b> TNF geninin promotor bölgesindeki -238 G>A (rs361525) polimorfizmi ile HS klinik özellikleri arasındaki ilişki.	64

## 1. GİRİŞ

Hidradenitis süpurativa, aksilla, inguinal ve anogenital bölge gibi vücudun apokrin ter bezlerinden zengin kıvrım bölgelerinde, tekrarlayan ağrılı nodül, fistül, sinüs traktı ve skar oluşumu ile karakterize derinin kronik, inflamatuvar bir hastalığıdır (1). Hastalık sıklıkla puberte sonrasında başlamaktadır (2). Hastalığın prevalansının 0.00033% ile 4.10% arasında olduğu tahmin edilmektedir (1). Hastalığın etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber, bazı genetik faktörler ve sigara, obezite gibi çevresel faktörlerin etkisiyle tetiklenen pilolosebase-apokrin ünitedeki foliküler hiperkeratoz ve inflamasyon hastalığın oluşumunda rol oynamaktadır (1). Foliküler infundibulumda hiperkeratinizasyon ve epitel hiperplazisi sonucunda foliküler oklüzyon meydana gelmektedir ve bu durum folikül içerisinde sebum, hücresel debrisin birikmesine, bakteri proliferasyonuna ve sonuç olarak foliküler dilatasyon, rüptür ve inflamasyona yol açmaktadır (1).

TNF-alfa, endotel aktivasyonu ve inflamatuvar hücre göçü, Th1 ve Th17 aracılı inflamasyon ve IL-17, IFN-gama gibi inflamatuvar sitokinlerde artış, antiinflamatuvar etkinliğe sahip olan adiponektin düzeylerinde azalma, foliküler hiperkeratinizasyon, MMP aracılı doku yıkımı ve daha birçok tam olarak aydınlığa kavuşmamış mekanizmada rol oynayarak HS patogeneziye katkıda bulunmaktadır. TNF-alfanın patogeneziye rolünün daha iyi anlaşılmasıyla anti-TNF tedavi seçenekleri kılavuzlarda yerini almıştır. Zaman içerisinde hastalar arasında hastalık fenotipinde ve anti-TNF tedavi yanıtında farklılıklar gözlenmiş olup, bu durum TNF geninin dikkat çekmesine yol açmıştır. TNF genindeki tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) son yıllarda birçok araştırmaya konu olmuştur. Dermatoloji alanında da psoriasis, Behçet gibi kronik inflamasyon ile seyreden hastalıklarda, TNF gen polimorfizmlerinin hastalığa yatkınlık ve hastalık şiddetiyle ilişkisi araştırmalara konu olmaktadır.

HS ve TNF gen polimorfizmlerinin ilişkisi de son yıllarda araştırmalara konu olmaktadır. HS hastaları ile yapılan bir çalışmada, TNF geninin promotor bölgesindeki -376 G>A, -238 G>A ve -308 G>A tek nükleotid polimorfizmleri incelenmiş olup, TNF genindeki bu polimorfizmlerin hastalığa yatkınlık yarattığı sonucuna varılmıştır.

Aynı zamanda bu polimorfizmlerin varlığı, hastalık şiddeti ve anti-TNF tedaviye azalmış yanıtla da ilişkili bulunmuştur (3, 4).

Biz de çalışmamızda Türk toplumundaki HS tanılı hastalar ve sağlıklı kontroller arasında TNF geninin promotor bölgesindeki -376 G>A, -238 G>A ve -308 G>A tek nükleotid polimorfizmlerini karşılaştırarak, bu polimorfizmlerin hastalığa yatkınlık, hastalık fenotipi ve şiddeti ile ilişkisini göstermeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hidradenitis Süpürativa

#### 2.1.1. Tarihçe

Hidradenitis süpürativa, diğer isimleri ile akne inversa veya Verneuil'in hastalığı, ilk olarak 1839 senesinde Fransız anatomist ve cerrah Alfred-Armand-Louis-Marie Velpeau tarafından aksilla ve perianal bölgede apseleri olan bir hastada bildirilmiştir. Daha sonrasında hastalığın Verneuil'in hastalığı olarak da anılmasına sebep olan Fransız cerrah Aristide Auguste Stanislas Verneuil, 1854 yılında ter bezleri ve HS arasında ilişkiyi öne sürmüştür ve hastalık ter bezlerinde pürülan inflamasyon anlamına gelen '*Hidrosadenite Phlegmonous*' olarak isimlendirilmiştir. Yaklaşık bir asır sonra Pillsbury, HS, akne konglobata ve '*perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens*' ya da diğer ismiyle dissekan selülitin birlikteliğini foliküler oklüzyon triadı olarak tanımlamıştır. 1975 yılında Plewig ve Kligman, foliküler oklüzyon triadına pilonidal sinüsü de ekleyerek foliküler oklüzyon tetradını tanımlamıştır. Daha sonrasında 1989 yılında Plewig ve Steger, foliküler oklüzyon tetradı yerine akne inversa (AI) terimini kullanmayı önermiştir. Günümüzde ise hastalık Hidradenitis süpürativa/Akne inversa olarak isimlendirilmektedir.

#### 2.1.2. Giriş

Hidradenitis süpürativa aksilla, inguinal ve anogenital bölge gibi vücudun apokrin ter bezlerinden zengin kıvrım bölgelerinde, tekrarlayan ağrılı nodül, fistül, sinüs traktı ve skar oluşumu ile karakterize derinin kronik, inflamatuvar bir hastalığıdır (1). Hastalık sıklıkla puberte sonrasında başlamaktadır (2). Hastalığın etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber, genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle tetiklenen pilolosebase-apokrin ünitedeki foliküler hiperkeratozun hastalığı başlatan faktör olduğu görüşü kabul görmektedir (1). Vücudun kıvrım bölgelerinde tekrarlayan ağrılı ve akıntılı nodüller, hareket kısıtlılığına ve özgüven düşüklüğüne sebep olmakta ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (5). Hastalığın tanısı tipik lezyon morfolojisi, lezyonların dağılımı ve kronik seyir göz önünde bulundurularak klinik olarak konmaktadır (6). Hastalığın küratif tedavisi bulunmamakta olup, medikal

ve cerrahi tedavi seçenekleri ile atak sıklığının azaltılması, inflamasyonun kontrol altına alınması ve en önemlisi hastaların yaşam kalitesinin artırılması hedeflenmektedir (7).

### 2.1.3. Epidemiyoloji

Hidradenitis süpurativa prevalansı net olarak bilinmemekle birlikte, 0.00033% ile 4.10% arasında olduğu tahmin edilmektedir (1). Hastalığın sıklıkla geç veya yanlış tanı almasından ötürü net prevalansı bilinmemekte, veriler sıklıkla toplum tabanlı çalışmalar ve retrospektif çalışmalardan elde edilmektedir (8). ABD’de yapılan retrospektif bir çalışmada 48 milyonu aşkın heterojen dağılan bir popülasyonda HS prevalansı 0.1% olarak bulunmuştur (9). Yine aynı çalışmada hastalığın prevalansı kadınlarda erkeklere oranla 2 kat fazla ve Afroamerikan bireylerde beyaz bireylere kıyasla 3 kat fazla bulunmuştur (9). ABD, Batı Avrupa, İskandinavya ve Avustralya’dan HS prevalansı ile ilgili bildirilen 16 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde ise prevalans 0.4% olarak saptanmıştır (10). HS insidansı da prevalans gibi net olarak bilinmemektedir. 1968-2008 yılları arasında yaklaşık 144.000 kişilik popülasyonun değerlendirildiği ABD tabanlı epidemiyolojik bir çalışmada HS insidansı 6/100.000 bulunmuş olup, insidansın en yüksek olduğu grup 20-29 yaş aralığındaki kadınlar olarak tespit edilmiştir (11). Yine aynı çalışmada 1970-1979 yılları arasında 4.3/100.000 olan HS insidansı, 2000-2008 yılları arasında 9.6/100.000 olarak hesaplanmıştır, bu bulgular ışığında hastalığın insidansının yıllar içinde artmakta olduğu ortaya konmuştur (11). ABD’de yapılan bir retrospektif kohort çalışmasında HS tanılı 40.585 hastanın çoğu 18-44 yaş aralığında (63.3%) ve kadın (75.6%) olarak tespit edilmiştir (12). HS hastalığının başlangıcı sıklıkla puberte sonrasında olmaktadır (13). Prepubertal dönemde ve 55 yaş sonrasında bildirilen HS vakaları olmakla birlikte sıklığının az olduğu tahmin edilmektedir (13). Ancak son yıllarda çocukluk çağında obezitenin artması, ergenlik yaşının öne çekilmesi ve hekimlerin HS ile ilgili farkındalıklarının artması gibi nedenlerden ötürü prepubertal dönem başlangıçlı HS olgularının artabileceği de öngörülmektedir (14).

### 2.1.4. Etyopatogenez

#### Etiyoloji

Hidradenitis süpürativa aksilla, inguinal ve anogenital bölge gibi vücudun yüksek sıcaklık, nem ve düşük oksijen oranına sahip kıvrım bölgelerinde apse, nodül, sinüs traktı ve skar oluşumu ile karakterize derinin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Hastalığın etiyojisinde genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır (15). Hastalığa yatkınlık yaratan genetik değişikliklerin anlaşılması ve hastalığı tetikleyen çevresel faktörlerin aydınlatılması hastalığın yönetimi açısından oldukça önem arz etmektedir.

#### Genetik Faktörler

HS ile ilgili genetik değişiklikler ilk olarak Fitzsimmons ve Guilbert'in 23 hasta ailesinin 14'ünde hastalığın kümelendiğini fark etmeleri ile dikkat çekmiştir (16). Hastaların yaklaşık %30'unda pozitif aile öyküsünün varlığı genetik yatkınlığın hastalığın etiyojisinde rol oynadığını göstermektedir (17). Genetik faktörler hastalık oluşumunun yanı sıra hastalığın klinik tipi ve şiddeti üzerinde de etkili olmaktadır. Özellikle erken başlangıçlı ve yaygın tutulumun izlendiği şiddetli hastalıkta, aile öyküsünün varlığı hastalığa yatkınlık yaratan genetik faktörler ile ilişkilendirilmiştir (18). Şiddetli kliniğe sahip hastaların bir kısmında hücre membranında bulunan bir proteaz olan gama-sekretazı kodlayan gende mutasyonlar bildirilmiştir (19, 20). Gama-sekretaz, presenilin-1 (PSEN1), presenilin güçlendirici-2 (PSENEN), nicastrin (NCSTN) ve anterior pharynx-defective 1 (APH-1) olmak üzere dört proteinden oluşan bir intramembranöz endoproteaz kompleksidir (21). Gama-sekretaz kompleksi, Notch, EGFR ve PI3K/Akt sinyal yollarını etkileyerek epidermal farklılaşma ve homeostazın sağlanmasında görev almaktadır. Gama-sekretaz kompleksi, Notch sinyal yolağının aktive olmasında etkilidir ve bu sinyal yolağındaki defektler HS ile ilişkilendirilmektedir (22). Bazı HS hastalarında gama-sekretaz alt birimleri olan NCSTN, PSENEN ve PSEN1 genlerinde mutasyonlar bildirilmiştir (23). Gama-sekretaz genindeki bu mutasyonlar çoğunlukla NCSTN alt ünitesinde gözlenmektedir (24). Bu mutasyonlar sıklıkla proteaz aktivitesinde azalma ile sonuçlanan işlev kaybı mutasyonlarıdır (21). Fare modellerinde gama-sekretaz mutasyonu sonucunda kıl folikülü bütünlüğünde bozulma ve epidermal kist oluşumuna yatkınlık tespit edilmiştir (25). Gama-sekretaz genindeki mutasyonların deri üzerindeki etkileri incelendiğinde

de gama-sekretaz komponentlerinin eksikliğinde inflamasyon olmaksızın foliküler parçalanma, sebace bez oluşumunda aksama, keratinosit hiperproliferasyonu ve epidermal kist oluştuğu tespit edilmiştir (15, 26). Bir başka çalışmada gama-sekretazı hedef alan tedavilere bağlı olarak intertrijinöz bölgelerde foliküler alterasyon ve kist oluşumu bildirilmiştir (27).

Notch sinyal yolağındaki defektler de HS ile ilişkilendirilmektedir. Notch sinyal yolağı, kıl folikülünün gelişimi ve homeostazında, regülatör T hücrelerinin ve IL-22 üreten efektör T hücrelerinin normal fonksiyonunu sürdürmesinde rol oynamaktadır (28-30). HS hastalarında hem regülatör T hücrelerinin hem IL-22 üreten T lenfositlerin fonksiyonlarındaki azalma, patogeneze Notch sinyal yolağındaki defektlerin rol oynadığını göstermektedir (31). Notch sinyal yolağı aktivasyonu sonucunda TNF-alfa ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeyinde azalma ve IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokin düzeyinde artma saptanmıştır ve bu durum Notch sinyal yolağının antiinflamatuvar etkinliğini göstermektedir (22). Notch sinyalinin eksikliğinde HS kliniğinde gözlemlendiği gibi kıl folikülünde ve lenfosit fonksiyonlarında bozulma olmaktadır. Bunun yanı sıra sigaranın da Notch sinyal yolağının aktivitesini azalttığı gösterilmiştir. Böylece Notch sinyal yolağının patogeneze rolü ve sigaranın hastalık üzerindeki olumsuz etkileri daha iyi anlaşılabilir (32).

Hastalarda gama-sekretaz ve Notch sinyal yolağının yanı sıra inflamazom komponenti olan pyrin proteinini kodlayan MEFV geninde ve Prolin-Serin-Treonin Fosfataz İnteraktif Protein 1'i kodlayan PSTPIP1 geninde de mutasyonlar bildirilmiştir (33, 34). PSTPIP1 ve pyrin, granüosit ve monositlerdeki inflamazom kompleksini oluşturan Nod Benzeri Reseptör Proteini 3'ün (NLRP3) bir parçasıdır. MEFV ve PSTPIP1 genlerinde meydana gelen mutasyonlar neticesinde inflamazom aktivasyonu olmakta ve HS patogenezinde oldukça önemli rol oynayan IL-1 beta kontrolsüz bir şekilde üretilmektedir. PSTPIP1 genindeki mutasyonlar piyoderma gangrenozum, akne ve HS'nin gözlemlendiği PASH sendromu, klinik bulgulara piyojenik artrit de eklenmesiyle gözlenen PAPASH sendromu gibi otoinflamatuvar sendromlar ile ilişkilendirilmiştir (34, 35).

## **Çevresel Faktörler**

HS patogeneğinde rol oynayan en önemli çevresel nedenler obezite ve sigara kullanımınıdır (15). Hastalığı tetikleyen çevresel faktörlerin anlaşılması ve doğru yönetimi, hastalığın kontrolünde ve tedavisinde yardımcı olmaktadır.

### **Obezite**

Hastaların yaklaşık %60'ında metabolik sendromun da tanı kriteri olan santral obezite gözlenmektedir (36). Obezite HS'ye en sık eşlik eden komorbiditedir ve obez hastalar daha şiddetli kliniğe ve düşük tedavi yanıtına sahip olmaktadır (1). Obez hastalarda vücut kıvrımlarında deri katlantılarının artması ile mekanik stres artmaktadır ve deri katlantılarının sürtünmesi ile maserasyon ve anaerobik ortam oluşmaktadır. Kıvrım bölgelerinde artan mekanik stres, kıl folikülünde tıkanıklık ve genişlemeye, mikro yarıkların oluşumu neticesinde de rüptür ve inflamasyona sebep olmaktadır (37). Artan mekanik stres nedeniyle deride meydana gelen maserasyon ve hasar neticesinde "Hasar ile ilişkili moleküler patern (DAMP)" molekülleri salınmaktadır. DAMP salınımı ve hasarlı deriden giriş yapan bakteriler nedeniyle dokudaki dendritik hücre ve makrofajlar uyarılmakta ve inflamasyon tetiklenmektedir (15). Aynı zamanda obez hastalarda hipertrofik adipoz dokuda bulunan inflamatuvar hücrelerden IL-1 beta ve TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınması ve adipokin üretiminde disregülasyon nedeniyle sistemik inflamasyon tetiklenmektedir (38). Obez bireylerin plazmalarında TNF-alfa, IL-6, monosit kemotaktik protein-1 ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz gibi proinflamatuvar proteinlerin düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (39). Obezitenin yanı sıra HS hastalarında insülin rezistansı ve diyabetes mellitus prevalansı da artmış olup bu durum insüline dirençli keratinositlerin proliferasyon ve farklılaşması ile ilişkilendirilmiştir (40).

### **Sigara**

Sigara hastaların yaklaşık %90'ı tarafından tüketilmekte olup hastalığın en önemli tetikleyici faktörlerindedir (41). Sigaranın etken maddesi olan nikotin farklı mekanizmalar ile hastalık üzerinde olumsuz etkilere sahip olmaktadır. Nikotin epidermal hiperplaziyi tetiklemekte ve bakteriyel disbiyoziste rol oynamaktadır (42-44). Nikotin, nikotinic Ach reseptörleri aracılığıyla epidermal hiperplaziyi



tetiklemektedir (44). Nikotinin ter ile atılması neticesinde aksillada *S. aureus* kolonizasyonu artmaktadır. Ayrıca nikotin, mikroorganizmalara karşı nötrofil kemotaksisi ve makrofaj fonksiyonlarını azaltarak savunmada gerekli olan immün yanıtı baskılamaktadır, sonuç olarak mikroorganizmalar tarafından biyofilm oluşumu kolaylaşmaktadır (45).

### **Mikrobiyom**

Hastalar normal popülasyona kıyasla farklı bir kutanöz mikrobiyoma sahiptir ve bu mikrobiyom hastaların etkilenen ve sağlam deri bölümlerinde dahi farklılıklar gösterebilmektedir. Hastaların sıklıkla kıvrım bölgeleri tutulmaktadır ve bu bölgedeki nem ve artan sıcaklık, mikrobiyom kompozisyonunda değişikliklere sebep olmaktadır. Kıvrım bölgelerindeki yüksek sıcaklık, nem ve azalmış oksijen oranı anaeroblardan zengin bir mikrobiyomun oluşumuna zemin hazırlar (15, 46). Sağlıklı bireylerin kıvrım bölgelerinin doğal mikrobiyomu çoğunlukla koagülaz negatif *Staphylococcus* ssp. ve *Corynebacterium* ssp. gibi gram-pozitif aerop ve fakültatif anaeroplardan oluşmaktadır, bunlara ek olarak daha az oranda *Propionibacterium* gibi anaerop bakteriler bulunmaktadır (47-49). Hastaların lezyonlu derisinden sıklıkla *Corynebacterium*, *Porphyromonas*, and *Peptoniphilus* türleri izole edilirken, sağlam deri bölümlerinde sıklıkla *Acinetobacter* and *Moraxella* türleri saptanmaktadır (50, 51). Sağlıklı kişilerde cildin doğal florasının bir üyesi olan ve patojenlere karşı bakterisidal etkinliğe sahip olan *Propionibacterium acnes*'in ise hastaların derisinde azaldığı gösterilmiştir (51). HS hastalarında sağlıklı kişilere kıyasla sağlam deride koagülaz negatif Stafilokokların, özellikle *Staphylococcus epidermidis*'in de sıklığında azalma gözlenirken; anaerobların, özellikle *Prevotella* türlerinin sıklığında ise artış tespit edilmiştir. *Staphylococcus epidermidis* sıklığında azalmanın deri bariyer fonksiyonunda azalma ile, artan anaerobik bakterilerin de kıl foliküllerindeki inflamasyonunun tetiklenmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (15, 52). Mikrobiyal disbiyozis HS lezyonlarının evresine göre değişkenlik gösterebilmektedir. Örneğin; bir koagülaz negatif *Staphylococcus* türü olan *Staphylococcus lugdunensis* sıklıkla akut inflamatuvar nodüllerde saptanırken, gram-negatif anaerop bakteriler olan *Prevotella* ve *Porphyromonas* türleri daha çok kronik lezyonlar ile ilişkilidir. Buna ek olarak şiddetli

ve kronik kliniğe sahip hastaların derisinden sıklıkla bir gram-negatif anaerob rod olan *Fusobacterium* türleri de izole edilmektedir (15).

Lezyonlar sıklıkla polimikrobiyaldir ve mikrobiyal disbiyozise ek olarak hastaların derisinde özellikle sinüs traktlarında biyofilm oluşumu sıklıkla gözlenmektedir ve bu durum inflamasyon ve doğal deri bariyerinin bozulmasıyla açıklanmaktadır (53). Biyofilm tabakası sayesinde bakteriler konak savunmasından ve antibiyotiklerden kendilerini koruyabilmektedir ve hastalığın kronikleşmesinde biyofilm tabakasının rol oynadığı düşünülmektedir (50, 54).

### **Patogenez**

Hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte pilosebace-apokrin ünitedeki değişikliklerin hastalığın oluşumunda rol oynadığı bilinmektedir. Pilosebace-apokrin ünite, kıl folikülü ile onunla ilişkili sebace ve apokrin bezlerden oluşmaktadır. Geçmiş yıllarda hastalığın apokrin bezlerdeki enfeksiyonlar ile ilişkili olduğu düşünülmekteyken, günümüzde hastalığı başlatan faktörün foliküler infundibulumdaki hiperkeratinizasyon olduğu görüşü kabul görmektedir (1). Histopatolojik çalışmalarla da HS'nin en erken bulgularının foliküler infundibulumda akantoz, hiperkeratoz ve perifoliküler immün hücre infiltrasyonu olduğu gösterilmiştir (55, 56). Foliküler infundibulumda hiperkeratinizasyon ve epitel hiperplazisi sonucunda foliküler oklüzyon meydana gelmektedir ve bu durum folikül içerisinde sebum, hücresel debrisin birikmesine, bakteri proliferasyonuna ve sonuç olarak foliküler dilatasyon, rüptür ve inflamasyona yol açmaktadır (1). Foliküler oklüzyon sonucunda anaerobik bakterilerde çoğalma ve foliküler hasar meydana gelmekte ve foliküler rüptür sonucunda DAMP salınması ile dokudaki makrofajlar aktive olmaktadır. Toll-benzeri reseptör (TLR)-2, NLRP-3 gibi moleküllerin upregülasyonu ve IL-1, TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınması ile inflamasyon tetiklenmektedir (57-59). Bu proinflamatuvar sitokinler endotel aktivasyonu ve kemokin sekresyonu aracılığıyla nötrofil, monosit gibi diğer inflamatuvar hücrelerin dokuya göçüne yol açmaktadır (59). Aynı zamanda proinflamatuvar sitokinler aracılığıyla aktive olan matriks metalloproteinazlar ve Notch sinyal yolağındaki defektler folikül duvarında incelme ve foliküler stabilizasyonda azalma neticesinde foliküler rüptüre zemin hazırlamaktadır ve foliküler rüptür sonucunda inflamatuvar

kaskad devreye girmektedir (15, 60). İnflamasyon ve matriks metalloproteinazların etkisi ile hastalığın erken döneminde gözlenen eritemli nodül, apse, sinüs traktları ve fistüller oluşmaktadır (60, 61). Zaman içerisinde inflamasyonun kronikleşmesi ve fibrozis nedeniyle hipertrofik skarlar meydana gelmektedir (1). Hastalığın patogenezinde rol oynayan inflamatuvar hücrelerin ve sitokinlerin araştırılması ve rollerinin aydınlatılması, mevcut tedavilerin etki mekanizmalarının anlaşılması ve gelecek tedaviler açısından önem arz etmektedir. Örneğin; HS patogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte TNF-alfa'yı hedef alan ve psoriasis, spondiloartrit ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarının tedavisinde hali hazırda kullanılan Adalimumab, HS tedavisi için FDA onayı alan ilk biyolojik ajan olmuştur (62). Bunun yanı sıra, IL-1 beta'nın da patogenezdaki rolünün aydınlatılmasıyla, bir IL-1 reseptör antagonisti olan Anakinra HS tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (63). Bu sitokinler gibi patogeneзде rol oynayan IL-17, IL-12, IL-23 ve daha birçok sitokinin HS patogenezindeki rollerinin aydınlatılmasıyla birlikte psoriasis, spondiloartrit ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarının tedavisinde hali hazırda kullanılan birçok molekülün HS tedavisinde de kullanılabilmesi öngörülmektedir.

İnflamasyonda görev alan başlıca inflamatuvar hücreler; dentritik hücre, nötrofil ve makrofajlardır. Bunlara ek olarak T ve B lenfositler, NK ve mast hücreleri de inflamasyona katkı sağlamaktadır (15).

Nötrofiller HS patogenezinde oldukça önemli rol oynayan doğal bağışıklık sisteminin önemli bir bileşenidir. Foliküler oklüzyon, dilatasyon ve rüptür sonucunda meydana gelen inflamasyon ve artan TNF-alfa, endotel aktivasyonuna ve nötrofillerin dokuya göç etmesine sebep olmaktadır. Buna ek olarak nötrofillerden salınan lipokalin 2, metabolik kontrol ve inflamatuvar ağrı oluşumundaki rolünün yanı sıra, dokuya daha fazla nötrofilin migrasyonunu sağlamaktadır. Nötrofillerin doğal bağışıklıktaki temel rolü, bakterilerin fagositozu, sitotoksik mediyatör, antimikrobiyal peptid ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımıdır. Nötrofiller aynı zamanda "nötrofil ekstraselüler tuzak (NET)" olarak adlandırılan ağ benzeri yapılar üreterek konak savunmasında rol oynamaktadır. NET'lerin temel fonksiyonu bakteri, mantar ve virüslerin nötralizasyonudur. Özetle; çeşitli uyarımlar aracılığıyla dokuya göç eden

nötrofiller antimikrobiyal peptidler, proinflamatuvar sitokinler ve NET'ler aracılığıyla dokudaki inflamasyona katkıda bulunmaktadır (64-66).

T lenfositler de HS patogenezinde önemli rol oynayan adaptif bağışıklık sisteminin hücreleridir. Patogenezinde rol alan başlıca T lenfositler, Th1 ve Th17 hücreleridir. Th1 lenfositlerden salınan IFN-gama ve Th17 lenfositlerden salınan IL-17A ve IL-17F inflamasyonda görev alan temel sitokinlerdir. IL-17 salınımı başlıca IL-1 beta, IL-6 ve IL-23 ile tetiklenmekteyken, IFN-gama salınımı IL-12 aracılığıyla artmaktadır (31, 59, 67). Buna ek olarak mTOR sinyal kompleksi de IL-17 ve IFN-gama salınımına katkıda bulunmaktadır (68, 69). Öte yandan, T lenfositler tarafından üretilen bir diğer sitokin olan IL-22 ise lezyonlu deride düşük oranlarda tespit edilmiştir (31, 70).

## **İnflamasyonda Sitokinlerin Rolü**

### **Tümör Nekrozis Faktör-alfa**

TNF-alfa, doğal ve adaptif immünite aracılı inflamasyonda rol oynayan başlıca sitokindir, günümüze kadar psoriasis, romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi birçok inflamatuvar hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (71-73). HS hastaları sağlıklı kontroller ve psoriasis hastaları ile karşılaştırıldığında, HS hastalarında TNF-alfa düzeyi anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmış ve TNF-alfa düzeyinin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur (74, 75).

TNF-alfa, HS patogenezindeki birçok basamakta rol oynamaktadır. İlk olarak TNF-alfa, Th17 hücrelerinin regülatör T hücrelerine oranla sayıca artışı, Th17 ile ilişkili olan IL-17, IL-22 ve IFN-gama gibi sitokinlerin artışı ve Th17 aracılı inflamasyonu tetiklemektedir (74). Bunun yanı sıra, TNF-alfa adipoz dokuda da etkilere sahiptir. TNF-alfa adipoz dokudan salınan ve antiinflamatuvar etkileri olan adiponektinin salınımını inhibe ederek inflamasyona katkı sağlamaktadır. Adiponektin düzeyi BMI ile ters orantılıdır, sonuç olarak HS hastalarında hem obezite prevalansının yüksek oluşu hem artan TNF-alfa ile ilişkili inflamasyon neticesinde adiponektin düzeyleri anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ve bu durum inflamasyonun devamlılığı ile ilişkilidir (76, 77). Bunun dışında sigaranın HS patogenezi ile ilişkisinde TNF-alfa da rol oynamaktadır. Nikotinin ter ile atılması keratinositler ve

Th17 hücrelerinden TNF-alfa salınımını tetiklemektedir. Aynı zamanda nikotinin doğrudan makrofajları uyararak IL-1 beta ve TNF-alfa salınımını tetiklediği gösterilmiştir (45, 78). Nikotinin hem foliküler hiperkeratinizasyon ve foliküler tıkaç oluşumu hem de inflamatuvar hücreler ve sitokinler üzerindeki etkilerinin aydınlatılmasıyla, sigara kullanımının HS hastalığındaki rolü daha iyi anlaşılmıştır. Buna ek olarak, hastalarda Toll-benzeri reseptör (TLR) ve matriks metalloproteinazların arttığı tespit edilmiştir. Toll-benzeri reseptörler, doğal immünette rol oynamakta ve uyarılması neticesinde TNF-alfa, IL-1 beta ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını tetiklemektedir (3). Artan TNF-alfa, MMP 2 ve 9'un dokudaki artışını tetiklemekte ve MMP aracılı doku yıkımına katkı sağlamaktadır (78).

TNF-alfa'nın başka sinyal molekülleri ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir ancak bu ilişkiler henüz tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Son yıllarda TNF-alfa ve "mammalian target of rapamycin (mTOR)" arasındaki ilişki üzerine araştırmalar mevcuttur. mTOR, hücre proliferasyonu, büyümesi ve hayatta kalımı ile ilgili regülatör etkilere sahiptir. HS gibi inflamatuvar hastalıklarda ise mTOR kompleksinde disregülasyon saptanmıştır ve bu durumun TNF-alfa ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (79). Buna ek olarak, TNF-alfa ve kompleman faktör C5a ilişkisi üzerine de araştırmalar mevcuttur. HS hastalarında kompleman disregülasyonunun hastalık patogenezindeki rolü tam olarak aydınlatılamamış olsa da hastaların lezyonlu ve sağlam derisinden ve serumundan alınan örneklerde kompleman düzeylerinde anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Dokudaki B lenfositler, antikor üreterek kompleman aktivasyonuna ve inflamasyonun devamlılığına katkı sağlamaktadır (15). Hastaların serumundan alınan örneklerde C5a düzeyi yüksek, C3, C3b, iC3b ve C4b düzeyleri düşük bulunmuştur. Yüksek C5a düzeyi, TNF-alfa artışı ile ilişkili olup inflamasyona katkı sağlamaktadır. Buna ek olarak dokudan alınan örneklerde C1q ve C2 düzeyi yüksek, C7 düzeyi ise düşük bulunmuştur (80, 81). Kompleman disregülasyonu ile ilgili çalışmalar sayesinde bu durumun hastalık patogenezindeki rolü daha iyi anlaşılacaktır.

Özetle TNF-alfa, endotel aktivasyonu ve inflamatuvar hücre göçü, Th1 ve Th17 aracılı inflamasyon ve IL-17, IFN-gama gibi inflamatuvar sitokinlerde artış,

antiinflamatuvar etkinliğe sahip olan adiponektin düzeylerinde azalma, foliküler hiperkeratinizasyon, MMP aracılı doku yıkımı ve daha birçok tam olarak aydınlığa kavuşmamış mekanizma aracılığıyla HS patogenezinde ve inflamasyonda kritik öneme sahip temel sitokindir.

### **İnterlökin-1 Beta**

IL-1 beta, HS patogenezinde rol oynayan önemli sitokinlerden bir tanesidir. HS hastalarının lezyonlu derisinden alınan örneklerde IL-1 beta seviyeleri anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. IL-1 beta başlıca makrofajlar ve keratinositler tarafından üretilmektedir (59, 70). IL-1 beta aracılığıyla IL-6, IL-17, IL-32 ve IL-36 düzeylerinde artış, inflamatuvar hücre göçü ve MMP aracılı doku yıkımı tetiklenmektedir. IL-1 beta CXCL 1, 6, ve 8 gibi kemokinler aracılığıyla dokuya nötrofillerin göçünü tetiklemektedir (59). Bunun yanı sıra artan IL-1 beta ve IL-6, hepatositlerden serum amiloid A (SAA) üretimini tetiklemektedir. HS lezyonlarının yaygınlığı ve artan IL-1 beta ile serum amiloid A düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. IL-1 beta'nın HS patogenezi üzerindeki etkilerinin anlaşılması ile birlikte IL-1 beta antagonistleri tedavide kullanılmaya başlanmıştır (59).

### **İnterlökin-17**

IL-17A ve IL-17F, daha az oranda IL-17C Th17 tarafından üretilen temel sitokinlerdir. Hastaların Th17 düzeyleri lezyonel ve perilezyonel deride, tutulmayan sağlıklı deri bölümleri ve sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (74). Orta ve şiddetli kliniğe sahip HS hastalarında IL-17 seviyelerinin, yaş, cinsiyet ve sigara kullanımından bağımsız olarak hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (82, 83). IL-17 HS patogenezinde birçok role sahiptir. İlk olarak, IL-17 CXC ligand 1, CXC ligand 8 ve CC ligand 20 gibi kemokinlerin salınımını tetikleyerek nötrofil, makrofaj ve lenfositlerin dokuya göçüne ve inflamasyona katkı sağlamaktadır (84-86). Bunun yanı sıra IL-17, NLRP3 inflamazom kompleksi aracılığıyla TNF-alfa, IL-1 beta ve IL-6 salınımını arttırmakta ve inflamasyona katkı sağlamaktadır (87). Makrofaj ve nötrofillerde bulunan bu inflamazom kompleksleri, yabancı mikroorganizmaları tanıma ve endojen stresi indükleme fonksiyonlarına sahiptir. IL-17 aracılı aktive olan inflamazom kompleksi, kaspaz-1 aktivasyonuna yol açmakta ve böylece IL-1 beta, TNF-alfa sitokinlerinin salınımı ile inflamasyon

tetiklenmektedir. Hastaların lezyonel ve perilezyonel derisinden alınan örneklerde NLRP3 ve IL-1 beta seviyelerinde anlamlı derecede artış tespit edilmiştir (78, 88, 89). Öte yandan IL-17, ekstraselüler bakteri ve mantarlara karşı savunmada önemli rol oynayan beta-defensin-2 ve S100A7 gibi antimikrobiyal proteinlerin üretimini de arttırmaktadır (90, 91).

### **İnterlökin-12 ve 23**

IL-12 ve 23, p40 ortak alt ünitesine sahip olan ve kronik inflamasyonda rol oynayan başlıca sitokinlerdir (92, 93). Papiller ve retiküler dermisteki aktive makrofajlar tarafından başlıca IL-23, daha az oranda IL-12 salınmakta olup, salınan IL-23, Th17 hücrelerinin farklılaşması ve devamlılığında rol oynayan temel sitokindir (92). IL-12 ise Th1 hücreleri tarafından IFN-gama salınımını arttırmaktadır (67). Sonuç olarak IL-12 ve IL-23, Th1 ve Th17 aracılı inflamasyonun devamlılığı ve kronik inflamasyona katkı sağlamaktadır.

### **İnterlökin-6**

IL-6 birçok otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalıkta rol oynayan, başlıca B lenfosit stimülasyonu ve antikor üretiminde görev alan bir sitokindir (94). Buna ek olarak IL-6, regülatör T hücrelerini inhibe ederek ve Th17 hücrelerini uyararak inflamatuvar yanıtta katkıda bulunur (15). HS hastalarının derisinden alınan örneklerde, özellikle Hurley evre II ve III olan hastalarda IL-6 ve reseptörünün seviyesinde sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde artış tespit edilmiştir (95, 96).

### **İnterlökin-36**

IL-36 başlıca keratinosit ve monositlerden salınan, doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtında rol oynayan bir sitokindir. HS hastalarının lezyonlu derisinde IL-36 alfa, beta ve gama düzeylerinde sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede artış tespit edilmiştir. IL-36 esas olarak sitokin ve kemokin salınımını tetikleyerek dokuya nötrofillerin göçünü sağlamakta ve antimikrobiyal peptid sentezinde görev almaktadır (97). IL-36'nın inflamasyon üzerindeki etkileri, onun doğal inhibitörü olan IL-36 reseptör antagonisti (IL-36 RA) ile kontrol edilmektedir. Hastaların doku örnekleri incelendiğinde IL-36 RA ekspresyonunun düşük olduğu tespit edilmiş olup, IL36/IL-

36 RA dengesinde bozulmanın HS patogenezindeki inflamatuvar sürece katkı sağladığı anlaşılmıştır (98-100).

### **İnterferon-gama**

IFN-gama ile ilgili literatür verileri çelişkili olup, IFN-gama'nın HS patogenezindeki rolü tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Th1 lenfositler tarafından üretilen IFN-gama, endotel hücrelerinin uyarılması ve inflamatuvar hücrelerin dokuya göçü, T ve B lenfosit fonksiyonlarının düzenlenmesi ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını tetikleyerek inflamasyonda önemli rol oynamaktadır (101). HS hastalarının lezyonlu derisinden alınan örneklerde IFN-gama düzeylerinde anlamlı düzeyde artış tespit edilirken, bazı çalışmalarda ise anlamlı değişiklik gözlenmemiştir (74, 102).

### **İnterlökin-10**

Hastaların lezyonlu derisinde artan birçok proinflamatuvar sitokinin yanı sıra bir antiinflamatuvar sitokin olan IL-10 düzeylerinin de arttığı gösterilmiştir (31, 57, 75). Bakteriyel komponentler ve TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından makrofajlardan IL-10 salınımı tetiklenmektedir. Aynı zamanda nikotin tarafından hücre içi cAMP artışı da IL-10 üretimine katkıda bulunmaktadır (103, 104). IL-10'un temel fonksiyonu monosit ve makrofajlardan proinflamatuvar sitokin salınımının baskılanmasıdır. Buna ek olarak T lenfositlerin aktivasyonunu da baskılamaktadır (105-107).

### **İnterlökin-22**

Hastaların lezyonlu derisinden alınan örneklerde IL-22 seviyelerinin düşük olduğu tespit edilmiş olup bunun temel olarak IL-10'un IL-22 üretimi üzerindeki supresyona bağlı olduğu öne sürülmüştür (31, 70). IL-22 başlıca keratinositler üzerinde etki göstererek epidermal AMP üretimini artırmaktadır (108). Sonuç olarak hastaların lezyonlu derisindeki IL-22 seviyelerinde azalma, epidermal AMP'nin azalmasına ve anormal bakteriyel kolonizasyona yol açmaktadır (31, 109).



### 2.1.5. Klinik Bulgular

Hidradenitis süpurativa aksilla, inguinal ve anogenital bölge gibi vücudun apokrin bezlerden zengin kıvrım bölgelerinde rekürren ağrılı nodül, apse, fistül, sinüs traktı ve skar oluşumu ile karakterize derinin kronik, inflamatuvar bir hastalığıdır (110).

HS için tipik lezyonlar inflame nodül, apse, fistül, sinüs traktı ve skarlardır (111). Erken evrede rekürren ağrılı ve eritemli nodüller ile başvuran hastalara sıklıkla fronkülozis teşhisi konmakta ve bu durum tanıda gecikmelere yol açmaktadır. Hastalığın kronik ve rekürren doğası gereği tekrarlayan ataklara bağlı olarak zaman içerisinde sinüs traktları, çift açıklığa sahip psödokomedonlar ve hipertrofik skarlar gözlenmektedir. Çift açıklığa sahip komedonlar akne vulgaris kliniğinde gözlenen açık komedonlara görünüm olarak benzemekle birlikte esasen bu lezyonlar sinüs traktlarının uçlarındaki intraepidermal fissürler sonucu oluşmaktadır (112).

HS için tipik yerleşim alanları ise aksilla, inter- ve inframamaryan bölge, inguinal ve anogenital bölgelerdir. Tipik tutulum bölgelerinin yanı sıra daha nadir olarak ense, retroauriküler bölge, sırt, toraks ve abdomende lezyonlar izlenebilmektedir (113). Lezyonların dağılımında kadın ve erkeklerde birtakım farklılıklar gözlenmektedir. Kadınlarda en sık tutulan alanlar sırasıyla perine, uyluk mediallyeri, aksilla, inter- ve inframamaryan bölgeler iken; erkeklerde sırasıyla aksilla, perine, perianal bölge ve intergluteal sulkus olarak tespit edilmiştir (111, 114).

Ağrılı, akıntılı lezyonların varlığı ve hastalığın kronik seyri hastaların mesleki, sosyal ve aile yaşantısı üzerinde belirgin bir olumsuz etkiye sahiptir (115). Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ) ile HS hastalığının hastaların yaşantısı üzerindeki etkileri ölçüldüğünde, HS hastalarının yaşam kalitesinde bariz bir azalma olduğu tespit edilmiş ve hastalığın evresinden bağımsız olarak, erken evredeki hastaların dahi hastalıktan belirgin olarak olumsuz etkilendiği gözlenmiştir (116). Hastalığın tanısında ortalama 7,2 yıl gecikme yaşanmaktadır (117). Hastalığın teşhisinde yaşanan gecikmeler, hastalığın progresyonuna ve hastalar üzerinde olumsuz etkilere sebep olmaktadır. Bu nedenle hastalığın erken teşhisi ve etkili tedavisi önem arz etmektedir.

### 2.1.6. Klinik Fenotipler

Hidradenitis süpurativa farklı klinik prezentasyonlara sahip bir hastalıktır. Klinik fenotiplerin anlaşılması, hastalığın prognozunu tayin etme ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımı açısından önem arz etmektedir.

Canoui-Poutrine ve ark. tarafından 2002-2010 yılları arasında 618 hasta ile yapılan çalışmada, HS başlıca üç klinik fenotipe ayrılarak incelenmiştir (118). Bu klinik fenotipler; aksiller-mamaryan, foliküler ve gluteal fenotiplerdir (118). Aksiller-mamaryan fenotip (48%) daha çok kadınlarda gözlenen, aksilla ve mamaryan bölgelerin tutulumu ile hipertrofik skar formasyonunun izlendiği fenotiptir (118). Foliküler fenotip (26%) ise erkeklerde ve sigara içenlerde daha sık gözlenmiş olup, aksilla ve mamaryan bölgelerin yanı sıra kulak arkası, sırt, ekstremiteler gibi atipik lokalizasyonlarda foliküler lezyonlar, şiddetli akne vulgaris ve HS aile öyküsünün eşlik ettiği şiddetli klinik fenotiptir (118). Son olarak gluteal fenotip (26%) ise daha çok normal vücut-kitle indeksine sahip bireylerde gluteal bölgede folikülit ve papüler lezyonlar ile karakterize klinik fenotiptir ve bu klinik tipte hastalığın daha hafif şiddette seyrettiği kabul edilmektedir (118).

Van der Zee ve ark. yapmış olduğu bir diğer çalışmada ise HS başlıca altı klinik fenotipe ayrılarak incelenmiştir (119). Bu klinik fenotipler; regüler, friksiyonel fronkül, skarlı folikülit, konglobata, sendromik ve ektopik tiplerdir (119). Regüler tip en sık görülen klinik fenotip olup, tipik lokalizasyonlarda yerleşen tipik klinik lezyonların gözleendiği fenotiptir (119). Friksiyonel fronkül tipi sıklıkla fazla kilolu bireylerde, sürtünmenin daha fazla olduğu abdomen, uyluk iç kısımları ve kalçalarda derin yerleşimli nodüller ve apse formasyonunun izlendiği klinik fenotiptir (119). Skarlı folikülit tipi ise sıklıkla sigara içen ve fazla kilolu bireylerde, inguinal, pubik ve gluteal bölgelerde yüzeysel nodüller, püstül, kist, çift açıklığa sahip komedonlar ve kribriform skarlarla karakterize klinik fenotiptir (119). Konglobata tipi ise sıklıkla HS aile öyküsü olan erkeklerde, yüzde ve sırtta akne konglobata benzeri lezyonların izlendiği klinik fenotiptir (119). Sendromik tip ise HS yanı sıra piyoderma gangrenozum, artrit ve akne klinik manifestasyonlarının izlendiği otoinflamatuvar hastalık spektrumunda yer alan klinik fenotiptir (119). Son olarak nadir gözlenen ektopik tip ise yüz tutulumunun gözleendiği klinik fenotiptir (119). Van der Zee ve ark.

yapmış olduğu bu sınıflandırma hastalık şiddetinden bağımsız olup Hurley evrelerinin üçü de her klinik fenotipe izlenebilmektedir (119).

Plewig ve ark. yapmış olduğu sınıflandırmada HS başlıca dört sınıfa ayrılmış olup, bunlar; sporadik monosemptomatik, sporadik asosiye, multiseptomatik sendromik ve herediter monogenetik tiplerdir (120). Bu sınıflandırmada erkeklerde sıklıkla gluteal bölgenin tutulduğu, kadınlarda ise daha çok aksiller ve mamaryan bölgelerin tutulduğu belirtilmiştir (120).

Martorell ve ark. tarafından önerilen sınıflandırmada ise HS başlıca iki tipe ayrılmakta olup, bunlar; foliküler ve inflamatuvar tiplerdir (121). Bu sınıflandırmada inflamatuvar fenotip sıklıkla apselerin izlendiği, daha şiddetli ve progresif hastalık ile ilişkili iken, buna karşın foliküler fenotip, foliküler tutulumun ön planda olduğu daha hafif klinik prezentasyona ve daha iyi prognoza sahip klinik fenotiptir (121).

Hristakieva ve ark. 2013-2020 yılları arasında 250 hasta ile yapmış olduğu çalışmada ise regüler, anogenital, foliküler, konglobata ve sendromik HS alt tiplerinin yanı sıra elefantiyazis nostras benzeri ve piyoderma gangrenozum benzeri alt tipleri tanımlamıştır (120). Elefantiyazis nostras benzeri tip, anogenital bölgenin tutulduğu, şiddetli ödem ve doku destrüksiyonu ile karakterize klinik fenotiptir (120). Piyoderma gangrenozum benzeri fenotip ise HS tarafından etkilenen bölgelerde ülseratif ve vejetatif lezyonlar ile kribriiform skarların izlendiği klinik fenotiptir (120).

### **2.1.7. Tanı ve Ayırıcı Tanı**

Hidradenitis süpurativa tanısı klinik kriterler ile konulmaktadır. Tipik lokalizasyonlara yerleşen tipik lezyonların varlığı, lezyonların en az 6 aydır var olması veya 6 aylık süre zarfında 2-3 kez ya da daha fazla atak ile seyretmesi, bir diğer deyişle hastalığın kronik ve rekürren seyri hastalığın tanısı için gerekli kriterlerdir (13). Aile öyküsünün varlığı tanıyı desteklemektedir (2). Hastalığın tanısında biyopsiye nadiren ihtiyaç duyulmaktadır. Nadir lokalizasyonların tutulduğu atipik prezantasyona sahip olgularda veya kronik yara üzerinde gelişebilecek skuamöz hücreli karsinom şüphesi varlığında biyopsi yapılması gerekmektedir. HS lezyonlarının dönemine göre biyopsi bulguları değişkenlik göstermektedir. Erken dönem HS lezyonlarından alınan

biyopsinin histopatolojik incelemesinde foliküler epidermal hiperplazi, hiperkeratoz, infundibular lenfositik inflamasyon, sinüs traktı ve tünel gözlenebilmektedir (122, 123). İleri evredeki HS lezyonlarının histopatolojik incelemesinde foliküler rüptür ve dermal fibrozis gözlenebilmektedir (55).

HS enfeksiyöz bir hastalık değildir, bu nedenle rutin olarak mikrobiyolojik incelemeler gerekli değildir, sekonder enfeksiyon şüphesi varlığında mikrobiyolojik incelemeler yapılması gerekmektedir (113). HS hastalarının lezyonlarından alınan kültürlerde normal flora üremesi veya patojen mikroorganizma üretilmemesi hastalığın tanısına yardımcı bir kriter olarak kabul edilmiştir (2). Bunun yanı sıra hastalığın tanısı için spesifik bir laboratuvar testi de bulunmamaktadır. Eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein yüksekliği ve nötrofilinin eşlik ettiği lökositozun varlığı gibi spesifik olmayan inflamatuvar belirteçler tanıda yardımcı kriterlerdir.

Ayırıcı tanıda derinin kistik, enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıkları yer almaktadır. Fronkül, karbonkül gibi derinin bakteriyel enfeksiyonları ayırıcı tanıda öncelikle akla gelmelidir. Bunun yanı sıra özellikle inguinal bölgedeki lezyonların ayırıcı tanısında granüloma inguinale, lenfogranüloma venereum ve nodülülsertif sifiliz gibi cinsel yolla bulaşan enfeksiyöz hastalıklar düşünülmelidir. Skrofuloderma ve atipik mikobakteriyel enfeksiyonlar da HS ayırıcı tanısında yer alan bakteriyel enfeksiyonlardandır. Bakteriyel enfeksiyonların dışında blastomikoz, miçetom, sporotrikoz, kromoblastomikoz gibi fungal enfeksiyonlar da ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Enfeksiyöz hastalıkların yanı sıra piyoderma gangrenozum ve kutanöz Crohn hastalığı da HS ayırıcı tanısında yer almaktadır. Son olarak epidermal kist, trikilemmal kist ve bartholin kisti de ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken kistik hastalıklardır (113). HS erken dönemde ayırıcı tanıda yer alan tüm hastalıklar ile karışabilmektedir, bu nedenle detaylı anamnez ve fizik muayene ile hastalığın ayırıcı tanısının yapılması, tanının daha erken konmasına ve etkili tedavinin zaman kaybetmeden başlanmasına vesile olacaktır.

### **2.1.8. Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi**

Hidradenitis süpurativa için tedavi yaklaşımının belirlenmesinde hastalık şiddetinin belirlenmesi önem arz etmektedir. Hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde

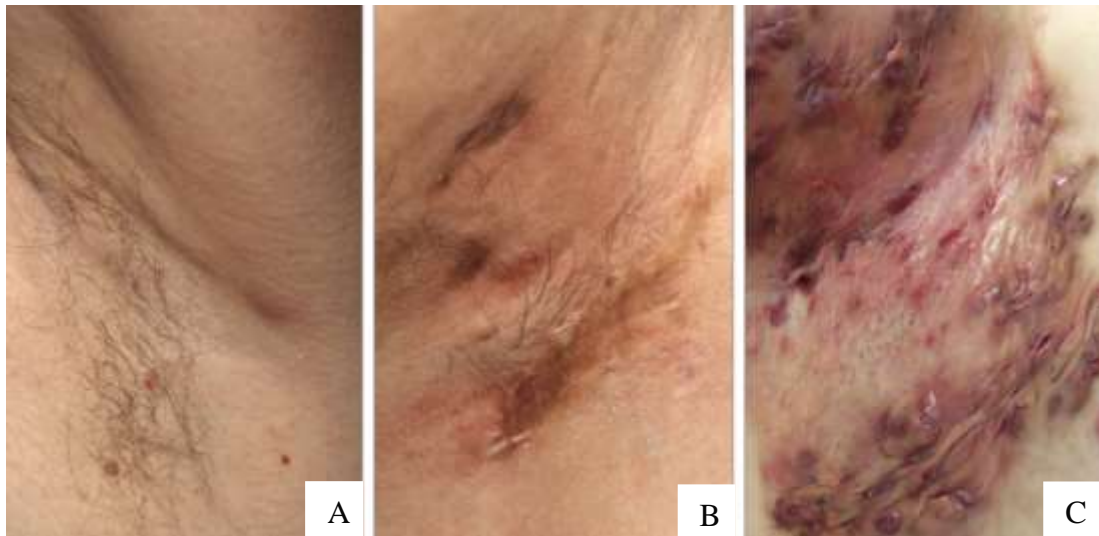
günümüze kadar birçok sınıflandırma öne sürülmüştür. Bu sınıflandırmalardan en yaygın kullanılanı Hurley evrelemesidir (1).

### Hurley ve Modifiye Hurley Evrelemesi

Hurley evrelemesi 1989 yılında tanımlanmıştır. Bu evrelemede tutulumun yaygınlığı, sinüs traktı ve skar oluşumuna göre 3 evre bulunmaktadır (Tablo 2.1 ve Resim 2.1) (110, 124). Hurley evreleme sistemi kolay uygulanabilir ve pratik olması nedeniyle dermatologlar tarafından sıklıkla kullanılmaktadır; ancak statik bir evreleme olması nedeniyle hastalığın aktivitesini ve tedavi yanıtını değerlendirmede yetersiz kalmaktadır (2). Hurley evreleme sistemi ile hastalığın aktivasyonunun ve tedavi yanıtının değerlendirilememesi, aynı evredeki hastaların klinik prezentasyonlarında farklılıkların gözlenmesi gibi nedenlerle süreç içerisinde yeni sınıflandırmalara ihtiyaç duyulmuştur.

**Tablo 2.1.** Hurley Evrelemesi (124).

Hurley evre I	Sinüs traktı ve skar oluşumunun eşlik etmediği birbirinden ayrıık yerleşen tek ya da çok sayıda izole apse formasyonu
Hurley evre II	Sinüs traktı ve skar oluşumu ile birliktelik gösteren birbirinden ayrıık yerleşen tek ya da çok sayıda izole apse formasyonu
Hurley evre III	Etkilenen alanlarda tam ya da tama yakın tutulum ile çok sayıda apse, birbirleri ile bağlantılı sinüs traktları ve skar formasyonu



**Resim 2.1.** Hurley evrelemesine ait klinik resimler: A) Hurley evre I hasta; B) Hurley evre II hasta; C) Hurley evre III hasta (110).

Hurley evreleme sistemi ile ilgili kısıtlılıklar nedeniyle 2016 yılında Hollanda Hidradenitis Süpürativa Çalışma Grubu tarafından Modifiye Hurley evreleme sistemi önerilmiştir (Tablo 2.2) (125). Modifiye Hurley evrelemede ilk olarak Hurley evre I' i evre II ve III' ten ayıran sinüs traktlarının varlığı değerlendirilir (125). Sinüs traktı yok ise Hurley evre I kabul edilir ve tutulan vücut alanı, lezyonların sayısı ve migratuar olup olmamalarına göre A, B ve C olmak üzere 3 kategoriye ayrılır (125). Hurley evre II' de ise vücut yüzey alanının %1' inden azı tutulmuş olup bu evre, inflamasyon varlığına ve tutulan vücut alanının sayısına göre A, B ve C olmak üzere üç kategoriye ayrılır (125). Hurley evre III' te ise vücut yüzey alanının %1 veya daha fazlası tutulmuş olup birbirleri ile bağlantılı sinüs traktları bulunmaktadır (125).

**Tablo 2.2.** Modifiye Hurley Evrelemesi (125).

Sinüs traktı	Yok	2 veya 2'den az bölge tutulumu ve 5'ten az apse/nodül				Evre IA
		2'den fazla bölge tutulumu veya 5 ve 5'ten çok apse/nodül	Fikse			Evre IB
			Migratuar			Evre IC
	Var	Vücut yüzey alanının $\geq$ %1 tutulum gösteren, birbiriyle bağlantılı, inflamatuvar sinüs traktları	Yok	İnflamasyon	Yok	Evre IIA
					Var, <2 bölge	Evre IIB
					Var, $\geq$ 2 bölge	Evre IIC
		Var	Evre III			

### **Sartorius ve Modifiye Sartorius Skorum Sistemi**

HS ile ilgili bir diğer sınıflandırma 2003 yılında Sartorius ve arkadaşları tarafından tanımlanan Sartorius skorum sistemidir. Etkilenen anatomik bölgelerin

lokalizasyonu ve sayısı, lezyonların tipi ve sayısı, çok sayıda lezyon var ise lezyonlar arasındaki mesafe ve lezyonlar arasında normal derinin bulunup bulunmaması, lezyonların boyutu ve normal deriden ayırt edilip edilememesi; Sartorius skorlama sisteminde değerlendirilen parametrelerdir. Her bir parametre için puan bulunmakta olup tüm puanların toplanması ile toplam skor elde edilmektedir. Sartorius skorlama sistemi, Hurley evrelemesine göre hastalığın şiddeti ve tedavi yanıtını değerlendirmede daha etkin olsa da bu evreleme, pratik olmayıp zaman alıcı olduğundan klinik pratikte sık kullanılmamaktadır (126, 127).

2009 yılında evreleme sistemi daha pratik ve kolay uygulanabilir olması amacıyla modifiye edilmiştir. Modifiye Sartorius skorlamasında, Sartorius skorlamasından farklı olarak lezyon tipi nodül ve fistül ile sınırlandırılmış olup puanlar revize edilmiştir (128). Sartorius ve modifiye Sartorius skorlama sistemi Tablo 2.3'te gösterilmiştir (126, 128).

### **Hidradenitis Süpürativa Klinik Yanıtı (HiSCR)**

Hidradenitis süpürativa klinik yanıtı, anti-inflamatuar tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde inflammatuar lezyon sayısı temel alınarak oluşturulmuş bir sınıflandırma sistemidir. HiSCR, tedavi yanıtına ulaşma ve ulaşamama olmak üzere iki kategoriye ayrılmakta olup, apse ve inflammatuar nodül sayısında başlangıca göre en az %50 azalma olması ve başlangıca göre apse ve drene olan fistül sayısında artış olmaması, tedavide beklenen yanıtı ulaşma olarak kabul edilmektedir (129).

### **Uluslararası Hidradenitis Süpürativa Şiddeti Skorlama Sistemi (IHS4)**

Uluslararası hidradenitis süpürativa şiddeti skorlama sistemi, 2017 yılında Hidradenitis Süpürativa Şiddet Skorlama Sistemi (HS4)'nin yenilenmesiyle oluşturulan sınıflandırma sistemidir. IHS4 skoru, inflammatuar nodül, apse ve drene olan fistüllerin sayıları ile kendilerine ait katsayılarla çarpılması ve elde edilen değerlerin toplanması ile elde edilmektedir. Toplam nodül sayısı 1 ile, toplam apse sayısı 2 ile ve toplam drene olan fistül sayısı 4 ile çarpılır ve toplanır, böylece toplam skor elde edilir. 3 ve 3'ün altında ise hafif, 4 ve 10 arasında ise orta, 11 ve üzerinde ise şiddetli hastalık olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 2.4) (130).

**Tablo 2.3.** Sartorius ve Modifiye Sartorius Skorlama Sistemi (126, 128).

		Sartorius Skoru		Modifiye Sartorius Skoru	
Etkilenen anatomik bölgeler		Her bölge 3 puan		Her bölge 3 puan	
	Aksilla	Sol	Aksilla	Sol	
		Sağ		Sağ	
	İnguinal	Sol	İnguinal	Sol	
		Sağ		Sağ	
	Glutea	Sol	Glutea	Sol	
		Sağ		Sağ	
	Meme altı	Sol	Meme altı	Sol	
Sağ		Sağ			
Diğer		Diğer			
Lezyon tipi		Puan		Puan	
	Apse/nodül	2	Nodül	1	
	Fistül	4	Fistül	6	
	Skar	1			
	Diğer	1			
İlişkili 2 lezyon arası en uzak mesafe		Puan		Puan	
	<5 cm	2	<5 cm	1	
	5-10 cm	4	5-10 cm	3	
	>10 cm	8	>10 cm	9	
Lezyonlar normal deri ile birbirinden ayrılıyor mu?		Puan		Puan	
	Evet	0	Evet	0	
	Hayır	6	Hayır	9	



**Tablo 2.4.** Uluslararası Hidradenitis Süpürativa Şiddeti Skorum Sistemi (130).

	Nodül sayısı x 1 + Apse sayısı x 2 + Drene olan fistül/sinüs traktı x 4
HS şiddeti	Toplam IHS4 skoru
Hafif	$\leq 3$
Orta	4-10
Şiddetli	$\geq 11$

### Hidradenitis Süpürativa Hekimin Global Değerlendirmesi (HS-PGA)

Hidradenitis süpürativa hekimin global değerlendirilmesi, non-inflamatuvar nodül, inflamatuvar nodül ve apse/drene olan fistül sayıları baz alınarak oluşturulan temizden çok şiddetliye toplam 6 kategoriden oluşan sınıflandırma sistemidir (Tablo 2.5) (131). HS-PGA skorunun 0 olması hiç lezyon izlenmemesi iken, 5 olması çok şiddetli hastalık olarak tanımlanmaktadır (131).

**Tablo 2.5.** Hidradenitis Süpürativa Hekimin Global Değerlendirmesi (131).

HS-PGA skoru	Non-inflamatuvar nodül	İnflamatuvar nodül	Apse/Drene olan fistül
0 (temiz)	0	0	0
1 (minimal)	$\geq 1$	0	0
2 (hafif)	Herhangi bir sayıda	1-4	0
	Herhangi bir sayıda	0	1
3 (orta)	Herhangi bir sayıda	$\geq 5$	0
	Herhangi bir sayıda	$\geq 1$	1
	Herhangi bir sayıda	$< 10$	2-5
4 (şiddetli)	Herhangi bir sayıda	$\geq 10$	2-5
5 (çok şiddetli)	Herhangi bir sayıda	Herhangi bir sayıda	$> 5$

### Hidradenitis Süpürativa Şiddet İndeksi (HSSİ)

Hidradenitis süpürativa şiddet indeksi, tutulan vücut alanının sayısı ve yüzdesi, lezyon sayısı gibi klinik bulguların yanı sıra, hastalar tarafından bildirilen ağrı, akıntı, pansuman değişim ihtiyacı ve hastalığın çalışma hayatı ve günlük aktiviteler üzerindeki etkisi gibi subjektif semptomları da içeren skorum sistemidir (Tablo 2.6)

(132). Bu skorlama sisteminde puan 0 ile 19 arasında değişmekte olup, 0-7 puan arası hafif, 8-12 puan arası orta ve 13 puan ve üzeri ise şiddetli hastalık olarak sınıflandırılmaktadır (132).

**Tablo 2.6.** Hidradenitis Süpürativa Şiddet İndeksi (HSSİ) (132).

	0	1	2	3	4
Vücut yüzey alanı (%)	0	1	2-3	4-5	>5
Eritemli, ağrılı lezyon sayısı	0	1-2	2-3	4-5	>5
Drenaj miktarı (akıntı nedeniyle değiştirilen kıyafet sayısı)	0	-	1	≥1	-
Ağrı (Görsel Analog Skalası)	0	1-2	2-4	5-7	8-10
HS şiddeti	Toplam HSSİ skoru				
Hafif	0-7				
Orta	8-12				
Şiddetli	≥13				

### Akne İnversa Şiddet İndeksi (AİŞİ)

Akne inversa şiddet indeksi, 2015 yılında Chiricozzi ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Bu sınıflandırma sisteminde, komedon, apse/inflamatuar nodül, sinüs traktı, keloid/fibrotik skar ve fibrosklerotik inflammatuar plaklar gibi lezyon tipleri puanlanır ve her bir lezyonun puanı etkilenen anatomik bölgenin sayısı ile çarpılarak bir skor elde edilir ve son olarak Ağrı-Görsel Analog Skalası (0-10) ile belirlenen ağrı skoru da eklenerek toplam skor elde edilir (Tablo 2.7) (133).

**Tablo 2.7.** Akne İnversa Şiddet İndeksi (AİŞİ) (133).

	Lezyon tipi	Anatomik lokasyon	Ağrı (Görsel Analog Skalası)
AİŞİ	Komedon (1 puan) Apse/inflamatuar nodül (2 puan) Sinüs traktı (3 puan) Keloid/fibrotik yapılar (4 puan) Fibrosklerotik inflammatuar plak (5 puan)	Her bir lezyon tipi etkilenen anatomik bölge sayısı ile çarpılır.	0-10 puan

### **Hidradenitis Süpürativa Şiddet Değerlendirmesi (SAHS)**

Hidradenitis süpürativa şiddet değerlendirme, 2018 yılında önerilmiş olup bu skorlama sisteminde etkilenen anatomik bölge sayısı, inflamatuvar ve/veya ağrılı lezyon ve fistül sayısı baz alınarak bir skor elde edilir. Klinik bulguların yanı sıra hastanın beyanı ile son bir ay içinde yeni çıkan veya alevlenen lezyon sayısı ve en ağrılı lezyonun Numeric Rating Scale (NRS-11)'e göre puanı değerlendirilmede göz önünde bulundurulur. Elde edilen tüm skorların toplanmasıyla total skor elde edilir ve bu skor 4 veya daha az ise hafif, 5-8 arası ise orta ve 9 ve üzerinde ise şiddetli hastalık olarak sınıflandırılmaktadır (134).

#### **2.1.9. Hidradenitis Süpürativa ve Eşlik Eden Komorbiditeler**

Hidradenitis süpürativa ve eşlik eden komorbiditelerin varlığı, hastaların yaşam kalitelerinde belirgin azalmaya ve hastalık yükünün artmasına sebep olmaktadır (135). Başta obezite olmak üzere, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, PKOS, tiroid hastalıkları, artropati, alkol-madde bağımlılığı ve psikiyatrik hastalıklar HS hastalarında daha sık gözlenmektedir (135). HS hastalarında inflamatuvar hastalıklar da daha sık izlenmektedir (136).

Miyokard infarktüsü, iskemik inme gibi kardiyovasküler hastalıklar ve bununla ilişkili mortalite oranları HS hastalarında yaş, cinsiyet, sigara ve ilaç kullanımından bağımsız olarak belirgin artmıştır (137). HS hastalarında serumda artan C-reaktif protein ve TNF-alfa düzeyleri ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur (137).

Diyabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi ve obezite gibi hastalıkların birlikteliği ile oluşan metabolik sendrom, HS gibi kronik inflamatuvar hastalıklar ile sıklıkla birliktelik göstermektedir (138). HS ve metabolik sendrom ilişkisinin incelendiği bir çalışmanın sonucuna göre hem hospitalize hem non-hospitalize HS hastalarında sağlıklı kontrollere göre metabolik sendrom görülme oranı anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (139). Metabolik sendromu oluşturan diyabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi ve obezite gibi hastalıkların içinde HS ile en çok birliktelik gösteren ise obezite olup, hastaların %50-75'i fazla kilolu veya obezdir (136). Obezite ile artan proinflamatuvar yanıt neticesinde obez hastalar obez olmayan

hastalara göre daha ileri Hurley evresine, daha yaygın tutulum ve şiddetli semptomlara sahip olmaktadır (140).

HS birçok dermatolojik hastalık ile ilişkilidir. HS ve ilişkili komorbiditelerin incelendiği toplum tabanlı bir çalışmada HS hastalarında akne konglobata, pilonidal kist, psoriasis, alopesi areata, vitiligo ve piyoderma gangrenozum riskinde anlamlı düzeyde artış bulunmuştur (141). 68.836 psoriasis hastasının kontrol grubu ile karşılaştırıldığı toplum tabanlı bir çalışmada psoriasis hastalarında HS prevalansı anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ve bu fark sigara kullanımı, obezite ve eşlik eden komorbiditelere göre gruplar düzeltildiğinde dahi istatistiksel olarak anlamlı olmaya devam etmiştir (142). HS ve psoriasisin birlikte gözlemlendiği hasta grubu daha genç hastalardan oluşmaktadır ve bu hastalarda obezite ve sigara kullanımı prevalansı daha fazladır (142).

Pilosebace ünite hiperplazisi, foliküler oklüzyon ve bakteriyel invazyon akne konglobata, dissekan selülit ve HS etyopatogenezindeki ortak faktörlerdir ve bu hastalıkların birlikteliği foliküler oklüzyon triadı olarak tanımlanmıştır (143). Foliküler oklüzyon triadına pilonidal sinüsün eklenmesi ile foliküler oklüzyon tetradı tanımlanmıştır (144). Fleksural bölgelerde retiküler benekli pigmentasyon ile karakterize OD kalıtmı bir genodermatoz olan Dowling-Degos hastalığı da foliküler oklüzyon ile ilişkili olup, ortak patogenezi paylaşımları nedeniyle HS ile birliktelik gösterebilmektedir (145, 146).

HS ve akne birçok otoinflamatuvar sendromun bir komponenti olarak karşımıza çıkabilmektedir. Piyoderma gangrenozum, akne, HS birlikteliği ile oluşan PASH sendromu, bu klinik tabloya piyojenik artrit eklenmesi ile oluşan PAPASH sendromu HS hastalığının izlendiği otoinflamatuvar sendromlardandır (147). PASH, PAPASH gibi otoinflamatuvar sendromlar, doğal immün sistemin aşırı aktivasyonu, artan interlökin-1 sinyali ve nötrofilden zengin kutanöz inflamasyon sonucu oluşan hastalıklardır.

Sinovit, akne, püstüloz, hiperosteoz ve osteitten oluşan SAPHO sendromu da HS ile ilişkili otoinflamatuvar hastalıklardandır (148). SAPHO sendromu ve HS arasındaki ilişki daha çok vaka raporu ve olgu serilerinden elde edilmektedir. SAPHO sendromu olan 12 hastayı içeren bir olgu serisinde hastaların 7'sinde (%58,3) HS

saptanmıştır (149). Literatürde SAPHO sendromu ve HS birlikteliğinde metotreksat ve anti-TNF tedavi ile başarı bildirilmiştir (150-152). Anti-TNF tedavisinin başarısında bu hastalıkların patogenezinde ortak rol oynayan TNF-alfa'nın blokajının rol oynadığı kabul görmektedir.

Kronik HS lezyonlarının zemininde skuamöz hücreli karsinom gelişebilmektedir (153). Kronik HS zemininde gelişen skuamöz hücreli karsinom prevalansı yaklaşık olarak %4,6 bulunmuştur (153).

HS birçok inflamatuvar hastalık ile ilişkilidir. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı gibi inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) da HS ile ilişkili bulunmuştur (154). HS hastalarında yeni başlangıçlı Crohn ve ülseratif kolit riski anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (155). Toplum tabanlı bir kohort çalışmasında ise İBH tanılı 679 hastada HS insidansı incelenmiş olup, 10 yıllık HS insidansı %0,85 ve 30 yıllık HS insidansı %1,55 olarak bulunmuştur ve bu bulgular ışığında İBH tanılı hastaların genel popülasyona kıyasla HS gelişimi açısından riskinin dokuz kat daha fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır (156). İnflamatuvar bağırsak hastalıklarından özellikle Crohn hastalığının, epidemiyoloji ve patogenez açısından HS ile bağlantılara sahip olduğu bulunmuştur (157). Her iki hastalık da kronik inflamasyon ile seyretmesi, genetik yatkınlık, patogenezinde bakteriyel floranın yer alması ve tedavi seçeneklerinin benzerliği nedeniyle birçok ortak noktaya sahiptir (158).

İnflamatuvar artritlerin prevalansı da HS hastalarında normal popülasyon ile karşılaştırıldığında artmıştır (159). 640 HS hastasının dahil edildiği prospektif bir çalışmada hastaların %3,7'sinde eşlik eden spondiloartrit saptanmış olup bu hastaların %90'dan fazlasında HS, artiküler semptomların başlangıcından önce de mevcuttur (159). HS kliniğine eşlik eden spondiloartritler HLA-B27 negatiftir (160).

HS, hastaların yaşam kalitesini belirgin düzeyde olumsuz etkileyen kronik bir hastalıktır. HS hastalarında depresyon, anksiyete gibi psikiyatrik hastalıkların ve sigara, alkol ve madde bağımlılığının sıklığı belirgin olarak artmıştır (161). HS hastalarının sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığı bir çalışmada HS hastalarında depresyon, anksiyete, sosyal izolasyon ve düşük benlik saygısının anlamlı düzeyde daha fazla olduğu tespit edilmiştir (162).

HS hastalarında obstrüktif uyku apne sendromu insidansı da artmıştır (163). Bunun yanı sıra HS ve Down sendromu arasında ilişki olduğuna dair literatür verileri mevcuttur (164).

### **2.1.10. Hidradenitis Süpürativa ile İlişkili Komplikasyonlar**

Hidradenitis süpürativa kronik seyirli inflamatuvar bir hastalık olması nedeniyle uzun vadede çeşitli kutanöz, sistemik ve psikososyal komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bunun yanı sıra hastalık seyrinde selülit ve sistemik enfeksiyon, sepsis gibi akut komplikasyonlar da nadir de olsa gözlenebilmektedir. Akut ve kronik komplikasyonlara neden olan kronik bir hastalık olması nedeniyle hastalığın ve komplikasyonlarının erken tanınması ve etkili tedavisi hayati önem arz etmektedir.

Sinüs traktı, fistül, skar, kontraktür ve buna bağlı hareket kısıtlılığı, lenfödem ve skuamöz hücreli karsinom HS'nin kutanöz komplikasyonları arasında yer almaktadır (165). Sinüs traktları rüptüre olan foliküllerin birleşerek oluşturduğu subkütan tünel yapılarıdır ve sinüs traktının varlığı HS evrelemesinde önemli bir yere sahiptir. Anogenital bölgede sinüs traktları varlığında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile üretra, rektum ve peritoneuma fistül olup olmadığı saptanabilir ve böylece Crohn hastalığı ile ayırıcı tanısı yapılabilmektedir (166). Epitel içeren iki yapı arasındaki bağlantı fistül olarak tanımlanmaktadır ve nedenleri arasında HS, İBH gibi kronik inflamatuvar hastalıklar, enfeksiyon ve cerrahi operasyon yer almaktadır. Persistan perianal ağrı, kanlı ve pürülan vasıflı akıntının varlığında perianal fistül varlığı düşünülmelidir ve perianal fistül varlığında Crohn hastalığı ile ayırıcı tanı yapılmalıdır (167). Perianal fistüllerin gösterilmesinde MRG'den faydalanılmaktadır (166). Daha nadir olarak üretrokutanöz fistül oluşabilmekte olup, idrar sızıntısı ve idrar yaparken zorlanma gibi durumlar varlığında üretrokutanöz fistül varlığı akla gelmelidir (168). Skar oluşumu ve kontraktürler, HS seyrinde sık gözlenen komplikasyonlardır ve HS lezyonları atrofik, hipertrofik ve köprüleşen skarlar bırakarak iyileşebilmektedir. Aksilla ve inguinal bölgedeki skarlar hareket kısıtlılığına sebep olabilmektedir (169).

Lenfatik sıvının drene olamaması sonucu meydana gelen yumuşak doku şişliği lenfödem olarak tanımlanmaktadır. HS kronik seyri sırasında genital bölgede lenfatik

obstrüksiyon, lenfödem ve bunun sonucunda skrotal elefantiyazis gözlenebilmektedir (170, 171). Genital lenfödem gelişimi tekrarlayan enfeksiyon, hareket kısıtlılığı ve uzun dönemde malignite gelişimine neden olabilir. HS ile ilişkili lenfödemi olan 27 hastanın incelendiği bir derlemede, erkeklerde lenfödem riski kadınlara oranla daha yüksek saptanmıştır ve en sık etkilenen bölgeler erkeklerde skrotum ve penis iken kadınlarda labia majör olarak tespit edilmiştir (172).

Kutanöz skuamöz hücreli karsinom HS seyrinde nadir izlenen bir komplikasyondur ve genellikle erkek hastaların en sık gluteal ve perianal bölgelerinde gözlenmektedir (153). Hastalar genellikle geç tanı aldıklarından HS ile ilişkili skuamöz hücreli karsinomun lenf nodu metastazı ve mortalite oranları yüksektir. Uzun süreli skar ya da yara zemininde gelişen, klinik olarak tedavilere yanıt vermeyen, iyileşmeyen ülser ve endüre lezyonların varlığında skuamöz hücreli karsinomdan şüphelenilmeli ve biyopsi alınmalıdır (173, 174).

Kronik ağrı, sistemik amiloidoz, nefrotik sendrom, anemi, sistemik enfeksiyon ve sepsis ise HS'nin sistemik komplikasyonları arasında yer almaktadır (165). HS bir kronik inflamatuvar hastalık olduğundan uzun vadede hastalarda kronik hastalık anemisi gelişebilmektedir. Yapılan çalışmalarda HS hastalarında sağlıklı kontrollere göre anemi görülme sıklığı anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ve hastalık şiddeti ile orantılı olarak anemide derinleşme izlenmiştir (175, 176).

Şiddetli, uzun süreli hastalığa sahip ve tedavisiz kalan HS hastalarında nadiren de olsa uzun dönemde kronik inflamasyona sekonder olarak serum amiloid A proteini birikimine bağlı sekonder sistemik amiloidoz gelişebilmektedir. Renal amiloid birikimine bağlı erken dönemde nefrotik sendrom kliniği gelişmektedir, bu durumda serumda hipoalbuminemi, idrarda proteinüri ve albuminüri gözlenmektedir. Nefrotik sendrom kliniğinin erken tanınması amiloid birikiminin ve renal yetmezliğin önlenmesi açısından oldukça önem arz etmektedir (177). Literatür verileri ışığında şiddetli HS kliniğine sahip ve sekonder sistemik amiloidoz ile komplike olan olgularda infliksimab ile başarılı tedaviler bildirilmiş olup, anti-TNF tedavi ile hem hastalık kontrolü hem de proteinüride azalma gözlenmiştir (178, 179).

### 2.1.11. Tedavi

Hidradenitis süpürativa tedavisi zor, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın kontrolünde topikal ve sistemik tedavilerin yanı sıra cerrahi tedavilerden de faydalanılmaktadır. HS yönetiminde medikal ve cerrahi tedavilere ek olarak sigaranın bırakılması, kilo verilmesi gibi yaşam tarzı değişiklikleri, psikolojik destek, ağrı yönetimi, uygun yara bakımı, eşlik eden komorbiditelerin ve enfeksiyonların tedavisi de hastalığın kontrol altına alınmasında oldukça önemlidir. Bu parametreler doğrultusunda HS, tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektiren kompleks ve zor bir hastalıktır (180).

#### Topikal Tedaviler

HS için topikal tedavi seçenekleri arasında antiseptik solüsyonlar, topikal antibiyotikler, keratolitikler ve topikal rezorsinol yer almaktadır (181). Klorheksidin, benzoil peroksit ve çinko pirityon içeren temizleyiciler kullanılabilir; ancak birbirine üstünlükleri konusunda fikir birliği oluşmamıştır ve rutin kullanımının sağladığı fayda ile ilgili kesin bir kanıt da bulunmamaktadır (2, 182).

Keratolitik ve antiseptik özelliklere sahip olan rezorsinol %15 krem, HS'nin topikal tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. HS Hurley evre I ve II olan toplam 12 kadın hasta ile yapılan bir çalışmada atak dönemlerinde günde iki kez, ataklar arasındaki dönemde günde bir kez topikal rezorsinol kullanımı ile apse lezyonlarının süresinde ve ağrı skorlarında azalma gözlenmiştir, bu çalışmada en sık bildirilen yan etki iritan kontakt dermatit olmuştur (183).

Topikal klindamisin %1 losyon, HS tedavisinde en sık kullanılan ve etkinliği araştırılan tek topikal antibiyotiktir. Topikal klindamisin etkinliğini değerlendiren 12 haftalık çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, Hurley evre I ve II olan toplam 27 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup aylık değerlendirmeler neticesinde topikal klindamisin tedavisinin püstül ve inflamatuvar nodül sayısını azaltmada plaseboya göre daha başarılı olduğu bulunmuştur (184). Özellikle derin inflamatuvar lezyonların olmadığı hafif-orta şiddetli kliniğe sahip hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (184). Topikal klindamisin etkinliğinin sistemik tetrasiklin ile karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise, Hurley evre I ve II olan toplam 46 hasta



çalışmaya dahil edilmiş olup her iki tedavi de etkili bulunmuştur. Her iki tedavi seçeneğinin sonuçları benzer olup birbirlerine üstünlük sağlamadığı sonucuna varılmıştır (185). Literatür verileri ışığında topikal klindamisin tedavisi hem etkin hem de hastalar tarafından iyi tolere edilen bir tedavi seçeneği olmaktadır. Sonuç olarak topikal klindamisin tedavisi Hurley evre I ve II olan, lokalize hastalığa sahip hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (2). Ancak topikal klindamisin uzun süreli kullanımı sonucu *Staphylococcus aureus*'a karşı direnç gelişimi artan sıklıkta bildirilmektedir (186). Topikal klindamisin benzoil peroksit ile kombinasyonu ise söz konusu direnç gelişimini azaltabilmektedir (187).

### **Sistemik Tedaviler**

HS'nin sistemik tedavi seçenekleri arasında sistemik antibiyotikler, dapson, kolşisin, retinoidler, hormonal tedaviler, sistemik immüsupresifler ve biyolojik ajanlar yer almaktadır (181).

### **Sistemik Antibiyotikler**

Sistemik antibiyotikler hem anti-inflamatuvar hem de anti-bakteriyel etkinlikleri ile HS tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle hafif-orta şiddetli HS tedavisinde en sık kullanılan antibiyotikler oral tetrasiklin, doksisisiklin ve rifampisin-klindamisin kombinasyonudur. HS tedavisinde tetrasiklin grubu antibiyotiklerin etkinliğinin değerlendirildiği ve 108 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada, tetrasiklin grubu antibiyotiklerin HS tedavisinde etkili ve güvenilir bir seçenek olduğu sonucuna varılmıştır (188). Rifampisin-klindamisin kombinasyonu da HS tedavisinde yer almakta olup önerilen tedavi şeması her iki antibiyotik için 600 mg/gün ve 8-12 haftadır (189). Özellikle hafif-orta şiddetli HS'te intermittan monoterapi olarak, ileri evre HS'de immüsupresif tedavilerin yanına adjuvan olarak eklenebilmektedir (189). 28 HS hastasının dahil edildiği retrospektif bir çalışmada ise oral moksifloksasin, metronidazol ve rifampin tedavilerinin etkinlikleri değerlendirilmiş olup Hurley evre I olan hastaların tamamında, Hurley evre II olan hastaların %80'inde ve Hurley evre III olan hastaların yaklaşık %20'sinde tam yanıt elde edilmiştir. Çalışmanın sonucuna göre HS tedavisinde geniş spektrumlu antibiyotiklerden, immüsupresif tedavilere geçiş aşamasında veya cerrahi öncesinde köprü tedavisi olarak faydalanılması önerilmektedir (190). IV ertapenem tedavi etkinliğinin değerlendirildiği bir başka

çalışmada ise 30 HS hastası değerlendirilmiş olup Hurley evre I ve II hastalığa sahip hastalarda tam remisyon, Hurley evre III olan hastalarda belirgin iyileşme ve yaşam kalitesinde artış gözlenmiştir. Çalışmanın sonucuna göre IV ertapenem tedavisi HS kontrolünde yüksek etkinliğe sahip bulunmuştur (191). Güncel tedavi rehberlerine göre hafif-orta şiddetli HS tedavisinde oral tetrasiklin grubu antibiyotikler birinci basamak, rifampisin-klindamisin kombinasyonu ise ikinci basamak olarak önerilmektedir. Moksifloksasin-metronidazol-rifampin kombinasyonu ve IV ertapenem tedavileri ise üçüncü basamak olarak önerilmektedir (181, 192, 193).

### **Dapson**

Dapson anti-inflamatuar etkinliğe sahip olduğundan HS tedavisinde kullanılabilir. Literatür verileri ışığında dapson tedavisi özellikle Hurley evre I ve II olan hafif-orta şiddetli hastalıkta etkili ve güvenilir bir alternatif olmaktadır (194-196).

### **Kolşisin**

Kolşisin tedavisi de anti-inflamatuar etkinliği nedeniyle HS tedavisinde kullanılabilir. Kolşisin etkinliğinin incelendiği retrospektif bir çalışmada, 44 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup hastalar 3 gruba ayrılarak tedavi uygulanmıştır. 1. grup yalnızca kolşisin ile, 2. grup kolşisin ve 100 mg/gün doksisisiklin ile, 3. grup ise kolşisin ve 40 mg/gün doksisisiklin ile tedavi edilmiştir. Çalışmanın sonunda her 3 grupta da klinikte belirgin iyileşme ve yaşam kalitesinde artış gözlenmiş olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sonuç olarak kolşisin hem monoterapi de hem de antibiyotik ile kombinasyon tedavisinde etkili bulunmuştur (197). Kolşisin etkinliğinin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise kolşisin tedavisi HS'de etkili bulunmamıştır (198). Kuzey Amerika tedavi rehberine göre kolşisin tedavisinin monoterapi olarak tercih edilmesi önerilmemektedir. Düşük kanıt düzeyi ile hafif-orta şiddetli hastalıkta oral antibiyotik tedavisi ile kombinasyonunun etkili olabileceğine dair veriler mevcuttur (181).

### **Retinoidler**

Retinoidler, foliküler tıkaç oluşumunu ve inflamasyonu azaltarak HS tedavisinde etkili olmaktadır. Tedavide en sık kullanılan retinoidler, izotretinoin ve

asitretindir. Literatür verileri ışığında oral izotretinoin tedavisinin HS tedavisinde etkinliği tartışmalı olup, izotretinoin tedavisi özellikle hafif-orta şiddetli kliniğe sahip hastalarda ve eş zamanlı akne varlığında tercih edilmelidir (199-201). Asitretin tedavisinin izotretinoine üstün olduğu görüşü geçmiş yıllarda yaygın kabul görse de günümüzde bununla ilgili veriler tartışmalıdır. Kuzey Amerika tedavi rehberine göre ise izotretinoin ve asitretin, HS tedavisinde 2. veya 3. seçenek tedavi olarak önerilmektedir (181).

### **Hormonal Tedaviler**

HS tedavisinde hormon düzenleyici ilaçlar özellikle PKOS ve hiperandrojenizm bulguları varlığında önerilmektedir. Kadın hastalarda gebelik ve menstrüel sikluslar HS kliniğini etkileyebilmekte olup, bu durum hormonal faktörlerin HS üzerinde etkisinin olduğunu göstermektedir. Literatürde HS tanısı alan kadın hastalarda, anti-androjen etkinliğe sahip spironolakton, siproteron asetat ve finasterid tedavilerinin etkili olabileceğine dair veriler mevcuttur (202-204). 24 kadın hastanın dahil edildiği bir çalışmada, etinilestradiol ve siproteron asetat kombinasyonu ile etinilestradiol ve norgestrel kombinasyonunun etkinliği karşılaştırılmış olup her iki anti-androjen tedavinin de HS tedavisinde benzer etkinliğe sahip, etkili bir seçenek olduğu sonucuna varılmıştır (204). Bir oral anti-diyabetik olan metforminin HS üzerindeki etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada ise metformin yan etki profili düşük, etkili ve güvenli bir seçenek olarak bulunmuş olup tedavide kullanımı önerilmektedir (205). Sonuç olarak Kuzey Amerika tedavi rehberine göre östrojen içeren kombine oral kontraseptifler, spironolakton, siproteron asetat, finasterid ve metformin, HS tanısı olan kadın hastalarda kontraendikasyon yok ise hafif-orta şiddetli hastalıkta monoterapi olarak, şiddetli hastalıkta ise adjuvan tedavi olarak kullanılabilir (181). Rehberine göre tek başına progesteron içeren ilaçlar klinik bulguları kötüleştirebileceğinden bu ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır (181). Hormonal tedaviler özellikle menstrüel alevlenme yaşayan veya PKOS tanısı olan hastalarda tercih edilmelidir (181).

### **Sistemik İmmüsupresifler**

HS tedavisinde bugüne kadar birçok konvansiyonel immüsupresif ilaç denenmiştir. Bir folat antagonisti olan metotreksatin etkinliğinin değerlendirildiği bir

vaka serisinde, 3 hastada 12,5-15 mg/hafta dozlarında 6-24 haftalık tedavi periyodunda iyileşme gözlenmemiş olup, kullanımı önerilmemektedir (206). Azatiyopürinin etkinliğinin değerlendirildiği 9 hastalık bir vaka serisinde de sonuç benzer olup, tedavide kullanımı önerilmemektedir (207). Siklosporin tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği literatür verileri incelendiğinde ise, siklosporin tedavisinin standart dozlardan ziyade yüksek dozlarda faydalı olduğu ancak ilaç kesildikten sonra relapsların sık olması ve yan etkileri nedeniyle kullanımının kısıtlandığı vurgulanmaktadır (208, 209). Sistemik kortikosteroid tedavisinin etkinliğinin incelendiği bir vaka serisinde ise, orta-şiddetli HS kliniğine sahip 13 hastanın %46,2'sinde kısmi yanıt elde edilmiş olup, başlangıçta adalimumaba yanıtı olmayan 5 hastada da mevcut tedaviye sistemik kortikosteroidin eklenmesi ile klinik iyileşme gözlenmiştir (210). Sistemik kortikosteroid tedavisinin hızlı etkili olması nedeniyle akut atak dönemlerinde, diğer tedavilere geçiş aşamasında köprü tedavisi olarak kullanımı önerilmekte olup yan etki profili nedeniyle uzun süreli kullanımı önerilmemektedir (181).

### **Biyolojik Ajanlar**

HS tedavisinde özellikle Hurley evre II ve III hastalığa sahip hastaların tedavisinde biyolojik ajanlar artan sıklıkla kullanılmaktadır. Biyolojik ajanlar farklı yollar üzerinden etkilerini göstermektedir. TNF-alfa blokajı yapan adalimumab ve infliksimab, IL-1 blokajı yapan anakinra ve kanakinumab, IL-17 blokajı yapan sekukinumab ve IL-12/23 blokajı yapan ustekinumab HS tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlardandır. Biyolojik ajanlar içerisinde yakın zamana kadar tek FDA onaylı ajan adalimumab iken, sekukinumab da 2023 yılında FDA onayı almıştır.

### **Anti-TNF Ajanlar**

#### **Adalimumab**

Adalimumab, HS patogeneğinde yer alan TNF-alfa'yı hedefleyen insan IgG1 monoklonal antikordur ve 2015 yılında HS için FDA onayı almıştır ve böylece FDA tarafından HS tedavisinde onaylanan ilk biyolojik ajan olmuştur (211). Literatür verileri incelendiğinde adalimumab, tedavide oldukça etkili olup özellikle orta-şiddetli kliniğe sahip HS hastalarında ilk seçilmesi gereken biyolojik ajan olarak

önerilmektedir (62, 193, 212). Önerilen standart doz şeması 0. gün 160 mg, 14. gün 80 mg, 1. aydan itibaren ise haftalık 40 mg şeklindedir. Standart doz şemasının yanı sıra idame tedavisinde haftalık 40 mg yerine 2 haftada bir 80 mg uygulamanın etkinliğinin benzer olduğu ve bunun yanı sıra özellikle şiddetli olgularda haftalık 80 mg uygulamanın etkinliği arttırdığına dair literatür verileri de bulunmaktadır (213, 214).

### **İnfliksimab**

İnfliksimab, TNF-alfa'yı hedef alan kimerik yapıda bir monoklonal antikordur. İnfliksimab etkinliğinin değerlendirildiği çift-kör, plasebo kontrollü, prospektif bir çalışmada, 5 mg/kg infliksimab 0-2-6. haftalarda ve sonrasında 8 haftada bir uygulanmış olup etkinliği plasebo grubu ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucuna göre infliksimab inflamasyonun ve ağrının kontrolünde, yaşam kalitesinde artış ve klinik iyileşmede plaseboya göre üstün bulunmuştur (132). Orta-şiddetli HS tedavisinde ikinci basamakta seçilmesi gereken biyolojik ajan olarak önerilmektedir (181, 192). Önerilen standart doz şeması 5 mg/kg 8 haftada bir uygulama şeklindedir, ancak optimal doz için görüş ayrılıkları bulunmaktadır. 8 haftada bir uygulama yerine 4 haftada bir uygulamanın hastalık kontrolünde daha etkili olabileceği önerilmiştir (215). Kuzey Amerika tedavi rehberine göre ise optimal hastalık kontrolü için gerektiği takdirde dozun 10 mg/kg'a kadar yükseltilmesi ve 4-8 haftalık uygulama sıklıklarının tercih edilmesi önerilmektedir (181).

### **Etanersept**

Etanersept, TNF-alfa'yı hedef alan, rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş TNFR2/p75 ve IgG1-Fc proteinlerinin birleştirilmesi ile elde edilen bir füzyon proteindir. Etanersept tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği çift-kör, plasebo kontrollü, prospektif bir çalışmada, orta ve şiddetli kliniğe sahip 20 HS hastası çalışmaya dahil edilmiş olup hastaların yarısı 100 mg/hafta etanersept ile tedavi edilmiş ve diğer yarısı tedavi almamıştır. Çalışmanın sonucuna göre etanersept tedavide etkili bulunmamıştır (216). Kuzey Amerika tedavi rehberine göre HS tedavisinde etanersept kullanımı önerilmemektedir (181).

## **IL-1 İnhibitörleri**

### **Anakinra**

Anakinra, IL-1 yolağını hedefleyen IL-1 reseptör antagonistidir. Literatür verileri incelendiğinde, 100 mg/gün anakinra tedavisi HS kontrolünde etkili bulunmuş olup, özellikle orta-şiddetli kliniğe sahip hastalarda üçüncü basamak tedavi seçeneği olarak tercih edilmesi önerilmektedir (63, 181, 217). Kuzey Amerika tedavi rehberine göre anakinra, TNF inhibitörleri ile başarısız tedavi sonrasında tercih edilmesi önerilen üçüncü basamak tedavi seçeneğidir (181).

### **Kanakinumab**

Kanakinumab, IL-1 yolağını hedef alan IL-1 beta monoklonal antikorudur. Literatürde HS tedavisindeki etkinliği ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır, bu nedenle güncel tedavi rehberlerinde yer almamaktadır.

### **IL-17 İnhibitörü: Sekukinumab**

Sekukinumab, IL-17 yolağını hedef alan IL-17A monoklonal antikorudur. Çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, 2 haftada bir 300 mg sekukinumab tedavisi, HS kontrolünde ve klinik iyileşmede etkili bulunmuş olup tedavilere dirençli hastalarda tercih edilmesi önerilmektedir (218).

### **IL-12/23 İnhibitörü: Ustekinumab**

Ustekinumab, IL-12 ve IL-23'ün p40 alt ünitesini hedefleyen insan monoklonal antikorudur. HS tedavisinde ustekinumab etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, orta-şiddetli kliniğe sahip 17 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup, hasta 100 kg altında ise 45 mg ve 100 kg üzerinde ise 90 mg dozunda tedavi almıştır. Çalışmanın sonunda HS kliniğinde iyileşme gözlense de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (219). Kuzey Amerika tedavi rehberinde de 3 ayda bir 45 mg veya 90 mg uygulanan ustekinumab tedavisi, HS yönetiminde etkili olabilmekle birlikte tedavide genellikle daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulacağı belirtilmektedir (181).

## **Girişimsel Tedaviler**

### **İntralezyonel Kortikosteroid Enjeksiyonu**

İntralezyonel kortikosteroid enjeksiyonu HS akut ataklarının tedavisinde ağrılı, inflame nodüllere uygulanan, ağrı ve inflamasyonun kontrolünde rol oynayan bir tedavi seçeneğidir. Prospektif bir vaka serisinde, eritemli inflame nodüllere uygulanan intralezyonel kortikosteroid enjeksiyonu ile ağrıda bir gün içinde, nodül boyutu, eritem ve ödem gibi inflamasyon bulgularında yaklaşık bir hafta içinde belirgin azalma gözlenmiştir (220). Sekonder bakteriyel enfeksiyon şüphesi varlığında intralezyonel kortikosteroid uygulaması önerilmemektedir. İşleme bağlı en sık bildirilen advers etkiler ise deri atrofisi, telenjektazi oluşumu ve pigmentasyon değişiklikleridir.

### **Lazer Tedavisi**

HS tedavisinde günümüze kadar CO<sub>2</sub> lazer, Nd: YAG lazer, fotodinamik tedavi ve yoğun atımlı ışık (IPL) gibi birçok ışık temelli tedavi araştırılmıştır. CO<sub>2</sub> lazer, HS tedavisinde kullanılan en eski lazerdir. Literatür verileri ışığında CO<sub>2</sub> lazer, Hurley evre II ve III hastalarda etkili bulunmuş olup etkilenen alanın eksizyonu, marsupiyalizasyonu ve vaporizasyonu amacıyla kullanılmaktadır (221-225). Neodymium-doped yttrium aluminum garnet (Nd: YAG) lazer de tedavide etkili bulunmuştur. Nd: YAG lazer folikül destrüksiyonu yaparak etki göstermektedir ve Hurley evre II-III olan hastalarda kullanımı önerilmektedir (187, 226). Kuzey Amerika tedavi rehberine göre Hurley evre II ve III hastalarda Nd: YAG lazer ve CO<sub>2</sub> lazer kullanımı önerilmekte olup, fotodinamik tedavinin rolü ile ilgili veriler kısıtlı olduğundan kullanımı önerilmemektedir (227). IPL tedavisi de Nd: YAG lazer gibi foliküler destrüksiyon yaparak HS tedavisinde etkili olabilmektedir (228).

### **Cerrahi Tedaviler**

HS tedavisinde medikal tedaviler tek başına sıklıkla yeterli olmamakta olup, akut dönemde inflame lezyonların tedavisinde ve kronik dönemde skarların ve kontraktürlerin tedavisinde cerrahi işlemlerden faydalanılmaktadır. Seçilecek cerrahi yöntem, hastalığın yaygınlığına ve şiddetine göre değişkenlik göstermektedir (2). Akut, inflame HS lezyonlarında insizyon ve drenaj, apse içeriğinin boşaltılması ve ağrının giderilmesinde etkili olmaktadır (193). İnsizyon ve drenaj ile rekürrens riski

yüksek olduğundan, tedavi rehberlerinde işlemin yalnızca ağrının giderilmesi amacıyla akut, inflame nodüllere uygulanması önerilmektedir (227).

Deroofing metodunda, apse veya sinüs traktının tavanı çıkarılarak birbiriyle bağlantılı kaviteler makas, elektrokoter veya CO<sub>2</sub> lazer ile temizlenir ve sinüs traktları inflame materyal ve kitle kalmayınca kadar temizlenir, sonrasında ise sekonder iyileşmeye bırakılır. Bu metodun rekürren nodül ve sinüs traktlarının tedavisinde kullanımı önerilmektedir (227, 229).

Geniş lokal eksizyon, etkilenen alanın geniş cerrahi sınırlar ile çıkarılması olarak tanımlanmaktadır. Cerrahi işlemin uygulandığı alanın genişliğine ve lokalizasyonuna göre, primer kapama, sekonder iyileşme, greft veya flep ile kapama gibi yöntemler cerrahi alanın iyileşmesinde tercih edilebilmektedir (2).

HS tedavisi için kullanılan medikal tedaviler, minimal de olsa cerrahi işlem ile ilişkili komplikasyonları arttırabilmektedir. Bunun yanı sıra cerrahi işlem öncesinde medikal tedaviye ara verilmesi halinde hastalığın kontrol altında olmamasının yara iyileşmesi üzerinde daha fazla olumsuz etkisi olabilmektedir. Bu nedenle güncel rehberlerde cerrahi tedavi planlanan hastalarda medikal tedaviye ara verilmemesi görüşü kabul görmektedir (227).

## **2.2. Tümör Nekrozis Faktör-alfa ve Hidradenitis Süpürativa**

Hidradenitis süpürativa, derinin kıvrım bölgelerinde apse, nodül, sinüs traktı ve skar oluşumu ile karakterize derinin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Etyopatogenezi tam aydınlatılamamış olmakla birlikte genetik yatkınlık ve sigara kullanımı, obezite ve hormonal değişiklikler gibi çevresel faktörlerin tetiklemesi ile oluşan foliküler oklüzyon, dilatasyon ve rüptür sonucunda kronik inflamasyon ve skar oluşumu ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık patogenezinde hem doğal hem kazanılmış bağışıklık hücreleri ve onlar tarafından üretilen kemokin ve sitokinler önemli rol oynamaktadır (3). Hastaların lezyonlu derisinden alınan örneklerde TNF-alfa, IL-1 beta ve IL-10 seviyelerinde artış tespit edilmiştir. Bu durum, adalimumab ve infliksimab gibi anti-TNF ilaçların etki mekanizmasının aydınlatılmasını sağlamıştır (75).



TNF-alfa hem doğal hem kazanılmış bağışıklık yanıtında rol oynayan temel sitokinlerden bir tanesidir. Romatoid artrit, Behçet, spondiloartritler gibi birçok romatolojik hastalıkta, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve psoriasisde TNF-alfa hastalıkların patogenezinde önemli rollere sahiptir, anti-TNF tedavi de bu amaçla hastalıkların tedavisinde sıklıkla tercih edilmektedir (71-73). Derinin kronik inflamatuvar bir hastalığı olan HS patogenezinde de TNF-alfa, endotel aktivasyonu ve inflamatuvar hücre göçü, Th1 ve Th17 aracılı inflamasyon ve IL-17, IFN-gama gibi inflamatuvar sitokinlerde artış, antiinflamatuvar etkinliğe sahip olan adiponektin düzeylerinde azalma, foliküler hiperkeratinizasyon ve MMP aracılı doku yıkımında role sahiptir (1, 15).

TNF-alfa'nın inflamasyondaki rolü anlaşıldıkça anti-TNF tedavinin kullanımı yaygınlaşmıştır, ancak zaman içerisinde anti-TNF tedavi yanıtında farklılıklar gözlenmiştir. Hastalık fenotiplerinde ve anti-TNF tedavi yanıtındaki farklılıklar TNF geninin dikkat çekmesine yol açmıştır. TNF genindeki tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) son yıllarda birçok araştırmaya konu olmuştur. Dermatoloji alanında da psoriasis, Behçet gibi kronik inflamasyon ile seyreden hastalıklarda, TNF gen polimorfizmlerinin hastalık ile ilişkisi araştırmalara konu olmaktadır. Psoriasis hastaları ile yapılan bir çalışmada, TNF geninin promotor bölgesindeki -238 G>A polimorfizminin psoriazise yatkınlık ve erken başlangıç ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (230). Psoriasis hastaları ile yapılan bir başka çalışmada da bir önceki çalışmaya benzer sonuçlar elde edilmiş olup, TNF geninin promotor bölgesindeki -238 G>A polimorfizminin psoriazise yatkınlık yarattığı sonucuna varılmıştır. Bunun yanı sıra bu çalışmada TNF geninin promotor bölgesindeki -308 G>A polimorfizminin ise sağlıklı kontrollerde hastalara oranla daha fazla tespit edilmesi nedeniyle -308 G>A polimorfizminin psoriazise karşı koruyucu olabileceği düşünülmüştür (231). Behçet hastaları ile yapılan bir çalışmada ise, TNF geninin -1211 C>T tek nükleotid polimorfizmlerinin Behçet hastalığına ve genital ülser yatkınlık yarattığı, -418 G>A tek nükleotid polimorfizminin ise anterior üveit açısından prognostik öneme sahip olduğu sonucuna varılmıştır (232). Behçet hastaları ile yapılan bir diğer çalışmada ise TNF geninin promotor bölgesindeki -1031 T>C polimorfizminin Behçet hastalığına yatkınlık yarattığı ve yüksek TNF-alfa düzeyleri ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (233).

Derinin kronik inflamatuvar bir hastalığı olan HS ve TNF gen polimorfizmlerinin ilişkisi de son yıllarda araştırmalara konu olmaktadır. HS hastaları ile yapılan bir çalışmada, TNF geninin promotor bölgesindeki -376 G>A, -238 G>A ve -308 G>A tek nükleotid polimorfizmleri incelenmiş olup, TNF genindeki polimorfizmlerin hastalığa yatkınlık yarattığı sonucuna varılmıştır. Aynı zamanda bu polimorfizmlerin varlığı, hastalık şiddeti ve anti-TNF tedaviye azalmış yanıt ile ilişkili bulunmuştur (3, 4).

Özetle HS, derinin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır ve etyopatogenezi tam olarak aydınlatılmamış olsa da psoriasis, Behçet gibi kronik inflamatuvar hastalıklarla, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve artritler ile ortak patogenetik yollara sahiptir. Son yıllarda hastalığın genetik ve çevresel risk faktörlerinin ve bunun patogenezi üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılması, hastalığın daha erken tanınması ve etkili kontrolü açısından umut vaat etmektedir. Patogenezi TNF-alfa'nın rolünün daha iyi anlaşılması, anti-TNF tedavinin HS tedavisinde tercih edilmesini sağlamıştır. Öte yandan, hastaların klinik fenotiplerindeki ve hastalık şiddetindeki farklılıklar ve anti-TNF tedavi yanıtlarındaki değişkenlikler, TNF geninin incelenmesine olanak sağlamış ve genetik farklılıkların bu bağlamda önemli olabileceği sonucuna varılmıştır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Örnek ve Verilerin Toplanması

Bu çalışma 01.02.2024-01.12.2024 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı ve Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Hacettepe Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine 01.02.2024-01.06.2024 tarihleri arasında başvuran 18 yaş ve üzerindeki HS tanılı hastalar vaka grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Hacettepe Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine 01.02.2024-01.06.2024 tarihleri arasında başvuran, yaş ve cinsiyet bakımından denk, 18 yaş ve üzerinde olup HS tanısı olmayan bireyler sağlıklı kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Dahil edilen hastaların tedavi ve takibine araştırmadan bağımsız olarak devam edilmiştir.

Eş zamanlı HIV, HBV, HCV enfeksiyonu olan, romatoid artrit, seronegatif artrit, sistemik lupus eritematozus, skleroderma, dermatomiyozit vb. romatolojik hastalığı olan, ülseratif kolit, Crohn hastalığı vb. inflamatuvar bağırsak hastalığı olan, psoriasis, orta veya şiddetli akne vulgaris, tip 1 veya tip 2 diyabetes mellitus tanısı olan ve malignite tanısı olan bireyler vaka ve kontrol gruplarına dahil edilmemiştir.

01.02.2024-01.06.2024 tarihleri arasında polikliniğe başvuran 87 HS hastası ve 89 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalardan ve sağlıklı kontrollerden aydınlatılmış onam formu aracılığıyla onam alınmıştır. Dahil edilen hastalara ve sağlıklı kontrollere "Veri Toplama Formu" (Bkz. EK 1) uygulanmıştır. Her iki gruptaki katılımcıların yaşı ve cinsiyeti, boy, kilo ve beden kitle indeksi, sigara kullanım öyküsü, sistemik hastalık ve ilaç öyküsü gibi demografik bilgileri veri toplama formuna kaydedilmiştir. Hastaların hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, atak sıklığı ve ailede HS öyküsü gibi hastalık ile ilgili bilgileri veri toplama formuna kaydedilmiştir. Buna ek olarak hastaların dermatolojik muayene bulguları, aksilla, anogenital bölge vb. tutulum alanları, apse, nodül, fistül ve skar gibi lezyonların varlığı, Hurley evresi ve o zamana kadar hastalık için kullanılmış tüm medikal tedaviler ve uygulanmış ise cerrahi tedaviler veri toplama formuna

kaydedilmiştir. Veri toplama formuna kayıt işlemi tamamlandıktan sonra her iki gruptaki katılımcılardan polimorfizmin çalışılması için EDTA'lı tüpler kullanılarak 2 tüp kan örneği alınmıştır ve örnekler Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na transfer edilmiştir.

### 3.2. Periferik Kandan DNA İzolasyonu ve Kantitasyonu

Periferik kandan DNA izolasyonu aşamasında *Roche High Pure PCR Template Preparation Kit*'i kullanılmıştır. EDTA'lı tüplere periferik kan alındıktan sonra 1.5 ml'lik plastik tüplere boşaltılan 200 µl'lik kan örneği 200 µl *Binding Buffer* ve 40 µl Proteinaz K ile karıştırılmıştır. Ardından karışım 10 dakika boyunca 70 °C'de sıcak su banyosunda bekletilmiştir. Sonraki basamakta 100 µl isopropanol eklenerek oluşan karışım filtreli tüplere alınmış olup 8000 g'de 1 dakika boyunca santrifüj edilerek toplama tüplerine alınmıştır ve toplama tüplerine aktarım işlemi her santrifüj sonrasında tekrar edilmiştir. Sonrasında 500 µl *Inhibitor Removal Buffer* eklenip 8000 g'de 1 dakika boyunca santrifüj edilmiştir. Sonraki adımda 500 µl *Wash Buffer* eklenerek 8000 g'de 1 dakika boyunca santrifüj edilmiştir ve bu aşama bir kez daha tekrarlanmıştır. Ardından hiçbir ekleme yapılmadan 13000 g'de 30 saniye santrifüj edilmiştir. Son adımda ise 70 °C'de sıcak su banyosunda bekletilen *Elution Buffer* her tüpe 50 µl olmak üzere eklenmiştir ve 8000 g'de 1 dakika boyunca santrifüj edilerek filtredeki DNA ürününün plastik tüpe indirilmesi sağlanmıştır.

DNA konsantrasyon ölçümü Nanodrop ND-1000 UV-VIS spektrofotometre cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. DNA'nın konsantrasyonu, saflığı ve kalitesi için A260/A280 oranı ve 260/230 oranı değerlendirilmiş ve DNA'ların yeterli konsantrasyonlarda ve kalitede olduğu değerlendirildikten sonra moleküler testlere geçilmiştir.

### 3.3. TNF Genine Yönelik Dizi Analizi

Hasta ve kontrol grubunun kan örneklerinden TNF genine yönelik Sanger yöntemi ile dizi analizi yapılması planlanmıştır. Tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) geninin promotor bölgesindeki -376 (rs1800750 G>A), -308 (rs1800629 G>A) ve -238 (rs361525 G>A) polimorfizimleri için diziyeye özgü primerler kullanılarak

amplifikasyon gerçekleştirilmiş olup, ardından pürifikasyon, dideoksi terminasyon tepkimesi ve yeniden pürifikasyon sonrası kapiller elektroforez ile Sanger dizi analizi yapılmıştır.

### 3.3.1. Primerlerin Tasarlanması

TNF geni için *Ensembl Genome Browser* veri tabanında NM\_000594.4 numaralı transkripte göre primer tasarımı yapılmıştır. Primer tasarlarken *Perl Primer* programı ile tasarıma başlanmıştır. Bu program ile sıcaklık değerleri ve birbiri ile dimer oluşturmayacak primer çiftleri seçilmiş ve *UCSC Genome Browser In Silico PCR* yardımı ile primer çiftinin doğru bölgeyi çoğaltma durumu, sıcaklık değerleri ve ampliconun uzunluğu gibi parametreler değerlendirilmiştir. Son olarak *Primer Blast* programı yardımı ile primer çiftinin diğer bölgelerden oluşturabileceği olası ampliconlar değerlendirilmiştir. Kullanılan primer çiftinin dizileri Tablo 3.1’de verilmiştir.

**Tablo 3.1.** TNF geninin ilgili bölgesini çoğaltmak için kullanılan primer dizileri.

	Primer Dizisi
<i>Forward</i>	GCCTCAGGACTCAACACAGCTT
<i>Reverse</i>	GGTCTGTAGTTGCTTCTCTCCCTCT

### 3.3.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Polimeraz zincir reaksiyonu öncesinde primer ana stoklarından 10 µl alınarak 90 µl dH<sub>2</sub>O ile karıştırılmış ve ara stoklar elde edilmiştir. PCR reaksiyonu için; 10 µl *Promega 2x Master mix*, 7 µl dH<sub>2</sub>O, 1 µl DNA ve 1’er µl ilgili primer çifti eklenerek toplamda 20 µl reaksiyonda gerçekleştirilmiştir. PCR reaksiyonu için *Applied Biosystems Veriti 96 Well Fast Thermal Cycler* cihazı kullanılmıştır. Tablo 3.2’de PCR için optimal *thermal cycler* koşulları verilmiştir.

**Tablo 3.2.** PCR koşulları.

Sıcaklık (°C)	Süre	Döngü Sayısı
95	5 dakika	1
95	30 saniye	35
62	30 saniye	35
72	30 saniye	35
72	7 dakika	1

### 3.3.3. PCR Ürünlerinin Agaroz Jelde Yürütülmesi

PCR reaksiyonu sonrası ürün oluşumunun gözlenmesi, oluşan ürünlerin istenen uzunlukta olup olmadığının anlaşılması ve spesifik olmayan bantların saptanması için agaroz jel elektroforezi yapılmıştır. Bu işlem için öncelikle agaroz jel dökülmüştür. Agaroz jel için, 200 ml 1X TBE (Tris-Borat-EDTA) *buffer* ile 4 gram agaroz karıştırılarak %2'lik bir karışım oluşturulup, bu karışım mikrodalga fırında 7 dakika boyunca 360 W'ta ısıtılmıştır. Agaroz tamamen çözüldükten sonra bu çözelti içine 6 µl etidyum bromür eklenmiştir ve hafifçe çalkalayarak karıştırıldıktan sonra jel dökülmüştür. Jel hazır hale geldikten sonra, ilk kuyucuğa 5 µl 1500 baz çiftlik *ladder* ve diğer kuyucukların her birine 4 µl ürün ile 4 µl *Orange G* karıştırılarak yüklenmiş ve elektroforezde 100 V'da 40 dakika boyunca yürütülmüştür. Güç kaynağı olarak *BIO-RAD PowerPac™ HC High-Current* cihazı kullanılmıştır. Bu işlem sonrasında bant görüntülemesi *Biospectrum sistemi* ve *Vision WorksLS* programı yardımı ile yapılmıştır.

### 3.3.4. PCR Ürün Pürifikasyonu

Elektroforezde istenen uzunlukta bant saptanan ürünler için pürifikasyon aşamasına geçilmiştir. Protokol doğrultusunda 5 µL PCR ürünü ile 2 µl ExoSAP-IT reaktifi 0.2 ml'lik PCR tüpünde karıştırılmıştır. Karışım 37°C'de 15 dakika ve 80°C'de 15 dakika inkübe edilerek temizleme işlemi gerçekleştirilmiştir.

### 3.3.5. Dizi Analizi Reaksiyonu

PCR ürünleri temizlendikten sonra dizi analizi reaksiyonu uygulanmıştır. Reaksiyon için hazırlanan karışım Tablo 3.3'te ve uygulanan sıcaklık ve süreleri Tablo 3.4'te gösterilmiştir.

**Tablo 3.3.** Dizi analizi reaksiyonunda kullanılan kimyasallar ve miktarları.

Kimyasal Madde	Hacim
<i>BigDye® Terminator v3.1 Ready Reaction Mix (Applied Biosystems)</i>	2 µl
<i>BigDye® Terminator v1.1, v3.1 5x Sequencing Buffer (Applied Biosystems)</i>	2 µl
Reverse Primer (10 pm/µl)	0.5 µl
Temizlenmiş PCR ürünü	2 µl
dH <sub>2</sub> O	3.5 µl
Toplam	10 µl

**Tablo 3.4.** Dizi analizi reaksiyonunda uygulanan sıcaklık ve süreler.

	Sıcaklık (°C)	Süre	
1	96	2 dakika	} 30 siklus
2	96	10 saniye	
3	50	5 saniye	
4	60	4 dakika	
5	4	∞	

### 3.3.6. Dizi Analizi Reaksiyonu Sonrası Ürünlerin Pürifikasyonu

Ürünlerin pürifikasyonu için *ZR DNA Sequencing Clean-up Kit* kullanılmıştır. Ürünler 100 µl sekans bağlama solüsyonu ile karıştırılarak minikolonlara eklenmiş, 13000 g'de 1 dakika santrifüj edilmiştir. Daha sonra minikolonlara 200 µl yıkama solüsyonu eklenerek 13000 g'de 1 dakika santrifüj yapılmıştır. Son olarak minikolonlar 1.5 ml'lik plastik tüplere aktarılmış ve minikolonlara 20 µl dH<sub>2</sub>O eklenerek 13000 g'de 30 saniye santrifüj edilerek pürifiye ürünler kapiller elektroforez cihazında yürütülecek hale getirilmiştir.

### 3.3.7. Kapiller Elektroferez

Kapiller elektroferez, *ABI Prism 3500 Genetic Analyzer* cihazı kullanılarak yapılmıştır. Temizlenen 20 µL'lik PCR ürünleri 96 *Well Plate* üzerindeki kuyulara eklenecek elektroferez gerçekleştirilmiştir.

### 3.3.8. TNF Geni rs1800750, rs1800629 ve rs361525 Varyantlarının Analizi

Kapiller elektroferez sonrası elde edilen elektroferogram görüntüleri *Finch TV* programı kullanılarak görüntülenmiş ve analizlerde rs1800750, rs1800629 ve rs361525 varyantlarının varlığı değerlendirilmiştir.

## 3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmanın istatistiksel analizleri Hacettepe Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Grupların örneklem büyüklüğü, referans çalışmada yer alan oranlar dikkate alınarak ve iki yüzde arasındaki farkın anlamlılık testi kullanılarak, testin gücü  $(1-\beta) = 0.80$  ve  $\alpha = 0.05$  olarak alınıp GPower yazılımı yardımıyla her bir grup için 84 katılımcı olarak hesaplanmıştır (1). Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 23.0 (IBM, Armonk, NY) programı kullanılarak yapılmıştır. Öncelikle tanımlayıcı istatistikler yapılmış olup, sayısal değişkenler normal dağılım durumuna göre ortalama ve standart sapma ya da ortanca ve minimum-maksimum değer olarak, kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak sunulmuştur. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar sayısal değişkenler için normal dağılım durumuna göre t-testiyle, normal dağılmayan 2 grup için Mann Whitney U testiyle ve 3 grup için Kruskal Wallis testiyle, kategorik değişkenler için Pearson ki-kare testi ve Fisher'in kesin testiyle yapılmıştır. Hardy-Weinberg Dengesi'nden (HWE) sapmaları test etmek için, gözlenen ve beklenen frekanslar Fisher'in kesin testi ile karşılaştırılmıştır. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş ve p değeri 0.05'ten küçük ise sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



### 3.5. Etik Kurul Onayı

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (Tarih: 05.12.2023 ve karar no: 2023/08-17) ve 21.05.2024 tarihli etik kurul toplantısında protokol revizyonu değerlendirilmiş ve yapılan revizyon uygun bulunmuştur (Tarih: 21.05.2024 ve karar no: 2024/09-76). Çalışmada kullanılacak bütçe ve hizmet alımı için Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimine ‘‘ Hızlı Destek Projesi’’ için burs başvurusu yapılmıştır. İlgili birimin 14.06.2024 tarihli ve 2024/10 toplantı nolu kararı ile tez çalışmasının desteklenmesine karar verilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Katılımcıların Demografik Özellikleri

Hacettepe Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine 01.02.2024-01.06.2024 tarihleri arasında başvuran 87 HS hastası ve 89 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Vaka ve kontrol grubuna ait demografik özellikler Tablo 4.1'de gösterilmektedir.

Vaka grubunda toplamda 87 hasta bulunmaktaydı. Vaka grubundaki katılımcıların 61'i (%70.1) erkek, 26'sı (%29.9) kadındı. Hastaların yaş ortalaması  $34.92 \pm 13.02$  yıl, boy ortalaması  $172.44 \pm 9.32$  cm ve kilo ortalaması  $86.33 \pm 18.56$  kg olarak hesaplandı.

Kontrol grubunda toplamda 89 gönüllü bulunmaktaydı. Kontrol grubundaki katılımcıların 60'ı (%67.4) erkek, 29'u (%32.6) kadındı. Kontrol grubundaki katılımcıların yaş ortalaması  $33.47 \pm 9.73$  yıl, boy ortalaması  $173.15 \pm 10.20$  cm ve kilo ortalaması  $76.11 \pm 16.03$  kg olarak hesaplandı.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) referans değerlerine göre BMI değerleri incelendiğinde, vaka grubunda zayıf ( $<18.5$  kg/m<sup>2</sup>) kategorisinde hiç hasta yoktu. 21 (%24.1) hasta normal kilolu ( $18.5-24.9$  kg/m<sup>2</sup>), 34 (%39.1) hasta pre-obezite ( $25.0-29.9$  kg/m<sup>2</sup>), 21 (%24.1) hasta obezite sınıf I ( $30.0-34.9$  kg/m<sup>2</sup>), 7 (%8.0) hasta obezite sınıf II ( $35.0-39.9$  kg/m<sup>2</sup>) ve 4 (%4.6) hasta da obezite sınıf III ( $>40$  kg/m<sup>2</sup>) kategorisinde yer almaktaydı. Kontrol grubunda ise 2 (%2.2) katılımcı zayıf ( $<18.5$  kg/m<sup>2</sup>), 43 (%48.3) katılımcı normal kilolu ( $18.5-24.9$  kg/m<sup>2</sup>), 35 (%39.3) katılımcı pre-obezite ( $25.0-29.9$  kg/m<sup>2</sup>), 8 (%9.0) katılımcı obezite sınıf I ( $30.0-34.9$  kg/m<sup>2</sup>) ve 1 (%1.1) katılımcı da obezite sınıf II ( $35.0-39.9$  kg/m<sup>2</sup>) kategorisinde yer almaktaydı. Kontrol grubunda obezite sınıf III kategorisinde katılımcı yoktu. Vaka grubunun beden kitle indeksi ortalaması  $28.95 \pm 5.47$  kg/m<sup>2</sup> ve kontrol grubunun beden kitle indeksi ortalaması  $25.20 \pm 3.85$  kg/m<sup>2</sup> olarak hesaplandı. Her iki grup arasında boy ( $p = 0.631$ ) açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Her iki grup kilo ve BMI açısından karşılaştırıldığında ortalama kilo ve BMI değerleri vaka grubunda anlamlı derecede daha yüksek bulundu ( $p < 0.001$ ).

Her iki grup sigara kullanımı açısından karşılaştırıldığında vaka grubunda 61 (%70.1) hasta sigara kullanıyorken, 26 (%29.9) hasta kullanmamaktaydı. Kontrol grubunda ise katılımcıların 41'i (%46.1) sigara kullanıyorken, 48'i (%53.9) sigara kullanmamaktaydı. Her iki grup sigara kullanımı açısından karşılaştırıldığında ise vaka grubunda sigara kullanımı anlamlı derecede daha yüksek saptandı ( $p = 0.001$ ).

Komorbiditelerin dağılımı incelendiğinde hastaların 52'sinin (%59.8) HS dışında herhangi bir komorbiditeye sahip olmadığı gözlemlendi. Vaka grubunda 7 (%8) hastada psikiyatrik hastalık, 7 (%8) hastada hipertansiyon, 5 (%5.7) hastada hipotiroidi, 3 (%3.4) hastada PKOS, 3 (%3.4) hastada hiperlipidemi, 3 (%3.4) hastada alerjik hastalık, 3 (%3.4) hastada ritim bozukluğu, 3 (%3.4) hastada nörolojik hastalık, 2 (%2.2) hastada reflü, 2 (%2.2) hastada hipofizer hastalık, 2 (%2.2) hastada renal transplantasyon öyküsü, 1 (%1.1) hastada kronik böbrek yetmezliği, 1 (%1.1) hastada memede fibroadenom, 1 (%1.1) hastada retinitis pigmentosa, 1 (%1.1) hastada derin ven trombozu, 1 (%1.1) hastada koroner arter hastalığı, 1 (%1.1) hastada aort ve mitral kapak replasmanı öyküsü ve 1 (%1.1) hastada benign prostat hiperplazisi tespit edildi. Vaka grubunda en sık tespit edilen ilk 3 hastalığın hipertansiyon, hipotiroidi ve psikiyatrik hastalıklar olduğu gözlemlendi. Hastaların 59'u (%67.8) HS için kullanılan tedaviler dışında herhangi bir ilaç kullanmamakta iken, diğer hastalar komorbiditeleri ile ilişkili tedavileri kullanmaktaydı.

Kontrol grubu komorbiditeler açısından incelendiğinde ise katılımcıların 71'inde (%79.8) herhangi bir komorbidite saptanmadı. Kontrol grubundaki katılımcıların 5'inde (%5.7) hipotiroidi, 3'ünde (%3.4) psikiyatrik hastalık, 3'ünde (%3.4) alerjik hastalık, 3'ünde (%3.4) ritim bozukluğu, 1'inde (%1.1) hipertiroidi, 1'inde (%1.1) hipertansiyon, 1'inde (%1.1) hiperlipidemi, 1'inde (%1.1) çölyak, 1'inde (%1.1) PKOS, 1'inde (%1.1) endometriyozis, 1'inde (%1.1) multiple skleroz, 1'inde (%1.1) IgA nefropatisi ve 1'inde (%1.1) polistemia vera saptandı. Kontrol grubundaki katılımcıların 74'ününün (%83.1) düzenli kullandığı herhangi bir ilacı bulunmamakta iken, geri kalanlar komorbiditeleri ile ilişkili tedavileri kullanmaktaydı.

**Tablo 4.1.** Vaka ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

Demografik özellikler	Vaka grubu (n=87)	Kontrol grubu (n=89)	p değeri
Cinsiyet (%)			
Erkek	61 (%70.1)	60 (%67.4)	0.699
Kadın	26 (%29.9)	29 (%32.6)	
Yaş (yıl) (ortalama ± SS)	34.92 ± 13.02	33.47 ± 9.73	0.406
Boy (cm) (ortalama ± SS)	172.44 ± 9.32	173.15 ± 10.20	0.631
Kilo (kg) (ortalama ± SS)	86.33 ± 18.56	76.11 ± 16.03	< <b>0.001</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) (ortalama ± SS)	28.95 ± 5.47	25.20 ± 3.85	< <b>0.001</b>
Zayıf (<18.5 kg/m <sup>2</sup> ) (n) (%)	0 (%0.0)	2 (%2.2)	
Normal kilolu (18.5-24.9 kg/m <sup>2</sup> ) (n) (%)	21 (%24.1)	43 (%48.3)	
Pre-obezite (25.0-29.9 kg/m <sup>2</sup> ) (n) (%)	34 (%39.1)	35 (%39.3)	
Obezite sınıf I (30.0-34.9 kg/m <sup>2</sup> ) (n) (%)	21 (%24.1)	8 (%9.0)	
Obezite sınıf II (35.0-39.9 kg/m <sup>2</sup> ) (n) (%)	7 (%8.0)	1 (%1.1)	
Obezite sınıf III (>40 kg/m <sup>2</sup> ) (n) (%)	4 (%4.6)	0 (%0.0)	
Sigara (n) (%)			
Aktif içen	61 (%70.1)	41 (%46.1)	<b>0.001</b>
Aktif içmeyen	26 (%29.9)	48 (%53.9)	

BMI, body mass index (beden kitle indeksi); SS, standart sapma; n, number (sayı)

#### 4.2. Hidradenitis Süpürativa Hastalarının Klinik Özellikleri

Hastaların ortalama hastalık başlangıç yaşı  $24.28 \pm 9.90$  yıl, ortalama hastalık süresi ise  $10.64 \pm 8.47$  yıl olarak saptandı. Hastaların son 6 ay içerisindeki atak sıklığı ortalama  $3.68 \pm 3.28$  kez olarak tespit edildi. 87 hastanın 16'sında (%18.3) aile öyküsü mevcut olup, 8 (%9.1) hastanın 1. derece akrabasında, 2 (%2.2) hastanın 2. derece akrabasında, 3 (%3.4) hastanın 3. derece akrabasında ve 3 (%3.4) hastanın 4. derece akrabasında HS tanısı mevcuttu (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Hidradenitis süpürativa hastalarına ait klinik bilgiler.

<b>Hastalık başlangıç yaşı (yıl) (ortalama ± SS)</b>		24.28 ± 9.90
<b>Hastalık süresi (yıl) (ortalama ± SS)</b>		10.64 ± 8.47
<b>Son 6 ay içindeki atak sıklığı (ortalama ± SS)</b>		3.68 ± 3.28
<b>Aile Öyküsü</b>	<b>Var (n) (%)</b>	16 (%18.3)
	1. Derece akraba (n) (%)	8 (%9.1)
	2. Derece akraba (n) (%)	2 (%2.2)
	3. Derece akraba (n) (%)	3 (%3.4)
	4. Derece akraba (n) (%)	3 (%3.4)
<b>Yok (n) (%)</b>		71 (%81.6)

SS, standart sapma; n, number (sayı)

Hastalar tutulum alanları açısından değerlendirildiğinde 73 (%83.9) hastada aksiller bölge, 63 (%72.4) hastada inguinal bölge, 39 (%44.8) hastada gluteal bölge, 20 (%22.9) hastada gövde ön yüz, 17 (%19.5) hastada inframamaryan bölge, 17 (%19.5) hastada ense, 12 (%13.7) hastada sırt ve 4 (%4.5) hastada yüz tutulumu tespit edilmiş olup, en sık tutulan alanlar sırası ile aksiller bölge, inguinal bölge ve gluteal bölgeydi. Hastaların 37'sinde (%42.5) <3 alan tutulumu, hastaların 50'sinde (%57.5) 3 alan ve üzerinde tutulum olduğu tespit edildi. Yüz, ense, gövde ön yüz ve sırt gibi ektopik tutulum alanları değerlendirildiğinde, 34 (%39.1) hastada ektopik alan tutulumu mevcutken, 53 (%60.9) hastada ektopik tutulum saptanmadı.

Hastalar apse, nodül, fistül, sinüs traktı ve skar lezyonlarının varlığı açısından değerlendirildiğinde dermatolojik muayenede 3 (%3.4) hastada apse formasyonu, 82 (%94.2) hastada nodül, 31 (%35.6) hastada fistül, 66 (%75.8) hastada sinüs traktı ve 83 (%95.4) hastada skar formasyonu tespit edilmiş olup, dermatolojik muayenede en sık gözlenen bulgular sırası ile skar, nodül ve sinüs traktydı.

Hastaların HS ile ilgili klinik bilgileri ve dermatolojik muayene bulgularının cinsiyete göre farklı olup olmadığı değerlendirilmiş olup Tablo 4.3'te gösterilmiştir. Her iki cinsiyet arasında BMI ( $p = 0.666$ ), sigara kullanımı ( $p = 0.529$ ), hastalık başlangıç yaşı ( $p = 0.937$ ), hastalık süresi ( $p = 0.474$ ), son 6 aydaki atak sıklığı ( $p = 0.540$ ) ve aile öyküsü ( $p = 0.435$ ) arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Her iki cinsiyet dermatolojik muayene bulguları açısından karşılaştırıldığında aksiller tutulumun erkeklerde kadınlardan daha fazla olduğu tespit edildi ( $p = 0.004$ ). Yüz, ense, sırt ve gövde ön yüz gibi ektopik alanların tutulumu da erkeklerde kadınlara oranla daha fazla saptandı ( $p < 0.001$ ). İnframamaryan bölgenin ise erkeklere oranla kadınlarda daha fazla tutulduğu tespit edildi ( $p < 0.001$ ). Inguinal ( $p = 0.539$ ) ve gluteal ( $p = 0.269$ ) bölge tutulumu ve tutulan alan sayısı ( $p = 0.978$ ) açısından her iki cinsiyet arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 4.3.** Hastaların cinsiyete göre klinik özellikleri.

Klinik özellik	Kadın (n=26)	Erkek (n=61)	p değeri
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) (ortanca + minimum-maksimum değer)	27.7 (19.8-39.8)	27.7 (20-47.3)	0.666
Sigara (n) (%)			
Aktif içen	17 (%65.4)	44 (%72.1)	0.529
Aktif içmeyen	9 (%34.6)	17 (%27.9)	
Hastalık başlangıç yaşı (yıl) (ortanca + minimum-maksimum değer)	22.0 (13-54)	21.0 (13-58)	0.937
Hastalık süresi (yıl) (ortanca + minimum-maksimum değer)	7.5 (2-31)	9.0 (0.5-38)	0.474
Son 6 aydaki atak sıklığı (ortanca + minimum-maksimum değer)	2.5 (0-12)	3.0 (0-12)	0.540
Aile öyküsü (n) (%)			
Var	5 (%19.2)	11 (%18.0)	0.435
1. Derece	2 (%7.7)	6 (%9.8)	
2. Derece	1 (%3.8)	1 (%1.6)	
3. Derece	2 (%7.7)	1 (%1.6)	
4. derece	0 (%0.0)	3 (%4.9)	
Yok	21 (%80.8)	50 (%82.0)	
Aksilla (n) (%)			
Var	17 (%65.4)	56 (%91.8)	<b>0.004</b>
Yok	9 (%34.6)	5 (%8.2)	
İnguinal bölge (n) (%)			
Var	20 (%76.9)	43 (%70.5)	0.539
Yok	6 (%23.1)	18 (%29.5)	
Gluteal bölge (n) (%)			
Var	14 (%53.8)	25 (%41.0)	0.269
Yok	12 (%46.2)	36 (%59.0)	
İnframaryan bölge (n) (%)			
Var	15 (%57.7)	2 (%3.3)	<b>&lt; 0.001</b>
Yok	11 (%42.3)	59 (%96.7)	
Ektopik tutulum (n) (%)			
Var	2 (%7.7)	32 (%52.5)	<b>&lt; 0.001</b>
Yok	24 (%92.3)	29 (%47.5)	
Tutulan alan sayısı (n) (%)			
<3 alan	11 (%42.3)	26 (%42.6)	0.978
3 ve üzeri alan	15 (%57.7)	35 (%57.4)	

BMI, body mass index (beden kitle indeksi); n, number (sayı)

Hastalık şiddeti Hurley evrelemesi ile değerlendirildi. 87 hastanın 4'ü (%4.5) Hurley evre I, 55'i (%63.2) Hurley evre II ve 28'i (%32.1) Hurley evre III şeklindeydi.

Hurley evre I olan 4 hastanın hiçbiri HS açısından aile öyküsüne sahip değildi, Hurley evre II olan 55 hastanın 9'u (%16.3) ve Hurley evre III olan 28 hastanın 7'si (%25.0) HS açısından pozitif aile öyküsüne sahipti. Hastaların HS ile ilgili klinik özellikleri, dermatolojik muayene bulguları ve kullandıkları biyolojik tedavilerin Hurley evresine göre farklılıkları Tablo 4.4'te gösterilmiştir. Hurley evre I, II ve III grupları arasında cinsiyet ( $p = 0.084$ ), BMI ( $p = 0.344$ ), sigara kullanımı ( $p = 1.000$ ), hastalık başlangıç yaşı ( $p = 0.272$ ) ve son 6 aydaki atak sıklığı ( $p = 0.774$ ) açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Bu 3 grup arasında hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiş olup, Hurley evre III'te hastalık süresi daha uzun olarak bulundu ( $p = 0.021$ ). Hurley evre I, II ve III grupları dermatolojik muayene bulguları açısından karşılaştırıldığında aksilla ( $p = 0.056$ ), inguinal ( $p = 0.914$ ), gluteal ( $p = 0.865$ ), inframamaryan ( $p = 0.725$ ) ve ektopik bölge ( $p = 0.380$ ) tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bu 3 grup arasında tutulan alan sayısı açısından da istatistiksel açıdan anlamlı bir fark mevcut değildi ( $p = 0.932$ ).

**Tablo 4.4.** Hastaların Hurley evresine göre klinik özellikleri.

Klinik özellik	Hurley evre I (n=4)	Hurley evre II (n=55)	Hurley evre III (n=28)	p değeri
Cinsiyet (n) (%)				
Kadın	0 (%0.0)	21 (%38.1)	5 (%17.8)	0.084
Erkek	4 (%100)	34 (%61.8)	23 (%82.1)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) (ortanca + minimum-maksimum değer)	30.5 (27.8-33.0)	27.2 (19.8-43.9)	28.4 (22.9-47.3)	0.344
Sigara (n) (%)				
Aktif içen	3 (%75.0)	38 (%69.1)	20 (%71.4)	1.000
Aktif içmeyen	1 (%25.0)	17 (%30.9)	8 (%28.6)	
Hastalık başlangıç yaşı (yıl) (ortanca + minimum- maksimum değer)	21.5 (17-26)	20 (13-54)	24 (13-58)	0.272
Hastalık süresi (yıl) (ortanca + minimum-maksimum değer)	3.5 (1-20)	8 (0.5-36)	10.5 (2-38)	<b>0.021</b>

**Tablo 4.4. Devam Hastaların Hurley evresine göre klinik özellikleri.**

Klinik özellik	Hurley evre I (n=4)	Hurley evre II (n=55)	Hurley evre III (n=28)	p değeri
Son 6 aydaki atak sıklığı (ortanca + minimum- maksimum değer)	2 (1-6)	3 (0-12)	3 (0-12)	0.774
Aksilla (n) (%)				
Var	3 (%75.0)	43 (%78.2)	27 (%96.4)	0.056
Yok	1 (%25.0)	12 (%21.8)	1 (%3.6)	
İnguinal bölge (n) (%)				
Var	3 (%75.0)	39 (%70.9)	21 (%75.0)	0.914
Yok	1 (%25.0)	16 (%29.1)	7 (%25.0)	
Gluteal bölge (n) (%)				
Var	1 (%25.0)	25 (%45.5)	13 (%46.4)	0.865
Yok	3 (%75.0)	30 (%54.5)	15 (%53.6)	
İnframamaryan bölge (n) (%)				
Var	0 (%0.0)	12 (%21.8)	5 (%17.9)	0.725
Yok	4 (%100)	43 (%78.2)	23 (%82.1)	
Ektopik tutulum (n) (%)				
Var	3 (%75.0)	20 (%36.4)	11 (%39.3)	0.380
Yok	1 (%25.0)	35 (%63.6)	17 (%60.7)	
Tutulan alan sayısı (n) (%)				
<3 alan	2 (%50.0)	24 (%43.6)	11 (%39.3)	0.932
3 ve üzeri alan	2 (%50.0)	31 (%56.4)	17 (%60.7)	
Adalimumab (n) (%)				
Var	0 (%0.0)	18 (%32.7)	21 (%75.0)	<b>&lt; 0.001</b>
Yok	4 (%100)	37 (%67.3)	7 (%25.0)	
İnfliksımab (n) (%)				
Var	0 (%0.0)	2 (%3.6)	11 (%39.3)	<b>&lt; 0.001</b>
Yok	4 (%100)	53 (%96.4)	17 (%60.7)	
Biyolojik ajan sayısı (n) (%)				
Var	0 (%0.0)	18 (%32.7)	22 (%78.6)	<b>&lt; 0.001</b>
<2 ajan		16 (%29.1)	11 (%39.3)	
2 ve üzeri ajan		2 (%3.6)	11 (%39.3)	
Yok	4 (%100)	37 (%67.3)	6 (%21.4)	

BMI, body mass index (beden kitle indeksi); n, number (sayı)



Hastaların HS için kullandıkları topikal tedaviler ve lokal enjeksiyonlar sorgulandığında, 64 (%73.5) hasta topikal klindamisin, 7 (%8.0) hasta topikal rezorsinol, 3 (%3.4) hasta topikal nadifloksasin ve 1 (%1.1) hasta topikal mupirosin kullanmıştı. Hastaların 49'una (%56.3) intralezyonel kortikosteroid enjeksiyonu uygulanmıştı.

Hastaların HS için kullandıkları oral antibiyotik tedavileri sorgulandığında, 29 (%33.3) hasta oral klindamisin, 27 (%31.03) hasta oral klindamisin + rifampisin kombinasyonu, 53 (%60.9) hasta doksisisiklin kullanmıştı. HS tedavisinde sık kullanılan antibiyotiklerin yanı sıra, 14 (%16.09) hasta daha önce amoksisilin klavulanik asit, 7 (%8.04) hasta siprofloksasin, 2 (%2.2) hasta trimetoprim sülfametoksazol, 2 (%2.2) hasta sodyum fusidat, 1 (%1.1) hasta sefalekssin, 1 (%1.1) hasta levofloksasin, 1 (%1.1) hasta tigesiklin, 1 (%1.1) hasta metronidazol, 1 (%1.1) hasta klaritromisin, 1 (%1.1) hasta azitromisin ve 1 (%1.1) hasta tazobaktam tedavisi almıştı.

Hastaların HS için kullandıkları sistemik retinoid tedavileri sorgulandığında, 48'inin (%55.1) oral izotretinoin, 17'sinin (%19.5) oral asitretin tedavisi aldığı öğrenildi.

Hastaların HS için kullandıkları oral steroid, kolşisin ve dapson tedavileri sorgulandığında, 5 (%5.7) hastanın oral steroid, 11 (%12.6) hastanın kolşisin ve 3 (%3.4) hastanın dapson kullandığı öğrenildi. Buna ek olarak 1 (%1.1) hastanın siklosporin tedavisi aldığı öğrenildi.

Vaka grubundaki 87 hastanın 47'si (%54.0) daha önce herhangi bir biyolojik tedavi kullanmamıştı. Biyolojik tedavi kullanan 40 hastanın 27'sinin bu zamana kadar yalnızca bir tane biyolojik ajan, 13'ünün ise 2 veya daha fazla biyolojik ajan kullandığı tespit edildi. Hastaların HS için kullandıkları biyolojik tedaviler sorgulandığında, 39 (%44.8) hastanın adalimumab, 13 (%14.9) hastanın infliksimab, 2 (%2.2) hastanın sekukinumab, 2 (%2.2) hastanın sertolizumab pegol, 1 (%1.1) hastanın etanersept, 1 (%1.1) hastanın golimumab, 1 (%1.1) hastanın anakinra ve 1 (%1.1) hastanın kanakinumab tedavisi aldığı öğrenildi. Hastaların 34'ü (%39.08) aktif biyolojik ajan

kullanmakta olup, 24 (%27.5) hastanın adalimumab, 9 (%10.3) hastanın infliksimab ve 1 (%1.1) hastanın sertolizumab pegol kullanmakta olduğu öğrenildi.

Hurley evresi ile adalimumab ve infliksimab kullanımı, çoklu biyolojik ajan kullanımı arasındaki ilişki incelendiğinde ise; hem adalimumab ve infliksimab kullanımı hem de 2 ve üzeri biyolojik ajan kullanımı Hurley evre III hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha fazla saptandı ( $p < 0.001$ ) (Bkz. Tablo 4.4).

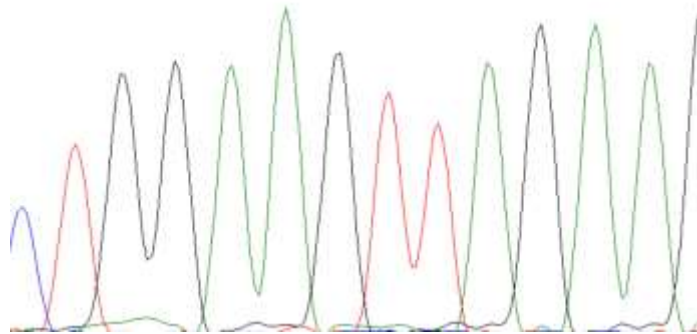
Hastaların HS için daha önce cerrahi işlem öyküsü sorgulandığında, 17 (%19.5) hastaya cerrahi işlem uygulandığı ve lazer epilasyon öyküsü sorgulandığında, hiçbir hastanın lazer epilasyon yaptırmadığı öğrenildi.

### 4.3. Vaka ve Kontrol Gruplarında TNF Gen Polimorfizmi Sonuçları

Vaka ve kontrol grubundaki katılımcıların TNF geninin promotor bölgesindeki -376 G>A (rs1800750), -308 G>A (rs1800629) ve -238 G>A (rs361525) polimorfizmleri karşılaştırıldı. İncelenen bölgelerde normal şartlarda olması gereken G/G dizisi, G/A heterozigot ve A/A homozigot polimorfizmleri Şekil 4.1, 4.2 ve 4.3'te gösterilmiştir.



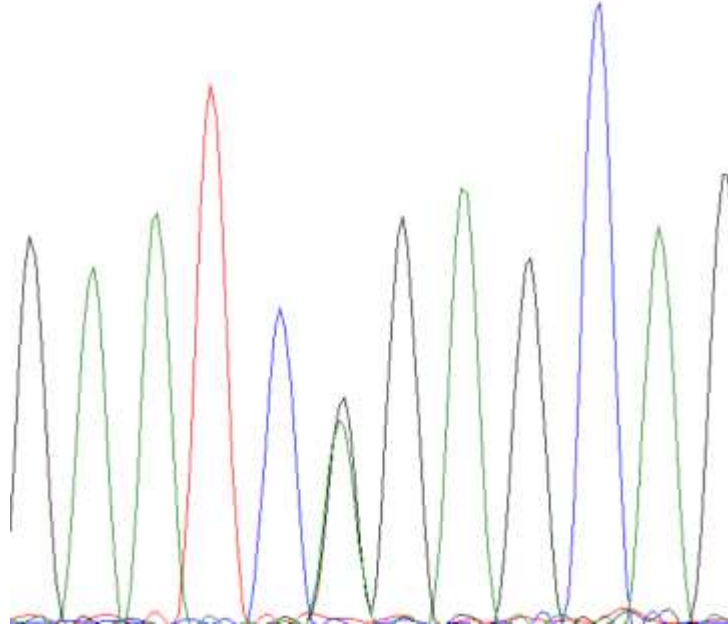
GG Homozigot



**Şekil 4.1.** TNF geninin promotor bölgesindeki -376 G/G (rs1800750) dizisinin elektroferogram görüntüsü.



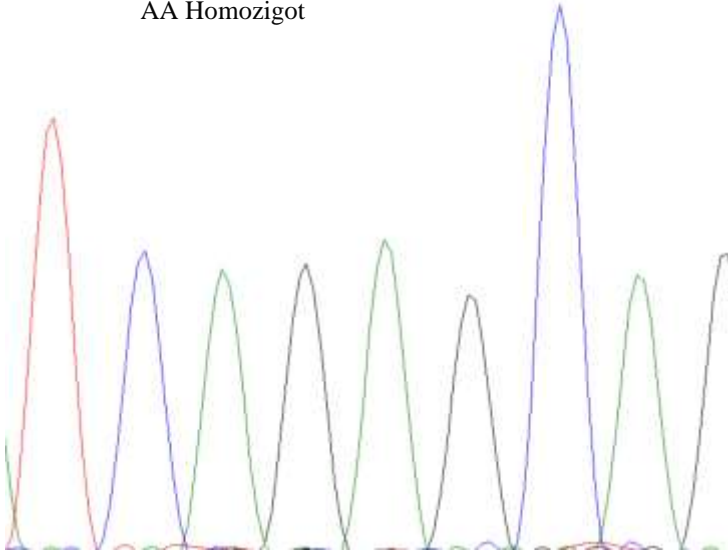
GA Heterozigot



**Şekil 4.2.** TNF geninin promotor bölgesindeki -238 G/A (rs361525) polimorfizminin elektroferogram görüntüsü.



AA Homozigot



**Şekil 4.3.** TNF geninin promotor bölgesindeki -238 A/A (rs361525) polimorfizminin elektroferogram görüntüsü.

Alel frekansları Hardy-Weinberg Dengesi açısından değerlendirildiğinde TNF geninin promotor bölgesindeki -376 G>A (rs1800750) polimorfizmi için hem vaka ( $p = 1.000$ ) hem kontrol ( $p = 1.000$ ) grubunda denge sağlandı. Hastaların 2'sinde (%2.3) -376 G>A (rs1800750) polimorfizmi saptandı. Kontrol grubunda ise hiçbir katılımcıda -376 G>A (rs1800750) polimorfizmi saptanmadı; ancak her iki grupta -376 G>A (rs1800750) polimorfizminin varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0.243$ ) (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Vaka ve kontrol grubunun TNF geninin promotor bölgesindeki -376 (rs1800750) G>A polimorfizmlerinin karşılaştırılması.

TNF Geni			Kontrol	Vaka	p değeri
<b>-376 (rs1800750)</b>	G/A	Sayı (n) (%)	0 (%0)	2 (%2.3)	0.243
	G/G	Sayı (n) (%)	89 (%100)	85 (%97.7)	
<b>Toplam</b>		Sayı (n) (%)	89 (%100)	87 (%100)	

n, number (sayı), TNF, tümör nekrozis faktör

Alel frekansları Hardy-Weinberg Dengesi açısından değerlendirildiğinde TNF geninin promotor bölgesindeki -308 G>A (rs1800629) polimorfizmi için hem hasta ( $p = 0.58$ ) hem kontrol ( $p = 0.47$ ) grubunda denge sağlandı. Hastaların 15'inde (%17.2) -308 G>A (rs1800629) polimorfizmi ve 1'inde (%1.1) -308 A/A (rs1800629) polimorfizmi saptandı. Kontrol grubunda ise 13 (%14.6) katılımcıda -308 G>A (rs1800629) polimorfizmi ve 1 (%1.1) katılımcıda -308 A/A (rs1800629) polimorfizmi saptandı. Her iki grup -308 G>A (rs1800629) polimorfizminin varlığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı ( $p = 0.841$ ) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Vaka ve kontrol grubunun TNF geninin promotor bölgesindeki -308 (rs1800629) G>A polimorfizmlerinin karşılaştırılması.

TNF Geni			Kontrol	Vaka	p değeri
<b>-308 (rs1800629)</b>	A/A	Sayı (n) (%)	1 (%1.1)	1 (%1.1)	0.841
	G/A	Sayı (n) (%)	13 (%14.6)	15 (%17.2)	
	G/G	Sayı (n) (%)	75 (%84.3)	71 (%81.6)	
<b>Toplam</b>		Sayı (n) (%)	89 (%100)	87 (%100)	

n, number (sayı), TNF, tümör nekrozis faktör

Alel frekansları Hardy-Weinberg Dengesi açısından değerlendirildiğinde TNF geninin promotor bölgesindeki -238 G>A (rs361525) polimorfizmi için hem hasta ( $p = 0.24$ ) hem kontrol ( $p = 1.000$ ) grubunda denge sağlandı. Hastaların 8'inde (%9.2) -238 G>A (rs361525) polimorfizmi ve 1'inde (%1.1) -238 A/A (rs361525) polimorfizmi saptandı. Kontrol grubunda ise katılımcıların 4'ünde (%4.5) -238 G>A (rs361525) polimorfizmi saptanmış olup, her iki grup arasında -238 G>A (rs361525) polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p = 0.187$ ) (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Vaka ve kontrol grubunun TNF geninin promotor bölgesindeki -238 (rs361525) G>A polimorfizmlerinin karşılaştırılması.

TNF Geni		Kontrol	Vaka	p değeri	
-238 (rs361525)	A/A	Sayı (n) (%)	0 (%0)	1 (%1.1)	0.187
	G/A	Sayı (n) (%)	4 (%4.5)	8 (%9.2)	
	G/G	Sayı (n) (%)	85 (%95.5)	78 (%89.7)	
<b>Toplam</b>		Sayı (n) (%)	89 (%100)	87 (%100)	

n, number (sayı), TNF, tümör nekrozis faktör

TNF geninin promotor bölgesindeki -376 G>A (rs1800750), -308 G>A (rs1800629) ve -238 G>A (rs361525) polimorfizmleri ve haplotip analizlerinin sonuçları Tablo 4.8'de gösterilmiş olup, GGG/GAG/GGA/AGA haplotipleri açısından vaka ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ( $p = 0.23$ ).

**Tablo 4.8.** TNF haplotiplerinin vaka ve kontrol grubundaki dağılımları.

TNF haplotipleri	Kontrol (n) (%)	Vaka (n) (%)	p değeri
GGG	71 (%79.8)	62 (%71.3)	0.23
GAG	14 (%15.7)	16 (%18.4)	
GGA	4 (%4.5)	7 (%8.0)	
AGA	0 (%0)	2 (%2.3)	

n, number (sayı)

#### 4.4. Hidradenitis Süpürativa Hastalarının Klinik Özelliklerinin TNF Gen Polimorfizmi ile İlişkisi

TNF gen polimorfizmleri ve HS'nin klinik özellikleri arasında ilişki olup olmadığını değerlendirmek amacıyla TNF gen polimorfizmleri ile hastaların aile öyküsü, dermatolojik muayene bulguları, Hurley evrelemesi ve adalimumab kullanımı arasındaki ilişkiler değerlendirildi.

Polimorfizmler ve aile öyküsü arasında ilişki Tablo 4.9'da gösterilmektedir. TNF geninin promotor bölgesindeki -376 G>A (rs1800750), -308 G>A (rs1800629) ve -238 G>A (rs361525) polimorfizmlerinin varlığı ve aile öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** TNF gen polimorfizmleri ve HS aile öyküsü arasındaki ilişki.

Polimorfizm	Aile öyküsü Var (n) (%)	Aile öyküsü Yok (n) (%)	p değeri
<b>-376 (rs1800750)</b> G/G G/A	15 (%93.8) 1 (%6.2)	70 (%98.6) 1 (%1.4)	0.336
<b>-308 (rs1800629)</b> G/G G/A ve A/A	11 (%68.8) 5 (%31.2)	60 (%84.5) 11 (%15.5)	0.161
<b>-238 (rs361525)</b> G/G G/A ve A/A	12 (%75.0) 4 (%25.0)	66 (%93.0) 5 (%7.0)	0.055

TNF, tümör nekrozis faktör; n, number (sayı)

TNF geninin promotor bölgesindeki -376 G>A (rs1800750) polimorfizminin varlığı ve HS klinik özellikleri arasındaki ilişki Tablo 4.10'da gösterilmiştir. -376 G>A (rs1800750) polimorfizminin varlığı ile hastaların muayene bulguları ve adalimumab kullanımını arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10.** TNF geninin promotor bölgesindeki -376 G>A (rs1800750) polimorfizmi ile HS klinik özellikleri arasındaki ilişki.

Klinik özellik	G/G (n=85)	G/A (n=2)	p değeri
Aksilla (n) (%)			
Var	72 (%84.7)	1 (%50.0)	0.298
Yok	13 (%15.3)	1 (%50.0)	
İnguinal bölge (n) (%)			
Var	62 (%72.9)	1 (%50.0)	0.478
Yok	23 (%27.1)	1 (%50.0)	
Gluteal bölge (n) (%)			
Var	39 (%45.9)	0 (%0.0)	0.500
Yok	46 (%54.1)	2 (%100)	
İnframaryan bölge (n) (%)			
Var	16 (%18.8)	1 (%50.0)	0.354
Yok	69 (%81.2)	1 (%50.0)	
Ektopik tutulum (n) (%)			
Var	33 (%38.8)	1 (%50.0)	1.000
Yok	52 (%61.2)	1 (%50.0)	
Tutulan alan sayısı (n) (%)			
<3 alan	37 (%43.5)	0 (%0.0)	0.505
3 ve üzeri alan	48 (%56.5)	2 (%100)	
Hurley evresi			
Evre I	4 (%4.7)	0 (%0.0)	0.588
Evre II	53 (%62.4)	2 (%100)	
Evre III	28 (%32.9)	0 (%0.0)	
Adalimumab (n) (%)			
Var	39 (%45.9)	0 (%0.0)	0.500
Yok	46 (%54.1)	2 (%100)	

n, number (sayı)

TNF geninin promotor bölgesindeki -308 G>A (rs1800629) polimorfizminin varlığı ve HS klinik özellikleri arasındaki ilişki Tablo 4.11’de gösterilmiştir. -308 G>A (rs1800629) polimorfizminin varlığıyla hastaların klinik özellikleri ve adalimumab kullanımını arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11.** TNF geninin promotor bölgesindeki -308 G>A (rs1800629) polimorfizmi ile HS klinik özellikleri arasındaki ilişki.

Klinik özellik	G/G (n=71)	G/A ve A/A (n=16)	p değeri
Aksilla (n) (%)			
Var	59 (%83.1)	14 (%87.5)	1.000
Yok	12 (%16.9)	2 (%12.5)	
İnguinal bölge (n) (%)			
Var	52 (%73.2)	11 (%68.8)	0.761
Yok	19 (%26.8)	5 (%31.2)	
Gluteal bölge (n) (%)			
Var	31 (%43.7)	8 (%50)	0.645
Yok	40 (%56.3)	8 (%50)	
İnframamaryan bölge (n) (%)			
Var	17 (%23.9)	0 (%0.0)	0.034
Yok	54 (%76.1)	16 (%100)	
Ektopik tutulum (n) (%)			
Var	27 (%38.0)	7 (%43.8)	0.672
Yok	44 (%62.0)	9 (%56.2)	
Tutulan alan sayısı (n) (%)			
<3 alan	30 (%42.3)	7 (%43.8)	0.913
3 ve üzeri alan	41 (%57.7)	9 (%56.2)	
Hurley evresi			
Evre I	3 (%4.2)	1 (%6.2)	0.711
Evre II	44 (%62.0)	11 (%68.8)	
Evre III	24 (%33.8)	4 (%25.0)	
Adalimumab (n) (%)			
Var	32 (%45.1)	7 (%43.8)	0.924
Yok	39 (%54.9)	9 (%56.2)	

n, number (sayı)

Son olarak TNF geninin promotor bölgesindeki -238 G>A (rs361525) polimorfizminin varlığı ile HS klinik özellikleri arasındaki ilişki incelendi. -238 G>A (rs361525) polimorfizminin varlığı ile dermatolojik muayene bulguları ve adalimumab kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.12).



**Tablo 4.12.** TNF geninin promotor bölgesindeki -238 G>A (rs361525) polimorfizmi ile HS klinik özellikleri arasındaki ilişki.

Klinik özellik	G/G (n=78)	G/A ve A/A (n=9)	p değeri
Aksilla (n) (%)			
Var	67 (%85.9)	6 (%66.7)	0.155
Yok	11 (%14.1)	3 (%33.3)	
İnguinal bölge (n) (%)			
Var	55 (%70.5)	8 (%88.9)	0.434
Yok	23 (%29.5)	1 (%11.1)	
Gluteal bölge (n) (%)			
Var	33 (%42.3)	6 (%66.7)	0.288
Yok	45 (%57.7)	3 (%33.3)	
İnframamaryan bölge (n) (%)			
Var	16 (%20.5)	1 (%11.1)	0.682
Yok	62 (%79.5)	8 (%88.9)	
Ektopik tutulum (n) (%)			
Var	49 (%62.8)	5 (%55.6)	0.304
Yok	29 (%37.2)	4 (%44.4)	
Tutulan alan sayısı (n) (%)			
<3 alan	35 (%44.9)	2 (%22.2)	0.291
3 ve üzeri alan	43 (%55.1)	7 (%77.8)	
Hurley evresi			
Evre I	3 (%3.8)	1 (%11.1)	0.220
Evre II	51 (%65.4)	4 (%44.4)	
Evre III	24 (%30.8)	4 (%44.4)	
Adalimumab (n) (%)			
Var	34 (%43.6)	5 (%55.6)	0.507
Yok	44 (%56.4)	4 (%44.4)	

n, number (sayı)

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçları incelendiğinde hastaların hastalık başlangıç yaşı ortalama  $24.28 \pm 9.90$  yıl olarak bulundu. HS ile ilgili literatür verileri incelendiğinde ise hastalığın sıklıkla puberte sonrası başlangıcı ve pik insidansının 20-29 yaş aralığında olması, çalışmamızın literatür ile uyumlu olduğunu ortaya koymaktadır (11, 13). Çalışmanın hasta popülasyonunda kadın/erkek oranı yaklaşık 0.42 olarak tespit edildi. Literatür verileri incelendiğinde ise farklı ülkelerde yapılmış epidemiyolojik çalışmalarda kadın/erkek oranının 3:1 ila 1:2 oranında değişim gösterdiği bildirilmiş olup, bu durum HS ile ilgili epidemiyolojik verilerin genellenemeyeceğini kanıtlar niteliktedir (13). Çalışmamızdaki hasta popülasyonunun çoğunlukla erkek hastalardan oluşması, çalışmanın yapıldığı zaman aralığında başvuruların çoğunlukla erkek hastalar olması ve erkeklerde daha fazla tedavi arayışı ile ilişkili olabilir.

Çalışmaya katılan 87 hastanın 16'sında (%18.3) aile bireylerinde de HS tanısı mevcuttu. Literatür verileri incelendiğinde ise hastaların yaklaşık olarak %30'unda aile öyküsü mevcuttur (17). Literatürde gama-sekretaz mutasyonlarının, Notch sinyal yolağındaki defektlerin, MEFV ve PSTPIP1 geninde meydana gelen mutasyonların HS ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir; ancak bu mutasyonların hastalık prevalansı göz önünde bulundurulduğunda az sıklıkta gözlenmesi, hastalık patogeneğinde farklı genetik yolların da rol oynayabileceğini ve aynı zamanda genetik faktörlerin yanı sıra obezite ve sigara kullanımı gibi çevresel risk faktörlerinin de patogeneşte önemli olabileceğini düşündürmektedir (17, 20, 21, 33, 34).

Obezite ve sigara HS için en önemli çevresel risk faktörleridir (1). Metabolik sendromu oluşturan diyabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi ve obezite gibi hastalıkların içinde HS ile en çok birliktelik gösteren ise obezite olup, HS hastalarının %50-75'i fazla kilolu veya obezdir (136). Çalışmamıza katılan hastaların BMI değeri ortalama  $28.95 \pm 5.47 \text{ kg/m}^2$  olarak tespit edilmiş olup bu değer DSÖ referansına göre normal kilolu kabul edilen 18.5-24.9 aralığının üzerindedir. Vaka ve kontrol grubu BMI ortalaması ve DSÖ referans değerleri açısından karşılaştırıldığında, BMI ortalaması ve obez kategorisindeki hasta sayısı vaka grubunda anlamlı derecede daha yüksek bulundu ( $p < 0.001$ ). Buna ek olarak çalışmamıza katılan hastaların %70.1'i

aktif sigara içicisi olup kontrol grubuna kıyasla vaka grubunda sigara kullanımı anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı ( $p = 0.001$ ). Literatür verileri incelendiğinde, sigara kullanımı %90'lara varan sıklıkta bildirilmekte olup hastalık patogenezinde oldukça önemli rol oynamaktadır (41). Prens ve ark.'nın 1156 hasta ile yaptıkları popülasyon temelli bir çalışmada hastalarda aktif sigara kullanım oranının (%31.7) kontrol grubuna (%14) kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir (234). 115 İsveçli HS hastası ile yapılan bir diğer çalışmada ise sigara kullanımı ve HS şiddeti arasındaki ilişki değerlendirilmiş olup, sigara kullananlarda HS hastalık şiddetinin daha fazla olduğu saptanmıştır (128). Çalışmamızda da vaka grubunda hem obezitenin hem de sigara kullanımının yaygınlığı, sigara kullanımı ve obezitenin hastalık patogenezine katkı sağlayan ek faktörler olabileceğini düşündürmektedir.

Vaka grubu komorbiditeler açısından incelendiğinde, hastaların 52'sinin (%59.8) HS dışında herhangi bir komorbiditeye sahip olmadığı gözlemlendi. HS dışında başka komorbiditelere sahip 35 (%40.2) hastada ise en sık tespit edilen ilk 3 hastalık hipertansiyon, hipotiroidi ve psikiyatrik hastalıklardı. Bu komorbiditelerin dışında çalışmaya katılan 26 kadın hastanın 3'ünde (%11.5) PKOS mevcuttu. Literatür verileri incelendiğinde, PKOS ve HS birlikteliğini bildiren yayınlar mevcut olup, HS tanılı kadın hastalarda PKOS prevalansının arttığı tespit edilmiştir (235, 236).

Vaka grubu hastalığın klinik özellikleri açısından değerlendirildiğinde, hastaların ortalama hastalık başlangıç yaşı  $24.28 \pm 9.90$  yıl ve ortalama hastalık süresi ise  $10.64 \pm 8.47$  yıl olarak bulundu. Son 6 aydaki atak sıklığı ortalama  $3.68 \pm 3.28$  kez olarak tespit edildi. Hastaların dermatolojik muayene bulguları incelendiğinde en sık tutulan alanların aksiller bölge, inguinal bölge ve gluteal bölge olduğu ve en sık gözlenen lezyonların sırasıyla skar, nodül ve sinüs traktı olduğu tespit edildi. Tutulan alan sayısı değerlendirildiğinde ise hastaların 37'sinde (%42.5) <3 alan tutulumu, hastaların 50'sinde (%57.5) 3 alan ve üzerinde tutulum olduğu tespit edildi. Yüz, ense, gövde ön yüz ve sırt gibi ektopik tutulum alanları değerlendirildiğinde ise, 34 (%39.1) hastada ektopik alan tutulumu mevcutken, 53 (%60.9) hastada ektopik tutulum saptanmadı. Literatür verileri göz önünde bulundurulduğunda her iki cinsiyet arasında klinik bulgular açısından bazı farklar olduğu bildirilmiştir. Kadınlarda en sık tutulan alanlar sırasıyla perine, uyluk medialleri, aksilla, inter- ve inframamaryan bölgeler

iken; erkeklerde sırasıyla aksilla, perine, perianal bölge ve intergluteal sulkus olarak tespit edilmiştir (111, 114). Çalışmamızda her iki cinsiyet tutulum alanları ve ektopik tutulum açısından karşılaştırıldığında, aksiller tutulumun ( $p = 0.004$ ) ve yüz, ense, sırt ve gövde ön yüz gibi ektopik alanların ( $p < 0.001$ ) tutulumunun erkeklerde kadınlardan daha fazla olduğu, inframamaryan bölgenin ise erkeklere oranla kadınlarda daha fazla tutulduğu gözlemlendi ( $p < 0.001$ ). İnguinal ( $p = 0.539$ ) ve gluteal ( $p = 0.269$ ) bölge tutulumu ve tutulan alan sayısı ( $p = 0.978$ ) açısından her iki cinsiyet arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda hastalık şiddeti Hurley evrelemesi ile değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen 87 hastanın 4'ü (%4.5) Hurley evre I, 55'i (%63.2) Hurley evre II ve 28'i (%32.1) Hurley evre III olarak tespit edildi. Vaka grubunda Hurley evre I hastaların azlığı, hastaların çoğunlukla Hurley evre II ve III oluşu, çalışmanın üçüncü basamak bir sağlık kuruluşunda yapılması ile ilişkili olabilir. Hastalar Hurley evreleri açısından karşılaştırıldığında, her üç grup arasında cinsiyet ( $p = 0.084$ ), BMI ( $p = 0.344$ ), sigara kullanımı ( $p = 1.000$ ), hastalık başlangıç yaşı ( $p = 0.272$ ) ve son 6 aydaki atak sıklığı ( $p = 0.774$ ) açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Üç grup arasında hastalık süresi açısından fark tespit edilmiş olup, Hurley evre III hastalarda hastalık süresi istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha fazla bulundu ( $p = 0.021$ ). Hurley evre I, II ve III grupları dermatolojik muayene bulguları açısından karşılaştırıldığında ise aksilla ( $p = 0.056$ ), inguinal ( $p = 0.914$ ), gluteal ( $p = 0.865$ ), inframamaryan ( $p = 0.725$ ), ektopik bölge ( $p = 0.380$ ) tutulumu ve tutulan alan sayısı ( $p = 0.932$ ) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların kullandıkları tedaviler incelendiğinde, topikal tedavilerden topikal klindamisin, oral antibiyotiklerden doksisisiklin, klindamisin monoterapisi ile klindamisin ve rifampisin kombinasyonu tedavilerinin en çok kullanılan topikal ve sistemik antibiyotik tedavileri olduğu tespit edildi. Bunun yanı sıra sistemik retinoid tedavi seçeneklerinden izotretinoinin, asitretine kıyasla tedavide daha fazla tercih edildiği saptandı. Hastaların kullandığı biyolojik tedaviler incelendiğinde 87 hastanın 47'si (%54.0) daha önce herhangi bir biyolojik tedavi kullanmamıştı. Biyolojik tedavi kullanan 40 hastanın ise 27'sinin bu zamana kadar yalnızca bir tane biyolojik ajan, 13'ünün ise 2 veya daha fazla biyolojik ajan kullandığı

tespit edildi. En fazla kullanılan biyolojik ajanlar ise anti-TNF grubunda yer alan adalimumab ve infliksimab olmuştur. Hastaların 34'ü aktif olarak biyolojik ajan kullanmakta olup, en sık kullanılan biyolojik ajanların da sırasıyla adalimumab ve infliksimab olduğu tespit edildi. Biyolojik tedavi kullanımı ve Hurley evreleri arasındaki ilişki incelendiğinde hem adalimumab ve infliksimab kullanımı hem de 2 ve üzeri biyolojik ajan kullanımı Hurley evre III hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha fazla saptandı ( $p < 0.001$ ).

Çalışmamızda TNF geninin promotor bölgesindeki -376 G>A (rs1800750), -308 G>A (rs1800629) ve -238 G>A (rs361525) polimorfizmlerinin varlığı açısından vaka ve kontrol grupları karşılaştırıldı. TNF geninin promotor bölgesindeki -376 G>A (rs1800750), -308 G>A (rs1800629) ve -238 G>A (rs361525) varyantlarının Türk toplumundaki alel frekanslarına ait bilgiler Türkiye Genom Projesi Veri Paylaşım Portalı'ndan temin edildi. -376 G>A (rs1800750) varyantının Türk toplumundaki alel frekansı 0.013 iken, çalışmamızın vaka grubunda -376 G>A (rs1800750) varyantının alel frekansı 0.011 olarak bulundu ve kontrol grubunda hiçbir katılımcıda -376 G>A (rs1800750) varyantı tespit edilmedi. -308 G>A (rs1800629) varyantının Türk toplumundaki alel frekansı 0.083 iken, çalışmamızın vaka grubunda -308 G>A (rs1800629) varyantının alel frekansı 0.097 ve kontrol grubunda -308 G>A (rs1800629) varyantının alel frekansı 0.084 olarak hesaplandı. -238 G>A (rs361525) varyantının Türk toplumundaki alel frekansı 0.034 iken, vaka grubunda -238 G>A (rs361525) varyantının alel frekansı 0.057 ve kontrol grubunda -238 G>A (rs361525) varyantının alel frekansı ise 0.022 olarak bulundu. Aleller Hardy-Weinberg Dengesi açısından değerlendirildiğinde de hem hasta hem de kontrol grubunda tüm alellerde denge sağlandı.

Çalışmamızın vaka ve kontrol grubu TNF geninin promotor bölgesindeki -376 G>A (rs1800750), -308 G>A (rs1800629) ve -238 G>A (rs361525) polimorfizmlerinin varlığı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla  $p = 0.243$ ,  $p = 0.841$  ve  $p = 0.187$ ). Buna ek olarak çalışmamızın vaka ve kontrol grubu TNF geninin haplotipleri açısından karşılaştırıldığında GGG/GAG/GGA/AGA haplotiplerinin varlığı açısından vaka ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ( $p = 0.23$ ). Son

olarak TNF geninin promotor bölgesindeki -376 G>A (rs1800750), -308 G>A (rs1800629) ve -238 G>A (rs361525) polimorfizmlerinin varlığı ile HS hastalarının klinik özellikleri ve adalimumab kullanımı arasındaki ilişki incelendiğinde, her üç polimorfizmin varlığı ile hastaların aile öyküsü, dermatolojik muayene bulguları, Hurley evresi ve biyolojik tedavi kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Literatürde HS ve gen polimorfizmleri ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Savva ve ark. yaptığı 190 HS hastası ve 84 sağlıklı kontrolün dahil edildiği, TNF geninin promotor bölgesindeki -376 G>A (rs1800750), -308 G>A (rs1800629) ve -238 G>A (rs361525) polimorfizmleri ve TLR4 polimorfizminin varlığı ile HS'ye yatkınlık ve hastalık şiddeti ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, -376 G>A (rs1800750) polimorfizminin varlığı açısından hasta ve kontrol grubunda istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmemiştir, buna ek olarak -376 G>A (rs1800750) polimorfizminin varlığıyla Hurley evresi arasındaki ilişki de incelenmiş olup, sonuç istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. -308 G>A (rs1800629) polimorfizminin varlığı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da, bu polimorfizmin varlığı ve Hurley evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış olup, -308 G>A (rs1800629) polimorfizminin şiddetli hastalık ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Son olarak -238 G>A (rs361525) polimorfizmi açısından her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmiş olup, -238 G>A (rs361525) polimorfizminin varlığının hastalık açısından riski arttırdığı öne sürülmüştür. Öte yandan -238 G>A (rs361525) polimorfizmi ile Hurley evresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Aynı çalışmada TNF gen polimorfizmlerinin yanı sıra TLR4 polimorfizmleri de incelenmiş olup, TLR4 polimorfizmlerinin varlığı ile hastalığa yatkınlık ve hastalık parametreleri ile ilişki bulunmamıştır (3).

Argyropoulou ve ark. yapmış olduğu bir başka önemli çalışmada ise HS hastalarının anti-TNF tedavi yanıtlarıyla TNF gen polimorfizmi arasındaki ilişki incelenmiştir. Adalimumab tedavisi alan 117 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup hastalar tedavi yanıtları açısından 12, 24, 36 ve 48. haftalarda HiSCR yanıtlarına göre iki gruba ayrılmıştır. Çalışmanın sonucuna göre; TNF geninin promotor bölgesinde

minör frekanslı SNP haplotiplerinin varlığının, HS hastalarında adalimumab tedavisine azalmış yanıt ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (4).

Hidradenitis süpurativa tanılı hastalarda TNF gen polimorfizmlerinin yanı sıra diğer genlerdeki polimorfizmlerin de hastalık patogenezi ile ilişkisi araştırmalara konu olmaktadır. CARD15/NOD2 polimorfizmleri ile HS arasındaki ilişki incelenmiş olup, polimorfizmlerin varlığı ile HS arasında ilişki gösterilmemiştir (237, 238). Giatrakos ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada 139 HS hastası ve 113 sağlıklı kontrol, IL-12RB1 gen polimorfizminin varlığı açısından karşılaştırılmış ve sonuç olarak SNP'lerin hastalığa yatkınlık sağlamamakla beraber, hastalık fenotipi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (239).

Literatür verileri incelendiğinde HS ile ortak patogenetik yollara sahip akne, psoriasis gibi inflamatuvar hastalıklar ve TNF gen polimorfizmleri ile ilgili çok sayıda çalışma dikkat çekmektedir. HS, akne ve psoriazisten farklı klinik prezentasyona sahip olmakla birlikte, patogenezi ortak yolak ve sitokinlerin görevli olması, akne, psoriasis gibi inflamatuvar hastalıklar ile TNF gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların tartışmamızda ayrı bir yere sahip olmasını sağlamıştır. Mısır'dan Hagag ve ark. yapmış olduğu çalışmada 70 psoriasis hastası ve 70 sağlıklı kontrol TNF geninin promotor bölgesindeki -308 G>A (rs1800629) ve -238 G>A (rs361525) polimorfizmlerinin varlığı açısından karşılaştırılmış ve -238 G>A (rs361525) polimorfizminin varlığı psoriasis açısından risk oluştururken, -308 G>A (rs1800629) polimorfizminin varlığının koruyucu bir role sahip olabileceği öne sürülmüştür (231). Öte yandan Japonya'dan Nishibu ve ark. yapmış olduğu çalışmada ise TNF geninin promotor bölgesindeki -308 G>A (rs1800629) ve -238 G>A (rs361525) polimorfizmlerinin varlığı ve psoriasis arasında ilişki değerlendirilmiş olup, her iki polimorfizmin varlığı ve hastalık arasında korelasyon saptanmamıştır (240). Türkiye'den de Akçılar ve ark. yaptığı, 90 psoriasis hastası ve 90 kontrolün dahil edildiği bir diğer çalışmada da, TNF geninin promotor bölgesindeki -238 G>A (rs361525) polimorfizminin varlığı ile psoriasis arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır (241). Bu bilgiler ışığında TNF geninin promotor bölgesindeki -238 G>A (rs361525) polimorfizminin, psoriazise yatkınlık oluşturduğu ve hastalık fenotipiyle ilişkili olabileceği kanaatine varılabilir. Literatürde psoriazisin yanı sıra

akne vulgaris ile TNF gen polimorfizmlerinin ilişkisinin incelendiği birçok çalışma mevcuttur. Türkiye’den Baz ve ark. yapmış olduğu çalışmada, 113 akne hastası ve 114 sağlıklı kontrol TNF geninin promotor bölgesindeki -308 G>A (rs1800629) polimorfizminin varlığı açısından değerlendirilmiş ve bu polimorfizmin akne hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarında, -308 G>A (rs1800629) polimorfizminin akneye yatkınlık ile ilişkili olabileceği vurgulanmış olsa da, hastalık şiddeti ile korelasyon saptanmamıştır (242). Wang ve ark. yayınladığı bir diğer meta-analizde, -238 G>A (rs361525) polimorfizminin Asyalı etnik kökene sahip bireylerde akne ile ilişkili olduğu, -308 G>A (rs1800629) polimorfizminin ise Asyalı ve Türk etnik kökene sahip bireylerde akne ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmış olup, Avrupa ve Arap popülasyonlarında benzer bir ilişki gösterilememiştir (243). Türkiye’den Akoğlu ve ark. akne hastaları ile yapmış olduğu bir başka çalışmada ise, TNF geninin promotor bölgesindeki -308 G>A (rs1800629) ve IL-1 $\beta$ -511 polimorfizmlerinin varlığı ile akneye yatkınlık ve akne şiddeti arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır (244). Tüm bilgiler ışığında TNF geninin promotor bölgesindeki -308 G>A (rs1800629) polimorfizminin akneye yatkınlık ve hastalık fenotipi ile ilişkili olabileceği sonucuna ulaşılabilir; ancak literatürdeki çalışmalardan elde edilen farklı sonuçlar TNF gen polimorfizmlerinin hastalığa yatkınlık ve fenotipe yansımalarının ırksal dinamikler göz önünde bulundurularak değerlendirilmesi ve yorumlanması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda hasta sayısının nispeten az olması, çalışmamızın kesitsel nitelikte olması, tedavi yanıtlarının değerlendirilememesi ve tedavi yanıtı ile TNF gen polimorfizmi ilişkisinin gösterilememesi, kan ve dokudaki TNF-alfa düzeylerinin ölçülmemesi nedeniyle kan ve dokudaki TNF-alfa düzeyleri ile TNF gen polimorfizmi arasındaki ilişkinin değerlendirilememesi çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamızda TNF geninin promotor bölgesindeki -376 G>A (rs1800750), -308 G>A (rs1800629) ve -238 G>A (rs361525) polimorfizmleri ile HS’ye yatkınlık ve hastalık şiddeti arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Sonuçlarımızın literatür verilerinden farklılıkları birkaç nedenle



açıklanabilir. Birincisi ırksal ve etnik kökenindeki farklılıklar, alel frekanslarının ve varyantların toplumlar arasında farklılıklar göstermesine sebep olabilir. Toplumun etnik kökeni, hastalıklara yatkınlık ve hastalık fenotipleri üzerinde belirleyici rollere sahiptir. Bunun yanı sıra HS monogenik bir hastalık değildir, dolayısı ile hastalığa ait risklerin varlığı ya da yokluğu tek bir genetik zemine dayandırılmamaktadır. HS etyopatogenezinde birçok genetik faktör rol oynamaktadır. Nitekim hastaların yaklaşık %30'unda aile öyküsü bildirilmekte ve aile öyküsünün varlığı hastalığın genetik faktörlerle ilişkisini ortaya koymaktadır; ancak bu zamana kadar tek gen mutasyonları HS hastalarının oldukça az bir kısmında bildirilmiştir. Bunun yanı sıra genetik faktörler tek başına hastalığın ortaya çıkmasında yeterli olmamakta olup, genetik yatkınlığa sahip bireylerde sigara ve obezite gibi bazı ek çevresel risk faktörlerinin varlığında klinik semptom ve bulgular oluşmaktadır. Sonuç olarak Türk toplumunda HS ile gen polimorfizmleri arasındaki ilişkinin değerlendirilebilmesi için, daha fazla sayıda hastayla yapılan ve hastalıkla ilişkili olabilecek IL-17, NOD2 gen polimorfizmi gibi diğer gen polimorfizmlerini de içeren geniş ve kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- 1) Çalışmamız Türk toplumunda hidradenitis süpürativa ve TNF gen polimorfizmi ilişkisinin incelendiği ilk çalışmadır.
- 2) Vaka grubunun beden kitle indeksi ortalaması  $28.95 \pm 5.47 \text{ kg/m}^2$  ve kontrol grubunun beden kitle indeksi ortalaması  $25.20 \pm 3.85 \text{ kg/m}^2$  olarak hesaplanmış olup, BMI değerleri, vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptandı (**p < 0.001**).
- 3) Vaka grubunda 61 (%70.1) hasta sigara kullanıyorken, 26 (%29.9) hasta kullanmamakta idi. Kontrol grubunda ise katılımcıların 41'i (%46.1) sigara kullanıyorken, 48'i (%53.9) sigara kullanmamakta idi. Her iki grup sigara kullanımını açısından karşılaştırıldığında vaka grubunda sigara kullanımı anlamlı derecede daha yüksek saptandı (**p = 0.001**).
- 4) Vaka ve kontrol grubu arasında, TNF geninin promotor bölgesindeki -376 G>A (rs1800750), -308 G>A (rs1800629) ve -238 G>A (rs361525) polimorfizmlerinin varlığı açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla p = 0.243, p = 0.841 ve p = 0.187).
- 5) TNF geni GGG/GAG/GGA/AGA haplotiplerinin varlığı açısından vaka ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (p = 0.23).
- 6) TNF geninin promotor bölgesindeki -376 G>A (rs1800750), -308 G>A (rs1800629) ve -238 G>A (rs361525) polimorfizmlerinin varlığı ve hastaların aile öyküsü, klinik özellikleri ve adalimumab kullanımını arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.
- 7) Çalışmamızda TNF geninin promotor bölgesindeki -376 G>A (rs1800750), -308 G>A (rs1800629) ve -238 G>A (rs361525) polimorfizmleri ile HS'ye yatkınlık ve hastalık şiddeti arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

- 8) Türk toplumunda HS ve gen polimorfizmleri arasındaki ilişkinin değerlendirilebilmesi için, daha fazla sayıda hastayla yapılan ve hastalıkla ilişkili olabilecek IL-17, NOD2 gen polimorfizmi gibi diğer gen polimorfizmlerini de içeren geniş ve kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Goldberg SR, Strober BE, Payette MJ. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(5):1045-58.
2. 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.
3. Savva A, Kanni T, Damoraki G, Kotsaki A, Gitrakou S, Grech I, et al. Impact of Toll-like receptor-4 and tumour necrosis factor gene polymorphisms in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2013;168(2):311-7.
4. Argyropoulou M, Trigoni A, Kaffenberger J, Stergianou D, Damoraki G, Mingiani E, et al. Impact of Single Nucleotide Polymorphisms of the Promoter of the TNF Gene on Adalimumab Treatment Responses in Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology*. 2023;239(5):746-52.
5. Nguyen TV, Damiani G, Orenstein LAV, Hamzavi I, Jemec GB. Hidradenitis suppurativa: an update on epidemiology, phenotypes, diagnosis, pathogenesis, comorbidities and quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(1):50-61.
6. Jenkins T, Isaac J, Edwards A, Okoye GA. Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin*. 2023;41(3):471-9.
7. van Straalen KR, Schneider-Burrus S, Prens EP. Current and future treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2020;183(6):e178-e87.
8. Vekic DA, Frew J, Cains GD. Hidradenitis suppurativa, a review of pathogenesis, associations and management. Part 1. *Australas J Dermatol*. 2018;59(4):267-77.
9. Garg A, Lavian J, Lin G, Strunk A, Alloo A. Incidence of hidradenitis suppurativa in the United States: A sex- and age-adjusted population analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(1):118-22.
10. Jfri A, Nassim D, O'Brien E, Gulliver W, Nikolakis G, Zouboulis CC. Prevalence of Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-regression Analysis. *JAMA Dermatol*. 2021;157(8):924-31.
11. 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.
12. Slyper M, Strunk A, Garg A. Incidence of sexual dysfunction among patients with hidradenitis suppurativa: a population-based retrospective analysis. *Br J Dermatol*. 2018;179(2):502-3.

13. Ingram JR. The epidemiology of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2020;183(6):990-8.
14. Choi E, Ooi XT, Chandran NS. Hidradenitis suppurativa in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(1):140-7.
15. Wolk K, Join-Lambert O, Sabat R. Aetiology and pathogenesis of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2020;183(6):999-1010.
16. Fitzsimmons JS, Guilbert PR. A family study of hidradenitis suppurativa. *J Med Genet.* 1985;22(5):367-73.
17. Ingram JR. The Genetics of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin.* 2016;34(1):23-8.
18. 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.
19. Duchatelet S, Miskinyte S, Delage M, Ungeheuer MN, Lam T, Benhadou F, et al. Low Prevalence of GSC Gene Mutations in a Large Cohort of Predominantly Caucasian Patients with Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol.* 2020;140(10):2085-8 e14.
20. Haapasalo A, Kovacs DM. The many substrates of presenilin/gamma-secretase. *J Alzheimers Dis.* 2011;25(1):3-28.
21. 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;293(6):1469-75.
22. Okuyama R, Tagami H, Aiba S. Notch signaling: its role in epidermal homeostasis and in the pathogenesis of skin diseases. *J Dermatol Sci.* 2008;49(3):187-94.
23. 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.
24. 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.
25. Pan Y, Lin MH, Tian X, Cheng HT, Gridley T, Shen J, et al. gamma-secretase functions through Notch signaling to maintain skin appendages but is not required for their patterning or initial morphogenesis. *Dev Cell.* 2004;7(5):731-43.

26. He Y, Li C, Xu H, Duan Z, Liu Y, Zeng R, et al. AKT-dependent hyperproliferation of keratinocytes in familial hidradenitis suppurativa with a NCSTN mutation: a potential role of defective miR-100-5p. *Br J Dermatol.* 2020;182(2):500-2.
27. O'Sullivan Coyne G, Woodring TS, Lee CR, Chen AP, Kong HH. Hidradenitis Suppurativa-Like Lesions Associated with Pharmacologic Inhibition of Gamma-Secretase. *J Invest Dermatol.* 2018;138(4):979-81.
28. Ali N, Zirak B, Rodriguez RS, Pauli ML, Truong HA, Lai K, et al. Regulatory T Cells in Skin Facilitate Epithelial Stem Cell Differentiation. *Cell.* 2017;169(6):1119-29 e11.
29. Asano N, Watanabe T, Kitani A, Fuss IJ, Strober W. Notch1 signaling and regulatory T cell function. *J Immunol.* 2008;180(5):2796-804.
30. Alam MS, Maekawa Y, Kitamura A, Tanigaki K, Yoshimoto T, Kishihara K, et al. Notch signaling drives IL-22 secretion in CD4+ T cells by stimulating the aryl hydrocarbon receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(13):5943-8.
31. 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.
32. 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.
33. Vural S, Gundogdu M, Gokpinar Ili E, Durmaz CD, Vural A, Steinmuller-Magin L, et al. Association of pyrin mutations and autoinflammation with complex phenotype hidradenitis suppurativa: a case-control study. *Br J Dermatol.* 2019;180(6):1459-67.
34. Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, Flavell R. Inflammasomes in health and disease. *Nature.* 2012;481(7381):278-86.
35. 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.
36. Sabat R, Chanwangpong A, Schneider-Burrus S, Metternich D, Kokolakis G, Kurek A, et al. Increased prevalence of metabolic syndrome in patients with acne inversa. *PLoS One.* 2012;7(2):e31810.
37. 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.

38. Wolk K, Sabat R. Adipokines in psoriasis: An important link between skin inflammation and metabolic alterations. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016;17(3):305-17.
39. Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(2):461S-5S.
40. Buerger C, Richter B, Woth K, Salgo R, Malisiewicz B, Diehl S, et al. Interleukin-1beta interferes with epidermal homeostasis through induction of insulin resistance: implications for psoriasis pathogenesis. *J Invest Dermatol.* 2012;132(9):2206-14.
41. Konig A, Lehmann C, Rompel R, Happle R. Cigarette smoking as a triggering factor of hidradenitis suppurativa. *Dermatology.* 1999;198(3):261-4.
42. Wu Y, Ma Y, Xu T, Zhang QZ, Bai J, Wang J, et al. Nicotine Enhances Staphylococcus epidermidis Biofilm Formation by Altering the Bacterial Autolysis, Extracellular DNA Releasing, and Polysaccharide Intercellular Adhesin Production. *Front Microbiol.* 2018;9:2575.
43. Radek KA, Elias PM, Taupenot L, Mahata SK, O'Connor DT, Gallo RL. Neuroendocrine nicotinic receptor activation increases susceptibility to bacterial infections by suppressing antimicrobial peptide production. *Cell Host Microbe.* 2010;7(4):277-89.
44. 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.
45. 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).
46. Vossen A, van der Zee HH, Prens EP. Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review Integrating Inflammatory Pathways Into a Cohesive Pathogenic Model. *Front Immunol.* 2018;9:2965.
47. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science.* 2009;326(5960):1694-7.
48. Guet-Revillet H, Jais JP, Ungeheuer MN, Coignard-Biehler H, Duchatelet S, Delage M, et al. The Microbiological Landscape of Anaerobic Infections in Hidradenitis Suppurativa: A Prospective Metagenomic Study. *Clin Infect Dis.* 2017;65(2):282-91.
49. Callewaert C, Kerckhof FM, Granitsiotis MS, Van Gele M, Van de Wiele T, Boon N. Characterization of Staphylococcus and Corynebacterium clusters in the human axillary region. *PLoS One.* 2013;8(8):e70538.

50. 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.
51. 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.
52. Riverain-Gillet E, Guet-Revillet H, Jais JP, Ungeheuer MN, Duchatelet S, Delage M, et al. The Surface Microbiome of Clinically Unaffected Skinfolds in Hidradenitis Suppurativa: A Cross-Sectional Culture-Based and 16S rRNA Gene Amplicon Sequencing Study in 60 Patients. *J Invest Dermatol*. 2020;140(9):1847-55 e6.
53. 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.
54. Costerton W, Veeh R, Shirtliff M, Pasmore M, Post C, Ehrlich G. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections. *J Clin Invest*. 2003;112(10):1466-77.
55. 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.
56. Jemec GB, Hansen U. Histology of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34(6):994-9.
57. 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.
58. 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.
59. Witte-Handel E, Wolk K, Tsaousi A, Irmer ML, Mossner R, Shomroni O, et al. The IL-1 Pathway Is Hyperactive in Hidradenitis Suppurativa and Contributes to Skin Infiltration and Destruction. *J Invest Dermatol*. 2019;139(6):1294-305.
60. 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.
61. Nelson AM, Cong Z, Gettle SL, Longenecker AL, Kidacki M, Kirby JS, et al. E-cadherin and p120ctn protein expression are lost in hidradenitis suppurativa lesions. *Exp Dermatol*. 2019;28(7):867-71.



62. 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.
63. 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.
64. Byrd AS, Carmona-Rivera C, O'Neil LJ, Carlucci PM, Cisar C, Rosenberg AZ, et al. Neutrophil extracellular traps, B cells, and type I interferons contribute to immune dysregulation in hidradenitis suppurativa. *Sci Transl Med*. 2019;11(508).
65. Wolk K, Wenzel J, Tsaousi A, Witte-Handel E, Babel N, Zelenak C, et al. Lipocalin-2 is expressed by activated granulocytes and keratinocytes in affected skin and reflects disease activity in acne inversa/hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2017;177(5):1385-93.
66. Abella V, Scotece M, Conde J, Gomez R, Lois A, Pino J, et al. The potential of lipocalin-2/NGAL as biomarker for inflammatory and metabolic diseases. *Biomarkers*. 2015;20(8):565-71.
67. Sabat R, Wolk K, Loyal L, Docke WD, Ghoreschi K. T cell pathology in skin inflammation. *Semin Immunopathol*. 2019;41(3):359-77.
68. Ren W, Yin J, Duan J, Liu G, Tan B, Yang G, et al. mTORC1 signaling and IL-17 expression: Defining pathways and possible therapeutic targets. *Eur J Immunol*. 2016;46(2):291-9.
69. Kusaba H, Ghosh P, Derin R, Buchholz M, Sasaki C, Madara K, et al. Interleukin-12-induced interferon-gamma production by human peripheral blood T cells is regulated by mammalian target of rapamycin (mTOR). *J Biol Chem*. 2005;280(2):1037-43.
70. 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.
71. Slebioda TJ, Kmiec Z. Tumour necrosis factor superfamily members in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:325129.
72. Moelants EA, Mortier A, Van Damme J, Proost P. Regulation of TNF-alpha with a focus on rheumatoid arthritis. *Immunol Cell Biol*. 2013;91(6):393-401.
73. Weislo-Dziadecka D, Zbiciak-Nylec M, Brzezinska-Weislo L, Mazurek U. TNF-alpha in a molecularly targeted therapy of psoriasis and psoriatic arthritis. *Postgrad Med J*. 2016;92(1085):172-8.

74. 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.
75. 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.
76. Malara A, Hughes R, Jennings L, Sweeney CM, Lynch M, Awdeh F, et al. Adipokines are dysregulated in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2018;178(3):792-3.
77. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2006;116(7):1784-92.
78. Shah A, Alhusayen R, Amini-Nik S. The critical role of macrophages in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa. *Inflamm Res.* 2017;66(11):931-45.
79. Balato A, Caiazza G, Annunziata MC, Marasca C, Scala E, Cacciapuoti S, et al. Anti-TNF-alpha therapy modulates mTORC1 signalling in hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(1):e43-e5.
80. Kanni T, Zenker O, Habel M, Riedemann N, Giamarellos-Bourboulis EJ. Complement activation in hidradenitis suppurativa: a new pathway of pathogenesis? *Br J Dermatol.* 2018;179(2):413-9.
81. Hoffman LK, Tomalin LE, Schultz G, Howell MD, Anandasabapathy N, Alavi A, et al. Integrating the skin and blood transcriptomes and serum proteome in hidradenitis suppurativa reveals complement dysregulation and a plasma cell signature. *PLoS One.* 2018;13(9):e0203672.
82. Jimenez-Gallo D, de la Varga-Martinez R, Ossorio-Garcia L, Collantes-Rodriguez C, Rodriguez C, Linares-Barrios M. Effects of adalimumab on T-helper-17 lymphocyte- and neutrophil-related inflammatory serum markers in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa. *Cytokine.* 2018;103:20-4.
83. 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.
84. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:485-517.
85. Tokura Y, Mori T, Hino R. Psoriasis and other Th17-mediated skin diseases. *J UOEH.* 2010;32(4):317-28.

86. Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology*. 2010;129(3):311-21.
87. Theut Riis P, Thorlacius LR, Jemec GB. Investigational drugs in clinical trials for Hidradenitis Suppurativa. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018;27(1):43-53.
88. Smith MK, Nicholson CL, Parks-Miller A, Hamzavi IH. Hidradenitis suppurativa: an update on connecting the tracts. *F1000Res*. 2017;6:1272.
89. Frew JW, Hawkes JE, Krueger JG. A systematic review and critical evaluation of inflammatory cytokine associations in hidradenitis suppurativa. *F1000Res*. 2018;7:1930.
90. Liang SC, Tan XY, Luxenberg DP, Karim R, Dunussi-Joannopoulos K, Collins M, et al. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med*. 2006;203(10):2271-9.
91. Kao CY, Chen Y, Thai P, Wachi S, Huang F, Kim C, et al. IL-17 markedly up-regulates beta-defensin-2 expression in human airway epithelium via JAK and NF-kappaB signaling pathways. *J Immunol*. 2004;173(5):3482-91.
92. 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.
93. Matusiak L, Jemec GB, Szepietowski JC. Pharmacological development in hidradenitis suppurativa. *Curr Opin Pharmacol*. 2019;46:65-72.
94. Tanaka T, Kishimoto T. Targeting interleukin-6: all the way to treat autoimmune and inflammatory diseases. *Int J Biol Sci*. 2012;8(9):1227-36.
95. Kelly G, Sweeney CM, Tobin AM, Kirby B. Hidradenitis suppurativa: the role of immune dysregulation. *Int J Dermatol*. 2014;53(10):1186-96.
96. 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.
97. Foster AM, Baliwag J, Chen CS, Guzman AM, Stoll SW, Gudjonsson JE, et al. IL-36 promotes myeloid cell infiltration, activation, and inflammatory activity in skin. *J Immunol*. 2014;192(12):6053-61.
98. Di Caprio R, Balato A, Caiazzo G, Lembo S, Raimondo A, Fabbrocini G, et al. IL-36 cytokines are increased in acne and hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol Res*. 2017;309(8):673-8.
99. Hessam S, Sand M, Gambichler T, Skrygan M, Ruddel I, Bechara FG. Interleukin-36 in hidradenitis suppurativa: evidence for a distinctive

- proinflammatory role and a key factor in the development of an inflammatory loop. *Br J Dermatol.* 2018;178(3):761-7.
100. 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.
  101. Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol.* 2004;75(2):163-89.
  102. Banerjee A, McNish S, Shanmugam VK. Interferon-gamma (IFN-gamma) is Elevated in Wound Exudate from Hidradenitis Suppurativa. *Immunol Invest.* 2017;46(2):149-58.
  103. Platzer C, Meisel C, Vogt K, Platzer M, Volk HD. Up-regulation of monocytic IL-10 by tumor necrosis factor-alpha and cAMP elevating drugs. *Int Immunol.* 1995;7(4):517-23.
  104. Platzer C, Fritsch E, Elsner T, Lehmann MH, Volk HD, Prosch S. Cyclic adenosine monophosphate-responsive elements are involved in the transcriptional activation of the human IL-10 gene in monocytic cells. *Eur J Immunol.* 1999;29(10):3098-104.
  105. de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, de Vries JE. Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med.* 1991;174(5):1209-20.
  106. Wolk K, Docke W, von Baehr V, Volk H, Sabat R. Comparison of monocyte functions after LPS- or IL-10-induced reorientation: importance in clinical immunoparalysis. *Pathobiology.* 1999;67(5-6):253-6.
  107. Del Prete G, De Carli M, Almerigogna F, Giudizi MG, Biagiotti R, Romagnani S. Human IL-10 is produced by both type 1 helper (Th1) and type 2 helper (Th2) T cell clones and inhibits their antigen-specific proliferation and cytokine production. *J Immunol.* 1993;150(2):353-60.
  108. Wolk K, Kunz S, Witte E, Friedrich M, Asadullah K, Sabat R. IL-22 increases the innate immunity of tissues. *Immunity.* 2004;21(2):241-54.
  109. Lee HH, Patel KR, Singam V, Rastogi S, Silverberg JI. Associations of cutaneous and extracutaneous infections with hidradenitis suppurativa in U.S. children and adults. *Br J Dermatol.* 2020;182(2):327-34.
  110. Saunte DML, Jemec GBE. Hidradenitis Suppurativa: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA.* 2017;318(20):2019-32.
  111. Revuz J. Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(9):985-98.

112. 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.
113. Sabat R, Jemec GBE, Matusiak L, Kimball AB, Prens E, Wolk K. Hidradenitis suppurativa. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):18.
114. Jemec GB. The symptomatology of hidradenitis suppurativa in women. *Br J Dermatol.* 1988;119(3):345-50.
115. Senthilnathan A, Kolli SS, Cardwell LA, Richardson IM, Feldman SR, Pichardo RO. Depression in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2019;181(5):1087-8.
116. Kolli SS, Senthilnathan A, Cardwell LA, Richardson IM, Feldman SR, Pichardo RO. Hidradenitis suppurativa has an enormous impact on patients' lives. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(1):236-8.
117. Saunte DM, Boer J, Stratigos A, Szepietowski JC, Hamzavi I, Kim KH, et al. Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *Br J Dermatol.* 2015;173(6):1546-9.
118. 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.
119. 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.
120. Hristakieva E, Manuelyan K, Gancheva T, Lavcheva R, Deliyska R. Hidradenitis suppurativa from the typical patient to the new clinical phenotypes. *Clin Dermatol.* 2023;41(5):584-91.
121. Martorell A, Jfri A, Koster SBL, Gomez-Palencia P, Solera M, Alfaro-Rubio A, et al. Defining hidradenitis suppurativa phenotypes based on the elementary lesion pattern: results of a prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(6):1309-18.
122. Jemec GB, Thomsen BM, Hansen U. The homogeneity of hidradenitis suppurativa lesions. A histological study of intra-individual variation. *APMIS.* 1997;105(5):378-83.
123. Boer J, Weltevreden EF. Hidradenitis suppurativa or acne inversa. A clinicopathological study of early lesions. *Br J Dermatol.* 1996;135(5):721-5.

124. Hurley H. Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa, and benign familial pemphigus: surgical approach. *Dermatologic Surgery* (Roenigk RK, Roenigk HH, eds) New York: Marcel Dekker. 1989.
125. Horvath B, Janse IC, Blok JL, Driessen RJ, Boer J, Mekkes JR, et al. Hurley Staging Refined: A Proposal by the Dutch Hidradenitis Suppurativa Expert Group. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(3):412-3.
126. 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.
127. Wlodarek K, Stefaniak A, Matusiak L, Szepietowski JC. Could Residents Adequately Assess the Severity of Hidradenitis Suppurativa? Interrater and Intrarater Reliability Assessment of Major Scoring Systems. *Dermatology*. 2020;236(1):8-14.
128. 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.
129. 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.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. Chiricozzi A, Faleri S, Franceschini C, Caro RD, Chimenti S, Bianchi L. AISI: A New Disease Severity Assessment Tool for Hidradenitis Suppurativa. *Wounds*. 2015;27(10):258-64.
134. 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.

135. 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.
136. Menter A. Recognizing and managing comorbidities and complications in hidradenitis suppurativa. *Semin Cutan Med Surg*. 2014;33(3 Suppl):S54-6.
137. 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.
138. Ergun T. Hidradenitis suppurativa and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018;36(1):41-7.
139. 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.
140. Theut Riis P, Saunte DM, Benhadou F, Del Marmol V, Guillem P, El-Domyati M, et al. Low and high body mass index in hidradenitis suppurativa patients-different subtypes? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(2):307-12.
141. Lee JH, Kwon HS, Jung HM, Kim GM, Bae JM. Prevalence and comorbidities associated with hidradenitis suppurativa in Korea: a nationwide population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(10):1784-90.
142. Kridin K, Shani M, Schonmann Y, Fisher S, Shalom G, Comaneshter D, et al. Psoriasis and hidradenitis suppurativa: A large-scale population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(5):e231-e6.
143. Miller IM, McAndrew RJ, Hamzavi I. Prevalence, Risk Factors, and Comorbidities of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016;34(1):7-16.
144. Vasanth V, Chandrashekar BS. Follicular occlusion tetrad. *Indian Dermatol Online J*. 2014;5(4):491-3.
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. Li M, Hunt MJ, Commens CA. Hidradenitis suppurativa, Dowling Degos disease and perianal squamous cell carcinoma. *Australas J Dermatol*. 1997;38(4):209-11.
147. Vinkel C, Thomsen SF. Autoinflammatory syndromes associated with hidradenitis suppurativa and/or acne. *Int J Dermatol*. 2017;56(8):811-8.
148. Maronese CA, Moltrasio C, Marzano AV. Hidradenitis Suppurativa-Related Autoinflammatory Syndromes: An Updated Review on the Clinics, Genetics, and Treatment of Pyoderma gangrenosum, Acne and Suppurative Hidradenitis

(PASH), Pyogenic Arthritis, Pyoderma gangrenosum, Acne and Suppurative Hidradenitis (PAPASH), Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis and Osteitis (SAPHO), and Rarer Forms. *Dermatol Clin.* 2024;42(2):247-65.

149. 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.
150. Genovese G, Caorsi R, Moltrasio C, Marzano AV. Successful treatment of co-existent SAPHO syndrome and hidradenitis suppurativa with adalimumab and methotrexate. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33 Suppl 6:40-1.
151. Crowley EL, O'Toole A, Gooderham MJ. Hidradenitis suppurativa with SAPHO syndrome maintained effectively with adalimumab, methotrexate, and intralesional corticosteroid injections. *SAGE Open Med Case Rep.* 2018;6:2050313X18778723.
152. Vekic DA, Woods J, Lin P, Cains GD. SAPHO syndrome associated with hidradenitis suppurativa and pyoderma gangrenosum successfully treated with adalimumab and methotrexate: a case report and review of the literature. *Int J Dermatol.* 2018;57(1):10-8.
153. Chapman S, Delgadillo D, III, Barber C, Khachemoune A. Cutaneous squamous cell carcinoma complicating hidradenitis suppurativa: a review of the prevalence, pathogenesis, and treatment of this dreaded complication. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2018;27(1):25-8.
154. Principi M, Cassano N, Contaldo A, Iannone A, Losurdo G, Barone M, et al. Hidradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease: An unusual, but existing association. *World J Gastroenterol.* 2016;22(20):4802-11.
155. 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.
156. 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.
157. Ramos-Rodriguez AJ, Timerman D, Khan A, Bonomo L, Hunjan MK, Lemor A. The in-hospital burden of hidradenitis suppurativa in patients with inflammatory bowel disease: a decade nationwide analysis from 2004 to 2014. *Int J Dermatol.* 2018;57(5):547-52.
158. 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.



159. 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.
160. Kohorst JJ, Kimball AB, Davis MD. Systemic associations of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(5 Suppl 1):S27-35.
161. Shavit E, Dreiherr J, Freud T, Halevy S, Vinker S, Cohen AD. Psychiatric comorbidities in 3207 patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(2):371-6.
162. 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.
163. Wertenteil S, Strunk A, Garg A. Incidence of obstructive sleep apnoea in patients with hidradenitis suppurativa: a retrospective population-based cohort analysis. *Br J Dermatol*. 2018;179(6):1398-9.
164. 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.
165. Yuan JT, Naik HB. Complications of hidradenitis suppurativa. *Semin Cutan Med Surg*. 2017;36(2):79-85.
166. Srisajjakul S, Prapaisilp P, Bangchokdee S. Magnetic Resonance Imaging of Hidradenitis Suppurativa: A Focus on the Anoperineal Location. *Korean J Radiol*. 2022;23(8):785-93.
167. Scholtes VC, Ardon CB, van Straalen KR, Dwarkasing RS, Boer J, van der Zee HH. Characterization of perianal fistulas in patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(9):e337-e8.
168. Gronau E, Pannek J. Urethral fistula caused by acne inversa (hidradenitis suppurativa): a case report. *Int Urol Nephrol*. 2002;34(3):377-8.
169. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(4):539-61; quiz 62-3.
170. Faye O, Petit F, Poli F, Petit T, Wechsler J, Gabison G, et al. [Lymphedema as a complication of hidradenitis suppurativa in three patients]. *Ann Dermatol Venereol*. 2007;134(6-7):567-9.
171. Konety BR, Cooper T, Flood HD, Futrell JW. Scrotal elephantiasis associated with hidradenitis suppurativa. *Plast Reconstr Surg*. 1996;97(6):1243-5.
172. Micieli R, Alavi A. Lymphedema in patients with hidradenitis suppurativa: a systematic review of published literature. *Int J Dermatol*. 2018;57(12):1471-80.

173. Constantinou C, Widom K, Desantis J, Obmann M. Hidradenitis suppurativa complicated by squamous cell carcinoma. *Am Surg.* 2008;74(12):1177-81.
174. Jourabchi N, Fischer AH, Cimino-Mathews A, Waters KM, Okoye GA. Squamous cell carcinoma complicating a chronic lesion of hidradenitis suppurativa: a case report and review of the literature. *Int Wound J.* 2017;14(2):435-8.
175. Soliman YS, Chaitowitz M, Hoffman LK, Lin J, Lowes MA, Cohen SR. Identifying anaemia in a cohort of patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(1):e5-e8.
176. Farrugia F, Mintoff D, Pace NP. Anaemia in the Hidradenitis Suppurativa Population. *Arch Dermatol Res.* 2024;316(5):193.
177. Utrera-Busquets M, Romero-Mate A, Castano A, Alegre L, Garcia-Donoso C, Borbujo J. Severe hidradenitis suppurativa complicated by renal AA amyloidosis. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41(3):287-9.
178. Montes-Romero JA, Callejas-Rubio JL, Sanchez-Cano D, Gonzalez-Martinez FJ, Navas-Parejo A, Ortego-Centeno N. Amyloidosis secondary to hidradenitis suppurativa. Exceptional response to infliximab. *Eur J Intern Med.* 2008;19(6):e32-3.
179. Ozer I, Karacin C, Adisen E, Guz G, Ali Gurer M. Two diseases one remedy? Systemic amyloidosis secondary to hidradenitis suppurativa: Treatment with infliximab. *Dermatol Ther.* 2017;30(2).
180. Collier EK, Hsiao JL, Shi VY, Naik HB. Comprehensive approach to managing hidradenitis suppurativa patients. *Int J Dermatol.* 2020;59(6):744-7.
181. Alikhan A, Sayed C, Alavi A, Alhusayen R, Brassard A, Burkhart C, et al. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part II: Topical, intralesional, and systemic medical management. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(1):91-101.
182. Alavi A, Kirsner RS. Local wound care and topical management of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(5 Suppl 1):S55-61.
183. Boer J, Jemec GB. Resorcinol peels as a possible self-treatment of painful nodules in hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35(1):36-40.
184. Clemmensen OJ. Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. *Int J Dermatol.* 1983;22(5):325-8.
185. Jemec GB, Wendelboe P. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39(6):971-4.

186. Fischer AH, Haskin A, Okoye GA. Patterns of antimicrobial resistance in lesions of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(2):309-13 e2.
187. Mahmoud BH, Tierney E, Hexsel CL, Pui J, Ozog DM, Hamzavi IH. Prospective controlled clinical and histopathologic study of hidradenitis suppurativa treated with the long-pulsed neodymium:yttrium-aluminium-garnet laser. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(4):637-45.
188. Jorgensen AR, Yao Y, Thomsen SF, Ring HC. Treatment of hidradenitis suppurativa with tetracycline, doxycycline, or lymecycline: a prospective study. *Int J Dermatol.* 2021;60(7):785-91.
189. Bettoli V, Zauli S, Borghi A, Toni G, Minghetti S, Ricci M, et al. Oral clindamycin and rifampicin in the treatment of hidradenitis suppurativa-acne inversa: a prospective study on 23 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(1):125-6.
190. Join-Lambert O, Coignard H, Jais JP, Guet-Revillet H, Poiree S, Fraitag S, et al. Efficacy of rifampin-moxifloxacin-metronidazole combination therapy in hidradenitis suppurativa. *Dermatology.* 2011;222(1):49-58.
191. Join-Lambert O, Coignard-Biehler H, Jais JP, Delage M, Guet-Revillet H, Poiree S, et al. Efficacy of ertapenem in severe hidradenitis suppurativa: a pilot study in a cohort of 30 consecutive patients. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(2):513-20.
192. Ingram JR, Collier F, Brown D, Burton T, Burton J, Chin MF, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of hidradenitis suppurativa (acne inversa) 2018. *Br J Dermatol.* 2019;180(5):1009-17.
193. 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.* 2019;33(1):19-31.
194. Yazdanyar S, Boer J, Ingvarsson G, Szepietowski JC, Jemec GB. Dapsone therapy for hidradenitis suppurativa: a series of 24 patients. *Dermatology.* 2011;222(4):342-6.
195. Kaur MR, Lewis HM. Hidradenitis suppurativa treated with dapsone: A case series of five patients. *J Dermatolog Treat.* 2006;17(4):211-3.
196. Baroudi B, Bashyam AM, Feldman SR, Pichardo RO. Dapsone to Treat Moderate-to-Severe Hidradenitis Suppurativa: A Retrospective Case-Series. *J Drugs Dermatol.* 2023;22(11):e12-e6.
197. Liakou AI, Kontochristopoulos G, Agiasofitou E, Tsantes AG, Papadakis M, Marnelakis I, et al. Colchicine Improves Clinical Outcomes and Quality of Life in Hidradenitis Suppurativa Patients: A Retrospective Study. *J Clin Med.* 2021;10(20).

198. van der Zee HH, Prens EP. The anti-inflammatory drug colchicine lacks efficacy in hidradenitis suppurativa. *Dermatology*. 2011;223(2):169-73.
199. Dicken CH, Powell ST, Spear KL. Evaluation of isotretinoin treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 1984;11(3):500-2.
200. Huang CM, Kirchhof MG. A New Perspective on Isotretinoin Treatment of Hidradenitis Suppurativa: A Retrospective Chart Review of Patient Outcomes. *Dermatology*. 2017;233(2-3):120-5.
201. Soria A, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P, Poli F, Gabison G, Pouget F, et al. Absence of efficacy of oral isotretinoin in hidradenitis suppurativa: a retrospective study based on patients' outcome assessment. *Dermatology*. 2009;218(2):134-5.
202. Lee A, Fischer G. A case series of 20 women with hidradenitis suppurativa treated with spironolactone. *Australas J Dermatol*. 2015;56(3):192-6.
203. Kraft JN, Searles GE. Hidradenitis suppurativa in 64 female patients: retrospective study comparing oral antibiotics and antiandrogen therapy. *J Cutan Med Surg*. 2007;11(4):125-31.
204. Mortimer PS, Dawber RP, Gales MA, Moore RA. A double-blind controlled cross-over trial of cyproterone acetate in females with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 1986;115(3):263-8.
205. Verdolini R, Clayton N, Smith A, Alwash N, Mannello B. Metformin for the treatment of hidradenitis suppurativa: a little help along the way. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(9):1101-8.
206. Jemec GB. Methotrexate is of limited value in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol*. 2002;27(6):528-9.
207. Nazary M, Prens EP, Boer J. Azathioprine lacks efficacy in hidradenitis suppurativa: a retrospective study of nine patients. *Br J Dermatol*. 2016;174(3):639-41.
208. Anderson MD, Zauli S, Bettoli V, Boer J, Jemec GB. Cyclosporine treatment of severe Hidradenitis suppurativa--A case series. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(3):247-50.
209. Bianchi L, Hansel K, Stingeni L. Recalcitrant severe hidradenitis suppurativa successfully treated with cyclosporine A. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(6):e278-9.
210. Wong D, Walsh S, Alhusayen R. Low-dose systemic corticosteroid treatment for recalcitrant hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(5):1059-62.
211. Martora F, Megna M, Battista T, Potestio L, Annunziata MC, Marasca C, et al. Adalimumab, Ustekinumab, and Secukinumab in the Management of

- Hidradenitis Suppurativa: A Review of the Real-Life Experience. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:135-48.
212. Miller I, Lynggaard CD, Lophaven S, Zachariae C, Dufour DN, Jemec GB. A double-blind placebo-controlled randomized trial of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2011;165(2):391-8.
  213. Kontochristopoulos G, Agiasofitou E, Platsidaki E, Kapsiocha A, Gregoriou S, Rigopoulos D. Successful Treatment of Coexistent Acne Fulminans and Severe Hidradenitis Suppurativa with Adalimumab. *Skin Appendage Disord*. 2021;7(4):329-32.
  214. Fania L, Giovanardi G, Samela T, Caposiena D, Chiricozzi A, Antonelli F, et al. Similar Levels of Efficacy of Two Different Maintenance Doses of Adalimumab on Clinical Severity and Quality of Life of Patients with Hidradenitis Suppurativa. *J Clin Med*. 2022;11(14).
  215. Moriarty B, Jiyad Z, Creamer D. Four-weekly infliximab in the treatment of severe hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2014;170(4):986-7.
  216. Adams DR, Yankura JA, Fogelberg AC, Anderson BE. Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection. *Arch Dermatol*. 2010;146(5):501-4.
  217. Leslie KS, Tripathi SV, Nguyen TV, Pauli M, Rosenblum MD. An open-label study of anakinra for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):243-51.
  218. Kimball AB, Jemec GBE, Alavi A, Reguiai Z, Gottlieb AB, Bechara FG, et al. Secukinumab in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (SUNSHINE and SUNRISE): week 16 and week 52 results of two identical, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 trials. *Lancet*. 2023;401(10378):747-61.
  219. 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.
  220. Riis PT, Boer J, Prens EP, Saunte DM, Deckers IE, Emtestam L, et al. Intralesional triamcinolone for flares of hidradenitis suppurativa (HS): A case series. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(6):1151-5.
  221. Dalrymple JC, Monaghan JM. Treatment of hidradenitis suppurativa with the carbon dioxide laser. *Br J Surg*. 1987;74(5):420.
  222. Lapins J, Marcusson JA, Emtestam L. Surgical treatment of chronic hidradenitis suppurativa: CO2 laser stripping-secondary intention technique. *Br J Dermatol*. 1994;131(4):551-6.

223. Finley EM, Ratz JL. Treatment of hidradenitis suppurativa with carbon dioxide laser excision and second-intention healing. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34(3):465-9.
224. Madan V, Hindle E, Hussain W, August PJ. Outcomes of treatment of nine cases of recalcitrant severe hidradenitis suppurativa with carbon dioxide laser. *Br J Dermatol.* 2008;159(6):1309-14.
225. Hazen PG, Hazen BP. Hidradenitis suppurativa: successful treatment using carbon dioxide laser excision and marsupialization. *Dermatol Surg.* 2010;36(2):208-13.
226. 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.
227. Alikhan A, Sayed C, Alavi A, Alhusayen R, Brassard A, Burkhart C, et al. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part I: Diagnosis, evaluation, and the use of complementary and procedural management. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(1):76-90.
228. Highton L, Chan WY, Khwaja N, Laitung JKG. Treatment of hidradenitis suppurativa with intense pulsed light: a prospective study. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(2):459-66.
229. Danby FW, Hazen PG, Boer J. New and traditional surgical approaches to hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(5 Suppl 1):S62-5.
230. Nedoszytko B, Szczerkowska-Dobosz A, Zablotna M, Glen J, Rebala K, Roszkiewicz J. Associations of promoter region polymorphisms in the tumour necrosis factor-alpha gene and early-onset psoriasis vulgaris in a northern Polish population. *Br J Dermatol.* 2007;157(1):165-7.
231. Hagag MM, Ghazy MM, Elhelbawy NG. Tumor necrosis factor-alpha gene promoter -308 and -238 polymorphisms and its serum level in psoriasis. *Biochem Biophys Rep.* 2021;27:101050.
232. Radouane A, Oudghiri M, Chakib A, Bennani S, Touitou I, Barat-Houari M. SNPs in the TNF-alpha gene promoter associated with Behcet's disease in Moroccan patients. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(9):1595-9.
233. Akman A, Sallakci N, Coskun M, Bacanli A, Yavuzer U, Alpsoy E, et al. TNF-alpha gene 1031 T/C polymorphism in Turkish patients with Behcet's disease. *Br J Dermatol.* 2006;155(2):350-6.
234. Prens LM, Bouwman K, Troelstra LD, Prens EP, Alizadeh BZ, Horvath B. New insights in hidradenitis suppurativa from a population-based Dutch cohort: prevalence, smoking behaviour, socioeconomic status and comorbidities. *Br J Dermatol.* 2022;186(5):814-22.

235. Ch'en PY, Toker M, Chen G, Hosgood HD, Campton KL, Cohen SR. Prevalence and association of polycystic ovary syndrome and hidradenitis suppurativa in underrepresented groups. *Arch Dermatol Res.* 2024;316(7):379.
236. Garg A, Neuren E, Strunk A. Hidradenitis Suppurativa Is Associated with Polycystic Ovary Syndrome: A Population-Based Analysis in the United States. *J Invest Dermatol.* 2018;138(6):1288-92.
237. van Rappard DC, Mekkes JR. Hidradenitis suppurativa not associated with CARD15/NOD2 mutation: a case series. *Int J Dermatol.* 2014;53(1):e77-9.
238. Nassar D, Hugot JP, Wolkenstein P, Revuz J. Lack of association between CARD15 gene polymorphisms and hidradenitis suppurativa: a pilot study. *Dermatology.* 2007;215(4):359.
239. Gitrakos S, Huse K, Kanni T, Tzanetakou V, Kramer M, Grech I, et al. Haplotypes of IL-12Rbeta1 impact on the clinical phenotype of hidradenitis suppurativa. *Cytokine.* 2013;62(2):297-301.
240. Nishibu A, Oyama N, Nakamura K, Kaneko F. Lack of association of TNF-238A and -308A in Japanese patients with psoriasis vulgaris, psoriatic arthritis and generalized pustular psoriasis. *J Dermatol Sci.* 2002;29(3):181-4.
241. Akcilar R, Dizen Namdar N, Yukcu F, Arslan Utku S. TNF-alpha gene -238G>A polymorphism is associated with psoriasis patients. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(6):2662-7.
242. Baz K, Emin Erdal M, Yazici AC, Soylemez F, Guvenc U, Tasdelen B, et al. Association between tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism at position -308 and acne in Turkish patients. *Arch Dermatol Res.* 2008;300(7):371-6.
243. Wang B, He YL. Association of the TNF-alpha gene promoter polymorphisms at nucleotide -238 and -308 with acne susceptibility: a meta-analysis. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44(2):176-83.
244. Akoglu G, Tan C, Ayvaz DC, Tezcan I. Tumor necrosis factor alpha-308 G/A and interleukin 1 beta-511 C/T gene polymorphisms in patients with scarring acne. *J Cosmet Dermatol.* 2019;18(1):395-400.

## 8. EKLER

### EK 1. Veri Toplama Formu

Form numarası:	Dermatolojik muayene:
Doğum tarihi:	HS tutulum alanları (var/yok):
Yaş:	Aksilla
Cinsiyet:	İnguinal bölge
Boy:	İnframamaryan bölge
Kilo:	Gluteal bölge
BMI:	Diğer
Sigara kullanımı (var/yok):	Lezyon sayısı:
Komorbiditeler:	Apse
Devamlı kullanılan ilaçlar:	Nodül
	Fistül
Hidradenitis süpurativa ile ilgili bilgiler:	Skar
Hastalık başlangıç yaşı:	Hurley evresi:
Hastalığın başlangıç tarihi:	Evre I
Hastalığın süresi:	Evre II
Ailede HSöyküsü (var/yok):	Evre III
Atak sıklığı (aylık/yıllık)	Hastalık için kullanılan tüm tedaviler ve süreleri:



## EK 2. Sağlık Bilimleri Araştırma Etik Kurul Onayı



**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ARAŞTIRMA ETİK KURULU**

**KURUL KARARI**

OTURUM TARİHİ	OTURUM SAYISI	KARAR SAYISI
21.05.2024	2024/09	2024/09-76
Araştırma Numarası : SBA 23/311		Onay Tarihi : 05.12.2023

Kurulumuzun 05.12.2023 tarihli toplantısında SBA 23/311 kayıt numarası ile onaylanmış olan, Üniversitemiz Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Neslihan AKDOĞAN'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Erdem KARABULUT ile birlikte çalışacakları ve Arş. Gör. Dr. Beril YEL'in uzmanlık tezi olan, SBA 23/311 kayıt numaralı "**Hidradenitis Suppurativa Tanılı Hastalarda Tümör Nekrozis Faktör-Alfa Gen Polimorfizminin İncelenmesi**" başlıklı projeniz için vermiş olduğunuz 16.05.2024 tarihli protokol revizyonu ve araştırmacı ekleme dilekçeniz Kurulumuzun 21.05.2024 tarihli toplantısında değerlendirilmiş ve **uygun bulunmuştur**. Üniversitemiz Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Dr. Öğr. Üyesi Ceren Damla Durmaz ÖZDİNÇ ve Arş. Gör. Dr. Hatice GÜNDOĞAN yardımcı araştırmacı olarak proje ekibine dahil edilmiş ve kayıtlarımıza eklenmiştir.

Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

Prof. Dr. Nüket PAKSOY ERBAYDAR Kurul Başkanı	Prof. Dr. Güzide Burça AYDIN Kurul Üyesi	<b>İZİNLİ</b> Prof. Dr. Mehmet Özgür UYANIK Kurul Üyesi	Prof. Dr. Ayşe KİN İŞLER Kurul Üyesi
Prof. Dr. Burcu Balam DOĞU Kurul Üyesi	Prof. Dr. Tolga YILDIRIM Kurul Üyesi	<b>İZİNLİ</b> Prof. Dr. İpek GÜRBÜZ Kurul Üyesi	<b>İZİNLİ</b> Prof. Dr. Betül ÇELEBİ SALTIK Kurul Üyesi
Doç. Dr. Merve BATUK Kurul Üyesi	Doç. Dr. Gülten IŞIK KOÇ Kurul Üyesi	Doç. Dr. İbrahim Halil ÖNCEL Kurul Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Melike Hacer ÖZKAN Kurul Üyesi
Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR Kurul Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Burcu Ersöz ALAN Kurul Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Güneş GÜNER Kurul Üyesi	