



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SULTAN 2. ABDÜLHAMİD HAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**HİDRADENİTİS SUPPURATİVA HASTALARINDA
ATEROSKLEROZUN
KAROTİS VE FEMORAL ARTER İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. İrem Dilem Özcanlı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL SULTAN 2. ABDÜLHAMİD HAN

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

HİDRADENİTİS SUPPURATİVA HASTALARINDA

ATEROSKLEROZUN

KAROTİS VE FEMORAL ARTER İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI

İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. İrem Dilem Özcanlı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Filiz Cebeci Kahraman

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Tez yazım sürecinde bilimsel bakış açısıyla bana rehberlik eden, bilgi birikimiyle çalışmama yön veren, destek ve teşvikiyle akademik gelişimime katkı sağlayan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Filiz Cebeci Kahraman'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve özveriyle bana yol gösteren, mesleki duruşu, eğitimime olan katkısı ve adaletli yaklaşımıyla her zaman örnek aldığım çok değerli klinik şefim Prof. Dr. Burçe Can Kuru'ya;

Asistanlık sürecim boyunca birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve tecrübeleriyle mesleki gelişimime katkı sunan, desteklerini her zaman hissettiren değerli uzmanlarıma;

Tecrübeleriyle bana yol gösteren ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim kıdemli asistanlarıma ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm değerli asistan arkadaşlarıma;

Görevlerini büyük bir sorumluluk bilinciyle yerine getiren, klinik işleyişe katkıları ve özverili çalışmalarıyla her zaman desteklerini hissettiren tüm hemşire ve yardımcı sağlık personelimize;

Eğitim hayatım boyunca her daim yanımda olan, sevgisi, sabrı ve sonsuz desteğiyle bana güç veren, en zor anlarımda bile yanımda durarak beni motive eden, başarılarımı her zaman gururla sahiplenen ve varlıklarıyla hayatımı güzelleştiren sevgili anneme, babama ve kardeşime;

Tez yazım sürecindeki sabrı, anlayışı, fikirleri ve her daim hissettirdiği destekleriyle; hayat boyu en büyük destekçim, yol arkadaşım, sevgisiyle beni her daim güçlü kılan sevgili eşim Adil Özcanlı'ya

Sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İrem Dilem Özcanlı
İstanbul, 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TANIM	3
2.2. TARİHÇE	3
2.3. EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.4. ETİYOPATOGENEZ	4
2.4.1. Etiyoloji	4
2.4.1.1. Genetik Faktörler	5
2.4.1.2. Sigara	5
2.4.1.3. Obezite.....	6
2.4.1.4. Hormonlar.....	6
2.4.1.5. İlaçlar	6
2.4.1.6. Mikrobiyom	7
2.4.2 Patogenez.....	7
2.5. KLİNİK BULGULAR	9
2.5.1. Klinik Fenotipler.....	10
2.6. TANI VE EVRELEME	15
2.6.1. Tanı	15
2.6.2. Ayırıcı Tanı.....	15
2.6.3. Klinik Evreleme ve Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi	16
2.6.3.1. Hurley Evrelemesi.....	16
2.6.3.2. Sartorius Skoru ve Modifiye Sartorius Skoru	17
2.6.3.3. Hidradenitis Suppurativa Şiddet İndeksi.....	19

2.6.3.4. Hidradenitis Suppurativa Hekimin Global Değerlendirmesi ..	19
2.6.3.5. Hidradenitis Suppurativa Klinik Yanıtı	20
2.6.3.6. Akne İnversa Şiddet İndeksi.....	20
2.6.3.7. Uluslararası Hidradenitis Suppurativa Şiddet Skoru Sistemi.....	21
2.6.3.8. Hidradenitis Suppurativa Şiddet Değerlendirmesi	21
2.6.3.9. Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi	23
2.7. KOMORBİDİTELER	24
2.7.1. Metabolik Hastalıklar	24
2.7.2. Kardiyovasküler Hastalıklar	25
2.7.3. Endokrin Hastalıklar	25
2.7.4. Gastrointestinal Hastalıklar	25
2.7.5. Romatolojik Hastalıklar.....	26
2.7.6. Psikiyatrik Hastalıklar	26
2.7.8. Foliküler Oklüzyon Triadı-Tetradı.....	27
2.7.9. Otoinflamatuar Hastalıklar	27
2.8. KOMPLİKASYONLAR	27
2.9. TEDAVİ.....	28
2.9.1. Genel Önlemler ve Yaşam Tarzı Değişiklikleri	28
2.9.2. Topikal Tedaviler	28
2.9.3. Sistemik Tedaviler	29
2.9.3.1. Sistemik Antibiyotikler	29
2.9.3.2. Sistemik Retinoidler.....	30
2.9.3.3. Hormonal Tedaviler.....	31
2.9.4. Anti-İnflamatuvar Tedaviler	31
2.9.4.1. İntralezyonel Kortikosteroidler.....	31
2.9.4.2. Sistemik Kortikosteroidler.....	32
2.9.4.3. Kolşisin.....	32
2.9.4.4. Çinko glukonat	32
2.9.4.5. Siklosporin.....	33
2.9.4.6. Metotreksat	33
2.9.5. Biyolojik Ajanlar	33

2.9.5.1. TNF- α İnhibitörleri.....	33
2.9.5.2. IL-17 İnhibitörleri	34
2.9.5.3. IL-1 İnhibitörleri	35
2.9.5.4. IL-23 İnhibitörleri	35
2.9.5.5. Spesolimab	36
2.9.5.6. Janus Kinaz İnhibitörleri	36
2.9.6. Cerrahi Tedaviler	36
2.9.7. Lazer ve Işık Tedavileri	37
2.9.7.1. Karbondioksit Lazer	37
2.9.7.2. Neodymium-doped Yttrium Aluminium Garnet Lazer	37
2.9.7.3. Yoğun Atımlı Işık	37
2.9.7.4. Diod ve Alexandrite Lazer	38
2.9.8. Deneysel Tedaviler	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. ETİK KURUL	40
3.2. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ.....	40
3.3. LABORATUVAR İNCELEMELERİ.....	42
3.4. KAROTİS VE FEMORAL ARTER İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI ÖLÇÜMÜ VE PLAK VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI	42
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	44
3.6. ÇIKAR ÇATIŞMASI	45
4. BULGULAR.....	46
4.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ	46
4.2. HİDRADENİTİS SUPPURATİVA HASTALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ	48
4.3. HASTA VE KONTROL GRUBU ARASINDA LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	53
4.3.1. Hurley Evrelerine Göre Laboratuvar Parametreleri	55
4.3.2. IHS4 Hastalık Şiddeti ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki İlişki	56

4.4. HASTA VE KONTROL GRUBU ARASINDA KAROTİS VE FEMORAL ARTER İNTİMA MEDİA KALINLIKLARI VE PLAK VARLIĞININ KARŞILAŞTIRILMASI.....	57
4.4.1. Hasta Grubunun Hurley Evrelerine Göre Karotis ve Femoral Arter İntima Media Kalınlıkları.....	58
4.4.2. Hasta Grubunun IHS4 Hastalık Şiddetine Göre Karotis ve Femoral Arter İntima Media Kalınlıkları	59
4.4.3. Hasta Grubunda Karotis Plak Varlığı ile Klinik ve Laboratuvar Özelliklerin Korelasyonu	60
4.4.4. Hasta Grubunda Karotis ve Femoral Arter İntima-Media Kalınlıkları ile Klinik ve Laboratuvar Bulguların Korelasyonu.....	61
4.4.5. Kontrol Grubunda Karotis ve Femoral Arter İntima-Media Kalınlıkları ile Klinik ve Laboratuvar Bulguların Korelasyonu	62
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇ	75
7. KAYNAKLAR.....	77

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACC	: Amerikan Kardiyoloji Koleji (American College of Cardiology)
AHA	: Amerikan Kalp Derneği (American Heart Association)
APH1A	: Antherior pharynx defective 1a
APH1B	: Antherior pharynx defective 1b
CO₂	: Karbondioksit
CRP	: C-reaktif protein
CXCL3	: C-X-C motifli kemokin ligandı
DM	: Diyabetes mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DYKİ	: Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi
EMA	: Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency)
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
Fc	: Fragment, crystallizable
FDA	: Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)
FİMK	: Femoral intima-media kalınlığı
GSC	: gama- sekretaz
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HDL	: High Density Lipoprotein
HiSCR	: Hidradenitis Suppurativa Klinik Yanıtı (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response)
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance
HS	: Hidradenitis suppurativa
IHS4	: Uluslararası Hidradenitis Suppurativa Şiddet Skorlama Sistemi (International HS Severity Score System)
IL	: İnterlökin
İMK	: İntima-Media Kalınlığı
INAVA	: İnsülin Reseptör Bağlantılı Adaptör Protein (Innate immunity activator)
JAK/STAT	: Janus kinaz / sinyal ileticisi ve transkripsiyon aktivatörü
KİMK	: Karotis intima-media kalınlığı

KLF5	: Krüppel-benzeri Faktör 5 (Krüppel-like factor 5)
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL	: Low Density Lipoprotein
MEFV	: Mediterranean Fever-Ailevi Akdeniz Ateşi ile ilişkili gen
Mİ	: Miyokardiyal infarktüs
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MS	: Metabolik sendrom
mTOR	: Mammalian Target of Rapamycin
NCSTN	: Nicastrin
Nd:YAG	: Neodymium-doped Yttrium Aluminium Garnet Lazer
NLRP3	: Nod Benzeri Reseptör Proteini 3 (NOD-like receptor protein 3)
NOD2	: Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2
NRS	: Sayısal Değerlendirme Skalası (Numeric rating scale)
PAPASH	: Piyojenik artrit, akne, piyoderma gangrenozum, hidradenitis suppurativa
PASH	: Piyoderma gangrenozum, akne, hidradenitis suppurativa
PASS	: piyoderma gangrenozum, akne, hidradenitis suppurativa, ankilozan spondilit
PDT	: Fotodinamik tedavi
PKOS	: Polikistik over sendromu
PsAPASH	: Piyojenik artrit, piyoderma gangrenozum, akne, hidradenitis suppurativa
PSEN	: Presenilin
PSENEN	: Presenilin güçlendirici
PSTPIP1	: Prolin-serin-treonin-fosfataz protein 1
SAPHO	: Sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz, osteit
SOX9	: SRY (Sex Determining Region Y)-box transcription factor 9
SS	: Standart sapma
SYK	: Dalak tirozin kinazı (spleen tyrosine kinase)
Th	: Yardımcı T hücresi (T helper hücre)
TGF- β	: Transforming Growth Factor-beta
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör-alfa
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut kitle indeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Hurley evrelemesi	16
Tablo 2: Orijinal Sartorius Skorlaması	18
Tablo 3: Revuz-Modifiye Sartorius Skorlaması (2007)	18
Tablo 4: Modifiye Sartorius Skorlaması (2009).....	18
Tablo 5: Hidradenitis Suppurativa Şiddet İndeksi.....	19
Tablo 6: Hidradenitis Suppurativa Hekimin Global Değerlendirmesi	20
Tablo 7: Akne İnversa Şiddet İndeksi.....	21
Tablo 8: Hidradenitis Suppurativa Şiddet Değerlendirmesi.....	22
Tablo 9: Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi	23
Tablo 10: Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.....	24
Tablo 11: Çalışma grubunun demografik özellikleri	47
Tablo 12: Çalışma grubunda ek hastalıkların varlığı.....	48
Tablo 13: Hidradenitis süpurativa hastalarında klinik özellikler.....	48
Tablo 14: Hasta grubunda Hurley evreleri ve IHS4 skorlarına göre hastalık şiddeti sınıflandırması.....	49
Tablo 15: Hasta grubunun cinsiyete göre demografik ve klinik özellikleri	51
Tablo 16: Hastaların Hurley evresine göre demografik ve klinik özellikleri	52
Tablo 17: IHS4 düzeyleri ile bireysel ve klinik özellikler arasındaki ilişkiler.....	53
Tablo 18: Çalışma grubunda laboratuvar değerlerinin karşılaştırması.....	54
Tablo 19: Hurley evreleri ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiler	55
Tablo 20: IHS4 hastalık şiddeti ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiler....	56
Tablo 21: Çalışma grubunun Karotis ve Femoral arter verilerinin karşılaştırması ...	57
Tablo 22: Hurley evreleri ile KİMK ve FİMK değerleri arasındaki ilişkiler	58
Tablo 23: Karotis ve Femoral arter İMK değerleri ile IHS4 Hastalık Şiddeti arasındaki ilişkiler.....	59
Tablo 24: Hasta grubunda karotis plak varlığı ile demografik, klinik ve laboratuvar parametrelerinin ilişkileri	60
Tablo 25: Hasta grubunda KİMK ve FİMK değerleri ile demografik, klinik ve laboratuvar parametreler arasındaki korelasyonlar.....	62
Tablo 26: Kontrol grubunda KİMK ve FİMK değerleri ile demografik özellikler ve laboratuvar değerlerinin korelasyonları.....	63

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1a-f : Hidradenitis Suppurativa Hastalarında Klinik Bulgular.....	14
Şekil 2: Modifiye Hurley Skorlama Sistemi.....	17
Şekil 3: Karotis Arter İntima Media Kalınlığı	43
Şekil 4: Femoral Arter İntima-Media Kalınlığı	43
Şekil 5: Karotis Arterde Protüberan Plak	45



ÖZET

HİDRADENİTİS SUPPURATİVA HASTALARINDA ATEROSKLEROZUN KAROTİS VE FEMORAL ARTER İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Hidradenitis suppurativa (HS), apokrin bezlerden zengin bölgelerde tekrarlayan nodül, apse ve drene sinüs traktusları ile karakterize kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Son yıllarda, HS'nin yalnızca deriyle sınırlı kalmayıp metabolik sendrom, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olabileceğine dair çok sayıda çalışma yayımlanmıştır. Özellikle hastalığın neden olduğu kronik ve sistemik inflamasyonun, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde potansiyel bir risk faktörü olabileceği öne sürülmektedir. Bu çalışmanın amacı, HS hastalarında subklinik ateroskleroza; karotis ve femoral arter intima-media kalınlığı (KİMK/FİMK) ile plak varlığı açısından ultrasonografi ile değerlendirmek, elde edilen bulguları sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmak ve bu bulgular ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, Eylül 2024 - Mart 2025 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran ve klinik olarak HS tanısı almış 32 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 35 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak dahil edildi. Hasta grubunda hastalık şiddeti Hurley evrelemesi ve IHS4 skoru kullanılarak değerlendirildi. Tüm katılımcıların KİMK ve FİMK ölçümleri ile aterosklerotik plak varlığı ultrasonografi ile değerlendirildi. Ayrıca, çalışma grubunda glukoz, serum insülin düzeyi, total kolesterol, trigliserid, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), HbA1c düzeyleri, *Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance* (HOMA-IR), C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) gibi metabolik ve inflamatuvar parametreler ölçüldü.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu yaş ve cinsiyete göre eşleştirilerek oluşturulduğu için; iki grup arasında yaş ve cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Hasta grubunda ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri içerisinde bulunan diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi

komorbiditeler açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. İnflamatuvar belirteçler olan CRP ve ESH değerleri hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Ayrıca, IHS4 hastalık şiddeti arttıkça CRP düzeylerinde anlamlı bir artış izlendi. Glukoz, serum insülin düzeyi, HOMA-IR, total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL ve HbA1c düzeyleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Ayrıca KİMK ve FİMK değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Karotis plak varlığı, HS hastalarının %12,5'inde, kontrol grubunun ise %2,9'unda saptandı; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Karotis plağı saptanan HS hastalarında yaş, sigara paket-yıl öyküsü ve total kolesterol düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu belirlendi.

Sonuç: Çalışmamızda, HS hastalarında kronik ve sistemik inflamasyon ile uyumlu şekilde CRP ve ESH düzeyleri kontrol grubuna göre yüksekti ve HS'nin kronik inflamatuvar yükü kardiyovasküler sistem üzerinde kümülatif bir risk oluşturabilir. Çalışma grubumuzda diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri açısından da bir fark yoktu. Ayrıca hasta ve kontrol grubu arasında KİMK, FİMK ve aterosklerotik plak varlığı açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. Bu muhtemelen çalışma grubumuzun nispeten genç yaşta olması ile ilişkiliydi. Bu bulgu, HS'ye özgü inflamatuvar yükün; yaşla da ilişkili olarak klasik risk faktörleri eşlik etmediğinde, tek başına aterosklerotik süreçleri başlatmakta yetersiz kalabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, özellikle genç yaşta tanı alan hastaların, kardiyovasküler komplikasyonlar açısından düzenli ve uzun vadeli takibi klinik açıdan önem taşımaktadır. Ayrıca karotis plağı saptanan HS hastalarında yaş, sigara paket-yıl öyküsü ve total kolesterol düzeylerinin daha yüksek olması, bireysel kardiyovasküler risk faktörlerinin subklinik vasküler değişikliklerin gelişiminde rol oynayabileceğini göstermektedir. Tüm bu bulgular ışığında, HS hastalarındaki inflamatuvar yükün kardiyovasküler sistem üzerindeki uzun dönem etkilerini daha net anlamak için, özellikle ileri yaş grubundaki ve obez bireyleri içeren daha geniş hasta popülasyonlarında gerçekleştirilecek prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: ateroskleroz, femoral arter, hidradenitis suppurativa, inflamasyon, intima-media kalınlığı, karotis arter

ABSTRACT

EVALUATION OF ATHEROSCLEROSIS BY CAROTID AND FEMORAL ARTERY INTIMA-MEDIA THICKNESS IN PATIENTS WITH HIDRADENITIS SUPPURATIVA

Aim: Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic inflammatory skin disease characterized by recurrent nodules, abscesses, and draining sinus tracts in areas rich in apocrine glands. In recent years, a growing body of evidence has indicated that HS may not be limited to cutaneous involvement but may also be associated with metabolic syndrome, insulin resistance, and cardiovascular diseases. In particular, the chronic and systemic inflammation observed in HS has been proposed as a potential contributing factor to the development of atherosclerotic cardiovascular diseases. The aim of this study was to evaluate subclinical atherosclerosis in patients with HS using ultrasonographic measurements of carotid and femoral artery intima-media thickness (CIMT and FIMT) and detection of atherosclerotic plaques, to compare these findings with healthy controls, and to investigate their relationship with disease severity.

Materials And Methods: The study included 32 HS patients and 35 age- and sex-matched healthy controls who presented to the Dermatology and Venereology outpatient clinic of the Health Sciences University Sultan 2nd Abdulhamid Han Training and Research Hospital between September 2024 and March 2025. Disease severity was assessed using the Hurley staging system and the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4). All participants underwent ultrasonographic evaluation of carotid and femoral intima-media thickness (CIMT and FIMT) as well as the presence of atherosclerotic plaque. Additionally, metabolic and inflammatory parameters including glucose, insulin, total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), HbA1c, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), and Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) were measured in the study group.

Results: Since the patient and control groups were matched for age and sex, there was no statistically significant difference between the two groups in terms of these variables. The mean body mass index (BMI) was significantly higher in HS patients compared to the control group. There was no statistically significant difference

was observed between groups for comorbidities such as diabetes, hypertension, and hyperlipidemia, which are among the traditional cardiovascular risk factors. Inflammatory markers CRP and ESR, were significantly higher in the patient group than in the control group. Moreover, a significant increase in CRP levels was observed with increasing IHS4 disease severity. No significant differences were found between groups in glucose, insulin, HOMA-IR, lipid profile, or HbA1c levels ($p>0.05$ for all). Similarly, no statistically significant difference was found between two groups regarding CIMT and FIMT. Carotid plaques were observed in 12.5% of HS patients and 2.9% of the control group; but, this difference was not statistically significant. Among HS patients with carotid plaques, age, smoking pack-years and total cholesterol were significantly higher.

Conclusions: In our study, CRP and ESR levels were elevated in HS patients compared to the control group, consistent with chronic and systemic inflammation, suggesting that the chronic inflammatory burden of HS may contribute to cumulative cardiovascular risk. No significant differences were observed between the patient and control groups regarding cardiovascular risk factors such as diabetes, hypertension, and hyperlipidemia. Additionally, no statistically significant differences were detected between the groups in terms of CIMT, FIMT, or atherosclerotic plaque presence, which may be attributed to the relatively young age of our study population. This finding suggests that the inflammatory burden specific to HS may be insufficient to initiate atherosclerotic processes in the absence of classical risk factors, particularly in younger individuals. Therefore, long-term and regular cardiovascular monitoring of patients diagnosed with HS at a young age is of clinical importance. Furthermore, the observation that HS patients with carotid plaques had higher age, smoking pack-years, and total cholesterol levels suggests that individual cardiovascular risk factors may play a role in the development of subclinical vascular changes. In light of all these findings, to better assess the long-term effects of inflammatory burden on the cardiovascular system in HS patients, there is a need for prospective studies involving patient population that include older and obese individuals.

Keywords: atherosclerosis, carotid artery, femoral artery, hidradenitis suppurativa, inflammation, intima-media thickness

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hidradenitis suppurativa (HS); foliküler oklüzyona bağlı olarak gelişen, aksiller, inguinal ve anogenital bölgelerde ağrılı nodüller, apseler ve sinüs traktusları ile karakterize kronik ve tekrarlayıcı inflamatuvar bir hastalıktır (1). Gerçek prevalansı kesin olarak bilinmemekle birlikte, yayımlanan çalışmalarda prevalans %0,00033-%4,1 arasında değişkenlik göstermektedir (2). HS genellikle postpubertal dönemde başlar; insidansı yaşamın 2-3. dekatlarında zirveye ulaşırken, prevalansı ileri yaş gruplarında belirgin biçimde azalır (3). Kadınlarda erkeklere kıyasla yaklaşık üç kat daha sık görülmektedir (4). Şiddetli ağrı ve kötü kokulu akıntı, hastalığın fiziksel ve psikososyal yükünü artırarak yaşam kalitesini anlamlı ölçüde düşürmektedir (5-7).

Hidradenitis suppurativa patogenezi tam olarak açıklığa kavuşmamış olsa da gama-sekretaz gen mutasyonları gibi genetik yatkınlık ile sigara, obezite ve mekanik stres gibi çevresel faktörlerin etkileşiminin hastalık sürecini başlattığı düşünülmektedir (8, 9). Foliküler hiperkeratozu takiben gelişen foliküler oklüzyon ve dilatasyon, zamanla folikül rüptürüne yol açar; dermise salınan keratin ve mikrobiyal debris, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), interlökin-1 beta (IL-1 β) ve interlökin-17 (IL-17) eksenindeki immün yanıtı aktive ederek kronik inflamasyon, apse ve sinüs traktusu oluşumuna neden olur (9, 10). Bu sitokinlerin sistemik dolaşıma geçmesi, HS'yi yalnızca kutanöz değil; metabolik sendrom, inflamatuvar barsak hastalığı ve kardiyovasküler komorbiditeler ile ilişkili sistemik bir inflamatuvar hastalık haline getirmektedir (11-13). Hidradenitis suppurativada klasik risk etmenlerinden bağımsız olarak miyokardiyal infarktüs (Mİ), inme ve majör kardiyovasküler olay riskinin arttığı bulunmuştur (13, 14). Bu artmış riskin patofizyolojik zemininde TNF- α ve IL-1 β ağırlıklı kronik inflamasyona sekonder erken endotel disfonksiyonu ve bunun tetiklediği subklinik ateroskleroz yer alabilir (15, 16). Bu durum, HS'de görülen subklinik aterosklerozun erken tanımlanmasını klinik açıdan önemli hâle getirmektedir.

Ultrasonografi (USG), damar duvarını doğrudan görüntüleyebilmesi, non-invaziv olması ve yaygın erişilebilirliği sayesinde aterosklerozun erken tanımlanmasında öne çıkan bir görüntüleme yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Literatürde HS hastalarında yapılan çalışmalarda karotis intima-media kalınlığının

(KİMK) kontrol grubuna göre anlamlı biçimde yüksek, karotis plağı sıklığının da kontrol grubuna göre yaklaşık üç kat fazla olduğu gösterilmiştir (16). Ayrıca yapılan bir çalışmada KİMK değerlerinin, hastalığın kümülatif inflamatuvar yüküne (C-reaktif protein, HbA1c) paralel yükseldiği bulunmuştur; bu da damar duvarı kalınlaşması ile inflamasyon arasında doğrudan bir ilişkili olduğunu göstermektedir (17). Bununla birlikte, tek başına karotis intima-media kalınlığı ölçümünün kardiyovasküler olay öngörüsünde sınırlı kaldığı ve 2013 ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) Kardiyovasküler Risk Değerlendirme Kılavuzu'nda rutin risk sınıflamasında önerilmediği vurgulanmıştır (18, 19).

Aterosklerotik sürecin erken evrelerini yansıtan diğer bir gösterge de; ultrasonografi ile femoral arter intima-media kalınlığının gösterilmesidir. Literatürdeki bulgular, femoral arter kalınlığının sistemik plak yükünü karotise göre daha doğru gösterdiğini ortaya koymuştur; bu da FİMK'yi gelecekteki kardiyovasküler olayların öngörülmesinde daha duyarlı bir belirteç konumuna getirmektedir (20, 21). Ayrıca İspanya'da gerçekleştirilen geniş ölçekli bir çalışma, femoral arter plaklarının mevcudiyetinin koroner ateroskleroz ve kardiyovasküler mortaliteyle ilişkisini karotis plaklarına kıyasla daha güçlü bir şekilde göstermiştir (22). Bu veriler, ultrasonografiyle femoral plak taramasının subklinik kardiyovasküler yükü saptamada klinik açıdan daha anlamlı ve duyarlı bir yöntem olabileceğini desteklemektedir. Hidradenitis suppurativada sessiz seyreden aterosklerozun erken dönemde saptanması ve yüksek riskli olguların zamanında belirlenmesi açısından, hem intima-media kalınlığı ölçümü hem de plak varlığı açısından taramanın birlikte yapılması, klinik açıdan değerli bir yaklaşım olabilir.

Tüm bu veriler doğrultusunda gerçekleştirdiğimiz çalışmamızın öncelikli amacı, HS hastalarında subklinik aterosklerozun ultrasonografik yöntemlerle KİMK, FİMK ve plak varlığı temelinde değerlendirilmesi ve bu parametrelerin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmasıdır. Ayrıca, bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma HS hastalarında FİMK ve femoral plak varlığını değerlendiren ilk çalışmadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Hidradenitis suppurativa (HS), terminal kıl folikülünü tutan kronik, tekrarlayıcı inflamatuvar bir hastalıktır. Genellikle puberte sonrasında ortaya çıkar ve apokrin ter bezlerinden zengin olan aksilla, inguinal ve anogenital bölgeler gibi intertrijinöz alanlarda daha sık görülür (23). Hastalık ağrılı, derin yerleşimli nodüller ve apselerle başlar; ilerleyen evrelerde sinüs traktusları, fistüller ve zamanla fibrotik skarlar gelişir (24). İsimlendirme, Yunancada hidros (ter) ve aden (bez) ve iltihap anlamındaki -itis ekinin birleşimine ve Latince de irin oluşturmak anlamına gelen suppurare fiiline dayanır (25).

2.2. TARİHÇE

Hidradenitis suppurativa ilk olarak 1839'da Fransız cerrah Alfred Velpeau tarafından aksilla, inframamaryan ve perianal bölgelerde yüzeysel apselerle seyreden nadir bir inflamatuvar tablo olarak tanımlanmıştır (26). Aristide Verneuil, 1854'te bu lezyonların apokrin ter bezlerinin dağılımıyla ilişkili olduğunu öne sürerek "Hidrosadénite Phlegmoneuse" adını literatüre kazandırmıştır. Ayrıca hastalık bu ünlü cerrah sayesinde uzun süre "Verneuil hastalığı" adıyla da anılmıştır (27, 28). 1922'de Schiefferdecker, ter bezlerini apokrin ve ekrin olmak üzere sınıflandırmış ve HS ile apokrin bezlerin patojenik bağlantısını ilk kez hipotezleştirmiştir (29). 1951 yılında Kierland, bu hastalığa dair kapsamlı bir derleme yayımlamış, ancak o da hedef dokunun apokrin bezler olduğu sonucuna ulaşmıştır (30). 1956 yılında Pillsbury ve ark. akne konglobata, HS ve saçlı derinin dissekan selülitini "foliküler oklüzyon triadı" olarak tanımlamıştır (31). Bu triada, 1975'te Plewig ve Kligman tarafından pilonidal sinüs de eklenerek "foliküler oklüzyon tetradı" olarak güncellenmiştir (32). 1989'da ise Plewig ve Steger, hastalığın foliküler kökeni ve aksiller, gluteal ve anogenital bölgelerin tutulumuna dayanarak "akne inversa" adlandırmasını önermiştir (33). Günümüzde Hidradenitis suppurativa ya da Akne inversa olarak isimlendirilmektedir (34).

Son olarak 2006'da Dessau'da düzenlenen 1. Uluslararası HS Araştırma Sempozyumu'nda konsensüsle benimsenen tanım, HS'yi puberte sonrasında aksilla, inguinal ve anogenital bölgelerde ağrılı, derin inflamatuvar lezyonlarla seyreden kronik, tekrarlayıcı, foliküler bir inflamatuvar hastalık olarak resmileştirmiştir (34).

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Hidradenitis suppurativa'nın prevalansı, çalışmalarda kullanılan tanı yöntemleri ve incelenen popülasyonlardaki farklılıklar nedeniyle %0,00033-%4,1 arasında değişkenlik göstermektedir (2). Örneğin Almanya'da prevalans %0,3 iken, Danimarka'da %4,1'e kadar çıkmaktadır (35, 36). Birleşik Krallık'ta tanı kriterlerine göre %0,77, potansiyel vakalar da eklenince %1,19; Avustralya'da doğrulanmış bir tarama anketiyle %0,67; İrlanda'da ise klinisyen onaylı tanılarla %1,4 olarak bildirilmiştir (37-39). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada hastalığın insidansı 6/100.000 olarak bildirilmiştir (40).

Hastalık genellikle puberteden sonra başlar ve ortalama başlangıç yaşı 20-24 arasındadır (41). Şikayetlerin başlangıcı ile tanı konması arasında geçen süre ortalama 7-10 yıldır (42). Retrospektif kohort çalışmalarda HS insidansı yıllık 11,4/100.000 (kadınlarda 16,1; erkeklerde 6,8) olarak bildirilmiş; en yüksek insidans 18-29 yaş grubunda 22/100.000 şeklinde saptanmıştır (43). Kuzey Amerika ve Avrupa'da kadın:erkek oranı yaklaşık 3:1 iken bu oran Güney Kore'de 1:2 olarak bildirilmiştir (44). Her ne kadar HS kadınlarda daha sık görülse de erkek hastalarda daha şiddetli seyretme eğilimindedir. Lezyonların anatomik dağılımı da cinsiyetler arasında farklılık göstermektedir; erkek hastalarda gluteal bölge, ense ve saçlı deri tutulumunun daha yaygın olduğu, kadın hastalarda ise meme bölgesinin daha sık etkilendiği bildirilmiştir (45).

2.4. ETİYOGENEZ

2.4.1. Etiyoloji

Hidradenitis suppurativa, etiyojisinde genetik yatkınlığın yanı sıra obezite, mekanik stres, sigara ve hormonal değişiklikler gibi çok sayıda etkenin rol oynadığı çok faktörlü bir hastalıktır (46-48). Aşağıda bu faktörler ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

2.4.1.1. Genetik Faktörler

Hidradenitis suppurativanın genetik temeli oldukça karmaşıktır ve poligenik bir kalıtım modeli sergiler (49). İkiz çalışmaları, hastalığın kalıtsal olma oranını yaklaşık %70 olarak bildirmiştir (50). Ayrıca HS hastalarının yaklaşık üçte birinin birinci veya ikinci derece akrabalarında hastalık öyküsü olması etiyolojide genetik faktörlerin de önemli bir rol oynadığını göstermektedir (51, 52). Aile öyküsü olan kişilerde hastalığın daha erken başladığı ve anatomik olarak daha fazla bölgenin etkilendiği gösterilmiştir (53, 54).

İlk genetik polimorfizm çalışmaları, HS'nin gama-sekretaz kompleksine ait genlerle ilişkili olabileceğini göstermiştir (8). Gama-sekretaz kompleksi, presenilin-1/2 (PSEN1/PSEN2), presenilin güçlendirici (PSENEN), nicastrin (NCSTN) ve anterior pharynx defective 1a/1b (APH1A/APH1B) bileşenlerinden oluşan bir proteaz kompleksidir (55). Bu kompleks folikül hücrelerinin matürasyonu ve normal immün sistem fonksiyonu göstermesi için kritik bir öneme sahiptir (56). Gama-sekretaz mutasyonları, Notch sinyal yolunu baskılayarak infundibular hiperkeratoz ve foliküler tıkaç oluşumuna neden olur; bu da folikül ünitesinin rüptürüne ve inflamatuvar yanıtın başlamasına yol açar (9, 57). Hidradenitis suppurativanın sendromik formları, PSTPIP1, MEFV ve NOD2 gibi otoinflamatuvar sendromlarla ilişkili genlerle bağlantılıdır (49). Bu durum, bazı HS alt tiplerinin genetik olarak otoinflamatuvar hastalık spektrumuna dahil edilebileceğini düşündürmektedir.

2.4.1.2. Sigara

Sigara, HS için tanımlanmış en etkili çevresel risk faktörlerinden biridir (58). HS hastalarında sigara içme oranları, genel popülasyona kıyasla yaklaşık dört kat daha yüksektir (59). Ayrıca sigara içen HS'li bireylerde sigara içmeyen veya sigarayı bırakmış hastalara kıyasla daha fazla anatomik bölgenin tutulduğu ve tedavi yanıtlarının daha zayıf olduğu bilinmektedir (58). Sigarada bulunan nikotin ve diğer toksik bileşenler, keratinositlerde bulunan nikotinik asetilkolin reseptörleri ile aril hidrokarbon reseptörlerini aktive ederek akantoz ve epitelyal hiperplaziyi tetikler. Nikotin ayrıca proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarır, Staphylococcus aureus'un kolonizasyonunu ve biyofilm oluşumunu da kolaylaştırır. Ek olarak sigara bileşenleri Notch sinyal yolağını baskılayarak foliküler oklüzyonu kolaylaştırır (58).

2.4.1.3. Obezite

Hastaların yaklaşık %60'ında santral obezite, %40'ında ise metabolik sendrom saptanmıştır ve yapılan bir meta-analiz çalışmasında HS hastalarının obez olma olasılığının genel popülasyona kıyasla yaklaşık 4 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (60, 61). Yüksek vücut kitle indeksi, HS'de hastalığın şiddetini ve tedavi direncini arttırırken yaşam kalitesini de düşürmektedir (62).

Obez hastalarda intertrijnoz alanlardaki sürtünme ve mekanik stres daha fazla olup bu durum maserasyon ve anaerob bakteri kolonizasyonunda artışa neden olmaktadır. Ayrıca obez hastalardaki hipertrofik yağ dokudan başta IL-1 β , IL-6, TNF- β olmak üzere çeşitli proinflamatuvar sitokinler salınır ve adipokin dengesinin bozulmasına yol açar (1). Leptin, resistin ve visfatin gibi proinflamatuvar adipokinlerin düzeyleri yükselirken, adiponektin gibi antiinflamatuvar adipokinlerin azaldığı gözlenmiştir; bu durum kronik inflamasyonu arttırarak HS patogeneze katkıda bulunur (63). Ayrıca yapılan kesitsel bir çalışmada, HS şiddeti ile fiziksel aktivite düzeyi arasında ters yönlü bir korelasyon saptanmış; bu azalan hareketliliğin, obezite eşlik eden hastalarda kilo artışı ve inflamasyonun derinleşmesine yol açarak bir kısır döngü oluşturduğu gösterilmiştir (64).

2.4.1.4. Hormonlar

Hidradenitis suppurativa patogenezinde hormonal mekanizmaların katkısı henüz yeterince açıklığa kavuşmamıştır. Hidradenitis suppurativa lezyonlarında androjen reseptörü ekspresyonu sağlam deriye göre belirgin şekilde artmıştır ve erkeklerde androjen reseptörü ekspresyonu kadınlara göre daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca, kadınlarda premenstrüel ve postpartum dönemlerde hastalıkta alevlenmeler gözlenebilmektedir (65). Yapılan çeşitli çalışmalarda finasterid, spironolakton, siproteron asetat gibi hormonal tedaviler ile HS'de remisyon izlenmesi de hastalığın patogenezinde hormonların da rol oynayabileceğini düşündürmektedir (66).

2.4.1.5. İlaçlar

Bazı ilaçlar, paradoksal olarak HS gelişimini tetikleyebilmektedir. Adalimumab, infliksimab ve etanersept gibi TNF- α inhibitörleri, HS'nin tedavisinde sık kullanılsa da bu ajanlara bağlı paradoksal HS vakaları bildirilmiştir. Ancak çoğu

olguda ilacın kesilmesi veya farklı bir biyolojik ajana geçilmesinin klinik iyileşme sağladığı gösterilmiştir (67). Lityum, bipolar bozukluk başta olmak üzere çeşitli psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan bir ajan olup, az sayıda olguda lityum tedavisine bağlı HS gelişimi bildirilmiştir (68).

2.4.1.6 Mikrobiyom

Hidradenitis suppurativa hastalarında hem deri hem de bağırsak mikrobiyotası değişmiştir (69). Deri mikrobiyomunda bakteriyel çeşitlilik azalırken, özellikle nodül ve tünellerde *Peptoniphilus* ve *Porphyromonas* türlerinde artış gözlenmiştir (70). Bu mikrobiyal değişiklikler, antimikrobiyal peptid artışı ve inflammasom aktivasyonu ile inflamasyonu tetikler (71). Bağırsak mikrobiyotasında da benzer şekilde çeşitlilik azalmış, kısa zincirli yağ asitlerinin üretiminde değişiklikler meydana gelmiştir (69). Bu değişiklikler, hem enterik hem de sistemik inflamatuvar yanıtları etkileyebilir (72).

2.4.2 Patogenez

Yirminci yüzyılın ortalarına kadar HS, apokrin bezleri etkileyen bir hastalık olarak kabul edilmiştir (73). Hidradenitis suppurativa patogenezinin ilişkin ilk hipotezler, Shelley ve Cahn'ın yaptığı bir çalışmaya dayanmaktadır. Bu çalışmada, belladonna emdirilmiş bantlarla yapılan manuel epilasyon sonrası apokrin bezlerde tıkanıklık ve iltihaplanma histolojik olarak gösterilmiştir (74). Ancak Jemec ve Hansen tarafından yapılan daha ileri histopatolojik incelemeler, HS'deki birincil patolojik olayın foliküler infundibulumda hiperkeratinizasyon olduğunu ortaya koymuştur (75). Yirmi birinci yüzyıla birlikte ise, TNF- α , IL-17 ve Th17 immün yollarının hastalık patogenezindeki önemi belirginleşmiştir (76, 77). Klasik görüşe göre inflamasyon, foliküler tıkanma ve rüptürden sonra gelişirken; güncel çalışmalar komedon ve folikül oklüzyonunun inflamasyonun bir sonucu olabileceğini göstermektedir. Ayrıca lezyonsuz deri bölgelerinde de subklinik inflamasyon saptanması, inflamasyonun bazı durumlarda oklüzyondan önce başladığını düşündürmektedir (78).

Son dönem translasyonel veriler, erken evre HS'de perifoliküler inflamatuvar infiltratlar ve Th17 aracılı epitel inflamasyonunun öne çıktığını; ileri evrelerde ise fibroblast aktivasyonu, dermal remodelling ve tünel epitelizeasyonunun baskın olduğunu ortaya koymuştur (73, 79-81). Takip eden çalışmalarda IL-23, IL-36,

NLRP3, makrofajlar, kompleman ve B hücreleriyle ilişkili birçok inflamatuvar yol tanımlanmıştır (71, 79, 82-85). Genom çapında yapılan ilişkilendirme çalışmaları, HS'ye yatkınlıkla ilişkili yeni genetik varyantlar ortaya koymuştur. Bu varyantlar arasında başlıca SOX9, INAVA ve KLF5 yer almaktadır (86). SOX9 geni, saç folikülü gelişimi ve epitel kök hücre kaderinin belirlenmesinde rol oynar. HS'de SOX9 gen ekspresyonundaki bozulma, hastalığın ergenlik döneminde başlamasını, polikistik over sendromu (PKOS) ile ilişkisini, perifoliküler inflamasyonun yerleşimini ve tünel oluşumunu açıklayabilir (73, 87). INAVA ve KLF5 genleri ise epitel bariyer bütünlüğüyle ilişkili olup daha önce inflamatuvar bağırsak hastalıklarıyla bağlantılı olarak tanımlanmıştır (88). Bu genler, inflamasyon bölgesine lökositlerin yönlendirilmesinde görevli sitokin salınımını düzenler ve bu mekanizma HS ile atopik dermatit ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları arasındaki ilişkiyi açıklayabilir (89, 90).

Hidradenitis suppurativada inflamatuvar yanıt oldukça karmaşıktır. T ve B hücreleri, monositler, nötrofiller, fibroblastlar ve epitel hücreleri arasında dinamik ve çok katmanlı bir etkileşim söz konusudur. Hem doğal hem de edinilmiş bağışıklık sistemlerinde bozukluklar mevcuttur (84, 85, 91, 92). Hastalık çoğunlukla Th17 yanıt eksenini bozukluğu temelinde değerlendirilse de; Th17 hücre disfonksiyonu, mast hücreleri, dendritik hücreler ve monosit aktivasyonu ile B hücreleri, plazma hücreleri ve otoantikor üretimi de önemli rol oynamaktadır (91, 93-98). Hastalıkta görülen inflamasyon yalnızca nodül, apse ve tünel gibi lezyon bölgelerinde değil, normal görünümlü veya fibrotik deri alanlarında da subklinik olarak mevcuttur (99). Epidermal Th1/Th17 aktivitesi ve keratinosit kaynaklı antimikrobiyal peptid artışı, özellikle inflamatuvar nodüllerde belirgindir (100). Bu odaklarda mast hücreleri ve fibroblastlar da IL-17 üretimi açısından aktif katkı sağlar (95).

Epitelize tünellerdeki inflamasyon paterni farklılık gösterir. Bu bölgelerde fibroblast aktivasyonu ile birlikte yoğun B ve plazma hücresi infiltrasyonu gözlenir (101). Ayrıca nötrofil ekstrasellüler tuzakları, kompleman aktivasyonu ve sitrülünli peptitlere karşı otoantikor üretimi ön plandadır (97). Hidradenitis suppurativada fibroblastlar heterojendir ve CXCL13, IL-1, IL-6, IFN- γ gibi birçok proinflamatuvar mediatörü salgılar (80). Hidradenitis suppurativada ayrıca epitel-mezenkimal geçiş sinyalleri, anormal yara iyileşmesi ve piyoderma gangrenozum gibi durumlarla ilişkilendirilmiştir (102, 103). İleri evre hastalarda tersiyer lenfoid organ oluşumu da

gözlenmektedir. Tersiyer lenfoid organlar, lokalize bağışıklık hücresi kümelenmeleridir ve kronik inflamasyonun sürmesine katkıda bulunur (104).

HS patogeneziyle cinsiyet hormonları arasındaki ilişki de giderek daha fazla ilgi görmektedir. Hastalığın sıklıkla ergenlikte başlaması, menstrual döngü ve gebelik dönemlerinde aktivite değişiklikleri göstermesi ve PKOS ile olan yakın ilişkisi bu hormonal etkiye dikkat çekmektedir (47, 105). SOX9 geninin androjen yanıtı bir transkripsiyon faktörü olması ve östrojenin monosit farklılaşmasını yönlendirmesi, hormonların HS patogeneziye hücrese düzeyde nasıl katkı sunduğunu göstermektedir. Bu farklılaşma aynı zamanda IL-23 inhibitörlerine verilen tedavi yanıtlarını da etkilemektedir (47, 105-109). Epidemiyolojik çalışmalar, obezite, metabolik sendrom, insülin direnci ve diyabetin HS ile yakın ilişkili olduğunu göstermektedir (110). Obezite ve metabolik sendrom, TNF- α , IL-1 gibi inflamatuvar sitokinlerin artışı ve adipoz dokuda makrofaj birikimi ile karakterize sistemik proinflamatuvar durumları (111, 112). Ayrıca IGF-1 üretimindeki artış, SOX9 gen aktivitesini artırarak epitel hücre farklılaşmasını ve tünel oluşumunu destekler (110, 113).

Tüm bu veriler ışığında HS, yalnızca deride sınırlı bir hastalık değil; otoinflamatuvar, doğal ve edinilmiş bağışıklık sistemi bozukluklarının birlikte görüldüğü, heterojen bir sistemik hastalık olarak kabul edilmektedir. Bu anlayış, hastalığın klinik alt tiplerinin belirlenmesini ve gelecekte biyobelirteç temelli, bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesini mümkün kılmaktadır.

2.5. KLİNİK BULGULAR

Hidradenitis suppurativa için tipik lezyonlar inflamatuvar nodüller, apseler, sinüs traktusları, fistüller ve ip benzeri skarlardır (114). Hastalığın kronik ve tekrarlayan formunda açık komedonlar, köprüleşen skar dokuları ve mezar taşı görünümünde çift uçlu psödokomedonlar gibi ek lezyonlar izlenebilir (114). Hastalar genellikle aynı anda birden çok lezyon tipi ile başvurur (115). Primer lezyonlar sıklıkla 0,5-1,5 cm boyutunda, derin subkutan yerleşimli ve eritemli nodüller şeklinde karşımıza çıkar; bu nodüller sert ancak dokunmakla hassastır (116). İlk çıkan nodüller günler, hatta aylar boyunca asemptomatik kalabilir. Bu dönemde hastalar sıklıkla farklı tanıları alabilmektedir. Nodüller zamanla rüptüre olur ve ağrılı apseler gelişir. Tekrarlayan nodül ve apseler zamanla pürülan veya seropürülan akıntılı sinüs

traktuslarını oluştururlar (116). İyileşme süreci zordur ve özellikle aksilla bölgesinde ip benzeri skarlarla sonuçlanır, bu da hareket kısıtlılığına neden olabilir (117). Tipik semptomlar genellikle kaşıntı, kötü kokulu pürülan akıntı, günlük aktiviteler sırasında ortaya çıkan ağrı ve rahatsızlık hissidir (118). Lezyonların primer yerleşim yerleri apokrin bezlerden zengin aksilla, inguinal, gluteal ve perineal/perianal bölgeler gibi intertrijinöz alanlardır. Ayrıca ense, retroauriküler alan ve bitişiğindeki saçlı deri, sırt, skrotum, vulva ve meme çevresinde de lezyonlar görülebilir (116). Tutulum paternleri cinsiyete göre farklılık gösterir: kadınlarda uyluk üst iç yüzler, inguinal bölge ve inframamaryan bölgeler sık tutulurken; erkeklerde aksilla, perineal/perianal ve intergluteal bölge tutulumu öne çıkar (115, 119).

HS tanısında lezyon morfolojisi (nodül, apse, sinüs traktusları vb.) ve yerleşim yerlerinin (aksilla, inguinal, perianal bölge vb.) yanı sıra kronik seyir de oldukça önem arz etmektedir. Lezyonların altı ay içinde en az iki kere nüks etmesi ya da üç aydan uzun süre persiste etmesi, hastalığın kronik seyrini tanımlayan temel özelliklerdir (118).

2.5.1. Klinik Fenotipler

Hidradenitis suppurativa, oldukça heterojen klinik sunumlarıyla tanınan kronik bir hastalıktır; bu heterojenite, tanı ve tedavi stratejilerinin kişiselleştirilmesini zorlaştırmaktadır. Klinik fenotiplerin daha iyi tanımlanması, HS tanısındaki ortalama 7 yıllık gecikmenin kısalmasına yardımcı olabilir ve tedavi seçimi ile prognoz tahmininde yol gösterici niteliktedir.

Canoui-Poitaine ve ark. 2013 yılında toplamda 618 hastayı değerlendirerek üç klinik alt tip tanımlamışlardır: 1. Aksiller-mamaryan tip, 2. Foliküler tip, 3. Gluteal tip. Aksiller-mamaryan tip; hastaların yaklaşık yarısını oluşturan ve en sık izlenen tip olup kadın cinsiyet daha baskındır, lezyonlar sıklıkla aksilla ve meme bölgesinde yerleşir, hipertrofik skar riski yüksektir. Foliküler tip; hastaların yaklaşık dörtte birinde görülmekte olup, klasik inflamatuvar nodül ve apselere ek olarak epidermal kistler, pilonidal sinüs ve komedonlar gibi foliküler lezyonlarla karakterizedir. Bu tipte erkek cinsiyet ve sigara içme öyküsü daha baskındır. Hastalarda sıklıkla şiddetli akne öyküsü mevcuttur. Ayrıca erken başlangıç yaşı, uzun hastalık süresi ve daha ağır hastalık şiddeti ile yakından ilişkilidir. Gluteal tip; foliküler tiple benzer şekilde hastaların

yaklaşık dörtte birinde izlenir. Gluteal bölgede foliküler papüller ve folikülit bulguları ön plandadır. Obezite ile bağlantısı zayıf olup daha çok düşük vücut kitle indeksine sahip, sigara içen erkek hastalarda görülür. Diğer tiplere kıyasla hastalık şiddeti daha hafif, hastalık süresi ise daha uzundur (120).

Van der Zee ve ark. tarafından 2015 yılında yapılan çalışmada HS altı klinik fenotipe ayrılmıştır: 1. Regüler tip, 2. Friksiyonel fronküler tip, 3. Skar bırakan folikülit tipi, 4. Konglobata tipi, 5. Sendromik tip, 6. Ektopik tip. Regüler tip; standart HS tanı kriterlerine uyan, tipik lezyon profilinin izlendiği en yaygın fenotiptir. Friksiyonel fronküler tip; genellikle obez hastalarda, regüler tipe ek olarak abdomen, uyluk ve kalça gibi sürtünmenin yüksek olduğu bölgelerde derin nodül ve apselerle seyreden tiptir. Bu tipte fistül ve sinüs traktusları oluşumu nadirdir. Skar bırakan folikülit tipi; yüzeysel nodüller, çift başlı komedonlar ve kribriform skarlar ile karakterizedir. Lezyonlar sıklıkla inguinal, gluteal ve pubik bölgede yerleşir. Hastalar genellikle obez ve sigara içen kişilerdir. Fistül ve sinüs traktusları nadir, inflamatuvar lezyonlar yüzeysel, hastalık şiddeti düşük (Hurley I) olsa da bu formda skarlaşma sık görülmektedir. Konglobata tipi; sıklıkla normal kilolu erkeklerde özellikle sırt ve yüzde akne konglobata benzeri nodülo-kistik lezyonlarla seyreden tiptir. Aile öyküsü sıklıkla pozitifdir ve hastalık orta-ağır şiddetli (Hurley II-III) seyreder. Sendromik tip; piyoderma gangrenozum, akne ve artrit bulgularını taşıyan PASH, PAPASH ve SAPHO gibi otoinflamatuvar sendromlara sahip hastaları kapsamaktadır. Ektopik tip; yüz dahil atipik bölgelerde tutulumun izlendiği tiptir (121).

Martorell ve ark. ise 2020 yılında foliküler ve inflamatuvar fenotip olmak iki ana fenotip önerdiler. Foliküler fenotip; hastaların %70'inde görülen, klinik olarak komedon ve nodüllerle seyreden, apse ve sinüs traktuslarının nadiren izlendiği tiptir. Bu grupta kadın cinsiyet baskın olup hastalık daha erken yaşta başlangıç göstermekte ve daha hafif (Hurley I-II) seyretmektedir. İnflamatuvar fenotip; hastaların %30'unda izlenen, daha sık erkeklerde, apseler ve sinüs traktusları ile karakterize, daha agresif seyreden (Hurley II-III) tiptir. Laboratuvar parametrelerine bakıldığında inflamatuvar fenotipte serum IgA düzeyleri ve IL-1, IL-6, IL-17 ve CRP gibi inflamatuvar belirteçlerin daha yüksek olduğu kaydedilmiştir (122).

Cazzaniga ve ark. 2021 yılında hastalık şiddeti temelli üç alt grup tanımlamışlardır: 1. Aksiller-mamaryan-inguinal tip, 2. Aksiller-gluteal-inguinal tip, 3.

Regüler aksiller-inguinal tip. Aksiller-mamaryan-inguinal tip; tüm hastaların %20'sini oluşturur ve kadın hastalar ağırlıktadır. Hastalar çoğunlukla obez olup en ağır hastalık tablosu bu grupta izlenir. Lezyonlar sıklıkla aksilla, meme altı ve inguinal bölgede yerleşir. En yüksek ortalama Sartorius skoru ve Hurley evresi bu gruptadır. Pozitif aile öyküsü ve aşırı terleme sıktır. Tanıda en uzun süre gecikmelerin yaşandığı ve yaşam kalitesinin negatif olarak en fazla etkilendiği tiptir. Aksiller-gluteal-inguinal tip; hastaların yaklaşık %30'unu kapsar ve olguların çoğu obez olmayan erkeklerdir. Klinik seyir genellikle orta şiddetlidir. Lezyonlar sıklıkla aksilla, gluteal, inguinal ve genital bölgede yerleşir. Bu tipte akne konglobata, pilonidal sinüs birlikteliği ile foliküler lezyonlar öne çıkmaktadır. Hastalık erken yaşta başlama ve kronik seyretme eğilimindedir. Regüler aksiller-inguinal tip; tüm hastaların yaklaşık yarısını oluşturan en sık izlenen tiptir. Hastaların çoğu obez olmayan kadınlardır. Lezyonlar neredeyse sadece aksilla ve inguinal bölgeyle sınırlıdır. Hastalık daha ileri yaşlarda başlamakta olup hem tanıda gecikme süresi hem de hastalık süresi diğer tiplere kıyasla daha kısadır. Bu fenotip HS'in en hafif formunu temsil eder (123).

González-Manso ve ark. 2021 yılında 103 hastayı dahil ederek istatistiksel kümeleme analiziyle iki büyük hasta kümesi ortaya koymuştur. Birinci küme hastaların yaklaşık %65'ini kapsamakta olup ağırlıklı olarak obez olmayan erkeklerden oluşmaktadır. Sıklıkla nodül ile foliküler papüllerden oluşan lezyonlar posterior bölgelerde (sırt, ense, gövde) yerleşir. Hastalık erken yaşta başlar ve vakaların büyük bir kısmında gama-sekretaz gen mutasyonları izlenir. Pilonidal sinüs öyküsü sıktır. Serum IL-10 düzeyleri diğer kümeye göre belirgin şekilde yüksektir. Klinik, genetik ve laboratuvar bulguları patogenezdaki foliküler oklüzyon modelini ve genetik yatkınlığın rolünü öne çıkarır. İkinci küme hastaların yaklaşık %35'ini oluşturup hastalar sıklıkla obez kadın ve erkeklerdir. Lezyonlar genellikle anterior bölgelerde (aksilla, meme altı, inguinal bölge) yoğunlaşır. Klinik olarak apse ve sinüs traktusları yaygındır. Hastalık daha ileri yaşta başlar. Serum IL-1, IL-6, IL-17 ve CRP seviyeleri yüksek bulunmuştur. Tüm bu bulgular ikinci kümedeki hastaların patogenezinde Th1 ve Th17 yolaklarının ön planda olduğu hem doğal hem de edinilmiş immünitenin aşırı derecede aktivasyonun sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Ancak bu kümelerin statik değil dinamik olduğu, zaman içinde

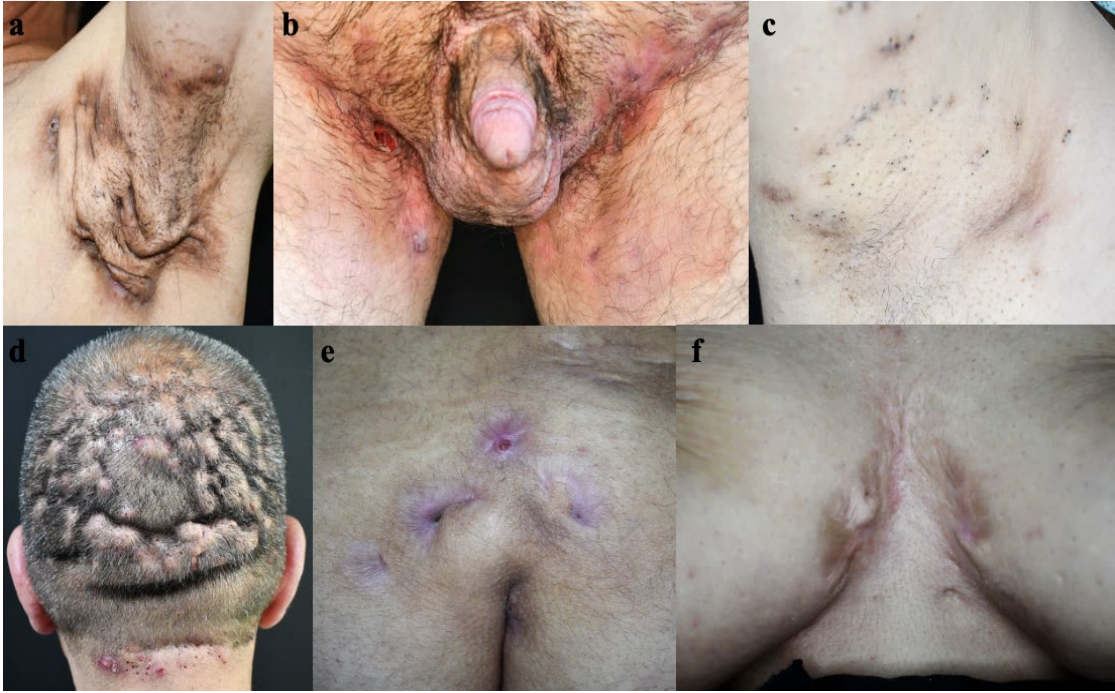
obezite ve sedanter yaşam gibi ek faktörlerin etkisiyle bir kümedeki hastanın diğerine geçebileceği unutulmamalıdır (54).

Pace ve ark. 2022 yılında yayınladıkları derleme ile HS’i sporadik, ailesel, sendromik ve HS+ form olarak sınıflamıştır. Hastaların büyük çoğunluğunu kapsayan sporadik form; tanımlanmış monogenik mutasyon bulunmayan vakaları tanımlar. Genetik çalışmalarda gama-sekretaz kompleksi genlerindeki patojenik varyantlar sporadik olgularda çok nadir (%6,4 oranında) saptanmış; hatta bazı kohort çalışmalarında hiç bulunmamıştır. Buna karşılık ikiz çalışmalarının HS’de %77-80’e varan yüksek kalıtılabilirlik gösterdiğini ortaya koyması, tam penetranslı tek bir gen mutasyonu olmasa da poligenik genetik yatkınlık ile çevresel faktörlerin (obezite, sigara, sürtünme, mikrobiyom değişimi vb.) hastalığın ortaya çıkışında birlikte rol oynadığını düşündürmektedir. Henüz sporadik formun altında yatan spesifik genetik faktörler kesin olarak aydınlatılamamıştır. Ailesel form; olguların %5-10 kadarını oluşturur ve güçlü bir monogenik geçiş mevcuttur. Ailesel vakaların büyük çoğunda gama-sekretaz kompleksi genlerinde (NCSTN, PSENEN, PSEN1/2, APOE) mutasyonlar saptanmıştır. Sendromik form; HS lezyonlarının çeşitli sendromlarla birlikte görüldüğü formu tanımlar. En sık bildirilen tablolar; pyoderma gangrenosum, akne ve HS’in birlikteliğiyle karakterize PASH; buna eşlik eden pyojenik artritis ile PAPASH ve sinovitis, akne, püstüloz, hiperostoz ile osteiti bir arada gösteren SAPHO’dur. Bu formda PSTPIP1 ve MEFV mutasyonları öne çıkmaktadır. HS+ formunda ise HS, başta Dowling-Degos hastalığı ve Ailevi Akdeniz Ateşi olmak üzere bazı genodermatozlar ve otoinflamatuar bozukluklarla birliktelik gösterir. Bu iki alt tip için sırasıyla PSENEN ve MEFV genlerinde mutasyonlar izlenmektedir (49).

Hristakieva ve ark. tarafından 2023 yılında yayınlanan çalışmada HS; tipik lezyonlarla seyreden “regüler”, genital-perineal odaklı “anogenital”, komedon ve papüllerle öne çıkan “foliküler”, nodül-apse ağırlıklı “konglobata” ve diğer inflamatuvar hastalıklarla birliktelik gösteren “sendromik” tip olmak üzere beş ana fenotipe ayrılmıştır. Ayrıca anogenital tutulumlu HS’de nadiren penil, skrotal ve vulvar bölgeyi de içeren ağır lenfödem ve doku destrüksiyonu ile giden “elefantiyazis nostras benzeri HS” ile HS lezyonlarının bulunduğu alanlarda, hastalık alevlenmeleriyle paralel ortaya çıkan ve atrofik ya da kribriform skarlarla iyileşen ülseratif/vejetatif

lezyonlarla seyreden “piyoderma gangrenozum benzeri HS” olmak üzere iki yeni alt tip tanımlanmıştır (124).

Sonuç olarak HS, geniş bir klinik fenotip yelpazesiyle karşımıza çıkabilir; bu klinik heterojenite tanıda uzun süren gecikmelere ve hatta hastaların yanlış tanıları almasına neden olabilir. Her bir fenotipin altında yatan patofizyolojik mekanizmalar, özgün tedavi yaklaşımları gerektirebildiği gibi, tedaviye yanıt farklılıklarını da açıklayabilir. Özellikle sendromik formdan haberdar olmak, eşlik edebilecek hastalıkların erken saptanmasına ve hastaya özel tedavi planlarının oluşturulmasına imkân tanır. Hidradenitis suppurativa hastalarında farklı anatomik bölgelerde gözlenen klinik bulgular, Şekil 1’de sunulmuştur.



Şekil 1a-f: Hidradenitis Suppurativa Hastalarında Klinik Bulgular

Sol aksiller bölgede Hurley evre III ile uyumlu yaygın sinus traktusları ve skarlar **(a)**. Bilateral inguinal bölgede akıntılı nodülo-kistik apse ve skarlar **(b)**. Sağ aksiller bölgede çok sayıda çift uçlu ve köprüleşmiş komedon **(c)**. Hidradenitis suppurativa tanılı erkek hastada, saçlı deri oksipital bölgede dissekan selülit ile uyumlu akıntılı nodül ve skarlar **(d)**. Hidradenitis suppurativa tanılı kadın hastada presakral alanda kompleks pilonidal sinüs lezyonları **(e)** ve intermamaryan bölgede sinus traktusu ve skarlar **(f)**. *Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği Hidradenitis Suppurativa takip polikliniği arşivinden.*

2.6. TANI VE EVRELEME

2.6.1 Tanı

Hidradenitis suppurativa tanısı tamamen klinik bulgulara dayanır ve tanı için aşağıdaki kriterlerin bir arada bulunması gerekmektedir;

- Tipik lezyonlar: Derin yerleşimli, ağrılı nodüller, apseler, sinüs traktusları, köprüleşen skarlar ve mezar taşı görünümünde çift uçlu psödokomedonlar vb.
- Tipik tutulum alanları: Aksilla, inguinal bölge, perineal-perianal bölge, gluteal bölge ve kadınlarda inframamaryan-intermamaryan bölge
- Kronisite: Son altı ay içerisinde en az iki kez ağrılı ve akıntılı lezyon atakları (23, 119)

Birinci derece akrabada HS varlığı, lezyonlardan alınan sürüntü örneklerinin steril olması veya normal deri florası içermesi HS tanısını destekler (23, 125). Tanı için yapılan dermatolojik muayenede hastalığın görülebileceği tüm vücut alanları dikkatlice incelenmelidir; bu nedenle hastaların muayene sırasında kıyafetleri tamamen çıkarılmalıdır. Bu alanlardaki lezyonların varlığını sözel olarak sormak tanı koymak için yeterli değildir (23). Hastalığa özgü bir laboratuvar belirteci mevcut değildir. Aktif inflamasyona sekonder olarak CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) yüksek saptanabilir (23).

Biyopsi, rutin tanıda gerekli olmasa da klinik olarak tanının belirsiz kaldığı durumlarda histopatoloji yol gösterici olabilir. Mikroskopik incelemede sıklıkla foliküler oklüzyon, foliküler hiperkeratoz ve infundibuler epitel hiperplazisi saptanır. Ayrıca foliküler keratin tıkaçlar ve folikül çevresinde lenfosit ağırlıklı iltihabi hücre infiltrasyonları izlenir (126). Tanı için radyolojik görüntüleme gerekmemektedir ancak yüksek çözünürlüklü ultrasonografi subklinik lezyonları saptamada ve evrelemede yardımcı olabilir (127). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), özellikle anogenital tutulumu olan olgularda intestinal fistüllerin tespiti amacıyla kullanılabilir (23).

2.6.2. Ayırıcı Tanı

Erken dönem HS lezyonlarının ayırıcı tanısında en sık akla gelenler basit deri apsesi, karbonkül, furonkül gibi stafilokoksik enfeksiyonlarıdır (119). Genellikle soliter olmaları, kronik seyir göstermemeleri, etkenin kültürde üretilmesi ile

HS'den ayrılırlar. Akne vulgaris ise çoğunlukla yüz, göğüs ve sırtı tutar, kapalı komedonlar ve papüler lezyonlar öne çıkar; intertrijinoz alanları tutan HS'ten dağılım farklılığıyla ayrılabilir (128). Crohn hastalığı HS'in hem komorbiditeleri hem de ayırıcı tanıları arasında yer alır. Kutanöz Crohn hastalığı ile perianal HS ayrımında; Crohn'da gastrointestinal semptomlarla birlikte perianal fistüllerin ve inguinal bölgede "bıçak kesiği" tarzı lineer fissürlerin izlenmesi yol göstericidir (129). Primer veya metastatik neoplazmlar, enfekte Bartholin kisti, epidermal ve pilonidal kistler ile lenfogranüloma venerum, kutanöz aktinomikoz ve skrofuloderma gibi enfeksiyöz hastalıklar da HS'in ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulmalıdır (119, 125).

2.6.3. Klinik Evreleme ve Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi

Hastalığın prognozu, tedavi yönetimi ve tedavi yanıtının izlenmesi için hastalık şiddetinin uygun şekilde değerlendirilmesi büyük önem taşır. Bu nedenle günümüze kadar HS için farklı evreleme ve skorelama sistemleri geliştirilmiş olsa da henüz hiçbirisi uluslararası altın standart değildir.

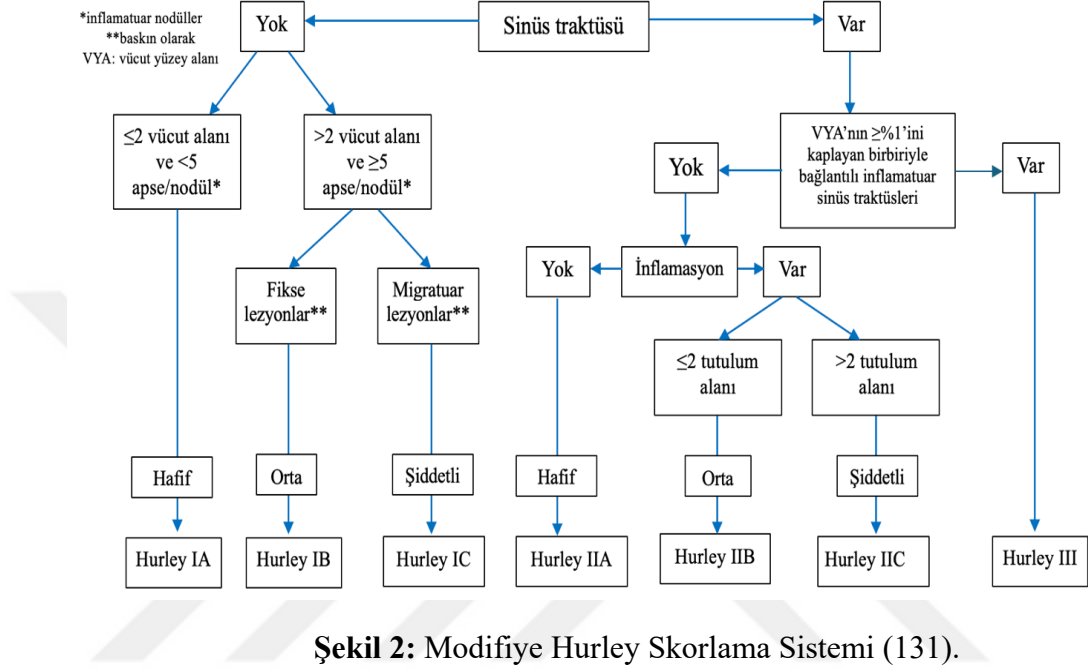
2.6.3.1. Hurley Evrelemesi

İlk olarak 1989 yılında Hurley tarafından tanımlanan bu sistemde, HS klinik ilerleyişine göre üç ana evrede sınıflandırılır (125, 130) (Tablo 1). Günlük pratikte sıkça kullanılan bu sistem, basit ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle tercih edilse de lezyon sayısı ya da hastalığın aktivitesi hakkında niceliksel bilgi vermez. Bu nedenle, hastalık şiddetini dinamik olarak izlemek veya tedaviye verilen yanıtı değerlendirmek açısından yetersizdir ve klinik araştırmalarda sınırlı bir kullanım alanına sahiptir (116).

Tablo 1: Hurley evrelemesi (130).

Evre	Klinik bulgular
Evre I	Tek veya çok sayıda apse mevcuttur. Sinüs traktusları ve skar oluşumu izlenmez.
Evre II	Tek veya birbirinden ayrı yerleşimli çok sayıda tekrarlayan apseye sinüs traktusları ve skar oluşumu eşlik eder.
Evre III	Etkilenen bölgeyi tam ya da tama yakın tutan çok sayıda apse ve birbiriyle bağlantılı sinüs traktusları izlenir.

2017 yılında Hollandalı uzman grubu tarafından önerilen Modifiye Hurley skorlama sistemi (Şekil 1), ilk tanımlanan üç alt gruplu evrelemenin ötesine geçip hastalığın statik özelliklerine ek olarak inflamasyon derecesi ve tutulum yaygınlığını da değerlendirir (131).



2.6.3.2. Sartorius Skoru ve Modifiye Sartorius Skoru

Sartorius ve ark., 2003 yılında Hurley evreleme sisteminin klinik değişkenlik ve tedaviye yanıtı değerlendirmede yetersiz kaldığını belirterek, HS için lezyon tipi ve sayısı, anatomik tutulum alanları, lezyonlar arası mesafe ve aynı bölgedeki lezyonlar arasında normal derinin bulunup bulunmadığını dikkate alan daha dinamik ve kantitatif bir skorlama sistemi önermişlerdir (Tablo 2). Bu sistem, hem hastalık yükünü hem de spesifik anatomik bölgelerdeki klinik şiddeti kantitatif olarak takip etmeye olanak sağlamaktadır. Ayrıca tedaviye verilen yanıtın izlenmesi açısından da daha hassas sonuçlar sunar (132). Klinik pratikte uygulanmasının zaman alıcı ve karmaşık olması nedeniyle, orijinal Sartorius skoru zaman içerisinde yeniden düzenlenmiştir. 2007 yılında J. Revuz tarafından kullanım kolaylığı sağlamak amacıyla sadeleştirilmiş (Tablo 3), ardından 2009 yılında Sartorius ve ark. tarafından revize edilerek Modifiye Sartorius Skorlaması olarak adlandırılan, daha pratik ve uygulanabilir bir klinik skorlama sistemi olarak yeniden formüle edilmiştir (133, 134) (Tablo 4).

Tablo 2: Orijinal Sartorius Skorlaması (132).

Etkilenen anatomik bölgelerin sayısı (Aksilla, inguinal bölge, gluteal bölge, inframamaryan bölge, diğer bölgeler)	Sağ ve sol ayrı olmak üzere tutulan her bölge 3 puan
Lezyon tipi	Fistül: 4 puan Nodül: 2 puan Skar: 1 puan Diğer (yüzeyel püstül, folikülit vb.): 1 puan
Aynı anatomik bölgede yer alan iki lezyon arası en uzun mesafe	<5 cm: 2 puan 5-10 cm: 4 puan >10 cm: 8 puan
Tüm lezyonlar birbirinden normal deri ile ayrılmış mı?	Her bir bölge için Evet: 0 puan Hayır: 6 puan

Tablo 3: Revuz-Modifiye Sartorius Skorlaması (2007) (134).

Etkilenen anatomik bölgeler (Aksilla, inguinal bölge, gluteal bölge, inframamaryan bölge, diğer bölgeler)	Sağ ve sol ayrı ayrı olmak üzere tutulan her bölge için 3 puan
Lezyon tipi	Nodül: 2 puan Apse/akıntılı fistül: 4 puan Hipertrofik skar: 1 puan Diğer (yüzeyel püstül, folikülit vb.): 0,5 puan
Aynı anatomik bölgede yer alan iki lezyon arası en uzun mesafe (tek lezyon var ise boyutu)	<5 cm: 2 puan 5-10 cm: 4 puan >10 cm: 8 puan
Tüm lezyonlar birbirinden normal deri ile ayrılmış mı?	Evet: 0 puan Hayır: 6 puan

Tablo 4: Modifiye Sartorius Skorlaması (2009) (133).

Etkilenen anatomik bölgeler (Aksilla, inguinal bölge, gluteal bölge, inframamaryan bölge, diğer bölgeler)	Sağ ve sol ayrı ayrı olmak üzere tutulan her bölge için 3 puan
Lezyon tipi	Fistül: 6 puan Nodül: 1 puan
Aynı anatomik bölgede yer alan iki lezyon arası en uzun mesafe (tek lezyon var ise büyüklüğü)	<5 cm: 1 puan 5-10 cm: 3 puan >10 cm: 9 puan
Tüm lezyonlar birbirinden normal deri ile ayrılmış mı?	Evet: 0 puan Hayır: 9 puan

2.6.3.3. Hidradenitis Suppurativa Şiddet İndeksi

İlk olarak Grant ve ark. tarafından 2010 yılında geliştirilen Hidradenitis Suppurativa Şiddet İndeksi, hem objektif klinik bulguları hem de hastalar tarafından bildirilen subjektif yakınmaları dikkate alarak hastalık şiddetini çok boyutlu bir şekilde değerlendiren bir ölçektir. Toplam puan 0-19 arasında değişir ve 0-7 puan arası hafif, 8-12 puan arası orta, 13 puan ve üzeri şiddetli hastalık olarak sınıflandırılır (135) (Tablo 5).

Tablo 5: Hidradenitis Suppurativa Şiddet İndeksi (135).

Skor	Bölge sayısı*	Vücut yüzey alanı %	Lezyon sayısı (eritemli, ağrılı)	Drenaj (pansuman değişikliği sayısı)	Ağrı (VAS)
0	0	0	0	0	0-1
1	1	1	1-2		
2	2	2-3	2-3	1	2-4
3	3	4-5	4-5	>1	5-7
4	≥4	>5	>5		8-10

*Bölgeler: Sağ/sol aksilla, sağ/sol göğüs, sağ/sol inguinal, perianal, sakral, perineal bölge. VAS: Vizüel Analog Skala

2.6.3.4. Hidradenitis Suppurativa Hekimin Global Değerlendirmesi

Kimball ve ark., 2012 yılında gerçekleştirdikleri faz 2 adalimumab çalışmasında Hidradenitis Suppurativa Hekimin Global Değerlendirmesi'ni geliştirerek yeni bir skarlama sistemi sunmuşlardır. Bu skarlama sistemi, hastalığın ciddiyetini klinik olarak değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir ve hastalar temiz (0) ile çok şiddetli (5) arasında altı kategoriye ayrılır. Sınıflandırma non-inflamatuvar ve inflamatuvar nodül, apse ve drene olan fistül sayısına göre yapılır. Anatomik bölge ayrımı yapılmaz ve bu sayede değerlendirme hızlı ve pratiktir. Klinik çalışmalarda tedavi yanıtını ölçmek için sıkça kullanılan basit ve dinamik bir yöntemdir (136) (Tablo 6).

Tablo 6: Hidradenitis Suppurativa Hekimin Global Değerlendirmesi (136).

Şiddet	Apse/Drene olan fistül	İnflamatuvar nodül	Non-inflamatuvar nodül
Temiz (0)	0	0	0
Minimal (1)	0	0	≥1
Hafif (2)	0	1-4	
	1	0	
Orta (3)	0	≥5	
	1	≥1	
	2-5	<10	
Şiddetli (4)	2-5	≥10	
Çok şiddetli (5)	>5		

2.6.3.5. Hidradenitis Suppurativa Klinik Yanıtı

Hidradenitis Suppurativa Klinik Yanıtı [Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR)] ilk kez Kimball ve ark. tarafından 2014 yılında adalimumabın faz 2 çalışmaları sırasında tanımlanmış olup hastaların tedaviye verdikleri yanıtı değerlendirmek amacıyla kullanılır. Hastalığın mevcut şiddetini yansıtmaz ancak iki zaman dilimi aralığındaki iyileşmeyi değerlendirerek hastaları “tedaviye yanıt veren” ve “vermeyen” olarak ikiye ayırır. Tedaviye yanıt apse ve inflamatuvar nodüllerde ≥%50 azalma olması ile apse ve drene olan fistül sayısında artış olmaması şeklinde tanımlanır (137). Mevcut hastalık şiddetinin değerlendirilememesi ve yeni gelişen apse veya fistül durumunda hastanın otomatik olarak “tedaviye yanıt vermeyen” olarak değerlendirilmesi HiSCR’nin dezavantajlarından (138).

2.6.3.6. Akne İnversa Şiddet İndeksi

Akne İnversa Şiddet İndeksi, Chiricozzi ve ark. tarafından 2015 yılında geliştirilmiş dinamik bir şiddet değerlendirme indeksidir. Hekim tarafından değerlendirilen lezyon tipi ve tutulum bölgelerine ek olarak hastanın bildirdiği ağrı düzeyini de dikkate alması nedeniyle kapsamlı bir değerlendirme sunar. Skorlamaya göre hastalık şiddeti; <10 puan hafif, 10-18 puan arası orta, >18 puan şiddetli olarak sınıflandırılır (139) (Tablo 7).

Tablo 7: Akne İnversa Şiddet İndeksi (139).

Hekim değerlendirmesi	Lezyon tipi	Komedon: 1 puan Apse/inflamatuvar nodül: 2 puan Sinüs traktusu: 3 puan Keloid/fibrotik yapılar: 4 puan Fibrosklerotik inflamatuvar plak: 5 puan
	Bölge sayısı	Her bir lezyon tipi etkilenen anatomik bölge sayısı ile çarpılır.
Hasta değerlendirmesi	Ağrı düzeyi	VAS* skoru 0-10 puan
Hekim tarafından bulunan; her bir lezyon tipinin etkilenen anatomik bölge sayısı ile çarpılması sonucu elde edilen skora hasta tarafından bildirilen ağrı skoru da eklenir ve toplam skor elde edilmiş olur.		

*VAS: Vizüel Analog Skala

2.6.3.7. Uluslararası Hidradenitis Suppurativa Şiddet Skorlama Sistemi

2017 yılında Avrupa Hidradenitis Suppurativa Vakfı, HS şiddetinin objektif olarak değerlendirilmesi amacıyla yeni bir skorlama sistemi olan Uluslararası Hidradenitis Suppurativa Şiddet Skorlama Sistemi'ni [International HS Severity Score System (IHS4)] geliştirmiştir. Bu sistemde inflamatuvar nodül, apse ve drene olan fistül sayıları değerlendirilir ve anatomik tutulum bölgeleri arasında ayrım yapılmaz (140). Kolay uygulanabilirliği sayesinde bu yöntem, araştırmalarda ve klinik pratikte sıkça başvurulan hızlı bir değerlendirme aracıdır. IHS4 skoru, nodül sayısının 1 ile, apse sayısının 2 ile ve drene olan fistül sayısının 4 ile çarpılmasıyla elde edilen değerlerin toplamıdır. Toplam puana göre hastalık şiddeti; 0-3 puan arası hafif, 4-10 puan arası orta, 11 ve üzeri ise şiddetli olarak sınıflandırılır.

2022 yılında tedaviye verilen yanıtı değerlendirmek amacıyla, IHS4 skoruna dayalı ikili bir sonuç ölçütü olan IHS4-55 geliştirilmiştir. Bu ölçüte göre, IHS4 skorunda en az %55 oranında azalma gösteren hastalar tedaviye yanıt verenler olarak kabul edilmektedir (141).

2.6.3.8. Hidradenitis Suppurativa Şiddet Değerlendirmesi

Hidradenitis Suppurativa Şiddet Değerlendirmesi, ilk olarak 2018 yılında Hessam ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Bu sistem, yalnızca tutulum alanı, inflamatuvar lezyon ve fistül sayısı gibi objektif klinik bulguları değil; aynı zamanda

son bir ay içinde yeni gelişen ya da alevlenen lezyon sayısı ile hastaların bildirdiği ağrı düzeyini de içermektedir. Toplam skorlamaya göre hastalık şiddeti; 0-4 puan ise hafif, 5-8 puan ise orta, 9 puan ve üzerinde ise şiddetli hastalık olarak sınıflandırılır (142) (Tablo 8).

Tablo 8: Hidradenitis Suppurativa Şiddet Değerlendirmesi (142).

Skor	Tutulan bölge sayısı*	İnflamatuvar lezyon sayısı	Fistül sayısı	Son 4 hafta içinde yeni gelişen veya alevlenen lezyon sayısı	Ağrı (NRS)
0	0	0	0	0	0-1
1	1-2	1-4	1-2	1-2	2-4
2	3-4	5-9	3	3-4	5-6
3	≥5	≥10	≥4	≥5	≥7

*Bölgeler: Aksilla (sağ/sol), inguinal (sağ/sol), gluteal (sağ/sol), submamaryan (sağ/sol), intermamaryan, abdominal, mons pubis, genital, perianal/perineal, diğerleri (ense, retroaurikular bölge vb.) NRS: Numerical Rating Scale (Sayısal Ağrı Değerlendirme Skalası)

2.6.3.9. Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi

Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ), 1994 yılında Finlay ve Khan tarafından geliştirilmiş, dermatolojik hastalıkların hastaların yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla yaygın olarak kullanılan pratik bir ölçüm aracıdır. Toplam 10 sorudan oluşan DYKİ, hastalığın fiziksel, psikolojik ve sosyal boyutlarını sorgular. Her soru için verilen yanıtlar 0-3 puan arasında puanlanır ve en az 0 en fazla 30 olmak üzere toplam skor hesaplanır (143) (Tablo 9). Psoriasis, atopik dermatit, vitiligo ve HS gibi birçok dermatolojik hastalıkta hem klinik pratikte hem de araştırma çalışmalarında hastaların tedavi öncesi ve sonrası durumlarını değerlendirmek için DYKİ sıkça kullanılmaktadır. Ayrıca bir çalışmada, HS'nin DYKİ üzerine etkisinin psoriasis, rosacea, alopesi, pityriasis rosea ve büllöz pemfigoid gibi diğer kronik dermatolojik hastalıklara kıyasla daha yüksek olduğu da bildirilmiştir (144).

Tablo 9: Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi (143).

1- Son 1 haftada cildinizde kaşıntı, ağrı, acı ve yanma hissettiniz mi? ☐ Oldukça fazla ☐ Çok ☐ Hafif ☐ Hiç yok ☐ İlgisi yok
2- Son bir haftadır cildiniz yüzünden kendinizi güvensiz hissettiniz mi veya utanç duygusuna kapıldınız mı? ☐ Oldukça fazla ☐ Çok ☐ Hafif ☐ Hiç yok ☐ İlgisi yok
3- Son bir haftadır cildiniz alışverişe gitmenize, ev işleriyle ya da bahçe işleriyle uğraşmanıza engel oldu mu? ☐ Oldukça fazla ☐ Çok ☐ Hafif ☐ Hiç yok ☐ İlgisi yok
4- Geçtiğimiz hafta içinde, cildiniz giyim şeklinizi etkiledi mi? ☐ Oldukça fazla ☐ Çok ☐ Hafif ☐ Hiç yok ☐ İlgisi yok
5- Geçtiğimiz hafta içinde, cildiniz yapacağınız sosyal aktiviteleri ya da boş zamanlarınızı değerlendirme şeklinizi etkiledi mi? ☐ Oldukça fazla ☐ Çok ☐ Hafif ☐ Hiç yok ☐ İlgisi yok
6- Geçtiğimiz hafta içerisinde, cilt problemlerinizi herhangi bir spor faaliyeti yapmanızı engelledi mi? ☐ Oldukça fazla ☐ Çok ☐ Hafif ☐ Hiç yok ☐ İlgisi yok
7- Geçtiğimiz hafta cildinizdeki durum iş hayatınızı ya da çalışmanızı etkiledi mi? ☐ Evet ☐ Hayır Eğer hayır ise, cildiniz iş hayatınızda veya çalışmanızda ne kadar problem olur? ☐ Oldukça fazla ☐ Çok ☐ Hafif ☐ Hiç yok ☐ İlgisi yok
8- Geçtiğimiz hafta içerisinde, cildiniz; partneriniz, yakın arkadaşlarınız ve akrabalarınızla aranızda ne kadar probleme neden oldu? ☐ Oldukça fazla ☐ Çok ☐ Hafif ☐ Hiç yok ☐ İlgisi yok
9- Son bir haftada, cildinizdeki durum cinsel zorluklar çekmenize neden oldu mu? ☐ Oldukça fazla ☐ Çok ☐ Hafif ☐ Hiç yok ☐ İlgisi yok
10- Son 1 haftada yapılan tedavilerden nasıl etkilendiniz? (zaman kaybı olması, evde karışıklık yaratması gibi) ☐ Oldukça fazla ☐ Çok ☐ Hafif ☐ Hiç yok ☐ İlgisi yok
İlgisi yok/Hiç yok: 0 puan, Hafif: 1 puan, Çok: 2 puan, Oldukça fazla: 3 puan, 7. soruya yanıt evet ise: 3 puan

2.7. KOMORBİDİTELER

Hidradenitis suppurativa yalnızca kutanöz inflamatuvar lezyonlarla sınırlı kalmayıp sistemik inflamatuvar yanıtı da tetikleyebilen bir hastalıktır (11-13). Yapılan bir çok çalışmada, HS'in çok sayıda komorbiditeyle birlikte seyrettiği gösterilmiştir (145). Bu eşlik eden hastalıkların önemli bir kısmının inflamatuvar kökenli olması, HS patogenezi ile ortak bir kronik inflamasyon sürecinin rol oynayabileceğini düşündürmektedir (146).

2.7.1. Metabolik Hastalıklar

Metabolik sendrom (MS) tanısı; abdominal obezite, hipertansiyon, hiperglisemi, hipertrigliseridemi ve düşük HDL düzeyleri olmak üzere beş kriterden üçünün sağlanması durumunda konmaktadır (147) (Tablo 10). Hidradenitis suppurativa ile obezite arasındaki güçlü ilişki de göze alındığında, hastalardaki MS prevalansı %40'a kadar çıkmaktadır (60). 2015 yılında yayınlanan bir meta-analiz çalışmasında, HS hastalarında MS gelişme riskinin kontrol grubuna kıyasla 2,22 kat artmış olduğu bildirilmiştir (13). Aynı çalışmada, MS bileşenlerinden olan santral obezite (OR: 2,97), hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol düzeyleri ve diyabetes mellitus HS hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek oranda saptanmıştır (13).

Tablo 10: Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (147).

Metabolik sendrom tanısı için aşağıdaki kriterlerin en az üç tanesinin mevcut olması gerekir:
1) Abdominal obezite (Bel çevresi: Kadınlarda ≥ 80 cm, Erkeklerde ≥ 94 cm)
2) Trigliserid ≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L) veya trigliserid yüksekliği için farmakolojik tedavi alıyor olmak
3) HDL erkeklerde < 40 mg/dL (1,0 mmol/L), kadınlarda < 50 mg/dL (1,3 mmol/L) veya düşük HDL nedeniyle farmakolojik tedavi alıyor olmak
4) Hipertansiyon; sistolik kan basıncı ≥ 130 mm/Hg, diyastolik kan basıncı ≥ 85 mm/Hg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak
5) Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dL veya antidiyabetik tedavi alıyor olmak

2.7.2. Kardiyovasküler Hastalıklar

Hidradenitis suppurativa hastalarında, sigara kullanımı, diyabet, obezite ve dislipidemi gibi kardiyovasküler hastalık (KVH) risk faktörlerinin sağlıklı popülasyona göre daha sık görüldüğü bilinmektedir. Bu artmış risk faktörlerine paralel olarak, HS hastalarında miyokardiyal infarktüs ve iskemik inme gelişme olasılığının sağlıklı popülasyona kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca KVH'ye bağlı ölüm oranları yalnızca sağlıklı bireylere kıyasla değil, aynı zamanda şiddetli psoriasis hastalarıyla karşılaştırıldığında dahi belirgin şekilde yüksektir (14). Tüm nedenlere bağlı mortalite içindeki en büyük kısmı ise KVH'ye bağlı ölümler oluşturmaktadır (148). Bu durumun patofizyolojik zemininde ise HS'de artmış TNF- α ve CRP düzeyleriyle ilişkili sistemik inflamasyonun yer aldığı düşünülmektedir. Bu inflamatuvar süreç, endotel disfonksiyonuna ve aterosklerotik sürecin hızlanmasına yol açmaktadır (14).

2.7.3. Endokrin Hastalıklar

Polikistik over sendromu (PKOS), genç kadınlarda sık görülmesi, obezite ve metabolik sendrom ile ilişkili olması ve antiandrojen tedavilere yanıt vermesi açısından HS ile bazı ortak özellikler göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştirilen geniş kapsamlı bir kesitsel çalışmada, HS hastalarında PKOS prevalansı %9 olarak bulunmuş; bu oran kontrol grubundaki %2,9'luk prevalansa kıyasla anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Bu bulgular, özellikle hiperandrojenizm bulguları gösteren HS hastalarının PKOS açısından dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir (149).

2.7.4. Gastrointestinal Hastalıklar

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı, kronik ve rekürren seyirli inflamatuvar bağırsak hastalıklarıdır. Genç erişkinlerde görülmeleri ve spondiloartropatilerle birliktelik göstermeleri açısından HS ile benzer özellikler taşırlar. Ek olarak Crohn hastalığında, HS'de olduğu gibi perianal bölgede fistül ve sinüs traktusları gelişebilir. Ayrıca patogenezlerinde rol alan ortak sitokinler nedeniyle, her iki hastalıkta da aynı hedefe yönelik biyolojik tedavi seçenekleri etkili olabilmektedir (150). Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştirilen geniş kapsamlı bir çalışmada, HS tanısı almış

yaklaşık 50.000 hastada Crohn hastalığı prevalansı %2 olarak belirlenmiştir. Bu oran, HS tanısı olmayan bireylerde saptanan %0,6'lık prevalansa göre anlamlı ölçüde yüksektir. Aynı çalışmada, HS hastalarında Crohn hastalığı gelişme riskinin kontrol grubuna kıyasla yaklaşık üç kat arttığı rapor edilmiştir (151). Benzer şekilde, HS hastalarında ülseratif kolit gelişme riskinin de arttığı ve kontrol grubuna kıyasla 1,7 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (12). Bu nedenle karın ağrısı, diyare gibi gastrointestinal semptomları olan HS hastalarının inflamatuvar bağırsak hastalıkları açısından taranması önemlidir.

2.7.5. Romatolojik Hastalıklar

Spondiloartropatiler, HS ile en sık ilişkilendirilen romatolojik hastalıklar arasında yer almaktadır. Her iki hastalığın patogenezinde TNF- α , IL-1 ve IL-17 gibi inflamatuvar sitokinlerin rol oynadığı bilinmektedir (150). Özellikle ankilozan spondilit, psoriatik artrit ve romatoid artrit gelişme riski HS hastalarında anlamlı düzeyde artmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştirilen geniş kapsamlı bir kohort çalışmasında, HS tanısı alan bireylerde ankilozan spondilit gelişme riskinin kontrol grubuna kıyasla %65 daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde, psoriatik artrit ve romatoid artrit gelişme risklerinin de sırasıyla %44 ve %16 oranında arttığı bildirilmiştir (152). Bu nedenle, HS hastalarında özellikle sabahları daha belirgin olup hareketle azalan bel ağrısı gibi inflamatuvar karakterli kas-iskelet sistemi semptomları dikkatle sorgulanmalı ve gerektiğinde romatoloji konsültasyonu istenmelidir.

2.7.6. Psikiyatrik Hastalıklar

Ağrılı, kötü kokulu ve akıntılı lezyonlarla seyreden HS, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemekte ve sosyal izolasyona yol açabilmektedir (153). Depresyon, anksiyete bozukluğu ve intihar düşüncesi gibi psikiyatrik bozukluklar HS hastalarında daha sık görülmektedir (154). Hidradenitis suppurativa hastalarında depresyon prevalansı ortalama %21 olarak bildirilmiştir. Depresyon gelişme olasılığı, kontrol grubuna kıyasla yaklaşık iki kat artmıştır. Anksiyete bozukluğu ile de benzer bir ilişki söz konusudur; HS hastalarında anksiyete prevalansı %12 olup, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anksiyete gelişme riski yine yaklaşık iki kat fazladır

(155). Bu ilişkiyi açıklayan mekanizmalardan biri, HS patogeneğinde yer alan TNF- α ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin artışının, psikiyatrik hastalıkların gelişiminde de rol oynayabilmesidir (156).

2.7.8. Foliküler Oklüzyon Triadı-Tetradı

Hidradenitis suppurativa foliküler oklüzyona bağı gelişen kronik inflamatuvar bir hastalık olup benzer patogenetik mekanizmalara sahip çeşitli dermatozlarla birlikte görülebilir. Foliküler oklüzyon triadı; HS, akne konglobata ve dissekan selülit birlikteliğini tanımlar. Bu triada pilonidal sinüs eklendiğinde ise foliküler oklüzyon tetradı olarak tanımlanır. Bu dermatozların tamamı, foliküler oklüzyonla başlayan benzer patofizyolojik mekanizmaları paylaştığından, bu hastalıklardan biri saptandığında aynı spektrumda yer alan diğr hastalıkların da taranması klinik açıdan önem taşımaktadır (157).

2.7.9. Otoinflamatuvar Hastalıklar

Doğal bağışıklık sisteminin aşırı aktivasyonu sonucu gelişen otoinflamatuvar hastalıklar; TNF- α ve IL-1 gibi sitokinlerin artışı ve nötrofil ağırlıklı inflamasyon ile karakterizedir (158). Bu hastalık grubundaki bazı sendromlar, hidradenitis suppurativanın da eşlik ettiğı klinik tablolar şeklinde ortaya çıkabilir. Bunlar arasında PASH (piyoderma gangrenozum, akne, HS), PAPASH (piyojenik artrit, piyoderma gangrenozum, akne, HS), PsAPASH (psoriatik artrit, piyoderma gangrenozum, akne, HS), PASS (piyoderma gangrenozum, akne, HS, ankilozan spondilit) ve SAPHO (sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz, osteit) sendromları yer almaktadır (159-163).

2.8. KOMPLİKASYONLAR

Akut komplikasyonlar arasında bakteriyel süperenfeksiyon, erizipel ve yumuşak doku enfeksiyonları yer alır (164). Ayrıca nadiren de olsa sakral bölgede gelişen epidural apse ve bakteriyel osteomyelit gibi ciddi enfeksiyöz komplikasyonlar da bildirilmiştir (165, 166). Hastalığın kronik seyri hem lokal hem de sistemik düzeyde çeşitli komplikasyonlara neden olabilir. Kronik inflamasyonun neden olduğı skar dokusu ve fibrozis, özellikle aksiller bölgede hareket kısıtlılığı ve kontraktür gelişimine yol açabilir (3). Benzer şekilde genitofemoral bölgedeki inflamasyon ve

skarlaşma, anal, üretral veya rektal striktürlere neden olabilir (167). Özellikle uzun süreli perianal tutulum, anal fistül gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür (168).

Kutanöz skuamöz hücreli karsinom nadir görülmekle birlikte önemli bir malign komplikasyondur; özellikle gluteal bölgede, hastalık süresi ortalama 20-30 yılı bulan erkek hastalarda gelişme eğilimindedir (169). HS zemininde gelişen skuamöz hücreli karsinom genellikle, genellikle geç evrede tanı almakta, yüksek metastatik potansiyel göstermekte ve prognozu oldukça kötü seyretmektedir. Literatürde bildirilen olguların yaklaşık yarısında, tanıyı izleyen ilk iki yıl içerisinde hastalıkla ilişkili mortalite geliştiği bildirilmiştir (170). Ayrıca kronik ve tekrarlayan inflamasyonun bir sonucu gelişen kronik hastalık anemisi, hipoproteinemi ve amiloidoz da HS'li hastalarda bildirilen sistemik komplikasyonlar arasında yer almaktadır (164).

2.9. TEDAVİ

2.9.1. Genel Önlemler ve Yaşam Tarzı Değişiklikleri

HS tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri ve tetikleyici faktörlerden kaçınma, medikal ve cerrahi tedavilerin etkinliğini arttıran ve hastalığın yükünü azaltan temel unsurlardandır. Sigara kullanımı, HS gelişimi ve alevlenmeleriyle yakından ilişkilidir. Bu nedenle hastalara sigarayı bırakmaları için destek sağlanmalıdır (171). Obezite, HS için önemli bir risk faktörü olup mekanik sürtünme, kronik inflamasyon ve insülin direnci üzerinden hastalığı kötüleştirebilmektedir. Kilo vermenin, özellikle bariatrik cerrahi uygulanan hastalarda lezyon sayısı ve şiddetini azaltabileceği bildirilmiştir (171). Terleme ve sürtünmeye maruz kalan bölgelerdeki irritan faktörlerden kaçınılması önerilmektedir. Bol, pamuklu giysiler tercih edilmeli; dar ya da sentetik kıyafetlerden kaçınılmalıdır (172).

2.9.2. Topikal Tedaviler

Topikal tedaviler arasında antiseptik solüsyonlar, keratolitik ajanlar ve topikal antibiyotikler yer almakla birlikte, bu ajanların HS tedavisindeki yeri sınırlıdır ve genellikle erken evre (Hurley evre I) hastalarda tercih edilmektedir (173). Klorheksidin, benzoil peroksit ve çinko piriton gibi topikal antiseptiklerin

antimikrobiyal ve antiinflamatuvar etkileri olduğu düşünülse de, HS tedavisinde etkinliklerini destekleyen bilimsel kanıt bulunmamaktadır (173).

- Topikal rezorsinol: Keratolitik, antiseptik ve antipruritik özelliklere sahip %15 rezorsinol krem, fistül ve sinüs traktusları gelişmemiş Hurley evre I ve evre II hastalarda, atak döneminde günde iki kez, idame döneminde ise günde bir kez olmak üzere toplam 16 haftaya kadar uygulanabilir (173). Kontakt dermatit gelişimine yol açabileceği için dikkatli kullanılmalıdır (171).

- Topikal klindamisin: %1'lik klindamisin jel; papül, püstül ve folikülit benzeri yüzeysel inflamatuvar lezyonların baskın olduğu Hurley evre I ve evre II hastalarda günde iki kez olmak üzere atak döneminde, 12 haftaya kadar uygulanabilir (173). Uzun süreli kullanımı, *Staphylococcus aureus*'a karşı antibiyotik direncinde artışa neden olabilir (171).

2.9.3. Sistemik Tedaviler

2.9.3.1. Sistemik Antibiyotikler

Sistemik antibiyotikler, antibakteriyel, antiinflamatuvar ve immünomodülatör etkileri nedeniyle, topikal tedaviye yeterli yanıt alınamayan, orta ve şiddetli HS tedavisinde kullanılmaktadır (171, 174). Ancak uzun süreli kullanımlarında direnç gelişimi riski göz önünde bulundurulmalıdır (175).

- Tetrasiklinler: Tetrasiklin grubu antibiyotikler; gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı etkili geniş spektrumlu ajanlardır. Tedavide yalnızca antibakteriyel değil, aynı zamanda antiinflamatuvar, antioksidan ve immünomodülatör etkilerinden de yararlanılmaktadır (174). Hafif, orta ve bazı şiddetli HS hastalarında 3 aya kadar kullanılabilir (173). Doksisiklin günde iki kez 100 mg veya tetrasiklin günde iki kez 500 mg veya şeklinde uygulanabilir (175). Teratojenik etkileri ve dişlerde kalıcı renk değişikliği yapabilmesi nedeniyle, gebelerde ve 9 yaş altı çocuklarda kullanılmamalıdır (173, 174).

- Klindamisin ve rifampisin kombinasyonu: Özellikle orta ve şiddetli HS hastalarında sık başvuru alan antibiyotik tedavi rejimlerinden biridir. Rifampisin, bakteriyel DNA bağımlı RNA polimerazı inhibe etmesinin yanı sıra IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltarak antiinflamatuvar etki

gösterir. Klindamisin ise bakterinin 50S ribozomal alt birimine bağlanarak transpeptidasyonu ve protein sentezini inhibe eder (173). Rifampisin antibiyofilm etkisi ve klindamisin ile kombinasyonunun rifampisin direncini sınırlayıcı etkisi bu tedavi rejiminin önemli avantajlarından (174). Her iki ajan da günde iki kez 300 mg oral dozda, genellikle 10-12 hafta süreyle birlikte uygulanır (173).

- Rifampisin-moksifloksasin-metronidazol kombinasyonu: Orta-şiddetli ve tedaviye dirençli HS hastalarında, genellikle üçüncü basamak tedavi seçeneği olarak ya da cerrahi öncesi köprü tedavisi amacıyla kullanılmaktadır (173, 175). Önerilen dozlar; rifampisin 300 mg günde iki kez, moksifloksasin 400 mg günde bir kez ve metronidazol 500 mg günde üç kez şeklindedir (175). En sık bildirilen yan etkiler gastrointestinal sistem yakınmaları ve vajinal kandidiyazistir (173).

- Dapson: Antibakteriyel ve antiinflamatuvar özellikleri bulunan dapson, özellikle hafif-orta şiddetli ve standart tedavilere yanıt vermeyen HS hastalarında üçüncü basamak tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir (173, 175). Tedaviye genellikle 50 mg/gün dozunda başlanır ve tolere edilebilmesine bağlı olarak 200 mg/gün'e kadar arttırılabilir (175). En az 3 ay süreyle kullanılması önerilmektedir (173).

- Ertapenem: Geniş spektrumlu, intravenöz yolla uygulanan bir beta-laktam grubu antibiyotiktir ve hem aerobik hem de anaerobik bakterilere karşı etkilidir. Şiddetli HS hastalarında, özellikle cerrahi girişim öncesinde evre azaltma amacıyla ya da kurtarma tedavisi olarak kullanılabilir. Önerilen doz günde 1 gr intravenöz infüzyon şeklindedir ve tedavi süresi genellikle 6 haftadır (173).

2.9.3.2. Sistemik Retinoidler

Hidradenitis suppurativanın akne vulgaris ile benzer bir foliküler patogenezele ilişkili olduğu düşüncesi, özellikle izotretinoin ve asitretin gibi sistemik retinoidlerin tedavide sıkça kullanılmasına neden olmuştur. Ancak retinoidlerin HS tedavisindeki yeri halen tartışmalıdır. Güncel kılavuzlarda izotretinoinin etkinliğine dair veriler çekişkilidir. Foliküler oklüzyonu azaltan ve monosit kemotaksisini düzenleyerek antiinflamatuvar özellikler gösteren izotretinoin, erken evre ve eşlik eden nodülökistik aknesi olan hastalarda tercih edilebilir (173, 175). Önerilen doz 0.5-1.2 mg/kg/gün olup tedavi süresi 4-12 ay arasında değişmektedir (173). Buna karşın, keratinosit

proliferasyonu ve inflamasyon üzerine daha belirgin etkiler gösterdiği düşünölen asitretin, güncel Avrupa ve Kuzey Amerika kılavuzlarında, özellikle erken evre ve foliköler fenotipe sahip hastalarda ikinci veya üçüncü basamak sistemik tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (173, 175). Asitretin 0.25-0.50 mg/kg/gün dozunda 3-12 ay süreyle kullanılabilir (173).

2.9.3.3. Hormonal Tedaviler

Hidradenitis suppurativanın patogeneğinde seks hormonlarının rolü halen tartışmalı olsa da hastalığın puberte döneminde başlaması, pek çok kadın hastada perimenstrüel dönemde ve gebelikte alevlenme göstermesi hormonal mekanizmaları desteklemektedir (176, 177). Bu doğrultuda anti-androjenik ilaçlar ve östrojen içeren oral kontraseptifler; özellikle PKOS, menstrüel düzensizlik, hiperandrojenizm bulguları ya da yüksek serum androjen düzeyleri olan kadın hastalarda tercih edilebilecek seçeneklerdendir (178). Hafif ve orta şiddetli hastalıkta monoterapi olarak veya şiddetli hastalıkta diğör tedavilerle kombine edilerek HS tedavisinde kullanılabilir (175).

Anti-androjen ilaçlar arasında siproteron asetat, spironolakton, finasterid ve dutasterid bulunmaktadır. Sınırlı vaka serileri, siproteron asetat ve etinil östradiol kombinasyonunun bazı kadın hastalarda hastalık kontrolü sağladığını bildirmiştir (179). Spironolakton, antiandrojen ve mineralokortikoid antagonisti etkiler gösteren bir potasyum tutucu diüretiktir (173). Özellikle HS'li kadın hastalarda spironolaktonun uzun süreli kullanımının etkili ve güvenli olduğu bildirilmiştir (180). Finasterid ve dutasterid 5- α redüktazı inhibe ederek etki gösterir ve hormonal düzensizliği olan obez hastalarda daha etkili bulunmuştur (181). Sadece progesteron içeren kontraseptif ajanlar ise HS'de kliniği kötüleştirebileceği için kullanılmamalıdır (175).

2.9.4. Anti-İnflamatuvar Tedaviler

2.9.4.1. İntralezyonel Kortikosteroidler

İntralezyonel triamsinolon asetonid enjeksiyonu, akut ataklarda görölen inflamasyonu hızlı azaltmada ve dirençli nodöl ve tünellerin tedavisinde etkin saptanmıştır. Enjeksiyon monoterapi ve sistemik tedaviler ile kombine olarak

kullanılabilir (182). Tedavide 10-40 mg/mL dozlarında enjeksiyon uygulanmakta olup alınan tedavi yanıtına göre 1 hafta ile 3 ay arasında değişen aralıklarla tedavi tekrarlanabilir (182, 183). Hastaların %44-70'inde lezyonlarda tamamen düzelme ve eritem, süpürasyon, ödemde belirgin iyileşme görülür (184).

2.9.4.2. Sistemik Kortikosteroidler

Yüksek doz sistemik kortikosteroidler akut alevlenmelerde kullanılabilir ancak doz azaltımı esnasında alevlenme görülebileceği akılda tutulmalıdır (185). Akut alevlenmelerde ağızdan 0.5-0.7 mg/kg/gün dozunda, refraktör hastalıkta 10mg/gün dozunda prednizolon tedavide kullanılabilir (119). Literatürde sistemik kortikosteroidin etkinliği üzerine yapılan çalışmalar sınırlı vaka bildirimleri ve olgu sunumlarından oluşmaktadır. Orta-şiddetli HS'i olan 16 hastada hastalık kontrolü ya da peroperatif bakım amacıyla ortalama 0.44 mg/kg/gün dozunda ve ortalama 30 gün süreyle sistemik prednizolon uygulanmış ve hastaların %70'inde HiSCR sağlanmış olup olguların %40'ında IHS4 skorunda azalma bildirilmiştir (186).

2.9.4.3. Kolşisin

Kolşisin anti-mitotik ve anti-inflamatuvar etkileriyle bilinen *Colchium autumnale* bitkisinden elde edilen bir alkaloiddir (173). Tedavide önerilen dozu 0.5-2.5 mg/gün olup yapılan retrospektif bir çalışmada hem monoterapide hem de sistemik antibiyotiklerle kombinasyonunda etkili olduğu saptanmıştır (187, 188).

2.9.4.4. Çinko glukonat

Çinko, antioksidan ve immünmodülatör özelliklere sahiptir ve hafif-orta şiddetli HS olgularının ikinci basamak tedavisinde tedaviye eklenebilir. Önerilen tedavi dozu 90 mg/gün oral çinko glukonat olup takiplerde serum çinko düzeyi ve gastrointestinal yan etkilere göre doz ayarlanabilir (173, 189). Literatürde yapılan çalışmalarda HS hastalarında serum çinko düzeyi düşük bulunmuştur (190). Ayrıca oral çinko glukonat takviyesinin hem HS lezyonları üzerine baskılayıcı etkisi olduğu hem de Vizüel Analog Skala, DYKİ ve IHS4 skorlarında anlamlı düşüş görülmüştür (191).

2.9.4.5. Siklosporin

Siklosporin, potent immünsupresif aktivitesi ile bilinen bir kalsinörin inhibitörüdür. Etkilerini, T lenfositlerin indüksiyon ve proliferasyonunu baskılayarak ve sitokin üretimini inhibe ederek gösterir (173). Standart birinci, ikinci ve üçüncü basamak tedavilerine yanıtız olgularda 6 hafta-7 ay arasında 2-6 mg/kg/gün dozunda uygulanabilir (192). Ancak HS tedavisinde uygun doz ve süreyi değerlendiren yeterli veri bulunmamaktadır.

2.9.4.6. Metotreksat

Metotreksat, dermatolojide yaygın kullanılan bir folat antagonisti olup literatürde bildirilmiş olgu serisinde klinik etki saptanmaması nedeniyle HS tedavisinde kullanımı önerilmemektedir (193).

2.9.5. Biyolojik Ajanlar

2.9.5.1. TNF- α İnhibitörleri

- Adalimumab: İnsan immunoglobulin G1 (IgG1) sınıfına ait tam insan monoklonal antikordur. Hem Avrupa İlaç Ajansı [European Medicines Agency (EMA)] hem de Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)] tarafından onaylanmış olup, konvansiyonel sistemik tedaviye yetersiz yanıt veren 12 yaş üstü aktif orta-şiddetli HS hastalarının tedavisinde kullanılır. Sistemik antibiyotikler ile birlikte kullanılabilir (173). Erişkinlerde önerilen standart tedavi dozu ilk doz 160 mg, 15. gün 80 mg ve 29. günden itibaren haftada bir 40 mg veya iki haftada bir 80 mg şeklindedir (173). Literatürde yapılan randomize kontrollü çalışmalarda plasebo ile karşılaştırıldığında hekimin global değerlendirmesi, DYKİ ve görsel analog skala ile ölçülen ağrı düzeyinde anlamlı azalma saptanmıştır (136).

- İnflksimab: Kimerik (fare/insan kaynaklı) bir monoklonal antikordur. TNF- α nın proinflamatuvar etkisini nötralize eder. EMA ve FDA tarafından HS tedavisinde onaylı değildir. Ancak orta ve şiddetli HS'de ikinci basamak biyolojik tedavi olarak düşünülebilir (173). Tedavide 0., 2. ve 6. haftalarda ve devamında her 8 haftada bir 5 mg/kg intravenöz infüzyon şeklinde kullanılması önerilmektedir (173).

- Etanersept: TNF- α reseptörünü içeren rekombinant bir füzyon proteindir ve etkilerini TNF- α ’nın bu reseptöre bağlanmasını engelleyerek gösterir. Orta ve şiddetli HS tedavisinde birinci basamak biyolojik tedavilere yanıtızlık durumunda düşünölebilir (173). Önerilen tedavi şeması, 50 mg haftada 2 kez subkutan enjeksiyon şeklindedir (173).

- Sertolizumab-Pegol: TNF- α ya karşı geliştirilmiş rekombinant, insanlaştıırılmış bir monoklonal antikordur. TNF- α ’nın bağlanmasını ve proinflatuvar etkilerini engeller. EMA ve FDA tarafından HS tedavisinde onaylı değildir ancak orta ve şiddetli HS’de kullanılabilir (173).

2.9.5.2. IL-17 İnhibitörleri

- Sekukinumab: IL-17A’ya karşı geliştirilmiş insan monoklonal antikordur. EMA ve FDA tarafından konvansiyonel sistemik tedavilere yanıtız orta ve şiddetli HS’li erişkin hastalarda onaylanmıştır (194). Önerilen tedavi şeması, 0., 1., 2., 3. ve 4. haftalarda 300 mg başlangıç dozunu takiben ayda bir 300 mg idame doz şeklindedir (173). Randomize kontrollü faz 3 çalışmalarında HiSCR ve IHS4-55 ölçütlerine göre hem biyolojik naif hem de geçmiş biyolojik ajan deneyimi olan hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir (195).

- Bimekizumab: IL-17A ve IL-17Fi seçici olarak inhibe eden insanlaştıırılmış bir monoklonal IgG antikordur. Konvansiyonel tedavilere yetersiz yanıt veren orta-şiddetli HS’li erişkin hastalar için EMA tarafından onaylanmıştır (196). Önerilen tedavi şeması ilk 16 hafta boyunca her iki haftada bir 320 mg ve bunu takiben 4 haftada bir 320 mg subkutan enjeksiyon şeklindedir (173). Literatürde yapılan çalışmalarda hem HiSCR skorlarında hem de IHS4 iyileşmesinde plaseboya göre anlamlı üstünlük göstermiştir (197).

- Brodalumab: IL-17 reseptörüne (IL-17RA) karşı geliştirilmiş insan kaynaklı bir monoklonal antikordur. IL-17A, IL-17F ve IL-17E (IL-25) dahil olmak üzere çeşitli IL-17 ailesi sitokinlerinin ortak reseptör alt birimine bağlanmasını engelleyerek proinflatuvar sinyal iletimini bloke eder (173). Orta ve şiddetli HS hastalarında 2 haftada bir 210 mg subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanması önerilir. Ancak EMA ya da FDA tarafından HS tedavisi için onaylanmamıştır (173).

2.9.5.3. IL-1 İnhibitörleri

İnterlökin-1 (IL-1), HS lezyonlarında belirgin şekilde artmış proinflamatuvar bir sitokindir ve bu artışın inflamatuvar yanıtın önemli bir bileşeni olan inflamazom aktivasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (198).

- Anakinra: Rekombinant bir IL-1 reseptör antagonisti olup hem IL-1 α hem de IL-1 β 'nin biyolojik aktivitesini reseptöre bağlanmasını engelleyerek bloke eder. Refrakter orta ve şiddetli HS olgularında diğer biyolojik tedavilere yanıt alınamamışsa 100 mg/gün dozunda subkutan enjeksiyon alternatif bir tedavi olarak kullanılabilir. Ancak EMA ve FDA onayı mevcut değildir (173).

- Bermekimab: IL-1 α 'ya yüksek afiniteli şekilde bağlanarak bu sitokini nötralize eden insan monoklonal bir antikordur. Orta ve şiddetli HS tedavisinde her 2 haftada bir 7,5 mg/kg intravenöz yolla veya haftada bir 400 mg subkutan olarak kullanımı önerilmektedir (173). Literatürde yapılan randomize kontrollü çalışmalarda plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı HiSCR başarısı göstermiştir (199).

2.9.5.4. IL-23 İnhibitörleri

- Ustekinumab: IL-12 ve IL-23'ün p40 alt birimini hedefleyen rekombinant, insan kaynaklı, IgG1 yapısında bir monoklonal antikordur. Orta ve şiddetli HS hastalarında 4., 16. ve 28. haftalarda 45 mg subkutan dozunda kullanılabilir ancak EMA ve FDA onayı bulunmamaktadır (173). Literatürde çeşitli vaka serileri ve açık etiketli çalışmalarda etkinliği gösterilmiştir (200, 201).

- Guselkumab: IL-23'ün p19 subünitine bağlanan monoklonal antikor olup orta ve şiddetli HS tedavisinde 4 haftada bir 200 mg s.c. veya 1200 mg i.v. dozunda kullanımı önerilmektedir (173). Ancak yapılan randomize kontrollü çalışmada 40. haftada plasebo grubuna göre etkinlik farkı gözlenmemiştir (107).

- Risankizumab: IL-23A'yı hedefleyen humanize monoklonal antikordur. Orta ve şiddetli HS tedavisinde 0. ve 4. haftada ve devamında her 12 haftada bir 150 mg dozunda kullanılması önerilmektedir (173). Ancak yapılan randomize kontrollü çalışmalarda etkinliği kanıtlanamamıştır (108).

2.9.5.5. Spesolimab

IL-36 reseptörüne karşı geliştirilen bir monoklonal antikordur. Orta ve şiddetli HS tedavisinde önerilmekte olup faz 3 çalışma sonuçları beklenmektedir. İlacın HS tedavisi için EMA ve FDA onayı bulunmamaktadır (173). Literatürde yapılan faz 2 randomize kontrollü çalışmada toplam inflamatuvar apse ve nodül sayısında plaseboya göre üstünlüğü saptanamamıştır ancak drene olan tünel yüzdesinde belirgin iyileşme gözlenmiştir (202). Bu nedenle özellikle tünel formasyonları gibi ileri inflamatuvar lezyonlar üzerinde potansiyel etkili olabileceğini düşünülmektedir.

2.9.5.6. Janus Kinaz İnhibitörleri

- Povorsitinib: Selektif bir janus kinaz 1 inhibitörüdür. TNF- α sinyal yolları ile ilişkili ya da tümör büyüme faktörü (TGF)- β tarafından düzenlenen genlerin ifadesini etkileyen JAK/STAT (janus kinaz/sinyal ileticisi ve transkripsiyon aktivatörü) yollarına ait transkriptler üzerinde düzenleyici etki gösterdiği ortaya konmuştur (203). Orta ve şiddetli HS tedavisinde önerilmekte olup faz 3 çalışma sonuçları beklenmektedir. İlacın HS tedavisi için EMA ve FDA onayı bulunmamaktadır (173). Literatürde yürütülen faz çalışmalarında plasebo ile karşılaştırılmış ve apse ile nodül sayısında plaseboya kıyasla anlamlı azalma kaydedilmiştir (204).

- Upadasitinib: Selektif janus kinaz 1 inhibitörü olup orta ve şiddetli HS hastalarında kullanılabilir. Ancak günümüzde HS tedavisinde EMA ve FDA onayı bulunmamaktadır ve faz 2-3 çalışma verileri yayınlanmamıştır (173). Önerilen tedavi dozu 15 mg/gündür ve 4. haftada alınan tedavi yanıtına göre doz 30 mg/gün çıkılabilir (205). Literatürde yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında upadasitinib monoterapisi ile tedavi edilen hastaların önemli bir kısmında %50, %75, %90 HiSCR yanıtları elde edilmiş ve bu yanıtlar 24 haftaya kadar korunmuştur (205).

2.9.6. Cerrahi Tedaviler

Kronik inflamatuvar deri hastalıklarından biri olan HS, inflamatuvar deri lezyonlarından geri dönüşümsüz doku tahribatına ilerleyebilen bir hastalık seyrine sahip olup bu ilerleyici süreçte özellikle skar dokusu içerisinde oluşan biyofilmler, hastalığı medikal tedavilere yanıtız hale getirebilmektedir (173). Akut apse

oluşumunda insizyon ve drenaj beraberinde medikal ya da ek cerrahi girişimlerle birlikte yararlı bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir (173). HS cerrahi tedavisinde temel amaç geri dönüşsüz şekilde hasarlanmış dokuların tamamen eksize edilmesi esasına dayanmakta olup günümüzde HS tedavisinde kullanılan cerrahi teknikler arasında sinüs traktuslarının tavanının cerrahi olarak çıkarılması (deroofting), karbondioksit (CO₂) lazer evaporasyonu, CO₂ lazer eksizyonu ve geniş eksizyon yer almaktadır (206-210).

2.9.7. Lazer ve Işık Tedavileri

2.9.7.1. Karbondioksit Lazer

Karbondioksit lazer tedavisi, apse, nodül ve tünellerin odaklanmış bir şekilde buharlaştırılmasını amaçlar ve lezyonların arasındaki sağlıklı doku korunarak uygulanır. Bu özellikleri nedeniyle Hurley evre 1 ve 2 hastalar için uygundur (173). Literatürde yapılmış olan retrospektif çalışmalar ve vaka serilerinde düşük rekürrens oranları ile etkin sonuçlar gözlenmiştir (207, 208).

2.9.7.2. Neodymium-doped Yttrium Aluminium Garnet Lazer

Neodymium-doped Yttrium Aluminium Garnet Lazer (Nd:YAG) lazer (1064 nm) epilasyonu kolaylaştırma özelliği ile HS tedavisinde kullanılmıştır (211). Hidradenitis suppurativa patogenezinin bakıldığında yeni lezyon gelişimini önlemek amacıyla lazer epilasyon uygulanması mantıklı bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (173).

2.9.7.3. Yoğun Atımlı Işık

Yoğun atımlı ışık, sıklıkla kıl kökü ablasyonu amacıyla kullanılan bir yöntemdir. Aynı zamanda akne, rosacea gibi inflamatuvar deri hastalıklarında da inflamatuvar deri lezyonlarının tedavisinde kullanılır (212). HS tedavisinde yoğun atımlı ışık kullanımı, hastalığın ilerlemesini önlemek veya mevcut hastalığı hafifletmek amacıyla düşünülebilir (173).

2.9.7.4. Diod ve Alexandrite Lazer

HS tedavisinde diod ve alexandrite lazer kullanımı küçük olgu serilerinde araştırılmış olup hastalık aktivitesinde azalma sağlayabileceği düşünülmektedir. Ancak günümüzde veriler yetersizdir (213, 214).

2.9.8. Deneysel Tedaviler

- **Fotodinamik Tedavi:** Hidradenitis suppurativa tedavisinde fotodinamik tedavinin (PDT) etki mekanizması henüz net olarak bilinmemektedir. PDT'nin üç temel etki mekanizmaları arasında hücreler arasında doğrudan sitotoksik etki, antimikrobiyal etki ve anti-inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunda rol oynaması yer almaktadır (215). Mavi ışık PDT, Kırmızı ışık PDT, İntralezyonel PDT, ve PDT'nin cerrahi ile kombinasyonu tedavide denenmiş yöntemler olup etkinliği ile ilgili veriler çelişkilidir (173).
- **Botulinum toksin enjeksiyonu:** Literatürde 20 HS hastası üzerinde yapılan küçük ölçekli, faz 2, çift kör randomize kontrollü bir çalışmada intralezyonel botulinum toksin enjeksiyon uygulamasını takiben DYKİ'de anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir (216).
- **Metformin:** Metformin tedavisinin HS hastalarında klinik faydalarına ilişkin kanıtlar henüz randomize kontrollü çalışma bulunmaması nedeniyle yetersizdir. İnsülin direnci ve PKOS'un HS hastalarında sık görülen komorbiditeler olduğu göz önüne alındığında bu komorbiditeleri bulunan hasta gruplarında etkili olabilir (173). İnsülin duyarlılığını artırıcı ve hormonal dengeyi düzenleyici etkileri sayesinde, HS hastalarında günde 2-3 kez 500 mg dozunda, destekleyici tedavi olarak tercih edilebilir (173, 175).
- **Kompleman inhibisyonu:** Hidradenitis suppurativa hastalarında dolaşımda kompleman 5a düzeylerinde yükseklik izlenmiştir. Ayrıca Hurley evre 3 hastalarda Hurley evre 1 hastalara kıyasla plazma kompleman 5a düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Bu durum hastalıkta dokuya kompleman birikimi olasılığını düşündürmektedir (217). Literatürde yapılan küçük ölçekli bir çalışmada kompleman 5a inhibisyon tedavisi ile drene olan tünel sayısında azalmaya bağlı, klinik olarak anlamlı bir etkinlik bildirilmiştir (218).

- **Apremilast:** Apremilast, fosfodiesteraz-4'ü hedefleyen oral yolla kullanılan küçük moleküllü bir inhibitördür. Orta şiddetli HS hastalarında yapılan küçük ölçekli bir çalışmada apremilastın HiSCR yanıtları plaseboya kıyasla daha üstün bulunmuştur (219). Ancak apremilastın HS tedavisinde etkinliğini ve güvenliğini doğrulamak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.
- **Fosfamatınib:** Plazma hücreleri ve B hücreleri, HS patogeneğinde önemli rol alan immün bileşenler olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle Bruton tirozin kinaz ve dalak tirozin kinazı [spleen tyrosine kinase (SYK)] yolları da dahil olmak üzere B hücre reseptörü sinyalleme yolları, HS lezyonlarında artmış aktivite gösteren yollara arasında yer almaktadır (91). Fostamatınib, bir SYK antagonisti olarak Fc reseptörü ve B hücresi reseptör aktivasyonunu baskılayarak immün hücrelerin aktivasyonunu engeller (220). Literatürde yapılan tek çalışmada orta ve şiddetli HS hastalarının %85'inde 12. haftada HiSCR yanıtı elde edilmiştir (221).
- **Sirolimus:** Hem lezyonlu hem de lezyonsuz deride “mammalian target of rapamycin (mTOR)” yolağının aşırı aktivasyonun gösterilmesi ile birlikte, bu yolağın inhibisyonu HS tedavisinde hedeflenebilecek bir diğer potansiyel yol olarak karşımıza çıkmaktadır (222). Literatürde yapılan bir prospektif kohort çalışmasında anti-TNF tedavisi ile birlikte verilmiş ve hastaların %78'inde tam temizlenme, minimal hastalık veya hafif düzeyde hastalık aktivitesi sağlanmıştır (223). Ancak HS tedavisindeki yerini netleştirebilmek için ileri düzeyde prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL

Tez konusu Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu tarafından 31.07.2024 tarihli, 490 numaralı karar ile onaylanmıştır (**EK-1**).

Çalışmamızın yürütülmesi için İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına, toplantıya katılan üyelerin salt çoğunluğu ile karar verilmiş ve 29.08.2024 tarihli 783 numaralı karar ile onaylanmıştır. Etik kurul onay belgesi **EK-2**'de sunulmuştur.

Çalışmamız; Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik ve Laboratuvar Uygulamaları kurallarına uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılan tüm hasta ve sağlıklı gönüllülere çalışmanın amacı ve kapsamı hakkında detaylı bilgi verilmiş ve yazılı bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmıştır.

3.2. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ

Çalışmamız kesitsel, tek merkezli bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Çalışma, 01.09.2024-01.03.2025 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan II. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı ve ile Radyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Çalışmaya 01.09.2024-01.03.2025 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan II. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran ve klinik olarak HS tanısı alan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan 32 hasta ile dermatoloji polikliniğine saç dökülmesi veya tırnak bozukluğu gibi nedenlerle başvuran, inflamatuvar deri hastalığı bulunmayan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 35 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir.

Hasta grubuna ait bireylerin yaş, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, tanı tarihi, ailede HS öyküsü, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), sigara ve alkol alışkanlıkları, eşlik eden hastalıkları ve daha önce aldıkları tedaviler hasta takip formu aracılığıyla kayıt altına alınmıştır. Hastalar muayene edilerek hastalığın anatomik tutulum bölgeleri kaydedilmiş ve klinik evreleme, Hurley evreleme sistemi

ile Uluslararası Hidradenitis Suppurativa Şiddet Skor Sistemi (International HS Severity Score System [IHS4]) temel alınarak gerçekleştirilmiştir. Muayene tek dermatolog tarafından yapılmıştır. Kontrol grubundaki gönüllülerin de boy, kilo ve VKİ değerlerinin yanı sıra eşlik eden sistemik hastalıkları, sigara ve alkol alışkanlıkları sorgulanarak kayıt altına alınmıştır. Tüm katılımcılar karotis ve femoral arter intima-media kalınlığı (İMK) ve aterom plak varlığı açısından ultrasonografi ile değerlendirilmiştir. Ayrıca tüm katılımcılardan sistemik inflamasyon ve metabolik parametreleri değerlendirmek amacıyla serum C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), glukoz, serum insülin düzeyi, serum lipitleri ve HbA1c laboratuvar parametreleri istenmiştir.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş ve üzeri olmak
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
- Klinik bulgular doğrultusunda Hidradenitis suppurativa tanısı almış olmak

Sağlıklı gönüllülerin çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş ve üzeri olmak
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
- Dermatoloji polikliniğine inflamatuvar deri hastalığı dışı şikayetler ile başvurmak ve tetkik edilmek (saç dökülmesi, tırnak bozukluğu vb.)

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- 18 yaşından küçük olmak
- Gebelik veya laktasyon döneminde olmak
- Aktif kronik enfeksiyöz hastalığı olan (tüberküloz, osteomyelit) hastalar
- Aktif malignitesi olan hastalar
- İnflamatuvar deri hastalığı (psöriasis, atopik dermatit) olan hastalar
- Geçirilmiş majör kardiyovasküler olay öyküsü olan hastalar

3.3. LABORATUVAR İNCELEMELERİ

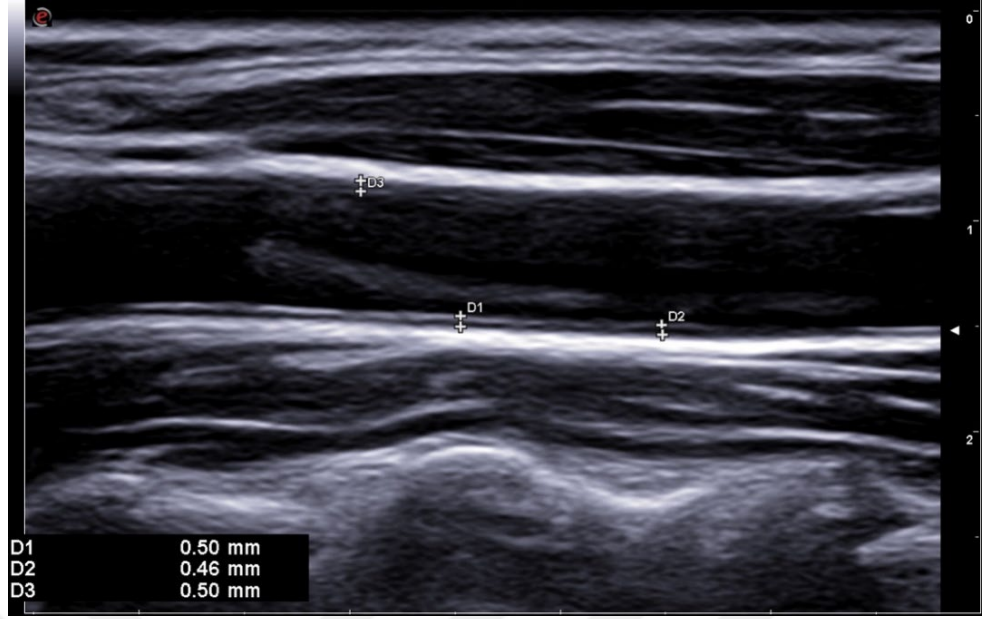
Çalışma grubunda 8-12 saat açlık sonrası sabah kan örnekleri, kübital venden uygun jelli biyokimya tüplerine alındı. Alınan kan örneklerinde serum C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), glukoz, serum insülin düzeyi, total kolesterol, trigliserid, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve HbA1c düzeyleri; Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında aynı gün ölçüldü. Glukoz, kolesterol ve trigliserid düzeyleri mg/dL, sedimentasyon değeri mm/saat, CRP düzeyi mg/L, insülin değeri mU/L, HbA1c düzeyi ise yüzde (%) cinsinden ifade edildi.

İnsülin direncini belirlemek için Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance (HOMA-IR) formülü kullanıldı.

HOMA-IR = [Açlık plazma glukozu (mg/dl) x Açlık plazma insülini (µIU/mL)] / 405

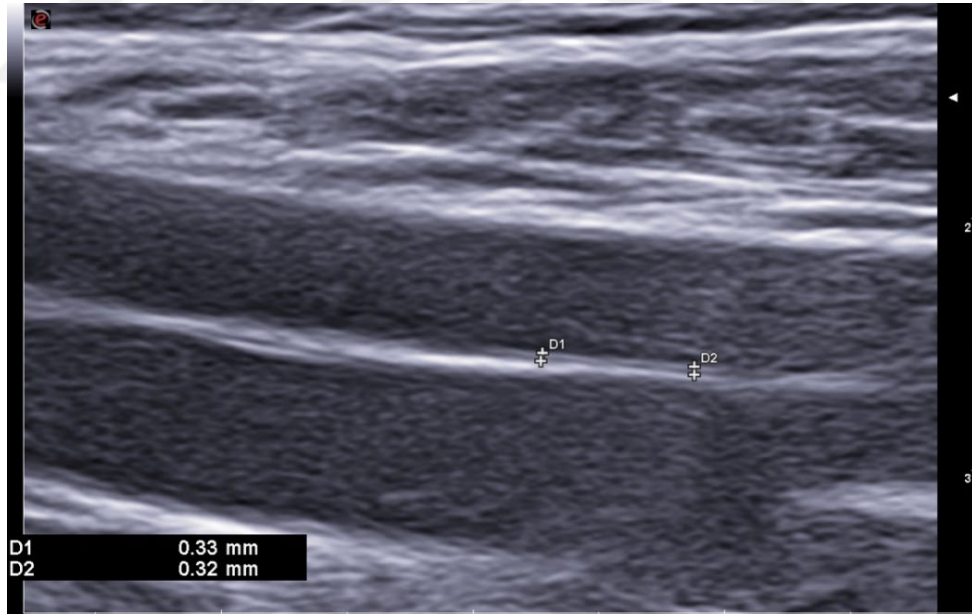
3.4 KAROTİS VE FEMORAL ARTER İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI ÖLÇÜMÜ VE PLAK VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Karotis ve yüzeyel femoral arter intima-media kalınlığı (İMK) ölçümleri ve plak değerlendirmeleri, yüksek çözünürlüğe sahip Doppler ultrasonografi cihazı ile (Esaote MyLab9 eXP, Genoa, İtalya) ve L4-15 lineer probalar kullanılarak gerçekleştirildi. Karotis ve femoral arter İMK ölçümleri, hasta supin pozisyonda masada yatarken gerçekleştirildi. Karotis arter değerlendirmesi sırasında hastanın başı ekstansiyonda ve ölçümü yapan radyoloğun karşı tarafına yaklaşık 45 derece döndürülmüş şekilde konumlandırıldı. Femoral arter değerlendirmesi sırasında hasta yine supin pozisyonda yatarken, bacaklar hafif abduksiyonda ve dizler hafif fleksiyonda tutuldu. Ölçümler, damar duvarına dik gelecek şekilde lateral yaklaşım ile yapıldı. Karotis arter değerlendirmesinde ölçümler, distal ana karotis arterin bifurkasyonun 10 mm proksimalinde yer alan, plak içermeyen ve düz seyirli en az 10 mm uzunluğunda bir segmentten alındı. Femoral arter değerlendirmesinde ise ölçümler, yüzeyel femoral arter orta kesimden, yine plak içermeyen ve düz bir segment seçilerek gerçekleştirildi. Her iki arter için de media-adventisya arayüzü ile intima-damar lümeni arayüzü arasındaki mesafe hem yakın hem uzak duvarda manuel olarak ayrı ayrı ölçüldü ve ortalaması alınarak İMK değerleri hesaplandı. Karotis ve femoral arter İMK ölçümlerine ait görseller sırasıyla Şekil-3 ve Şekil-4'te sunulmuştur.



Şekil 3: Karotis Arter İntima Media Kalınlığı

49 yaş, kadın HS hastasında sağ karotis arter intima-media kalınlığı 0,49 mm olarak ölçülmüş olup, normal sınırlar içerisinde değerlendirilmiştir.

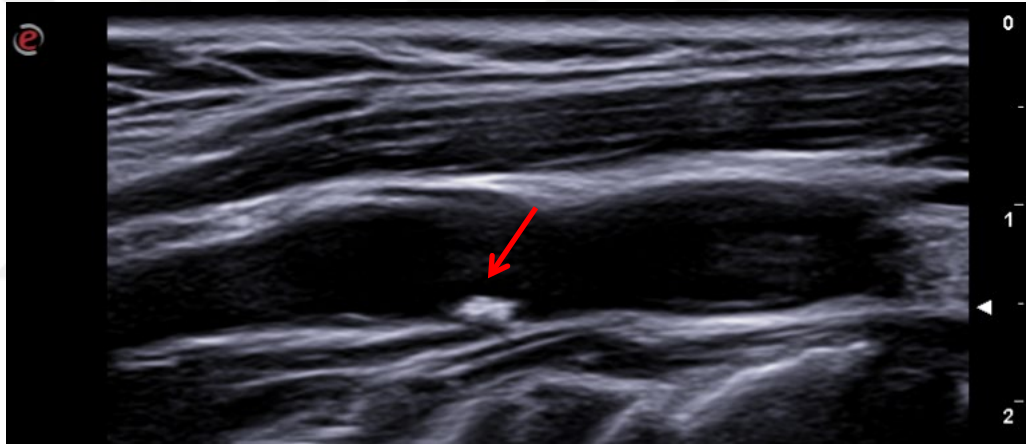


Şekil 4: Femoral Arter İntima-Media Kalınlığı

21 yaş, obez, kadın HS hastasında sağ femoral arter intima-media kalınlığı 0,33 mm olarak ölçülmüş olup, normal sınırlar içerisinde izlenmiştir.

Plak değerlendirmesi için bilateral ana karotis arterlerin tüm segmentleri (orijinden bifurkasyona kadar) B-mod ve renkli Doppler eşliğinde incelendi. Aynı şekilde bilateral yüzeyel femoral arterler de inguinal kanalın inferiorundan bifurkasyon düzeyine kadar tarandı. Tüm görüntüleme değerlendirmeleri, katılımcının hasta ya da kontrol grubunda olup olmadığı bilgisi açısından kr olan tek bir radyolog tarafından gerçekleştirildi. Plaklar, aynı cihaz ve yöntemle iki grupta değerlendirildi:

- Protüberan tip plak: Damar duvarından lümene doğru uzanan ve kalınlığı $>0,5$ mm olan ya da boyutu çevresindeki intima-media kalınlığından %50 daha büyük olan plaklar bu grupta değerlendirildi.
- Diffüz tip plak: Karotis intima-media kalınlığının segment boyunca diffüz olarak 1,5 mm'yi aşması durumunda diffüz plak olarak sınıflandırıldı.



şekil 5: Karotis Arterde Protüberan Plak

49 yaş, kadın HS hastasında karotis arterde protüberan tipte aterosklerotik plak izlenmektedir.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmadan elde edilen veriler IBM SPSS versiyon 30 programı ile analiz edildi. Kategorik değişkenler sayı (n) ve oran (%) verileriyle, sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca verileri ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ve histogram grafikleri ile değerlendirildi ve analizlerde Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizleri ki-kare testi ve Fisher's exact test ile yapıldı. Bağımsız değişkenin  grulu olduğu değişkenlerde istatistiksel anlamlı ilişki bulunması

durumunda post-hoc ikili karşılaştırmalar yapıldı ve düzeltilmiş p değerleri dikkate alındı. Korelasyon analizlerinde Spearman'ın sıralama korelasyon katsayısı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3.6. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Tezi yazan kişi, tez danışmanı ve tez oluşmasına radyolojik olarak katkı sağlayan araştırmacılar arasında; tezin hazırlanma süreci, veri toplama, istatistiksel analiz, sonuçların yorumlanması ve yazım aşamaları dahil maddi ve manevi herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır. İleride bilimsel makale olarak yayınlanması durumunda ise ismi yazılması gereken yazarlar, etik kurul belgesi ile kayıt altına alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran 18 yaş ve üzeri 32 HS hastası ve 35 sağlıklı kontrol dahil edildi.

Hasta grubundaki katılımcıların 19'u (%59,4) erkek, 13'ü (%40,6) kadındı. Kontrol grubundaki katılımcıların 22'si erkek (%62,9), 13'ü kadın (%37,1) idi. Hasta grubunun yaş ortalaması $32,7 \pm 9,8$ ve kontrol grubunun yaş ortalaması $32,5 \pm 9,1$ idi. Hasta ve kontrol grubu, yaş ve cinsiyete göre eşleştirilerek oluşturulduğu için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla; $p=0,885$, $p=0,770$, her biri için $p>0,05$).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre beden kitle indeksi (VKİ) sınıflandırması şu şekilde yapılmaktadır: zayıf ($<18,5 \text{ kg/m}^2$), normal kilolu ($18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$), fazla kilolu ($25,0-29,9 \text{ kg/m}^2$), obezite sınıf I ($30,0-34,9 \text{ kg/m}^2$), obezite sınıf II ($35,0-39,9 \text{ kg/m}^2$) ve obezite sınıf III ($\geq 40,0 \text{ kg/m}^2$). Hasta grubunun VKİ ortalaması $29,2 \pm 6,5 \text{ kg/m}^2$, kontrol grubunun VKİ ortalaması $25,7 \pm 3,7 \text{ kg/m}^2$ olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol grubunun VKİ değerleri “fazla kilolu” grup içerisindeydi ancak her iki grup VKİ açısından karşılaştırıldığında, hasta grubunda ortalama VKİ değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0,047$, $p<0,05$).

Çalışmaya katılan 32 HS hastanın 24'ü (%75) aktif sigara kullanmakta, 2'si (%6,3) daha önce sigara kullanıp bırakmış ve 6'sı (%18,8) hiç sigara kullanmamıştı. Kontrol grubundaki 35 hastanın 10'u (%28,6) aktif sigara kullanmakta, 5'i (%14,3) daha önce sigara kullanıp bırakmış ve 20'si (%57,1) hiç sigara kullanmamıştı. Her iki grup sigara kullanımı açısından karşılaştırıldığında hasta grubunda sigara kullanımı anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p<0,001$). Ayrıca hasta grubundaki sigara paket-yıl öyküsü ($12,7 \pm 12,8$) kontrol grubuna kıyasla ($4,3 \pm 7,4$) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). Çalışmaya katılan 32 HS hastasının 11'i (%34,4) alkol kullanmakta iken, kontrol grubundaki 35 bireyin 21'i (%60) alkol kullanmaktaydı. Alkol kullanımı, kontrol grubunda hasta grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p=0,036$, $p<0,05$). Çalışma grubunda yaş, cinsiyet,

VKİ, sigara ve alkol kullanımını içeren demografik özelliklerin karşılaştırılması Tablo 11’de gösterilmektedir.

Tablo 11: Çalışma grubunun demografik özellikleri

		Grup		p değeri
		Hasta (n=32)	Kontrol (n=35)	
Cinsiyet	Erkek	19 (59,4)	22 (62,9)	0,770 ^a
	Kadın	13 (40,6)	13 (37,1)	
Yaş (yıl), ortalama ± SS		32,7 ± 9,8	32,5 ± 9,1	0,885 ^b
Boy (cm), ortalama ± SS		172,6 ± 8,3	171,3 ± 9,0	0,683 ^b
Kilo (kg), ortalama ± SS		86,9 ± 20,1	76,0 ± 15,5	0,885 ^b
Vücut kütle indeksi (kg/m ²), ortalama ± SS		29,2 ± 6,5	25,7 ± 3,7	0,047^b
Sigara kullanımı	İçmiyor	6 (18,8)	20 (57,1)	<0,001^c
	Bırakmış	2 (6,3)	5 (14,3)	
	İçiyor	24 (75,0)	10 (28,6)	
Sigara tüketimi (paket / yıl)		12,7 ± 12,8	4,3 ± 7,4	<0,001^b
Alkol kullanımı		11 (34,4)	21 (60,0)	0,036^a
^a Ki-kare testi; ^b Mann-Whitney U testi; ^c Fisher’s exact test SS: Standart sapma				

Komorbidite dağılımı incelendiğinde HS hastalarının 25’inde (%78,1), kontrol grubunun 14’ünde (%40) eşlik eden en az bir hastalık saptandı. Pilonidal sinüs (%46,9) HS hastalarında en sık görülen komorbidite olarak karşımıza çıkmaktaydı. Ayrıca 4 hastada (%12,5) şiddetli akne öyküsü, 2 hastada (%6,3) diyabetes mellitus, 2 hastada (%6,3) hipotiroidi, 1 hastada (%3,1) dislipidemi, 1 hastada (%3,1) hipertansiyon, 1 hastada (%3,1) aritmi, 1 hastada (%3,1) hemofili, 1 hastada (%3,1) depresyon, 1 hastada (%3,1) anksiyete bozukluğu, 1 hastada (%3,1) Ailevi Akdeniz Ateşi, 1 hastada (%3,1) Meniere hastalığı, 1 hastada (%3,1) alerjik astım saptandı.

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; eşlik eden ek hastalık (%64,1 vs. %35,9; p=0,002, p<0,05), pilonidal sinüs (%46,9 vs. %2,9; p<0,001) ve şiddetli akne öyküsü (%12,5 vs. %0; p=0,047, p<0,05) varlığı, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek izlenmiştir. Çalışma grubunda pilonidal sinüs, şiddetli akne öyküsü, dislipidemi, diyabetes mellitus, aritmi açısından karşılaştırma Tablo 12’de gösterilmektedir.

Tablo 12: Çalışma grubunda ek hastalıkların varlığı

	Grup		p değeri
	Hasta (n=32)	Kontrol (n=35)	
Ek hastalık	25 (64,1)	14 (35,9)	0,002 ^a
Pilonidal sinüs	15 (46,9)	1 (2,9)	<0,001 ^a
Şiddetli akne öyküsü	4 (12,5)	0 (0,0)	0,047 ^b
Dislipidemi	1 (3,1)	0 (0,0)	0,478 ^b
Diabetes mellitus	2 (6,3)	0 (0,0)	0,224 ^b
Aritmi	1 (3,1)	0 (0,0)	0,478 ^b
Diğer	13 (40,6)	13 (37,1)	0,770 ^a

^a Ki-kare testi; ^b Fisher's exact test

4.2. HİDRADENİTİS SUPPURATİVA HASTALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Hastaların ortalama başlangıç yaşı $22,72 \pm 9,46$ yıl, ortalama tanıda gecikme süresi $6,87 \pm 6$ yıl, ortalama hastalık süresi $9,84 \pm 8,12$ yıl olarak saptandı. 32 hastanın 14'ünde (%43,8) ailede HS öyküsü mevcuttu. Bu klinik özellikler Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13: Hidradenitis süpurativa hastalarında klinik özellikler

Hastalık başlangıç yaşı (yıl) (ortalama $\pm$ SS)		22,72 $\pm$ 9,46
Tanıda gecikme (yıl) (ortalama $\pm$ SS)		6,87 $\pm$ 6
Hastalık süresi (yıl) (ortalama $\pm$ SS)		9,84 $\pm$ 8,12
Aile öyküsü	Var (n) (%)	14 (%43,8)
	Yok (n) (%)	18 (%56,3)

SS: Standart sapma

Çalışmaya dahil edilen hastaların 9'u (%28,1) Hurley evre I, 14'ü (%43,8) Hurley evre II, 9'u (%28,1) Hurley evre III olarak sınıflandırıldı. Hastaların ortalama IHS4 skorları $6,7 \pm 7,7$ idi. Hastalar IHS4 skorlarına göre 0-3 arası hafif, 4-10 arası orta, 11 ve üzeri şiddetli olarak değerlendirildiğinde 14 (%43,8) hasta hafif, 12 (%37,5) hasta orta, 6 (%18,8) hasta şiddetli olarak saptandı. Hasta grubunun Hurley evrelerine ve IHS4 skorlarına göre hastalık şiddeti sınıflandırması Tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14: Hasta grubunda Hurley evreleri ve IHS4 skorlarına göre hastalık şiddeti sınıflandırması

		n = 32
Hurley, n (%)	1	9 (28,1)
	2	14 (43,8)
	3	9 (28,1)
IHS4 skoruna göre hastalık şiddeti, n (%)	Hafif (0-3)	14 (43,8)
	Orta (4-10)	12 (37,5)
	Şiddetli (≥ 11)	6 (18,8)
IHS4, ortalama $\pm$ SS / ortanca (minimum - maksimum)		6,7 $\pm$ 7,7 / 4,0 (0,0 - 36,0)
SS: Standart sapma		

Hastalar tutulum alanları açısından değerlendirildiğinde 24 (%75) hastada aksiller bölge, 23 (%71,9) hastada inguinal bölge, 11 (%34,4) hastada gluteal bölge, 5 (%15,6) hastada skalp, 4 (%12,5) hastada submamaryan bölge, 1 (%3,1) hastada intermamaryan bölge, 3 (%9,4) hastada perianal bölge, 1 (%3,1) hastada servikal bölge, 3 (%9,4) hastada sırt tutulumu mevcuttu. Klasik yerleşim yerleri olan aksiller, inguinal, gluteal, perianal ve inframamaryan bölgelerin yanı sıra 9 (%28,1) hastada ektopik bölgelerde de (sırt, skalp, intermamaryan ve servikal bölge) tutulum saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 32 HS hastasının geçmişte aldıkları tedaviler incelendiğinde; 20 (%62,5) hasta sistemik antibiyotik, 12 (%37,5) hasta oral izotretinoin, 3 (%9,4) hasta topikal antibiyotik, 2 (%6,3) hasta adalimumab, 1 (%3,1) hasta intralezyonel kortikosteroid ve 1 (%3,1) hasta dapson tedavisi kullanmıştı. Buna karşılık, 2 (%6,3) hasta herhangi bir sistemik veya topikal tedavi öyküsü bildirmemişti. Çalışma sırasında hastaların almakta olduğu aktif tedaviler incelendiğinde 17 (%53,1) hastanın aktif tedavi almadığı, 15 (%46,9) hastanın ise çeşitli tedaviler kullanmakta olduğu görüldü. En sık kullanılan ajan 8 (%25) hastada adalimumab idi; bunu topikal antibiyotik (n=5, %15,6), intralezyonel kortikosteroid (n=3, %9,4), oral izotretinoin (n=1, %3,1) ve oral antibiyotik (n=1, %3,1) izledi. Aktif tedavi almayan 17 hastadan 11'ine (%64,7) oral antibiyotik, 5'ine (%29,4) topikal antibiyotik, 4'üne (%23,5) intralezyonel kortikosteroid ve 3'üne (%17,6) oral izotretinoin tedavisi başlandığı tespit edildi.

Cinsiyetin, hasta grubundaki demografik ve klinik özellikler üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde; yaş, vücut kütle indeksi (VKİ), ailede HS öyküsü, sigara kullanımı, hastalık süresi, tanıda gecikme süresi ve IHS4 skoru açısından kadın ve erkek hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (tümü için $p>0,05$). Buna karşılık, şikayetlerin başlangıç yaşı erkeklerde $24,7 \pm 8,8$ yıl, kadınlarda ise $19,8 \pm 10,0$ yıl olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,045$, $p>0,05$). Ayrıca, erkek hastaların sigara paket-yıl öyküsü kadın hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti (erkek: $16,7 \pm 13,9$; kadın: $6,8 \pm 8,4$; $p=0,027$, $p<0,05$). IHS4 skoru erkeklerde ortalama $7,6 \pm 6,4$, kadınlarda ise $5,4 \pm 9,4$ idi ($p=0,084$, $p>0,05$). IHS4 şiddeti açısından değerlendirildiğinde, erkeklerin %31,6'sı hafif, %42,1'i orta, %26,3'ü şiddetli evredeydi. Kadınların ise %61,5'i hafif, %30,8'i orta ve %7,7'si şiddetli evredeydi ($p=0,180$, $p>0,05$).

Hurley evresi dağılımı açısından da cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık mevcuttu ($p=0,017$, $p<0,05$). Erkek hastaların büyük bir kısmının ileri evrelerde yer aldığı gözlemlendi. Erkeklerin yalnızca %10,5'i Hurley evre I iken, %47,4'ü evre II, %42,1'i ise evre III olarak saptandı. Buna karşılık, kadın hastaların %53,8'i erken evreyi temsil eden Hurley evre I iken, %38,5'i evre II ve yalnızca %7,7'si evre III'tü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,017$, $p<0,05$). Lezyon yerleşim yerlerine göre değerlendirildiğinde, aksiller tutulum erkeklerde %84,2, kadınlarda %61,5 oranında idi ($p=0,219$, $p>0,05$). İntertrijinoz bölgelerden submamaryan tutulum sadece kadınlarda (%30,8) görüldü ($p=0,020$, $p<0,05$). Gluteal, perianal, inguinal, skalp ve diğer tutulum bölgeleri açısından anlamlı cinsiyet farkı saptanmadı (tümü için $p>0,05$). Hasta grubunda cinsiyet ile demografik ve klinik özelliklerimin karşılaştırılması Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 15: Hasta grubunun cinsiyete göre demografik ve klinik özellikleri

		Erkek (n=19)	Kadın (n=13)	p değeri
Yaş (yıl)*		34,0 ± 9,4	30,8 ± 10,4	0,254 ^a
Vücut kütle indeksi (kg/m2)*		29,3 ± 6,5	29,0 ± 6,7	0,940 ^a
Ailede HS öyküsü, n (%)		8 (42,1)	6 (46,2)	0,821 ^b
Sigara kullanımı, n (%)	İçmiyor	2 (10,5)	4 (30,8)	0,310 ^c
	Bırakmış	2 (10,5)	0 (0,0)	
	İçiyor	15 (78,9)	9 (69,2)	
Sigara (paket/yıl)*		16,7 ± 13,9	6,8 ± 8,4	0,027 ^a
Hastalık süresi (yıl)*		9,1 ± 8,1	10,9 ± 8,4	0,362 ^a
Şikayet başlangıç yaşı (yıl)*		24,7 ± 8,8	19,8 ± 10,0	0,045 ^a
Tanıda gecikme (yıl)*		5,2 ± 4,6	9,0 ± 7,2	0,108 ^a
Cerrahi tedavi öyküsü		11 (57,9)	3 (23,1)	0,051 ^b
IHS4 skoru**		7,6 ± 6,4 / 7,0	5,4 ± 9,4 / 2,0	0,084 ^a
IHS4 skoruna göre hastalık şiddeti	Hafif	6 (31,6)	8 (61,5)	0,180 ^c
	Orta	8 (42,1)	4 (30,8)	
	Şiddetli	5 (26,3)	1 (7,7)	
Hurley, n (%)	1	2 (10,5)	7 (53,8)	0,017 ^c
	2	9 (47,4)	5 (38,5)	
	3	8 (42,1)	1 (7,7)	
Aksilla tutulumu		16 (84,2)	8 (61,5)	0,219 ^c
İnguinal tutulumu		13 (68,4)	10 (76,9)	0,704 ^c
Perianal tutulum		2 (10,5)	1 (7,7)	0,999 ^c
Gluteal tutulum		7 (36,8)	4 (30,8)	0,999 ^c
Submamaryan tutulum		0 (0,0)	4 (30,8)	0,020 ^c
İntermamaryan tutulum		0 (0,0)	1 (7,7)	0,406 ^c
Skalp tutulumu		5 (26,3)	0 (0,0)	0,064 ^c
Servikal tutulum		1 (5,3)	0 (0,0)	0,999 ^c
Sırt tutulumu		1 (5,3)	2 (15,4)	0,552 ^c
Ektopik tutulum		6 (31,6)	3 (23,1)	0,704 ^c
*Ortalama ± standart sapma; **Ortalama ± standart sapma / Ortanca				
^a Mann-Whitney U testi; ^b Ki-kare testi; ^c Fisher's exact test				

Çalışmaya katılan hastalar arasında Hurley evrelerine göre yapılan karşılaştırmada; cinsiyet dağılımı anlamlı fark göstermekteydi. Evre 3 grubunda erkek hastaların oranı anlamlı şekilde daha yüksekti (Evre I: %22,2, Evre II: %64,3, Evre III: %88,9; $p=0,017$, $p<0,05$). Ayrıca IHS4 skoru, Hurley evresi ilerledikçe anlamlı olarak artış göstermekteydi (Evre 1: $2,0 \pm 1,0$; Evre 2: $5,9 \pm 4,3$; Evre 3: $12,7 \pm 11,5$; $p=0,011$, $p<0,05$). Bunun dışında; yaş, hastalık süresi, vücut kütle indeksi, şikayet başlangıç yaşı, tanıda gecikme süresi, ailede HS öyküsü, sigara kullanımı ve sigara paket-yıl öyküsü gibi parametreler açısından Hurley evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (tümü için $p>0,05$). Hasta grubunun Hurley evrelerine göre demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 16’da gösterilmiştir.

Tablo 16: Hastaların Hurley evresine göre demografik ve klinik özellikleri

	Hurley evresi			p değeri
	I (n=9)	II (n=14)	III (n=9)	
Erkek cinsiyet, n (%) ^a	2 (22,2)	9 (64,3)	8 (88,9)	0,017*
Yaş (yıl), ortalama $\pm$ SS	$30,8 \pm 9,9$	$30,6 \pm 9,6$	$37,8 \pm 9,2$	0,131**
Hastalık süresi (yıl), ortalama $\pm$ SS	$7,9 \pm 4,8$	$7,8 \pm 8,5$	$15,0 \pm 8,6$	0,095**
Vücut kütle indeksi (kg/m^2), ortalama $\pm$ SS	$25,2 \pm 3,7$	$31,3 \pm 6,9$	$29,9 \pm 6,9$	0,079**
Şikayet başlangıç yaşı (yıl), ortalama $\pm$ SS	$22,9 \pm 12,4$	$22,7 \pm 8,2$	$22,6 \pm 9,2$	0,875**
Tanıda gecikme (yıl), ortalama $\pm$ SS	$6,9 \pm 5,1$	$6,4 \pm 7,4$	$7,1 \pm 4,7$	0,655**
Ailede HS, n (%)	3 (33,3)	6 (42,9)	5 (55,6)	0,745*
Sigara kullanımı, n (%)	7 (77,8)	10 (71,4)	7 (77,8)	0,999*
Sigara (paket/yıl), ortalama $\pm$ SS	$14,2 \pm 18,5$	$11,3 \pm 10,1$	$13,2 \pm 11,0$	0,919**
IHS4 skoru ^b	$2,0 \pm 1,0$	$5,9 \pm 4,3$	$12,7 \pm 11,5$	0,011**
SS: Standart sapma * Fisher’s exact test, ** Kruskal-Wallis testi ^a Evre 1 vs. Evre 3; $p = 0,045$; ^b Evre 1 vs. Evre 3; $p = 0,010$				

IHS4 skoru ile hastalara ait demografik ve klinik özellikler arasındaki ilişkileri değerlendirmek amacıyla yapılan korelasyon analizinin sonuçları Tablo 17’de gösterilmiştir. Bu analizde, IHS4 ile Hurley evresi ($r=0,529$; $p=0,002$) ve tutulum alanı

sayısı ($r=0,466$; $p=0,007$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. Buna karşın, VKİ, yaş, hastalık süresi, tanıda gecikme süresi, şikayet başlangıç yaşı ve sigara paket-yıl öyküsü gibi değişkenler ile IHS4 skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (tümü için $p>0,05$).

Tablo 17: IHS4 düzeyleri ile bireysel ve klinik özellikler arasındaki ilişkiler

		IHS4
Hurley evresi	Spearman's rho	,529
	p değeri	,002
Tutulan alan sayısı	Spearman's rho	,466
	p değeri	,007
Vücut kütle indeksi (kg/m²)	Spearman's rho	,153
	p değeri	,403
Yaş (yıl)	Spearman's rho	,015
	p değeri	,933
Şikayet başlangıç yaşı (yıl)	Spearman's rho	-,188
	p değeri	,302
Tanıda gecikme süresi (yıl)	Spearman's rho	,077
	p değeri	,676
Hastalık süresi (yıl)	Spearman's rho	,265
	p değeri	,143
Sigara (paket/yıl)	Spearman's rho	,016
	p değeri	,930

4.3. HASTA VE KONTROL GRUBU ARASINDA LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta ve kontrol gruplarının temel laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında; CRP ve ESH düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. CRP düzeyi hasta grubunda $11,92 \pm 18,71$ mg/L, kontrol grubunda ise $2,62 \pm 4,55$ mg/L olarak bulundu ($p<0,001$). ESH değeri hasta grubunda $23,4 \pm 29,2$ mm/saat, kontrol grubunda ise $7,6 \pm 7,5$ mm/saat idi ($p=0,002$, $p<0,05$).

Glukoz, insülin ve HOMA-IR değerleri hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptandı; ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (tümü için $p>0,05$). Glukoz düzeyi hasta grubunda $98,6 \pm 32$ mg/dL, kontrol grubunda

88,3 ± 9,7 mg/dL idi. İnsülin düzeyi hasta grubunda 16,2 ± 14,8 µIU/mL, kontrol grubunda ise 12,7 ± 12,5 µIU/mL olarak ölçüldü. HOMA-IR değeri hasta grubunda 4,53 ± 7,41, kontrol grubunda ise 2,97 ± 3,69 olarak hesaplandı. HbA1c değeri hasta grubunda 5,8 ± 1,1%, kontrol grubunda 5,4 ± 0,3% olarak saptandı ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,088, p>0,05).

Lipid profili değerlendirildiğinde; HDL, LDL, trigliserid ve total kolesterol düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tümü için p>0,05). HDL düzeyi hasta grubunda 45,3 ± 10,9 mg/dL, kontrol grubunda 51,4 ± 13,7 mg/dL idi. LDL kolesterol düzeyi hasta grubunda 122 ± 34,7 mg/dL, kontrol grubunda ise 114,9 ± 22,6 mg/dL idi. Trigliserid düzeyi hasta grubunda 137,3 ± 108,5 mg/dL, kontrol grubunda ise 142,2 ± 111,4 mg/dL olarak belirlendi. Total kolesterol düzeyi hasta grubunda 191,7 ± 39,5 mg/dL, kontrol grubunda 194,6 ± 30,1 mg/dL idi. Hasta ve kontrol grubu arasındaki laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 18’de sunulmuştur.

Tablo 18: Çalışma grubunda laboratuvar değerlerinin karşılaştırması

	Kontrol (n=35)		Hasta (n=32)		p* değeri
	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	
CRP (mg/L)	2,62 ± 4,55	1,47	11,92 ± 18,71	3,89	<0,001
ESH (mm/saat)	7,6 ± 7,5	5,5	23,4 ± 29,2	12,0	0,002
Glukoz (mg/dL)	88,3 ± 9,7	86,0	98,6 ± 32	92,0	0,063
İnsülin (mU/L)	12,7 ± 12,5	10,0	16,2 ± 14,8	10,0	0,318
HOMA-IR	2,97 ± 3,69	2,17	4,53 ± 7,41	2,99	0,143
HbA1c (%)	5,4 ± 0,3	5,4	5,8 ± 1,1	5,5	0,088
HDL (mg/dL)	51,4 ± 13,7	48,0	45,3 ± 10,9	45,5	0,068
LDL (mg/dL)	114,9 ± 22,6	110,0	122 ± 34,7	114,0	0,577
Trigliserid (mg/dL)	142,2 ± 111,4	104,5	137,3 ± 108,5	108,9	0,870
Total kolesterol (mg/dL)	194,6 ± 30,1	186,0	191,7 ± 39,5	186,5	0,530
SS: Standart sapma; *Mann-Whitney U testi					

4.3.1. Hurley Evrelerine Göre Laboratuvar Parametreleri

İnflamatuvar belirteçlerden CRP düzeyi Hurley evre I hastalarda $4,2 \pm 5,3$ mg/L, evre II hastalarda $10,7 \pm 13,2$ mg/L ve evre III hastalarda $20,7 \pm 29,3$ mg/L olarak ölçüldü; ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,261$, $p>0,05$). Benzer şekilde, ESH evre I'de $15,6 \pm 13,9$ mm/saat, evre II'de $18,6 \pm 19,7$ mm/saat ve evre III'te $37,9 \pm 45,3$ mm/saat olarak saptandı ($p=0,715$, $p>0,05$). Glukoz, insülin ve HOMA-IR düzeyleri ile Hurley evreleri arasında anlamlı fark saptanmadı (tümü için $p>0,05$). HDL, trigliserid ve total kolesterol düzeyleri gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (tümü için $p>0,05$). LDL düzeyi ise evre I'de $147,3 \pm 44,2$ mg/dL, evre II'de $116,8 \pm 26,6$ mg/dL ve evre III'te $104,0 \pm 19,0$ mg/dL olarak ölçüldü. Hurley evreleri arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,038$, $p<0,05$) ve post-hoc analizde bu farkın evre I ile evre III arasındaki farklılıktan kaynaklandığı görüldü. HbA1c düzeyi, Hurley evre I hastalarda $5,5 \pm 0,2\%$, evre II hastalarda $5,9 \pm 1,5\%$ ve evre III hastalarda $5,9 \pm 0,8\%$ olarak ölçüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,463$, $p>0,05$). Hurley evrelerine göre hasta grubundaki laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 19'da yer almaktadır.

Tablo 19: Hurley evreleri ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiler

	Hurley Evresi						p* değeri
	I (n=9)		II (n=14)		III (n=9)		
	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	
CRP (mg/L)	4,2 ± 5,3	2,84	10,7 ± 13,2	3,65	20,7 ± 29,3	7,84	0,261
ESH (mm/saat)	15,6 ± 13,9	11,0	18,6 ± 19,7	13,0	37,9 ± 45,3	15,0	0,715
Glukoz (mg/dL)	91,4 ± 9,9	91,0	99,5 ± 41,9	90,5	103,7 ± 28,7	96,0	0,316
İnsülin (mU/L)	13,6 ± 12,5	7,5	20,7 ± 19,0	14,3	11,4 ± 5,6	10,0	0,399
HOMA-IR	3,22 ± 3,32	1,55	6,34 ± 10,65	3,40	2,87 ± 1,32	2,99	0,462
HbA1c (%)	5,5 ± 0,2	5,5	5,9 ± 1,5	5,5	5,9 ± 0,8	5,7	0,463
HDL (mg/dL)	42,6 ± 7,7	47,0	46,6 ± 14,7	45,5	46,0 ± 6,1	44,0	0,839
LDL (mg/dL)**	147,3 ± 44,2	143,0	116,8 ± 26,6	111,0	104,0 ± 19,0	105,0	0,038
Trigliserid (mg/dL)	131,6 ± 36,2	127,1	155,7 ± 155,1	100,3	114,4 ± 63,0	85,0	0,512
Total kolesterol (mg/dL)	205,0 ± 44,4	201,0	195,3 ± 43,3	192,5	172,9 ± 20,4	172,0	0,225
SS: Standart sapma; *Kruskal-Wallis testi; **Evre 1 vs. Evre 3; p = 0,036							

4.3.2. IHS4 Hastalık Şiddeti ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki İlişki

IHS4 şiddet kategorilerine göre laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, CRP düzeyi hafif şiddetli hastalarda ortalama $4,22 \pm 5,27$ mg/L, orta şiddetli hastalarda $20,35 \pm 26,03$ mg/L, şiddetli hastalarda ise $14,4 \pm 18,56$ mg/L olarak ölçüldü. CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup ($p = 0,030$), post-hoc analizde bu farkın hafif ve orta şiddetli gruplar arasında anlamlı olduğu belirlendi ($p=0,025$, $p<0,05$). IHS4 şiddet kategorilerine göre; ESH, glukoz, insülin, HOMA-IR, HDL, LDL, trigliserid, total kolesterol ve HbA1c açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (tümü için $p>0,05$). Hasta grubunun IHS4 şiddet düzeylerine göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20: IHS4 hastalık şiddeti ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiler

	IHS4 Hastalık Şiddeti						p* değeri
	Hafif (n=14)		Orta (n=12)		Şiddetli (n=6)		
	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	
CRP (mg/L)**	4,22 ± 5,27	2,05	20,35 ± 26,03	7,84	14,4 ± 18,56	8,21	0,030
ESH (mm/saat)	15,0 ± 12,9	11,0	30,1 ± 36,9	13,0	30,8 ± 39,9	15,5	0,685
Glukoz (mg/dL)	96,0 ± 25,3	91,5	105,2 ± 45,9	95,0	92,7 ± 11,0	89,5	0,824
İnsülin (mU/L)	14,5 ± 10,4	12,3	22,1 ± 20,9	13,4	9,2 ± 4,0	8,8	0,335
HOMA-IR	3,36 ± 2,55	3,25	7,29 ± 11,93	3,37	2,17 ± 1,14	1,91	0,353
HDL (mg/dL)	47,0 ± 15,4	47,5	43,7 ± 6,2	43,0	44,5 ± 4,7	45,0	0,851
LDL (mg/dL)	130,2 ± 42,0	121,0	118,4 ± 29,6	114,0	109,3 ± 21,5	101,0	0,504
Trigliserid (mg/dL)	133,2 ± 45,9	132,1	153,5 ± 167,3	93,6	114,5 ± 67,7	86,5	0,353
Total kolesterol (mg/dL)	196,6 ± 39,7	187,5	193,5 ± 45	189,5	176,7 ± 27,7	179,0	0,591
HbA1c (%)	5,7 ± 0,6	5,5	6,0 ± 1,7	5,5	5,7 ± 0,3	5,7	0,450
SS: Standart sapma							
* Kruskal-Wallis testi ** Hafif - Orta, p = 0,025							

4.4. HASTA VE KONTROL GRUBU ARASINDA KAROTİS VE FEMORAL ARTER İNTİMA MEDİA KALINLIKLARI VE PLAK VARLIĞININ KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta grubunda sağ KİMK $0,433 \pm 0,104$ mm, sol KİMK $0,435 \pm 0,107$ mm ve ortalama KİMK $0,434 \pm 0,101$ olarak ölçüldü. Kontrol grubunda ise sağ KİMK $0,414 \pm 0,119$ mm, sol KİMK $0,436 \pm 0,096$ mm ve ortalama KİMK $0,425 \pm 0,099$ mm idi. Hasta grubunda sağ FİMK $0,381 \pm 0,077$, sol FİMK $0,374 \pm 0,060$ mm ve ortalama FİMK $0,378 \pm 0,062$ mm idi. Kontrol grubunda ise sağ FİMK $0,377 \pm 0,083$ mm, sol FİMK $0,374 \pm 0,050$ mm ve ortalama FİMK $0,376 \pm 0,058$ mm olarak ölçüldü. Hasta ve kontrol grubu arasında; sağ KİMK, sol KİMK, ortalama KİMK, sağ FİMK, sol FİMK ve ortalama FİMK değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tümü için $p>0,05$). Karotis arterde protüberan plak, hasta grubundaki 4 (%12,5) katılımcıda ve kontrol grubundaki 1 (%2,9) katılımcıda tespit edildi; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,185$, $p>0,05$). Her iki grupta da karotis arterde diffüz plak ya da anlamlı darlık saptanmadı. Ayrıca femoral arterde de protüberan veya diffüz plak ile anlamlı darlık izlenmedi. Çalışma grubundaki KİMK ve FİMK değerleri ile karotis ve femoral arter plak varlığına ilişkin verilerin karşılaştırılması Tablo 21’de verilmiştir.

Tablo 21: Çalışma grubunun Karotis ve Femoral arter verilerinin karşılaştırması

			Kontrol (n=35)		Hasta (n=32)		p
			Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	değeri
Karotis	Sağ İMK		0,414 ± 0,119	0,410	0,433 ± 0,104	0,410	0,335 ^a
	Sol İMK		0,436 ± 0,096	0,410	0,435 ± 0,107	0,430	0,890 ^a
	Ortalama İMK		0,425 ± 0,099	0,405	0,434 ± 0,101	0,415	0,551
	Plak Tipi, n (%)	Protüberan	1 (2,9)		4 (12,5)		0,185 ^b
		Diffüz	0 (0,0)		0 (0,0)		
	Anlamlı darlık, n (%)		0 (0,0)		0 (0,0)		-
Femoral	Sağ İMK		0,377 ± 0,083	0,350	0,381 ± 0,077	0,350	0,930 ^a
	Sol İMK		0,374 ± 0,050	0,370	0,374 ± 0,060	0,360	0,806 ^a
	Ortalama İMK		0,376 ± 0,058	0,365	0,378 ± 0,062	0,368	0,821
	Plak Tipi, n (%)		0 (0,0)		0 (0,0)		-
	Anlamlı darlık, n (%)		0 (0,0)		0 (0,0)		-
SS: Standart sapma; ^a Mann-Whitney U testi; ^b Fisher's exact test							

SS: Standart sapma; ^a Mann-Whitney U testi; ^b Fisher’s exact test

4.4.1. Hasta Grubunun Hurley Evrelerine Göre Karotis ve Femoral Arter İntima Media Kalınlıkları

Sağ KİMK değeri Hurley evre I grubunda $0,404 \pm 0,052$ mm, evre II grubunda $0,468 \pm 0,130$ mm ve evre III grubunda $0,409 \pm 0,090$ mm olarak belirlendi ($p=0,389$, $p>0,05$). Sol KİMK ise evre I'de $0,398 \pm 0,073$ mm, evre II'de $0,474 \pm 0,125$ mm ve evre III'te $0,410 \pm 0,094$ mm idi ($p=0,237$, $p>0,05$). Ortalama KİMK değerleri sırasıyla $0,401 \pm 0,057$ mm, $0,471 \pm 0,122$ mm ve $0,409 \pm 0,087$ mm olarak ölçüldü ($p=0,195$, $p>0,05$). Sağ FİMK değeri Hurley evre I hastalarda $0,354 \pm 0,041$ mm, evre II hastalarda $0,397 \pm 0,104$ mm, evre III hastalarda ise $0,381 \pm 0,048$ mm olarak ölçüldü ($p=0,660$, $p>0,05$). Sol FİMK değerleri sırasıyla $0,387 \pm 0,051$ mm, $0,367 \pm 0,076$ mm ve $0,373 \pm 0,043$ mm idi ($p=0,498$, $p>0,05$). Ortalama FİMK değerleri de evreler arasında anlamlı fark göstermedi (evre I: $0,371 \pm 0,034$ mm; evre II: $0,382 \pm 0,087$ mm; evre III: $0,377 \pm 0,039$ mm; $p=0,741$, $p>0,05$).

Hasta grubunun Hurley evrelerine göre KİMK ve FİMK değerlerinin karşılaştırılması Tablo 22'de gösterilmektedir.

Tablo 22: Hurley evreleri ile KİMK ve FİMK değerleri arasındaki ilişkiler

	Hurley Evresi						p* değeri
	I (n=9)		II (n=14)		III (n=9)		
	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	
Karotis							
Sağ İMK	0,404 ± 0,052	0,390	0,468 ± 0,130	0,425	0,409 ± 0,090	0,400	0,389
Sol İMK	0,398 ± 0,073	0,390	0,474 ± 0,125	0,435	0,410 ± 0,094	0,430	0,237
Ortalama İMK	0,401 ± 0,057	0,390	0,471 ± 0,122	0,428	0,409 ± 0,087	0,390	0,195
Femoral							
Sağ İMK	0,354 ± 0,041	0,350	0,397 ± 0,104	0,350	0,381 ± 0,048	0,400	0,660
Sol İMK	0,387 ± 0,051	0,420	0,367 ± 0,076	0,340	0,373 ± 0,043	0,360	0,498
Ortalama İMK	0,371 ± 0,034	0,365	0,382 ± 0,087	0,358	0,377 ± 0,039	0,380	0,741
SS: Standart sapma; *Kruskal-Wallis testi;							

4.4.2. Hasta Grubunun IHS4 Hastalık Şiddetine Göre Karotis ve Femoral Arter İntima Media Kalınlıkları

Hasta grubunun IHS4 şiddet düzeylerine göre KİMK ve FİMK düzeyleri incelendiğinde, sağ KİMK değerleri sırasıyla hafif grupta $0,443 \pm 0,128$ mm, orta grupta $0,436 \pm 0,090$ mm ve şiddetli grupta $0,407 \pm 0,072$ mm olarak ölçüldü. Sol KİMK değerleri ise sırasıyla $0,449 \pm 0,130$ mm, $0,435 \pm 0,089$ mm ve $0,402 \pm 0,090$ mm olarak kaydedildi. Ortalama KİMK hafif grupta $0,446 \pm 0,127$ mm, orta grupta $0,435 \pm 0,082$ mm ve şiddetli grupta $0,404 \pm 0,071$ mm idi. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (tümü için $p>0,05$).

Benzer şekilde, sağ FİMK değerleri hafif, orta ve şiddetli gruplarda sırasıyla $0,364 \pm 0,067$ mm, $0,407 \pm 0,094$ mm ve $0,368 \pm 0,056$ mm; sol FİMK ise $0,381 \pm 0,061$ mm, $0,368 \pm 0,066$ mm ve $0,373 \pm 0,056$ mm olarak saptandı. Ortalama FİMK hafif grupta $0,372 \pm 0,057$ mm, orta grupta $0,387 \pm 0,076$ mm ve şiddetli grupta $0,371 \pm 0,052$ mm idi. Bu parametreler açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi (tümü için $p>0,05$). Hasta grubunun IHS4 hastalık şiddet düzeylerine göre KİMK ve FİMK düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 23'te gösterilmiştir.

Tablo 23: Karotis ve Femoral arter İMK değerleri ile IHS4 Hastalık Şiddeti arasındaki ilişkiler

	IHS4 Hastalık Şiddeti						p* değeri
	Hafif (n=14)		Orta (n=12)		Şiddetli (n=6)		
	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	
Karotis							
Sağ İMK	0,443 ± 0,128	0,405	0,436 ± 0,090	0,420	0,407 ± 0,072	0,405	0,894
Sol İMK	0,449 ± 0,130	0,425	0,435 ± 0,089	0,430	0,402 ± 0,090	0,440	0,892
Ortalama İMK	0,446 ± 0,127	0,415	0,435 ± 0,082	0,413	0,404 ± 0,071	0,433	0,958
Femoral							
Sağ İMK	0,364 ± 0,067	0,350	0,407 ± 0,094	0,380	0,368 ± 0,056	0,350	0,440
Sol İMK	0,381 ± 0,061	0,380	0,368 ± 0,066	0,345	0,373 ± 0,056	0,380	0,768
Ortalama İMK	0,372 ± 0,057	0,368	0,387 ± 0,076	0,368	0,371 ± 0,052	0,363	0,955
SS: Standart sapma * Kruskal-Wallis testi							

4.4.3. Hasta Grubunda Karotis Plak Varlığı ile Klinik ve Laboratuvar Özelliklerin Korelasyonu

Hasta grubunda karotis arterde plak varlığı olan (n=4) ve olmayan (n=28) bireyler karşılaştırıldığında, iki grup arasında yaş, sigara paket-yıl öyküsü ve total kolesterol düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Karotis plağı saptanan hastaların ortalama yaşı $46,6 \pm 3,8$ yıl iken, plak saptanmayan hastaların ortalama yaşı $31,5 \pm 8,7$ yıl olarak bulundu ($p<0,001$). Plak bulunan hastalarda sigara paket-yıl öyküsü ortalama $25,3 \pm 10,3$, plak bulunmayanlarda ise $10,9 \pm 12,2$ olarak hesaplandı ($p=0,013$, $p<0,05$). Total kolesterol düzeyi plak bulunan hastalarda $239,8 \pm 53,7$ mg/dL, plak bulunmayanlarda ise $184,9 \pm 32,9$ mg/dL idi ($p=0,040$, $p<0,05$). IHS4 skoru, VKİ, hastalık süresi, CRP, ESH, glukoz, insülin, HOMA-IR, HDL, LDL, trigliserid ve HbA1c düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (tümü için $p>0,05$). Hasta grubunda plak varlığına ilişkin demografik, klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 24'te yer almaktadır.

Tablo 24: Hasta grubunda karotis plak varlığı ile demografik, klinik ve laboratuvar parametrelerinin ilişkileri

	Karotis plak				p* değeri
	Yok (n=28)		Var (n=4)		
	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	
Yaş (yıl)	31,5 ± 8,7	29,0	46,6 ± 3,8	45,0	<0,001
IHS4 skoru	6,9 ± 8,1	4,5	5,0 ± 4,2	4,0	0,934
Vücut kütle indeksi (kg/m ²)	29,3 ± 6,8	27,8	28,4 ± 4,1	27,8	0,934
Sigara (paket/yıl)	10,9 ± 12,2	10,0	25,3 ± 10,3	27,5	0,013
Hastalık süresi (yıl)	9,8 ± 7,7	7,5	10,3 ± 11,9	7,0	0,891
CRP (mg/L)	12,4 ± 19,9	3,9	8,4 ± 6,6	8,6	0,842
ESH (mm/saat)	23,2 ± 30,7	12,0	25,0 ± 18,0	24,0	0,408
Glukoz (mg/dL)	94,4 ± 19,2	92,0	126,8 ± 76,5	92,5	0,755
İnsülin (mU/L)	15,4 ± 11,0	11,9	21,7 ± 33,1	6,1	0,316
HOMA-IR	3,50 ± 2,41	3,30	11,45 ± 20,64	1,37	0,288
HDL (mg/dL)	45,1 ± 11,5	45,5	46,5 ± 6,2	45,0	0,680
LDL (mg/dL)	118,7 ± 33,5	112,0	152,3 ± 37,0	132,0	0,105
Trigliserid (mg/dL)	123,1 ± 59,8	108,9	236,3 ± 272,8	129,2	0,891
Total kolesterol (mg/dL)	184,9 ± 32,9	177,0	239,8 ± 53,7	237,0	0,040
HbA1c (%)	5,6 ± 0,5	5,4	7,0 ± 2,6	5,8	0,121
SS: Standart sapma *Mann-Whitney U testi					

4.4.4. Hasta Grubunda Karotis ve Femoral Arter İntima-Media Kalınlıkları ile Klinik ve Laboratuvar Bulguların Korelasyonu

Karotis ve femoral arter İMK değerleri ile klinik ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Hasta grubunda yaş ile sağ KİMK ($r=0,496$, $p<0,01$), sol KİMK ($r=0,577$, $p<0,01$) ve ortalama KİMK ($r=0,557$, $p<0,01$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptandı. Buna karşın, yaş ile FİMK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmedi (tümü için $p>0,05$).

Sağ KİMK ile sigara paket-yıl öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlendi ($r=0,428$; $p<0,05$). Sol KİMK ile sigara paket-yıl öyküsü arasındaki korelasyon katsayısı $r=0,555$ olup, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,01$). Ortalama KİMK ile sigara paket-yıl öyküsü arasında da $r=0,529$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon mevcuttu ($p<0,01$). Buna karşın sağ, sol ve ortalama FİMK ile sigara paket-yıl öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemiştir (tümü için $p>0,05$).

Sol KİMK ve ortalama KİMK ile HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $r=0,495$; $p<0,01$ ve $r=0,428$; $p<0,05$), Buna karşılık sağ KİMK, sağ FİMK, sol FİMK ve ortalama FİMK değerleri ile HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (tümü için $p>0,05$).

Bunun dışında KİMK ve FİMK değerleri ile IHS4 skoru, VKİ, CRP, ESH, glukoz, insülin, HOMA-IR, HDL, LDL, trigliserid, total kolesterol ve hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi (tümü için $p>0,05$). Hasta grubunda karotis ve femoral arter intima-media kalınlığı ile demografik, klinik ve laboratuvar parametreler arasındaki ilişkiler Tablo 25’te sunulmuştur.

Tablo 25: Hasta grubunda KİMK ve FİMK değerleri ile demografik, klinik ve laboratuvar parametreler arasındaki korelasyonlar

	Karotis İMK			Femoral İMK		
	Spearman's rho			Spearman's rho		
	Sağ	Sol	Ortalama	Sağ	Sol	Ortalama
Yaş	,496**	,577**	,557**	,179	,264	,253
IHS4 skoru	-,040	-,177	-,093	,132	-,057	,043
Vücut kütle indeksi (kg/m ²)	,199	,146	,178	,270	-,043	,144
Sigara (paket/yıl)	,428*	,555**	,529**	,203	,144	,209
Hastalık süresi (yıl)	,052	,085	,071	,150	,161	,189
CRP (mg/L)	,088	-,102	-,039	,091	-,140	,019
ESH (mm/saat)	,268	-,084	,084	,044	,063	,110
Glukoz (mg/dL)	-,073	,121	,034	,033	-,270	-,156
İnsülin (mU/L)	,038	,051	,055	,263	-,023	,096
HOMA-IR	,083	,147	,134	,313	-,003	,131
HDL (mg/dL)	-,148	-,068	-,137	-,188	-,189	-,212
LDL (mg/dL)	,236	,238	,255	-,096	,080	-,003
Trigliserid (mg/dL)	,257	,328	,327	,175	,227	,203
Total kolesterol (mg/dL)	,278	,377	,362	-,025	,100	,035
HbA1c (mg/dL)	,337	,495**	,428*	,095	,024	,053
*p<0,05; **p<0,01						

4.4.5. Kontrol Grubunda Karotis ve Femoral Arter İntima-Media Kalınlıkları ile Klinik ve Laboratuvar Bulguların Korelasyonu

Kontrol grubuna ait KİMK ve FİMK değerleri ile çeşitli klinik ve laboratuvar değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiş olup, sonuçlar Tablo 26'da sunulmuştur.

Kontrol grubunda yaş ile sağ KİMK ($r=0,470$, $p<0,01$), sol KİMK ($r=0,581$, $p<0,01$) ve ortalama KİMK ($r=0,555$, $p<0,01$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyonlar saptandı. Ayrıca, yaş ile sağ FİMK ($r=0,529$, $p<0,01$), sol FİMK ($r=0,448$, $p<0,01$) ve ortalama FİMK ($r=0,562$, $p<0,01$) arasında da anlamlı korelasyonlar mevcuttu.

Kontrol grubunda vücut kütle indeksi (VKİ) ile KİMK arasında pozitif yönde anlamlı korelasyonlar saptandı. Sağ KİMK ile VKİ arasında $r=0,353$ ($p<0,05$), sol KİMK ile $r=0,375$ ($p<0,05$) ve ortalama KİMK ile $r=0,399$ ($p<0,05$) düzeyinde anlamlı

ilişki gözlemlendi. FİMK ile VKİ arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (sağ: $r=0,125$; sol: $r=0,056$; ortalama: $r=0,099$; $p>0,05$).

Sigara paket-yıl öyküsü ile İMK değerleri incelendiğinde, yalnızca sağ FİMK ile sigara paket-yıl öyküsü arasında anlamlı pozitif korelasyon izlendi ($r=0,345$; $p<0,05$).

Trigliserid düzeyi ile de sol KİMK arasında $r=0,348$ ($p<0,05$), ortalama KİMK ile $r=0,365$ ($p<0,05$) düzeyinde anlamlı korelasyon saptandı. Sağ KİMK ile trigliserid düzeyi arasında anlamlı ilişki izlenmedi ($r=0,316$; $p>0,05$).

Diğer laboratuvar parametreleri açısından KİMK veya FİMK ile anlamlı ilişkiler gözlenmedi. CRP, ESH, glukoz, insülin, HOMA-IR, HDL, LDL, trigliserid, total kolesterol ve HbA1c düzeyleri ile KİMK ve FİMK ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı (tümü için $p>0,05$).

Tablo 26: Kontrol grubunda KİMK ve FİMK değerleri ile demografik özellikler ve laboratuvar değerlerinin korelasyonları

	Karotis İMK			Femoral İMK		
	Spearman's rho			Spearman's rho		
	Sağ	Sol	Ortalama	Sağ	Sol	Ortalama
Yaş	,470**	,581**	,555**	,529**	,448**	,562**
Vücut kütle indeksi (kg/m ²)	,353*	,375*	,399*	,125	-,056	,099
Sigara (paket/yıl)	,073	-,024	,059	,345*	-,075	,241
CRP (mg/L)	,090	,320	,225	,307	,075	,258
ESH (mm/saat)	,255	,089	,188	-,026	,129	,009
Glukoz (mg/dL)	,200	,311	,258	,297	,220	,331
İnsülin (mU/L)	,284	,232	,255	-,013	-,084	-,032
HOMA-IR	,287	,249	,268	,047	-,029	,038
HDL (mg/dL)	-,273	-,101	-,211	,014	,153	,067
LDL (mg/dL)	,154	,220	,201	,268	,060	,202
Trigliserid (mg/dL)	,316	,348*	,365*	,142	-,092	,047
Total kolesterol (mg/dL)	,125	,275	,208	,302	,153	,265
HbA1c (%)	,186	,091	,171	-,061	-,075	-,071
* $p<0,05$; ** $p<0,01$						

5. TARTIŞMA

Hidradenitis suppurativa, apokrin bezlerden zengin bölgelerde, tekrarlayan nodül, apse ve drene sinüs traktusları ile karakterize kronik, inflamatuvar bir hastalıktır (23, 24). Obezite, metabolik sendrom, diyabetes mellitus ve hiperlipidemi gibi kardiyometabolik komorbiditeler HS'e sıklıkla eşlik etmektedir (145, 224). Bu durum, HS hastalarında kardiyovasküler hastalıklara yatkınlığı arttıran önemli bir faktördür. Ayrıca, HS'de de izlenen sistemik inflamasyon, aterosklerotik sürecin gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (225, 226). Hidradenitis suppurativa hastalarında dolaşımda IL-1 β , IL-6, IL-17, TNF- α ve matriks metalloproteinaz düzeylerinin artmış olduğu olarak saptanmıştır (227). Bu sitokinlerin artışı, endotel disfonksiyonuna yol açarak aterosklerotik plak oluşumunu tetiklemektedir (228). Bu artmış inflamatuvar yüke ek olarak, obezite, sigara kullanımı, insülin direnci ve hiperlipidemi gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin de etkisiyle, HS'de ateroskleroz gelişiminin hızlandığı ve kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı bilinmektedir (14, 229). Biz de bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda, HS hastalarındaki subklinik aterosklerozu karotis ve femoral arterlerde intima-media kalınlığı ölçümleri ve plak varlığı üzerinden ultrasonografik yöntemlerle değerlendirmeyi hedefledik. Ayrıca, elde ettiğimiz verileri yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş olan sağlıklı bireylerle karşılaştırmayı ve bu vasküler değişikliklerin hastalık şiddeti, inflamatuvar ve metabolik parametreler ve diğer klinik özelliklerle olan ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Hidradenitis suppurativa genellikle puberte sonrası ve yaşamın 2.-3. dekatlarında ortaya çıkar (3, 40, 230). Hastalık insidansının en yüksek olduğu yaş aralığı 19-28 yaş olarak bildirilmiştir (43). Çalışmamıza katılan HS hastalarının demografik verileri değerlendirildiğinde, ortalama yaş $32,7 \pm 9,8$ olarak bulundu. Literatür ile uyumlu şekilde ortalama hastalık başlangıç yaşı $22,72 \pm 9,46$ idi. Literatür verileri incelendiğinde, HS hastalarında ortalama hastalık süresinin 6-14 yıl arasında değiştiği görülmektedir (231, 232). Çalışmamızda ise bu sürenin $9,84 \pm 8,12$ yıl olduğu saptanmıştır. Hidradenitis suppurativa hastalarında tanıda gecikme sık karşılaşılan bir sorundur. Literatürde hastaların semptomların başlangıcından ortalama 7-10 sonra tanı

aldığı bildirilmiştir (5, 233). Çalışmamıza katılan HS hastalarındaki ortalama tanıda gecikme süresi 6,87 yıl olup literatürle uyumluydu.

Hasta grubunda erkeklerin sayıca daha fazla olduğu gözlenmiştir (Erkek/Kadın oranı=1,46). Bu durum, Türkiyede yürütülen bazı çalışmalar ile benzerlik göstermiştir. Özkur ve ark.'nın 1221 HS hastası üzerinde gerçekleştirdiği çok merkezli çalışmada, hasta grubunun %59,1'inin erkeklerden oluştuğu bildirilmiştir (234). Benzer şekilde, Yüksel ve ark. da hasta popülasyonunda erkek cinsiyetin daha baskın olduğunu belirtmişlerdir (235). Uluslararası çalışmalarda ise Avrupa'da kadınlarda HS'in daha sık görüldüğü, Asya ülkelerinde ise erkek cinsiyetin daha baskın olduğu bildirilmiştir. Canoui-Poitaine ve ark. tarafından Fransa'da gerçekleştirilen 302 HS hastasını içeren bir çalışmada erkek/kadın oranı 1:3,3 olarak raporlanmıştır (236). Buna karşın Kore ve Japonya'da yürütülen çalışmalarda erkek/kadın oranlarının 2,5-3:1 arasında değiştiği gösterilmiştir (237, 238). Ayrıca erkek cinsiyet literatürde daha şiddetli hastalık aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir. Alpsoy ve ark.'nın 2025 yılında yayımladıkları çok merkezli çalışmada, erkeklerde hastalığın daha şiddetli seyrettiği bildirilmiştir (239). Yüksel ve ark.'nın çalışmasında da benzer şekilde, erkek cinsiyetin daha ileri hastalık evreleri ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (235). Çalışmamızda da benzer şekilde, Hurley evre III hastaların çoğunluğunu erkekler oluşturmakta olup, bu bulgu erkek cinsiyetin hastalığın daha şiddetli klinik formlarıyla ilişkili olabileceğini desteklemektedir.

Literatürde yer alan çeşitli çalışmalarda HS'in, kadın hastalarda erkek hastalara göre daha erken başladığı belirtilmiştir (45, 230, 240). Alpsoy ve ark.'nın çok merkezli çalışmasında da kadınlarda ortalama HS başlangıç yaşının, erkeklere kıyasla anlamlı şekilde daha erken olduğu bildirilmiştir ($22,42 \pm 9,28$ vs $27,06 \pm 20,56$, $p<0,001$) (239). Çalışmamızda literatür ile uyumlu şekilde kadın hastalarda şikayetlerin başlangıç yaşı ($19,8 \pm 10,0$) erkek hastalara ($24,7 \pm 8,8$) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha erken saptanmıştır ($p=0,045$, $p<0,05$).

Çalışma grubundaki HS hastalarının hastalık şiddeti, Hurley evrelemesi ve IHS4 skoru kullanılarak değerlendirilmiştir. Hurley evrelerine göre dağılım incelendiğinde, hastaların %28,1'i evre I, %43,8'i evre II ve %28,1'i evre III olarak sınıflandırılmıştır. Özkur ve ark. tarafından yapılan ulusal çok merkezli çalışmada da hastaların %23,5'inin Hurley evre I, %45,5'inin evre II ve %31'inin evre III olduğu

bildirilmiştir (234). Yüksel ve ark.'nın çalışmasında ise hastaların %32,2'si evre I, %56,7'si evre II ve yalnızca %11,1'i evre III'te yer almaktadır (235). Bu durum, üçüncü basamak sağlık kuruluşunda yürütülen çalışmamıza başvuran hastaların daha ileri evre hastalar olmasıyla açıklanabilir. Hasta grubunda IHS4 skoruna göre hastalık şiddeti değerlendirildiğinde ise 14 (%43,7) hasta hafif, 12 (%37,5) hasta orta, 6 (%18,8) hasta ise şiddetli grupta yer almaktaydı. Çalışmamızda, Hurley evresi ile IHS4 skoru arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($r=0,529$; $p=0,002$, $p<0,05$). Benzer şekilde, tutulan anatomik bölge sayısı ile IHS4 skoru arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($r=0,466$; $p=0,007$, $p<0,05$). Bu bulgular IHS4'ün hastalığın klinik yaygınlığını niceliksel ve duyarlı bir şekilde yansıttığını desteklemektedir.

Hidradenitis suppurativa patogeneğinde sigaranın önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Çalışmamızda da HS hastalarının %75'inin aktif sigara içicisi olduğu görüldü. Literatürde, HS hastalarında aktif sigara kullanım oranlarının %88,9'a kadar ulaştığını bildiren çalışmalar mevcuttur (241). Ayrıca çalışmamızda sigara paket-yıl öyküsü hasta grubunda ($12,7 \pm 12,8$), kontrol grubuna ($4,3 \pm 7,4$) kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Ancak, Hurley evresi ile sigara kullanımı ve sigara paket-yıl öyküsü arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgular ile sigara; hastalığın başlangıç sürecinde güçlü bir tetikleyici risk faktörü olarak düşünülebilir.

Günümüzde, alkol kullanımının HS üzerindeki etkilerine dair veriler sınırlı ve çelişkilidir. Çeşitli çalışmalarda, HS hastalarında alkol ve madde kullanım bozukluklarının genel popülasyona kıyasla daha sık izlendiği bildirilmiştir (242-244). Ancak, alkol kullanımının hastalığın klinik seyri üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (245-247). Çalışmamızda ise alkol kullanımı kontrol grubunda (%60) hasta grubuna (%34,4) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olarak daha sık bulunmuştur ($p=0,036$, $p<0,05$).

Çalışmamızda HS hastalarının VKİ ortalaması kontrol grubuna kıyasla yüksekti ($29,2 \pm 6,5$ kg/m² vs. $25,7 \pm 3,7$ kg/m²; $p<0,05$). Çalışma grupları oluşturulurken, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirme yapılmış, VKİ açısından da benzerlik sağlanması hedeflenmiştir. Ancak HS hastalarında obezite sıklığının genel popülasyona göre belirgin şekilde yüksek olması nedeniyle benzer VKİ'ye sahip

kontrol grubu oluşturmamıştık. Bu durum çalışmamızın bir kısıtlılığı gibi görünse de, hasta grubunun büyük ölçüde kilolu bireylerden oluşmasına rağmen, ateroskleroz açısından kullandığımız görüntüleme metodları ile iki grup arasında zaten istatistiksel anlamlı fark yoktu. Bununla birlikte, gruplar arası farkı en aza indirmek için VKİ dağılımının mümkün olduğunca yakın tutulmasına özen gösterilmiştir. Hem hasta hem kontrol grubu VKİ ortalamaları DSÖ kriterlerine göre fazla kilolu olarak saptanmıştır. HS ile obezite arasındaki ilişki, daha önce birçok çalışmada ortaya konmuş olup, obezitenin yalnızca mekanik sürtünme ve terlemeyi artırmakla kalmayıp, aynı zamanda inflamatuvar yanıtı da güçlendirerek HS patogeneze katkıda bulunduğu ve hastalık şiddetini arttırdığı bilinmektedir (1, 116). Nitekim, Asya, Avrupa ve Amerika’da yapılmış bir meta-analizde, HS hastalarının obez olma olasılığının genel popülasyona kıyasla yaklaşık dört kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (61). Bu veriler doğrultusunda çalışmamızda da gözlenen yüksek VKİ değerleri, HS’nin obeziteyle yakın ilişkisini desteklemektedir. Bununla birlikte, çalışmamızda VKİ ile hastalık şiddeti (Hurley evresi ve IHS4 skoru) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum, obezitenin HS gelişiminde önemli bir risk faktörü olmasına rağmen, hastalığın klinik şiddetini değerlendirmek için tek başına bir belirleyici olmayabileceğini, hastalığın ilerleyici seyrinde başka faktörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir.

Çalışma grubundaki 32 HS hastasının 14’ünde (%43,8) ailede HS öyküsü mevcuttu. Literatür verileri incelendiğinde çalışma bulgularımıza benzer şekilde, HS hastalarının yaklaşık üçte birinde ailede HS öyküsü saptanmıştır (52). Hastalığın etiyopatogenezinde genetik yatkınlığın önemli bir rol oynadığı kabul edilmektedir ve bu yatkınlık yalnızca hastalığın gelişimiyle değil, aynı zamanda erken başlangıç ve daha yaygın tutulum ile de ilişkilendirilmiştir (53). Çalışmamızda da, aile öyküsü olan hastalarda ortalama IHS4 skoru daha yüksek olup (8,1), aile öyküsü olmayanlara (5,6) göre bu skor yüksekliği fark yaratmamıştı.

Çalışma grubu komorbiditeler açısından değerlendirildiğinde HS hastalarının %78,1’inde eşlik eden en az bir ek hastalık saptanmıştır. Bu oran, kontrol grubunda %40 olarak bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,01$). En sık eşlik eden hastalık pilonidal sinüs olup, HS hastalarının %46,9’unda izlenmiştir. Hastaların %12,5’inde şiddetli akne öyküsü mevcuttu. Ayrıca, HS

grubunda 2 hastada diyabetes mellitus, 1 hastada hipertansiyon ve 1 hastada hiperlipidemi saptanmıştır. Aynı zamanda geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri içerisinde bulunan bu komorbiditeler açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Pilonidal sinüs ve akne gibi foliküler oklüzyonla ilişkili durumların HS hastalarında yüksek oranda görülmesi, bu hastalıkların patogenezinde ortak inflamatuvar ve genetik mekanizmaların rol oynadığını desteklemektedir. Nitekim HS; pilonidal sinüs, disektan folikülit ve akne konglobata ile birlikte foliküler oklüzyon tetradı içerisinde yer almaktadır (32). Bununla birlikte, DM, HT ve dislipidemi gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmaması, KİMK, FİMK ve plak varlığına dair değerlendirme yapabilmemiz açısından önemli bir avantaj sağlamıştır. Bu durum, çalışmamızda HS'nin vasküler etkilerinin, klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak değerlendirilmesine olanak tanımıştır.

Çalışmamızda, her iki cinsiyette de en sık tutulum aksiller ve inguinal bölgelerde gözlenmiştir. Bu anatomik bölgelerdeki tutulum sıklığı açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Erkek hastalarda en sık tutulum sırasıyla aksiller, inguinal, gluteal bölge ve skalpte izlenirken; kadın hastalarda sırasıyla inguinal, aksiller, submamaryan/intermamaryan ve gluteal bölgelerde saptanmıştır. Submamaryan tutulum yalnızca kadın hastalarda gözlenmiş olup; cinsiyetler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,020$, $p<0,05$). Literatürde kadın hastalarda en sık tutulum bölgeleri perine, uyluk iç yüzü, aksilla ve submamaryan/intermamaryan bölgeler iken, erkek hastalarda aksilla, perianal, perineal ve intergluteal bölgelerin daha sık etkilendiği bildirilmiştir (119, 248).

Hidradenitis suppurativa, yalnızca deriye sınırlı bir hastalık olmayıp, sistemik inflamasyonun eşlik ettiği kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bu bağlamda, çalışmamızda CRP ve ESH düzeyleri hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılmış, her iki inflamasyon belirtecinin de HS hastalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,002$). Bu bulgu, HS hastalarında süregelen subklinik inflamasyonun varlığına işaret etmektedir. Çalışmamızda CRP düzeyi, IHS4 hastalık şiddeti ile karşılaştırıldığında, şiddetli hastalarda CRP düzeyleri daha yüksek bulunmuş ve bu ilişki istatistiksel olarak

anlamli saptanmıştır ($p=0,030$, $p<0,05$). Post-hoc analizler bu farkın özellikle hafif ve orta şiddetli hastalık grupları arasında belirgin olduğunu göstermiştir ($p=0,025$, $p<0,05$). Literatürde de benzer yönde veriler mevcuttur. Çeşitli  alışmalarda, HS hastalarında serum CRP düzeylerinin kontrol gruplarına kıyasla anlamli şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir (249). Örneğin, Riis ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, HS hastalarında CRP düzeylerinin yalnızca kontrol grubuna göre yüksek olmakla kalmayıp, aynı zamanda artan Hurley evresi ile de pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (250). Benzer şekilde, Hessam ve ark.'nın çalışmasında da CRP düzeylerinin, hastalığın şiddetini yansıtan bağımsız bir prediktör olduğu ve özellikle Hurley evre III hastalarda belirgin şekilde arttığı vurgulanmıştır (251). Ancak  alışmamızda, Hurley evreleri ile CRP ve ESH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamli bir fark saptanmamıştır. Tüm bu veriler doğrultusunda, HS hastalarında inflamatuvar yükün değerlendirilmesinde, statik bir evreleme sistemi olan Hurley evrelemesi yerine, IHS4 skoru gibi daha dinamik hastalık şiddeti değerlendirme sistemleriyle birlikte CRP gibi inflamatuvar belirteçlerin kullanılması daha duyarlı ve anlamli olabileceği düşünülmektedir.

Son yıllarda yapılan geniş ölçekli epidemiyolojik  alışmalar, HS'de g r len kronik inflamasyonun sistemik düzeyde önemli etkileri olduğunu ortaya koymuştur. Bu bağlamda en çarpıcı bulgulardan biri, HSnin artmış kardiyovasküler hastalık riskiyle olan güçlü ilişkisidir. Egeberg ve ark.'nın 2016 yılında yayımladığı popülasyon temelli kohort çalışmasında, HS hastalarının miyokardiyal infarktüs, iskemik inme ve kardiyovasküler mortaliteler açısından anlamli şekilde artmış risk taşıdığı gösterilmiştir. Dahası, HS hastaları şiddetli psoriasis hastalarıyla karşılaştırıldığında dahi daha yüksek kardiyovasküler mortalite riski taşımaktadır (14). Öte yandan, inflamatuvar deri hastalıklarının vasküler endotelde disfonksiyona neden olabileceği ve bunun da aterosklerotik süreci tetikleyebileceği bilinmektedir. Kronik inflamasyonun, damar duvarında kalınlaşma, arteriyel sertlik ve plak oluşumu gibi subklinik vasküler değişikliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (252). Söz konusu değişikliklerin non-invaziv görüntüleme yöntemleriyle saptanabilmesi, HS gibi kronik inflamatuvar hastalıklardaki KVH riskinin erken değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır.

Çalışmamızda bu amaçla incelenen KİMK değerleri ve karotis plak varlığı açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ortalama KİMK değeri hasta grubunda $0,55 \pm 0,12$ mm, kontrol grubunda ise $0,53 \pm 0,09$ mm olarak saptanmış; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0,467$, $p>0,05$). Ayrıca hasta grubunda 4 (%12,5), kontrol grubunda ise 1 (%2,9) bireyde karotis arterde protüberan tipte plak saptanmış; bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, klinik açıdan dikkat çekici bulunmuştur. Öte yandan, çalışmamız ile elde ettiğimiz bulguların aksine, González-López ve ark.'nın yaptığı çalışmada, KİMK değerleri HS hastalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunmuş ($0,615 \pm 0,097$ mm vs. $0,578 \pm 0,098$ mm; $p=0,012$, $p<0,05$), karotis plaklarının ise daha sık izlendiği bildirilmiştir (%30,9 vs. %22,1). Aynı çalışmada yapılan multivaryant regresyon analizinde HS, karotis plak varlığı ile ilişkili bulunmuştur (OR: 2,99, $p=0,013$) (16). Benzer şekilde, Pascual ve ark.'nın çalışmasında HS hastalarında subklinik ateroskleroz prevalansının kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu belirtilmiş (%30,6 vs. %16,1) ancak bu fark 40 yaş ve üzeri bireylerde istatistiksel olarak anlamlı hale gelmiştir (253). Çalışmamızda bu yönde anlamlı bir fark izlenmemiş olmasının olası nedenlerinden biri, hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamasının önceki çalışmalara göre daha düşük olması olabilir (hasta grubu: 32,7; kontrol grubu: 32,5). Nitekim González-López ve ark.'nın çalışmasında yaş ortalaması HS hastalarında 42,4, Pascual ve ark.'nın çalışmasında ise 40,6 olarak bildirilmiştir (16, 253). Pascual ve ark.'nın yaptığı alt grup analizinde, HS ile subklinik ateroskleroz arasındaki ilişkinin yalnızca 40 yaş ve üzeri hastalarda anlamlı hale gelmesi, yaşın ateroskleroz üzerindeki etkisini pekiştiren bir bulgudur (253). Yaş, aterosklerotik sürecin en temel belirleyicilerinden biri olup, daha genç bireylerde vasküler değişiklikler henüz erken evrede olabilir ve görüntüleme yöntemleriyle saptanamayabilir. Nitekim, çalışmamızda karotis plağı saptanan tüm HS hastaları ($n=4$) ve kontrol grubundaki tek bireyin de 40 yaşın üzerinde olması ve hem hasta hem de kontrol grubunda yaş ve KİMK arasında bir korelasyon saptamamız, aterosklerotik değişikliklerin yaşla yakından ilişkili olduğunu destekler niteliktedir. Bununla birlikte çalışmamızda, hasta grubunda diyabetes mellitus ve hipertansiyon gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrol grubuna benzer oranlarda

görülmesi de subklinik ateroskleroz göstergeleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamasında etkisi olmuş olabilir.

Geleneksel olarak KİMK, aterosklerozun erken göstergesi olarak kullanılsa da; bazı çalışmalarda kardiyovasküler olayları öngörmedeki duyarlılığının sınırlı olduğu gösterilmiştir. Özellikle Amerikan Kardiyoloji Koleji [American College of Cardiology (ACC)] ve Amerikan Kalp Derneği [American Heart Association (AHA)] tarafından yayımlanan kılavuzlarda, KİMK ölçümünün artık kardiyovasküler risk sınıflamasında rutin olarak önerilmediği belirtilmiştir (19). Bu nedenle, son dönemde aterosklerozun erken saptanmasına yönelik çalışmalarda femoral arter değerlendirmesi ön plana çıkmıştır. Laclaustra ve ark. tarafından yapılan çalışmada, 40-59 yaş arası 1.423 sağlıklı erkek bireyde karotis ve femoral arterlerde subklinik plaklar ile koroner arter kalsiyum skoru birlikte değerlendirilmiştir. Çalışmada, subklinik aterosklerozun en sık femoral arterlerde saptandığı gösterilmiş (%54), bunu koroner kalsifikasyon (%38) ve karotis plakları (%34) izlemiştir. Ayrıca, femoral plakların geleneksel kardiyovasküler risk faktörleriyle olan ilişkisi, karotis plaklarına kıyasla daha güçlü bulunmuştur (254). Bu bulguları destekleyen bir diğer önemli çalışma, Dalager ve ark. tarafından gerçekleştirilen postmortem çalışmadır. Bu çalışmada, 20-82 yaş arası 100 bireyin otopsilerinde sol anterior inen koroner arter, sağ koroner arter, bilateral karotis ve yüzeysel femoral arterlerinden alınan histolojik kesitler mikroskopik olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler, femoral arterde aterosklerotik plak gelişiminin karotis ve koroner arterlere kıyasla daha geç başladığını; ancak bir bireyde femoral plak varlığı saptandığında, neredeyse her zaman koroner arterlerde de plak bulunduğunu göstermiştir. Özellikle genç yaş grubunda femoral plak tespit edilmesi, sistemik ateroskleroza yatkınlık ve koroner ölüm riskine işaret eden bir uyarıcı bulgu olarak değerlendirilmiştir (255). Bu veriler, femoral arterin sistemik ateroskleroz ve kardiyovasküler mortalite açısından anlamlı bir belirteç olabileceğini göstermektedir. Bu doğrultuda, inflamatuvar hastalıklarda subklinik damar tutulumu araştırılırken femoral arterin görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilmesi, kardiyovasküler riski saptamak açısından değerli bir strateji haline gelmiştir.

Tarafımızca yapılan literatür taramasında, HS hastalarında femoral arter düzeyinde subklinik aterosklerozu değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanmamış olup; bu nedenle, benzer kronik inflamatuvar özellikler taşıyan psoriasis vulgaris

hastalarında yapılmış olan çalışmalar incelenmiştir. Bu açıdan, psoriasis hastalarında yapılan iki çalışma dikkate değerdir. Gonzalez-Cantero ve ark.'nın çalışmasında, orta ve şiddetli psoriasis hastalarında karotis ve femoral arterlerde plak varlığı ultrasonografi ile değerlendirilmiştir. Psoriasisli hastalarda, femoral plak prevalansının kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmış; ayrıca hasta grubunda femoral plakların, karotis plaklarına oranla yaklaşık iki kat daha sık izlendiği bildirilmiştir. Benzer şekilde, Ngo ve ark.'nın çalışmasında psoriasis vulgaris tanılı 40 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 40 sağlıklı birey karşılaştırılmıştır. Çalışmada, femoral plak prevalansı psoriasis grubunda %32,5, kontrol grubunda ise %10 olarak saptanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca, hasta grubunda femoral plak varlığı ile yaş, sigara kullanımı ve hipertansiyon arasında anlamlı ilişkiler gösterilmiş ancak; yapılan multivaryant regresyon analizinde ise yalnızca hipertansiyon bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Öte yandan, bu çalışmada FİMK değerleri kontrol grubunda hasta grubuna kıyasla daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (256). Bu çalışmalar ışığında, psoriasis gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda femoral plak varlığı, kardiyovasküler riskin erken bir göstergesi olabilirken, FİMK tek başına bu riski yansıtmayabilir.

Çalışmamızda, HS hastalarında femoral arterde subklinik aterosklerotik değişiklikler incelenmiş olup; hem FİMK hem de femoral plak varlığı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Çalışma grubunda sağ, sol, ortalama FİMK değerleri açısından, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hasta ve kontrol grubundaki hiçbir katılımcıda femoral plak da mevcut değildi. Hasta grubunda sağ, sol, ortalama FİMK değerleri ile IHS4 skoru, hastalık süresi, yaş, VKİ, sigara paket-yıl öyküsü, inflamatuvar belirteçler ve metabolik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon da saptanmadı. Buna karşın, kontrol grubunda yaş ile sağ FİMK, sol FİMK ve ortalama FİMK değerleri arasında; sigara paket-yıl öyküsü ile yalnızca sağ FİMK arasında anlamlı pozitif korelasyonlar bulunmuştur. Dalager ve ark.'nın çalışmasında da vurgulandığı üzere, femoral arterde aterosklerotik değişiklikler karotis ve koroner arterlere kıyasla daha geç başladığından, çalışmamızda yer alan nispeten genç hasta grubunda bu değişikliklerin henüz gelişmemiş veya tespit edilebilecek düzeye ulaşmamış olması muhtemeldir (255).

Çalışmamızda hastalık şiddetini yansıtan Hurley evreleri ve IHS4 skoru ile KİMK ve FİMK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum, vasküler düzeydeki subklinik değişikliklerin yalnızca mevcut hastalık aktivitesinden değil, aynı zamanda yaş, kilo ve eşlik eden diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden de etkilenebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda karotis arterde plak tespit edilen HS hastalarının, plak saptanmayanlara kıyasla anlamlı şekilde daha ileri yaşta oldukları, daha yüksek sigara paket-yıl öyküsüne ve total kolesterol düzeyine sahip oldukları bulunmuştur. Ayrıca, hasta grubunda ortalama KİMK değerleri ile yaş, sigara paket-yıl öyküsü ve HbA1c düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyonlar saptanmıştır. Bu bulgular ileri yaş, sigara kullanımı, hiperlipidemi, DM gibi klasik kardiyovasküler risk faktörlerinin, HS hastalarında da subklinik aterosklerotik değişikliklerle ilişkili olabileceğini göstermektedir. Kontrol grubunda ise ortalama KİMK değerleri ile yaş, VKİ ve trigliserid düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Literatürde, artmış KİMK ve plak varlığı ile ilişkili risk faktörleri arasında ileri yaş, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabet ve sigara kullanımı yer almaktadır (257).

Çalışmamız, tek merkezli ve kesitsel bir tasarıma sahip olması nedeniyle bazı kısıtlılıklar içermektedir. Öncelikle, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması elde edilen verilerin genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Ayrıca, çalışma grubumuzun geniş bir yaş aralığını temsil etmemesi, özellikle yaşla birlikte artış gösterdiği bilinen aterosklerotik değişikliklerin saptanamamasında kısıtlayıcı bir etken olabilir. Çalışma grubunun yaş ortalaması 32,6 olup, katılımcıların nispeten genç gruptan seçilmiş olması nedeniyle karotis ve femoral arter görüntülemelerinde muhtemelen ateroskleroza yatkınlık oluşturacak bulgular saptamadık. Çalışma grubunun kilo ortalamasının da obezite sayılabilecek değerlerin altında kalmasının da bu sonucun oluşmasına muhtemelen katkı sağlamış olabileceğini düşünüyoruz. Çalışmanın kesitsel tasarımı, HS'nin ilerleyici seyrini, tedavi yanıtlarını ve süreç içerisindeki laboratuvar ile görüntüleme bulgularındaki değişiklikleri değerlendirme açısından bir kısıtlılık oluşturmuştur.

Çalışmamızda, HS hastalarında CRP ve ESH gibi sistemik inflamatuvar belirteçler kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş olsa da; KİMK, FİMK ve plak varlığı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir

fark saptanmamıştır. Bu bulgular, literatürde sıkça vurgulanan HS'ye bağlı artmış kardiyovasküler riskin, doğrudan hastalığın kendisinden ziyade, HS'ye sıklıkla eşlik eden obezite, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi geleneksel risk faktörleriyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışma grubumuzda diyabetes mellitus, hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin hasta ve kontrol grupları arasında benzer oranlarda görülmesi dikkat çekicidir. Ayrıca, glukoz, insülin, HOMA-IR, lipid profili ve HbA1c düzeyleri açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. (tümü için $p>0,05$). Bununla birlikte, çalışma grubumuzdaki bireylerin nispeten genç yaşta olması da aterosklerotik süreçlerin görüntüleme yöntemleriyle henüz saptanabilir düzeye ulaşmadığını akla getirmektedir.

6. SONUÇ

- Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla, HS hastalarında ultrasonografik yöntemlerle hem karotis hem de femoral arter düzeyindeki subklinik aterosklerozun birlikte değerlendirildiği ilk çalışmadır.
- Çalışmamıza klinik olarak HS tanısı alan 32 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş, geçirilmiş majör kardiyovasküler olay öyküsü olmayan 35 sağlıklı gönüllü dahil edildi.
- Hasta grubunda VKİ ortalaması $29,2 \pm 6,5$ ve kontrol grubunda VKİ ortalaması $25,7 \pm 3,7$ olarak hesaplanmış olup, her iki grubun ortalaması da obezite sınırlarının altında saptandı. Ortalama VKİ değerleri hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu.
- Diyabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperlipidemi sıklığı açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
- Hasta grubunun ortalama CRP ve ESH düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu bulgular HS’de eşlik eden inflamatuvar sürecin yalnızca deriye sınırlı olmadığını, sistemik düzeyde bir inflamatuvar aktivitenin söz konusu olduğunu desteklemektedir.
- Hasta grubu, IHS4 hastalık şiddetine göre hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırıldığında, CRP düzeyleri arasında anlamlı bir fark olduğu görülmüştür. Özellikle hafif ve orta şiddetli gruplar karşılaştırıldığında bu fark daha belirgindir. Bu bulgu, HS’de hastalık şiddeti arttıkça sistemik inflamasyonun da paralel şekilde artış gösterdiğine işaret etmektedir.
- Glukoz, insülin, HOMA-IR, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid ve HbA1c düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir.
- Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, sağ, sol, ortalama KİMK ve FİMK değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
- Çalışmamızda, karotis plak varlığı HS hastalarının 4’ünde (%12,5) saptanırken, kontrol grubundaki bireylerin yalnızca 1’inde (%2,9) tespit edilmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında karotis arter plak varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- Hasta grubunda ortalama KİMK değerleri ile yaş, sigara paket-yıl öyküsü ve HbA1c arasında anlamlı bir korelasyon saptandı. Kontrol grubunda ise

ortalama KİMK değerleri ile yaş, VKİ ve trigliserid düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon izlendi.

- Hasta grubunda karotis arter plağı saptanan bireylerde, sigara paket-yıl öyküsü ve total kolesterol düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu izlendi.
- Çalışmamızda, hasta ve kontrol grupları arasında KİMK, FİMK ve plak varlığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürde HS hastalarında kardiyovasküler hastalık riskinin arttığını gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte, elde ettiğimiz veriler bu riskin HS'nin kendisinden ziyade; ileri yaş, obezite, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim çalışmamızda da hasta grubunun yaş ortalamasının genç olması ve geleneksel risk faktörleri açısından kontrol grubuna benzer özellikler göstermesi, bu hipotezimizi destekler niteliktedir.
- Erken yaş, aterosklerotik süreç için önemli bir koruyucu faktördür. Bu nedenle HS hastalarının erken tanı alması ve tedavi edilmesi, ateroskleroz gibi uzun vadede gelişebilecek komorbiditelerin ve kardiyovasküler olayların önüne geçilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Bu bağlamda özellikle kilo kontrolü, sigarayı bırakma gibi yaşam tarzı değişikliklerinin HS hastalarında kardiyovasküler riskin azaltılmasında koruyucu bir strateji olarak benimsenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.
- Hidradenitis suppurativada izlenen kronik inflamasyonun aterosklerotik süreci tetikleyebileceği literatürde bildirilmiş olsa da çalışmamızdaki nispeten genç yaş grubunda bu etkinin, ultrasonografi gibi görüntüleme yöntemleriyle saptanabilir düzeye ulaşmadığı düşünülmektedir. Ancak, HS'deki sistemik inflamatuvar yükün zamanla kardiyovasküler riski artırabileceği göz önüne alındığında, hastaların uzun dönem izleminde kardiyovasküler hastalıklar açısından dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.
- Çalışmamızın küçük bir örneklem grubuyla yürütülmüş olması ve daha çok genç bireyleri içermesi nedeniyle; HS ile ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkinin daha net ortaya konabilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Wolk K, Join-Lambert O, Sabat R. Aetiology and pathogenesis of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2020;183(6):999-1010.
2. Posso-De Los Rios CJ, Sarfo A, Ghias M, Alhusayen R, Hamzavi I, Lowes MA, et al. Proceeding report of the third symposium on Hidradenitis Suppurativa advances (SHSA) 2018. *Exp Dermatol*. 2019;28(7):769-75.
3. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(4):539-61; quiz 62-3.
4. Margesson LJ, Danby FW. Hidradenitis suppurativa. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28(7):1013-27.
5. Garg A, Neuren E, Cha D, Kirby JS, Ingram JR, Jemec GBE, et al. Evaluating patients unmet needs in hidradenitis suppurativa: Results from the Global Survey Of Impact and Healthcare Needs (VOICE) Project. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(2):366-76.
6. Kimball AB, Crowley JJ, Papp K, Calimlim B, Duan Y, Fleischer AB, et al. Baseline patient-reported outcomes from UNITE: an observational, international, multicentre registry to evaluate hidradenitis suppurativa in clinical practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(6):1302-8.
7. Mac Mahon J, Kirthi S, Byrne N, OGrady C, Tobin AM. An Update on Health -Related Quality of Life and Patient-Reported Outcomes in Hidradenitis Suppurativa. *Patient Relat Outcome Meas*. 2020;11:21-6.
8. Pink AE, Simpson MA, Desai N, Trembath RC, Barker JNW. gamma-Secretase mutations in hidradenitis suppurativa: new insights into disease pathogenesis. *J Invest Dermatol*. 2013;133(3):601-7.
9. 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.
10. 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.
11. Gold DA, Reeder VJ, Mahan MG, Hamzavi IH. The prevalence of metabolic syndrome in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(4):699-703.
12. 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.
13. Tzellos T, Zouboulis CC, Gulliver W, Cohen AD, Wolkenstein P, Jemec GB. Cardiovascular disease risk factors in patients with hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Dermatol*. 2015;173(5):1142-55.
14. Egeberg A, Gislasen 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.

15. Ras RT, Streppel MT, Draijer R, Zock PL. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013;168(1):344-51.
16. Gonzalez-Lopez MA, Hernandez JL, Lacalle M, Mata C, Lopez-Escobar M, Lopez-Mejias R, et al. Increased prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with hidradenitis suppurativa (HS). *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(2):329-35.
17. Sanchez-Diaz M, Salvador-Rodriguez L, Montero-Vilchez T, Martinez-Lopez A, Arias-Santiago S, Molina-Leyva A. Cumulative Inflammation and HbA1c Levels Correlate with Increased Intima-Media Thickness in Patients with Severe Hidradenitis Suppurativa. *J Clin Med.* 2021;10(22).
18. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA.* 2012;308(8):796-803.
19. Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S49-73.
20. Paul TK, Chen W, Srinivasan SR, He J, Berenson GS. Contrast of the impact of multiple cardiovascular risk factors on the femoral and carotid intima-media thickness in asymptomatic young adults: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis.* 2011;216(2):359-64.
21. Soneye MA, Adekanmi AJ, Obajimi MO, Aje A. Intima-media thickness of femoral arteries and carotids among an adult hypertensive Nigerian population: A case-control study to assess their use as surrogate markers of atherosclerosis. *Ann Afr Med.* 2019;18(3):158-66.
22. Nicolaides AN, Panayiotou AG, Griffin M, Tyllis T, Bond D, Georgiou N, et al. Arterial Ultrasound Testing to Predict Atherosclerotic Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(20):1969-82.
23. Zouboulis CC, Del Marmol V, Mrowietz U, Prens EP, Tzellos T, Jemec GB. Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa: Criteria for Diagnosis, Severity Assessment, Classification and Disease Evaluation. *Dermatology.* 2015;231(2):184-90.
24. Gonzalez-Lopez MA. Hidradenitis suppurativa. *Med Clin (Barc).* 2024;162(4):182-9.
25. Dessinioti C, Katsambas A, Antoniou C. Hidradenitis suppurativa (acne inversa) as a systemic disease. *Clin Dermatol.* 2014;32(3):397-408.
26. Adelon NP. Dictionnaire de médecine: ou, Répertoire général des sciences médicales considérées sous le rapport théorique et pratique: Béchét; 1840.
27. Verneuil A. De l'hidrosadenite phlegmoneuse et des abcès sudoripares: P. Asselin; 1864.
28. Verneuil A. Etudes sur les tumeurs de la peau; de quelques maladies des glandes sudoripares. *Arch Gen Med.* 1854;4(447):693.
29. Schiefferdecker P. Die Hautdrüsen des Menschen und der Säugetiere, ihre Bedeutung sowie die Muscularis sexualis. *Zoologica.* 1922;75:1-52.
30. RR K. Unusual pyodermas (hidrosadenitis suppurativa, acne conglobata, dissecting cellulitis of the scalp). *Minnesota Medicine.* 1951;34(4):319-25; passim.

31. Pillsbury D, Shelley W, Kligman A. Bacterial infections of the skin. *Dermatology*. 1956;1:482-9.
32. Plewig G, Kligman AM. *Acne: morphogenesis and treatment*: Springer Science & Business Media; 2012.
33. Plewig G, Steger M. Acne inversa (alias acne triad, acne tetrad, or hidradenitis suppurativa) In: Marks R, Plewig G. *Acne and related disorders*. 1989:343-57.
34. Fimmel S, Zouboulis CC. Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Dermatoendocrinol*. 2010;2(1):9-16.
35. Kirsten N, Zander N, Augustin M. Prevalence and cutaneous comorbidities of hidradenitis suppurativa in the German working population. *Arch Dermatol Res*. 2021;313(2):95-9.
36. Theut Riis P, Pedersen OB, Sigsgaard V, Erikstrup C, Paarup HM, Nielsen KR, et al. Prevalence of patients with self-reported hidradenitis suppurativa in a cohort of Danish blood donors: a cross-sectional study. *Br J Dermatol*. 2019;180(4):774-81.
37. Ingram JR, Jenkins-Jones S, Knipe DW, Morgan CLI, Cannings-John R, Piguet V. Population-based Clinical Practice Research Datalink study using algorithm modelling to identify the true burden of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2018;178(4):917-24.
38. Calao M, Wilson JL, Spelman L, Billot L, Rubel D, Watts AD, et al. Hidradenitis Suppurativa (HS) prevalence, demographics and management pathways in Australia: A population-based cross-sectional study. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200683.
39. Delany E, Gormley G, Hughes R, McCarthy S, Kirthi S, Markham T, et al. A cross-sectional epidemiological study of hidradenitis suppurativa in an Irish population (SHIP). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(3):467-73.
40. 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.
41. Dessinioti C, Tzanetakou V, Zisimou C, Kontochristopoulos G, Antoniou C. A retrospective study of the characteristics of patients with early-onset compared to adult-onset hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol*. 2018;57(6):687-91.
42. Aparicio Martins I, Figueira Vilela B, Cabete J. Diagnostic Delay in Hidradenitis Suppurativa: Still an Unsolved Problem. *Skin Appendage Disord*. 2024;10(2):129-32.
43. 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.
44. Ingram JR. The epidemiology of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2020;183(6):990-8.
45. Shih T, Seivright JR, McKenzie SA, Harview CL, Truong AK, Shi VY, et al. Gender differences in hidradenitis suppurativa characteristics: A retrospective cohort analysis. *Int J Womens Dermatol*. 2021;7(5Part B):672-4.
46. Elzawawi KE, Elmakaty I, Habibullah M, Ahmed MB, Al Lahham S, Al Harami S, et al. Hidradenitis suppurativa and its association with obesity, smoking, and diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Int Wound J*. 2024;21(9):e70035.

47. Abu Rached N, Gambichler T, Dietrich JW, Ocker L, Seifert C, Stockfleth E, et al. The Role of Hormones in Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23).
48. Nielsen VW, Thomsen SF, Naik HB. Hidradenitis suppurativa pathogenesis: Extrinsic factors. *J Am Acad Dermatol.* 2024;91(6S):S17-S21.
49. Pace NP, Mintoff D, Borg I. The Genomic Architecture of Hidradenitis Suppurativa-A Systematic Review. *Front Genet.* 2022;13:861241.
50. van Straalen KR, Prens EP, Willemsen G, Boomsma DI, van der Zee HH. Contribution of Genetics to the Susceptibility to Hidradenitis Suppurativa in a Large, Cross-sectional Dutch Twin Cohort. *JAMA Dermatol.* 2020;156(12):1359-62.
51. Jfri AH, OBrien EA, Litvinov IV, Alavi A, Netchiporouk E. Hidradenitis Suppurativa: Comprehensive Review of Predisposing Genetic Mutations and Changes. *J Cutan Med Surg.* 2019;23(5):519-27.
52. Ingram JR. The Genetics of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin.* 2016;34(1):23-8.
53. 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.
54. Gonzalez-Manso A, Agut-Busquet E, Romani J, Vilarrasa E, Bittencourt F, Mensa A, et al. Hidradenitis Suppurativa: Proposal of Classification in Two Endotypes with Two-Step Cluster Analysis. *Dermatology.* 2021;237(3):365-71.
55. Wolfe MS. Unraveling the complexity of gamma-secretase. *Semin Cell Dev Biol.* 2020;105:3-11.
56. Vural S, Baumgartner M, Lichtner P, Eckstein G, Hariry H, Chen WC, et al. Investigation of gamma secretase gene complex mutations in German population with Hidradenitis suppurativa designate a complex polygenic heritage. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(6):1386-92.
57. Melnik BC, Plewig G. Impaired Notch-MKP-1 signalling in hidradenitis suppurativa: an approach to pathogenesis by evidence from translational biology. *Exp Dermatol.* 2013;22(3):172-7.
58. Bukvic M, Moksos Z, Mise J, Balic A, Marinovic B. Understanding the Relationship Between Smoking and Hidradenitis Suppurativa. *Acta Dermatovenereol Croat.* 2020;28(1):9-13.
59. Acharya P, Mathur M. Hidradenitis suppurativa and smoking: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(4):1006-11.
60. 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.
61. Choi F, Lehmer L, Ekelem C, Mesinkovska NA. Dietary and metabolic factors in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa: a systematic review. *Int J Dermatol.* 2020;59(2):143-53.
62. Mintoff D, Agius R, Benhadou F, Das A, Frew JW, Pace NP. Obesity and hidradenitis suppurativa: targeting meta-inflammation for therapeutic gain. *Clin Exp Dermatol.* 2023;48(9):984-90.
63. Krajewski PK, Matusiak L, Szepietowski JC. Adipokines as an important link between hidradenitis suppurativa and obesity: a narrative review. *Br J Dermatol.* 2023;188(3):320-7.

64. Lorite-Fuentes I, Montero-Vilchez T, Arias-Santiago S, Molina-Leyva A. Potential Benefits of the Mediterranean Diet and Physical Activity in Patients with Hidradenitis Suppurativa: A Cross-Sectional Study in a Spanish Population. *Nutrients*. 2022;14(3).
65. Fernandez JM, Hendricks AJ, Thompson AM, Mata EM, Collier EK, Grogan TR, et al. Menses, pregnancy, delivery, and menopause in hidradenitis suppurativa: A patient survey. *International Journal of Womens Dermatology*. 2020;6(5):368-71.
66. Masson R, Shih T, Jeong C, Shi VY, Hsiao JL. Hormonal Treatments in Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. *J Drugs Dermatol*. 2023;22(8):785-94.
67. Salvador-Rodriguez L, Montero-Vilchez T, Arias-Santiago S, Molina-Leyva A. Paradoxical Hidradenitis Suppurativa in Patients Receiving TNF-alpha Inhibitors: Case Series, Systematic Review, and Case Meta-Analysis. *Dermatology*. 2020;236(4):307-13.
68. Frew JW, Vekic DA, Woods JA, Cains GD. Drug-associated hidradenitis suppurativa: A systematic review of case reports. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):217-9 e2.
69. McCarthy S, Barrett M, Kirthi S, Pellanda P, Vlckova K, Tobin AM, et al. Altered Skin and Gut Microbiome in Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol*. 2022;142(2):459-68 e15.
70. Ring HC, Sigsgaard V, Thorsen J, Fuursted K, Fabricius S, Saunte DM, et al. The microbiome of tunnels in hidradenitis suppurativa patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(9):1775-80.
71. Moran B, Smith CM, Zaborowski A, Ryan M, Karman J, Dunstan RW, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome reduces inflammation in hidradenitis suppurativa skin. *Br J Dermatol*. 2023;189(4):447-58.
72. Naik HB, Nassif A, Ramesh MS, Schultz G, Piguet V, Alavi A, et al. Are Bacteria Infectious Pathogens in Hidradenitis Suppurativa? Debate at the Symposium for Hidradenitis Suppurativa Advances Meeting, November 2017. *J Invest Dermatol*. 2019;139(1):13-6.
73. Frew JW. Unravelling the complex pathogenesis of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2025;192(Supplement_1):i3-i14.
74. Shelley WB, Cahn MM. The pathogenesis of hidradenitis suppurativa in man; experimental and histologic observations. *AMA Arch Derm*. 1955;72(6):562-5.
75. Jemec GB, Hansen U. Histology of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34(6):994-9.
76. 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.
77. Fletcher JM, Moran B, Petrasca A, Smith CM. IL-17 in inflammatory skin diseases psoriasis and hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Immunol*. 2020;201(2):121-34.
78. Frew JW. Hidradenitis suppurativa is an autoinflammatory keratinization disease: A review of the clinical, histologic, and molecular evidence. *JAAD Int*. 2020;1(1):62-72.
79. 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.

80. van Straalen KR, Ma F, Tsou PS, Plazyo O, Gharaee-Kermani M, Calbet M, et al. Single-cell sequencing reveals Hippo signaling as a driver of fibrosis in hidradenitis suppurativa. *J Clin Invest.* 2024;134(3).
81. Flora A, Jepsen R, Kozera EK, Woods JA, Cains GD, Radzieta M, et al. Human dermal fibroblast subpopulations and epithelial mesenchymal transition signals in hidradenitis suppurativa tunnels are normalized by spleen tyrosine kinase antagonism in vivo. *PLoS One.* 2023;18(11):e0282763.
82. 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.
83. Frew JW, Grand D, Navrazhina K, Krueger JG. Beyond antibodies: B cells in Hidradenitis Suppurativa: Bystanders, contributors or therapeutic targets? *Exp Dermatol.* 2020;29(5):509-15.
84. 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.
85. Del Duca E, Morelli P, Bennardo L, Di Raimondo C, Nistico SP. Cytokine Pathways and Investigational Target Therapies in Hidradenitis Suppurativa. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22).
86. Sun Q, Broadaway KA, Edmiston SN, Fajgenbaum K, Miller-Fleming T, Westerkam LL, et al. Genetic Variants Associated With Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol.* 2023;159(9):930-8.
87. Kadaja M, Keyes BE, Lin M, Pasolli HA, Genander M, Polak L, et al. SOX9: a stem cell transcriptional regulator of secreted niche signaling factors. *Genes Dev.* 2014;28(4):328-41.
88. Dong JT, Chen C. Essential role of KLF5 transcription factor in cell proliferation and differentiation and its implications for human diseases. *Cell Mol Life Sci.* 2009;66(16):2691-706.
89. Chen WT, Chi CC. Association of Hidradenitis Suppurativa With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2019;155(9):1022-7.
90. Chang HC, Lin CY, Guo YC, Lu HY, Lee CY, Wu MC, et al. Association between hidradenitis suppurativa and atopic diseases: a multi-center, propensity-score-matched cohort study. *Int J Med Sci.* 2024;21(2):299-305.
91. Gudjonsson JE, Tsoi LC, Ma F, Billi AC, van Straalen KR, Vossen A, et al. Contribution of plasma cells and B cells to hidradenitis suppurativa pathogenesis. *JCI Insight.* 2020;5(19).
92. Dimitrion PM, Hamzavi I, Yin C, Loveless I, Toor J, Sulbedi K, et al. Disease associated monocytes contribute to the inflammatory milieu in hidradenitis suppurativa and have dysregulated expression of transposable elements. *The Journal of Immunology.* 2023;210(Supplement_1):72.10-72.10.
93. 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.
94. Chopra D, Arens RA, Amornpairoj W, Lowes MA, Tomic-Canic M, Strbo N, et al. Innate immunity and microbial dysbiosis in hidradenitis suppurativa - vicious cycle of chronic inflammation. *Front Immunol.* 2022;13:960488.

95. Chu CB, Yang CC, Hsueh YY, Chen PC, Hong YK, Kuo YY, et al. Aberrant expression of interleukin-17A in mast cells contributes to the pathogenesis of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2023;189(6):719-29.
96. Flora A, Jepsen R, Kozera EK, Woods JA, Cains GD, Radzieta M, et al. Mast cells are upregulated in hidradenitis suppurativa tissue, associated with epithelialized tunnels and normalized by spleen tyrosine kinase antagonism. *Exp Dermatol.* 2024;33(1):e14894.
97. Byrd AS, Carmona-Rivera C, ONeil 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).
98. Carmona-Rivera C, ONeil LJ, Patino-Martinez E, Shipman WD, Zhu C, Li QZ, et al. Autoantibodies Present in Hidradenitis Suppurativa Correlate with Disease Severity and Promote the Release of Proinflammatory Cytokines in Macrophages. *J Invest Dermatol.* 2022;142(3 Pt B):924-35.
99. 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.
100. Yao Y, Frew JW, Thomsen SF, Ring HC. Antimicrobial peptides in hidradenitis suppurativa: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2022;186(2):236-44.
101. Navrazhina K, Frew JW, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Garcet S, Krueger JG. Epithelialized tunnels are a source of inflammation in hidradenitis suppurativa. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(6):2213-24.
102. Coates M, Mariottoni P, Corcoran DL, Kirshner HF, Jaleel T, Brown DA, et al. The skin transcriptome in hidradenitis suppurativa uncovers an antimicrobial and sweat gland gene signature which has distinct overlap with wounded skin. *PLoS One.* 2019;14(5):e0216249.
103. Flora A, Pham J, Jepsen R, Frew JW. The serum proteome of pyoderma gangrenosum is more expansive than that of hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024;38(4):e348-e50.
104. Lowe MM, Cohen JN, Moss MI, Clancy S, Adler JP, Yates AE, et al. Tertiary lymphoid structures sustain cutaneous B cell activity in hidradenitis suppurativa. *JCI Insight.* 2024;9(3).
105. Collier EK, Price KN, Grogan TR, Naik HB, Shi VY, Hsiao JL. Characterizing perimenstrual flares of hidradenitis suppurativa. *Int J Womens Dermatol.* 2020;6(5):372-6.
106. Flora A, Kozera EK, Jepsen R, Gill K, Xu J, Frew JW. Baseline clinical, hormonal and molecular markers associated with clinical response to IL-23 antagonism in hidradenitis suppurativa: A prospective cohort study. *Exp Dermatol.* 2023;32(6):869-77.
107. Kimball AB, Podda M, Alavi A, Miller M, Shen YK, Li S, et al. Guselkumab for the treatment of patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: A phase 2 randomized study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(10):2098-108.

108. Kimball AB, Prens EP, Passeron T, Maverakis E, Turchin I, Beeck S, et al. Efficacy and Safety of Risankizumab for the Treatment of Hidradenitis Suppurativa: A Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(5):1099-111.
109. Sellau J, Groneberg M, Fehling H, Thye T, Hoenow S, Marggraff C, et al. Androgens predispose males to monocyte-mediated immunopathology by inducing the expression of leukocyte recruitment factor CXCL1. *Nat Commun*. 2020;11(1):3459.
110. Mintoff D, Benhadou F, Pace NP, Frew JW. Metabolic syndrome and hidradenitis suppurativa: epidemiological, molecular, and therapeutic aspects. *Int J Dermatol*. 2022;61(10):1175-86.
111. Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity*. 2022;55(1):31-55.
112. Chang MC, Eslami Z, Ennis M, Goodwin PJ. Crown-like structures in breast adipose tissue of breast cancer patients: associations with CD68 expression, obesity, metabolic factors and prognosis. *NPJ Breast Cancer*. 2021;7(1):97.
113. Kromann CB, Ibler KS, Kristiansen VB, Jemec GB. The influence of body weight on the prevalence and severity of hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol*. 2014;94(5):553-7.
114. Freysz M, Jemec G, Lipsker D. A systematic review of terms used to describe hidradenitis suppurativa. *British Journal of Dermatology*. 2015;173(5):1298-300.
115. Sabat R, Jemec GBE, Matusiak L, Kimball AB, Prens E, Wolk K. Hidradenitis suppurativa. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):18.
116. Patil S, Apurwa A, Nadkarni N, Agarwal S, Chaudhari P, Gautam M. Hidradenitis Suppurativa: Inside and Out. *Indian J Dermatol*. 2018;63(2):91-8.
117. Preda-Naumescu A, Ahmed HN, Mayo TT, Yusuf N. Hidradenitis suppurativa: pathogenesis, clinical presentation, epidemiology, and comorbid associations. *Int J Dermatol*. 2021;60(11):e449-e58.
118. Saunte DML, Jemec GBE. Hidradenitis Suppurativa: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2017;318(20):2019-32.
119. Revuz J. Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(9):985-98.
120. Canoui-Poitaine 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.
121. 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.
122. 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.
123. Cazzaniga S, Pezzolo E, Bettoli V, Abeni D, Marzano AV, Patrizi A, et al. Characterization of Hidradenitis Suppurativa Phenotypes: A Multidimensional Latent Class Analysis of the National Italian Registry IRHIS. *J Invest Dermatol*. 2021;141(5):1236-42 e1.

124. 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.
125. 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.
126. Smith SDB, Okoye GA, Sokumbi O. Histopathology of Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. *Dermatopathology (Basel)*. 2022;9(3):251-7.
127. Mendes-Bastos P, Martorell A, Bettoli V, Matos AP, Muscianisi E, Wortsman X. The use of ultrasound and magnetic resonance imaging in the management of hidradenitis suppurativa: a narrative review. *Br J Dermatol*. 2023;188(5):591-600.
128. Pink A, Anzengruber F, Navarini AA. Acne and hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2018;178(3):619-31.
129. Bassas-Vila J, Gonzalez Lama Y. Hidradenitis suppurativa and perianal Crohn disease: differential diagnosis. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107 Suppl 2:27-31.
130. Hurley H, Roenigk R, Roenigk H. *Dermatologic surgery, principles and practice*. New York: Marcel. 1989.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. Revuz J. [Modifications to the Sartorius score and instructions for evaluating the severity of suppurative hidradenitis]. *Ann Dermatol Venereol*. 2007;134(2):173-4.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. Kim Y, Lee J, Kim HS, Ko HC, Kim BS, Kim MB, et al. Review of Scoring Systems for Hidradenitis Suppurativa. *Ann Dermatol*. 2024;36(1):9-17.
139. Chiricozzi A, Falieri 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.

140. 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.
141. Tzellos T, van Straalen KR, Kyrgidis A, Alavi A, Goldfarb N, Gulliver W, et al. Development and validation of IHS4-55, an IHS4 dichotomous outcome to assess treatment effect for hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(2):395-401.
142. 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.
143. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210-6.
144. Alavi A, Anooshirvani N, Kim WB, Coutts P, Sibbald RG. Quality-of-life impairment in patients with hidradenitis suppurativa: a Canadian study. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(1):61-5.
145. Goldburg SR, Strober BE, Payette MJ. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(5):1045-58.
146. Menter A. Recognizing and managing comorbidities and complications in hidradenitis suppurativa. *Semin Cutan Med Surg*. 2014;33(3 Suppl):S54-6.
147. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
148. Tiri H, Jokelainen J, Timonen M, Tasanen K, Huilaja L. Substantially reduced life expectancy in patients with hidradenitis suppurativa: a Finnish nationwide registry study. *Br J Dermatol*. 2019;180(6):1543-4.
149. 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.
150. Garg A, Malviya N, Strunk A, Wright S, Alavi A, Alhusayen R, et al. Comorbidity screening in hidradenitis suppurativa: Evidence-based recommendations from the US and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(5):1092-101.
151. Garg A, Hundal J, Strunk A. Overall and Subgroup Prevalence of Crohn Disease Among Patients With Hidradenitis Suppurativa: A Population-Based Analysis in the United States. *JAMA Dermatol*. 2018;154(7):814-8.
152. Schneeweiss MC, Kim SC, Schneeweiss S, Rosmarin D, Merola JF. Risk of Inflammatory Arthritis After a New Diagnosis of Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol*. 2020;156(3):342-5.
153. Kimball AB, Jemec GB. Hidradenitis suppurativa: a disease primer: Springer; 2017.

154. Machado MO, Stergiopoulos V, Maes M, Kurdyak PA, Lin PY, Wang LJ, et al. Depression and Anxiety in Adults With Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2019;155(8):939-45.
155. Jalenques I, Ciortianu L, Pereira B, DIncan M, Lauron S, Rondepierre F. The prevalence and odds of anxiety and depression in children and adults with hidradenitis suppurativa: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):542-53.
156. Farzanfar D, Dowlati Y, French LE, Lowes MA, Alavi A. Inflammation: A Contributor to Depressive Comorbidity in Inflammatory Skin Disease. *Skin Pharmacol Physiol.* 2018;31(5):246-51.
157. Miller IM, McAndrew RJ, Hamzavi I. Prevalence, Risk Factors, and Comorbidities of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin.* 2016;34(1):7-16.
158. Cugno M, Borghi A, Marzano AV. PAPA, PASH and PAPASH Syndromes: Pathophysiology, Presentation and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(4):555-62.
159. Braun-Falco M, Kovnerystyy O, Lohse P, Ruzicka T. Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH)--a new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(3):409-15.
160. 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.
161. Saraceno R, Babino G, Chiricozzi A, Zangrilli A, Chimenti S. PsAPASH: a new syndrome associated with hidradenitis suppurativa with response to tumor necrosis factor inhibition. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(1):e42-4.
162. Bruzzese V. Pyoderma gangrenosum, acne conglobata, suppurative hidradenitis, and axial spondyloarthritis: efficacy of anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *J Clin Rheumatol.* 2012;18(8):413-5.
163. Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, Beraneck L, Kaplan G, Prost A. [Acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome. Results of a national survey. 85 cases]. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1987;54(3):187-96.
164. KORYÜREK ÖM, GÜNGÖR Ş. Hidradenitis Süpurativada Prognoz ve Seyir. *Türkiye Klinikleri Dermatology-Special Topics.* 2023;16(4):31-4.
165. Anderson BB, Cadogan CA, Gangadharam D. Hidradenitis suppurativa of the perineum, scrotum, and gluteal area: presentation, complications, and treatment. *J Natl Med Assoc.* 1982;74(10):999-1003.
166. Russ E, Castillo M. Lumbosacral epidural abscess due to hidradenitis suppurativa. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;178(3):770-1.
167. Wiseman MC. Hidradenitis suppurativa: a review. *Dermatol Ther.* 2004;17(1):50-4.
168. Wiltz O, Schoetz DJ, Jr., Murray JJ, Roberts PL, Collier JA, Veidenheimer MC. Perianal hidradenitis suppurativa. The Lahey Clinic experience. *Dis Colon Rectum.* 1990;33(9):731-4.

169. Lavogiez C, Delaporte E, Darras-Vercambre S, Martin De Lassalle E, Castillo C, Mirabel X, et al. Clinicopathological study of 13 cases of squamous cell carcinoma complicating hidradenitis suppurativa. *Dermatology*. 2010;220(2):147-53.
170. Gierrek M, Niemiec P, Szyluk K, Ochala-Gierrek G, Bergler-Czop B. Hidradenitis suppurativa and squamous cell carcinoma: a systematic review of the literature. *Postepy Dermatol Alergol*. 2023;40(3):350-4.
171. 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.
172. Singh R, Mohammed A, Senthilnathan A, Feldman SR, Pichardo RO. Hidradenitis suppurativa may impact clothing patterns even in patients with mild disease and symptoms: an observational study. *Br J Dermatol*. 2022;187(2):250-1.
173. Zouboulis CC, Bechara FG, Benhadou F, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Del Marmol V, et al. European S2k guidelines for hidradenitis suppurativa/acne inversa part 2: Treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2025;39(5):899-941.
174. EMRE S. Hidradenitis Süpurativa Tedavisinde Sistemik Antibiyotikler. *Türkiye Klinikleri Dermatology-Special Topics*. 2023;16(4):54-9.
175. 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.
176. Seivright JR, Villa NM, Grogan T, Parvataneni RK, Thompson AM, Shi VY, et al. Impact of Pregnancy on Hidradenitis Suppurativa Disease Course: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatology*. 2022;238(2):260-6.
177. Vossen AR, van Straalen KR, Prens EP, van der Zee HH. Menses and pregnancy affect symptoms in hidradenitis suppurativa: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):155-6.
178. Karagiannidis I, Nikolakis G, Sabat R, Zouboulis CC. Hidradenitis suppurativa/Acne inversa: an endocrine skin disorder? *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17(3):335-41.
179. Sawers RS, Randall VA, Ebling FJ. Control of hidradenitis suppurativa in women using combined antiandrogen (cyproterone acetate) and oestrogen therapy. *Br J Dermatol*. 1986;115(3):269-74.
180. Kelekci KH, Kelekci S, Yengel I, Gul S, Yilmaz B. Cyproterone acetate or drospirenone containing combined oral contraceptives plus spironolactone or cyproterone acetate for hirsutism: randomized comparison of three regimens. *J Dermatolog Treat*. 2012;23(3):177-83.
181. Scheinfeld N. Hidradenitis suppurativa: A practical review of possible medical treatments based on over 350 hidradenitis patients. *Dermatol Online J*. 2013;19(4):1.
182. Jemec GB. Hidradenitis suppurativa. *J Cutan Med Surg*. 2003;7(1):47-56.

183. Cuenca-Barrales C, Montero-Vilchez T, Sanchez-Diaz M, Martinez-Lopez A, Rodriguez-Pozo JA, Diaz-Calvillo P, et al. Intralesional Treatments in Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. *Dermatology*. 2022;238(6):1084-91.
184. Alvarez P, Garcia-Martinez FJ, Poveda I, Pascual JC. Intralesional Triamcinolone for Fistulous Tracts in Hidradenitis Suppurativa: An Uncontrolled Prospective Trial with Clinical and Ultrasonographic Follow-Up. *Dermatology*. 2020;236(1):46-51.
185. Alhusayen R, Shear NH. Scientific evidence for the use of current traditional systemic therapies in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(5 Suppl 1):S42-6.
186. Duarte B, Cunha N, Lencastre A, Cabete J. Systemic Steroids in the Management of Moderate-to-severe Hidradenitis Suppurativa. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2020;111(10):879-83.
187. Dastoli S, Nistico SP, Morrone P, Patruno C, Leo A, Citraro R, et al. Colchicine in Managing Skin Conditions: A Systematic Review. *Pharmaceutics*. 2022;14(2).
188. 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).
189. Brocard A, Dreno B. Innate immunity: a crucial target for zinc in the treatment of inflammatory dermatosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(10):1146-52.
190. Poveda I, Vilarrasa E, Martorell A, Garcia-Martinez FJ, Segura JM, Hispan P, et al. Serum Zinc Levels in Hidradenitis Suppurativa: A Case-Control Study. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(5):771-7.
191. Molinelli E, Brisigotti V, Campanati A, Sapigni C, Giacchetti A, Cota C, et al. Efficacy of oral zinc and nicotinamide as maintenance therapy for mild/moderate hidradenitis suppurativa: A controlled retrospective clinical study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(2):665-7.
192. Gupta AK, Ellis CN, Nickoloff BJ, Goldfarb MT, Ho VC, Rocher LL, et al. Oral cyclosporine in the treatment of inflammatory and noninflammatory dermatoses. A clinical and immunopathologic analysis. *Arch Dermatol*. 1990;126(3):339-50.
193. Jemec GB. Methotrexate is of limited value in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol*. 2002;27(6):528-9.
194. Kimball AB, Jemec GBE, Alavi A, Reguiat 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.
195. Zouboulis CC, Passeron T, Pariser D, Wozniak MB, Li X, Uhlmann L, et al. Secukinumab in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa based on prior biologic exposure: an efficacy and safety analysis from the SUNSHINE and SUNRISE phase III trials. *Br J Dermatol*. 2024;190(6):836-45.
196. Kimball AB, Jemec GBE, Sayed CJ, Kirby JS, Prens E, Ingram JR, et al. Efficacy and safety of bimekizumab in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (BE HEARD I and BE

- HEARD II): two 48-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase 3 trials. *Lancet*. 2024;403(10443):2504-19.
197. Glatt S, Jemec GBE, Forman S, Sayed C, Schmieder G, Weisman J, et al. Efficacy and Safety of Bimekizumab in Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: A Phase 2, Double-blind, Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2021;157(11):1279-88.
 198. van der Zee HH, de Ruiter 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.
 199. Kanni T, Argyropoulou M, Spyridopoulos T, Pistiki A, Stecher M, Dinarello CA, et al. MABp1 Targeting IL-1alpha for Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa Not Eligible for Adalimumab: A Randomized Study. *J Invest Dermatol*. 2018;138(4):795-801.
 200. 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.
 201. Montero-Vilchez T, Pozo-Roman T, Sanchez-Velicia L, Vega-Gutierrez J, Arias-Santiago S, Molina-Leyva A. Ustekinumab in the treatment of patients with hidradenitis suppurativa: multicenter case series and systematic review. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(1):348-53.
 202. Alavi A, Prens EP, Kimball AB, Frew JW, Krueger JG, Mukhopadhyay S, et al. Proof-of-concept study exploring the effect of spesolimab in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Br J Dermatol*. 2024;191(4):508-18.
 203. Liu H, Santos LL, Smith SH. Modulation of Disease-Associated Pathways in Hidradenitis Suppurativa by the Janus Kinase 1 Inhibitor Povorcitinib: Transcriptomic and Proteomic Analyses of Two Phase 2 Studies. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8).
 204. Kirby JS, Okun MM, Alavi A, Bechara FG, Zouboulis CC, Brown K, et al. Efficacy and safety of the oral Janus kinase 1 inhibitor povorcitinib (INCB054707) in patients with hidradenitis suppurativa in a phase 2, randomized, double-blind, dose-ranging, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90(3):521-9.
 205. Kozera E, Flora A, Frew JW. Real-world safety and clinical response of Janus kinase inhibitor upadacitinib in the treatment of hidradenitis suppurativa: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(6):1440-2.
 206. van der Zee HH, Prens EP, Boer J. Deroofing: a tissue-saving surgical technique for the treatment of mild to moderate hidradenitis suppurativa lesions. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(3):475-80.
 207. Mikkelsen PR, Dufour DN, Zarchi K, Jemec GB. Recurrence rate and patient satisfaction of CO2 laser evaporation of lesions in patients with hidradenitis suppurativa: a retrospective study. *Dermatol Surg*. 2015;41(2):255-60.
 208. Hazen PG, Hazen BP. Hidradenitis suppurativa: successful treatment using carbon dioxide laser excision and marsupialization. *Dermatol Surg*. 2010;36(2):208-13.

209. Ovadja ZN, Zugaj M, Jacobs W, van der Horst C, Lapid O. Recurrence Rates Following Reconstruction Strategies After Wide Excision of Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-analysis. *Dermatol Surg.* 2021;47(4):e106-e10.
210. Riddle A, Westerkam L, Feltner C, Sayed C. Current Surgical Management of Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatol Surg.* 2021;47(3):349-54.
211. Abdel Azim AA, Salem RT, Abdelghani R. Combined fractional carbon dioxide laser and long-pulsed neodymium : yttrium-aluminium-garnet (1064 nm) laser in treatment of hidradenitis suppurativa; a prospective randomized intra-individual controlled study. *Int J Dermatol.* 2018;57(9):1135-44.
212. Wilden S, Friis M, Tuettenberg A, Staubach-Renz P, Wegner J, Grabbe S, et al. Combined treatment of hidradenitis suppurativa with intense pulsed light (IPL) and radiofrequency (RF). *J Dermatolog Treat.* 2021;32(5):530-7.
213. Fabbrocini G, Franca K, Lotti T, Marasca C, Annunziata MC, Cacciapuoti S, et al. Intralesional Diode Laser 1064 nm for the Treatment of Hidradenitis Suppurativa: A Report of Twenty Patients. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6(1):31-4.
214. Molinelli E, Sapigni C, Simonetti O, Brisigotti V, Giuliadori K, Offidani A. Alexandrite laser as an adjuvant therapy in the management of mild to moderate hidradenitis suppurativa: A controlled prospective clinical study. *J Am Acad Dermatol.* 2022;87(3):674-5.
215. Reshetylo S, Narla S, Bakker C, Freeman T, Farah RS, Hamzavi IH, et al. Systematic review of photodynamic therapy for the treatment of hidradenitis suppurativa. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2023;39(1):39-50.
216. Grimstad O, Kvammen BO, Swartling C. Botulinum Toxin Type B for Hidradenitis Suppurativa: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(5):741-8.
217. 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.
218. Giamarellos-Bourboulis EJ, Argyropoulou M, Kanni T, Spyridopoulos T, Otto I, Zenker O, et al. Clinical efficacy of complement C5a inhibition by IFX-1 in hidradenitis suppurativa: an open-label single-arm trial in patients not eligible for adalimumab. *Br J Dermatol.* 2020;183(1):176-8.
219. Vossen A, van Doorn MBA, van der Zee HH, Prens EP. Apremilast for moderate hidradenitis suppurativa: Results of a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(1):80-8.
220. Braselmann S, Taylor V, Zhao H, Wang S, Sylvain C, Baluom M, et al. R406, an orally available spleen tyrosine kinase inhibitor blocks fc receptor signaling and reduces immune complex-mediated inflammation. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;319(3):998-1008.
221. Jepsen R, Edwards C, Flora A, Kozera E, Frew JW. A proof-of-concept open-label clinical trial of spleen tyrosine kinase antagonism using fostamatinib in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2023;89(4):694-702.
222. De Vita V, Melnik BC. Activated mTORC1 signaling: The common driving force of type 2 diabetes and hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(5):e121.

223. Bettuzzi T, Frumholtz L, Jachiet M, Lepelletier C, Djermane M, Cordoliani F, et al. Sirolimus as combination rescue therapy with tumor necrosis alpha inhibitors for severe, refractory hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1441-4.
224. 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.
225. Hansson GK, Robertson AK, Soderberg-Naucler C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol*. 2006;1:297-329.
226. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-26.
227. Krajewski PK, Matusiak L, Stander S, Thaci D, Szepietowski JC, Zirpel H. Risk of cardiovascular disorders in hidradenitis suppurativa patients: a large-scale, propensity-matched global retrospective cohort study. *Int J Dermatol*. 2024;63(6):799-805.
228. Golia E, Limongelli G, Natale F, Fimiani F, Maddaloni V, Pariggiano I, et al. Inflammation and cardiovascular disease: from pathogenesis to therapeutic target. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(9):435.
229. Kridin K, Valido K, Cohen JM, Cohen AD. Hidradenitis suppurativa and the risk of myocardial infarction, cerebrovascular accident, and peripheral vascular disease: a population-based study. *Arch Dermatol Res*. 2023;315(3):429-35.
230. Schrader AM, Deckers IE, van der Zee HH, Boer J, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: a retrospective study of 846 Dutch patients to identify factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(3):460-7.
231. Kaya G, Ozgen FP, Kelahmetoglu O, Su Kucuk O, Onsun N. Demographic features, clinical characteristics, and comorbid relation in hidradenitis suppurativa: a population-based study. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1499509.
232. Kokolakis G, Wolk K, Schneider-Burrus S, Kalus S, Barbus S, Gomis-Kleindienst S, et al. Delayed Diagnosis of Hidradenitis Suppurativa and Its Effect on Patients and Healthcare System. *Dermatology*. 2020;236(5):421-30.
233. 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.
234. Ozkur E, Karadag AS, Ustuner P, Aksoy B, Esme P, Caliskan E, et al. Clinical and demographic features of hidradenitis suppurativa: a multicentre study of 1221 patients with an analysis of risk factors associated with disease severity. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(3):532-40.
235. Yuksel M, Basim P. Demographic and Clinical Features of Hidradenitis Suppurativa in Turkey. *J Cutan Med Surg*. 2020;24(1):55-9.
236. Canoui-Poitaine F, Revuz JE, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Clinical characteristics of a series of 302 French patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(1):51-7.
237. Kurokawa I, Hayashi N, Japan Acne Research S. Questionnaire surveillance of hidradenitis suppurativa in Japan. *J Dermatol*. 2015;42(7):747-9.

238. Yang JH, Moon J, Kye YC, Kim KJ, Kim MN, Ro YS, et al. Demographic and clinical features of hidradenitis suppurativa in Korea. *J Dermatol.* 2018;45(12):1389-95.
239. Alpsoy E, Fettahlioglu Karaman B, Demirseren DD, Cinar SL, Kacar N, Turel Ermertcan A, et al. Clinical Features and Natural Course of Hidradenitis Suppurativa in Turkey: A Multicenter Study. *Dermatology.* 2025;241(2):162-72.
240. Naik HB, Paul M, Cohen SR, Alavi A, Suarez-Farinas M, Lowes MA. Distribution of Self-reported Hidradenitis Suppurativa Age at Onset. *JAMA Dermatol.* 2019;155(8):971-3.
241. Konig A, Lehmann C, Rompel R, Happle R. Cigarette smoking as a triggering factor of hidradenitis suppurativa. *Dermatology.* 1999;198(3):261-4.
242. Garg A, Papagermanos V, Midura M, Strunk A, Merson J. Opioid, alcohol, and cannabis misuse among patients with hidradenitis suppurativa: A population-based analysis in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(3):495-500 e1.
243. Desai N, Shah P. High burden of hospital resource utilization in patients with hidradenitis suppurativa in England: a retrospective cohort study using hospital episode statistics. *Br J Dermatol.* 2017;176(4):1048-55.
244. Phan K, Huo YR, Smith SD. Hidradenitis suppurativa and psychiatric comorbidities, suicides and substance abuse: systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med.* 2020;8(13):821.
245. Revuz JE, Canoui-Poitaine F, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(4):596-601.
246. Peterson GC, Preston A, Frieder J, Wang X, Paek SY. Analysis of Characteristics and Trends in Treatment Response of Hidradenitis Suppurativa Patients: A Southern US Cohort Study. *Dermatology.* 2020;236(5):413-20.
247. Akdogan N, Alli N, Uysal PI, Topcuoglu C, Candar T, Turhan T. Visfatin and insulin levels and cigarette smoking are independent risk factors for hidradenitis suppurativa: a case-control study. *Arch Dermatol Res.* 2018;310(10):785-93.
248. Jemec GB. The symptomatology of hidradenitis suppurativa in women. *Br J Dermatol.* 1988;119(3):345-50.
249. Okeke CAV, Williams JP, Iwuala CU, Igwe PK, Khanna R, Perry JD, et al. What's Race Got to Do With It? CRP Levels in Immune Mediated Skin Diseases: Considerations for Hidradenitis Suppurativa. *Front Immunol.* 2022;13:847050.
250. Riis PT, Soeby K, Saunte DM, Jemec GB. Patients with hidradenitis suppurativa carry a higher systemic inflammatory load than other dermatological patients. *Arch Dermatol Res.* 2015;307(10):885-9.
251. Hessam S, Sand M, Gambichler T, Bechara FG. Correlation of inflammatory serum markers with disease severity in patients with hidradenitis suppurativa (HS). *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(6):998-1005.
252. Kerkhof PLM, Khamaganova I. Sex-Specific Cardiovascular Comorbidities with Associations in Dermatologic and Rheumatic Disorders. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1065:489-509.

253. Pascual JC, Gonzalez I, Corona D, Hispan P, Ramos JM, Sanchez-Paya J, et al. Assessment of subclinical atherosclerosis in hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(7):1229-38.
254. Laclaustra M, Casasnovas JA, Fernandez-Ortiz A, Fuster V, Leon-Latre M, Jimenez-Borreguero LJ, et al. Femoral and Carotid Subclinical Atherosclerosis Association With Risk Factors and Coronary Calcium: The AWHs Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(11):1263-74.
255. Dalager S, Falk E, Kristensen IB, Paaske WP. Plaque in superficial femoral arteries indicates generalized atherosclerosis and vulnerability to coronary death: an autopsy study. *J Vasc Surg*. 2008;47(2):296-302.
256. Ngo VM, Ngo HX, Nguyen HT. Evaluating the Femoral Atherosclerotic Plaque in Psoriasis Patients and Controls: A Case-Control Study. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis*. 2024;24755303241288541.
257. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke*. 1999;30(4):841-50.